

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7642620号
(P7642620)

(45)発行日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(24)登録日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 311/05 (2006.01)

C 0 7 C 311/05

C 0 7 D 285/10 (2006.01)

C 0 7 D 285/10

C S P

C 0 7 D 285/12 (2006.01)

C 0 7 D 285/12

C 0 7 D 231/18 (2006.01)

C 0 7 D 231/18

C 0 7 D 233/42 (2006.01)

C 0 7 D 233/42

請求項の数 17 (全212頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-518190(P2022-518190)

(86)(22)出願日 令和2年9月18日(2020.9.18)

(65)公表番号 特表2022-548312(P2022-548312
A)

(43)公表日 令和4年11月17日(2022.11.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/051629

(87)国際公開番号 WO2021/055849

(87)国際公開日 令和3年3月25日(2021.3.25)

審査請求日 令和5年9月15日(2023.9.15)

(31)優先権主張番号 62/902,928

(32)優先日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 513084469

モデルナティエックス インコーポレイ
テッド
ModernaTX, Inc.
アメリカ合衆国02142マサチューセ
ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
ト325

(74)代理人 100105957

弁理士 恩田 誠

(74)代理人 100068755

弁理士 恩田 博宣

(74)代理人 100142907

弁理士 本田 淳

(74)代理人 100152489

弁理士 中村 美樹

最終頁に続く

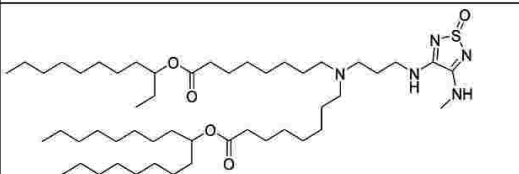
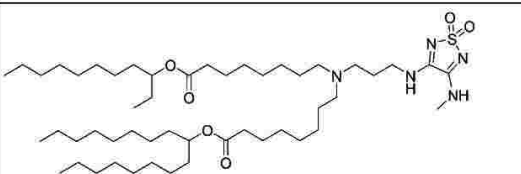
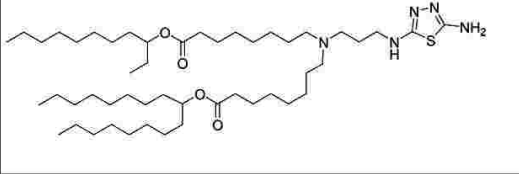
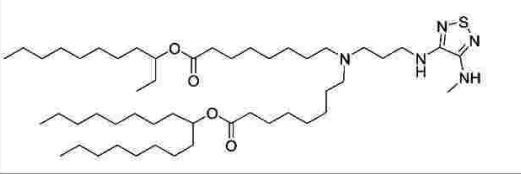
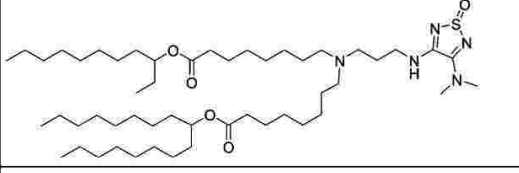
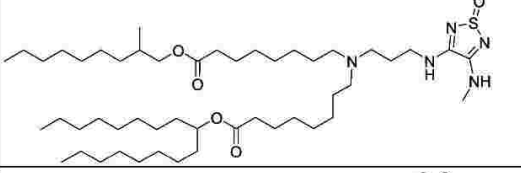
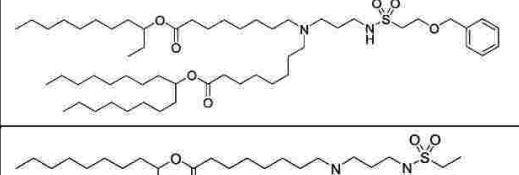
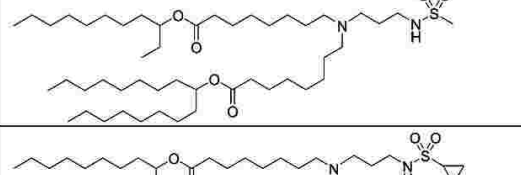
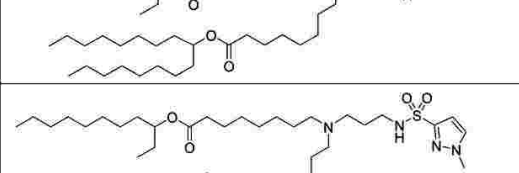
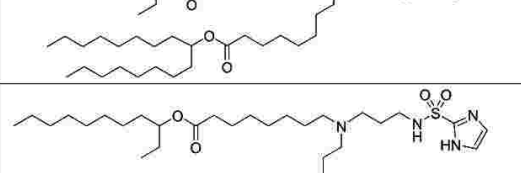
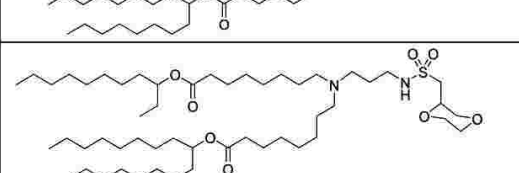
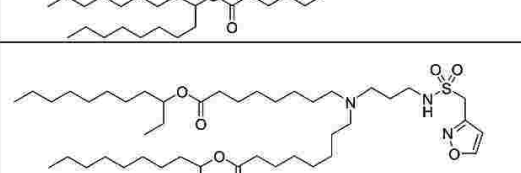
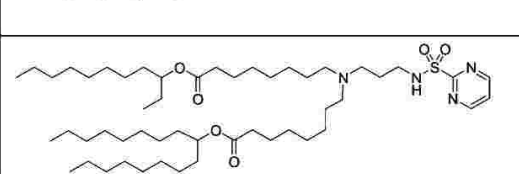
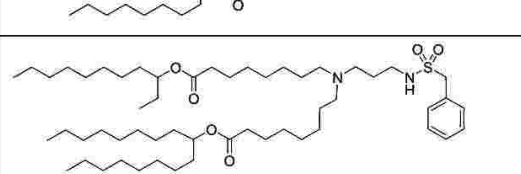
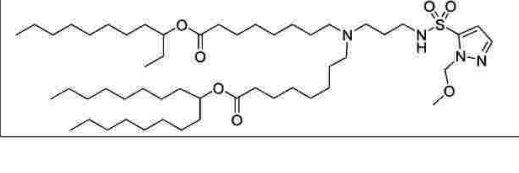
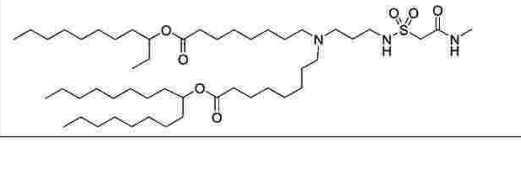
(54)【発明の名称】 治療剤の細胞内送達のための頭部基脂質化合物及び組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：

【表 1 - 1】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

請求項 1 に記載の化合物を含む、脂質ナノ粒子 (LNP)。

【請求項 3】

リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質をさらに含む、請求項 2 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 4】

40 モル%～60 モル%の前記化合物、0 モル%～20 モル%のリン脂質、30 モル%～50 モル%の構造脂質、及び 0 モル%～5 モル%の PEG 脂質を含む、請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 5】

前記リン脂質が、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DLPC)、1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC)、1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオ-オ-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 ジエテル PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (OChemSPC)、1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-*rac*-(1-グリセロール) ナトリウム塩 (DOPG)、スフィンゴミエリン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 6】

前記構造脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 7】

前記 PEG 脂質が、PEG 修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG 修飾ホスファチジン酸、PEG 修飾セラミド、PEG 修飾ジアルキルアミン、PEG 修飾ジアシルグリセロール、PEG 修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 8】

前記 PEG 脂質が、PEG_{2k}-DMG 及び PEG-1:

10

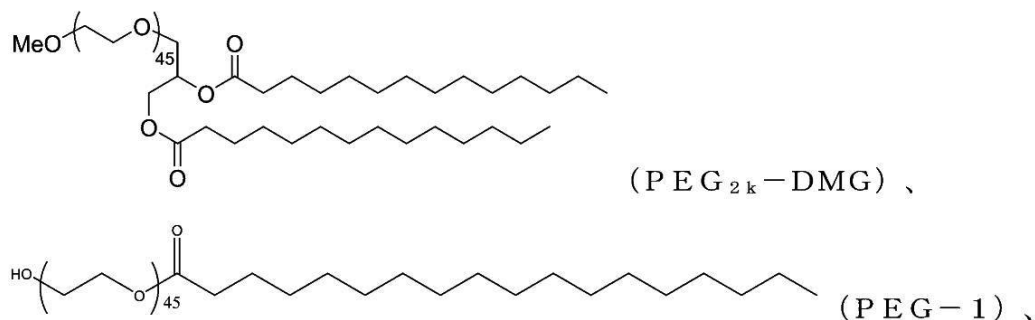
20

30

40

50

【化 1】



10

及びそれらの混合物から選択される、請求項 3 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 9】

1 つまたは複数の治療剤及び／または予防剤をさらに含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 10】

前記 1 つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、核酸である、請求項 9 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 11】

前記核酸が RNA であり、前記 RNA が、短い干渉 RNA (siRNA)、非対称干渉 RNA (aiRNA)、RNA 干渉 (RNAi) 分子、マイクロ RNA (miRNA)、アンタゴミル、アンチセンス RNA、リボザイム、ダイサー基質 RNA (dsRNA)、低分子ヘアピン RNA (shRNA)、メッセンジャー RNA (mRNA)、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 10 に記載の脂質ナノ粒子。

20

【請求項 12】

前記 RNA が、mRNA である、請求項 11 に記載の脂質ナノ粒子。

【請求項 13】

請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子及び医薬的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

治療剤及び／または予防剤を対象内の細胞に送達するための医薬組成物であって、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子を含む、医薬組成物。

30

【請求項 15】

治療剤及び／または予防剤を対象の器官に特異的に送達するための医薬組成物であって、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

対象となるポリペプチドを対象内の細胞において生成するための医薬組成物であって、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行うための医薬組成物であって、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の脂質ナノ粒子を含む、医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2019年9月19日に提出された米国仮出願第 62 / 902, 928 号（この全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に対して優先権及びその利益を主張する。

【0002】

本開示は、哺乳動物細胞または器官において、1 つまたは複数の治療薬及び／または予

50

防薬を哺乳動物細胞もしくは器官に送達するため及び／またはポリペプチドを哺乳動物細胞もしくは器官内で生成するための脂質ナノ粒子組成物を伴う、新規化合物、かかる化合物を含む組成物、及び方法を提供する。新規脂質に加えて、本開示の脂質ナノ粒子組成物は、1つまたは複数のカチオン性脂質及び／またはイオン化可能アミノ脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、PEG脂質、構造脂質、及び／または治療薬及び／または予防薬を、特定の割合で含み得る。

【背景技術】

【0003】

小分子薬、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質の効果的な標的化送達は、継続的な医療課題を代表する。特に、細胞への核酸の送達は、かかる種が相対的に不安定であり、細胞透過性が低いために困難である。ゆえに、細胞への核酸などの治療薬及び／または予防薬の送達を容易にするための方法及び組成物を開発する必要性が存在する。

10

【0004】

脂質含有ナノ粒子組成物、リポソーム、及びリポプレックスは、細胞及び／または細胞内区画への小分子薬、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質の輸送ビヒクルとして、有効性が実証されている。かかる組成物には、一般に、1つまたは複数の「カチオン性」脂質及び／またはアミノ（イオン化可能）脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、構造脂質（例えば、ステロール）、及び／またはポリエチレングリコールを含有する脂質（PEG脂質）が含まれる。カチオン性脂質及び／またはイオン化可能脂質には、例えば、容易にプロトン化することができるアミン含有脂質が含まれる。様々なかかる脂質含有ナノ粒子組成物が実証されているが、安全性、有効性、及び特異性における改善は未だ不十分である。

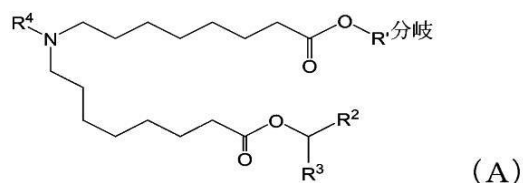
20

【発明の概要】

【0005】

いくつかの態様では、本開示は、式（A）：

【化1】

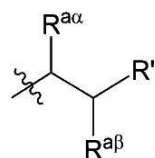


30

の化合物もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体に関連し、式中：

R^{分岐}は、

【化2】



40

であり；

【化3】



は、結合点を示し；

式中、R^{aα}及びR^{aβ}はそれぞれ、H及びC₁₋₂アルキルからなる群から独立して選

50

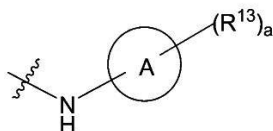
択され、 $R^{a\alpha}$ 及び $R^{a\beta}$ のうちの少なくとも1つは、 C_1 または C_2 アルキルであり；

R' は、 G_{1-8} アルキル及び C_{2-18} アルケニルからなる群から選択され；

R^2 及び R^3 はそれぞれ、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nQ$ であり、 n は、1、2、3、4、及び5から選択され、 Q は、 $-NR(S(O)(NR))R^{SX}$ 、 $-NRS(O)_2NRR^{SX}$ 、 $-NRC(S)R^{SX}$ 、 $-NRC(O)R^{SX}$ 、 $-NRP(O)(OR^P)R^P$ 、 $-NRS(O)_2R^{SX}$ 、 $-NC(R)=R^{11}$ 、 $-NC(=NR^{15})R^{11}$ 、 $-NRC(C(O)NR^{14}R^{14})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14}$ 、 $-NC(R)=NS(O)_2R^{SX}$ 、 $-S(O)_2NRR^{SX}$ 、及び

【化4】



から選択され、 A は、 N 、 O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環であり； p は、0、1、2、3、または4であり； a は、1、2、3、4、または5であり；

【化5】



は、結合点を示し；

各 R は、 H 及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{SX} は、 C_3-8 炭素環、 N 、 O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)_2(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)NR^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)_2NR^{SX1}$ 、及び $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ から選択され、炭素環及び複素環は、 OH 、オキソ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^P 及び $R^{P'}$ はそれぞれ、 H 、 G_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルから独立して選択され；

R^{SX1} は、 C_{1-3} アルキル、 $NR^{14}R^{14'}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 G_{3-8} 炭素環、ならびに N 、 O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環から選択され、炭素環及び複素環はそれぞれ、オキソ、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $(C_{1-3}$ アルコキシ) $-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、及び NH_2 から選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^{11} は、 C_3-6 炭素環ならびに N 、 O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環からなる群から選択され、炭素環及び複素環はそれぞれ、1つまたは複数の R^{13} で任意に置換され；

各 R^{13} は、 OH 、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 CN 、及び NO_2 からなる群から独立して選択され； C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルは、 C_{1-6} アルコキシで任意に置換され；

R^{14} 及び $R^{14'}$ はそれぞれ、 H 、 OH 、 G_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され；

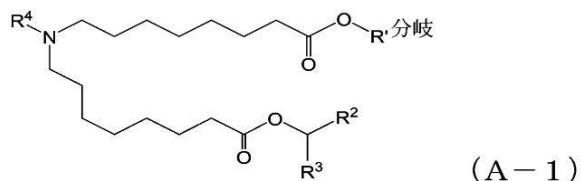
R^{15} は、 H または OH であり；

p_1 は、1、2、3、4、及び5から選択され；
 p_2 は、1、2、3、4、及び5から選択される。

【0006】

いくつかの態様では、本開示は、式（A-1）：

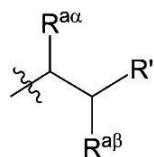
【化6】



10

の化合物もしくはそのN-オキシド、
 またはその塩もしくは異性体に関連し、式中：
 R' 分岐は、

【化7】



20

であり；

【化8】



は、結合点を示し；

式中、 $R^a\alpha$ 及び $R^a\beta$ はそれぞれ、H 及び C_{1-2} アルキルからなる群から独立して選択され、 $R^a\alpha$ 及び $R^a\beta$ のうちの少なくとも1つは、 C_1 または C_2 アルキルであり；

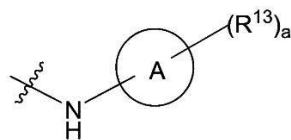
30

R' は、 C_{1-18} アルキル及び C_{2-18} アルケニルからなる群から選択され；

R^2 及び R^3 はそれぞれ、 C_{1-14} アルキル及び C_{2-14} アルケニルからなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-(CH_2)_nQ$ であり、 n は、1、2、3、4、及び5から独立して選択され、 Q は、 $NRS(O)_2R^{SX}$ 及び

【化9】



40

から選択され、A は、N、O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環であり；a は、1、2、3、または4であり；

【化10】



は、結合点を示し；

R は、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され；

R^{SX} は、 C_{3-8} 炭素環、N、O 及び S から選択される1個または複数のヘテロ原子を

50

含有する3～14員複素環、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、(C_{1-3} アルコキシ) C_{1-3} アルキル、 $(CH_2)_{p_1}O(CH_2)_{p_2}R^{SX1}$ 、及び $(CH_2)_{p_1}R^{SX1}$ から選択され、炭素環及び複素環は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、及び(C_{1-3} アルコキシ) C_{1-3} アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^{SX1} は、 $C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 G_{8-8} 炭素環、ならびにN、O及びSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3～14員複素環から選択され、炭素環及び複素環はそれぞれ、オキソ、ハロ、 C_{1-3} アルキル、(C_{1-3} アルコキシ) C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、及び NH_2 から選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^{13} は、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

R^{14} 及び $R^{14'}$ はそれぞれ、H及び G_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され；

p_1 は、1、2、3、4、及び5から選択され；

p_2 は、1、2、3、4、及び5から選択される。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本開示は、新規脂質及び新規脂質を含む脂質脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に関する。本開示はまた、治療薬及び／または予防薬を哺乳動物細胞に送達する、治療薬及び／または予防薬を哺乳動物器官に特異的に送達する、対象となるポリペプチドを哺乳動物細胞内で生成する、他の脂質を含むLNPと比較して改善したレベルのタンパク質を哺乳動物細胞内で生成する、ならびに疾患または障害の処置を、それを必要とする哺乳動物において行う方法も提供する。例えば、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法は、mRNAを含むナノ粒子を、哺乳動物細胞と接触させることを伴い、それにより、mRNAが翻訳されて対象となるポリペプチドを生成し得る。治療薬及び／または予防薬を哺乳動物細胞または器官に送達する方法は、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物の対象への投与を伴う場合があり、ここで投与は、細胞または器官を組成物と接触させることを伴い、それにより治療薬及び／または予防薬が細胞または器官に送達される。かかる送達方法は、*in vitro*または*in vivo*であることができる。

【0008】

本開示は、中心アミン部分及び少なくとも1つの生分解性基を含む脂質を提供する。本明細書に記載の脂質は、治療薬及び／または予防薬の哺乳動物細胞または器官への送達のために脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）において有利に使用され得る。例えば、本明細書に記載の脂質は、免疫原性をほとんどまたは全く有さない。例えば、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の脂質化合物は、参照脂質（例えば、MC3、KC2、またはDLiNDMA）と比較して、免疫原性が低い。例えば、本明細書に開示する脂質及び治療剤または予防剤を含む製剤は、参照脂質（例えば、MC3、KC2、またはDLiNDMA）及び同じ治療剤または予防剤を含む対応する製剤と比較して、治療指数が増加している。

【0009】

いくつかの態様では、本開示は、式(I)：

10

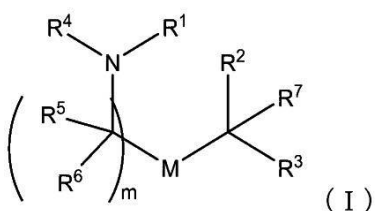
20

30

40

50

【化 1 1】



の化合物もしくはそのN-オキシド、

10

またはその塩もしくは異性体に関連し、式中：

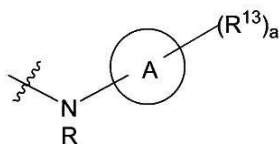
R^1 は、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*M'R^*$ からなる群から選択され；

R^2 及び R^3 は、H、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から独立して選択されるか、または R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と一緒に、複素環もしくは炭素環を形成し；

R^4 は、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び $-C(O)NQR$ からなる群から選択され、Qは、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $NC(=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

20

【化 1 2】



から選択され、Aは、

C_{6-10} アリールまたは複素環であり；

各oは、1、2、3、及び4から独立して選択され；pは、0、1、2、3、または4であり；aは、1、2、3、または4であり；各nは、1、2、3、4、及び5から独立して選択され；

30

各 R^5 は、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

各 R^6 は、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

M及びM'は、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され、M'は、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、zは、1、2、3、または4であり；

40

R^7 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され；

R^{11} は、 C_{3-6} 炭素環及び複素環からなる群から選択され、 C_{3-6} 炭素環及び複素環はそれぞれ、1つまたは複数の R^{13} で任意に置換され；

R^{12} は、H、OH、 C_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択さ

50

れ；

各 R^{13} は、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

各 R^{14} は、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 $R^{14'}$ は、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

R^{15} は、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R は、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R' は、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び H からなる群から独立して選択され；

各 R^M は、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R'' は、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 $R^{*''}$ は、 C_{1-15} アルキル及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され；

各 R^* は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R^{**} は、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から独立して選択され；

各 Y は、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり；

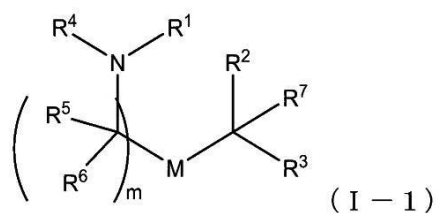
各 q は、1、2、及び 3 から独立して選択され；

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される。

【0010】

いくつかの態様では、本開示は、式 (I-1)：

【化13】



の化合物もしくはその N-オキシド、

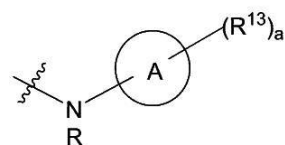
またはその塩もしくは異性体に関連し、式中：

R^1 は、 $R''M'R'$ であり、 R' は、分岐 C_{8-18} アルキルであり；

R^2 及び R^3 はそれぞれ、H、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から独立して選択されるか、または R^2 及び R^3 は、それらが結合する原子と一緒に、複素環もしくは炭素環を形成し；

R^4 は、 $-(CH_2)_nQ$ であり、Q は、

【化14】



であり、Aは、 C_{6-10} アリールまたは複素環であり；aは、1、2、3、または4であり；各nは、1、2、3、4、及び5から独立して選択され；

各 R^5 は、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

各 R^6 は、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

M及びM'はそれぞれ、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され、M''は、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、zは、1、2、3、または4であり；

R^7 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され；

各 R^{13} は、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

各 R^M は、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R'' は、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 $R^{*''}$ は、 C_{1-15} アルキル及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され；

各 R^* は、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R^{**} は、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から独立して選択され；

各Yは、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり；

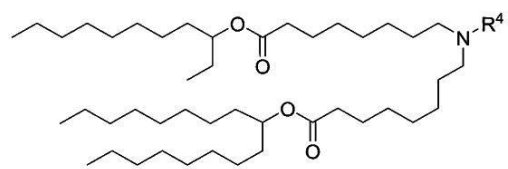
mは、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択され；

各qは、1、2、及び3から独立して選択される。

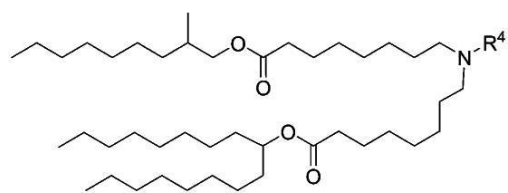
【0011】

いくつかの実施形態では、式(I)、(I-1)、(A)、または(A-1)の化合物は、以下の構造：

【化15】



(A-1 a)



(A-1 b)

のうちの1つを有する。

【0012】

式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)のいずれか1つの化合物は、該当する場合、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含む。

【0013】

いくつかの実施形態では、 M_1 は、 M' である。

【0014】

いくつかの実施形態では、 M 及び M' は、独立して、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ である。

【0015】

いくつかの実施形態では、 M 及び M' の少なくとも1つは、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ である。

10

【0016】

ある特定の実施形態では、 M 及び M' の少なくとも1つは、 $-OC(O)-$ である。

【0017】

ある特定の実施形態では、 M は、 $-OC(O)-$ であり、 M' は、 $-C(O)O-$ である。いくつかの実施形態では、 M は、 $-C(O)O-$ であり、 M' は、 $-OC(O)-$ である。ある特定の実施形態では、 M 及び M' はそれぞれ、 $-OC(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 M 及び M' はそれぞれ、 $-C(O)O-$ である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 l は、1、3、または5である。いくつかの実施形態では、 l は、1、3、または4である。いくつかの実施形態では、 l は、5である。

20

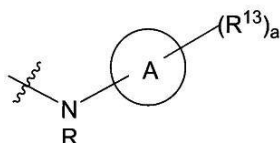
【0019】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-(CH_2)_nQ$ である。

【0020】

いくつかの実施形態では、 Q は、

【化16】



30

である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 Q は、 $NRS(O)_2R^{SX}$ である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル)アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択される。

40

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、 C_{1-6} アルコキシルで置換された C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルから選択される。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、 C_{1-3} -アルキルである。

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^{SX} は、 $(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 及び $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ から選択される。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、 C_{2-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びC

50

(O) $NR^{14}R^{14}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{X1} は、炭素環及び複素環から選択され、炭素環及び複素環はそれぞれ、1つまたは複数の R^{13} で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、 C_{2-3} アルケニル、 $C(O)NR^{14}R^{14}$ 、及び複素環から選択され、複素環は、1つまたは複数の R^{13} で任意に置換される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、 C_{6-10} アリールである。いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、フェニルである。

【0028】

いくつかの実施形態では、 R^{SX} は、 $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{SX} は、 $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ であり、 $p1$ は、1 である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{SX} は、 $(CH_2)R^{SX1}$ である。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、複素環である。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、4～12 員ヘテロシクロアルキルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、1, 4-ジオキサソール-2-イルである。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、5 員または 6 員ヘテロアリールである。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^{SX1} は、イソオキサゾール-3-イルである。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^{SX} は、4～12 員ヘテロシクロアルキルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 $p1$ は、1 または 2 である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 $p2$ は、1 である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 n は、2 である。

30

【0038】

いくつかの実施形態では、 n は、3 である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 n は、4 である。

【0040】

いくつかの実施形態では、 A は、 C_{6-10} アリールである。いくつかの実施形態では、 A は、フェニルである。

【0041】

いくつかの実施形態では、 A は、複素環である。

【0042】

いくつかの実施形態では、 A は、1, 2, 5-チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、1, 2-ジヒドロピリダジン、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピラゾール、2, 5-ジヒドロフラン、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-チアジアジン、2, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、及び 2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾールから選択される。

40

【0043】

いくつかの実施形態では、 A は、7-Hプリン、9-Hプリン、インドール、及びインダゾールから選択される。

【0044】

50

いくつかの実施形態では、Aは、4～12員ヘテロシクロアルキルである。

【0045】

いくつかの実施形態では、Aは、5員または6員ヘテロアリアルである。

【0046】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、オキソである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、オキソである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、オキソである。

【0047】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 NH_2 である。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、 NH_2 である。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 NH_2 である。

【0048】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 C_{1-6} アルキルアミノである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキルアミノである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキルアミノである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、メチルアミノである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、メチルアミノである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、メチルアミノである。

【0049】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、メチルである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、メチルである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、メチルである。

【0050】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 C_{1-6} アルコキシルである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルコキシルである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 C_{1-6} アルコキシルである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、メトキシルである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、メトキシルである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、メトキシルである。

【0051】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、ハロである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、ハロである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、ハロである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、フルオロである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、フルオロである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、フルオロである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、クロロである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、クロロである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、クロロである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、ブロモである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、ブロモである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、ブロモである。例えば、いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、ヨードである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、ヨードである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、ヨードである。

【0052】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、CNである。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、CNである。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、CNである。

【0053】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 NO_2 である。いくつかの実施形態では、2

10

20

30

40

50

つの R^{13} はそれぞれ、 NO_2 である。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 NO_2 である。

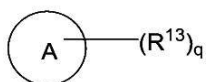
【0054】

いくつかの実施形態では、1つの R^{13} は、 $C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態では、2つの R^{13} はそれぞれ、 $C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態では、3つの R^{13} はそれぞれ、 $C(O)NH_2$ である。

【0055】

いくつかの実施形態では、

【化17】



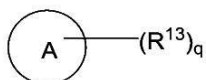
10

は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、またはハロから選択される1つまたは複数の基で任意に置換されている。

20

いくつかの実施形態では、

【化18】



は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、2-オキソ-2, 5-ジヒドロフラン-3-カルボニトリル、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-チアジアジン1, 1-ジオキシド、1, 5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン、1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン、N-メチル-1, 2, 5-チアジアゾール-3-アミン、3-(メチルアミノ)-1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、3-(ジメチルアミノ)-1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン、3-ニトロ-1H-ピロール、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択される。

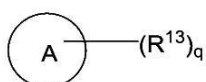
30

40

【0056】

いくつかの実施形態では、

【化19】



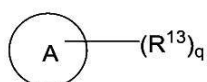
50

は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキルで置換されている。

【0057】

いくつかの実施形態では、

【化20】

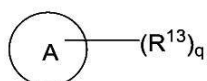


は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキルアミノで置換されている。

【0058】

いくつかの実施形態では、

【化21】

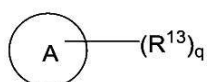


は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、ハロで置換されている。

【0059】

いくつかの実施形態では、

【化22】



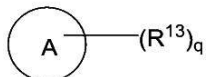
は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジ

オン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルキルアミノで置換されている。

【0060】

いくつかの実施形態では、

【化23】

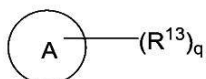


は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキル及びハロで置換されている。

【0061】

いくつかの実施形態では、

【化24】



は、1, 2, 5-チアジアゾール1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド、1H-ピロール-2, 5-ジオン、1, 2-ジヒドロピリダジン-3, 6-ジオン、イミダゾリジン-2, 5-ジオン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2, 5-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジオン、ピリミジン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキルアミノ及びハロで置換されている。

【0062】

いくつかの実施形態では、R²及びR³は、独立して、C₃₋₁₄アルキルまたはC₃₋₁₄アルケニルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、1つのR¹²は、Hであり、1つのR¹²は、C₁₋₃アルキルまたはC₂₋₃アルケニルである。いくつかの実施形態では、各R¹²は、C₁₋₃アルキルまたはC₂₋₃アルケニルである。いくつかの実施形態では、各R¹²は、C₁₋₃アルキル（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）である。例えば、1つのR¹²は、メチルであり、1つのR¹²は、エチルまたはプロピルである。例えば、1つのR¹²は、エチルであり、1つのR¹²は、メチルまたはプロピルである。例えば、1つのR¹²は、プロピルであり、1つのR¹²は、メチルまたはエチルである。例えば、各R¹²は、メチル

である。例えば、各 R^{12} は、エチルである。例えば、各 R^{12} は、プロピルである。

【0064】

いくつかの実施形態では、1つの R^{12} は、Hであり、1つの R^{12} は、OHである。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、OHである。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R' は、 G_4 アルキル及び C_4 アルケニルから選択される。ある特定の実施形態では、 R' は、 G_5 アルキル及び C_5 アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_6 アルキル及び C_6 アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_7 アルキル及び C_7 アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_9 アルキル及び C_9 アルケニルから選択される。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R' は、 G_4 アルキル、 C_4 アルケニル、 C_5 アルキル、 C_5 アルケニル、 C_6 アルキル、 C_6 アルケニル、 C_7 アルキル、 C_7 アルケニル、 C_9 アルキル、 C_9 アルケニル、 C_{11} アルキル、 C_{11} アルケニル、 C_{17} アルキル、 C_{17} アルケニル、 C_{18} アルキル、及び C_{18} アルケニルから選択され、これらはそれぞれ、直鎖または分岐鎖のいずれかである。

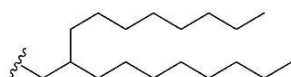
【0067】

いくつかの実施形態では、 R' は、 G_4 アルキルまたは C_4 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_5 アルキルまたは C_5 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_6 アルキルまたは C_6 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 C_7 アルキルまたは C_7 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_8 アルキルまたは C_8 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_9 アルキルまたは C_9 アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_{10} アルキルまたは C_{10} アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R' は、 G_{11} アルキルまたは C_{11} アルケニルである。

【0068】

他の実施形態では、 R' は、 G_{11} アルキル及び C_{11} アルケニルから選択される。他の実施形態では、 R' は、 G_{12} アルキル、 C_{12} アルケニル、 C_{13} アルキル、 C_{13} アルケニル、 C_{14} アルキル、 C_{14} アルケニル、 C_{15} アルキル、 C_{15} アルケニル、 C_{16} アルキル、 C_{16} アルケニル、 C_{17} アルキル、 C_{17} アルケニル、 C_{18} アルキル、及び C_{18} アルケニルから選択される。ある特定の実施形態では、 R' は、直鎖 G_{4-18} アルキルまたは C_{4-18} アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R' は、分岐している（例えば、デカン-2-イル、ウンデカン-3-イル、ドデカン-4-イル、トリデカン-5-イル、テトラデカン-6-イル、2-メチルウンデカン-3-イル、2-メチルデカン-2-イル、3-メチルウンデカン-3-イル、4-メチルドデカン-4-イルまたはヘプタデカ-9-イル）。ある特定の実施形態では、 R' は、

【化25】



である。

【0069】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、Hである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、Hである。ある特定のかかる実施形態では、各 R^5 及び各 R^6 は、Hである。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hである。他の実施形態では、 R^7 は、 C_{1-3} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、または i -プロピル）である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、独立して、 C_{5-14} アルキルまたは C_{5-14} アルケニルである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、同じである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_8 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_2 アルキルである。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_4 アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_5 アルキルである。他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^3 は、 C_7 アルキルである。

【0073】

他の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、異なる。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_8 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-7} (例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、または C_7 アルキル) または C_9 アルキルである。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_2 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_4 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_5 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_7 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_9 アルキルである。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^3 は、 H である。

20

【0076】

ある特定の実施形態では、 R^2 は、 H である。

【0077】

いくつかの実施形態では、 m は、5、6、7、8、または9である。いくつかの実施形態では、 m は、5、7、または9である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、5である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、7である。例えば、いくつかの実施形態では、 m は、9である。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R は、 H である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R は、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換された C_{1-3} アルキルであり、例えば、 R は、((ジメチルアミノ)エチル)アミノである。

30

【0080】

いくつかの実施形態では、 R は、 C_{1-3} アルコキシル、アミノ、及び $C_1 \sim C_3$ ジアルキルアミノからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキルである。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R は、非置換 C_{1-3} アルキルまたは非置換 C_{2-3} アルケニルである。

40

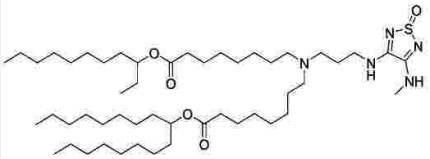
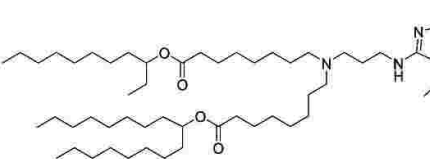
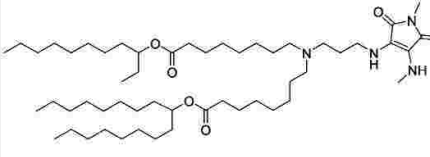
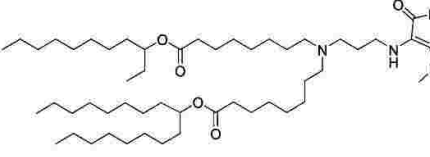
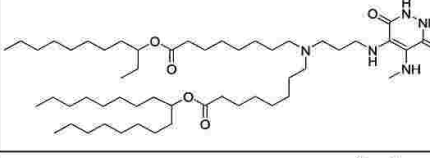
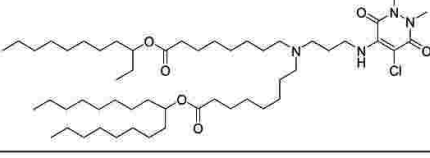
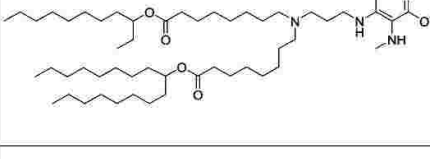
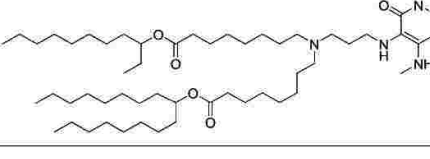
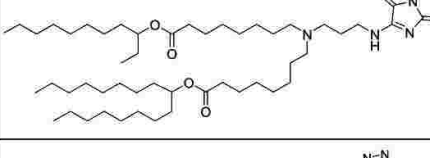
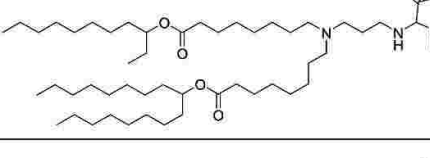
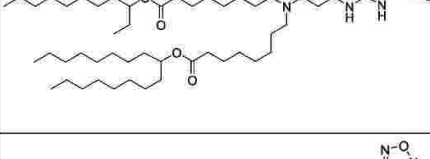
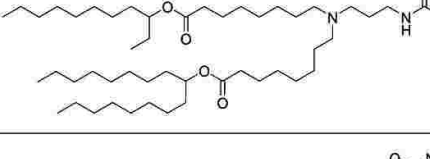
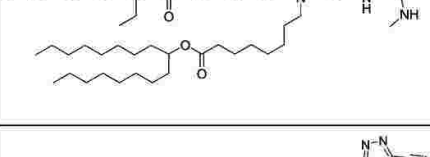
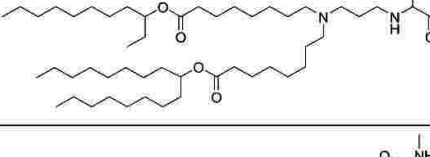
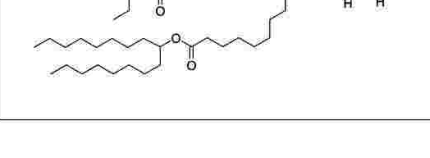
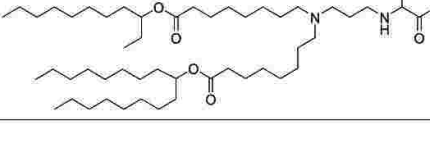
【0082】

いくつかの実施形態では、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物は、表1から選択される。

50

【表 1 - 1】

表 1 : アミノ脂質

Cpd	構造	Cpd	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

10

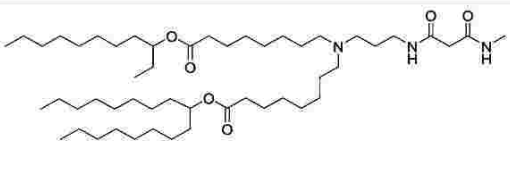
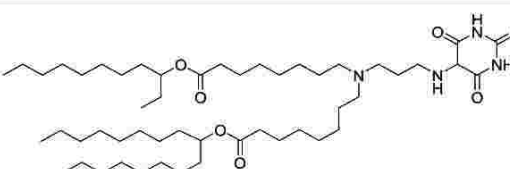
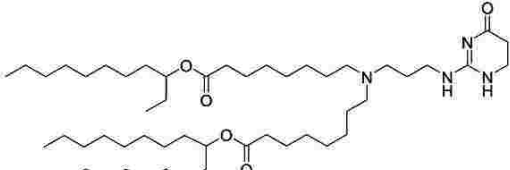
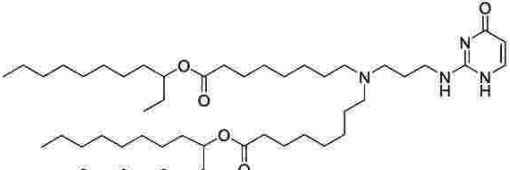
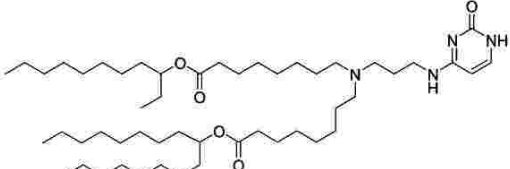
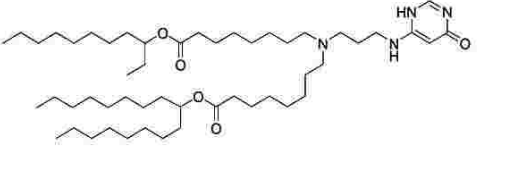
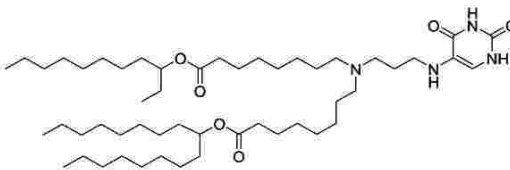
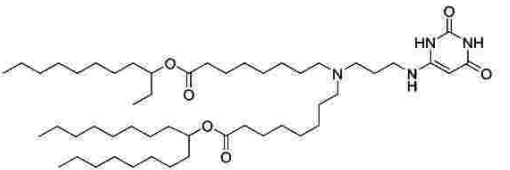
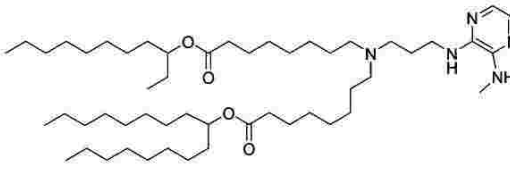
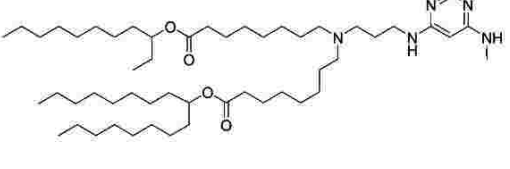
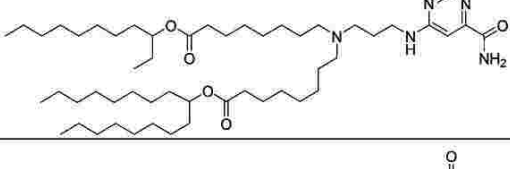
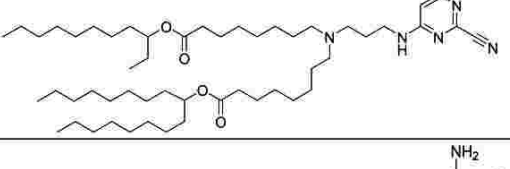
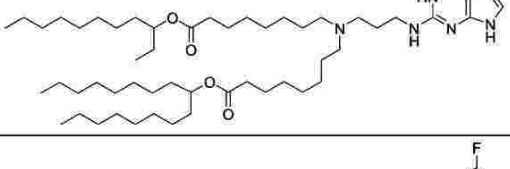
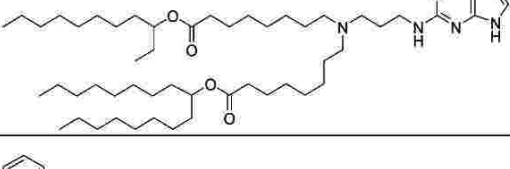
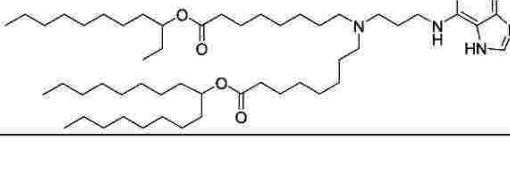
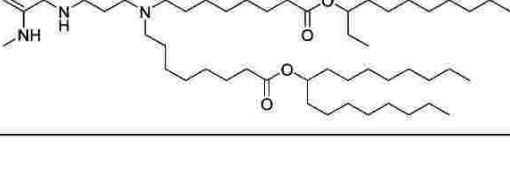
20

30

40

50

【表 1 - 2】

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

10

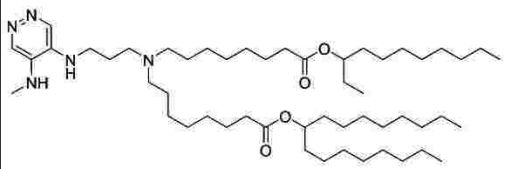
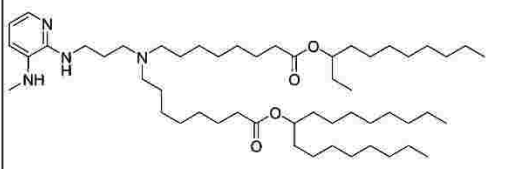
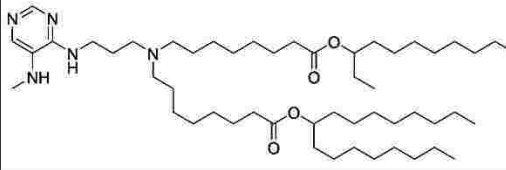
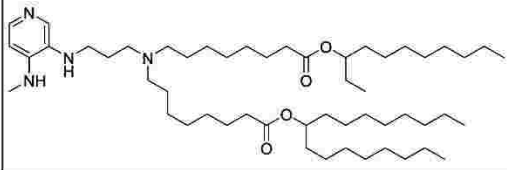
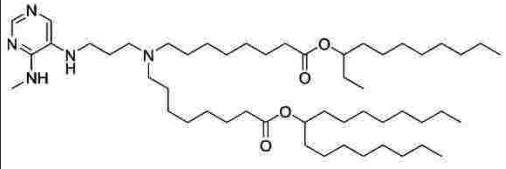
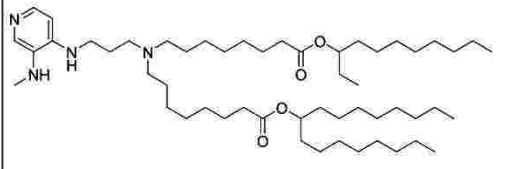
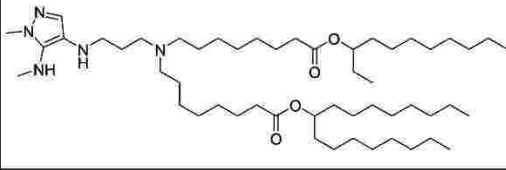
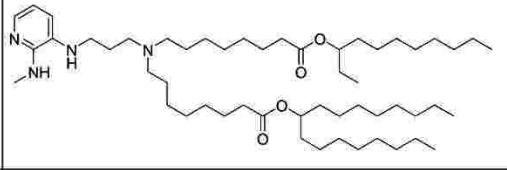
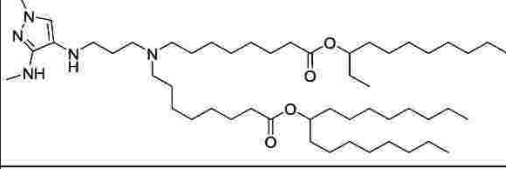
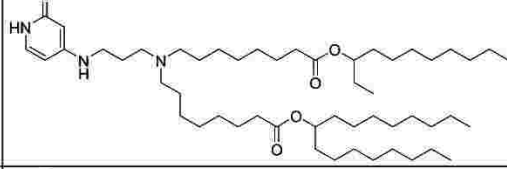
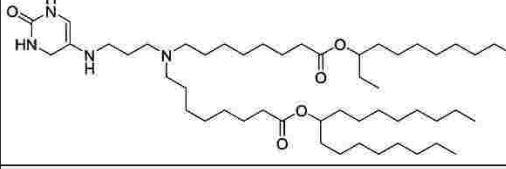
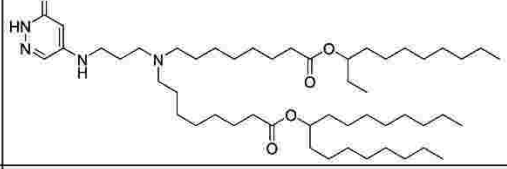
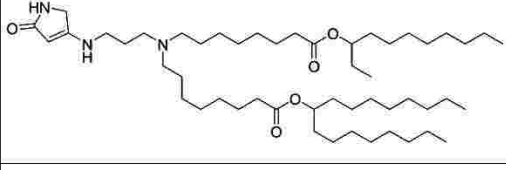
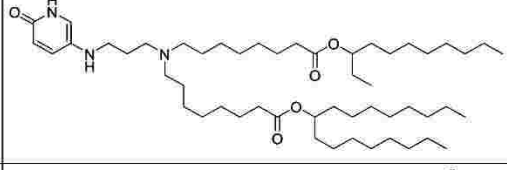
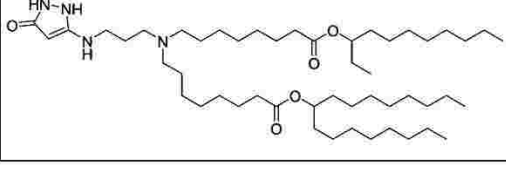
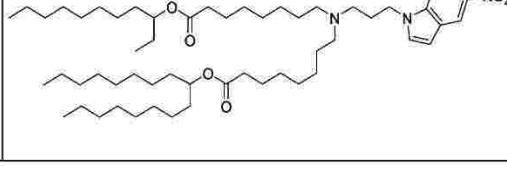
20

30

40

50

【表 1 - 3】

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

10

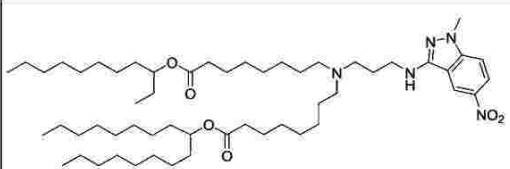
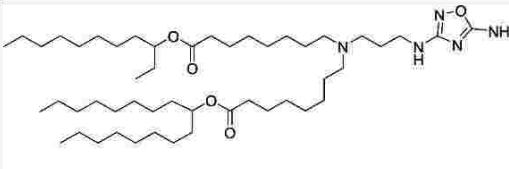
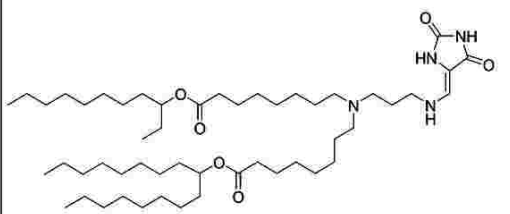
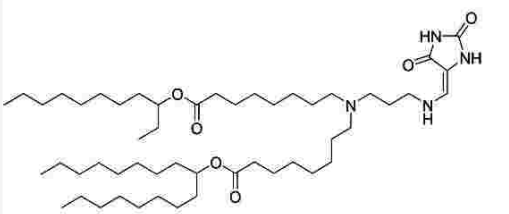
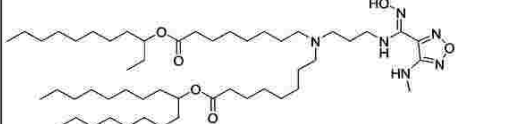
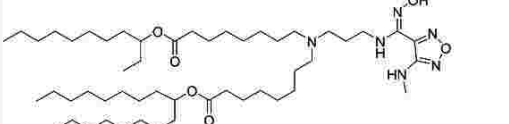
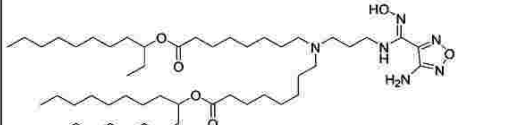
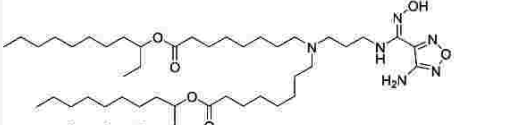
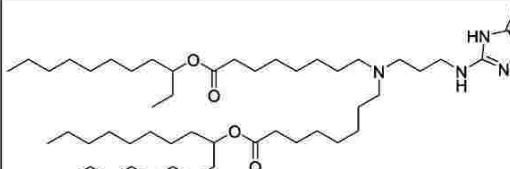
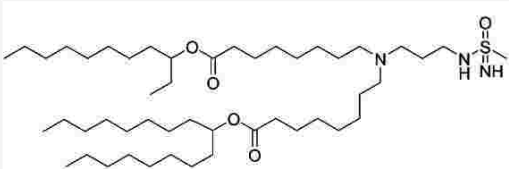
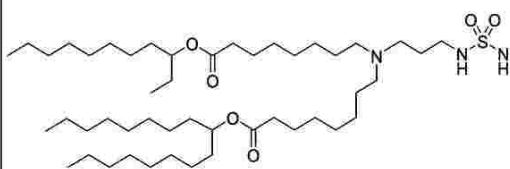
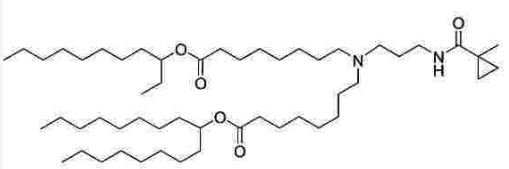
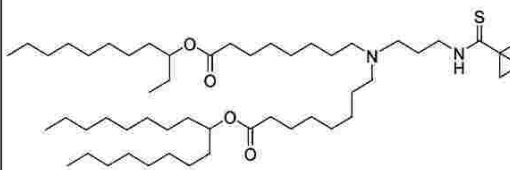
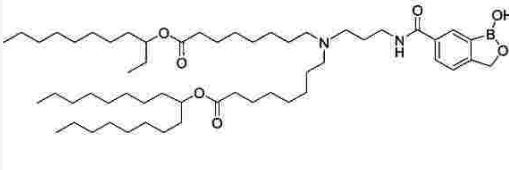
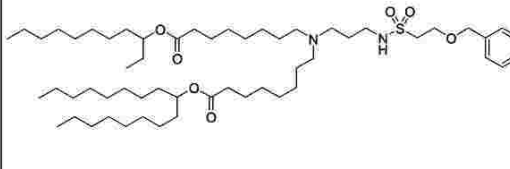
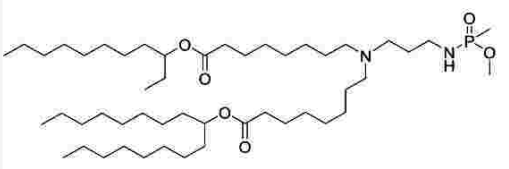
20

30

40

50

【表 1 - 4】

49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

10

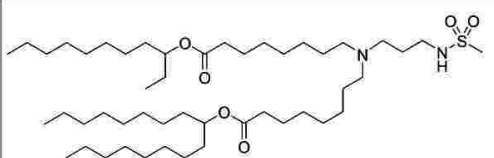
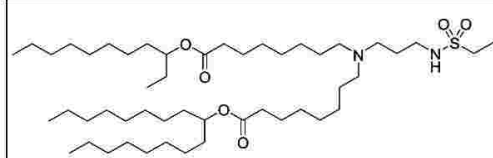
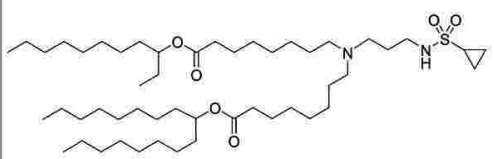
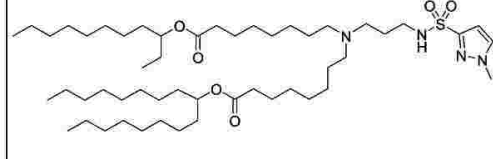
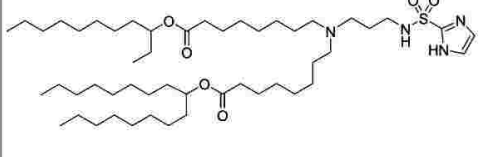
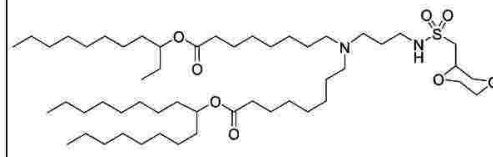
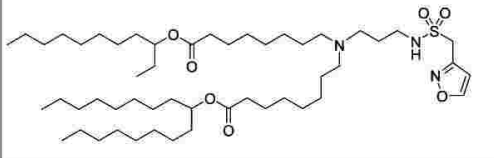
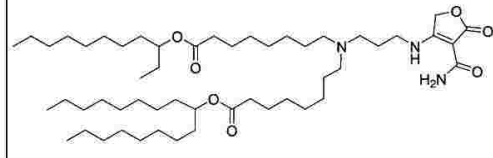
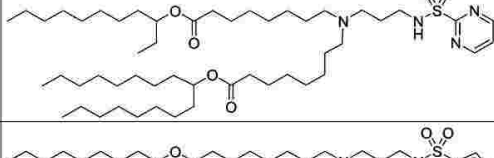
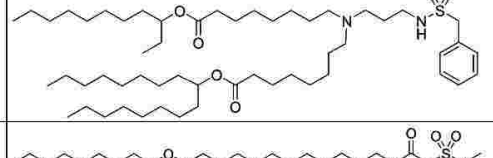
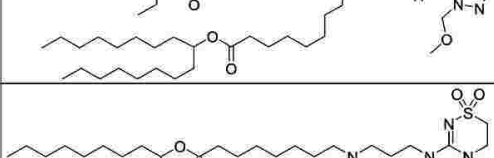
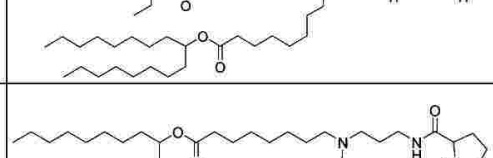
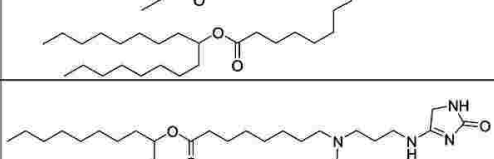
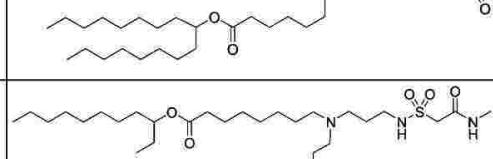
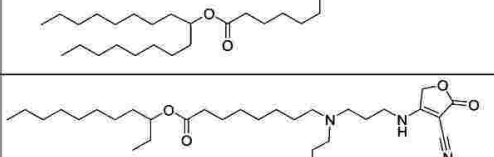
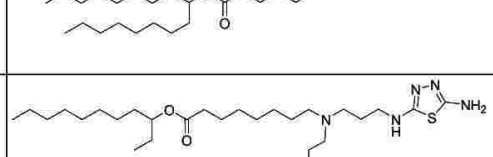
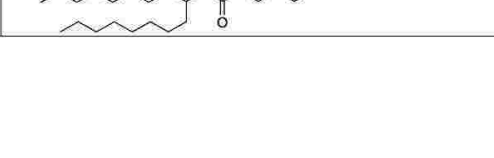
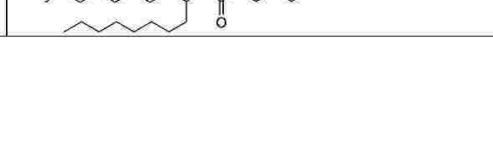
20

30

40

50

【表 1 - 5】

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

10

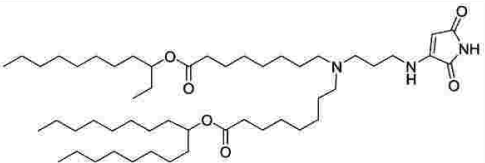
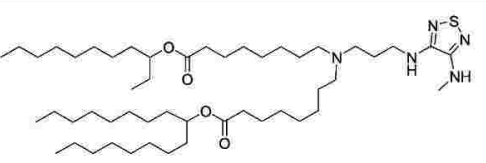
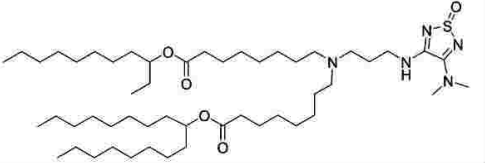
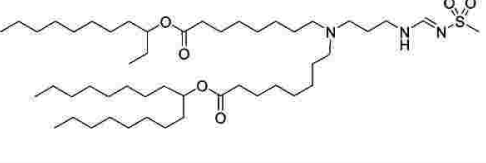
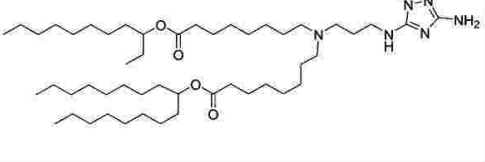
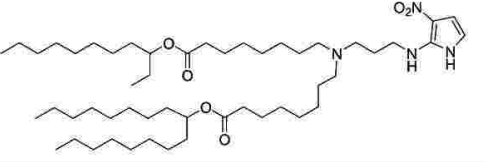
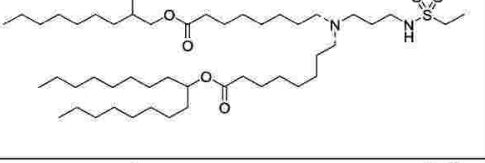
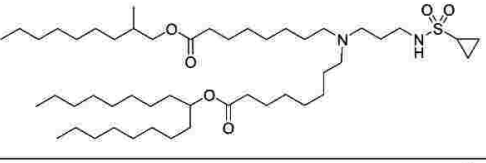
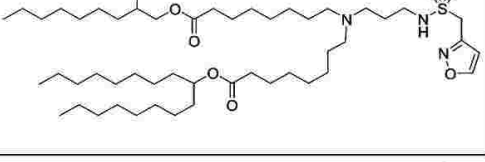
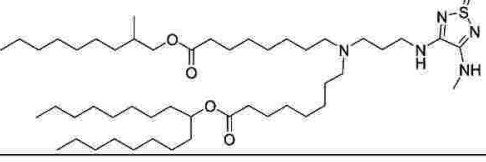
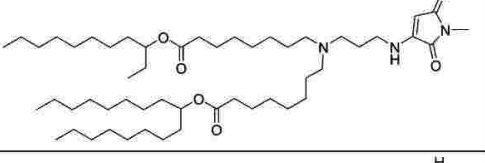
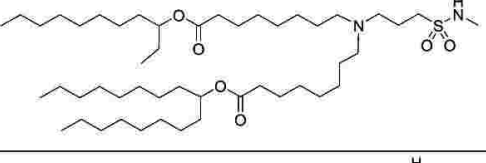
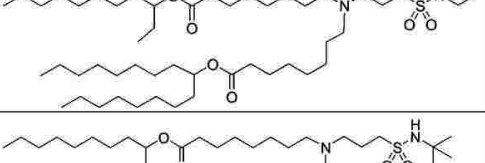
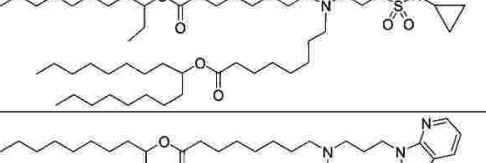
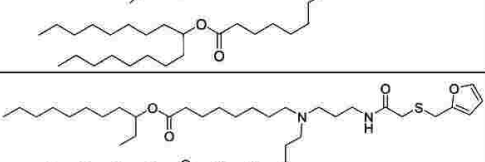
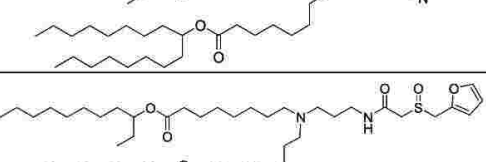
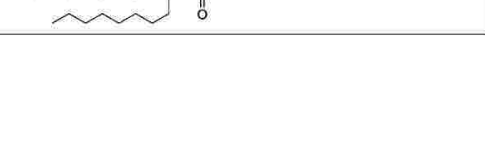
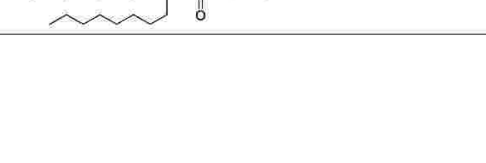
20

30

40

50

【表 1 - 6】

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

10

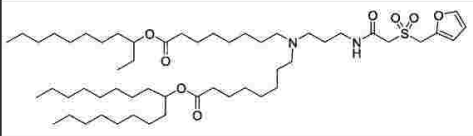
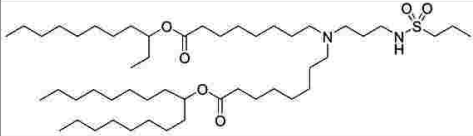
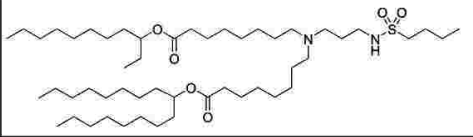
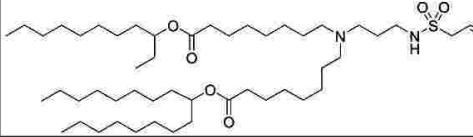
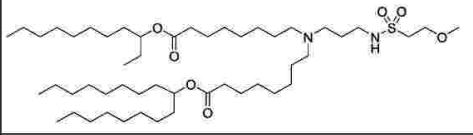
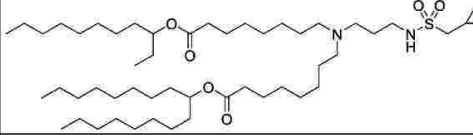
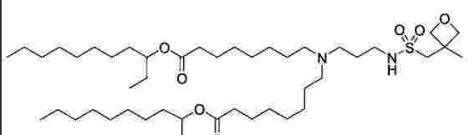
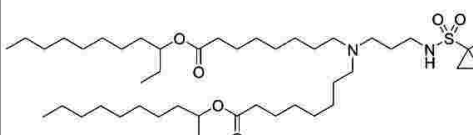
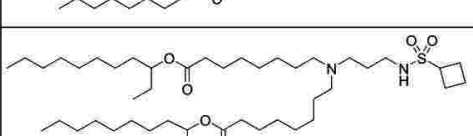
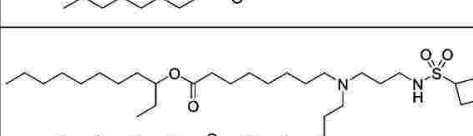
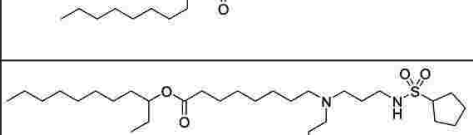
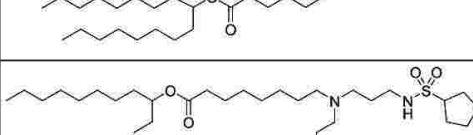
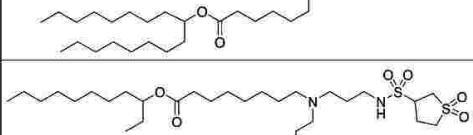
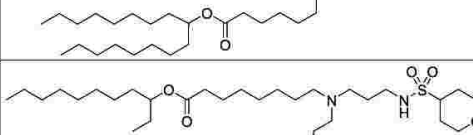
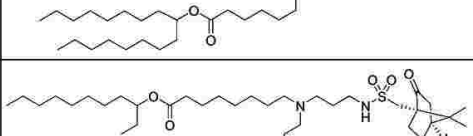
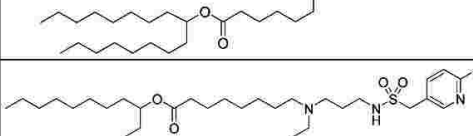
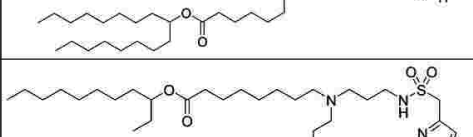
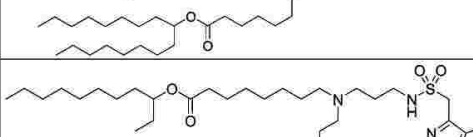
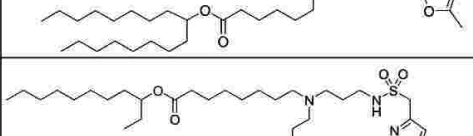
20

30

40

50

【表 1－7】

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119			

【0083】

式（I）、（I－1）、（A）、（A－1）、（A－1a）、または（A－1b）に従う脂質の中心アミン部分は、生理学的 pH にてプロトン化され得る。ゆえに、脂質は、生理学的 pH にて正または部分的に正の電荷を有し得る。かかる脂質は、カチオン性脂質またはイオン化可能（アミノ）脂質と呼ばれ得る。脂質はまた、双性イオン性、すなわち、正電荷及び負電荷の両方を有する中性分子であり得る。

【0084】

定義

本明細書で使用する場合、「アルキル」または「アルキル基」という用語は、1 個また

10

20

30

40

50

は複数の炭素原子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上の炭素原子）を含む、任意に置換される、直鎖状または分岐状の飽和炭化水素を意味する。「C₁₋₁₄アルキル」という表記は、1～14個の炭素原子を含む、任意に置換される直鎖状または分岐状の飽和炭化水素を意味する。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルキル基は、非置換アルキル基及び置換アルキル基の両方を指す。

【0085】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」または「アルケニル基」という用語は、2個以上の炭素原子（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上の炭素原子）及び少なくとも1つの二重結合を含む、任意に置換される、直鎖状または分岐状の炭化水素を意味する。「C₂₋₁₄アルケニル」という表記は、2～14個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、任意に置換される直鎖状または分岐状の炭化水素を意味する。アルケニル基は、1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の炭素-炭素二重結合を含み得る。例えば、C₁₈アルケニルは、1つまたは複数の二重結合を含み得る。2つの二重結合を含むC₁₈アルケニル基は、リノレイル基であり得る。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルケニル基は、非置換アルケニル基及び置換アルケニル基の両方を指す。

【0086】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」または「アルキニル基」という用語は、2個以上の炭素原子（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、またはそれ以上の炭素原子）及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、任意に置換される、直鎖状または分岐状の炭化水素を意味する。「C₂₋₁₄アルキニル」という表記は、2～14個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、任意に置換される直鎖状または分岐状の炭化水素を意味する。アルキニル基は、1つ、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を含み得る。例えば、C₁₈アルキニルは、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を含み得る。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアルキニル基は、非置換アルキニル基及び置換アルキニル基の両方を指す。

【0087】

本明細書で使用する場合、「炭素環」または「炭素環基」という用語は、炭素原子の環を1つまたは複数含む、任意に置換される単環式系または多環式系を意味する。環は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、12員環、13員環、14員環、15員環、16員環、17員環、18員環、19員環、または20員環であり得る。「C₃₋₆炭素環」という表記は、3～6個の炭素原子を有する単一の環を含む炭素環を意味する。炭素環は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合または三重結合を含んでよく、非芳香族または芳香族（例えば、シクロアルキル基またはアリール基）であってよい。炭素環の例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ナフチル基、及び1,2-ジヒドロナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、非芳香族炭素環を意味し、任意の二重結合または三重結合を含む場合も含まない場合もある。別段の指定がない限り、本明細書に記載の炭素環は、非置換炭素環基及び置換炭素環基の両方、すなわち、任意に置換される炭素環を指す。いくつかの実施形態では、炭素環は、C₃₋₈シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、炭素環は、C₃₋₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、炭素環は、C₆₋₁₀アリールである。

【0088】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香環を有する「共役系」または多環系を含み、環構造中にヘテロ原子を含有しない、芳香族性を有する基を含む。例としては、フェニル、ベンジル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、「アリール」は、芳香性を有するC₆₋₁₀炭素環である（例えば、「アリール」は、C₆₋₁₀アリールである）。

【0089】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環基」という用語は、1つまたは複数の環を含む任意に置換される単環式系または多環式系を意味し、少なくとも1つの環は少なくとも1個のヘテロ原子を含む。ヘテロ原子は、例えば、窒素、酸素、または硫黄原子であり得る。環は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、12員環、13員環、または14員環であり得る。複素環は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を含んでよく、非芳香族または芳香族（例えば、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基）であり得る。複素環の例としては、イミダゾリル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリル基、オキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリジニル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリジニル基、イソチアゾリル基、モルホリニル基、ピロリル基、ピロリジニル基、フリル基、テトラヒドロフリル基、チオフェニル基、ピリジニル基、ピペリジニル基、キノリル基、及びイソキノリル基が挙げられる。本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族複素環を意味し、任意の二重結合または三重結合を含む場合も含まない場合もある。別段の指定がない限り、本明細書に記載の複素環は、非置換複素環基及び置換複素環基の両方、すなわち、任意に置換される複素環を指す。いくつかの実施形態では、複素環は、4～12員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、複素環は、5員または6員ヘテロアリールである。

【0090】

「ヘテロアリール」基は、環構造中に1～4個のヘテロ原子を有することを除けば上記定義の通りであるアリール基であり、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼ばれることもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子ならびに、窒素、酸素、硫黄、及びホウ素からなる群より独立して選択される1個または複数のヘテロ原子、例えば1個もしくは1～2個もしくは1～3個もしくは1～4個もしくは1～5個もしくは1～6個のヘテロ原子、または例えば、1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個のヘテロ原子からなる、安定な5員、6員もしくは7員の単環式芳香族複素環、または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員の二環式芳香族複素環を含むように意図されている。窒素原子は、置換されても置換されなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、Hまたは定義される他の置換基である）。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよい（すなわち、N→O及びS(O)_p、ここでp=1または2）。芳香族複素環中のS及びO原子の総数が1を超えないことに留意されたい。

【0091】

ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどが挙げられる。

【0092】

さらに、「アリール」及び「ヘテロアリール」という用語は、多環式アリール基及びヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0093】

本明細書で使用する場合、「生分解性基」は、哺乳動物実体内での脂質の迅速な代謝を促進し得る基である。生分解性基は、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され得る。本明細書で使用する場合、「アリール基」は、1つまたは複数の芳香環を含む任意に置換される炭素環基である。アリール基の例としては、フェニル基及びナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する場合、「

「ヘテロアリール基」は、1つまたは複数の芳香環を含む任意に置換される複素環基である。ヘテロアリール基の例として、ピロリル、フリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルが挙げられる。アリール基及びヘテロアリール基は両方とも任意に置換され得る。例えば、M及びM'は、任意に置換されるフェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる非限定的な群から選択することができる。本明細書の式において、M及びM'は、上記の生分解性基の一覧から独立して選択することができる。別段の指定がない限り、本明細書に記載のアリール基またはヘテロアリール基は、非置換基及び置換基の両方、すなわち任意に置換されるアリール基またはヘテロアリール基を指す。

【0094】

アルキル、アルケニル、及びシクリル（例えば、カルボシクリル及びヘテロシクリル）基は、別段の指定がない限り、任意に置換され得る。任意の置換基は、限定されないが、ハロゲン原子（例えば、塩化物基、臭化物基、フッ化物基、またはヨウ化物基）、カルボン酸（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ）、アルコール（例えば、ヒドロキシル、 $-\text{OH}$ ）、エステル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ または $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ）、アルデヒド（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ）、カルボニル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、あるいは $\text{C}=\text{O}$ で表される）、ハロゲン化アシル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{X}$ 、ここで、Xは、臭化物、フッ化物、塩化物、及びヨウ化物から選択されるハロゲン化物である）、カーボネート（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$ ）、アルコキシ（例えば、 $-\text{OR}$ ）、アセタール（例えば、 $-\text{C}(\text{OR})_2\text{R}'$ 、ここで、各ORは、同じでも異なってもよいアルコキシ基であり、R'は、アルキル基またはアルケニル基である）、ホスフェート（例えば、 $\text{P}(\text{O})_4^{3-}$ ）、チオール（例えば、 $-\text{SH}$ ）、スルホキシド（例えば、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ）、スルフィン酸（例えば、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ ）、スルホン酸（例えば、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ）、チアール（例えば、 $-\text{C}(\text{S})\text{H}$ ）、スルフェート（例えば、 $\text{S}(\text{O})_4^{2-}$ ）、スルホニル（例えば、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ）、アミド（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、または $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ）、アジド（例えば、 $-\text{N}_3$ ）、ニトロ（例えば、 $-\text{NO}_2$ ）、シアノ（例えば、 $-\text{CN}$ ）、イソシアノ（例えば、 $-\text{NC}$ ）、アシルオキシ（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ）、アミノ（例えば、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRH}$ 、または $-\text{NH}_2$ ）、カルバモイル（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRH}$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ ）、スルホンアミド（例えば、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ 、または $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ ）、アルキル基、アルケニル基、及びシクリル（例えば、カルボシクリルまたはヘテロシクリル）基からなる群から選択され得る。前述のいずれにおいても、Rは、本明細書で定義する通りの、アルキルまたはアルケニル基である。いくつかの実施形態では、置換基自体が、例えば、本明細書で定義する通りの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの置換基でさらに置換され得る。例えば、 C_{1-6} アルキル基は、本明細書に記載する通りの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの置換基でさらに置換され得る。

【0095】

窒素を含有する本開示の化合物を、酸化剤（例えば、3-クロロ過安息香酸（mCPBA）及び／または過酸化水素）で処理することによってN-オキシドに変換して、本開示の他の化合物を得ることができる。ゆえに、示される及び特許請求される窒素含有化合物はすべて、原子価及び構造が許容する場合、示される通りの化合物及びそのN-オキシド誘導体（ $\text{N} \rightarrow \text{O}$ または N^+-O^- と指定できる）の両方を含むと見なされる。さらに、他の事例では、本開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシまたはN-アルコキシ化合物に変換することができる。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、mCPBAなどの酸化剤による親アミンの酸化によって調製することができる。示される及び特許請求される窒素含有化合物はすべて、原子価及び構造が許容する場合、示される通りの化合物ならびにそのN-ヒドロキシ（すなわち、 $\text{N}-\text{OH}$ ）及びN-アルコキシ（すなわち、 $\text{N}-\text{OR}$ 、ここで、Rは、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、3～14員炭素環または3～14員複素環）誘導体の両方を包含する。

【0096】

約、ほぼ：本明細書で使用する場合、「ほぼ」及び「約」という用語は、対象となる1つまたは複数の値に適用される場合、示される参照値と類似する値を指す。ある特定の実施形態では、「ほぼ」または「約」という用語は、別段の指示がない限り、または文脈からそうでないと明らかでない限り、示された参照値の前後（大小）25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、またはそれ未満の範囲内に入るある範囲の値を指す（かかる数が許容値の100%を超えることになる場合を除く）。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分中の所与の化合物の量の文脈で使用する場合、「約」は、列挙値の+/-10%を意味し得る。例えば、約40%の所与の化合物を有する脂質成分を含むナノ粒子組成物は、30~50%の化合物を含み得る。

10

【0097】

本明細書で使用する場合、「化合物」という用語は、図示された構造の異性体及び同位体をすべて含むことを意図する。「同位体」は、原子番号は同じだが、原子核内の中性子数が異なるため質量数が異なる原子を指す。例えば、水素の同位体には、三重水素及び重水素が含まれる。さらに、通常の方法によって、本開示の化合物、塩、または錯体を、溶媒または水分子と組み合わせて調製することで溶媒和物及び水和物を形成することができる。

【0098】

本明細書で使用する場合、「接触する」という用語は、2つ以上の実体間の物理的結合を確立することを意味する。例えば、哺乳動物細胞をナノ粒子組成物と接触させることは、哺乳動物細胞及びナノ粒子が物理的接続を共有するようにすることを意味する。*in vivo*及び*ex vivo*の両方で細胞を外部実体と接触させる方法は、生物学分野で周知である。例えば、ナノ粒子組成物を、哺乳動物内にある哺乳動物細胞と接触させることは、様々な投与経路（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、及び皮下）によって行われ得、様々な量の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNP及び搭載LNP）を伴い得る。さらに、複数の哺乳動物細胞がナノ粒子組成物と接触し得る。

20

【0099】

本明細書で使用する場合、「送達する」という用語は、実体を目的位置に提供することを意味する。例えば、治療薬及び／または予防薬を対象に送達することは、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物を、対象に（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、または皮下経路によって）投与することを伴い得る。哺乳動物または哺乳動物細胞へのナノ粒子組成物の投与は、1つまたは複数の細胞をナノ粒子組成物と接触させることを伴い得る。

30

【0100】

本明細書で使用する場合、「送達の増強」という用語は、対象となる標的組織への対照ナノ粒子（例えば、MC3、KC2、またはDLiNDMA）による治療薬及び／または予防薬の送達レベルと比較して、ナノ粒子により治療薬及び／または予防薬が、対象となる標的組織（例えば、哺乳動物の肝臓）により多く（例えば、少なくとも1.5倍多く、少なくとも2倍多く、少なくとも3倍多く、少なくとも4倍多く、少なくとも5倍多く、少なくとも6倍多く、少なくとも7倍多く、少なくとも8倍多く、少なくとも9倍多く、少なくとも10倍多く）送達されることを意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達レベルは、組織内で生成されたタンパク質の量を前記組織の重量と比較すること、組織内の治療薬及び／または予防薬の量を前記組織の重量と比較すること、組織内で生成されたタンパク質の量を前記組織のタンパク質の総量と比較すること、または組織内の治療薬及び／または予防薬の量を前記組織内の治療薬及び／または予防薬の総量と比較することにより測定され得る。標的組織へのナノ粒子の送達の増強は、処置される対象において決定される必要はなく、動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理物において決定され得ると理解されるだろう。ある特定の実施形態では、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う化合物を含むナノ粒子組成物は、投与経路に関係なく、実質的に同じレベルの送達増強を有する。例えば、本明細書に開示するある特定の化合物は、それらが治療薬及び／または予防薬を静脈内または筋肉内のいずれか

40

50

で送達するために使用される場合、同様の送達増強を呈する。他の実施形態では、本明細書に開示するある特定の化合物は、治療薬及び／または予防薬を静脈内より筋肉内で送達するために使用される場合、より高いレベルの送達増強を呈する。

【0101】

本明細書で使用する場合、「特異的送達」、「特異的に送達する」、または「特異的に送達すること」という用語は、オフターゲット組織（例えば、哺乳動物の脾臓）と比較して、ナノ粒子により治療薬及び／または予防薬が、対象となる標的組織（例えば、哺乳動物の肝臓）により多く（例えば、少なくとも1.5倍多く、少なくとも2倍多く、少なくとも3倍多く、少なくとも4倍多く、少なくとも5倍多く、少なくとも6倍多く、少なくとも7倍多く、少なくとも8倍多く、少なくとも9倍多く、少なくとも10倍多く）送達されることを意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達レベルは、組織内で生成されたタンパク質の量を前記組織の重量と比較すること、組織内の治療薬及び／または予防薬の量を前記組織の重量と比較すること、組織内で生成されたタンパク質の量を前記組織のタンパク質の総量と比較すること、または組織内の治療薬及び／または予防薬の量を前記組織内の治療薬及び／または予防薬の総量と比較することにより測定され得る。例えば、腎血管標的の場合、治療薬及び／または予防薬の全身投与後に肝臓または脾臓に送達されるものと比較して、組織1gあたり1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、15倍、または20倍多くの治療薬及び／または予防薬が腎臓に送達される場合、肝臓及び脾臓と比較して、哺乳動物の腎臓に特異的に治療薬及び／または予防薬が提供される。標的組織へ特異的に送達するナノ粒子の能力は、処置される対象において決定される必要はなく、動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理物において決定され得ると理解されるだろう。

【0102】

本明細書で使用する場合、「封入効率」は、ナノ粒子組成物の調製に使用される治療薬及び／または予防薬の初期総量に対して、ナノ粒子組成物の一部となる治療薬及び／または予防薬の量を指す。例えば、組成物に最初に提供される合計100mgの治療薬及び／または予防薬のうち、97mgの治療薬及び／または予防薬がナノ粒子組成物に封入される場合、封入効率は97%と示され得る。本明細書で使用する場合、「封入」は、完全な、実質的な、または部分的な、封入、閉込、包囲、または内包を指し得る。

【0103】

本明細書で使用する場合、「封入」、「封入された」、「搭載された」、及び「会合した」は、完全な、実質的な、または部分的な、封入、閉込、包囲、または内包を指し得る。本明細書で使用する場合、「封入」または「会合」は、個々の核酸分子をナノ粒子内に閉じ込める及び／または個々の核酸分子とナノ粒子の間に物理化学的関係を確立するプロセスを指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」は、治療剤または予防剤を実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、核酸を実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、ヌクレオチドまたはポリペプチドを実質的に含まないナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「空のナノ粒子」または「空の脂質ナノ粒子」は、実質的に脂質成分のみからなるナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「搭載ナノ粒子」または「搭載脂質ナノ粒子」（「完全なナノ粒子」または「完全な脂質ナノ粒子」とも称される）は、空のナノ粒子の成分、及び治療剤または予防剤を含むナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「搭載ナノ粒子」または「搭載脂質ナノ粒子」（「完全なナノ粒子」または「完全な脂質ナノ粒子」とも称される）は、空のナノ粒子の成分、及びヌクレオチドまたはポリペプチドを含むナノ粒子を指し得る。本明細書で使用する場合、「搭載ナノ粒子」または「搭載脂質ナノ粒子」（「完全なナノ粒子」または「完全な脂質ナノ粒子」とも称される）は、空のナノ粒子の成分、及び核酸を含むナノ粒子を指し得る。

【0104】

本明細書で使用する場合、核酸配列の「発現」は、ポリペプチドもしくはタンパク質へのmRNAの翻訳及び／またはポリペプチドもしくはタンパク質の翻訳後修飾を指す。

【0105】

本明細書で使用する場合、「*in vitro*」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物）の内部ではなく、人工環境内、例えば、試験管内または反応容器内、細胞培養物内、ペトリ皿内などで発生する事象を指す。

【0106】

本明細書で使用する場合、「*in vivo*」という用語は、生物（例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはその細胞もしくは組織）の内部で発生する事象を指す。

【0107】

本明細書で使用する場合、「*ex vivo*」という用語は、生物（例えば、動物、植物、もしくは微生物、またはその細胞もしくは組織）の外部で発生する事象を指す。*ex vivo*事象は、天然（例えば、*in vivo*）環境から最小限に変更された環境で行われ得る。

【0108】

本明細書で使用する場合、「異性体」という用語は、化合物の任意の幾何異性体、互変異性体、双性イオン、立体異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。化合物は1つまたは複数のキラル中心及び／または二重結合を含み得るため、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体 *E* / *Z* 異性体）またはジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち、*(+)* または *(-)*）またはシス／トランス異性体）などの立体異性体として存在し得る。本開示は、ステレオマー的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋、エナンチオマー的に純粋、またはジアステレオマー的に純粋）ならびにエナンチオマー混合物及び立体異性体混合物、例えばラセミ体を含む、本明細書に記載の化合物のあらゆる異性体を包含する。化合物のエナンチオマー混合物及びステレオマー混合物、ならびにそれらを、それらの成分であるエナンチオマーまたは立体異性体に分解する手段は周知である。

【0109】

「互変異性体」は、平衡状態で存在しかつ1つの異性体から別の異性体に容易に変換する、2つ以上の構造異性体のうちの1つである。この変換により、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子のホルマール移動が生じる。互変異性体は溶液中の一組の互変異性体の混合物として存在する。互変異性化が可能な溶液中で、互変異性体の化学平衡が到達されることになる。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念を互変異性と呼ぶ。

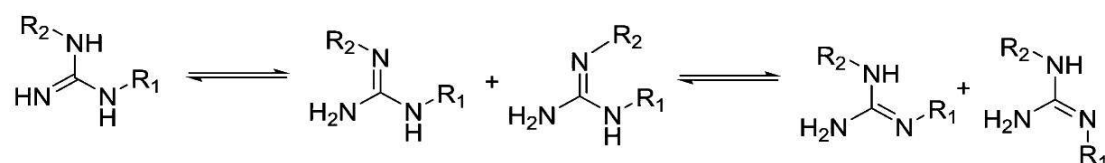
【0110】

可能である様々な種類の互変異性のうち2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では電子及び水素原子の同時移動が生じる。グルコースが呈するように、環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（-CHO）が同一分子中の1つのヒドロキシ基（-OH）と反応することで該分子が環状（環形）形態になる結果として生じる。

【0111】

一般的な互変異性体の対は、以下の通りである：複素環中（例えば、グアニン、チミン及びシトシンなどの核酸塩基中）のケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミン及びエナミン-エナミン。二置換グアニジンの互変異性の例を以下に示す。

【化26】



【0112】

本開示の化合物が、異なる互変異性体として描写され得ることが理解されたい。化合物

が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が本開示の範囲に含まれることが意図されており、化合物の命名はいずれの互変異性型も除外しないことも理解されるべきである。

【0113】

本明細書で使用する場合、「脂質成分」は、1つまたは複数の脂質を含むナノ粒子組成物の成分である。例えば、脂質成分は、1つまたは複数のカチオン性脂質／イオン化可能脂質、PEG化脂質、構造脂質、またはリン脂質などの他の脂質を含み得る。

【0114】

本明細書で使用する場合、「リンカー」は、2つの部分を連結する部分、例えば、キャップ種の2つのヌクレオシド間の連結部である。リンカーは、限定されないが、リン酸基（例えば、ホスフェート、ボラノホスフェート、チオホスフェート、セレノホスフェート、及びホスホネート）、アルキル基、アミダート、またはグリセロールを含む1つまたは複数の基を含み得る。例えば、キャップ類似体の2つのヌクレオシドは、三リン酸基によって、または2つのホスフェート部分及びボラノホスフェート部分を含む鎖によって、それらの5'位で連結し得る。

【0115】

本明細書で使用する場合、「投与方法」は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、または対象に組成物を送達する他の方法を含み得る。投与方法を選択して、身体の特定の領域または系に送達を標的化する（例えば、特異的に送達する）ことができる。

【0116】

本明細書で使用する場合、「修飾」は、非天然を意味する。例えば、RNAは、修飾RNAであり得る。すなわち、RNAは、非天然に生じる1つまたは複数の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーを含み得る。本明細書で「修飾」種を、「改変」種と称する場合もある。種は、化学的、構造的、または機能的に修飾または改変され得る。例えば、修飾核酸塩基種は、非天然に生じる1つまたは複数の置換を含み得る。

【0117】

本明細書で使用する場合、「N:P比」は、例えば、脂質成分及びRNAを含むナノ粒子組成物中の、脂質中の（生理学的pH範囲の）イオン化可能窒素原子対RNA中のリン酸基のモル比である。

【0118】

本明細書で使用する場合、「ナノ粒子組成物」は、1つまたは複数の脂質を含む組成物である。ナノ粒子組成物は、通常、マイクロメートル以下の桁のサイズであり、脂質二重層を含み得る。ナノ粒子組成物は、脂質ナノ粒子（LNP）、リポソーム（例えば、脂質小胞）、及びリポプレックスを包含する。例えば、ナノ粒子組成物は、500nm以下の直径を有する脂質二重層を有するリポソームであり得る。

【0119】

本明細書で使用する場合、「天然に生じる」は、人工的な補助を伴わずに自然界に存在することを意味する。

【0120】

本明細書で使用する場合、「患者」は、特定の疾患または状態に関して、処置を求めているかまたは必要とする可能性がある対象、処置を要する対象、処置を受けている対象、処置を受ける予定のある対象、または熟練した専門家による治療を受けている対象を指す。

【0121】

本明細書で使用する場合、「PEG脂質」または「PEG化脂質」は、ポリエチレングリコール成分を含む脂質を指す。

【0122】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容可能な」という句は、堅実な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織に接触させて使用するのに適しており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、妥当なベネフィット／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0123】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容可能な賦形剤」という語句は、本明細書に記載の化合物以外であり、患者内で実質的に無毒及び非炎症性である特性を有する任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁、複合体化、または溶解することができるビヒクル）を指す。賦形剤には、例えば、抗付着剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料（色素）、皮膚軟化剤、乳化剤、増量剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング、香味剤、香料、流動促進剤（流動賦活剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、及び水和水が含まれ得る。例示的な賦形剤としては、限定されないが、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE（アルファートコフェロール）、ビタミンC、キシリトール、及び本明細書に開示する他の種が挙げられる。

【0124】

本明細書においては、本化合物の構造式はいくつかの場合において便宜上ある特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含むものであり、すべての異性体が同一レベルの活性を有するわけではない場合があることが理解されたい。加えて、その式により表される化合物には結晶多形が存在し得る。あらゆる結晶形、結晶形混合物、またはその無水物もしくは水合物が本開示の範囲に含まれることに留意されたい。

【0125】

「結晶多形」、「多形」または「結晶形態」という用語は、化合物（またはその塩または溶媒和物）が異なる結晶充填配置で結晶化できる結晶構造を意味し、それらはすべて同じ元素組成を有する。結晶形が異なれば、通常、X線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性ならびに溶解性も異なる。再結晶溶媒、結晶化速度、保管温度、及びその他の要因により、1つの結晶形が優位になり得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【0126】

組成物はまた、1つまたは複数の化合物の塩を含み得る。塩は、医薬的に許容可能な塩であり得る。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容可能な塩」は、（例えば、遊離塩基を適切な有機酸と反応させることにより）既存の酸部分または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が改変されている、本開示の化合物の誘導体を指す。医薬的に許容可能な塩の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、吉草酸塩などが含まれる。代表

的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンのカチオン、例えば、限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが含まれる。本開示の医薬的に許容可能な塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本開示の医薬的に許容可能な塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、かかる塩は、遊離酸形態または遊離塩基形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはその2種の混合物中（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒が好ましい）で反応させることにより調製することができる。

10

【0127】

本明細書で使用する場合、「リン脂質」は、リン酸部分及び1つまたは複数の炭素鎖、例えば不飽和脂肪酸鎖を含む脂質である。リン脂質は、1つまたは複数の多重（例えば、二重または三重）結合（例えば、1つまたは複数の不飽和）を含み得る。特定のリン脂質は、膜への融合を促進し得る。例えば、カチオン性リン脂質は、膜（例えば、細胞膜または細胞内膜）の1つまたは複数の負電荷リン脂質と相互作用し得る。リン脂質と膜との融合により、脂質含有組成物の1つまたは複数の要素が膜を通過できるようになり、例えば、1つまたは複数の要素を細胞に送達することが可能になり得る。

20

【0128】

本明細書で使用する場合、「多分散指数」または「PDI」は、系の粒度分布の均一性を説明する比率である。例えば、0.3未満と値が小さいと、狭い粒度分布を示す。

【0129】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」または「対象となるポリペプチド」という用語は、天然に生成され得る（例えば、単離または精製される）か、または合成的に生成され得る、ペプチド結合によって典型的に接合されるアミノ酸残基のポリマーを指す。「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換可能に使用されて、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは、修飾アミノ酸を含むことができる。これらの用語は、天然に修飾されたアミノ酸ポリマー、または介入；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、もしくは標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作もしくは修飾により修飾されたアミノ酸ポリマーも包含する。また、例えば、アミノ酸の1つまたは複数の類似体（例えば、非天然アミノ酸、例えばホモシステイン、オルニチン、p-アセチルフェニルアラニン、D-アミノ酸、及びクレアチン）、ならびに当該技術分野において公知である他の修飾物を含有するペプチドも本定義内に含まれる。本用語は、本明細書で使用する場合、任意のサイズ、構造、または機能のタンパク質、ポリペプチド、及びペプチドを指す。ポリペプチドには、コードされたポリヌクレオチド生成物、天然に生じるポリペプチド、合成ポリペプチド、前述のホモログ、オルソログ、パラログ、フラグメント及び他の等価物、変異体、ならびに類似体が含まれる。ポリペプチドは、単量体であり得るか、または二量体、三量体もしくは四量体などの多分子複合体であり得る。それらはまた、一本鎖または多鎖ポリペプチドを含み得る。最も一般的なジスルフィド連結は、多鎖ポリペプチドにおいて見られる。ポリペプチドという用語は、1つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然に生じるアミノ酸の人工化学類似体であるアミノ酸ポリマーにも適用できる。いくつかの実施形態では、「ペプチド」は、50アミノ酸長以下、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、または50アミノ酸長であり得る。

30

40

【0130】

本明細書で使用する場合、「RNA」は、天然に生じ得るまたは非天然に生じ得るリボ核酸を指す。例えば、RNAは、修飾された及び／または非天然に生じる成分、例えば1つまたは複数の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーを含み得る。R

50

NAは、キャップ構造、連鎖終結ヌクレオシド、ステムループ、ポリA配列、及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。RNAは、対象となるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有し得る。

【0131】

本明細書で使用する場合、「DNA」は、天然に生じ得るまたは非天然に生じ得るデオキシリボ核酸を指す。例えば、DNAは、合成分子、例えば、*in vitro*で生成される合成DNA分子であり得る。いくつかの実施形態では、DNA分子は、組換え分子である。本明細書で使用する場合、「組換えDNA分子」は、天然物として存在しないが、分子生物学技術を使用して生成されるDNA分子を指す。

【0132】

本明細書で使用する場合、「単一単位用量」は、1回用量／1度に／単一経路／単一接点、すなわち単一の投与事象で投与される任意の治療薬の用量である。

【0133】

本明細書で使用する場合、「分割用量」は、単一単位用量または1日総用量の2回以上の用量への分割である。

【0134】

本明細書で使用する場合、「1日総用量」は、24時間の期間内に与えられる量または処方される量である。これは、単一単位用量として投与され得る。

【0135】

本明細書で使用する場合、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の文脈における「サイズ」または「平均サイズ」は、ナノ粒子組成物の平均直径を指す。

【0136】

本明細書で使用する場合、「対象」または「患者」という用語は、本開示に従う組成物が、例えば、実験目的、診断目的、予防目的、及び／または治療目的のために、投与され得る任意の生物を指す。典型的な対象には、動物（例えば、哺乳動物、例えばマウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒト）及び／または植物が含まれる。

【0137】

本明細書で使用する場合、「標的細胞」は、対象となる任意の1つまたは複数の細胞を指す。細胞は、*in vitro*、*in vivo*、*in situ*、または生物の組織もしくは器官に見出され得る。生物は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト、最も好ましくは患者であり得る。

【0138】

本明細書で使用する場合、「標的組織」は、治療薬及び／または予防薬の送達により、所望の生物学的効果及び／または薬理学的効果が得られる、対象となる任意の1つまたは複数の組織型を指す。対象となる標的組織の例として、特定の組織、器官、及びその系または群が挙げられる。特定の用途では、標的組織は、腎臓、肺、脾臓、血管内（例えば、冠状動脈内または大腿内）の血管内皮、または腫瘍組織（例えば、腫瘍内注射を介する）であり得る。「オフターゲット組織」は、コードされたタンパク質の発現により、所望の生物学的効果及び／または薬理学的効果が得られない、任意の1つまたは複数の組織型を指す。特定の用途では、オフターゲット組織は、肝臓及び脾臓を含み得る。

【0139】

「治療剤」または「予防剤」という用語は、対象に投与されたときに、治療効果、診断効果、及び／または予防効果を有する、及び／または所望の生物学的効果及び／または薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。治療剤は、「活性物質」または「活性剤」とも呼ばれる。かかる薬剤には、限定されないが、細胞毒素、放射性イオン、化学療法剤、小分子薬、タンパク質、及び核酸が含まれる。

【0140】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、感染症、疾患、障害、及び／または状態に罹患している、または罹患しやすい対象に投与すると、感染症、疾患、障害、及び／または状態を、処置する、その症状を改善する、診断する、予防する、及び／ま

10

20

30

40

50

たはその発症を遅延させるのに十分である、送達される薬剤（例えば、核酸、薬物、組成物、治療薬、診断剤、予防剤など）の量を意味する。

【0141】

本明細書で使用する場合、「トランスフェクション」は、細胞への種（例えば、RNA）の導入を指す。トランスフェクションは、例えば、*in vitro*、*ex vivo*、または *in vivo* で起こり得る。

【0142】

本明細書で使用する場合、「処置すること」という用語は、特定の感染症、疾患、障害、及び／または状態の1つまたは複数の症状または特徴を、部分的または完全に軽減する、軽快させる、改善する、緩和する、その発症を遅延する、その進行を阻害する、その重症度を低下させる、及び／またはそれらの発生率を低下させることを指す。例えば、がんを「処置すること」は、腫瘍の生存、成長、及び／または拡散を阻害することを指し得る。処置は、疾患、障害、及び／または状態の徴候を呈さない対象、及び／または疾患、障害、及び／または状態の初期徴候のみを呈する対象に、疾患、障害、及び／または状態に付随する病変を発症するリスクを低減する目的で施され得る。

【0143】

本明細書で使用する場合、「ゼータ電位」は、例えば、粒子組成物中の脂質の界面動電位である。

【0144】

ナノ粒子組成物

本開示はまた、本明細書に記載する通りの式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う化合物を含む脂質ナノ粒子に関する。

【0145】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の最大寸法は、例えば、動的光散乱（DLS）、透過型電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡、または別の方法によって測定した場合、1 μm以下（例えば、1 μm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、175 nm、150 nm、125 nm、100 nm、75 nm、50 nm、またはそれより短い）である。ナノ粒子組成物には、例えば、脂質ナノ粒子（LNP；例えば、空のLNPまたは搭載LNP）、リポソーム、脂質小胞、及びリポブレックスが含まれる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、1つまたは複数の脂質二重層を含む小胞である。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、水性区画によって分離された2つ以上の同心二重層を含む。脂質二重層は、機能化され得る及び／または互いに架橋し得る。脂質二重層は、1つまたは複数のリガンド、タンパク質、またはチャネルを含み得る。

【0146】

ナノ粒子組成物は、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う少なくとも1つの化合物を含む脂質成分を含む。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、表1の化合物のうち1つまたは複数を含み得る。ナノ粒子組成物はまた、様々な他の成分を含み得る。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う脂質に加えて、1つまたは複数の他の脂質を含み得る。

【0147】

カチオン性脂質／イオン化可能脂質

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数のカチオン性脂質及び／またはイオン化可能脂質（例えば、生理学的pHにて正または部分的に正電荷を有し得る脂質）を、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う脂質に加えて含み得る。カチオン性脂質及び／またはイオン化可能な脂質は、3-（ジドデシルアミノ）-N1，N1，4-トリドデシル-1-ピペラジンエタンアミン（KL10）、N1-[2-（ジドデシルアミノ）エチル]-N1，N4，N4-トリドデシル-1，4-ピペラジンジエタンアミン（KL22）、14，25-

10

20

30

40

50

ジトリデシル-15, 18, 21, 24-テトラアザ-オクタトリアコンタン (KL25)、1, 2-ジリノレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DLin-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-[1, 3]-ジオキサラン (DLin-K-DMA)、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)ブタノエート (DLin-MC3-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1, 3]-ジオキサラン (DLin-KC2-DMA)、1, 2-ジオレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DDMA)、2-({8-[(3 β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミン (Octyl-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3 β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミン (Octyl-CLinDMA (2R))、及び(2S)-2-({8-[(3 β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ] オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-1-アミン (Octyl-CLinDMA (2S)) からなる非限定的な群から選択され得る。これらに加えて、カチオン性脂質はまた、環状アミン基を含む脂質であり得る。

10

【0148】

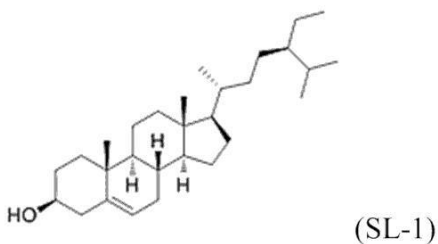
構造脂質

20

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数の構造脂質を含み得る。構造脂質は、限定されないが、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソール酸、アルファートコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、構造脂質は、コレステロールである。いくつかの実施形態では、構造脂質は、コレステロール及びコルチコステロイド（例えばプレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾン）、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、構造脂質は：

【化27】

30



である。

【0149】

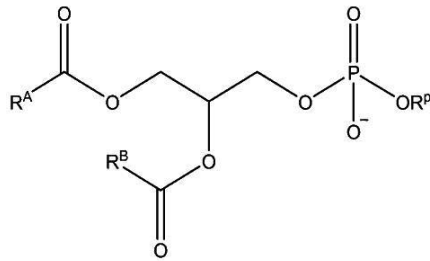
リン脂質

40

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数のリン脂質、例えば1つまたは複数の（ポリ）不飽和脂質を含み得る。リン脂質は、集合して1つまたは複数の脂質二重層を形成し得る。一般に、リン脂質は、リン脂質部分及び1つまたは複数の脂肪酸部分を含み得る。例えば、リン脂質は、式(IV)：

50

【化 28】



(I V)

に従う脂質であってよく、

ここで、 R_p は、リン脂質部分を表し、 R^A 及び R^B は、同じであり得るまたは異なり得る不飽和を伴うまたは伴わない脂肪酸部分を表す。リン脂質部分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、2-リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミristolレイン酸、パルミチン酸、パルミトリン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、アルファ-リノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸からなる非限定的な群から選択され得る。非天然種もまた企図され、これには分岐、酸化、環化、及びアルキンを含む修飾及び置換を伴う天然種が含まれる。例えば、リン脂質は、1つまたは複数のアルキン（例えば、1つまたは複数の二重結合が三重結合で置き換えられているアルケニル基）で官能化され得る、またはこれと架橋し得る。適切な反応条件下で、アルキン基は、アジドへの曝露時に銅触媒による環化付加を受け得る。かかる反応は、脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または搭載 LNP）の脂質二重層を官能化して、膜透過もしくは細胞認識を促進する、または脂質ナノ粒子（例えば、空の LNP または搭載 LNP）を標的の部分もしくは画像化部分（例えば、色素）などの有用な成分とコンジュゲートする際に有用であり得る。

【0150】

組成物及び方法において有用なリン脂質は、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DLP C)、1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DMP C)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DOP C)、1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオ-オクタデセニル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 ジエーテル PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (OChem s PC)、1-ヘキサデシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジフィタノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)ナトリウム塩 (DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、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）、ジステアロイルーホスファチジルエタノールアミン（DSPE）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（DPPE）、ジミリスチルホスホエタノールアミン（DMPE）、1-ステアロイルー2-オレイルーホスファチジエタノールアミン（SOPE）、1-ステアロイルー2-オレイルーホスファチジルコリン（SOPC）、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレイルホスファチジルコリン、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（LPE）、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、DSPCを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、DOPEを含む。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、DSPC及びDOPEを両方とも含む。

【0151】

PEG脂質

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数のPEGまたはPEG修飾脂質を含み得る。かかる種は、代替的にPEG化脂質と称され得る。PEG脂質は、ポリエチレングリコールで修飾された脂質である。PEG脂質は、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド（PEG-CER）、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール（PEG-DEG）、PEG修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。例えば、PEG脂質は、PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC、またはPEG-DSP E脂質であり得る。

【0152】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール、及びPEG修飾ジアルキルグリセロールからなる群から選択される。

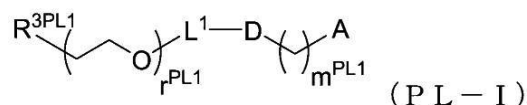
【0153】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、1,2-ジミリスチル-s n-グリセロールメトキシポリエチレングリコール（PEG-DMG）、1,2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アミノ（ポリエチレングリコール）]（PEG-DSPE）、PEG-ジステリルグリセロール（PEG-DSG）、PEG-ジパルメトレイル、PEG-ジオレイル、PEG-ジステアリル、PEG-ジアシルグリカミド（PEG-DAG）、PEG-ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（PEG-DPPE）、またはPEG-1,2-ジミリスチルオキシプロピル-3-アミン（PEG-c-DMA）からなる群から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、PEG脂質は、PEG-DMGである。

【0154】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式（PL-1）：

【化29】



の化合物、またはその塩であり、式中：

R^{3PL1}は、-OR^{OPL1}であり；

R^{OPL1}は、水素、任意に置換されるアルキル、または酸素保護基であり；

r^{PL1}は、端点を含む、1～100間の整数であり；

L^1 は、任意に置換される C_{1-10} アルキレンであり、任意に置換される C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンは、任意に置換されるカルボシクリレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、 O 、 $N(R^{NPL1})$ 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $-C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、または $NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ で独立して置き換えられ；
 D は、クリックケミストリーによって得られる部分、または生理学的条件下で切断可能な部分であり、

m^{PL1} は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

A は、式：

【化30】



のものであり；

L^2 の各事例は、独立して、結合または任意に置換される C_{1-6} アルキレンであり、任意に置換される C_{1-6} アルキレンの1つのメチレン単位は、 O 、 $N(R^{NPL1})$ 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $-OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、または $NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ で任意に置き換えられ；

R^{2SL} の各事例は、独立して、任意に置換される C_{1-30} アルキル、任意に置換される C_{1-30} アルケニル、または任意に置換される C_{1-30} アルキニルであり；任意に、 R^{2SL} の1つまたは複数のメチレン単位は、任意に置換されるカルボシクリレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、 $N(R^{NPL1})$ 、 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)$ 、 $-NR^{NPL1}C(O)N(R^{NPL1})$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $-SC(O)$ 、 $C(=NR^{NPL1})$ 、 $C(=NR^{NPL1})N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(=NR^{NPL1})$ 、 $-NR^{NPL1}C(=NR^{NPL1})N(R^{NPL1})$ 、 $C(S)$ 、 $C(S)N(R^{NPL1})$ 、 $NR^{NPL1}C(S)$ 、 $NR^{NPL1}C(S)N(R^{NPL1})$ 、 $S(O)$ 、 $OS(O)$ 、 $S(O)O$ 、 $OS(O)O$ 、 $OS(O)_2$ 、 $S(O)_2O$ 、 $OS(O)_2O$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)$ 、 $S(O)N(R^{NPL1})$ 、 $-N(R^{NPL1})S(O)N(R^{NPL1})$ 、 $OS(O)N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)O$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $OS(O)_2N(R^{NPL1})$ 、または $N(R^{NPL1})S(O)_2O$ で独立して置き換えられ；

R^{NPL1} の各事例は、独立して、水素、任意に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

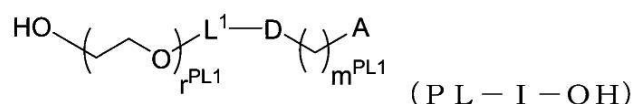
環 B は、任意に置換されるカルボシクリル、任意に置換されるヘテロシクリル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるヘテロアリールであり；

p^{SL} は、1または2である。

【0155】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式($PL-I-OH$)：

【化31】



10

20

30

40

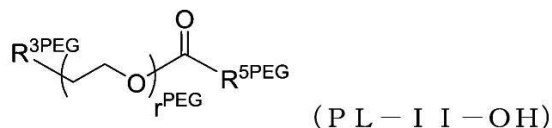
50

の化合物、またはその塩である。

【0156】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式（PL-I I-OH）：

【化32】



の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中：

$\text{R}^{3\text{PEG}}$ は、 $-\text{OR}^0$ であり；

R^0 は、水素、 C_{1-6} アルキルまたは酸素保護基であり；

r^{PEG} は、1～100間の整数であり；

$\text{R}^{5\text{PEG}}$ は、 C_{10-40} アルキル、 C_{10-40} アルケニル、または C_{10-40} アルキニルであり；任意に、 $\text{R}^{5\text{PEG}}$ の1つまたは複数のメチレン基は、 C_{3-10} カルボシクリレン、4～10員ヘテロシクリレン、 C_{6-10} アリーレン、4～10員ヘテロアリーレン、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPEG}})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPEG}}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPEG}})\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ で独立して置き換えられ； R^{NPEG} の各事例は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である。

【0157】

ある特定の実施形態では、式（PL-I I-OH）のPEG脂質において、 r は、40～50間の整数である。例えば、 r は、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、及び50からなる群から選択される。例えば、 r は、45である。

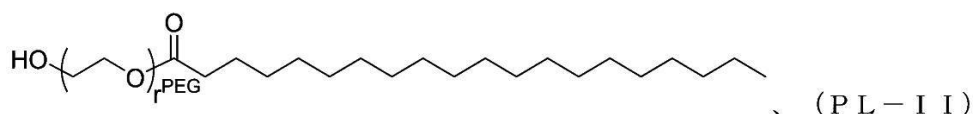
【0158】

ある特定の実施形態では、式（PL-I I-OH）のPEG脂質において、 R^5 は、 C_{17} アルキルである。

【0159】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式（PL-I I）：

【化33】



の化合物であり、式中、 r^{PEG} は、1～100間の整数である。

【0160】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式（PEG-1）：

10

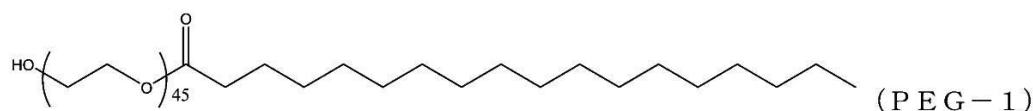
20

30

40

50

【化 3 4】

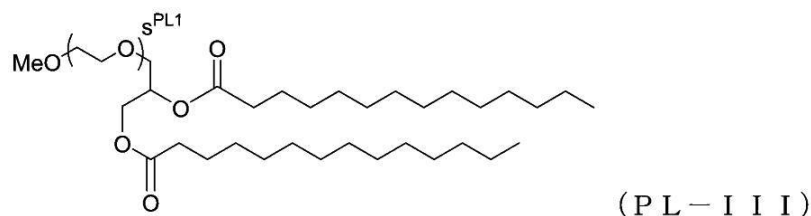


の化合物である。

【0161】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、式 (PL-III) :

【化 3 5】

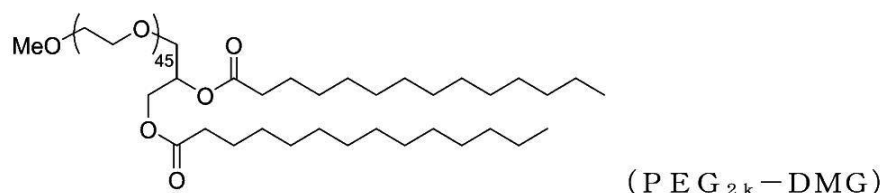


の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、 s^{PL1} は、1 ~ 100 間の整数である。

【0162】

ある特定の実施形態では、PEG脂質は、以下の式 :

【化 3 6】



の化合物である。

【0163】

ある特定の実施形態では、式 (PL-I)、PL-I-OH)、(PL-II)、(PL-II-OH)、(PL-III)、PEG_{2k}-DMG、またはPEG-1のうちの1つの脂質をナノ粒子製剤に組み込むことは、脂質ナノ粒子製剤の薬物動態及び／または生体内分布を改善することができる。例えば、式 (PL-II-OH)、(PL-IIa-OH)、(PL-II)、またはPEG-1のうちの1つの脂質をナノ粒子製剤に組み込むことは、加速血液クリアランス (ABC) 効果を低下させることができる。

【0164】

アジュバント

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の脂質を含む脂質ナノ粒子 (例えば、空のLNPまたは搭載LNP) は、1つまたは複数のアジュバント、例えば、グルコピラノシル脂質アジュバント (GLA)、CpGオリゴデオキシヌクレオチド (例えば、クラスAまたはB)、ポリ (I:C)、水酸化アルミニウム、及びPam3CSK4をさらに含み得る。

【0165】

治療剤

脂質ナノ粒子 (例えば、空のLNPまたは搭載LNP) は、1つまたは複数の治療薬及び／または予防薬を含み得る。本開示は、治療薬及び／または予防薬を哺乳動物の細胞または器官に送達し、対象となるポリペプチドを哺乳動物細胞内で生成し、疾患または障害の処置を、それを必要とする哺乳動物において行う方法に関し、これには、治療薬及び／

10

20

30

40

50

または予防薬を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を、哺乳動物に投与すること及び／または哺乳動物細胞と接触させることを含む。

【0166】

治療薬及び／または予防薬は、生物学的活性物質を含み、代替的に「活性剤」とも称される。治療薬及び／または予防薬は、細胞または器官に送達されると、細胞、器官、または他の身体組織もしくは系に望ましい変化をもたらす物質であり得る。かかる種は、1つまたは複数の疾患、障害、または状態の処置において有用であり得る。いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、特定の疾患、障害、または状態の処置において有用な小分子薬である。

【0167】

いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ワクチン、免疫応答を誘発する化合物（例えば、タンパク質もしくはポリペプチドもしくはペプチドをコードするポリヌクレオチドもしくは核酸分子、またはタンパク質もしくはポリペプチド、またはタンパク質）、及び／または別の治療薬及び／または予防薬である。ワクチンは、感染性疾患に関連する1つまたは複数の状態に対して免疫を提供することができる化合物及び調製物を含み、感染性疾患由来の抗原及び／またはエピトープをコードするmRNAを含むことができる。ワクチンはまた、がん細胞に対して免疫応答を誘導する化合物及び調製物を含み、腫瘍細胞由来の抗原、エピトープ、及び／またはネオエピトープをコードするmRNAを含むことができる。いくつかの実施形態では、ワクチン及び／または免疫応答を誘発することができる化合物は、本開示の組成物を介して筋肉内投与される。

【0168】

他の実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、タンパク質、例えば、天然に生じる対象となるタンパク質を増強するために必要なタンパク質またはこれに置き換わるタンパク質である。かかるタンパク質またはポリペプチドは、天然に生じ得るか、または、例えば、半減期を増加させるために、当該技術分野で公知の方法を使用して修飾され得る。例示的なタンパク質は、細胞内、膜貫通、または分泌される。

【0169】

ポリヌクレオチド及び核酸

いくつかの実施形態では、治療剤は、タンパク質発現を増強する（すなわち、増加させる、刺激する、上方制御する）薬剤である。タンパク質発現を増強するために使用することができる治療剤の種類の非限定的な例としては、RNA、mRNA、dsRNA、CRISPR/Cas9テクノロジー、ssDNA及びDNA（例えば、発現ベクター）が挙げられる。タンパク質発現を上方制御する薬剤は、天然に生じるまたは非天然に生じるタンパク質（例えば、半減期を改善するように修飾されたキメラタンパク質、または所望のアミノ酸変化を含むもの）の発現を上方制御し得る。例示的なタンパク質としては、細胞内、膜貫通、または分泌タンパク質、ペプチド、またはポリペプチドが挙げられる。

【0170】

いくつかの実施形態では、治療剤は、DNA治療剤である。DNA分子は、二本鎖DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、または部分的に二本鎖DNAである、すなわち、二本鎖である部分及び一本鎖である部分を有する分子であり得る。いくつかの場合では、DNA分子は、三本鎖であるか、または部分的に三本鎖である、すなわち、三本鎖である部分及び二本鎖である部分を有する。DNA分子は、環状DNA分子または線状DNA分子であり得る。

【0171】

DNA治療剤は、遺伝子を細胞に輸送することができる、例えば、転写物をコードし、発現することができるDNA分子であり得る。他の実施形態では、DNA分子は、合成分子、例えば、*in vitro*で生成される合成DNA分子である。いくつかの実施形態では、DNA分子は、組換え分子である。非限定的な例示的なDNA治療剤としては、プラスミド発現ベクター及びウイルス発現ベクターが挙げられる。

【0172】

本明細書に記載のDNA治療剤、例えば、DNAベクターは、様々な異なる特徴を含むことができる。本明細書に記載のDNA治療剤、例えば、DNAベクターは、非コードDNA配列を含むことができる。例えば、DNA配列は、遺伝子の少なくとも1つの制御エレメント、例えば、プロモーター、エンハンサー、ターミネーションエレメント、ポリアダニル化シグナルエレメント、スプライシングシグナルエレメントなどを含むことができる。いくつかの実施形態では、非コードDNA配列は、イントロンである。いくつかの実施形態では、非コードDNA配列は、トランスポゾンである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のDNA配列は、転写的に活性である遺伝子に作動可能に連結されている非コードDNA配列を有することができる。他の実施形態では、本明細書に記載のDNA配列は、遺伝子に連結されていない非コードDNA配列を有することができる、すなわち、非コードDNAは、DNA配列上の遺伝子を制御しない。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、本開示の搭載LNPにおいて、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、核酸である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、リボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）からなる群から選択される。

【0174】

例えば、いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤がDNAである場合、DNAは、二本鎖DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、部分的に二本鎖のDNA、三本鎖DNA、及び部分的に三本鎖のDNAからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、DNAは、環状DNA、線状DNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、本開示の搭載LNPにおいて、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、プラスミド発現ベクター、ウイルス発現ベクター、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0176】

例えば、いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤がRNAである場合、RNAは、一本鎖RNA、二本鎖RNA（dsRNA）、部分的に二本鎖のRNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、RNAは、環状RNA、線状RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

30

【0177】

例えば、いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤がRNAである場合、RNAは、短い干渉RNA（siRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、RNA干渉（RNAi）分子、マイクロRNA（miRNA）、アンタゴミル、アンチセンスRNA、リボザイム、ダイサー基質RNA（dsRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、ロック核酸（LNA）及びCRISPR/Cas9テクノロジー、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0178】

例えば、いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤がRNAである場合、RNAは、低分子干渉RNA（siRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、マイクロRNA（miRNA）、ダイサー基質RNA（dsRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

40

【0179】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、mRNAである。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、修飾mRNA（mmRNA）である。

【0180】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、マイクロRNA結合部位（miR結合部位）を組み込むmRNAである。さらに、いくつかの実施形

50

態では、mRNAは、ステムループ、連鎖終結ヌクレオシド、ポリA配列、ポリアデニル化シグナル、及び／または5'キャップ構造のうちの1つまたは複数を含む。

【0181】

mRNAは、天然または非天然に生じるmRNAであり得る。mRNAは、下記の通り、1つまたは複数の修飾された核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含み得、その場合、それは、「修飾mRNA」または「mmRNA」と称され得る。本明細書で記載する場合、「ヌクレオシド」は、有機塩基（例えば、プリンまたはピリミジン）またはその誘導体（本明細書では「核酸塩基」とも称する）と組み合わせた糖分子（例えば、ペントースまたはリボース）またはその誘導体を含む化合物として定義する。本明細書で記載する場合、「ヌクレオチド」は、リン酸基を含むヌクレオシドとして定義する。

10

【0182】

mRNAは、5'非翻訳領域（5'-UTR）、3'非翻訳領域（3'-UTR）、及び／またはコーディング領域（例えば、オープンリーディングフレーム）を含み得る。mRNAは、任意の好適な数の塩基対、例えば、数十（例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90または100）、数百（例えば、200、300、400、500、600、700、800、または900）または数千（例えば、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000）の塩基対を含み得る。任意の数（例えば、すべて、一部、または無）の核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドは、標準種の類似体であり得る、置換され得る、修飾され得る、またはそうでなければ非天然に生じ得る。ある特定の実施形態では、特定の核酸塩基タイプのすべてが修飾され得る。いくつかの実施形態では、すべてのウラシルまたはウリジンが修飾されている。すべての核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドが修飾されている場合、例えば、すべてのウラシルまたはウリジンの場合、mRNAは、例えば、ウラシルまたはウリジンに関して、「完全に修飾されている」と称され得る。

20

【0183】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のmRNAは、5'キャップ構造、連鎖終結ヌクレオチド、任意にコザック配列（コザックコンセンサス配列としても知られる）、ステムループ、ポリA配列、及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。

【0184】

5'キャップ構造またはキャップ種は、リンカーによって接合された2つのヌクレオシド部分を含む化合物であり、天然に生じるキャップ、非天然に生じるキャップもしくはキャップ類似体、またはアンチリバースキャップ類似体（ARCA）から選択され得る。キャップ種は、1つまたは複数の修飾ヌクレオシド及び／またはリンカー部分を含み得る。例えば、天然mRNAキャップは、グアニンヌクレオチド及び7位でメチル化されたグアニン（G）ヌクレオチドを、それらの5'位で三リン酸連結によって接合されて、例えば、一般にはm7GpppGと記載される、m7G（5'）ppp（5'）Gを含み得る。キャップ種はまた、アンチリバースキャップ類似体であり得る。可能なキャップ種の非限定的なリストには、m7GpppG、m7Gpppm7G、m73'dGpppG、m27, O3'GpppG、m27, O3'GppppG、m27, O2'GppppG、m7Gpppm7G、m73'dGpppG、m27, O3'GpppG、m27, O3'GppppG、及びm27, O2'GppppGが含まれる。

30

40

【0185】

mRNAは、代わりにまたは追加的に、連鎖終結ヌクレオシドを含み得る。例えば、連鎖終結ヌクレオシドは、その糖基の2'位及び／または3'位にて脱酸素化されたヌクレオシドを含み得る。かかる種には、3'-デオキシアデノシン（コルジセピン）、3'-デオキシウリジン、3'-デオキシシトシン、3'-デオキシグアノシン、3'-デオキシチミン、及び2', 3'-ジデオキシヌクレオシド、例えば2', 3'-ジデオキシアデノシン、2', 3'-ジデオキシウリジン、2', 3'-ジデオキシシトシン、2', 3'-ジデオキシグアノシン、及び2', 3'-ジデオキシチミンが含まれ得る。いくつかの実施形態では、例えば、3'末端でのmRNAへの連鎖終結ヌクレオチドの組み込みは、mRNAの安定化をもたらし得る。

50

【0186】

mRNAは、代わりにまたは追加的に、ヒストンステムループなどのステムループを含む。ステムループは、2、3、4、5、6、7、8、またはそれ以上のヌクレオチド塩基対を含み得る。例えば、ステムループは、4、5、6、7、または8ヌクレオチド塩基対を含み得る。ステムループは、mRNAの任意の領域に位置し得る。例えば、ステムループは、非翻訳領域（5'非翻訳領域または3'非翻訳領域）、コード領域、またはポリA配列もしくは尾部の、中、前、または後に位置し得る。いくつかの実施形態では、ステムループは、mRNAの1つまたは複数の機能（複数可）、例えば翻訳の開始、翻訳効率、及び／または転写終結に影響を及ぼし得る。

【0187】

mRNAは、代わりにまたは追加的に、ポリA配列及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。ポリA配列は、全体または大部分がアデニンヌクレオチドまたはその類似体もしくは誘導体で構成され得る。ポリA配列はまた、安定化ヌクレオチドまたは類似体を含み得る。例えば、ポリA配列は、安定化ヌクレオチドまたは類似体として、デオキシチミジン、例えば、反転（または逆連結）デオキシチミジン（dT）を含むことができる。反転dT及びその他の安定化ポリA配列修飾の使用に関する詳細は、例えば、WO2017/049275 A2（この内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に見出すことができる。ポリA配列は、mRNAの3'非翻訳領域に隣接して位置する尾部であり得る。いくつかの実施形態では、ポリA配列は、mRNAの核外輸送、翻訳、及び／または安定性に影響を及ぼし得る。

【0188】

mRNAは、代わりにまたは追加的に、マイクロRNA結合部位を含む。マイクロRNA結合部位（またはmiR結合部位）を使用して、様々な組織または細胞型でのmRNA発現を制御することができる。例示的な実施形態では、miR結合部位を、mRNAの3'UTR配列へと操作して、例えば、同族miRを発現する細胞または組織におけるmRNAの分解を制御する、例えば、増強する。かかる制御は、mRNAの「オフターゲット」発現、すなわち、in vivoでの望ましくない細胞または組織における発現を制御または管理するのに有用である。miR結合部位の使用に関する詳細は、例えば、WO2017/062513 A2（この内容は、参照により本明細書に組み込まれる）において見出すことができる。

【0189】

いくつかの実施形態では、mRNAは、第1のコード領域及び第2のコード領域と、第1のコード領域と第2のコード領域との間の内部翻訳開始を可能にする内部リボソーム進入部位（IRES）配列を含む介在配列、または2Aペプチドなどの自己切断ペプチドをコードする介在配列とを含むバイシストロン性mRNAである。IRES配列及び2Aペプチドは典型的には、同じベクターからの複数のタンパク質の発現を増強するために使用される。様々なIRES配列が、当該技術分野で公知及び利用可能であり、使用してよく、例えば、脳筋炎ウイルスIRESが含まれる。

【0190】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、1つまたは複数の修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチド（「修飾mRNA」または「mmRNA」と呼ばれる）を含む。いくつかの実施形態では、修飾mRNAは、有用な特性、例えば、参照未修飾mRNAと比較して、増強された安定性、細胞内保持、増強された翻訳、及び／または、mRNAが導入される細胞の自然免疫応答の実質的な誘導の欠損を有し得る。それゆえ、修飾mRNAの使用は、タンパク質生成の効率、核酸の細胞内保持を増強し得るだけでなく、低下した免疫原性を持ち得る。

【0191】

いくつかの実施形態では、mRNAは、1つまたは複数（例えば、1、2、3または4）の異なる修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1つまたは複数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10

20

30

40

50

10、20、30、40、50、60、70、80、90、100またはそれ以上)の異なる修飾核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、修飾mRNAは、対応する未修飾mRNAと比較して、mRNAが導入される細胞における分解が低下し得る。

【0192】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾ウラシルである。修飾ウラシルを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、シュードウリジン(Ψ)、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、5-アザ-ウリジン、6-アザ-ウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ウリジン(s2U)、4-チオ-ウリジン(s4U)、4-チオ-シュードウリジン、2-チオ-シュードウリジン、5-ヒドロキシ-ウリジン(ho5U)、5-アミノアリル-ウリジン、5-ハロ-ウリジン(例えば、5-ヨード-ウリジンまたは5-ブロモ-ウリジン)、3-メチル-ウリジン(m3U)、5-メトキシ-ウリジン(mo5U)、ウリジン5-オキシ酢酸(cmo5U)、ウリジン5-オキシ酢酸メチルエステル(mcmo5U)、5-カルボキシメチル-ウリジン(cm5U)、1-カルボキシメチル-シュードウリジン、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジン(chm5U)、5-カルボキシヒドロキシメチル-ウリジンメチルエステル(mchm5U)、5-メトキシカルボニルメチル-ウリジン(mcm5U)、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオ-ウリジン(mcm5s2U)、5-アミノメチル-2-チオ-ウリジン(nm5s2U)、5-メチルアミノメチル-ウリジン(mnm5U)、5-メチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン(mnm5s2U)、5-メチルアミノメチル-2-セレノ-ウリジン(mnm5se2U)、5-カルバモイルメチル-ウリジン(ncm5U)、5-カルボキシメチルアミノメチル-ウリジン(cnmnm5U)、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオ-ウリジン(cnmnm5s2U)、5-プロピニル-ウリジン、1-プロピニル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-ウリジン(τm5U)、1-タウリノメチル-シュードウリジン、5-タウリノメチル-2-チオ-ウリジン(τm5s2U)、1-タウリノメチル-4-チオ-シュードウリジン、5-メチル-ウリジン(m5U、すなわち、核酸塩基デオキシチミンを有する)、1-メチル-シュードウリジン(m1Ψ)、5-メチル-2-チオ-ウリジン(m5s2U)、1-メチル-4-チオ-シュードウリジン(m1s4Ψ)、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、3-メチル-シュードウリジン(m3Ψ)、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、ジヒドロウリジン(D)、ジヒドロシュードウリジン、5,6-ジヒドロウリジン、5-メチル-ジヒドロウリジン(m5D)、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-メトキシ-ウリジン、2-メトキシ-4-チオ-ウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、N1-メチル-シュードウリジン、3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ウリジン(acp3U)、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)シュードウリジン(acp3Ψ)、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジン(inm5U)、5-(イソペンテニルアミノメチル)-2-チオ-ウリジン(inm5s2U)、α-チオ-ウリジン、2'-O-メチル-ウリジン(Um)、5,2'-O-ジメチル-ウリジン(m5Um)、2'-O-メチル-シュードウリジン(Ψm)、2-チオ-2'-O-メチル-ウリジン(s2Um)、5-メトキシカルボニルメチル-2'-O-メチル-ウリジン(mcm5Um)、5-カルバモイルメチル-2'-O-メチル-ウリジン(ncm5Um)、5-カルボキシメチルアミノメチル-2'-O-メチル-ウリジン(cnmnm5Um)、3,2'-O-ジメチル-ウリジン(m3Um)、及び5-(イソペンテニルアミノメチル)-2'-O-メチル-ウリジン(inm5Um)、1-チオ-ウリジン、デオキシチミジン、2'-F-アラ-ウリジン、2'-F-ウリジン、2'-OH-アラ-ウリジン、5-(2-カルボメトキシビニル)ウリジン、ならびに5-[3-(1-E-プロペニルアミノ)]ウリジンが挙げられる。

【0193】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、5-アザ-シチジン、6-アザ-シチジン、シュードイソシチジン、3-メチル-シチジン (m3C)、N4-アセチル-シチジン (ac4C)、5-ホルミル-シチジン (f5C)、N4-メチル-シチジン (m4C)、5-メチル-シチジン (m5C)、5-ハロ-シチジン (例えば、5-ヨード-シチジン)、5-ヒドロキシメチル-シチジン (hm5C)、1-メチル-シュードイソシチジン、ピロロ-シチジン、ピロロ-シュードイソシチジン、2-チオ-シチジン (s2C)、2-チオ-5-メチル-シチジン、4-チオ-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-シュードイソシチジン、4-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、1-メチル-1-デアザ-シュードイソシチジン、ゼブラリン、5-アザ-ゼブラリン、5-メチル-ゼブラリン、5-アザ-2-チオ-ゼブラリン、2-チオ-ゼブラリン、2-メトキシ-シチジン、2-メトキシ-5-メチル-シチジン、4-メトキシ-シュードイソシチジン、4-メトキシ-1-メチル-シュードイソシチジン、リシジン (k2C)、 α -チオ-シチジン、2'-O-メチル-シチジン (Cm)、5, 2'-O-ジメチル-シチジン (m5Cm)、N4-アセチル-2'-O-メチル-シチジン (ac4Cm)、N4, 2'-O-ジメチル-シチジン (m4Cm)、5-ホルミル-2'-O-メチル-シチジン (f5Cm)、N4, N4, 2'-O-トリメチル-シチジン (m42Cm)、1-チオ-シチジン、2'-F-アラ-シチジン、2'-F-シチジン、及び2'-OH-アラ-シチジンが挙げられる。

【0194】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、 α -チオ-アデノシン、2-アミノ-プリン、2, 6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-ハロ-プリン (例えば、2-アミノ-6-クロロ-プリン)、6-ハロ-プリン (例えば、6-クロロ-プリン)、2-アミノ-6-メチル-プリン、8-アジド-アデノシン、7-デアザ-アデニン、7-デアザ-8-アザ-アデニン、7-デアザ-2-アミノ-プリン、7-デアザ-8-アザ-2-アミノ-プリン、7-デアザ-2, 6-ジアミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2, 6-ジアミノプリン、1-メチル-アデノシン (m1A)、2-メチル-アデノシン (m2A)、N6-メチル-アデノシン (m6A)、2-メチルチオ-N6-メチル-アデノシン (ms2m6A)、N6-イソペンテニル-アデノシン (i6A)、2-メチルチオ-N6-イソペンテニル-アデノシン (ms2i6A)、N6-(シス-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン (io6A)、2-メチルチオ-N6-(シス-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン (ms2io6A)、N6-グリシニルカルバモイル-アデノシン (g6A)、N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (t6A)、N6-メチル-N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (m6t6A)、2-メチルチオ-N6-スレオニルカルバモイル-アデノシン (ms2g6A)、N6, N6-ジメチル-アデノシン (m62A)、N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン (hn6A)、2-メチルチオ-N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイル-アデノシン (ms2hn6A)、N6-アセチル-アデノシン (ac6A)、7-メチル-アデニン、2-メチルチオ-アデニン、2-メトキシ-アデニン、 α -チオ-アデノシン、2'-O-メチル-アデノシン (Am)、N6, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m6Am)、N6, N6, 2'-O-トリメチル-アデノシン (m62Am)、1, 2'-O-ジメチル-アデノシン (m1Am)、2'-O-リボシルアデノシン (リン酸) (Ar(p))、2-アミノ-N6-メチル-プリン、1-チオ-アデノシン、8-アジド-アデノシン、2'-F-アラ-アデノシン、2'-F-アデノシン、2'-OH-アラ-アデノシン、及びN6-(19-アミノ-ペンタオキサノナデシル)-アデノシンが挙げられる。

【0195】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、 α -チオ-グアノシン、イノシン (I)、1-メチル-イノシン (m1I)、ワイオシン (imG)、メチルワイオシン (mim

G)、4-デメチル-ワイオシン(imG-14)、イソワイオシン(imG2)、ワイブトシン(yW)、ペルオキシワイブトシン(o2yW)、ヒドロキシワイブトシン(OhyW)、未修飾ヒドロキシワイブトシン(OhyW*)、7-デアザ-グアノシン、キューオシン(Q)、エポキシキューオシン(oQ)、ガラクトシル-キューオシン(galQ)、マンノシル-キューオシン(manQ)、7-シアノ-7-デアザ-グアノシン(preQ0)、7-アミノメチル-7-デアザ-グアノシン(preQ1)、アルカエオシン(G+)、7-デアザ-8-アザ-グアノシン、6-チオ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-8-アザ-グアノシン、7-メチル-グアノシン(m7G)、6-チオ-7-メチル-グアノシン、7-メチル-イノシン、6-メトキシ-グアノシン、1-メチル-グアノシン(m1G)、N2-メチル-グアノシン(m2G)、N2, N2-ジメチル-グアノシン(m22G)、N2, 7-ジメチル-グアノシン(m2, 7G)、N2, N2, 7-ジメチル-グアノシン(m2, 2, 7G)、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシン、1-メチル-6-チオ-グアノシン、N2-メチル-6-チオ-グアノシン、N2, N2-ジメチル-6-チオ-グアノシン、 α -チオ-グアノシン、2'-O-メチル-グアノシン(Gm)、N2-メチル-2'-O-メチル-グアノシン(m2Gm)、N2, N2-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン(m22Gm)、1-メチル-2'-O-メチル-グアノシン(m1Gm)、N2, 7-ジメチル-2'-O-メチル-グアノシン(m2, 7Gm)、2'-O-メチル-イノシン(Im)、1, 2'-O-ジメチル-イノシン(m1Im)、2'-O-リボシルグアノシン(リン酸)(Gr(p))、1-チオ-グアノシン、O6-メチル-グアノシン、2'-F-アラ-グアノシン、及び2'-F-グアノシンが挙げられる。

【0196】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ(例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ)を含む。

【0197】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、シュードウリジン(Ψ)、N1-メチルシュードウリジン(m1 Ψ)、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュードウリジン、2-チオ-1-メチル-シュードウリジン、2-チオ-5-アザ-ウリジン、2-チオ-ジヒドロシュードウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュードウリジン、4-メトキシ-シュードウリジン、4-チオ-1-メチル-シュードウリジン、4-チオ-シュードウリジン、5-アザ-ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5-メトキシウリジン、または2'-O-メチルウリジンである。いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ(例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ)を含む。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、N1-メチルシュードウリジン(m1 Ψ)であり、本開示のmRNAは、N1-メチルシュードウリジン(m1 Ψ)で完全に修飾されている。いくつかの実施形態では、N1-メチルシュードウリジン(m1 Ψ)は、mRNA中のウラシルの75~100%を表す。いくつかの実施形態では、N1-メチルシュードウリジン(m1 Ψ)は、mRNA中のウラシルの100%を表す。

【0198】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、N4-アセチル-シチジン(ac4C)、5-メチル-シチジン(m5C)、5-ハロ-シチジン(例えば、5-ヨード-シチジン)、5-ヒドロキシメチル-シチジン(hm5C)、1-メチル-シュードイソシチジン、2-チオ-シチジン(s2C)、2-チオ-5-メチル-シチジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ(例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ)を含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、7-デアザアデニン、1-メチルアデノシン (m1A)、2-メチルアデニン (m2A)、N6-メチルアデノシン (m6A) が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ）を含む。

【0200】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、イノシン (I)、1-メチルイノシン (m1I)、ワイオシン (imG)、メチルワイオシン (mimG)、7-デアザグアノシン、7-シアノ-7-デアザグアノシン (preQ0)、7-アミノメチル-7-デアザグアノシン (preQ1)、7-メチルグアノシン (m7G)、1-メチルグアノシン (m1G)、8-オキソグアノシン、7-メチル-8-オキソグアノシンが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ）を含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、1-メチルシュードウリジン (m1Ψ)、5-メトキシウリジン (mo5U)、5-メチルシチジン (m5C)、シュードウリジン (Ψ)、α-チオグアノシン、またはα-チオアデノシンである。いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、前述の修飾核酸塩基のうちの1つまたは複数の組み合わせ（例えば、前述の修飾核酸塩基のうちの2つ、3つまたは4つの組み合わせ）を含む。

【0202】

いくつかの実施形態では、mRNAは、シュードウリジン (Ψ) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、シュードウリジン (Ψ) 及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1-メチルシュードウリジン (m1Ψ) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、1-メチルシュードウリジン (m1Ψ) 及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2-チオウリジン (s2U) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2-チオウリジン (s2U) 及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、5-メトキシウリジン (mo5U) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、5-メトキシウリジン (mo5U) 及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2'-O-メチルウリジンを含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、2'-O-メチルウリジン及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、N6-メチルアデノシン (m6A) を含む。いくつかの実施形態では、mRNAは、N6-メチルアデノシン (m6A) 及び5-メチルシチジン (m5C) を含む。

【0203】

ある特定の実施形態では、本開示のmRNAは、特定の修飾に関して、均一に修飾される（すなわち、完全に修飾される、配列全体を通して修飾される）。例えば、mRNAは、N1-メチルシュードウリジン (m1Ψ) または5-メチルシチジン (m5C) で均一に修飾され得る、つまり、mRNA配列内のすべてのウリジンまたはすべてのシトシンヌクレオシドがN1-メチルシュードウリジン (m1Ψ) または5-メチルシチジン (m5C) で置き換えられる。同様に、本開示のmRNAは、上記のような修飾残基で置き換えることにより、配列内に存在する任意のタイプのヌクレオシド残基について均一に修飾され得る。

【0204】

いくつかの実施形態では、本開示のmRNAは、コード領域（例えば、ポリペプチドを

コードするオープンリーディングフレーム)において修飾され得る。他の実施形態では、mRNAは、コード領域以外の領域において修飾され得る。例えば、いくつかの実施形態では、5'-UTR及び／または3'-UTRが提供され、一方または両方が独立して1つまたは複数の異なるヌクレオシド修飾を含有し得る。かかる実施形態では、ヌクレオシド修飾は、コード領域にも存在し得る。

【0205】

本開示のmmRNAは、糖、核酸塩基、及び／またはヌクレオシド間結合に対する修飾の組み合わせを含むことができる。これらの組み合わせは、本明細書に記載の任意の1つまたは複数の修飾を含むことができる。

【0206】

単一の修飾が記載されている場合、記載されているヌクレオシドまたはヌクレオチドは、そのA、U、GまたはCヌクレオチドまたはヌクレオシドの100パーセントが修飾されていることを表す。パーセンテージが記載されている場合、これらは、存在するA、U、G、またはC三リン酸の総量のうちその特定のA、U、G、またはC核酸塩基三リン酸のパーセンテージを表す。例えば、組み合わせ：25%5-アミノアリル-CTP+75%CTP／25%5-メトキシ-UTP+75%UTPは、シトシン三リン酸の25%が5-アミノアリル-CTPであり、シトシンの75%がCTPである；対して、ウラシルの25%が5-メトキシUTPであり、ウラシルの75%がUTPである、ポリヌクレオチドを指す。修飾UTPが記載されていない場合は、天然に生じるATP、UTP、GTP及び／またはCTPが、ポリヌクレオチドに見出されるヌクレオチドの部位の100%にて使用されている。この例では、GTP及びATPヌクレオチドのすべては、未修飾のままである。

【0207】

本開示のmRNA、またはその領域は、コドン最適化され得る。コドン最適化法は、当該技術分野で公知であり、様々な目的：適切なフォールディングを確保するために宿主生物におけるコドン頻度をマッチングする、mRNAの安定性を高めるかもしくは二次構造を減少させるためにGC含量にバイアスをかける、遺伝子の構築もしくは発現を損ない得るタンデムリピートコドンもしくは塩基の連なりを最小化する、転写及び翻訳制御領域をカスタマイズする、タンパク質トラフィック配列を挿入もしくは削除する、コードされるタンパク質内の翻訳後修飾部位（例えば、グリコシル化部位）を除去／付加する、タンパク質ドメインを追加、削除、もしくはシャッフルする、制限部位を挿入もしくは削除する、リボソーム結合部位及びmRNA分解部位を修飾する、タンパク質の様々なドメインが適正に折りたたまれるように翻訳速度を調整する、またはポリヌクレオチド内の問題のある二次構造を減少もしくは排除するために有用であり得る。コドン最適化ツール、アルゴリズム及びサービスは、当該技術分野で公知である；非限定的な例としては、GeneArt (Life Technologies)、DNA2.0 (Menlo Park, CA) 及び／または特許権のある方法によるサービスが挙げられる。いくつかの実施形態では、mRNA配列は、例えば、哺乳動物細胞における発現を最適化するため、またはmRNAの安定性を増強するために、最適化アルゴリズムを使用して最適化される。

【0208】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のポリヌクレオチド配列のいずれかに、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。

【0209】

本開示のmRNAは、in vitro転写(IVT)及び合成方法を含むがこれに限定されない、当該技術分野で利用可能な手段によって生成され得る。酵素(IVT)、固相、液相、複合同成法、小領域合成、及びライゲーション法が利用され得る。いくつかの実施形態では、mRNAは、IVT酵素合成法を使用して作成される。したがって、本開示はまた、本明細書に記載のmRNAをin vitroで転写するために使用され得るポリヌクレオチド、例えば、DNA、構築物及びベクターを含む。

【0210】

非天然の修飾核酸塩基は、合成中または合成後に、ポリヌクレオチド、例えば、mRNAに導入され得る。ある特定の実施形態では、修飾は、ヌクレオシド間結合、プリンまたはピリミジン塩基、または糖にあり得る。特定の実施形態では、修飾は、ポリヌクレオチド鎖の末端またはポリヌクレオチド鎖の他のどこかに導入され得る：これには、化学合成を用いるまたはポリメラーゼ酵素を用いる。

【0211】

酵素的ライゲーション法または化学的ライゲーション法のいずれかを使用して、ポリヌクレオチドまたはその領域を、異なる機能部分、例えば標的剤または送達剤、蛍光標識、液体、ナノ粒子などとコンジュゲートし得る。

10

【0212】

タンパク質発現を減少させるための治療剤

いくつかの実施形態では、治療剤は、タンパク質発現を減少させる（すなわち、低減させる、阻害する、下方制御する）治療剤である。タンパク質発現を減少させるために使用できる治療剤の種類の非限定的な例としては、マイクロRNA結合部位（複数可）（miRNA結合部位）、マイクロRNA（miRNA）、アンタゴミル、低分子（短い）干渉RNA（siRNA）（ショートマー及びダイサー基質RNAを含む）、RNA干渉（RNAi）分子、アンチセンスRNA、リボザイム、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、ロック核酸（LNA）及びCRISPR/Cas9テクノロジーを組み込むmRNAが挙げられる。

20

【0213】

ペプチド／ポリペプチド治療剤

いくつかの実施形態では、治療剤は、ペプチド治療剤である。いくつかの実施形態では、治療剤は、ポリペプチド治療剤である。

【0214】

いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、天然由来であり、例えば、天然源から単離される。他の実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、合成分子、例えば、*in vitro*で生成される合成ペプチドまたはポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、組換え分子である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、キメラ分子である。いくつかの実施形態では、ペプチドまたはポリペプチドは、融合分子である。いくつかの実施形態では、組成物のペプチドまたはポリペプチド治療剤は、天然に生じるペプチドまたはポリペプチドである。いくつかの実施形態では、組成物のペプチドまたはポリペプチド治療剤は、天然に生じるペプチドまたはポリペプチドの修飾バージョンである（例えば、その野生型、天然に生じるペプチドまたはポリペプチド対応物と比較して、3未満、5未満、10未満、15未満、20未満、または25未満のアミノ置換、欠失、または付加を含有する）。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、本開示の搭載LNPにおいて、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドである。

【0216】

他の成分

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、先行する項に記載したものに加えて、1つまたは複数の成分を含み得る。例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、ビタミン（例えば、ビタミンAまたはビタミンE）またはステロールなどの1つまたは複数の疎水性小分子を含み得る。

40

【0217】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）はまた、1つまたは複数の透過性増強剤分子、炭水化物、ポリマー、表面改質剤、または他の成分を含み得る。炭水化物には、単糖類（例えば、グルコース）及び多糖類（例えば、グリコーゲンならびにその誘導体及び類似体）が含まれ得る。

50

【0218】

ポリマーはナノ粒子組成物に含まれ得る、及び／またはナノ粒子組成物を封入または部分的に封入するために使用され得る。ポリマーは、生分解性及び／または生体適合性であり得る。ポリマーは、限定されないが、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカーバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル、及びポリアリレートから選択され得る。例えば、ポリマーには、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、エチレン酢酸ビニルポリマー（EVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-*c o*-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（L-乳酸-*c o*-グリコール酸）（PLLGA）、ポリ（D, L-ラクチド）（PDLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D, L-ラクチド-*c o*-カプロラクトン）、ポリ（D, L-ラクチド-*c o*-カプロラクトン-*c o*-グリコリド）、ポリ（D, L-ラクチド-*c o*-PEO-*c o*-D, L-ラクチド）、ポリ（D, L-ラクチド-*c o*-PPO-*c o*-D, L-ラクチド）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ポリ-L-リジン（PLL）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）、ポリエチレングリコール、ポリ-L-グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリエチレン及びポリプロピレンなどのポリアルキレン、ポリ（エチレングリコール）（PEG）などのポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド（PEO）、ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルエーテル、ポリ（酢酸ビニル）などのポリビニルエステル、ポリ（塩化ビニル）（PVC）などのポリビニルハライド、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリシロキサン、ポリスチレン（PS）、ポリウレタン、アルキルセルロースなどの誘導体セルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリル酸のポリマー、例えば、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（PMMA）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）、ならびにそのコポリマー及び混合物、ポリジオキサノン及びそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポロキサミン、ポリ（オルト）エステル、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド-*c o*-カプロラクトン）、炭酸トリメチレン、ポリ（N-アクリロイルモルホリン）（PACM）、ポリ（2-メチル-2-オキサゾリン）（PMOX）、ポリ（2-エチル-2-オキサゾリン）（PEOZ）、ならびにポリグリセロールが含まれ得る。

【0219】

表面改質剤には、限定されないが、アニオン性タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミン）、界面活性剤（例えば、ジメチルジオクタデシル-アンモニウムブロミドなどのカチオン性界面活性剤）、糖または糖誘導体（例えば、シクロデキストリン）、核酸、ポリマー（例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、及びポロキサマー）、粘液溶解剤（例えば、アセチルシステイン、ヨモギ、ブロメライン、パパイン、クレロデンドルム、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アンブロキシソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステップロニン、チオプロニン、ゲルゾリン、チモンβ4、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、及びエルドステイン）、及びDNase（例えば、rhDNase）が含まれ得る。表面改質剤は、ナノ粒子内及び／または脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の表面上に配置され得る（例えば、被

覆、吸着、共有結合、またはその他の処理による）。

【0220】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）はまた、1つまたは複数の官能化脂質も含み得る。例えば、脂質は、適切な反応条件下でアジドに曝露されると、環化付加反応を受け得るアルキン基で官能化され得る。特に、脂質二重層は、膜透過、細胞認識、または画像化を容易にするのに有用な1つまたは複数の基を用いてこの様式で官能化され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の表面はまた、1つまたは複数の有用な抗体とコンジュゲートし得る。標的化細胞送達、画像化、及び膜透過に有用な官能基及びコンジュゲートは、当該技術分野で周知である。

【0221】

これらの成分に加えて、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、医薬組成物に有用な任意の物質を含み得る。例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数の医薬的に許容可能な賦形剤または補助成分、例えば、限定されないが、1つまたは複数の溶媒、分散媒体、希釈剤、分散助剤、懸濁助剤、造粒助剤、崩壊剤、増量剤、流動促進剤、液体ビヒクル、結合剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、緩衝剤、滑沢剤、油、防腐剤、及び他の種を含み得る。ワックス、バター、着色剤、コーティング剤、香味剤、及び着香剤などの賦形剤も含まれ得る。

【0222】

希釈剤の例としては、限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉末糖、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられ得る。造粒剤及び分散剤は、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類果肉、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスボビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、及び／またはそれらの組み合わせからなる非限定的なリストから選択され得る。

【0223】

界面活性剤及び／または乳化剤には、限定されないが、天然の乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト〔ケイ酸アルミニウム〕及びVEEGUM（登録商標）〔ケイ酸アルミニウムマグネシウム〕）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート〔TWEEN（登録商標）20〕、ポリオキシエチレンソルビタン〔TWEEN（登録商標）60〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート〔TWEEN（登録商標）80〕、ソルビタンモノパルミテート〔SPAN（登録商標）40〕、ソル

10

20

30

40

50

ビタンモノステアレート〔SPAN（登録商標）60〕、ソルビタントリステアレート〔SPAN（登録商標）65〕、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン〔SPAN（登録商標）80〕）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン〔MYRJ（登録商標）45〕、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、及びSOLUTOL（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル〔BRIJ（登録商標）30〕）、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、PLURONIC（登録商標）F68、POLOXAMER（登録商標）188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、及び／またはそれらの組み合わせが含まれ得る。

【0224】

結合剤は、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプンペースト）；ゼラチン；糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然ガム及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモス抽出物、パンワガム、ガティガム、イサポールハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、及びカラマツアラボガラクタン）；アルギン酸塩；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール；ならびにそれらの組み合わせ、または任意の他の好適な結合剤であり得る。

【0225】

防腐剤の例としては、限定されないが、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び／または他の防腐剤が挙げられる。抗酸化剤の例としては、限定されないが、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び／または亜硫酸ナトリウムが挙げられる。キレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／またはエデト酸三ナトリウムが挙げられる。抗菌性防腐剤の例としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／またはチメロサルが挙げられる。抗真菌性防腐剤の例としては、限定されないが、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／またはソルビン酸が挙げられる。アルコール防腐剤の例としては、限定されないが、エタノール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、及び／またはフェニルエチルアルコールが挙げられる。酸性防腐剤の例としては、限定されないが、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／またはフィチン酸が挙げられる。他の防腐剤には、限定されないが、トコフェロール、酢酸トコフェロ

10

20

30

40

50

ール、メシル酸デテロオキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS（登録商標）、PHENONIP（登録商標）、メチルパラベン、GERMALL（登録商標）115、GERMABEN（登録商標）II、NEOLONE（商標）、KATHON（商標）、及び／またはEUXYL（登録商標）が含まれる。

【0226】

緩衝剤の例としては、限定されないが、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、d-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、第二リン酸カリウム、第一リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノスルホン酸緩衝液（例えば、HEPES）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリン、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせからなる非限定的な群から選択され得る。

【0227】

油の例としては、限定されないが、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、クロフサスグリ種子油、ポリジ油、カデ油、カモミール油、カノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、シナモン油、カカオバター油、ココナッツ油、タラ肝油、コーヒー、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、マツヨイグサ油、魚油、亜麻仁油、ゲラニオール、ヒョウタン油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンディン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ科植物油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、菜種油、米ぬか油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サザンカ油、セイバリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター油、シリコン油、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバ油、クルミ油、及び小麦胚芽油、ならびにステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、シメチコン、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコンオイル、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0228】

製剤

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、脂質成分ならびに、1つまたは複数の追加成分、例えば治療薬及び／または予防薬を含み得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数の特定の用途または標的用に設計され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の要素は、特定の用途もしくは標的に基づいて、及び／または1つもしくは複数の要素の有効性、毒性、費用、使いやすさ、入手可能性、または他の特徴に基づいて選択され得る。同様に、ナノ粒子組成物の特定の製剤は、例えば、要素の特定の組み合わせの有効性及び毒性に従って、特定

10

20

30

40

50

の用途または標的用に選択され得る。

【0229】

ナノ粒子組成物の脂質成分は、例えば、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)に従う脂質、リン脂質(例えば不飽和脂質、例えば、DOPEまたはDSPC)、PEG脂質、及び構造脂質を含み得る。脂質成分の要素は、特定の画分で提供され得る。

【0230】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)に従う脂質、リン脂質、PEG脂質、及び構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約30モル%~約60モル%の式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、約0モル%~約30モル%のリン脂質、約18.5モル%~約48.5モル%の構造脂質、及び約0モル%~約10モル%のPEG脂質を含むが、ただし、総モル%は100%を超えないものとする。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約35モル%~約55モル%の式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、約5モル%~約25モル%のリン脂質、約30モル%~約40モル%の構造脂質、及び約0モル%~約10モル%のPEG脂質を含む。特定の実施形態では、脂質成分は、約50モル%の前記化合物、約10モル%のリン脂質、約38.5モル%の構造脂質、及び約1.5モル%のPEG脂質を含む。別の特定の実施形態では、脂質成分は、約40モル%の前記化合物、約20モル%のリン脂質、約38.5モル%の構造脂質、及び約1.5モル%のPEG脂質を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、DOPEまたはDSPCであり得る。他の実施形態では、PEG脂質は、PEG-1、もしくはPEG_{2k}-DMGであり得る、及び/または構造脂質は、コレステロールであり得る。

【0231】

いくつかの実施形態では、空の脂質ナノ粒子(空のLNP)は、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む。

【0232】

いくつかの実施形態では、搭載脂質ナノ粒子(搭載LNP)は、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び/または予防剤を含む。

【0233】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物を、約40%~約60%の量にて含む。

【0234】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、リン脂質を、約0%~約20%の量にて含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、DSPCを、約0%~約20%の量にて含む。

【0235】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、構造脂質を、約30%~約50%の量にて含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、コレステロールを、約30%~約50%の量にて含む。

【0236】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、PEG脂質を、約0%~約5%の量にて含む。例えば、いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、PEG-1またはPEG_{2k}-DMGを、約0%~約5%の量にて含む。

【0237】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、約40モル%~約60モル

%の式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、約 0 モル%～約 20 モル%のリン脂質、約 30 モル%～約 50 モル%の構造脂質、及び約 0 モル%～約 5 モル%の PEG 脂質を含む。

【0238】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、約 40 モル%～約 60 モル%の式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、約 0 モル%～約 20 モル%の DSPC、約 30 モル%～約 50 モル%のコレステロール、及び約 0 モル%～約 5 モル%の PEG_{2k}-DMG を含む。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、約 40 モル%～約 60 モル%の表 1 の化合物、約 0 モル%～約 20 モル%の DSPC、約 30 モル%～約 50 モル%のコレステロール、及び約 0 モル%～約 5 モル%の PEG_{2k}-DMG を含む。

10

【0239】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、約 40 モル%～約 60 モル%の式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、約 0 モル%～約 20 モル%の DSPC、約 30 モル%～約 50 モル%のコレステロール、及び約 0 モル%～約 5 モル%の PEG-1 を含む。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、約 40 モル%～約 60 モル%の表 1 の化合物、約 0 モル%～約 20 モル%の DSPC、約 30 モル%～約 50 モル%のコレステロール、及び約 0 モル%～約 5 モル%の PEG-1 を含む。

20

【0240】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、リン脂質は DSPC であり、構造脂質はコレステロールである。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、表 1 の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、リン脂質は DSPC であり、構造脂質はコレステロールである。

【0241】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、構造脂質はコレステロールであり、PEG 脂質は PEG_{2k}-DMG である。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、表 1 の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、構造脂質はコレステロールであり、PEG 脂質は PEG_{2k}-DMG である。

30

【0242】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、構造脂質はコレステロールであり、PEG 脂質は PEG-1 である。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、表 1 の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、構造脂質はコレステロールであり、PEG 脂質は PEG-1 である。

40

【0243】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、リン脂質は DSPC であり、PEG 脂質は PEG_{2k}-DMG である。いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、表 1 の化合物、リン脂質、構造脂質、及び PEG 脂質を含み、リン脂質は DSPC であり、PEG 脂質は PEG_{2k}-DMG である。

【0244】

いくつかの実施形態では、空の LNP または搭載 LNP は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、リン脂質、構造脂質、

50

及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、PEG脂質はPEG-1である。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、表1の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、PEG脂質はPEG-1である。

【0245】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、表1の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG_{2k}-DMGである。

10

【0246】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、式(A-1)の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG_{2k}-DMGである。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、表1の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG_{2k}-DMGである。

【0247】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG-1である。

20

【0248】

いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、式(A-1)の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG-1である。いくつかの実施形態では、空のLNPまたは搭載LNPは、表1の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含み、リン脂質はDSPCであり、構造脂質はコレステロールであり、PEG脂質はPEG-1である。

30

【0249】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数の特定の用途または標的に設計され得る。例えば、ナノ粒子組成物は、RNAなどの治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物の体内の特定の細胞、組織、器官、またはその系もしくは群に送達するように設計され得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の物理化学的特性は、特定の身体標的に対する選択性を高めるために改変され得る。例えば、粒径は、異なる器官の開窓部の大きさに基づいて調整され得る。ナノ粒子組成物に含まれる治療薬及び／または予防薬はまた、所望の1つまたは複数の送達標的に基づいて選択され得る。例えば、治療薬及び／または予防薬は、特定の適応症、状態、疾患、または障害に合わせて、及び／または特定の細胞、組織、器官、またはその系もしくは群への送達（例えば、局所送達または特異的送達）に合わせて、選択され得る。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、細胞内で翻訳されて対象となるポリペプチドを生成することができる対象となるポリペプチドをコードするmRNAを含み得る。かかる組成物は、特定の器官に特異的に送達されるように設計され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、哺乳動物の肝臓に特異的に送達されるように設計され得る。

40

【0250】

ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬の量は、ナノ粒子組成物のサイズ、組成、所望の標的及び／または用途、あるいは他の特性、ならびに治療薬及び／または予防薬の特性に応じて異なり得る。例えば、ナノ粒子組成物にて有用なRNAの量は、RNAの

50

サイズ、配列、及び他の特徴に応じて異なり得る。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬ならびに他の要素（例えば、脂質）の相対量もまた変化し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中の脂質成分対治療薬及び／または予防薬のw t / w t 比は、約5 : 1 ~ 約60 : 1、例えば5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1、10 : 1、11 : 1、12 : 1、13 : 1、14 : 1、15 : 1、16 : 1、17 : 1、18 : 1、19 : 1、20 : 1、25 : 1、30 : 1、35 : 1、40 : 1、45 : 1、50 : 1、及び60 : 1であり得る。例えば、脂質成分対治療薬及び／または予防薬のw t / w t 比は、約10 : 1 ~ 約40 : 1であり得る。ある特定の実施形態では、w t / w t 比は、約20 : 1である。

【0251】

ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬の量は、例えば、吸収分光法（例えば、紫外可視分光法）を使用して測定され得る。

【0252】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、1つまたは複数のRNAを含み、1つまたは複数のRNA、脂質、及びその量は、特定のN : P比を提供するように選択され得る。組成物のN : P比は、1つまたは複数の脂質中の窒素原子対RNA中のリン酸基数のモル比を指す。一般に、N : P比は低い方が好ましい。1つまたは複数のRNA、脂質、及びその量は、N : P比が、約2 : 1 ~ 約30 : 1、例えば2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1、10 : 1、12 : 1、14 : 1、16 : 1、18 : 1、20 : 1、22 : 1、24 : 1、26 : 1、28 : 1、または30 : 1となるように選択され得る。ある特定の実施形態では、N : P比は、約2 : 1 ~ 約8 : 1であり得る。他の実施形態では、N : P比は、約5 : 1 ~ 約8 : 1である。例えば、N : P比は、約5.0 : 1、約5.5 : 1、約5.67 : 1、約6.0 : 1、約6.5 : 1、または約7.0 : 1であり得る。例えば、N : P比は、約5.67 : 1であり得る。

【0253】

物理的特性

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の特徴は、その成分に応じて異なり得る。例えば、構造脂質としてコレステロールを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、異なる構造脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）とは異なる特徴を有し得る。同様に、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の特徴は、その成分の絶対量または相対量に応じて異なり得る。例えば、より高いモル分率のリン脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、より低いモル分率のリン脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）とは異なる特徴を有し得る。特徴は、ナノ粒子組成物の調製方法及び条件に応じて異なり得る。

【0254】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、様々な方法によって特徴決定され得る。例えば、顕微鏡法（例えば、透過型電子顕微鏡法または走査型電子顕微鏡法）を使用して、ナノ粒子組成物の形態及び粒度分布を検査し得る。動的光散乱法または電位差測定法（例えば、電位差滴定法）を使用して、ゼータ電位を測定し得る。動的光散乱法を活用して、粒経を決定してもよい。Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK)などの装置を使用して、ナノ粒子組成物の複数の特徴、例えば粒経、多分散指数、及びゼータ電位を測定してもよい。

【0255】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の平均サイズは、例えば、動的光散乱(DLS)によって測定して、数十nm ~ 数百nm間であり得る。例えば、平均サイズは、約40 nm ~ 約150 nm、例えば約40 nm、45 nm、50 nm、55 nm、60 nm、65 nm、70 nm、75 nm、80 nm、85 nm、90 nm、95 nm、100 nm、105 nm、110 nm、115 nm、120 nm、125 nm、130

10

20

30

40

50

nm、135 nm、140 nm、145 nm、または150 nmであり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の平均サイズは、約50 nm～約100 nm、約50 nm～約90 nm、約50 nm～約80 nm、約50 nm～約70 nm、約50 nm～約60 nm、約60 nm～約100 nm、約60 nm～約90 nm、約60 nm～約80 nm、約60 nm～約70 nm、約70 nm～約150 nm、約70 nm～約130 nm、約70 nm～約100 nm、約70 nm～約90 nm、約70 nm～約80 nm、約80 nm～約150 nm、約80 nm～約130 nm、約80 nm～約100 nm、約80 nm～約90 nm、約90 nm～約150 nm、約90 nm～約130 nm、または約90 nm～約100 nmであり得る。ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の平均サイズは、約70 nm～約130 nm、または約70 nm～約100 nmであり得る。特定の実施形態では、平均サイズは、約80 nmであり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約100 nmであり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約120 nmであり得る。

【0256】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、比較的均一であり得る。多分散指数を使用して、脂質ナノ粒子組成物の均一性、例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の粒度分布を示し得る。一般に、多分散指数が小さいと（例えば、0.3未満）、狭い粒度分布を示す。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、約0～約0.25、例えば0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24、または0.25の多分散指数を有し得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の多分散指数は、約0.10～約0.20であり得る。

【0257】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）のゼータ電位を使用して、組成物の界面動電位を示し得る。例えば、ゼータ電位は、ナノ粒子組成物の表面電荷を表し得る。高電荷種は、体内の細胞、組織、及び他の要素と望ましくない相互作用をする可能性があるため、正負を問わず比較的低い電荷を持つ脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）が一般に望ましい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）のゼータ電位は、約-10 mV～約+20 mV、約-10 mV～約+15 mV、約-10 mV～約+10 mV、約-10 mV～約+5 mV、約-10 mV～約0 mV、約-10 mV～約-5 mV、約-5 mV～約+20 mV、約-5 mV～約+15 mV、約-5 mV～約+10 mV、約-5 mV～約+5 mV、約-5 mV～約0 mV、約0 mV～約+20 mV、約0 mV～約+15 mV、約0 mV～約+10 mV、約0 mV～約+5 mV、約+5 mV～約+20 mV、約+5 mV～約+15 mV、または約+5 mV～約+10 mVであり得る。

【0258】

治療薬及び／または予防薬の封入効率は、提供される初期量に対して、調製後に脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に封入されるか、それ以外の方法で会合される治療薬及び／または予防薬の量を表す。封入効率は高いことが望ましい（例えば、100%に近似）。封入効率は、例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を1つまたは複数の有機溶媒または界面活性剤で分解する前と後の、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を含有する溶液中の治療薬及び／または予防薬の量を比較することによって測定され得る。蛍光法を使用して、溶液中に遊離する治療薬及び／または予防薬（例えば、RNA）の量を測定し得る。本明細書に記載の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の場合、治療薬及び／または予防薬の封入効率は、少なくとも50%、例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、

少なくとも80%であり得る。ある特定の実施形態では、封入効率は、少なくとも90%であり得る。いくつかの実施形態では、治療剤及び／または予防剤の封入効率は、80%～100%間である。

【0259】

医薬組成物

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、全体的または部分的に、医薬組成物として製剤化され得る。医薬組成物は、1つまたは複数の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を含み得る。一実施形態では、医薬組成物は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の集団を含む。例えば、医薬組成物は、1つまたは複数の異なる治療薬及び／または予防薬を含む1つまたは複数の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を含み得る。医薬組成物は、本明細書に記載されるものなどの1つまたは複数の医薬的に許容可能な賦形剤または補助成分をさらに含み得る。医薬組成物及び薬剤の製剤化及び製造のための一般的なガイドラインは、例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006にて入手可能である。従来の賦形剤及び補助成分は、任意の従来の賦形剤または補助成分がナノ粒子組成物の1つまたは複数の成分と適合しない場合を除いて、任意の医薬組成物に使用することができる。賦形剤または補助成分は、成分との組み合わせが望ましくない生物学的効果またはその他の有害な効果をもたらす可能性がある場合、脂質ナノ粒子の成分（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）と適合しない場合がある。

【0260】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の賦形剤または補助成分は、ナノ粒子組成物を含む医薬組成物の総質量または総体積の50%超を占めてよい。例えば、1つまたは複数の賦形剤または補助成分は、医薬組成物の50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上を占めてよい。いくつかの実施形態では、医薬的に許容可能な賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%純粋である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒトでの使用及び獣医学的使用が承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品等級である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、及び／または国際薬局方の基準を満たす。

【0261】

本開示に従う医薬組成物中の1つまたは複数の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）、1つまたは複数の医薬的に許容可能な賦形剤、及び／または任意の追加の成分の相対量は、処置される対象の同一性、大きさ、及び／または状態に応じて、さらには組成物が投与される経路に応じて異なるだろう。例として、医薬組成物は、0.1%～100%（wt/wt）間の1つまたは複数の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を含み得る。

【0262】

ある特定の実施形態では、本開示の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）及び／または医薬組成物は、保管及び／または出荷のために冷蔵または冷凍される（例えば、4℃以下の温度、例えば、約-150℃～約0℃または約-80℃～約-20℃（例えば、約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃、または-150℃）の温度にて保管される）。例えば、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）のいずれかの化合物を含む医薬組成物は、例えば、約-20℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、または-80℃にて保管及び／または出荷のために冷蔵されている溶液である。ある特定の実施形態では、本開示はまた、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）及び／または式（I）、（I

－１）、（Ａ）、（Ａ－１）、（Ａ－１ａ）、または（Ａ－１ｂ）のいずれかの化合物を含む医薬組成物の安定性を、脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）及び／または医薬組成物を、４℃以下の温度、例えば約－１５０℃～約０℃または約－８０℃～約－２０℃、例えば、約－５℃、－１０℃、－１５℃、－２０℃、－２５℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、－８０℃、－９０℃、－１３０℃または－１５０℃の温度）にて保管することにより高める方法に関する。例えば、本明細書に開示する脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）及び／または医薬組成物は、約少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも１か月間、少なくとも２か月間、少なくとも４か月間、少なくとも６か月間、少なくとも８か月間、少なくとも１０か月間、少なくとも１２か月間、少なくとも１４か月間、少なくとも１６か月間、少なくとも１８か月間、少なくとも２０か月間、少なくとも２２か月間、または少なくとも２４か月間にわたって、例えば、４℃以下（例えば、約４℃～－２０℃間）の温度にて安定している。いくつかの実施形態では、製剤は、少なくとも４週間にわたって約４℃にて安定化している。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示する脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）、ならびにトリス、酢酸塩（例えば、酢酸ナトリウム）、クエン酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）、生理食塩水、ＰＢＳ、及びスクロースのうちの１つまたは複数から選択される医薬的に許容可能な担体を含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、約７～８間（例えば、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９もしくは８．０、または７．５～８間もしくは７～７．８間）のｐＨ値を有する。例えば、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示する脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）、トリス、生理食塩水及びスクロースを含み、約７．５～８のｐＨを有し、これは、例えば、約－２０℃での保管及び／または出荷に好適である。例えば、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示する脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）及びＰＢＳを含み、約７～７．８のｐＨを有し、例えば、約４℃以下での保管及び／または出荷に好適である。本開示の文脈における「安定性」、「安定化」、及び「安定した」は、所与の製造、調製、輸送、保管及び／または使用中の条件下での、例えば、せん断力、冷解／凍ストレスなどのストレスがかけられるときの、化学的変化または物理的変化（例えば、分解、粒径変化、凝集、封入の変化など）に対する本明細書に開示する脂質ナノ粒子（例えば、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ）及び／または医薬組成物の耐性を指す。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、空のＬＮＰまたは搭載ＬＮＰ、凍結防止剤、緩衝液、またはそれらの組み合わせを含む。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、１つまたは複数の凍結保護剤を含み、１つまたは複数の凍結保護剤はそれぞれ独立して、ポリオール（例えば、ジオールまたはトリオール、例えばプロピレングリコール（すなわち、１，２－プロパンジオール）、１，３－プロパンジオール、グリセロール、（＋／－）－２－メチル－２，４－ペンタンジオール、１，６－ヘキサジオール、１，２－ブタンジオール、２，３－ブタンジオール、エチレングリコール、またはジエチレングリコール）、非界面活性剤スルホベタイン（例えば、ＮＤＳＢ－２０１（３－（１－ピリジノ）－１－プロパンスルホネート）、オスマライト（例えば、Ｌ－プロリンまたはトリメチルアミンＮ－オキシド二水和物）、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール２００（ＰＥＧ２００）、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、ＰＥＧ１０００、ＰＥＧ_{2k}－DMG、ＰＥＧ３３５０、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ８０００、ＰＥＧ１００００、ＰＥＧ２００００、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０（ｍＰＥＧ５５０）、ｍＰＥＧ６００、ｍＰＥＧ２０００、ｍＰＥＧ３３５０、ｍＰＥＧ４０００、ｍＰＥＧ５０００、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンＫ１５）、ペンタエリトリールプロボキシラート、またはポリプロピレングリコールＰ４００）、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）またはエタノー

ル)、糖(例えば、D-(+)-スクロース、D-ソルビトール、トレハロース、D-(+)-マルトース水和物、メソ-エリトリトール、キシリトール、ミオ-イノシトール、D-(+)-ラフィノース五水和物、D-(+)-トレハロース二水和物、またはD-(+)-グルコース水和物)、もしくは塩(例えば、酢酸リチウム、塩化リチウム、ギ酸リチウム、硝酸リチウム、硫酸リチウム、酢酸マグネシウム、塩化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、マロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、またはそれらの任意の水和物)、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、スクロースを含む。いくつかの実施形態では、凍結防止剤及び／または賦形剤は、スクロースである。いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、酢酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、凍結防止剤及び／または賦形剤は、酢酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、凍結防止剤は、スクロース及び酢酸ナトリウムを含む。

10

【0265】

いくつかの実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0266】

脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)及び／または1つもしくは複数の脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)を含む医薬組成物は、任意の患者または対象に投与してよく、そのような患者または対象には、治療薬及び／または予防薬を1つまたは複数の特定の細胞、組織、器官、またはその系もしくは群に送達することにより与えられる治療効果から利益を得る可能性があるものを含む。脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)及び脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)を含む医薬組成物について本明細書で提供する説明は、主にヒトへの投与に好適な組成物に関するものであるが、かかる組成物は一般に任意の他の哺乳動物への投与に好適であることを当業者は理解するだろう。様々な動物への投与に好適な組成物を提供するための、ヒトへの投与に好適な組成物の修飾はよく理解されており、当業者の獣医薬理学者は、必要だとしても単なる通常の実験を用いてかかる修飾を設計及び／または実行することができる。組成物の投与が企図される対象には、限定されないが、ヒト、他の霊長類、ならびに他の哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、及び／またはラットなどの商業に関連する哺乳動物が含まれる。主題の脂質ナノ粒子はまた、*in vitro*及び*ex vivo*での使用にも採用することができる。

20

30

【0267】

1つまたは複数の脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)を含む医薬組成物は、薬理学の分野で公知であるか、または今後開発される任意の方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法には、活性成分を賦形剤及び／または1つもしくは複数の他の補助成分と混和された状態にした後、望ましい場合または必要な場合には、所望の単回用量単位または複数回用量単位に、生成物を分割、成形、及び／または包装することを含む。

【0268】

本開示に従う医薬組成物は、単一の単位用量として、及び／または複数の単回単位用量として、バルクで調製、包装、及び／または販売され得る。本明細書で使用する場合、「単位用量」は、所定量の活性成分(例えば、ナノ粒子組成物)を含む医薬組成物の個別量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されることになる活性成分の投与量、及び／またはかかる投与量の利便な画分、例えば、かかる投与量の半分または3分の1に等しい。

40

【0269】

医薬組成物は、様々な経路及び投与方法に好適な様々な形態で調製され得る。例えば、医薬組成物は、液体剤形(例えば、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル)、注射液形態、固体剤形(例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤)、局所及び／または経皮投与用の剤形(例えば、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、及びパッチ)、懸濁液、粉末、ならびに他の形態に調製され得る。

50

【0270】

経口投与用及び非経口投与用の液体剤形には、限定されないが、医薬的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及び／またはエリキシルが含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、追加の治療薬及び／または予防薬、追加薬剤、例えば湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び／または着香剤を含むことができる。非経口投与のある特定の実施形態では、組成物は、可溶化剤、例えばCremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及び／またはそれらの組み合わせと混合される。

10

【0271】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用の水性懸濁液または油性懸濁液は、好適な分散剤、湿潤剤、及び／または懸濁剤を使用して、当該技術分野において公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液として、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤及び／または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、及び／またはエマルジョンであり得る。許容可能なビヒクル及び溶媒の中でも採用可能なものには、水、リンゲル液、U.S.P.、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から採用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む、任意の無刺激の不揮発性油を採用することができる。オレイン酸などの脂肪酸を注射液の調製に使用することができる。

20

【0272】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルターを通して濾過することにより、及び／または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

【0273】

活性成分の効果を延長するために、多くの場合、皮下注射または筋肉内注射からの活性成分の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性材料または非晶質材料の液体懸濁液を使用することにより達成され得る。薬物の吸収速度はその溶解速度に応じて異なり、これはさらに、結晶サイズ及び結晶形態に応じて異なり得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収遅延は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することにより達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作成される。薬物対ポリマーとの比率、及び採用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入することにより調製される。

30

40

【0274】

直腸投与または腔投与用の組成物は、典型的には、組成物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、それゆえ直腸または腔で溶融し、活性成分を放出する、好適な非刺激性賦形剤、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスと混合することによって調製できる坐剤である。

【0275】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、フィルム剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。かかる固体剤形では、活性成分は、少なくとも1つの不活性な、医薬的に許容可能な賦形剤、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、及び／または

50

増量剤もしくは希釈剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシア）、保湿剤（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム）、溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、吸収促進剤（例えば、第四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート）、吸収剤（例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ケイ酸塩）、及び滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含み得る。

10

【0276】

同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの増量剤として採用し得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野において周知である他のコーティング剤などのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。固体剤形は、乳白剤を任意に含んでもよく、活性成分（複数可）のみを、または優先的に、腸管のある特定の部分に、任意に遅延様式で放出する組成物のものであり得る。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの増量剤として採用し得る。

20

【0277】

組成物の局所投与及び／または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、及び／またはパッチが含まれ得る。一般に、活性成分は滅菌条件下で、必要とされ得る場合には、医薬的に許容可能な賦形剤及び／または任意の必要な防腐剤及び／または緩衝剤と混和される。加えて、本開示は、経皮パッチの使用を企図しており、これは、多くの場合、体内への化合物の制御送達をもたらすという付加的な利点を有する。かかる剤形は、例えば、化合物を適切な媒体に溶解及び／または分散することにより調製され得る。代替的または追加的に、速度は、速度制御膜を設けること及び／または化合物をポリマーマトリックス及び／またはゲルに分散させることにより制御され得る。

30

【0278】

本明細書に記載の皮内医薬組成物を送達する際に使用するのに好適なデバイスには、短針デバイスが含まれる。皮内組成物は、皮膚への針の有効貫通長を制限するデバイスによって投与され得る。液体ジェット式注射器を介して、及び／または角質層を貫通して真皮に到達する噴流を生成する針を介して液体組成物を真皮に送達する、ジェット式注射デバイスが好適である。圧縮ガスを使用して散剤形態のワクチンを皮膚の外層から真皮まで高速で送る発射式の粉末／粒子送達デバイスが好適である。代替的または追加的に、皮内投与の古典的なマントー法において従来のシリンジを使用し得る。

40

【0279】

局所投与に好適な製剤には、限定されないが、液体及び／または半液体調製物、例えば塗布剤、ローション、水中油型及び／または油中水型エマルジョン、例えばクリーム、軟膏、及び／またはペースト、及び／または溶液及び／または懸濁液が含まれる。活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度程度の高さであり得るが、局所投与可能な製剤は、例えば、約1%～約10%（w t / w t）の活性成分を含み得る。局所投与用の製剤は、本明細書に記載の追加成分のうち1つまたは複数を含み得る。

【0280】

医薬組成物は、頬腔を介した肺投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。かかる製剤は、活性成分を含む乾燥粒子を含み得る。かかる組成物は、利便上

50

、粉末が分散するように噴射剤の流れを誘導し得る乾燥粉末リザーバーを備えるデバイスを使用する、及び／または密封容器内で低沸点噴射剤に溶解及び／または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの自動噴射式の溶媒／粉末分配容器を使用する投与用の乾燥粉末形態である。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を含んでもよく、利便上、単位剤形で提供される。

【0281】

低沸点噴射剤には一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴射剤が含まれる。一般に、噴射剤は、組成物の50%~99.9%(wt/wt)を構成してよく、活性成分は、組成物の0.1%~20%(wt/wt)を構成してよい。噴射剤は、追加成分、例えば液体非イオン性界面活性剤及び／または固体アニオン性界面活性剤及び／または固体希釈剤（活性成分を含んでいる粒子と同じオーダーの粒径を有し得る）をさらに含み得る。

10

【0282】

肺送達用に製剤化された医薬組成物は、活性成分を、溶液及び／または懸濁液の液滴の形態で提供し得る。かかる製剤は、活性成分を含む、任意に滅菌された、水性及び／または希釈アルコール溶液及び／または懸濁液として調製、包装、及び／または販売してよく、利便上、任意の噴霧装置及び／または微粒化デバイスを使用して投与してよい。かかる製剤は、1つまたは複数の追加成分をさらに含んでよく、それには限定されないが、サッカリンナトリウムなどの香味剤、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、及び／またはヒドロキシ安息香酸メチルなどの防腐剤が含まれる。この投与経路によって提供される液滴は、約1nm~約200nmの範囲内の平均直径を有し得る。

20

【0283】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載される製剤は、医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含む、約0.2µm~500µmの平均粒子を有する粗粉末である。かかる製剤は、鼻から吸入して摂取する様式にて、すなわち、鼻付近で保持した粉末容器から鼻道を通して急速吸入することによって投与される。

【0284】

経鼻投与に好適な製剤は、例えば、最小約0.1%(wt/wt)~最大100%(wt/wt)の活性成分を含んでよく、本明細書に記載の1つまたは複数の追加成分を含み得る。医薬組成物は、頬側投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して製造された錠剤及び／またはロゼンジの形態であってよく、例えば、活性成分は0.1%~20%(wt/wt)であり、残部は経口溶解性及び／または分解性組成物、ならびに任意に本明細書に記載の1つまたは複数の追加成分を含み得る。あるいは、頬側投与に好適な製剤は、活性成分を含む散剤及び／またはエアロゾル化及び／または微粒化された溶液及び／または懸濁液を含み得る。かかる粉末化、エアロゾル化、及び／またはエアロゾル化製剤は、分散すると、約0.1nm~約200nmの範囲内の平均粒径及び／または液滴径を有し得、本明細書に記載の任意の追加成分のうち1つまたは複数をさらに含み得る。

30

【0285】

医薬組成物は、眼内投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。かかる製剤は、例えば、水性または油性液体賦形剤中に、0.1/1.0%(wt/wt)の活性成分の溶液及び／または懸濁液を含む点眼薬の形態であり得る。かかる液滴は、緩衝剤、塩、及び／または本明細書に記載の任意の追加成分のうちの1つもしくは複数をさらに含み得る。有用な他の眼内投与可能な製剤には、活性成分を微結晶形態にて及び／またはリポソーム調製物にて含むものが含まれる。点耳薬及び／または点眼薬は、本開示の範囲内であると企図される。

40

【0286】

mRNA療法

薬物モダリティとしてmRNAは、分泌タンパク質だけでなく、細胞内タンパク質及び

50

膜貫通タンパク質を送達する可能性を有する。薬物モダリティとしてmRNAは、膜貫通タンパク質及び細胞内タンパク質、つまり、標準的な生物製剤が、タンパク質の形態で送達された場合に細胞膜を通過する能力がないためにアクセスすることができない標的を送達する可能性を有する。mRNAベース療法を現実のものとする1つの大きな課題は、最適な送達ビヒクルの同定である。その大きなサイズ、化学的不安定性、及び潜在的な免疫原性のために、mRNAは、エンドヌクレアーゼ及びエキソヌクレアーゼからの保護を提供し、ならびに免疫センチネルからカーゴを保護することができる送達ビヒクルを必要とする。脂質ナノ粒子(LNP)は、この点において主要な選択肢として同定されている。

【0287】

脂質ナノ粒子送達システムの鍵となる性能基準は、細胞取り込みを最大化し、エンドソームからのmRNAの効率的な放出を可能にすることである。一実施形態では、本明細書に開示する新規脂質を含む対象LNPは、細胞取り込み及びエンドソーム放出のうちの少なくとも1つにおける改善を実証する。同時に、LNPは安定した医薬品を提供し、治療上適切なレベルで安全に投与することができなければならない。LNPは、アミノ脂質、リン脂質、コレステロール、及びPEG-脂質から典型的になる多成分系である。各成分は、核酸カーゴの効率的な送達及び粒子の安定性の側面において必要とされる。細胞取り込み、エンドソーム脱出、及び忍容性を駆動すると考えられる鍵となる成分は、アミノ脂質である。コレステロール及びPEG脂質は、*in vivo*及び在庫の両方において医薬品の安定性に寄与する一方、リン脂質は、LNPに対してさらなる融合性を提供するため、エンドソーム脱出の駆動を助け、細胞のサイトゾル中で核酸を生物学的に利用可能にする。

【0288】

アミノ脂質MC3(DLin-MC3-DMA)を含む、いくつかのアミノ脂質シリーズが、過去数十年にわたって、オリゴヌクレオチド送達用に開発されてきた。MC3ベースLNPは、mRNAの送達に有効であることが示されている。このクラスのLNPは、静脈内に送達されると、アポリポタンパク質E(ApoE)によって迅速にオプソニン化され、低密度リポタンパク質受容体(LDLr)による細胞取り込みが可能になる。ただし、MC3の長い組織半減期が好ましくない副作用に寄与し得る懸念が残っているため、慢性治療へのその使用は妨げられている。加えて、広範な文献の証拠により、脂質ナノ粒子の長期投薬が、補体活性化関連ブソイドアレルギー(CARPA)及び肝臓障害を含む、いくつかの有毒な副作用を生成し得ることが、示唆されている。したがって、ヒトに対してmRNA及び他の核酸、ヌクレオチドまたはペプチドベースの治療法の可能性を解き放つには、ヒトでの長期投薬を可能にし得る代謝及び毒性プロファイルとともに送達効率が向上したクラスのLNPが必要とされる。

【0289】

広範囲の疾患を処置するための能力には、様々な用量レベルで安全に長期的に投薬するための柔軟性が必要である。アミノ脂質構造の体系的な最適化を通して、本開示の化合物は、化学的安定性、エンドソーム脱出の改善による送達効率の改善、急速な*in vivo*代謝、及びクリーンな毒性プロファイルのバランスを保つ化合物として同定された。これらの特徴の組み合わせにより、免疫系を活性化させることなく長期的に投薬することができる薬物候補が提供される。初期のげっ歯類スクリーニングにより、良好な送達効率及び薬物動態を有するリード脂質の同定がもたらされた。リードLNPを、非ヒト霊長類において、単回及び繰り返し投薬後の送達効率についてさらにプロファイリングした。最終的に、ラット及び非ヒト霊長類における1か月繰り返し投薬毒性試験において最適化LNPを評価した。理論に拘束されることを望まないが、本開示の新規のイオン化可能脂質は、本発明の脂質を欠くLNPと比較して、改善された細胞送達、改善されたタンパク質発現、及び改善された生分解性特性を有し、これは細胞においてmRNA発現を2倍、5倍、10倍、15倍、または20を超えて増加させ得る。別の実施形態では、本発明の脂質を含むLNPは、他の細胞型と比較して、ある特定の1つまたは複数の細胞型への特異的(例えば、優先的)送達をもたらし得、それにより、本発明の脂質を欠くLNPと比較し

て、ある特定の細胞または組織におけるmRNA発現を2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍を超えて増加させ得る。当該技術分野に対するこれらの改善により、急性疾患及び慢性疾患におけるmRNAベース療法の安全かつ効果的な使用が可能になる。

【0290】

方法

いくつかの態様では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を、細胞（例えば、哺乳動物細胞）に送達する方法を提供する。本方法は、細胞を、本開示の搭載LNPまたは医薬組成物と接触させる工程を含み、それにより、治療薬及び／または予防薬が細胞に送達される。いくつかの実施形態では、細胞は対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含み、それにより治療薬及び／または予防薬が細胞に送達される。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

20

【0292】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象内の細胞に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

30

【0293】

いくつかの態様では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を哺乳動物の器官または組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達する（例えば、特異的に送達する）方法を提供する。本方法は、細胞を、本開示の搭載LNPまたは医薬組成物と接触させる工程を含み、それにより、治療薬及び／または予防薬が標的器官または組織に送達される。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含み、それにより治療薬及び／または予防薬が標的器官または組織に送達される。

40

【0294】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象の器官に特異的に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する

50

工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象の器官に特異的に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象の器官に特異的に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を対象の器官に特異的に送達する方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

10

【0296】

いくつかの態様では、本開示は、治療薬及び／または予防薬（例えば、mRNA）の標的組織（例えば、肝臓、脾臓、または肺）への増強された送達のための方法に関する。本方法は、細胞を、本開示の搭載LNPまたは医薬組成物と接触させる工程を含み、それにより、治療薬及び／または予防薬が標的組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達される。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含み、それにより治療薬及び／または予防薬が標的組織（例えば、肝臓、腎臓、脾臓、または肺）に送達される。

20

【0297】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬の標的組織への増強された送達のための方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬の標的組織への増強された送達のための方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

30

【0298】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬の標的組織への増強された送達のための方法を提供し、本方法は、対象に、式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、治療薬及び／または予防薬の標的組織への増強された送達のための方法を提供し、本方法は、対象に、式（A-1）の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

40

【0299】

いくつかの態様では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞（例えば、哺乳動物細

50

胞)内で生成する方法を提供する。本方法は、細胞を、本開示の搭載LNPまたは医薬組成物と接触させる工程を含み、搭載LNPまたは医薬組成物はmRNAを含み、それにより、mRNAが細胞内で翻訳されてポリペプチドを生成することができる。いくつかの実施形態では、細胞は対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含み、これにより、mRNAが細胞内で翻訳されてポリペプチドを生成することができる。

【0300】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、式(A-1)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

【0301】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、式(A-1)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象となるポリペプチドを細胞内で生成する方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、及びmRNAを含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

【0302】

いくつかの態様では、本開示は、疾患または障害の処置を、それを必要とする哺乳動物(例えば、ヒト)において行う方法を提供する。本方法は、哺乳動物に、治療有効量の本開示の搭載LNPまたは医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び/または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含み、それにより治療剤及び/または予防剤が細胞に送達される。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性を特徴とする。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染性疾患、がん及び増殖性疾患、遺伝性疾患、自己免疫性疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、ならびに代謝性疾患からなる群から選択される。

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸(例えば、RNA)から選択される1つまたは複数の治療剤及び/または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、式(A-1)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPE

G 2 k-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

【0304】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、式(A-1)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象において疾患または障害を処置する方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

【0305】

さらに別の態様では、本開示は、本開示の搭載LNPまたは医薬組成物を細胞へと導入することを含む免疫原性を低下させる方法に関し、搭載LNPまたは医薬組成物は、参照組成物によって誘導される細胞における細胞性免疫応答の誘導と比較して、搭載LNPまたは医薬組成物に対する細胞の細胞性免疫応答の誘導を減少させる。いくつかの実施形態では、細胞は対象内にあり、接触は、細胞を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を対象に投与する工程を含み、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物を含む脂質ナノ粒子は、参照組成物によって誘導される細胞における細胞性免疫応答の誘導と比較して、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物を含む脂質ナノ粒子に対する細胞の細胞性免疫応答の誘導を減少させる。例えば、細胞性免疫応答は、自然免疫応答、適応免疫応答、またはその両方である。

【0306】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における免疫原性を低下させる方法を提供し、本方法は、対象に、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象における免疫原性を低下させる方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG_{2k}-DMG、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工

程を含む。

【0307】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における免疫原性を低下させる方法を提供し、本方法は、対象に、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象における免疫原性を低下させる方法を提供し、本方法は、対象に、式 (A-1) の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、対象における免疫原性を低下させる方法を提供し、本方法は、対象に、表1の化合物、DSPC、コレステロール、及びPEG-1、ならびにヌクレオチド、ポリペプチド、及び核酸（例えば、RNA）から選択される1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子を投与する工程を含む。

10

【0308】

本開示はまた、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物を合成する方法、及び式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) の化合物を含む脂質成分を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を作成する方法を含む。

20

【0309】

ポリペプチドを細胞内で生成する方法

本開示は、対象となるポリペプチドを哺乳動物細胞内で生成する方法を提供する。ポリペプチドを生成する方法は、細胞を、対象となるポリペプチドをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）と接触させることを含む。細胞をナノ粒子組成物と接触させると、mRNAが細胞内に取り込まれ、翻訳されて、対象となるポリペプチドが生成され得る。

【0310】

一般に、哺乳動物細胞を、対象となるポリペプチドをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）と接触させる工程は、*in vivo*、*ex vivo*、培養物中、または*in vitro*で行われ得る。細胞と接触させる脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の量、及び／またはその中のmRNAの量は、接触させる細胞または組織の種類、投与手段、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）及びその中のmRNAの物理化学的特徴（例えば、サイズ、電荷、及び化学組成）、ならびにその他の要因に応じて異なり得る。一般に、有効量の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、細胞内での効率的なポリペプチド生成を可能にする。効率の測定基準には、ポリペプチド翻訳（ポリペプチド発現によって示される）、mRNA分解のレベル、及び免疫応答指標が含まれ得る。

30

【0311】

mRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を、細胞と接触させる工程は、トランスフェクションを伴うか、または引き起こし得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の脂質成分に含まれるリン脂質は、例えば、細胞膜または細胞内膜と相互作用及び／または融合することによって、トランスフェクションを促進する及び／またはトランスフェクション効率を高め得る。トランスフェクションにより、細胞内でのmRNAの翻訳が可能になり得る。

40

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、治療的に使用され得る。例えば、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に含まれるmRNAは、治療用ポリペプチドをコードし（例えば、翻訳可能領域内）、接触時及び／または細胞への侵入（例えば、トランスフェクション）時に

50

治療用ポリペプチドを生成し得る。他の実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に含まれるmRNAは、対象の免疫を改善または増加させ得るポリペプチドをコードし得る。例えば、mRNAは、顆粒球コロニー刺激因子またはトラスツズマブをコードし得る。

【0313】

ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に含まれるmRNAは、ナノ粒子組成物と接触する細胞には実質的に存在しない可能性がある、1つまたは複数のポリペプチドを置き換え得る組換えポリペプチドをコードし得る。1つまたは複数の実質的に存在しないポリペプチドは、コード遺伝子またはその制御経路の遺伝子突然変異により欠失している場合がある。あるいは、mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、細胞内、細胞の表面に存在するか、または細胞から分泌される内因性タンパク質の活性に拮抗し得る。拮抗性組換えポリペプチドは、突然変異によって引き起こされる活性変化または局在化などの、内因性タンパク質の活性によって引き起こされる有害な影響を抑制するために望ましい場合がある。別の代替法では、mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、細胞内、細胞の表面に存在するか、または細胞から分泌される生物学的部分の活性に直接的または間接的に拮抗し得る。拮抗される生物学的部分には、限定されないが、脂質（例えば、コレステロール）、リポタンパク質（例えば、低密度リポタンパク質）、核酸、炭水化物、及び小分子毒素が含まれ得る。mRNAの翻訳によって生成される組換えポリペプチドは、核などの特定の区画内などの細胞内部に局在化するように操作され得るか、または細胞から分泌するもしくは細胞の原形質膜に移行するように操作され得る。

【0314】

いくつかの実施形態では、細胞を、mRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）と接触させることは、外因性核酸に対する細胞の自然免疫応答を減少させ得る。細胞を、翻訳可能領域を含む第1の量の第1の外因性mRNAを含む第1の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）と接触させ、第1の外因性mRNAに対する細胞の自然免疫応答のレベルを決定し得る。続いて、細胞を、第2の量の第1の外因性mRNAを含む第2の組成物と接触させ得る。第2の量は、第1の量と比較してより少ない量の第1の外因性mRNAである。あるいは、第2の組成物は、第1の量の、第1の外因性mRNAとは異なる第2の外因性mRNAを含み得る。細胞を、第1の組成物及び第2の組成物と接触させる工程は、1回または複数回繰り返してよい。加えて、細胞におけるポリペプチド生成（例えば、翻訳）の効率を任意に決定してよく、標的タンパク質生成効率が達成されるまで、細胞を第1の組成物及び／または第2の組成物と繰り返し再接触させてよい。

【0315】

治療剤を細胞及び器官に送達する方法

本開示は、治療薬及び／または予防薬を哺乳動物の細胞または器官に送達する方法を提供する。治療薬及び／または予防薬の細胞への送達には、治療薬及び／または予防薬を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の対象への投与を伴い、組成物の投与には、細胞を組成物と接触させることを伴う。例えば、タンパク質、細胞毒性剤、放射性イオン、化学療法剤、または核酸（例えばRNA、例えば、mRNA）を、細胞または器官に送達し得る。治療薬及び／または予防薬がmRNAである場合では、細胞をナノ粒子組成物と接触させると、翻訳可能なmRNAが細胞内で翻訳されて対象となるポリペプチドを生成し得る。ただし、実質的に翻訳不可能なmRNAも細胞に送達され得る。実質的に翻訳不可能なmRNAはワクチンとして有用であり得る、及び／または細胞の翻訳構成要素を隔離して、細胞内の他の種の発現を減少させ得る。

【0316】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、特定のタイプまたはクラスの細胞（例えば、特定の器官またはその系の細胞）を標的とし得る。例えば、対象となる治療薬及び／または予防薬を含む脂質ナノ粒子（例えば、空の

LNPまたは搭載LNP)は、哺乳動物の肝臓、腎臓、脾臓、または肺に特異的に送達され得る。特定のクラスの細胞、器官、またはその系もしくは群への特異的送達は、治療薬及び／または予防薬を含む脂質ナノ粒子(例えば、搭載LNP)が、他の送達先と比較して、対象となる送達先(例えば、組織)に送達される比率が高いことを意味する。いくつかの実施形態では、mRNAを含む搭載LNPの特異的送達は、別の送達先(例えば、脾臓)と比較して、標的送達先(例えば、肝臓など、対象となる組織)の細胞におけるmRNA発現を、2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍を超えて増加させ得る。いくつかの実施形態では、対象となる組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、及び腫瘍組織(例えば、腫瘍内注射を介する)からなる群から選択される。

【0317】

いくつかの実施形態では、本開示の搭載LNP(すなわち、本開示の化合物で製剤化された脂質ナノ粒子)に含まれるmRNAの特異的送達は、別の脂質(例えば、式(I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または(A-1b)の脂質のいずれも伴わない)で製剤化されたLNPに含まれるmRNAの送達と比較して、mRNA発現を、2倍、5倍、10倍、15倍、または20倍を超えて増加させ得る。

【0318】

標的化送達または特異的送達の別の例として、タンパク質結合パートナー(例えば、抗体もしくはその機能的断片、足場タンパク質、またはペプチド)または細胞表面にある受容体をコードするmRNAを、ナノ粒子組成物に含め得る。mRNAを加えてまたは代わりに使用して、脂質、炭水化物、または他の生物学的部分の合成及び細胞外局在化を指示し得る。あるいは、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)の他の治療薬及び／または予防薬あるいは要素(例えば、脂質またはリガンド)は、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)が受容体を含む標的細胞集団とより容易に相互作用し得るように、特定の受容体(例えば、低密度リポタンパク質受容体)に対する親和性に基づいて選択され得る。例えば、リガンドには、限定されないが、特異的結合対のメンバー、抗体、モノクローナル抗体、Fvフラグメント、一本鎖Fv(scFv)断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、単ドメイン抗体、ラクダ化抗体及びその断片、ヒト化抗体及びその断片、ならびにそれらの多価型；ジスルフィド安定化Fv断片、scFvタンデム、ダイアボディ、トリボディ、またはテトラボディなどの単一特異性抗体または二重特異性抗体を含む多価結合試薬；ならびにアプタマー、受容体、及び融合タンパク質が含まれ得る。

【0319】

いくつかの実施形態では、リガンドは、細胞標的化特異性の調整を可能にし得る表面結合抗体であり得る。これは、目的とする標的部位の対象となるエピトープに対して特異性の高い抗体を生成できるため、特に有用である。いくつかの実施形態では、1つの細胞の表面に複数の抗体が発現し、各抗体が、目的とする標的に対して異なる特異性を有することができる。このような手法は、標的化相互作用の親和力と特異性を高めることができる。

【0320】

リガンドは、例えば、細胞の目的とする局在化または機能に基づいて、生物学分野の当業者が選択することができる。

【0321】

標的細胞には、限定されないが、肝細胞、上皮細胞、造血細胞、上皮細胞、内皮細胞、肺細胞、骨細胞、幹細胞、間葉細胞、神経細胞、心臓細胞、脂肪細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、ベータ細胞、下垂体細胞、滑膜内層細胞、卵巣細胞、精巣細胞、線維芽細胞、B細胞、T細胞、網状赤血球、白血球、顆粒球、及び腫瘍細胞が含まれ得る。

【0322】

いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)は、肝細胞を標的とし得る。アポリポタンパク質E(apoE)などのアポリポタンパク質は、体内の中性またはほぼ中性の脂質を含有する脂質ナノ粒子(例えば、空のLNPまたは搭載LNP)と会合することが示されており、肝細胞の表面に見られる低密度リポタンパ

10

20

30

40

50

ク質受容体（LDLR）などの受容体と会合することが知られている。ゆえに、対象に投与される中性またはほぼ中性の電荷を有する脂質成分を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、対象の体内でapoEを獲得し得、その後、LDLRを含む肝細胞に標的を絞って治療薬及び／または予防薬（例えば、RNA）を送達し得る。

【0323】

疾患及び障害を処置する方法

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、疾患、障害、または状態の処置に有用であり得る。具体的には、かかる組成物は、タンパク質またはポリペプチド活性の欠損または異常を特徴とする疾患、障害、または状態の処置に有用であり得る。例えば、欠損または異常のあるポリペプチドをコードするmRNAを含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、細胞に投与または送達され得る。それに続くmRNAの翻訳がポリペプチドを生成し、それによりポリペプチドが引き起こす活性の欠損または異常を原因とする問題を減少または解消し得る。翻訳は迅速に生じ得るため、この方法及び組成物は、敗血症、脳卒中、及び心筋梗塞などの急性の疾患、障害、または状態の処置に有用であり得る。脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）に含まれる治療薬及び／または予防薬はまた、所与の種の転写速度を変化させ、それにより遺伝子発現に影響を与え得る。

【0324】

組成物が投与され得る、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性を特徴とする疾患、障害、及び／または状態には、限定されないが、希少疾患、感染性疾患（ワクチン及び治療薬の両方）、がん及び増殖性疾患、遺伝性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、ならびに代謝性疾患が含まれる。複数の疾患、障害、及び／または状態が、タンパク質活性の欠損（または適切なタンパク質機能が発生しない程度の実質的な低減）を特徴とする場合がある。そのようなタンパク質は存在しないか、または本質的に機能しない場合がある。本開示は、対象におけるかかる疾患、障害、及び／または状態を、RNA及び式（I）、（I-1）、（A）、（A-1）、（A-1a）、または（A-1b）に従う脂質を含む脂質成分、リン脂質（任意に不飽和）、PEG脂質、及び構造脂質を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を投与することにより処置する方法を提供し、RNAは、対象の細胞に存在する異常なタンパク質活性に拮抗するか、そうでなければ克服するポリペプチドをコードするmRNAであり得る。

【0325】

本開示は、1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）、ならびにそれを含む医薬組成物を投与することを伴う方法を提供する。治療薬及び予防薬という用語は、本開示の特徴及び実施形態に関して本明細書で互換可能に使用することができる。治療用組成物、またはその画像化組成物、診断組成物、もしくは予防組成物は、対象に、疾患、障害、及び／または状態を、予防、処置、診断、または画像化する、及び／またはその他の任意の目的に有効な任意の合理的な量及び任意の投与経路を用いて投与され得る。所与の対象に投与される具体的な量は、対象の種、年齢、及び全身状態；投与の目的；特定の組成物；投与様式などに応じて異なり得る。本開示に従う組成物は、投与を容易にし、投与量を均一にするために、単位剤形で製剤化され得る。ただし、本開示の組成物の合計の1日使用量は、堅実な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるだろう。任意の特定の患者についての具体的な治療有効量、予防有効量、またはそれ以外の適切な用量レベル（例えば、画像化の場合）は、様々な要因に依存することになり、これには、処置される障害がある場合にはその重篤度及び特性；採用される1つまたは複数の治療薬及び／または予防薬；採用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別、及び食事；投与時間、投与経路、及び採用される具体的な医薬組成物の排出速度；処置の持続期間；採用される具体的な医薬組成物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知である同様の要因が含まれる。

【0326】

搭載LNPは、任意の経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つまたは複数の搭載LNPを含む予防組成物、診断組成物、または画像化組成物を含む組成物は、様々な経路のうちの1つまたは複数、例えば、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、皮下、経皮または皮内、真皮内、腹腔内、粘膜、鼻腔、腫瘍内、鼻腔内によって；吸入によって；経口スプレー及び／または散剤、点鼻スプレー、及び／またはエアロゾルとして、及び／または門脈カテーテルを介して投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内、筋肉内、皮内、動脈内、腫瘍内、皮下、または任意の他の非経口投与経路によって、または吸入によって投与され得る。しかしながら、本開示は、薬物送達科学に見込まれる進歩を考慮した、任意の適切な経路による本明細書に記載の組成物の送達または投与を包含する。一般に、最も適切な投与経路は、1つまたは複数の治療薬及び／または予防薬を含む搭載LNPの性質（例えば、血流及び胃腸管などの様々な身体環境におけるその安定性）、患者の状態（例えば、患者が特定の投与経路に忍容であるかどうか）などを含む様々な要因に応じて異なることになる。

【0327】

ある特定の実施形態では、本開示に従う組成物は、所与の用量で、約0.0001mg/kg～約10mg/kg、約0.001mg/kg～約10mg/kg、約0.005mg/kg～約10mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.05mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、約2mg/kg～約10mg/kg、約5mg/kg～約10mg/kg、約0.0001mg/kg～約5mg/kg、約0.001mg/kg～約5mg/kg、約0.005mg/kg～約5mg/kg、約0.01mg/kg～約5mg/kg、約0.05mg/kg～約5mg/kg、約0.1mg/kg～約5mg/kg、約1mg/kg～約5mg/kg、約2mg/kg～約5mg/kg、約0.0001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.005mg/kg～約2.5mg/kg、約0.01mg/kg～約2.5mg/kg、約0.05mg/kg～約2.5mg/kg、約0.1mg/kg～約2.5mg/kg、約1mg/kg～約2.5mg/kg、約2mg/kg～約2.5mg/kg、約0.0001mg/kg～約1mg/kg、約0.001mg/kg～約1mg/kg、約0.005mg/kg～約1mg/kg、約0.01mg/kg～約1mg/kg、約0.05mg/kg～約1mg/kg、約0.1mg/kg～約1mg/kg、約0.0001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.005mg/kg～約0.25mg/kg、約0.01mg/kg～約0.25mg/kg、約0.05mg/kg～約0.25mg/kg、または約0.1mg/kg～約0.25mg/kgの治療薬及び／または予防薬（例えば、mRNA）を送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る、その場合、1mg/kg（mpk）の用量は、対象の体重1kgあたり1mgの治療薬及び／または予防薬を規定する。いくつかの実施形態では、約0.001mg/kg～約10mg/kgの治療薬及び／または予防薬の用量の搭載LNPを投与し得る。他の実施形態では、約0.005mg/kg～約2.5mg/kgの治療薬及び／または予防薬の用量を投与し得る。ある特定の実施形態では、約0.1mg/kg～約1mg/kgの用量を投与し得る。他の実施形態では、約0.05mg/kg～約0.25mg/kgの用量を投与し得る。所望のレベルのmRNA発現及び／または治療的効果、診断的効果、予防的効果、または画像化効果を得るために、同じかまたは異なる量の用量を1日1回または複数回投与し得る。所望の投与量を、例えば、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、3日ごと、毎週、2週ごと、3週ごと、または4週ごとに送達し得る。ある特定の実施形態では、所望の投与量を、複数回投与（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、またはそれ以上の投与）を用いて送達し得る。いくつかの実施形態では、単回投与は、例えば、外科的処置の前または後に、あるいは急性の疾患、障害、または状態の場合に投与され得る。

10

20

30

40

50

【0328】

1つまたは複数の治療薬及び／または予防薬を含む脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、1つまたは複数の他の治療剤、予防剤、診断剤、または造影剤と組み合わせて使用され得る。「と組み合わせて」は、薬剤が同時に投与されなければならない、及び／または一緒に送達されるように製剤化されなければならないことを意味することを意図しないが、これらの送達方法は本開示の範囲内である。例えば、1つまたは複数の異なる治療薬及び／または予防薬を含む1つまたは複数の脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、組み合わせて投与され得る。組成物は、1つまたは複数の他の所望の治療処置または医療処置と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／または時間計画で投与されることになる。いくつかの実施形態では、本開示は、組成物、またはその画像化組成物、診断組成物、もしくは予防組成物を、それらのバイオアベイラビリティを向上させる薬剤、それらの代謝を低下及び／または調節する薬剤、それらの排泄を阻害する薬剤、及び／または体内でのそれらの分布を調節する薬剤と組み合わせて送達することを包含する。

10

【0329】

さらに、組み合わせて利用される治療活性剤、予防活性剤、診断活性剤、または画像化活性剤は、単一の組成物として一緒に投与され得るか、または異なる組成物として別々に投与され得ることが理解されたい。一般に、組み合わせて利用される薬剤は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されるだろうと予測される。いくつかの実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個別に利用されるレベルよりも低くあり得る。

20

【0330】

併用レジメンに用いる治療（治療薬または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／または手順の適合性、ならびに達成しようとする所望の治療効果を考慮するだろう。また、採用される治療は、所望の効果を同じ障害に対して達成し得る（例えば、がんの処置に有用な組成物を化学療法剤と同時に投与し得る）か、または異なる効果を達成し得る（例えば、注入に伴う反応などの有害作用の制御）と理解されるだろう。

【0331】

脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）を、組成物の有効性及び／または治療域を増加させる薬剤と組み合わせて使用し得る。かかる薬剤は、例えば、抗炎症化合物、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、スタチン、エストラジオール、BTK阻害剤、S1P1アゴニスト、グルココルチコイド受容体モジュレーター（GRM）、または抗ヒスタミンであり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）は、デキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、H1受容体遮断薬、またはH2受容体遮断薬と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、処置を必要とする対象を処置する方法、あるいは治療薬及び／または予防薬を対象（例えば、哺乳動物）に送達する方法は、対象を、ナノ粒子組成物を投与する前に1つまたは複数の薬剤で前処置することを伴い得る。例えば、対象は、有用量（例えば、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、または任意の他の有用量）のデキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、H1受容体遮断薬、またはH2受容体遮断薬で前処置され得る。前処置は、脂質ナノ粒子（例えば、空のLNPまたは搭載LNP）の投与の24時間以内（例えば、24時間、20時間、16時間、12時間、8時間、4時間、2時間、1時間、50分、40分、30分、20分、または10分）前に行ってよく、1回、2回、またはそれ以上、例えば、投与量を漸増して行ってよい。

30

40

【0332】

当業者は、本明細書に記載の本開示に従う具体的な実施形態に対する多くの等価物を認識しているか、または日常的な実験のみを用いて確認することができるだろう。本開示の範囲は、上記の発明を実施するための形態に限定されることを意図せず、むしろ添付の特

50

許請求の範囲に記載する通りである。

【0333】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、反する記載がない限り、または文脈から別段に明らかでない限り、1つまたは複数を意味し得る。ある群の1つまたは複数の構成要素間に「または」を含む請求項または記載は、それに反する記載のない限り、または文脈から別段に明らかでない限り、1つ、複数、またはすべての群構成要素が所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する場合に満たされるとみなされる。本開示は、群のちょうど1つの構成要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する実施形態を含む。本開示は、群の複数またはすべての構成要素が、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれ以外の方法で関連する実施形態を含む。本明細書で使用する場合、「A、B、またはCのうちの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、またはC」、「A、B、及びCのうちの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、及びC」、「A、B、及びCから選択される」、「A、B、及びCからなる群から選択される」などの表現は、互換可能に使用され、すべては、A、B、及び／またはCからなる群からの選択、すなわち、別段に指定しない限り、1つもしくは複数のA、1つもしくは複数のB、1つもしくは複数のC、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

10

【0334】

また、「含む (comprising)」という用語は、非限定的であることが意図され、追加の要素または工程を含めることを許容するが、それを必要とするわけではないことにも留意されたい。本明細書において「含む (comprising)」という用語が使用される場合、「から本質的になる」及び「からなる」という用語もまた、包含され、開示される。本明細書全体を通じて、組成物が特定の成分を有する、含む (including)、または含む (comprising) と記載される場合、組成物はまた、列挙される成分から本質的になるか、またはそれからなることが企図される。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセス工程を有する、含む (including)、または含む (comprising) と記載される場合、プロセスはまた、列挙されるプロセス工程から本質的になるか、またはそれからなる。さらに、本発明が実行可能なままである限り、工程の順序またはある特定の動作を行う順序は重要でないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に実施することができる。

20

30

【0335】

範囲が示される場合、端点が含まれる。さらに、別段の記載がない限り、または文脈及び当業者の知見から別段に明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈から別段に明示されない限り、本開示の様々な実施形態で指定された範囲内の任意の特定の値または部分範囲を当該範囲の下限の単位の10分の1までと想定できるものと理解されたい。

【0336】

本開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができ、それゆえ、様々な置換出発材料を使用することができる。プロセスは、一般に、所望の最終化合物をプロセス全体の終わりまたはその近くで提供するが、ある特定の例では、化合物をその医薬的に許容可能な塩にさらに変換することが望ましくあり得る。

40

【0337】

本開示の化合物は、市販の出発材料、文献にて公知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に公知であるかまたは本明細書の教示に照らして当業者に明らかとなる標準的な合成方法及び手順を採用して、様々な方法で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基の変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献からまたは当該技術分野の標準的な教科書から得ることができる。任意の1つまたはいくつかの出典に限定されるものではないが、参照により本明細書に組み込まれる、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, a

50

nd Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. La rock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 及び L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) などの古典的なテキストが、当業者に公知である有機合成の有用でかつ認められた参考教科書である。合成方法に関する以下の記載は、本開示の化合物の調製のための一般的手順を説明するように設計されているが、それを限定するようには設計されていない。

10

【0338】

本明細書に記載の式のいずれかを有する本開示の化合物は、下記のスキーム1、2、及び3に示される手順に従って、市販の出発材料または文献の手順を使用して調製できる出発材料から調製され得る。スキーム内の変数（例えば、R¹、R²、及びR³などは、本明細書に定義する通りである）。当業者は、本明細書に記載の反応シーケンス及び合成スキームの間に、保護基の導入及び除去などのある特定の工程の順序が変更され得ることに留意するだろう。

20

【0339】

当業者は、ある特定の基が、保護基の使用を介して反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するだろう。保護基は、分子内の類似の官能基を区別するためにも使用され得る。保護基の一覧及びこれらの基をどのように導入及び除去するかは、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出すことができる。

【0340】

好ましい保護基には、限定されないが、以下のものが含まれる：

30

【0341】

ヒドロキシル部分の場合：TBS、ベンジル、THP、Ac；

【0342】

カルボン酸の場合：ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル；

【0343】

アミンの場合：Fmoc、Cbz、BOC、DMB、Ac、Bn、Tr、Ts、トリフルオロアセチル、フタルイミド、ベンジリデンアミン；

【0344】

ジオールの場合：Ac（×2）TBS（×2）、または一緒になる場合、アセトニド；

40

【0345】

チオールの場合：Ac；

【0346】

ベンズイミダゾールの場合：SEM、ベンジル、PMB、DMB；

【0347】

アルデヒドの場合：ジエチルアセタール、例えばジメトキシアセタールまたはジエチルアセチル。

【0348】

本明細書に記載の反応スキームにおいては、複数の立体異性体が生成され得る。特定の立体異性体が指示されていない場合、反応から生成可能なすべてのありうる立体異性体を

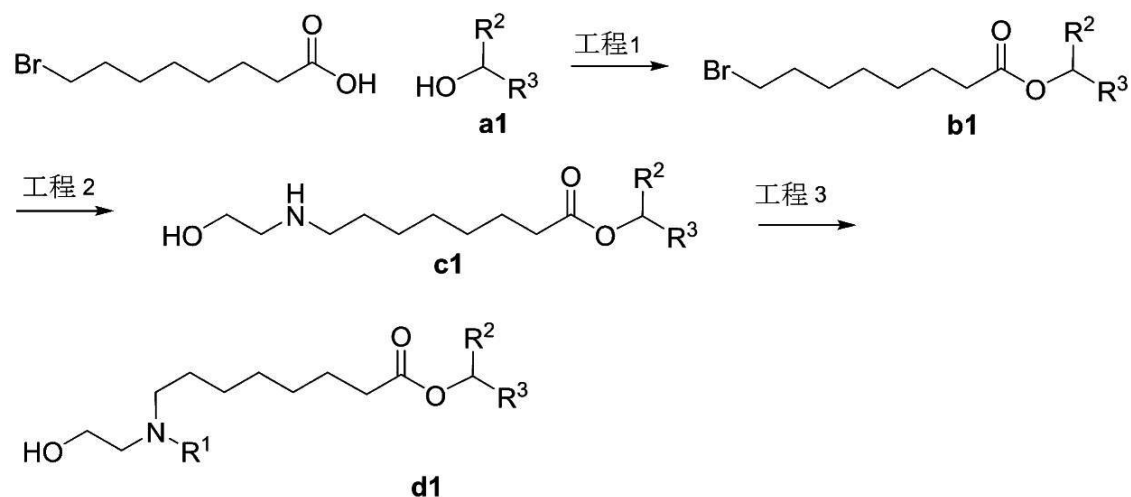
50

意味すると理解されたい。当業者は、1つの異性体を優先的に得るために反応を最適化することができること、または単一の異性体を生成するために新たなスキームが考案され得ることを認識するだろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLCまたは分取SFCなどの技術を使用して、異性体を分離し得る。

【0349】

【化37】

スキーム1



上のスキーム1に示すように、8-ブロモオクタン酸を、アルコール **a1**（例えば、ヘプタデカン-9-オール）と反応させて、エステル **b1**（例えば、ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート）を得る。工程1は、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、例えば、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及びDMA Pの存在下で行うことができる。工程1は、室温にて18時間行うことができる。次に、エステル **b1** を、2-アミノエタン-1-オールと反応させて、アミン **c1**（例えば、ヘプタデカン-9-イル8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート）を得る。工程2は、エタノール中、例えば、約60℃の温度にて行うことができる。次に、アミン **c1** を、ブロモアルキル $\text{R}^1\text{-Br}$ （例えば、1-ブロモテトラデカン）と反応させて、化合物 **d1**（例えば、ヘプタデカン-9-イル8-（（2-ヒドロキシエチル）（テトラデシル）アミノ）オクタノエート）を得る。工程3は、エタノール中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で行うことができる。

【0350】

10

20

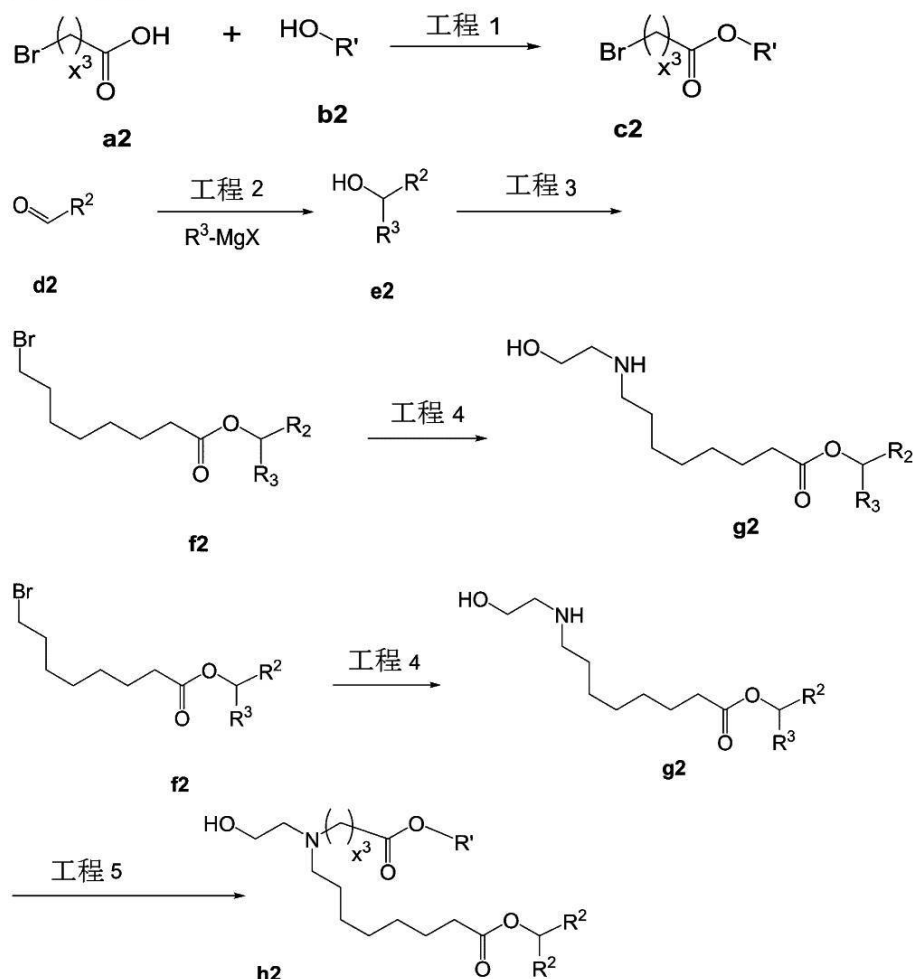
30

40

50

【化 3 8】

スキーム 2



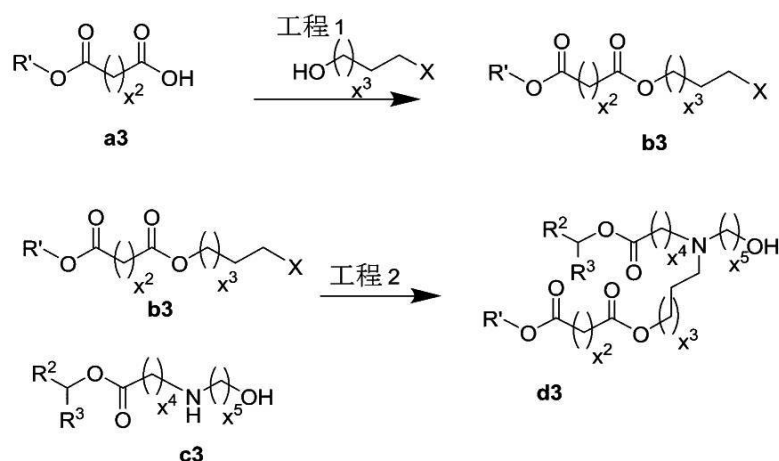
上のスキーム 2 に示すように、酸 a 2 (x³ は、1 ~ 7 間の整数である；例えば、8-ブロモオクタン酸) を、アルコール b 2 (例えば、ノナン-1-オール) と反応させて、エステル c 2 (例えば、ノニル-8-ブロモオクタノエート) を得る。工程 1 は、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及び DMA P の存在下で行うことができる。アルコール e 2 (例えば、ヘプタデカン-9-オール) は、アルデヒド d 2 (例えば、ノナナール) をグリニャール試薬 R³-MgX (例えば、n-C₈H₁₇MgBr) と工程 2 を介して反応させることで取得することができる。次に、8-ブロモオクタン酸を、アルコール e 2 (例えば、ヘプタデカン-9-オール) と反応させて、エステル f 2 (例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-ブロモオクタノエート) を得る。工程 3 は、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及び DMA P の存在下で行うことができる。次に、エステル f 2 を、2-アミノエタノールと反応させて、アミン g 2 (例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート) を得る。工程 4 は、エタノール中、i-Pr₂EtN の存在下で行うことができる。次に、アミン g 2 を、エステル c 2 (例えば、ノニル-8-ブロモオクタノエート) と反応させて、化合物 h 2 (例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)(8-(ノニルオキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート) を得る。工程 5 は、有機溶媒 (例えば、CPME 及び MeCN の混合物) 中、塩基 (例えば無機塩基 (例えば、K₂CO₃) または非求核性有機塩基 (例えば、i-Pr₂EtN)) 及び触媒 (例えば、KI または NaI などのヨウ化物) の

存在下で、例えば、高温（例えば、約 70～90℃、例えば、約 80℃）にて行うことができる。

【0351】

【化39】

スキーム 3



10

上のスキーム 3 に示すように、ハロアルカノール (x^3 は、1～12 間の整数である、例えば、6-ブロモヘキサン-1-オール) を、出発材料 **a3** (x^2 は、1～6 間の整数である、例えば、4-(ヘキシルオキシ)-4-オキソブタン酸) と反応させて、ハロゲン化ジエステル **b3** (例えば、6-ブロモヘキシルヘキシルスクシナート) を得る。化合物 **a3** は、アルコール (例えば、ヘキサン-1-オール) と酸無水物 (例えば、無水コハク酸、ジヒドロ-2H-ピラン-2, 6(3H)-ジオン、3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパン酸、4-(tert-ブトキシ)-3-メチル-4-オキソブタン酸、または 4-(tert-ブトキシ)-2-メチル-4-オキソブタン酸) との反応により取得することができる。工程 1 は、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及び DMA P の存在下で行うことができる。次に、ハロゲン化ジエステル **b3** を、アミン **c3** (x^4 は、5～13 間の整数であり、 x^5 は、1～5 間の整数である、例えば、ヘプタデカン-9-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート) と反応させて、生成物 **d3** を得る。工程 2 は、有機溶媒 (例えば、CPME 及び MeCN の混合物) 中、塩基 (例えば無機塩基 (例えば、 K_2CO_3) 及び触媒 (例えば、KI などのヨウ化物) 及びエーテル溶媒 (例えば、シクロペンチルメチルエーテル) の存在下で、高温 (例えば、約 90℃) にて行うことができる。

20

【0352】

当業者は、上のスキームにおいて、ある特定の工程の順序が互換可能であり得ることを認識するだろう。

【0353】

ある特定の態様では、本開示は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) のいずれかの化合物を合成する方法、及び該化合物を合成するための中間体 (複数可) も含む。

30

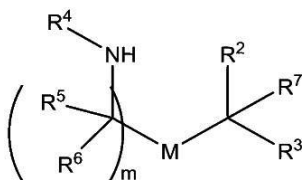
【0354】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を合成する方法は、式 (X2) :

40

50

【化 4 0】

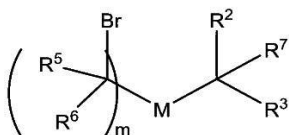


の化合物を、 R^1-Br と反応させて、本開示の化合物を得ることを含み、式中、各変数は、本明細書で定義する通りである。例えば、 m は、5、6、7、8、または9、好ましくは5、7、または9である。例えば、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ、 H である。例えば、 M は、 $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ である。例えば、 R^4 は、非置換 C_{1-3} アルキル、または $-(CH_2)_nQ$ であり、ここで n は、2、3、または4であり、 Q は、 OH 、 $-NHC(S)N(R)_2$ 、 $-NHC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ である。例えば、式(X2)の化合物と R^1-Br の反応は、塩基（例えば無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）または非求核性有機塩基（例えば、 $i-Pr_2EtN$ ））の存在下で行う。例えば、反応は、無機塩基（例えば、 K_2CO_3 ）及び触媒（例えば、 KI または NaI などのヨウ化物）の存在下で行う。例えば、反応は、高温、例えば、約 $50\sim 100^\circ C$ 、 $70\sim 90^\circ C$ 、または約 $80^\circ C$ ）にて行う。

【0355】

この方法はまた、式(X1)：

【化 4 1】

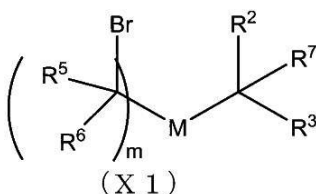


の化合物を、 R^4NH_2 と反応させて、式(X2)の化合物を得ることを含み得、式中、各変数は、本明細書で定義する通りである。

【0356】

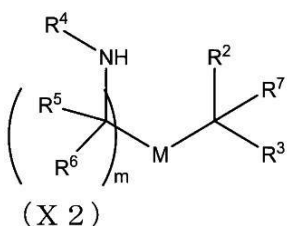
いくつかの実施形態では、中間体（複数可）は、式(X1)及び(X2)：

【化 4 2】



または

【化 4 3】



のいずれかを有するものを含み、式中、各変数は、本明細書で定義する通りである。例えば、中間体は、ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート、及びヘプタデカン-9-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート、ならびにそれらの形態形（例えば、結晶形）を含む。

【0357】

加えて、先行技術に該当する本開示の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のいずれか1つまたは複数から明示的に除外され得ることが理解されたい。かかる実施形態は、当業者に公知であると見なされるため、除外が本明細書に明らかに記載されていない場合でも除外され得る。

【0358】

すべての引用資料、例えば、本明細書で引用される参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、及び技術は、引用に際して明示的に記載されていない場合であっても、参照により本出願に組み込まれる。引用資料と本出願の記載内容に矛盾が生じる場合、本出願の記載内容が優先されるものとする。

【実施例】

【0359】

実施例1：表1の化合物の合成

A. 一般的な考慮事項

使用されるすべての溶媒及び試薬は、市販品として入手し、別段に記載されない限り、そのまま使用した。¹H NMRスペクトルは、Bruker Ultrashield 300MHz機器を使用して、300KでCDCl₃単位で記録した。化学シフトを、¹HについてのTMS(0.00)に対して百万分率(ppm)として報告する。シリカゲルクロマトグラフィーは、ISCO Combiflash Rf+Lumen機器でISCO RediSep Rf Goldフラッシュカートリッジ(粒径:20~40ミクロン)を使用して行った。逆相クロマトグラフィーは、ISCO Combiflash Rf+Lumen機器でRediSep Rf Gold C18高速カラムを使用して行った。すべての最終化合物は、DAD及びELSDを備えたWaters Acquity UPLC機器ならびにZORBAX Rapid Resolution High Definition(RRHD)SB-C18 LCカラム、2.1mm、50mm、1.8µm、及び1.2mL/分で5分間にわたって0.1%のTFAを含む水中65~100%のアセトニトリルの勾配を使用した、逆相UPLC-MS(保持時間、RT、分単位)による分析を介して、85%超純粋であることが測定された。注入量は5µLであり、カラム温度は80℃であった。検出は、Waters SQD質量分析計(Milford, MA, USA)及び蒸発光散乱検出器を使用して、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化(ESI)に基づいて行った。

【0360】

以下に説明する手順は、表1の化合物の合成に有用である。

【0361】

本明細書では、以下の略語を採用する：

THF：テトラヒドロフラン

MeCN：アセトニトリル

LAH：水素化アルミニウムリチウム

DCM：ジクロロメタン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

LDA：リチウムジイソプロピルアミド

rt：室温

DME：1,2-ジメトキシエタン

n-BuLi：n-ブチルリチウム

CPME：シクロペンチルメチルエーテル

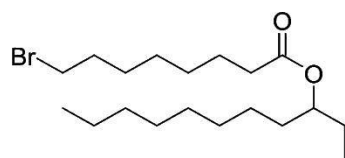
i-Pr₂EtN：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

【0362】

AA. 化合物1：ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキシ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

ウンデカン-3-イル8-ブロモオクタノエート

【化44】

化学式: $C_{19}H_{37}BrO_2$

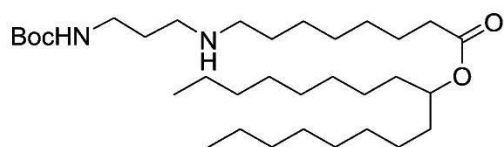
分子量: 377.41

0℃の3-ウンデカノール（4.14 g、24 mmol）、8-ブロモオクタン酸（8.01 g、36 mmol）及び4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAP；0.58 g、4.8 mmol）のジクロロメタン（DCM；50 mL）溶液に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC-HCl；6.9 g、36 mmol）を加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩酸溶液（10 mLの濃縮HCl、90 mLの水、7.5 gの塩化ナトリウム）を、20分間かけて非常にゆっくりと加えた。添加が完了したら、200 mLのアセトニトリル及びヘキサンの1：1混合物を加え、層を分離し、有機層を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濃縮して、油状物を得た。これを、ヘキサン（100 mL）に溶解し、アセトニトリル（100 mL）及び5%重炭酸ナトリウム水溶液（100 mL）の混合物で洗浄した。ヘキサン層を分離し、セライトを通して濾過し、濾過固体をヘキサンで洗浄し、濾液を濃縮して、ウンデカン-3-イル8-ブロモオクタノエート（8.76 g、97%）を、 ^1H -NMRによっておよそ15%塩化物を含有する無色液体として得た。 ^1H NMR（300 MHz， $CDCl_3$ ）： δ ppm 4.82–4.76（m，1H）；3.39（t，2H， $J = 6.7$ Hz）；2.44（t，0.3H， $J = 7.4$ Hz， CH_2Cl に対して）；2.28（t，2H， $J = 7.5$ Hz， CH_2Br に対して）；1.88–1.79（m，2H）；1.70–1.42（m，6H）；1.38–1.17（m，18H）；0.88–0.82（m，6H）。

【0363】

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化45】

化学式: $C_{33}H_{66}N_2O_4$

分子量: 554.90

ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート（69.2 g、0.15 mol）及びtert-ブチル（3-アミノプロピル）カルバメート（130.6 g、0.75 mol）の500 mLエタノール溶液を、65℃に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～20%メタノールのDCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（62 g、74%）を、淡黄色油状物として得た。MS（CI）： m/z （ MH^+ ） $C_{33}H_{66}N_2O_4$ に対して555.5。 ^1H NMR（300 MHz， $CDCl_3$ ）： δ ppm 5.15（bs，1H）；4.85（五重項，1H， $J = 6.0$ Hz）；3.17（m，2H）；2.65（t，2H， $J = 6.6$ Hz）；2.56（t，2H， $J = 6.8$ Hz）；2.26（t，2H， J

= 7.6 Hz) ; 1.68–1.56 (m, 6H) ; 1.46 (m, 5H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.24 (m, 30H) ; 0.86 (t, 6H, J = 6.6 Hz)。

【0364】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化46】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート (6.0 g、12 mmol) 及びウンデカン-3-イル8-ブromoオクタノエート (4.27 g、11 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル及びアセトニトリルの100 mLの1:1混合溶液に、炭酸カリウム (6.02 g、43 mmol) 及びヨウ化カリウム (1.97 g、12 mmol) を加えて、白色混合物を得た。これを、86℃に加熱し、18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濾過固体を酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチルのヘキサン) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン)-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (6.8 g、74%) を、油状物として得た。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₆ に対して 851.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5.66 (m, 1H) ; 4.87–4.80 (m, 2H) ; 3.17 (m, 2H) ; 2.42 (t, 2H, J = 6.3 Hz) ; 2.35–2.24 (m, 8H) ; 1.64–1.56 (m, 12H) ; 1.53–1.44 (m, 9H) ; 1.44–1.36 (m, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.32–1.12 (m, 42H) ; 0.86 (t, 12H, J = 6.4 Hz)。

20

30

【0365】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化47】



40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (6.8 g、7.99 mmol) の30 mLジクロロメタン溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を滴下して加え、反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応物

50

を、0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でゆっくりとクエンチした。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、0.1N水酸化ナトリウム溶液及びブラインで順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を真空下で除去して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(5.7g、97%)を油状物として得た。これはさらに精製することなく後続の工程で使用した。任意に、材料を、保管のためにビス-シューウ酸塩の塩に変換することができる。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{47}H_{94}N_2O_4$ に対して 751.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.87-4.79 (m, 2H); 2.70 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz); 2.42-2.33 (m, 6H); 2.27 (dt, 4H, $J = 7.4$ Hz, 2.8 Hz); 1.68-1.46 (m, 22H); 1.44-1.35 (m, 4H); 1.34-1.16 (m, 42H); 0.88-0.84 (m, 12H)。

【0366】

3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1-オキシド
【化48】

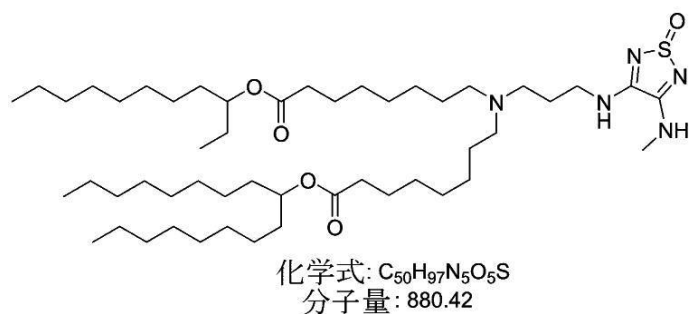


500mg (3.0mmol) の3,4-ジメトキシ-1,2,5-チアジアゾール1-オキシド (Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ) の10mLメタノール溶液に、1.5mL (3mmol) の2MメチルアミンのTHF溶液を、5分間かけて滴下して加え、得られた橙色の溶液を室温にて一晩攪拌した。TLCにより出発材料が残っていなかったため、溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50%ヘキサン/50%EtOAcから100%EtOAcに移行)により精製して、3-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1-オキシド(340mg、2.11mmol、70%)を、淡黄色固体として得た。 ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm δ : 5.73 (br s, 1H); 4.14 (s, 3H); 3.12 (d, 3H, $J = 5.1$ Hz)。

【0367】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化49】



ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカ

ン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエートビスシュウ酸塩 (250 mg、0.27 mmol) の5 mLの2-プロパノール溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (190 μ L、1.1 mmol)、続いて3-エトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1-オキシド (52 mg、0.32 mmol) を加え、淡黄色混合物を、室温にて一晩攪拌した。溶液を、窒素気流中で濃縮し、残渣をDCMに溶解した。この溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~100% (ジクロロメタン中1% NH₄OH、20% MeOHの混合物)) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (215 mg、0.24 mmol、91%) を、無色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.05分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₇N₅O₅Sに対して880.57。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 8.17 (br s, 1H); 7.91 (br s, 1H); 4.90-4.76 (m, 2H); 3.55-3.46 (m, 1H); 3.37-3.28 (m, 1H); 2.98 (s, 3H); 2.60-2.35 (m, 6H); 2.28 (dt, 4H, J = 7.4 Hz, 2.9 Hz); 1.90-1.76 (m, 2H); 1.70-1.38 (m, 17H); 1.37-1.13 (m, 49H); 0.87-0.85 (m, 12H)。

【0368】

AB. 化合物2: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート 3-エトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド
【化50】

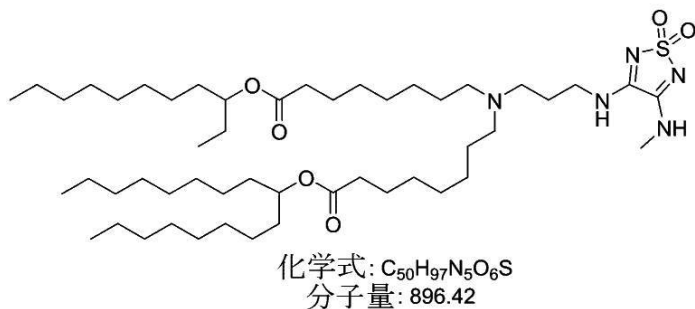


500 mg (2.3 mmol) の3,4-ジエトキシ-1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド (AstaTech, Bristol, PA) の20 mLジエチルエーテル懸濁液に、1.5 mL (3 mmol) の2 MメチルアミンのTHF溶液を、5分間かけて滴下して加え、得られた濃厚な白色混合物を、室温にて一晩攪拌した。TLCにより出発材料が残っていなかったため、溶液を濃縮し、残渣をDCMに再溶解し、綿栓を通過させ、濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (50~100% EtOAcのヘキサン) により精製して、3-エトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド (165 mg、0.86 mmol、37%) を、白色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm δ : 9.30 (br s, 1H); 4.51 (q, 2H, J = 14.2, 7.0 Hz); 2.90 (s, 3H); 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0369】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化51】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエートビスシュウ酸塩 (250 mg、0.27 mmol) の5 mL メタノール溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 190 μ L、1.1 mmol)、続いて3-エトキシ-4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド (62 mg、0.32 mmol) を加え、得られた無色溶液を室温にて一晩攪拌した。反応物を、窒素気流中で濃縮し、得られた白色固体をDCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (100% DCM から 50% DCM / 50% 80:20:1 DCM / MeOH / NH_4OH に、次に 100% 80:20:1 DCM / MeOH / NH_4OH に移行) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1,1-ジオキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (218 mg、0.24 mmol、91%) を、無色シロップとして得た。UPLC / ELSD: RT = 3.09 分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{50}H_{97}N_5O_6S$ に対して 896.47。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 6.13 (br s, 2H); 4.82 (m, 2H); 3.51 (t, 2H, J = 6.4 Hz); 3.06 (s, 3H); 2.67 (t, 2H, J = 6.0 Hz); 2.59 (m, 4H); 2.30 (dt, 4H, J = 7.4 Hz, 3.1 Hz); 1.87 (m, 2H); 1.69-1.42 (m, 16H); 1.40-1.16 (m, 48H); 0.92-0.81 (m, 12H)。

20

30

【0370】

AC. 化合物17: ヘプタデカン-9-イル8-({3-[2-(メチルカルバモイル) アセトアミド] プロピル} [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ) オクタノエート

【化52】



40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (200 mg、0.27 mmol) 及びマロン酸モノメチルアミド (33 mg、0.7 mmol) の5 mL 乾燥DCM溶液に、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP; 3 mg、0.03 mmol)、続いて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC-H

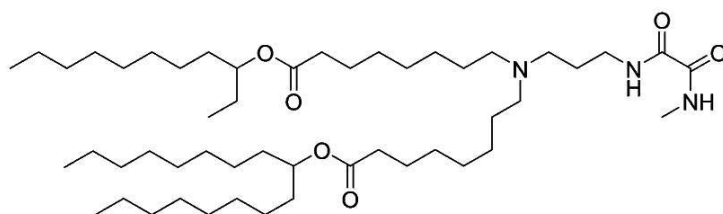
50

Cl) (78 mg、0.4 mmol)、最後にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 200 μ L、1.1 mmol) を加えた。得られた無色混合物を、室温にて4日間攪拌した。この溶液を、DCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (100% DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(メチルカルバモイル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (165 mg、0.18 mmol、69%) を、無色シロップとして得た。UPLC/ELSD: RT = 3.03 分。MS (ES): m/z (MH^+) $\text{C}_{51}\text{H}_{99}\text{N}_3\text{O}_6$ に対して 850.85。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8.13 (t, 1H, J = 3.8 Hz); 7.48 (br s, 1H); 4.83 (m, 2H); 3.34 (q, 2H, J = 11.3 Hz, 5.6 Hz); 3.10 (s, 2H); 2.82 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.54 (br s, 2H); 2.40 (br s, 3H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 3 Hz); 1.77-1.38 (m, 19H); 1.37-1.12 (m, 48H); 0.94-0.81 (m, 12H)。

【0371】

AD. 化合物12: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(メチルアミノ)-2-オキソアセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化53】



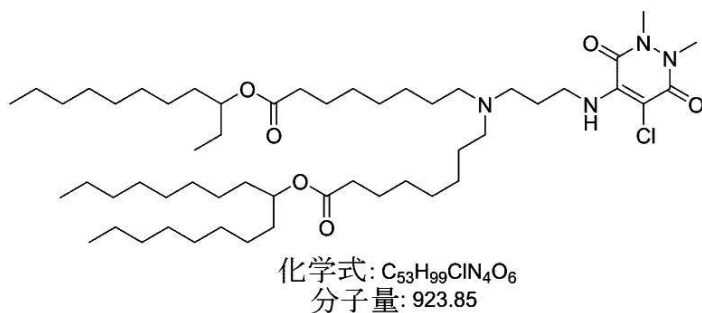
化学式: $\text{C}_{50}\text{H}_{97}\text{N}_3\text{O}_6$
分子量: 836.34

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (200 mg、0.27 mmol) 及びシュウ酸モノメチルアミド (36 mg、0.33 mmol) を、化合物17と同様に反応させて、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(メチルアミノ)-2-オキソアセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (55 mg、0.06 mmol、24%) を、無色液体として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.02 分。MS (ES): m/z (MH^+) $\text{C}_{50}\text{H}_{97}\text{N}_3\text{O}_6$ に対して 836.66。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 8.51 (br s, 1H); 7.44 (d, 1H, J = 4.8 Hz); 4.82 (m, 2H); 3.37 (q, 2H, J = 12.2 Hz, 6 Hz); 2.89 (d, 3H, J = 5.2 Hz); 2.60-2.33 (m, 5H); 2.27 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 2.8 Hz); 1.79-1.40 (m, 17H); 1.39-1.14 (m, 50H); 0.94-0.81 (m, 12H)。

【0372】

AE. 化合物6: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-クロロ-1,2-ジメチル-3,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化54】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートビスシュウ酸塩(250mg、0.27mmol)及び4,5-ジクロロ-1,2-ジメチルピリダジノン(76mg、0.36mmol)の4mLエタノール溶液に、トリエチルアミン(150μL、1.09mmol)を加えて、黄色混合物を得た。これを、封管中で100℃に加熱し、24時間攪拌した後、室温まで放冷した。得られた混合物を、窒素気流中で濃縮し、残渣をDCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。相を分離し、水相をDCMで1回抽出し、有機物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから100%80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-クロロ-1,2-ジメチル-3,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリダジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(123mg、0.13mmol、50%)を、黄色油状物として得た。これは放置すると、固化して、淡黄色固体になった。UPLC/ELSD: RT = 3.04分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{53}H_{99}ClN_4O_6$ に対して923.75。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 6.71 (br s, 1H); 4.83 (m, 2H); 3.84 (q, 2H, J = 12.5 Hz, 6.4 Hz); 3.71 (s, 2H); 3.60 (d, 6H, J = 4.3 Hz); 2.49 (br s, 2H); 2.39 (br s, 3H); 2.27 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 2.8 Hz); 1.73 (br s, 2H); 1.68-1.37 (m, 18H); 1.36-1.13 (m, 48H); 0.93-0.81 (m, 12H)。

20

30

【0373】

AF. 化合物24: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化55】



40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(290mg、0.39mmol)

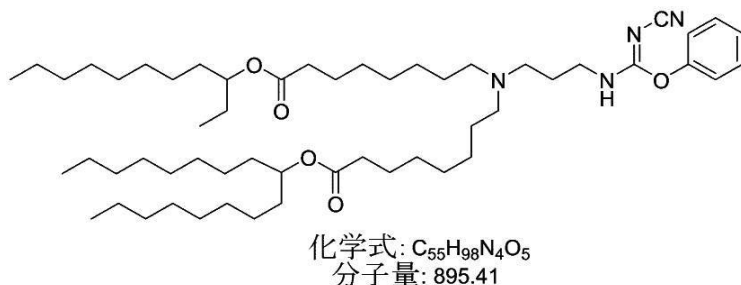
50

l) の1ブタノール溶液に、6-クロロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.016g、0.11mmol)を加え、得られた混合物を、加熱還流(133℃)し、2日間攪拌した。反応物を、室温まで放冷し、濃縮し、トルエンと1回共蒸留した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%MeOHと1%NH₃のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(63mg、0.07mmol、66%)を得た。MS(ES): m/z (MH⁺) C₅₁H₉₆N₄O₆に対して861.7。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): ppm δ 5.36(s, 1H), 4.94-4.77(m, 2H), 3.25-3.15(m, 2H), 2.67-2.37(m, 6H), 2.37-2.24(m, 4H), 1.83-1.42(m, 18H), 1.41-1.21(m, 48H), 0.96-0.82(m, 12H)。

【0374】

AG. 化合物11: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-((シアノイミノ)(フェノキシ)メチル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化56】



ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.25g、0.33mmol)の3mLの2-プロパノール溶液に、トリエチルアミン(0.046mL、0.33mmol)及びジフェニルシアノカルボニミデート(0.079g、0.33mmol)を加え、溶液を室温にて2時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~20%MeOHと1%NH₃のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-((シアノイミノ)(フェノキシ)メチル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.2g、0.2mmol、67%)を、油状物として得た。MS(ES): m/z (MH⁺) C₅₅H₉₈N₄O₅に対して895.77。

【0375】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

20

30

40

50

【化 5 7】



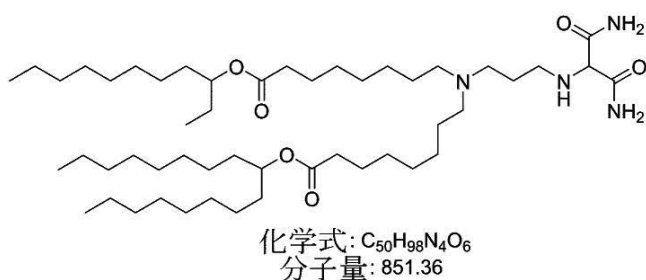
ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-(3-((シアノイミノ)(フェノキシ)メチル)アミノ)プロピル(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.193 g、0.22 mmol)のエタノール溶液(3 mL)に、80%ヒドラジン水和物(0.012 mL、0.237 mmol)を加え、得られた溶液を室温にて2日間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~20% MeOHと1% NH_3 のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-(3-((5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)プロピル(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.175 g、0.21 mmol、97%)を、油状物として得た。

MS (ES): m/z (MH⁺) $C_{49}H_{92}N_6O_4$ に対して、833.76。¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.92–4.77 (m, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.29–3.22 (m, 2H), 2.55–2.39 (m, 6H), 2.34–2.24 (m, 4H), 1.76–1.40 (m, 20H), 1.36–1.20 (m, 48H), 0.94–0.83 (m, 12H)。

【0376】

AH. 化合物14: ヘプタデカン-9-イル8-(3-((1,3-ジアミノ-1,3-ジオキソプロパン-2-イル)アミノ)プロピル(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 5 8】



ヘプタデカン-9-イル8-(3-アミノプロピル(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートビスシュウ酸塩(250 mg、0.27 mmol)の5 mLの2-Me-THF混合物に、1 mLの飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、二層を5分間激しく攪拌した。これに、2-プロモマロンアミド(Princeton Biomolecular Research, Monmouth Junction, NJ)(60 mg、0.32 mmol)を加え、混合物を、室温にて48時間激しく攪拌した。有機層を、ピペットで取り除いて保持し、残りの水層をDCMで2回抽出し、有機物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100% DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-(3-((1,3-ジアミノ-1,3-ジオキソプロパン-2-イル)アミノ)プロピル(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.175 g、0.21 mmol、97%)を、油状物として得た。

ル) アミノ) オクタノエート (145 mg、0.16 mmol、60%) を、無色シロップとして得た。UPLC/ELSD: RT = 2.83 分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₈N₄O₆ に対して 851.59。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 7.68 (d, 2H, J = 3.4 Hz); 5.60 (d, 2H, J = 3.4 Hz); 4.83 (m, 2H); 3.68 (s, 1H); 2.65 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.47 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.37 (m, 4H); 2.27 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 2.9 Hz); 1.72–1.36 (m, 18H); 1.35–1.14 (m, 48H); 0.95–0.80 (m, 12H)。

【0377】

AI. 化合物 21: ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化59】



ヘプタデカン-9-イル 8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (240 mg、0.32 mmol) の 5 mL エタノール溶液に、4-(メチルチオ)-2(1H)-ピリミジノン (106 mg、0.73 mmol) を加え、淡黄色混合物を加熱還流 (95°C) し、3日間攪拌した。溶液を、室温まで放冷し、窒素気流中で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (100% DCM から 100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行) により精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (166 mg、0.18 mmol、57%) を、黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.83 分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₁H₉₆N₄O₅ に対して 846.41。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 11.76 (br s, 1H); 7.57 (s, 0.8H); 7.40 (s, 0.2H); 7.20 (d, 1H, J = 6.9 Hz); 5.68 (d, 0.2H, J = 6.7 Hz); 5.43 (d, 0.8H, J = 6.7 Hz); 4.83 (m, 2H); 3.57 (m, 1.6H); 3.25 (br s, 0.4H); 2.55 (m, 2H); 2.38 (t, 4H, J = 6.6 Hz); 2.27 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 2.6 Hz); 1.80–1.37 (m, 18H); 1.36–1.13 (m, 48H); 0.94–0.79 (m, 12H)。

【0378】

AJ. 化合物 9: ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((1-メチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

10

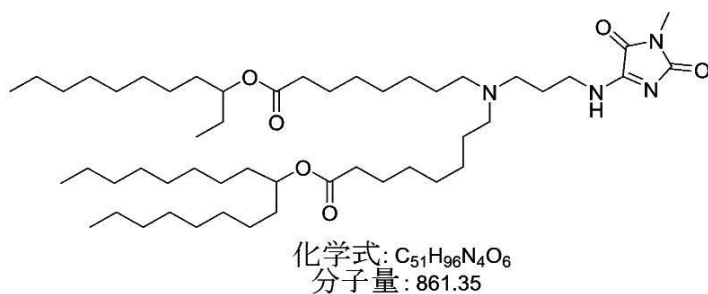
20

30

40

50

【化60】



ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(200mg、0.27mmol)及び1-メチルイミダゾリジン-2,4,5-トリオン(0.035g、0.27mmol)の7mLのDCM溶液に、トリエチルアミン(0.098mL、0.68mmol)、続いてトリメチルシリルクロリド(0.099mL、0.574mmol)及びイミダゾール(0.02g、0.3mmol)を攪拌しながら加えて、淡黄色混合物を得た。これに、DMAP(5mg、触媒)を加え、反応物を、51℃まで加熱し、3時間攪拌した。次に、反応物を室温まで放冷し、DCMで希釈し、水で1回洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから1.5% NH_3 を伴う20%MeOHのDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1-メチル-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(0.11g、0.13mmol、47%)を、ワックス状の固体として得た。MS(ES): m/z (MH^+) $C_{51}H_{96}N_4O_6$ に対して861.75。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 4.93-4.76(m, 2H), 3.74-3.63(m, 2H), 3.09(s, 3H), 2.73-2.65(m, 2H), 2.53-2.41(m, 4H), 2.34-2.22(m, 4H), 1.87-1.75(m, 2H), 1.70-1.45(m, 18H), 1.37-1.22(m, 48H), 0.95-0.81(m, 12H)。

【0379】

AK. 化合物50: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化61】



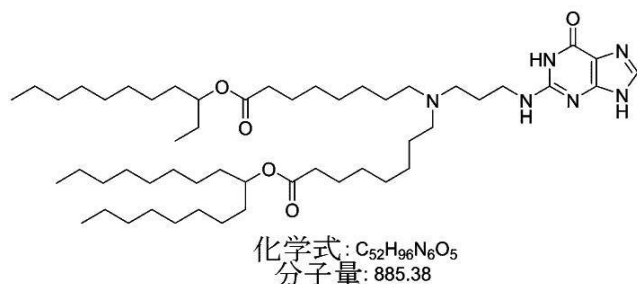
化合物50は、化合物11と同様に調製したが、ヒドラジン水和物の代わりにヒドロキシルアミンを使用した。水性後処理に続いて、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから1% NH_3 を伴う20%MeOHのDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(50mg、0.06mmol、54%)を、油状物として得た。MS(ES): m/z (MH^+) $C_{49}H_{95}N_5O_5$ に対して861.75。 ^1H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm. 7.4 (brs, 1H), 4.94–4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.53–3.40 (m, 2H), 2.68–2.54 (m, 2H), 2.51–2.36 (m, 4H), 2.36–2.21 (m, 4H), 1.84–1.38 (m, 20H), 1.38–1.19 (m, 48H), 0.94–0.80 (m, 12H)。

【0380】

AL. 化合物29: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((6-オキソ-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

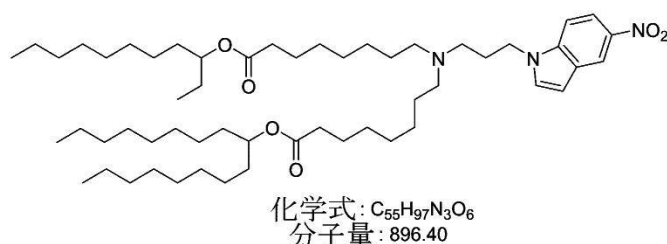
【化62】



ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (240 mg、0.32 mmol) の4 mL メトキシエタノール溶液に、2-ブロモヒポキサンチン (110 mg、0.48 mmol) を加え、淡黄色混合物をマイクロ波照射に120℃にて4時間かけた。混合物をDCMで希釈し、水で3回洗浄し、有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。これを、メタノールで粉碎し、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色固体を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (100% DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((6-オキソ-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (37 mg、0.04 mmol、12%) を、白色固体として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.80分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₂H₉₆N₆O₅に対して885.63。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 7.74 (brs, 2H); 4.83 (m, 2H); 3.44 (brs, 2H); 2.79–2.36 (m, 6H); 2.27 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 2.1 Hz); 1.85 (m, 2H); 1.70–1.39 (m, 16H); 1.38–1.13 (m, 50H); 0.94–0.78 (m, 12H)。

AM. 化合物48: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(5-ニトロ-1H-インドール-1-イル)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化63】

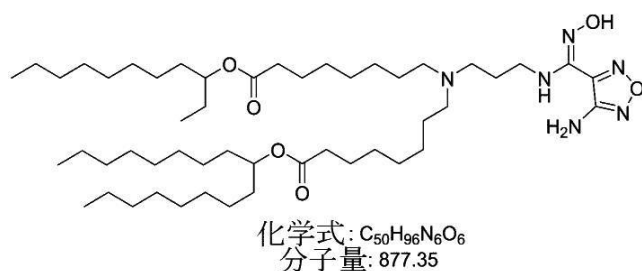


MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₅H₉₇N₃O₆に対して896.78。¹H N

MR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (d, 1H, J = 4 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 12 Hz, 8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.2 (d, 1H, J = 4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 4 Hz), 4.84–4.64 (m, 3H), 4.16 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.31–2.18 (m, 12H), 1.93–1.85 (m, 3H), 1.57–1.42 (m, 16H), 1.31–1.18 (m, 70H), 0.82–0.78 (m, 12H)。

【0381】

AN. 化合物55: ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-(4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
【化64】



0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(250mg、0.33mmol)の4mLのDCM溶液に、(E/Z)-4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニミドイルクロリド(53mg、0.33mmol)を一度に攪拌しながら加えて、白色混合物を得た。5分後、70μL(0.49mmol)トリエチルアミン(70μL、0.49mmol)を加え、さらに5分後、冷却浴を取り外した。60分後、淡黄色溶液をDCMで希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄し、有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから100%DCM/MeOH/濃縮NH₄OH(水溶液)80:20:1)により精製して、ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-(4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(190mg、0.21mmol、63%)を、微黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS(ES): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₆N₆O₆に対して877.49。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 6.29 (br s, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.84 (m, 2H); 3.69 (q, 2H, J = 11.4 Hz, 5.4 Hz); 2.55 (m, 2H); 2.42 (m, 3H); 2.29 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 3.0 Hz); 1.73 (m, 2H); 1.68–1.40 (m, 16H); 1.39–1.12 (m, 50H); 0.97–0.79 (m, 12H)。

【0382】

AO. 化合物25. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-(メチルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート, トリフルオロアセテート塩

10

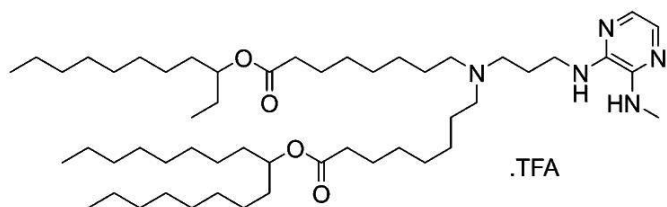
20

30

40

50

【化 6 5】



化学式: $C_{52}H_{99}N_5O_4 \cdot TFA$
 分子量: 972.42

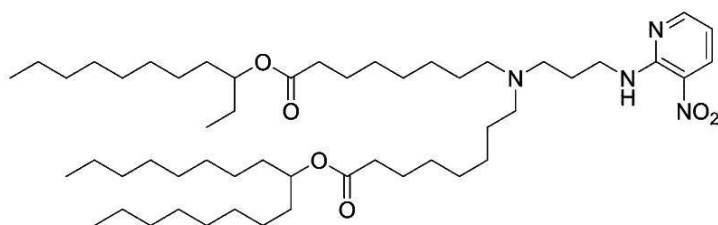
ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(600mg、0.79mmol)及び3-クロロ-N-メチルピラジン-2-アミン(171mg、1.19mmol)のn-BuOH(10mL)混合物に、DIPEA(0.7mL、3.98mmol)を加えた。得られた混合物を、160℃にてマイクロ波反応器内で16時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。さらに2つのバッチ(600mg×2)に対しても実施し、粗混合物を上記のバッチと組み合わせて精製した。合わせた粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタン溶液を用いたシリカゲルクロマトグラフィー(×3)及びACN-H₂O(0.1%TFA)を用いた逆相クロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-(メチルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩(59mg、3%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{52}H_{99}N_5O_4$ に対して858.7。¹H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 0.84–0.89 (m, 12H); 1.23–1.85 (m, 65H); 5.22–5.25 (m, 6H); 3.01–3.60 (m, 11H); 4.78–4.82 (m, 2H); 7.22–7.33 (m, 2H); 8.2 (br m, 1H); 11.1 (br m, 1H)。

【0383】

AP. 化合物34. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-(メチルアミノ)ピラジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-ニトロピラジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 6 6】



化学式: $C_{52}H_{96}N_4O_6$
 分子量: 873.36

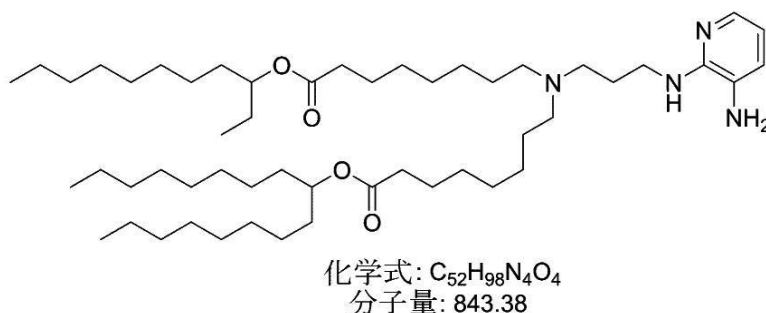
ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(340mg、0.45mmol)及び2-クロロ-3-ニトロピラジン(144mg、0.9mmol)のn-BuOH(5mL)混合物を、90℃にて封管内で16時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより

精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(363mg、91%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-0.88 (m, 12H); 1.14-1.79 (m, 64H); 2.24-2.45 (m, 10H); 3.15-3.21 (m, 2H); 3.70-3.79 (m, 2H); 4.80-4.85 (m, 2H); 6.65 (br m, 1H); 8.32-8.39 (m, 3H)。

【0384】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化67】

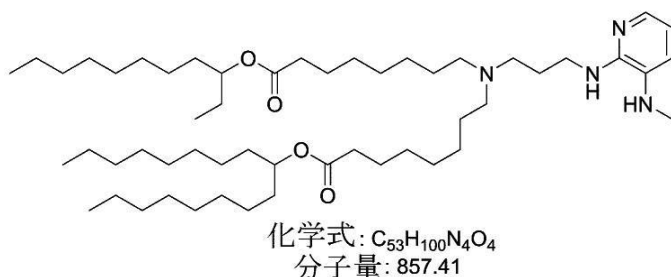


ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(340mg、0.41mmol)のMeOH(40mL)混合物を、Pd/C触媒(10%、50mg)の存在下、H₂雰囲気下、周囲温度にて4時間水素化した。混合物を、セライトを通して濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(310mg、89%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-0.88 (m, 12H); 1.13-2.01 (m, 70H); 2.24-2.26 (m, 4H); 2.35-2.80 (m, 4H); 3.50-3.58 (m, 3H); 4.80-4.85 (m, 2H); 6.46-6.48 (m, 1H); 6.76-6.79 (m, 1H); 7.65-7.66 (m, 1H)。

【0385】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化68】



ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

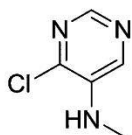
ノエート (206 mg, 0.24 mmol) の MeOH : THF : 水 (3 mL : 1 mL : 1.5 mL) の溶液に、Pd/C (10%, 26.5 mg, 0.02 mmol) を加え、N₂ を 5 分間溶液に送入した。この混合物に、ホルムアルデヒド (36%, 37 μ L, 0.48 mmol) を加え、得られた混合物を、室温にて 3 時間攪拌した。混合物に、再度 N₂ を 5 分間送入してから、ギ酸アンモニウム (340 mg, 4.88 mmol) を加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。反応を、190 mg (0.22 mmol) のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートを用いて、上記手順に従って繰り返した。2つのバッチを合わせて、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-(メチルアミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (157 mg, 40%) を、褐色油状物として得た。m/z (MH⁺) C₅₃H₁₀₀N₄O₄ に対して 857.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-0.88 (m, 12H); 1.14-1.89 (m, 66H); 2.2-2.45 (m, 10H); 2.8 (d, 3H, J = 5.2 Hz); 3.01-3.18 (br m, 1H); 3.44-3.48 (m, 2H); 4.79-4.85 (m, 2H); 5.40 (br s, 1H); 6.57-6.67 (m, 2H); 7.62-7.66 (m, 1H)。

【0386】

AQ. 化合物 35. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

4-クロロ-N-メチルピリミジン-5-アミン

【化69】



化学式: C₅H₆ClN₃

分子量: 143.57

4-クロロピリミジン-5-アミン (1 g, 7.75 mmol) の 17 mL のオルトギ酸トリメチル溶液に、3 滴の TFA を加えた。反応混合物を、130 °C にて 2 時間攪拌した。冷却後、過剰の溶媒を蒸発させ、乾燥させた。この粗生成物の THF (100 mL) に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.5 g, 31 mmol) 及び AcOH (620 μ L, 10.9 mmol) を加え、得られた混合物を、一晩室温にて攪拌した。混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-N-メチルピリミジン-5-アミン (79 mg, 7%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96 (d, 3H, J = 5.2 Hz); 4.25 (br s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.36 (s, 1H)。

【0387】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

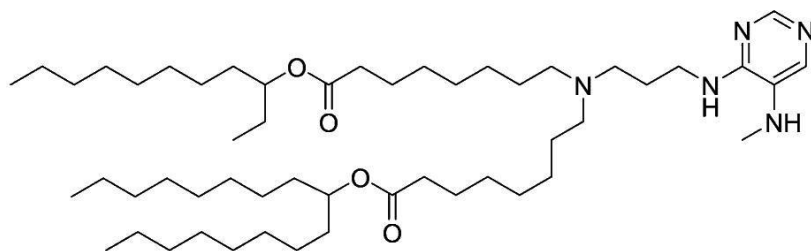
20

30

40

50

【化 70】



化学式: $C_{52}H_{99}N_5O_4$
分子量: 858.40

10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(400mg、0.53mmol)及び4-クロロ-N-メチルピリミジン-5-アミン(115mg、0.79mmol)のn-BuOH(6mL)混合物に、DIPEA(0.47mL、2.65mmol)を加えた。得られた混合物を、130℃にてマイクロ波反応器内で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、33%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{52}H_{99}N_5O_4$ に対して858.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85-0.87 (m, 12H); 1.24-1.88 (m, 67H); 2.25-2.65 (m, 10H), 2.82 (s, 3H); 3.41-3.50 (m, 2H); 4.78-4.91 (m, 2H); 6.8 (br s, 1H); 7.56 (s, 1H); 8.23 (s, 1H)。

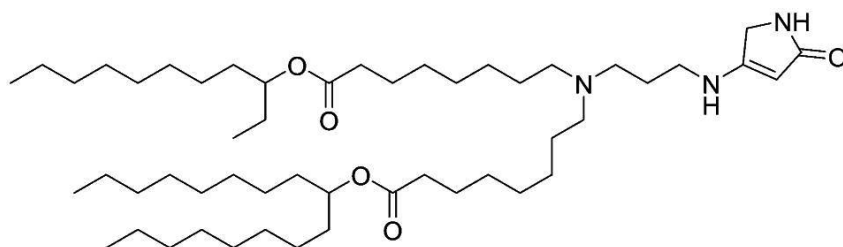
20

【0388】

AR. 化合物45. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

30

【化 71】



化学式: $C_{51}H_{97}N_3O_5$
分子量: 832.35

40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(365mg、0.47mmol)及びテトラミン酸(64mg、0.64mmol)のEtOH:AcOH(9:1、3.5mL)混合物を、75℃にてマイクロ波反応器内で35分間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、 CH_2Cl_2 (100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)及び飽和Na₂CO₃水溶液(11mL)で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタンからジ

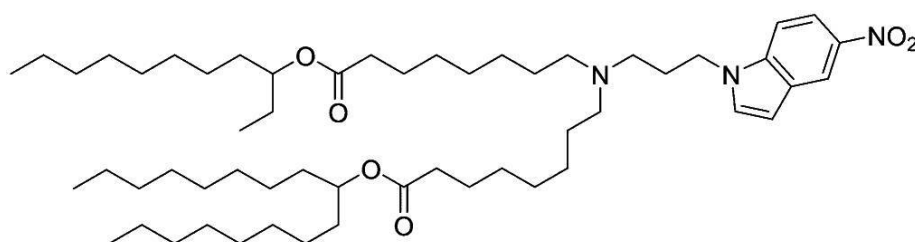
50

クロロメタン／メタノール／NH₄OH（90：10：1）を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（5-オキソ-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル）アミノ）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（290mg、72%）を、薄黄色油状物として得た。 m/z （MH⁺）C₅₁H₉₇N₃O₅に対して832.7。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）： δ 0.86（m，12H）；1.11-1.80（m，66H）；2.25-2.60（m，10H）；3.13-3.16（m，2H）；3.85（s，2H）；4.62（s，1H）；4.8-4.91（m，3H）；6.53-5.59（m，1H）。

【0389】

AS. 化合物48：ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（5-ニトロ-1H-インドール-1-イル）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化72】



化学式：C₅₅H₉₇N₃O₆
分子量：896.40

ニトロインドール（0.03g、0.185mmol）を、3mLのDMFに溶解し、5℃に冷却した。油中NaH60%（0.016g、0.39mmol）の3mLのDMFを加え、30分間氷浴中で撹拌した。溶液を、室温まで放温し、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-ブromoプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（0.157g、0.2mmol）の1mLのDMFを加えた。次に、反応物を、93℃にて22時間加熱し、室温まで放冷した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を蒸発させ、残渣を、中性Al₂O₃カラムクロマトグラフィー（A：100%DCMからB：1%NH₃を伴う20%MeOHのDCM、25分間）を使用して精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（5-ニトロ-1H-インドール-1-イル）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（30mg、18.5%）を、黄色油状物として得た。MS（ES）： m/z （MH⁺）C₅₅H₉₇N₃O₆に対して896.78。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）： δ 8.52（d，1H，J = 4 Hz），8.03（dd，1H，J = 12 Hz，8 Hz），7.32（d，1H，J = 12 Hz），7.2（d，1H，J = 4 Hz），6.60（d，1H，J = 4 Hz），4.84-4.64（m，3H），4.16（t，2H，J = 8 Hz），2.31-2.18（m，12H），1.93-1.85（m，3H），1.57-1.42（m，16H），1.31-1.18（m，70H），0.82-0.78（m，12H）。

【0390】

AT. 化合物50：ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（5-アミノ-1，2，4-オキサジアゾール-3-イル）アミノ）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

10

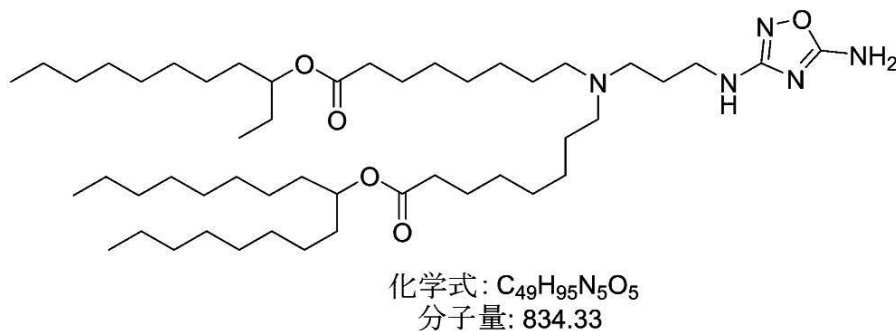
20

30

40

50

【化 7 3】



10

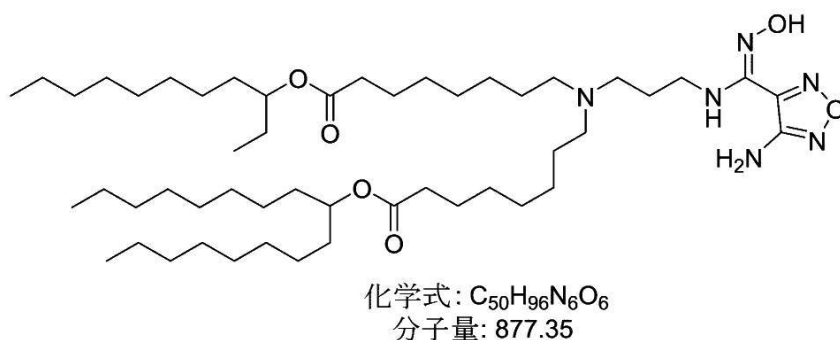
化合物 11 は、化合物 7 と同様に調製したが、ヒドラジン水和物の代わりにヒドロキシルアミンを使用した。水性後処理に続いて、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（100% DCM から 1% NH_3 を伴う 20% MeOH の DCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-（（3-（（5-アミノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）アミノ）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（50 mg、0.06 mmol、54%）を、油状物として得た。MS（ES）： m/z （ MH^+ ） $C_{49}H_{95}N_5O_5$ に対して 861.75。 ^1H NMR（300 MHz, $CDCl_3$ ） δ : ppm. 7.4 (brs, 1H), 4.94-4.76 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 4H), 2.36-2.21 (m, 4H), 1.84-1.38 (m, 20H), 1.38-1.19 (m, 48H), 0.94-0.80 (m, 12H)。

20

【0391】

AU. 化合物 55 / 56: ヘプタデカン-9-イル (E/Z)-8-（（3-（4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシミダミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化 7 4】



30

0℃のヘプタデカン-9-イル 8-（（3-アミノプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（250 mg、0.33 mmol）の 4 mL の DCM 溶液に、(E/Z)-4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボニミドイルクロリド（53 mg、0.33 mmol）を一度に攪拌しながら加えて、白色混合物を得た。5分後、70 μ L（0.49 mmol）トリエチルアミン（70 μ L、0.49 mmol）を加え、さらに5分後、冷却浴を取り外した。60分後、淡黄色溶液を DCM で希釈し、50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄し、有機物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濾液を濃縮して、淡黄色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー（100% DCM から 100% DCM/MeOH/濃縮 NH_4OH （水溶液）80:20:1）により精製して、ヘプタデ

40

50

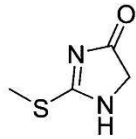
カン-9-イル(E/Z)-8-((3-(4-アミノ-N'-ヒドロキシ-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(190mg、0.21mmol、63%)を、微黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS(ES): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₆N₆O₆に対して877.49。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 6.29 (br s, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.84 (m, 2H); 3.69 (q, 2H, J = 11.4 Hz, 5.4 Hz); 2.55 (m, 2H); 2.42 (m, 3H); 2.29 (td, 4H, J = 7.4 Hz, 3.0 Hz); 1.73 (m, 2H); 1.68-1.40 (m, 16H); 1.39-1.12 (m, 50H); 0.97-0.79 (m, 12H)。

10

【0392】

AV. 化合物57. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
2-(メチルチオ)-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン

【化75】



化学式: C₄H₆N₂OS
分子量: 130.17

20

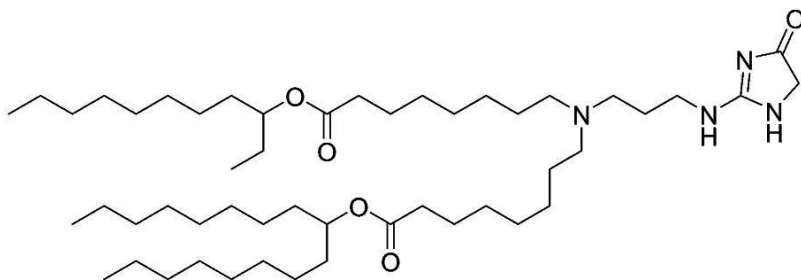
2-チオヒダントイン(840mg、7.23mmol)のMeOH(14mL)混合物に、CH₃I(0.54mL、8.68mmol)を、少しずつ0℃にて加えた。得られた混合物を、一晩室温にて攪拌した。溶媒を蒸発させ、¹H-NMRは、生成物2-(メチルチオ)-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン及び未反応の出発材料を、4:1の比率にて示した。この粗生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

30

【0393】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化76】



化学式: C₅₀H₉₆N₄O₅
分子量: 833.34

40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(400mg、0.53mmol)及び2-(メチルチオ)-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン(32

50

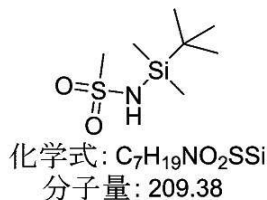
0 mg、1.06 mmol) の $n\text{-BuOH}$ (35 mL) 混合物を、160℃にてマイクロ波反応器内で25分間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、 CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液 (11 mL) で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。反応を、120 mg (0.16 mmol) のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートで繰り返し、粗混合物を上記バッチと組み合わせて、精製した。合わせた粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより3回精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (235 mg、41%) を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{N}_4\text{O}_5$ に対して 834.7。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84–0.93 (m, 12 H); 1.15–1.85 (m, 67 H); 2.3–2.60 (m, 10 H); 3.51–3.55 (m, 2 H); 3.94 (s, 2 H); 4.8–4.85 (m, 2 H); 5.32–5.38 (m, 1 H)。

【0394】

AW. 化合物 58. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

N-(tert-ブチルジメチルシリル)メタンスルホンアミド

【化77】



0℃のメタンスルホンアミド (2 g、21 mmol) 及び TBDMS-クロリド (4.8 g、31.5 mmol) の CHCl_3 (30 mL) 撹拌混合物に、TEA (4.4 mL、31.5 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度にて16時間撹拌し、濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、N-(tert-ブチルジメチルシリル)メタンスルホンアミド (4.1 g、93%) を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.28 (s, 6 H); 0.93 (s, 9 H); 3.0 (s, 3 H)。

【0395】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(N'-(tert-ブチルジメチルシリル)メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

20

30

40

50

【化 7 8】



10

トリフェニルホスピンジブロミド (3.66 g、8.67 mmol) 及びトリエチルアミン (1.8 mL、11.85 mmol) の $CHCl_3$ (11 mL) 懸濁液を、室温にて 10 分間攪拌し、0℃に冷却した。この混合物に、N-(tert-ブチルジメチルシリル)メタンスルホンアミド (1.6 g、7.65 mmol) の $CHCl_3$ (5 mL) を加え、得られた混合物を 0℃にて 20 分間攪拌して、褐色溶液を得た。ヘプタデカン-9-イル 8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (575 mg、0.76 mmol) の $CHCl_3$ (5 mL) 溶液を、上記の混合物に 0℃にて加え、反応物を 1 時間室温にて攪拌した。混合物を、窒素気流下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン/メタノール/ NH_4OH (90:10:1) 0~100% のジクロロメタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-(N'-(tert-ブチルジメチルシリル)メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (99 mg、14%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.01 (s, 12H); 0.09 (m, 4H); 0.84-0.88 (m, 18H); 1.24-1.60 (m, 66H); 2.93-3.26 (m, 8H); 4.79-4.84 (m, 2H); 10.09 (br s, 1H)。

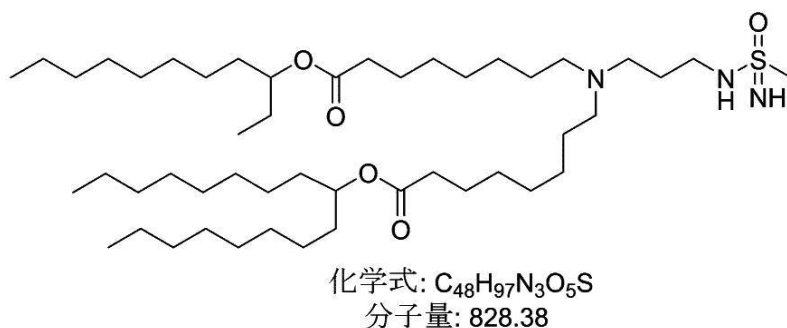
20

【0396】

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-(メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 7 9】

30



40

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-(N'-(tert-ブチルジメチルシリル)メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (127 mg、0.13 mmol) の 4 mL の 4 N HCl (16 mmol) 溶液を、室温にて 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、 $NaHCO_3$: Na_2CO_3 (飽和 20 mL。8:2) で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-(メチルスルホノアミジミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (94 mg、85

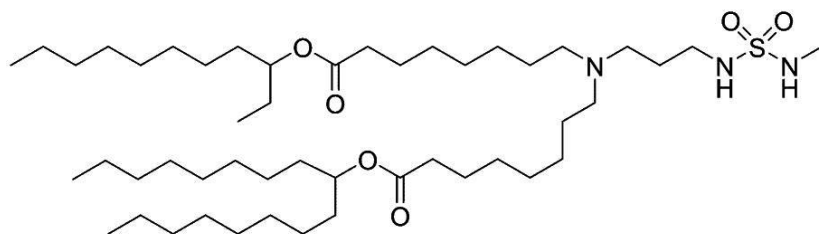
50

%)を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{48}H_{97}N_3O_5S$ に対して 828.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84–0.88 (m, 12H); 1.13–1.80 (m, 68H); 2.24–2.30 (m, 10H); 2.95 (s, 3H); 3.18–3.20 (m, 2H); 4.80–4.85 (m, 2H)。

【0397】

AX. 化合物59. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((N-メチルスルファモイル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化80】



化学式: $C_{48}H_{97}N_3O_6S$
分子量: 844.38

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (250mg、0.33mmol) 及びトリエチルアミン (70μL、0.49mmol) の5mLのDCM溶液の溶液に、メチルスルファモイルクロリド (35μL、0.4mmol) を攪拌しながら滴下して加えて、無色溶液を得た。60分後、冷却浴を取り外し、反応物を室温にて60分間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (100%DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/ NH_4OH に移行) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((N-メチルスルファモイル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (130mg、0.15mmol、46%) を、無色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.98分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{48}H_{97}N_5O_6S$ に対して 844.56。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 6.91 (br s, 1H); 4.80 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.11 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz); 2.68 (s, 3H); 2.53 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz); 2.36 (br t, 4H, $J = 7.1$ Hz); 2.25 (dt, 4H, $J = 7.4$ Hz, 3.0 Hz); 1.75–1.38 (m, 18H); 1.36–1.13 (m, 48H); 0.92–0.79 (m, 12H)。

【0398】

AY. 化合物60. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

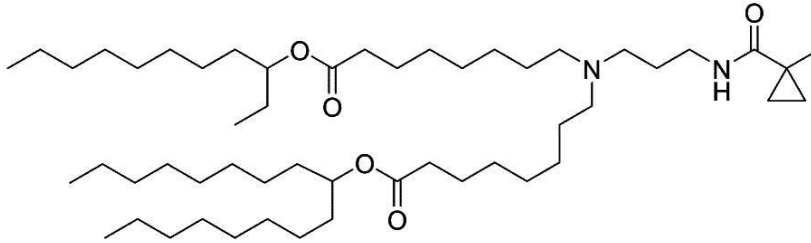
20

30

40

50

【化 8 1】



化学式: $C_{52}H_{100}N_2O_5$
分子量: 833.38

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(400mg、0.53mmol)及びトリエチルアミン(115μL、0.8mmol)の5mLのDCM溶液の溶液に、1-メチルシクロプロパン-1-カルボニルクロリド(65μL、0.63mmol)を攪拌しながら滴下して加えて、無色溶液を得た。0℃にて90分後、反応が完了したので、反応物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから100%80:20:1DCM/MeOH/ NH_4OH に移行)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(267mg、0.3mmol、58%)を、無色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.14分。MS(ES): m/z (MH^+) $C_{52}H_{100}N_2O_5$ に対して833.82。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 7.43 (br s, 1H); 4.83 (m, 2H); 3.33 (q, 2H, J = 5.6 Hz); 2.51 (t, 2H, J = 5.2 Hz); 2.41 (br t, 4H, J = 7.1 Hz); 2.28 (dt, 4H, J = 7.4 Hz, 2.9 Hz); 1.76-1.38 (m, 18H); 1.37-1.17 (m, 51H); 1.15 (q, 2H, J = 3.4 Hz); 0.94-0.80 (m, 12H); 0.51 (q, 2H, J = 3.4 Hz)。

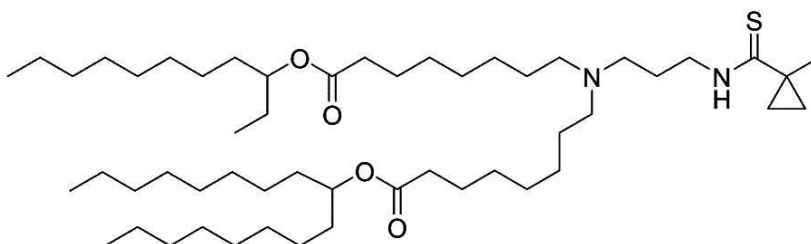
20

30

【0399】

AZ. 化合物61. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボチオアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 8 2】



化学式: $C_{52}H_{100}N_2O_4S$
分子量: 849.44

40

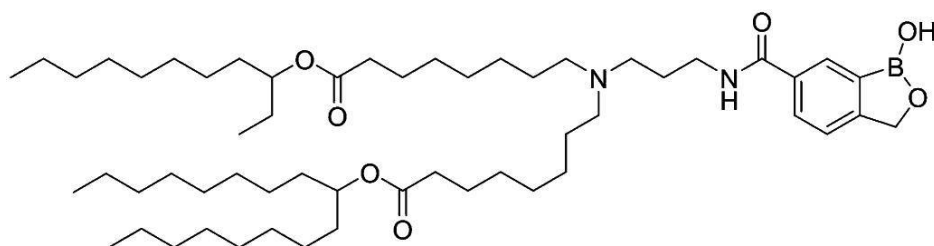
ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(210mg、0.25mmol)の5mL乾燥1,4-ジオキサン溶液に、ローソン試薬(60mg、0.14mmol)を加え、溶液を加熱還流し、24時間

50

攪拌した後、反応は約25%進行した。加熱をさらに48時間継続した後、反応は約50%完了にて止まった。追加のローソン試薬(60mg、0.14mmol)を加え、反応物を還流下で48時間攪拌した後、LC/MSにより出発材料は残っていなかった。反応物を室温まで放冷し、濃縮し、残渣をDCMに溶解した。この溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、水で1回洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、暗黄色油状物を得た。これを、100%DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行させてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。生成物含有画分が濁っているように見えたため、それらを濃縮し、残渣を、100%DCMから50%DCM/50% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行させてシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボチオアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(159mg、0.18mmol、71%)を、黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.13分。MS (ES): m/z (MH⁺) $\text{C}_{52}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ に対して849.61。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 9.98 (br s, 1H); 4.83 (m, 2H); 3.75 (m, 2H); 2.61 (br s, 2H); 2.46 (br t, 4H, J = 7.0 Hz); 2.28 (dt, 4H, J = 7.4 Hz, 2.9 Hz); 1.76 (br s, 2H); 1.70-1.40 (m, 18H); 1.38 (s, 3H); 1.36-1.13 (m, 50H); 0.94-0.79 (m, 12H); 0.74 (q, 2H, J = 3.5 Hz)。

【0400】

BA. 化合物62. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
 【化83】



化学式: $\text{C}_{55}\text{H}_{99}\text{BN}_2\text{O}_7$
 分子量: 911.21

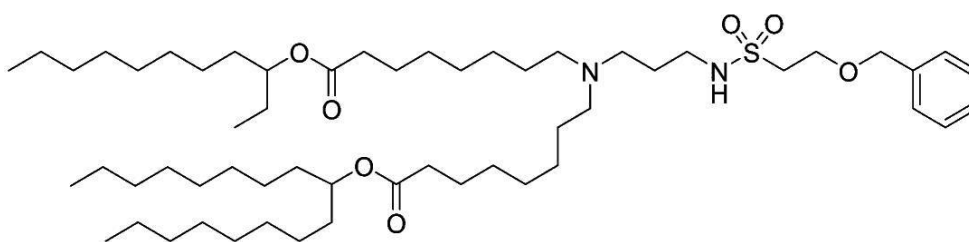
ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(180mg、0.24mmol)及び1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボン酸(54mg、0.29mmol)の5mLのDCM溶液に、DMAP(3mg、0.02mmol)及びEDC-HCl(70mg、0.36mmol)、続いてDIEA(175μL、0.97mmol)を加えた。得られた混合物を室温にて48時間攪拌した後、LC/MSにより出発物質は残っていなかった。溶液を、DCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物/白色固体混合物を得た。これを、100%DCMから100% 80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに、その後50:50:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行させてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、白色固体/無色シロップ混合物を得た。この材料を、100%DCMから100% 50:50:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行させてシリカゲルのクロマトグラフィーに再度かけた。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、残渣をジエチルエーテルで粉砕した。沈殿した固体を、濾過を介して除去し、濾液を濃縮して、ヘプタデカン-

9-イル8-((3-(1-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[c][1,2]オキサボロール-6-カルボキサミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(66mg、0.07mmol、28%)を、無色シロップとして得た。UPLC/ELSD: RT = 3.02分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₅H₉₉N₂O₇に対して911.53。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 8.76 (br s, 1H); 8.59 (br s, 1H); 8.01 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.36 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 5.07 (s, 2H); 4.81 (m, 2H); 4.71 (s, 1H); 3.60 (m, 2H); 2.96 (br s, 2H); 2.81 (br s, 4H); 2.24 (dt, 4H, J = 5.6 Hz, 1.8 Hz); 2.05 (br s, 2H); 1.75-1.39 (m, 16H); 1.38-1.12 (m, 49H); 0.94-0.78 (m, 12H)。

【0401】

BB. 化合物63. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(ベンジルオキシ)エチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化84】



化学式: C₅₆H₁₀₄N₂O₇S

分子量: 949.52

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(500mg、0.66mmol)及びトリエチルアミン(140μL、0.99mmol)の10mLのDCM溶液に、2-(ベンジルオキシ)エタンスルホニルクロリド(120μL、0.72mmol)を攪拌しながら滴下して加えて、無色溶液を得た。2時間後、冷却浴を取り除き、反応物を室温にて2時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、無色油状物を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(100%DCMから100%80:20:1 DCM/MeOH/NH₄OHに移行)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(ベンジルオキシ)エチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(480mg、0.5mmol、76%)を、淡黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.09分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₆H₁₀₄N₂O₇Sに対して949.77。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 7.33 (m, 5H); 4.83 (m, 2H); 4.54 (s, 2H); 3.88 (t, 2H, J = 6.2 Hz); 3.27 (t, 2H, J = 6.2 Hz); 3.17 (t, 2H, J = 6.0 Hz); 2.47 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 2.34 (br t, 4H, J = 5.3 Hz); 2.28 (dt, 4H, J = 6.0 Hz, 2.9 Hz); 1.70-1.37 (m, 18H); 1.36-1.15 (m, 48H); 0.96-0.80 (m, 12H)。

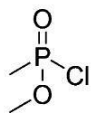
【0402】

BC. 化合物64. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((メトキシ(メチル)ホスホリル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル

ル) アミノ) オクタノエート

メチル メチルホスホクロリダート

【化 8 5】



化学式: $C_2H_6ClO_2P$

分子量: 128.49

10

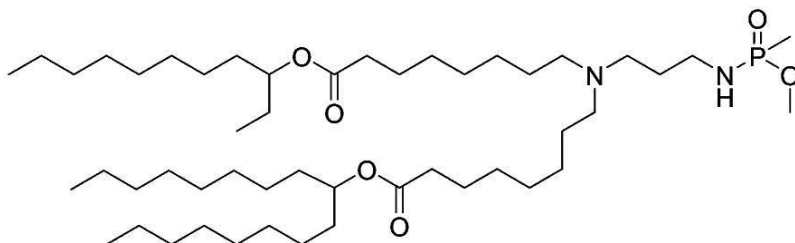
0℃のメチルホスホン酸ジメチル(1mL、8.9mmol)の20mL乾燥ベンゼン溶液に、五塩化リン(2g、9mmol)を少しずつ10分間かけて加えた。添加が完了したら、白色混合物を、0℃にて60分間激しく攪拌し、次に、真空下で還元して、無色、半透明の油状物を得た。これを、真空で蒸留して、メチル メチルホスホクロリダート(725mg、5mmol、57%)を、無色液体として得た。これは ^1H -NMRにより90%純粋であった；さらに精製することなく持ち越した。 ^1H -NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H); 1.98 (d, $J = 17.6$ Hz, 3H)。

【0403】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((メトキシ(メチル)ホスホリル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

20

【化 8 6】



化学式: $C_{49}H_{99}N_2O_6P$
分子量: 843.31

30

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(180mg、0.24mmol)の5mL乾燥DCM溶液に、トリエチルアミン(100 μ L、0.71mmol)、続いてメチル メチルホスホクロリダート(50 μ L、0.48mmol)を滴下して加えた。得られた無色溶液を、0℃にて5分間攪拌し、次に室温まで放温し、30分間攪拌した後、LC/MSにより出発物質は残っていなかった。淡黄色溶液をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。これを、100%DCMから100%80:20:1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウムに移行させてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、生成物含有画分をプールし、濃縮した。残渣を、100%ヘキサンから100%EtOAcに移行するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((メトキシ(メチル)ホスホリル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(72mg、0.08mmol、32%)を、無色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.05分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{49}H_{99}N_2O_6P$ に対して843.44。 ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.84 (m, 2H); 4.01 (br s, 1H); 3.62 (d, 3H, $J = 11$.

40

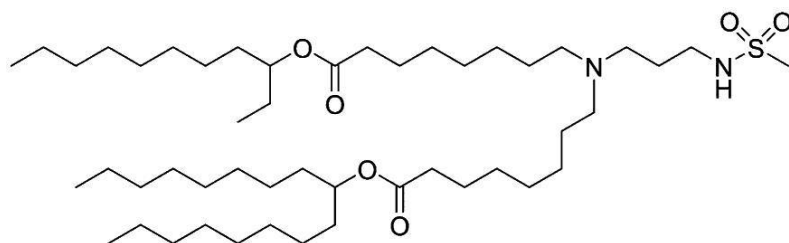
50

2 Hz) ; 3.54 (m, 1H) ; 2.97 (m, 2H) ; 2.47 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz) ; 2.36 (br t, 4H, $J = 7.1$ Hz) ; 2.28 (dt, 4H, $J = 6.0$ Hz, 2.9 Hz) ; 1.71–1.46 (m, 18H) ; 1.43 (d, 3H, $J = 16.5$) ; 1.36–1.13 (m, 48H) ; 0.92–0.81 (m, 12H)。

【0404】

BD. 化合物65：ヘプタデカン-9-イル8-((3-(メチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化87】



化学式: $C_{48}H_{96}N_2O_6S$
分子量: 829.36

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (150mg、0.2mmol) 及びトリエチルアミン (33.39μL、0.24mmol) のDCM (5mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (27.443mg、0.24mmol) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM (10mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15mL)、続いてブライン溶液 (15mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH_4OH 、20% $MeOH$ のDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(メチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (100.1mg、60%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: $RT = 2.97$ 分。MS (CI): m/z (MH^+) $C_{48}H_{96}N_2O_6S$ に対して 829.384。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.16 (br s, 1H) ; 4.83–4.75 (m, 2H) ; 3.23 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz) ; 2.89 (s, 3H) ; 2.55 (t, 2H, $J = 3.4$ Hz) ; 2.38 (t, 4H, $J = 7.0$ Hz) ; 2.28 (td, 4H, $J = 7.4, 3$ Hz) ; 1.77–1.38 (m, 18H) ; 1.38–1.17 (m, 48H) ; 0.95–0.80 (m, 12H)。

【0405】

BE. 化合物66：ヘプタデカン-9-イル8-((3-(エチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

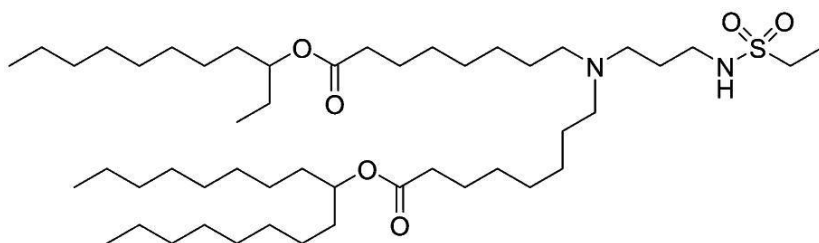
20

30

40

50

【化 8 8】



化学式: $C_{49}H_{98}N_2O_6S$
 分子量: 843.39

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(111.9mg、0.149mmol)及びトリエチルアミン(24.91μL、0.179mmol)のDCM(3.73mL)溶液に、エタンスルホンクロリド(22.98mg、0.179mmol)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(エチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(99.1mg、79%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.99分。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{49}H_{98}N_2O_6S$ に対して843.322。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.95(br s, 1H); 4.96-4.75(m, 2H); 3.20(t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.98(q, 2H, J = 7.4 Hz); 2.55(t, 2H, J = 5.1 Hz); 2.38(t, 4H, J = 7.1 Hz); 2.28(td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.78-1.39(m, 18H); 1.38-1.17(m, 51H); 0.95-0.80(m, 12H)。

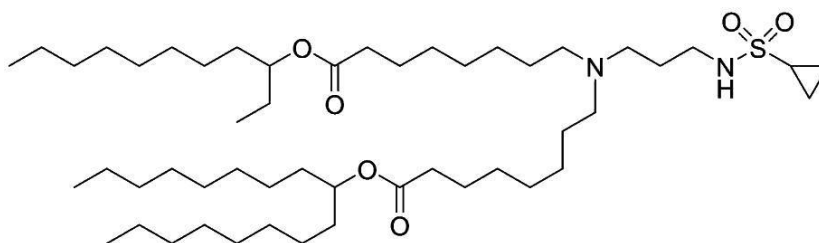
20

30

【0406】

BF. 化合物67: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロプロパンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 8 9】



化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6S$
 分子量: 855.40

40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、シクロプロパンスルホンクロリド(33.682mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて6時間攪拌し

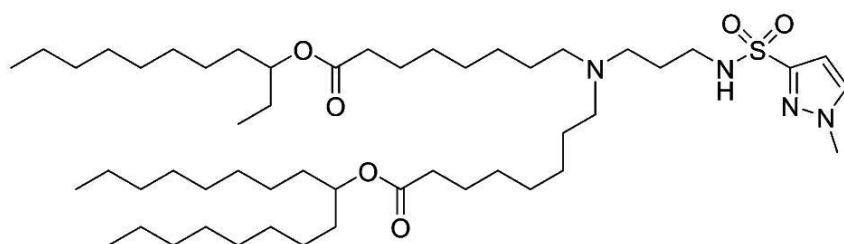
50

た。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロプロパンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (140.7 mg、82%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.99分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₈N₂O₆Sに対して855.410。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.97 (br s, 1H); 5.02-4.73 (m, 2H); 3.26 (t, 2H, J = 5.5 Hz); 2.56 (br s, 2H); 2.55 (t, 2H, J = 5.0 Hz); 2.47-2.33 (m, 5H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.79-1.39 (m, 18H); 1.38-1.17 (m, 50H); 0.94-0.79 (m, 12H)。

【0407】

B G. 化合物68: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1-メチル-1H-ピラゾール)-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化90】



化学式: C₅₁H₉₈N₄O₆S
分子量: 895.43

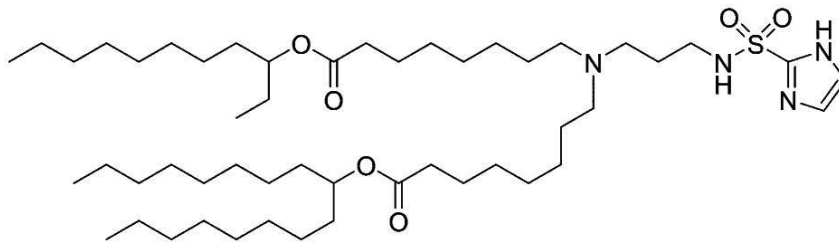
0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (150 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (33.39 μL、0.24 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、1-メチルピラゾール-3-スルホンクロリド (43.273 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1-メチル-1H-ピラゾール)-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (147.8 mg、83%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.93分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₁H₉₈N₄O₆Sに対して895.376。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.44 (br s, 1H); 7.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz); 6.64 (d, 1H, J = 2.3 Hz); 4.93-4.73 (m, 2H); 3.96 (s, 3H); 3.21 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 2.48 (br s, 2H); 2.41-2.23 (m, 8H); 1.72-1.37 (m, 18H); 1.36-1.14 (m, 48H); 0.97-0.78 (m, 12H)。

【0408】

B H. 化合物69: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1H-イミダゾール-2-

スルホンアミド) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化91】



化学式: $C_{50}H_{96}N_4O_6S$
分子量: 881.40

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(66.79μL、0.48mmol)のDCM(5mL)溶液に、1H-イミダゾール-2-スルホンクロリド塩酸塩(48.647mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(1H-イミダゾール-2-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(94.4mg、54%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.89分。MS(CI): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₆N₄O₆Sに対して881.314。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.10(s, 2H); 4.96-4.75(m, 2H); 3.41(t, 2H, J = 5.5 Hz); 2.51(t, 3H, J = 5.2 Hz); 2.39-.24(m, 8H); 1.75-1.44(m, 15H); 1.43-1.14(m, 50H); 0.95-0.81(m, 12H)。

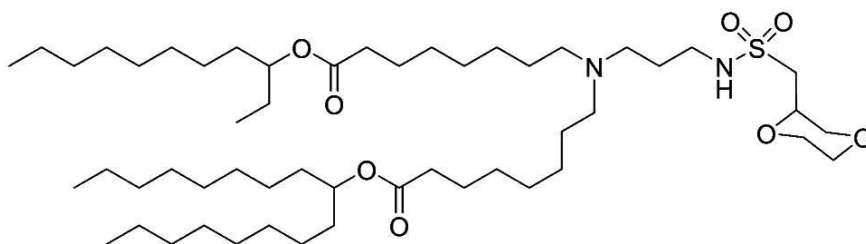
20

30

【0409】

BI. 化合物70: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化92】



化学式: $C_{52}H_{102}N_2O_8S$
分子量: 915.45

40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、1,4-ジオキサン-2-イルメタンスルホンクロリド(48.069mg

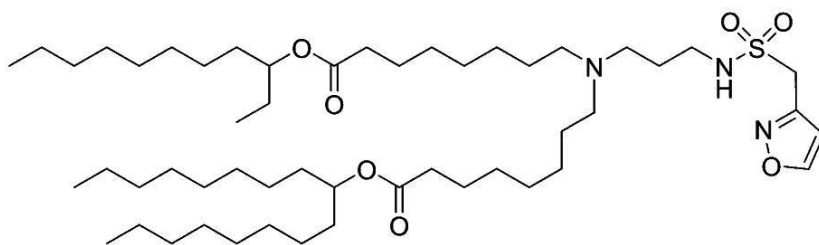
50

、0.24 mmol) の DCM (1 mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加の DCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOH の DCM 混合物) の DCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((R)-1,4-ジオキサ-2-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (101.5 mg、56%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.02 分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₈S に対して 915.358。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.83 (br s, 1H); 4.95-4.75 (m, 2H); 4.18-4.05 (m, 1H); 3.88 (dd, 2H, J = 11.4, 2.3 Hz); 3.82-3.53 (m, 4H); 3.43-3.32 (m, 1H); 3.29-3.08 (m, 3H) 2.53 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 2.38 (t, 4H, J = 7.0 Hz); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.76-1.38 (m, 18H); 1.37-1.17 (m, 48H); 0.97-0.78 (m, 12H)。

【0410】

B J. 化合物 71: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((イソオキサゾール-3-イルメチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化93】



化学式: C₅₁H₉₇N₃O₇S
分子量: 896.41

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (150 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (33.39 μL、0.24 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、1,2-オキサゾール-3-イルメタンスルホニルクロリド (43.507 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加の DCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOH の DCM 混合物) の DCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((イソオキサゾール-3-イルメチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (95.1 mg、53%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.99 分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₁H₉₇N₃O₇S に対して 896.362。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.44 (s, 1H); 7.64 (br s, 1H); 6.62 (s, 1H); 4.95-4.74 (m, 2H); 4.36 (s, 2H); 3.18 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.52 (t, 2H, J = 4.8 Hz); 2.38-2.24 (m, 8H); 1.70-1.44 (m, 16H); 1.41-1.15 (m, 50H); 0.94

− 0.82 (m, 12 H)。

【0411】

BK. 化合物72. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-カルバモイル-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

メチル2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート

【化94】



10

水素化ナトリウム(4.1 g、パラフィン油中60%、105 mmol)のTHF(100 mL)氷冷溶液に、シアノ酢酸メチル(10 g、100 mmol)を15分間滴下して加えた。添加完了後、得られた白色固体をさらに15分間激しく攪拌した。この溶液に、 CS_2 (7.6 g、100 mmol)を滴下して加え、その間混合物を20℃に保った。反応混合物は、白色固体から黄色液体へとゆっくり変化した。この時点で、ヨウ化メチル(15.5 mL、250 mmol)を30分間かけて滴下して加えた。得られた混合物を、さらに15分間室温にて攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を砕いた氷に注いだ。固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を、EtOAc-ヘキサンから結晶化して、メチル2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート(12.5 g、61%)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.59 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 3.81 (s, 3H)。

20

【0412】

メチル(E/Z)-2-シアノ-3-(メチルチオ)-4-ニトロブタ-2-エノエート

【化95】



30

メチル2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート(12 g、59 mmol)及びニトロメタン(3.19 mL、59 mmol)のDMF(100 mL)溶液に、 K_2CO_3 (14.3 g、104 mmol)を加えた。得られた混合物を、室温にて4時間攪拌した。混合物を氷冷水に注ぎ、10% HCl溶液でpHを2に調整した。沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、メチル(E/Z)-2-シアノ-3-(メチルチオ)-4-ニトロブタ-2-エノエート(10 g、79%)を得た。 ^1H NMRは、それが1:3の比率での異性体の混合物であることを示した。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.51-2.65 (m, 3H); 3.48-3.89 (m, 3H); 5.65-5.92 (m, 2H)。

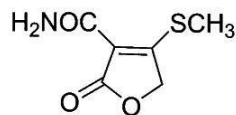
40

【0413】

4-(メチルチオ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボキサミド

50

【化 9 6】



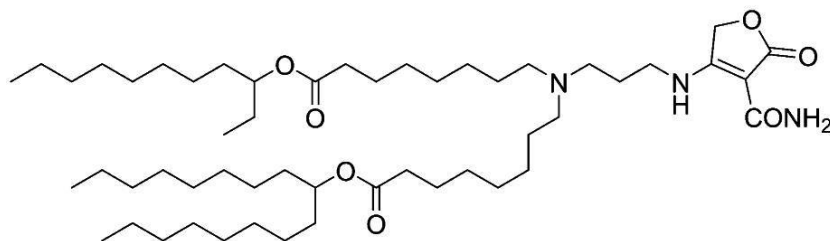
化学式: $C_6H_7NO_3S$
分子量: 173.2

0℃の H_2SO_4 (60 mL) の溶液に、メチル (E/Z) - 2 - シアノ - 3 - (メチルチオ) - 4 - ニトロブター - 2 - エノエート (10 g、46.2 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を、室温にて5時間攪拌した。次に、混合物を砕いた氷に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、アセトン/ CH_2Cl_2 混合物からの結晶化により精製して、4 - (メチルチオ) - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボキサミド (3 g、38%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3H); 4.99 (s, 2H)。

【0414】

ヘプタデカン - 9 - イル 8 - ((3 - ((4 - カルバモイル - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) プロピル) (8 - オキソ - 8 - (ウンデカン - 3 - イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化 9 7】



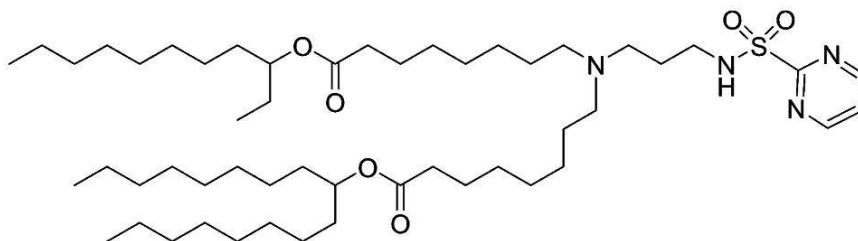
化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_7$
分子量: 876.4

ヘプタデカン - 9 - イル 8 - ((3 - アミノプロピル) (8 - オキソ - 8 - (ウンデカン - 3 - イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (300 mg、0.4 mmol) 及び 4 - (メチルチオ) - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - カルボキサミド (83 mg、0.48 mmol) の $n-BuOH$ (5 mL) 混合物を、160℃にマイクロ波反応器内で1時間加熱した。反応の完了後、混合物を濃縮し、粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン - 9 - イル 8 - ((3 - ((4 - カルバモイル - 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) プロピル) (8 - オキソ - 8 - (ウンデカン - 3 - イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (180 mg、52%) を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{52}H_{97}N_3O_7$ に対して 876.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83-0.88 (m, 12H); 1.15-1.8 (m, 66H); 2.25-2.5 (m, 10H); 3.22-3.29 (m, 2H); 4.72-4.91 (m, 4H); 5.22 (br s, 1H); 7.37 (br s, 1H); 8.71-8.75 (m, 1H)。

【0415】

BL. 化合物 73: ヘプタデカン - 9 - イル 8 - ((8 - オキソ - 8 - (ウンデカン - 3 - イルオキシ) オクチル) (3 - (ピリミジン - 2 - スルホンアミド) プロピル) アミノ) オクタノエート

【化 9 8】



化学式: $C_{51}H_{96}N_4O_6S$
分子量: 893.41

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、ピリミジン-2-スルホンイルフルオリド(38.847mg、0.24mmol)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-(ピリミジン-2-スルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート(82.2mg、46%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.99分。MS(CI): m/z (MH⁺) $C_{51}H_{96}N_4O_6S$ に対して 893.279。¹H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.90 (d, 2H, J = 4.8 Hz); 8.16 (br s, 1H); 7.48 (t, 1H, J = 4.9 Hz); 4.93-4.74 (m, 2H); 4.17 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 3.40 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.56 (s, 2H); 2.25-2.22 (m, 8H); 1.78-1.37 (m, 18H); 1.36-1.15 (m, 46H); 0.96-0.80 (m, 12H)。

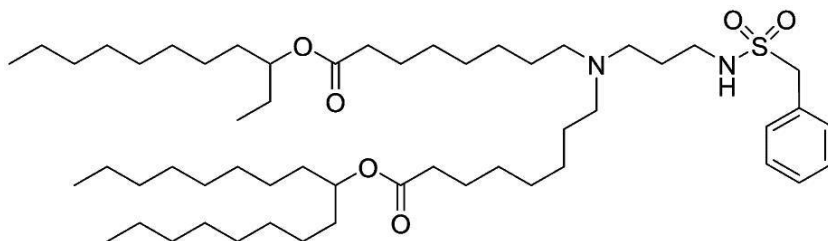
20

30

【0416】

BM. 化合物 74: ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-((フェニルメチル)スルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート

【化 9 9】



化学式: $C_{54}H_{100}N_2O_6S$
分子量: 905.46

40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、フェニルメタンスルホンイルクロリド(45.676mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩攪拌した

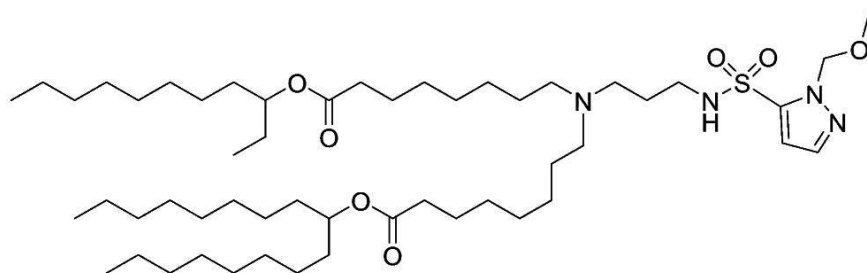
50

。反応混合物を、追加のDCM（10 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（15 mL）、続いてブライン溶液（15 mL）で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%（1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物）のDCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）（3-（（フェニルメチル）スルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエート（150.5 mg、83%）を、油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 3.01分。MS（CI）：m/z（MH⁺）C₅₄H₁₀₀N₂O₆Sに対して905.367。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ ppm 7.44–7.32（m，5H）；6.99（br s，1H）；4.94–4.71（m，2H）；4.20（s，2H）；3.04（t，2H，J = 5.7 Hz）；2.47（m，2H）；2.28（td，8H，J = 7.4，3 Hz）；1.74–1.42（m，18H）；1.41–1.13（m，48H）；0.97–0.81（m，12H）。

【0417】

BN. 化合物75：ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（1-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール）-5-スルホンアミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化100】



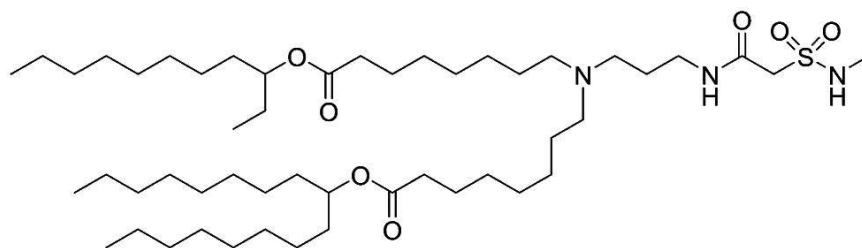
化学式: C₅₂H₁₀₀N₄O₇S
分子量: 925.45

0℃のヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（150 mg、0.2 mmol）及びトリエチルアミン（33.39 μL、0.24 mmol）のDCM（5 mL）溶液に、2-（メトキシメチル）ピラゾール-3-スルホンクロリド（50.465 mg、0.24 mmol）を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩撹拌した。反応混合物を、追加のDCM（10 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（15 mL）、続いてブライン溶液（15 mL）で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%（1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物）のDCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（1-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール）-5-スルホンアミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（151.3 mg、82%）を、油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 2.90分。MS（CI）：m/z（MH⁺）C₅₂H₁₀₀N₄O₇Sに対して925.554。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ ppm 7.69（br s，1H）；7.63（d，1H，J = 2.4 Hz）；6.75（d，1H，J = 2.4 Hz）；5.44（s，2H）；4.91–4.75（m，2H）；3.35（s，3H）；3.24（t，2H，J = 5.6 Hz）；2.48（t，2H，J = 5.4 Hz）；2.43–2.22（m，8H）；1.71–1.37（m，18H）；1.36–1.17（m，48H）；0.97–0.81（m，12H）。

【0418】

BO. 化合物76: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(N-メチルスルファモイル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化101】



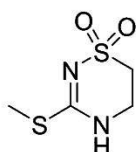
化学式: $C_{50}H_{99}N_3O_7S$
分子量: 886.42

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及び(メチルスルファモイル)酢酸(36.693mg、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、EDC-HCl(37.195mg、0.24mmol)及びDMAP(4.878mg、0.04mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を0℃にて攪拌し、室温に移して一晩攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(N-メチルスルファモイル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(123.7mg、70%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{50}H_{99}N_3O_7S$ に対して886.371。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.31(s, 1H); 5.02(s, 1H), 5.01-4.76(m, 2H); 3.78(s, 2H); 3.41(m, 2H); 2.87(s, 3H); 2.56(t, 2H, $J = 5.3$ Hz); 2.42(t, 4H, $J = 7.1$ Hz); 2.31(td, 4H, $J = 7.4, 3$ Hz); 1.74-1.42(m, 18H); 1.41-1.13(m, 48H); 0.97-0.81(m, 12H)。

【0419】

BP. 化合物77. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,1-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート。3-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン1,1-ジオキシド

【化102】



化学式: $C_{48}H_{88}N_2O_2S_2$
分子量: 180.24

10

20

30

40

50

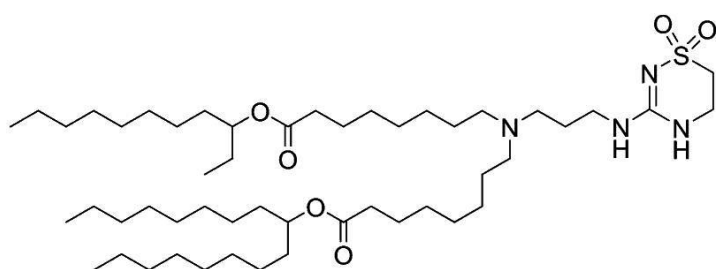
2-クロロエタンスルホニルクロリド (8.2 g、50 mmol) の EtOAc (250 mL) 攪拌混合物に、S-メチルイソチオ尿素 (7.05 g、25 mmol)、続いて Na_2CO_3 (8 g、75 mmol)、 K_2CO_3 (10.5 g、75 mmol) 及び NaHCO_3 (13 g、155 mmol) を加えた。得られた混合物を、周囲温度にて48時間攪拌した。固体を濾別し、濾過ケーキを熱 EtOAc (600 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、EtOH中で再結晶化して、1.0 gの3-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン1,1-ジオキシドを、70%純度 ($^1\text{H-NMR}$ による) で得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H); 3.22–3.29 (m, 2H); 3.87–3.90 (m, 2H), 5.86–5.89 (m, 1H)。

10

【0420】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,1-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化103】



化学式: $\text{C}_{50}\text{H}_{98}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

分子量: 883.42

20

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (720 mg、0.95 mmol) 及び3-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン1,1-ジオキシド (560 mg、3.10 mmol) の混合物を、150~155℃にて封管中で6時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,1-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-4H-1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (173 mg、21%) を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{50}\text{H}_{98}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ に対して 883.8。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84–0.88 (m, 12H); 1.14–1.79 (m, 67H); 2.24–2.30 (m, 4H); 2.40–2.45 (m, 6H); 3.15–3.21 (m, 2H); 3.35–3.37 (m, 2H); 3.70–3.74 (m, 2H); 4.80–4.85 (m, 2H); 6.45 (br s, 1H)。

30

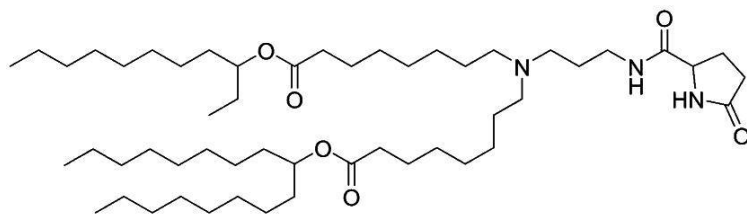
40

【0421】

BQ. 化合物78. ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-(5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)プロピル)アミノ)オクタノエート

50

【化104】



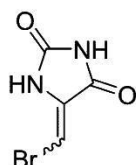
化学式: $C_{52}H_{99}N_3O_6$
分子量: 862.4

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.199mmol)、5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(38mg、0.299mmol)、EDCI(57mg、0.299mmol)、HOBT(40mg、0.299mmol)及びTEA(55μL、0.398mmol)のアセトニトリル(3mL)混合物を、一晚室温にて攪拌した。混合物を、EtOAc(10mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。反応を、50mg(0.07mmol)のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートを用いて、上記手順に従って繰り返した。合わせた粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-(5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)プロピル)アミノ)オクタノエート(155mg、68%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{52}H_{99}N_3O_6$ に対して862.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.86-0.88 (m, 12H); 1.24-1.89 (m, 66H); 2.1-2.8 (m, 14H); 3.3-3.4 (m, 2H); 4.1-4.15 (m, 1H); 4.79-4.84 (m, 2H); 6.58 (br s, 1H); 7.9 (br s, 1H)。

【0422】

BR. 化合物51/52. ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-((2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン)メチル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(E/Z)-5-(プロモメチレン)イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化105】



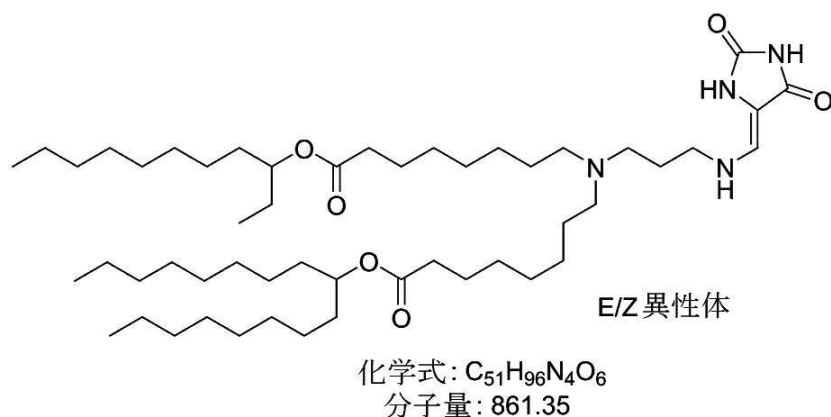
化学式: $C_4H_3BrN_2O_2$
分子量: 191.0

3-ブロモビルビン酸(2g、11.9mmol)、尿素(0.72g、11.9mmol)及び $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.6mL、4.7mmol)のアセトニトリル(25mL)混合物を、9時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を、濾過を介して単離し、アセトニトリル(20mL)で洗浄し、風乾した。この固体を、EtOHで粉碎して、(E/Z)-5-(プロモメチレン)イミダゾリジン-2,4-ジオン(420mg、18%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.55 (s, 12H); 10.63 (br s, 1H); 11.31 (br s, 1H)。

【0423】

ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-((2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン)メチル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化106】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(400mg、0.53mmol)、(E/Z)-5-(プロモメチレン)イミダゾリジン-2,4-ジオン(119mg、0.63mmol)及びTEA(0.4mL)のEtOH(4mL)混合物を、一晚室温にて、次に60℃にて1時間、マイクロ波反応器内で撹拌した。混合物を室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (20mL)で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル(E/Z)-8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(352mg、77%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{51}H_{96}N_4O_6$ に対して861.8。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84-0.88 (m, 12H); 1.11-1.89 (m, 67H); 2.2-2.7 (m, 10H); 3.1-3.2 (m, 2H); 4.79-4.84 (m, 2H); 6.49 (br s, 1H); 6.6-6.7 (m, 1H); 9.0 (br s, 1H)。

20

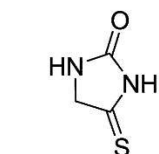
30

【0424】

BS. 化合物79. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

4-チオキソイミダゾリジン-2-オン

【化107】



化学式: $C_3H_4N_2OS$
分子量: 116.1

40

ヒダントイン(1.6g、13.8mmol)及び P_4S_{10} (3.67g、8.2mmol)のジオキサン(25mL)混合物を、70~80℃にて90分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾別し、ジオキサン(55mL)で洗浄した。次に、濾液を

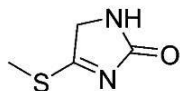
50

珪藻土のパッドを通して濾過し、ジオキサン（50 mL）で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、粉碎し（CH₂Cl₂）、続いて0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-チオキソイミダゾリジン-2-オン（680 mg、39%）を得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）：δ 3.55（s，2H）；6.9（br s，2H）。

【0425】

4-（メチルチオ）-1，5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

【化108】



化学式: C₄H₆N₂OS

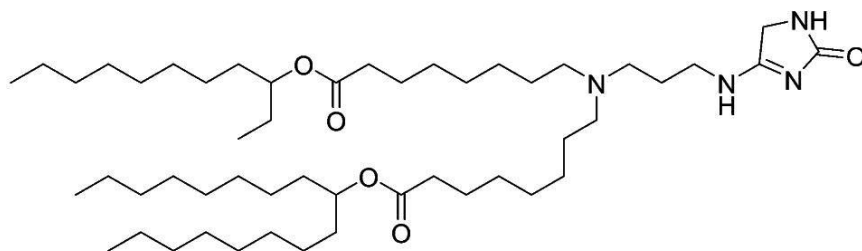
分子量: 130.2

4-チオキソイミダゾリジン-2-オン（550 mg、13.8 mmol）のMeOH（12 mL）混合物に、CH₃I（1.24 mL、19.9 mmol）を加えた。得られた混合物を、一晚室温にて攪拌した。反応後、混合物を濃縮し、乾燥させて、4-（メチルチオ）-1，5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オンを得た。¹H-NMRにより、生成物への60%変換が示されたため、この材料をさらに精製することなく次の工程で使用了。

【0426】

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（2-オキソ-2，5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル）アミノ）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化109】



化学式: C₅₀H₉₆N₄O₅

分子量: 833.3

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（100 mg、0.13 mmol）及び4-（メチルチオ）-1，5-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン（180 mg、1.38 mmol）のBuOH（2 mL）混合物を、160℃にて40分間マイクロ波反応器内で加熱した。反応を、（250 mg（0.32 mmol）及び400 mg（52 mmol）のヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、上記手順に従って繰り返した。3つの粗生成物すべてを合わせ、濃縮した。粗残渣を、CH₂Cl₂（50 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（2-オキソ-2，5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル）アミノ）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（180 mg、22%）を、褐色油状物として得た。m/z（MH⁺）C₅₀H₉₆N₄O₅に対して834.8。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ

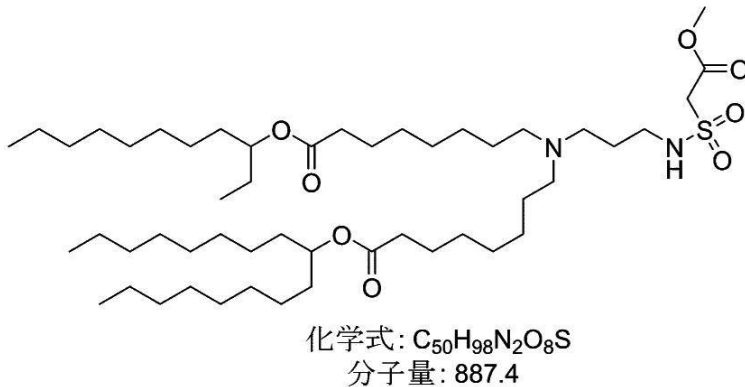
0.84-0.88 (m, 12H); 1.15-1.81 (m, 67H); 2.24-2.4 (m, 10H); 3.51-3.56 (m, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.8-4.85 (m, 2H); 5.35 (br s, 1H)。

【0427】

BT. 化合物80. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-メトキシ-2-オキシエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化110】

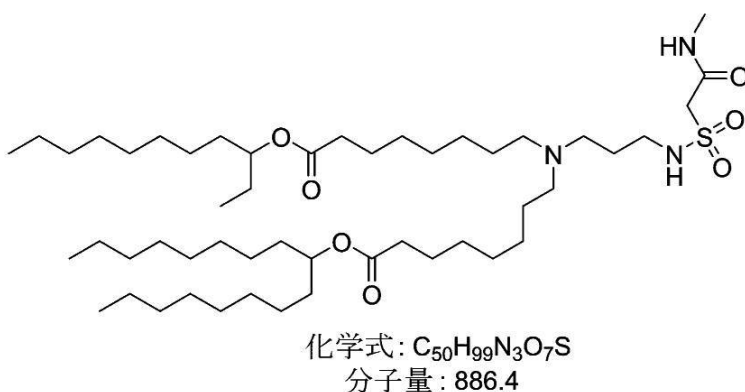


ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (100mg、0.13mmol) 及び2-(クロロスルホニル)酢酸メチル (23mg、0.13mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) 混合物に、TEA (0.22mL、0.15mmol) を加え、反応混合物を50℃に2時間加熱した。反応の完了後、混合物を CH_2Cl_2 (25mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-メトキシ-2-オキシエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (80mg、69%) を得た。MSスペクトルは生成物を示し、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0428】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化111】



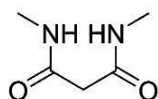
ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-メトキシ-2-オキソエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(80mg、0.09mmol)及びメチルアミン(0.45mL、MeOH中2M、0.9mmol)のMeOH(2mL)混合物を、110℃に封管中で16時間加熱した。反応の完了後、混合物を濃縮した。反応を、160mg(0.18mmol)のヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-メトキシ-2-オキソエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートを用いて、上記手順に従って繰り返した。合わせた粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(170mg、71%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{50}H_{99}N_3O_7S$ に対して886.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82-0.86 (m, 12H); 1.22-1.8 (m, 67H); 2.24-2.25 (m, 4H), 2.4-2.51 (m, 4H); 2.6-2.7 (m, 2H); 2.81 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz); 3.19-3.29 (m, 2H); 3.88 (s, 2H); 4.81-4.85 (m, 2H); 6.9 (br s, 1H)。

【0429】

BU. 化合物16. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,3-ビス(メチルアミノ)-1,3-ジオキソプロパン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩

N^1 , N^3 -ジメチルマロンアミド

【化112】



化学式: $C_5H_{10}N_2O_2$

分子量: 130.1

マロン酸ジメチル(12.5g、132.1mmol)及びメチルアミン(30g、40%水溶液)の混合物を、室温にて一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を P_2O_5 で乾燥させて、 N^1 , N^3 -ジメチルマロンアミド(10.2g、83%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.56 (d, 6H, $J = 4.6$ Hz); 2.96 (s, 2H); 7.92 (br s, 2H)。

【0430】

2-ブロモ- N^1 , N^3 -ジメチルマロンアミド

【化113】



化学式: $C_5H_9BrN_2O_2$

分子量: 209.0

N^1 , N^3 -ジメチルマロンアミド(1g、7.68mmol)及び臭素(0.39mL、7.68mmol)の $CHCl_3$ (15mL)混合物を、50℃にて一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、0~100%酢酸エチルのヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ- N^1 , N^3 -ジメチルマロンア

ミド (450 mg、28%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.61 (d, 6H, $J = 4.6$ Hz); 4.73 (s, 2H); 8.22 (br s, 2H)。

【0431】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,3-ビス(メチルアミノ)-1,3-ジ
オキソプロパン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-
イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩

【化114】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカ
ン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (50 mg、0.06 mmol)
及び2-ブロモ-N¹, N³-ジメチルマロンアミド (28 mg、0.13 mmol)
のn-BuOH (1 mL) 混合物に、DIPEA (35 μL 、0.2 mmol) を加えた。
得られた混合物を、130°Cに封管中で16時間加熱した。反応の完了後、混合物を濃
縮した。反応を、150 mg (0.18 mmol) のヘプタデカン-9-イル8-((3-
アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミ
ノ)オクタノエートを用いて、それぞれ上記手順に従って繰り返した。合わせた粗生成物
を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー及び
アセトニトリル-水 (0.1% TFA) を用いたC8逆相クロマトグラフィーにより精製
して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,3-ビス(メチルアミノ)-1,3-
ジオキソプロパン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-
3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロ酢酸塩 (185 mg、
4バッチから28%) を、無色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{52}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_6$
に対して879.7。TFA。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.88 (m, 12H); 1.24-1.8 (m, 63H); 2.27-2.3 (m, 6H); 2.8 (d, 6H, $J = 4.4$ Hz); 2.95-3.19 (m, 4H); 3.19-3.29 (m, 4H); 4.79-4.87 (m, 2H); 5.07 (s, 1H); 7.5 (br s, 3H); 8.34-8.36 (m, 2H)。

20

30

【0432】

B V. 化合物81. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-シアノ-5-オキソ
-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデ
カン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩
4-(メチルチオ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボニトリル

40

【化115】



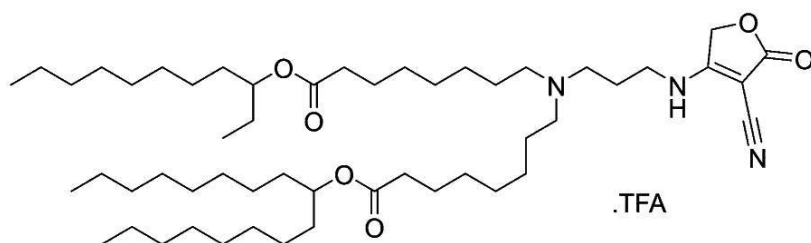
50

4-(メチルチオ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボキサミド (500 mg、2.9 mmol) 及び POCl_3 (10 mL) の混合物を、10分間還流した。反応後、過剰の溶媒をロータリーエバポレーターにより除去し、残渣を氷冷水に注いだ。この混合物を、 CH_2Cl_2 (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、4-(メチルチオ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボニトリル (400 mg、89%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.8 (s, 3H); 4.96 (s, 2H)。

【0433】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-シアノ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩

【化116】



化学式: $\text{C}_{52}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{TFA}$
分子量: 972.4

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (300 mg、0.4 mmol) 及び 4-(メチルチオ)-2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボニトリル (74 mg、0.48 mmol) の $n\text{-BuOH}$ (5 mL) 混合物を、160℃にマイクロ波反応器内で1時間加熱した。反応の完了後、混合物を濃縮した。反応を、200 mg (0.26 mmol) のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートを用いて上記の通りに繰り返し、合わせた粗材料を、最初に0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー、次にC8逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル-水、0.1% TFA)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-シアノ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩 (155 mg、24%) を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{52}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_6$ に対して 858.7。TFA。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.89 (m, 12H); 1.15-2.8 (m, 64H); 2.26-2.3 (m, 6H); 2.9-3.1 (m, 4H); 3.21-3.32 (m, 2H); 3.74-3.76 (m, 2H); 4.79-4.85 (m, 4H); 9.13-9.21 (m, 1H); 11.5 (br s, 1H)。

【0434】

BW. 化合物 82. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩

10

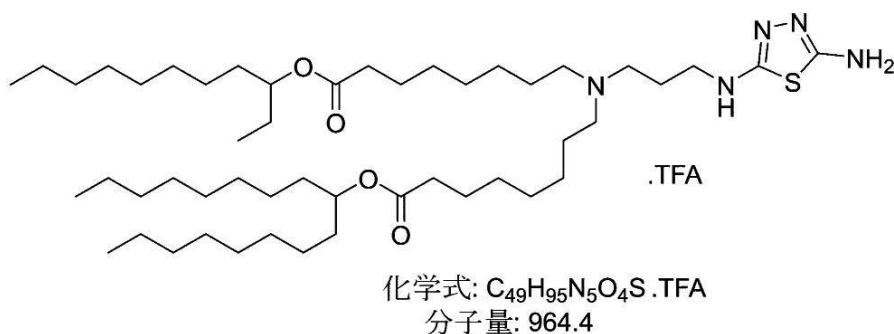
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(300mg、0.4mmol)及び5-プロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(108mg、0.6mmol)のn-BuOH(5mL)混合物に、DIPEA(0.28mL、1.6mmol)を加え、得られた混合物を、150℃に封管中で4時間加熱した。反応の完了後、混合物を濃縮し、最初に0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィー、次にC8逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル-水、0.1%TFA)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートトリフルオロアセテート塩(140mg、36%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{49}H_{95}N_5O_4S$ に対して850.7。TFA。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83-0.89 (m, 12H); 1.15-1.8 (m, 66H); 2.0-2.3 (m, 6H); 2.9-3.2 (m, 6H); 3.48-3.51 (m, 1H); 4.79-4.89 (m, 2H); 5.01-5.23 (m, 2H); 7.9 (br s, 1H)。

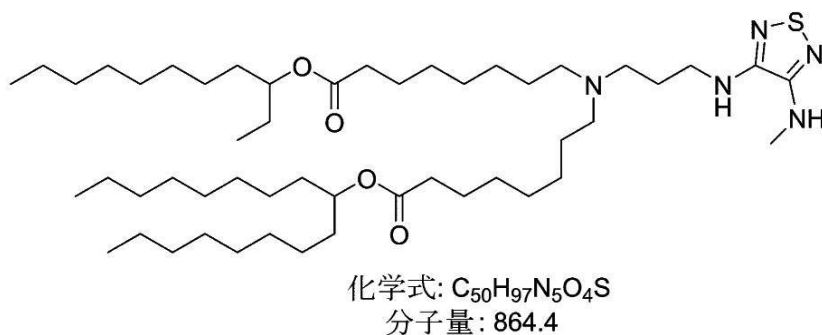
20

【0 4 3 5】

BX. 化合物84. ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

30

【化 1 1 8】



40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(メチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(250mg、0.28mmol)の CH_2Cl_2 (30mL)混合物に、PPh₃(223mg、0.85mmol)、続いて CCl_4 (0.27mL、2.84mmol)を0℃にて加えた。得られた混合物を、室温にて4時間攪拌した。反応の完了後(TLC及びMSにより確認)、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-

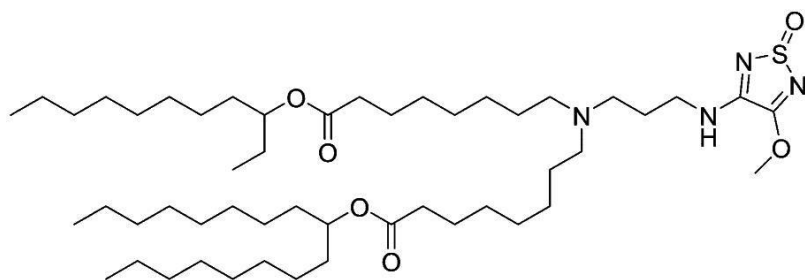
50

((4-(メチルアミノ)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (165mg、58%) を、淡黄色油状物として得た。m/z (MH⁺) C₅₀H₉₇N₅O₄S に対して 864.7。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.81-0.89 (m, 12H); 1.15-1.69 (m, 64H); 2.05-2.29 (m, 6H); 2.8-3.19 (m, 9H); 3.49-3.54 (m, 2H); 4.80-4.87 (m, 2H); 6.23 (br s, 1H); 6.9 (br s, 1H)。

【0436】

BY. 化合物 85. ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((4-(ジメチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート
ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((4-メトキシ-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化119】



化学式: C₅₀H₉₆N₄O₆S
分子量: 881.4

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (123mg、0.75mmol) のメタノール (3mL) 混合物に、3,4-ジメトキシ-1,2,5-チアジアゾール 1-オキシド (285mg、0.37mmol) を加えた。得られた混合物を、室温にて 1 時間攪拌した。反応の完了後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((4-メトキシ-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (3,192mg、29%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.83-0.89 (m, 12H); 1.15-1.82 (m, 66H); 2.2-2.65 (m, 10H); 3.54-3.58 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 4.80-4.87 (m, 2H); 9.3 (br s, 1H)。

【0437】

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((4-(ジメチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

10

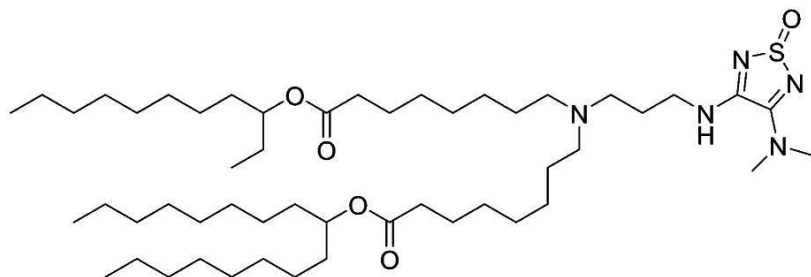
20

30

40

50

【化 1 2 0】



化学式: $C_{51}H_{99}N_5O_5S$
分子量: 894.4

10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-メトキシ-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(186mg、0.21mmol)のメタノール(3mL)混合物に、ジメチルアミン(1.06mL、2.1mmol、MeOH中2M)を加えた。得られた混合物を、室温にて一晩攪拌した。反応の完了後(TLC及びMSにより確認)、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-(ジメチルアミノ)-1-オキシド-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(130mg、69%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{51}H_{99}N_5O_5S$ に対して 894.6。¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.81-0.89 (m, 12H); 1.15-1.75 (m, 66H); 2.25-2.69 (m, 10H); 3.22 (s, 6H); 3.59-3.62 (m, 2H); 4.80-4.85 (m, 2H); 8.4 (br s, 1H)。

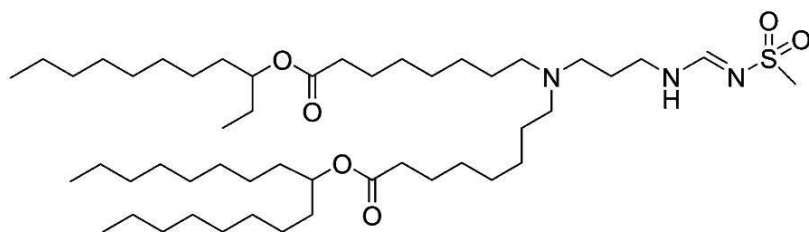
20

【0438】

BZ. 化合物86. ヘプタデカン-9-イル(E)-8-((3-(N'-(メチルスルホニル)ホルムイミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

30

【化 1 2 1】



化学式: $C_{49}H_{97}N_3O_6S$
分子量: 856.4

40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(100mg、0.13mmol)及びオルトギ酸トリメチル(2mL)のn-BuOH(5mL)混合物を、1時間還流した。反応の完了後、過剰の溶媒を蒸発させた。残渣をMeOH(10mL)に溶解し、メタンスルホンアミド(15mg、0.16mmol)を加え、得られた混合物を100℃に1時間加熱した。混合物を、室温まで放冷し、濃縮した。反応を、200mg(0.26mmol)のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエートを用いて上記

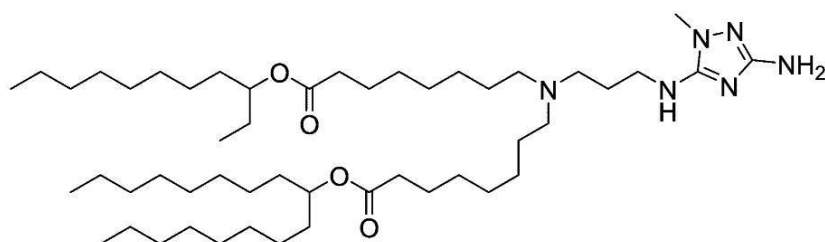
50

の通りに繰り返し、合わせた粗材料を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル(8-(3-(N'-(メチルスルホニル)ホルムイミダミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(130mg、38%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{49}H_{97}N_3O_6S$ に対して 856.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83-0.89 (m, 12H); 1.15-1.8 (m, 66H); 2.2-2.7 (m, 10H); 2.9 (s, 3H); 3.48-3.51 (m, 2H); 4.80-4.87 (m, 2H); 8.1 (br m, 1H); 9.15 (br s, 1H)。

【0439】

CA. 化合物87. ヘプタデカン-9-イル8-(3-(3-アミノ-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化122】



化学式: $C_{50}H_{98}N_6O_4$
分子量: 847.4

ヘプタデカン-9-イル8-(3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(300mg、0.4mmol)及びジフェニルシアノカルボニミデート(95mg、0.4mmol)の2-プロパノール(9mL)混合物に、DIPEA(69 μ L、0.4mmol)を加えた。得られた混合物を、室温にて1時間攪拌した。変換が完了した後、メチルヒドラジン(21 μ L、0.4mmol)を、上記の混合物に加えた。得られた混合物を、18時間還流した。過剰の溶媒を蒸発させ、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-(3-(3-アミノ-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(120mg、35%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{50}H_{98}N_6O_4$ に対して 847.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83-0.89 (m, 12H); 1.15-1.8 (m, 66H); 2.2-2.6 (m, 10H); 3.3 (s, 3H); 3.38-3.48 (m, 2H); 3.81 (br s, 2H); 4.80-4.87 (m, 2H); 6.31-6.35 (br m, 1H)。

【0440】

CB. 化合物88. ヘプタデカン-9-イル8-(3-(3-ニトロ-1H-ピロール-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

(Z)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-1-(メチルチオ)-2-ニトロエテン-1-アミン

10

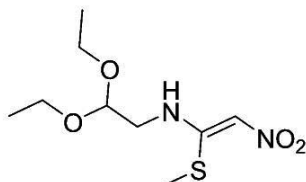
20

30

40

50

【化 1 2 3】

化学式: $C_9H_{18}N_2O_4S$

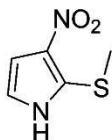
分子量: 250.3

グリシンアルデヒドジエチルアセタール (2.0 g、15 mmol) 及び 1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエテン (2.5 g、15 mmol) のエタノール (25 mL) 混合物を、20 時間還流した。反応の完了後、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。粗生成物を、0~5% アセトンのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(Z)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-1-(メチルチオ)-2-ニトロエテン-1-アミン (2.2 g、60%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22-1.26 (m, 6H); 2.43 (s, 3H); 3.51-3.58 (m, 4H); 3.71-3.81 (m, 2H); 4.613-4.66 (m, 1H); 6.56 (s, 1H); 10.45 (br s, 1H)。

【0 4 4 1】

2-(メチルチオ)-3-ニトロ-1H-ピロール

【化 1 2 4】

化学式: $C_5H_6N_2O_2S$

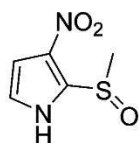
分子量: 158.2

乾燥 HCl ガスを、(Z)-N-(2,2-ジエトキシエチル)-1-(メチルチオ)-2-ニトロエテン-1-アミン (1.25 g、5 mmol) のエーテル (100 mL) 混合物に、5~10 °C にて 3 時間通した。反応の完了後、混合物を、10% K_2CO_3 溶液でクエンチした。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2-(メチルチオ)-3-ニトロ-1H-ピロール (730 mg、92%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.57 (s, 3H); 6.71 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 10.82 (br s, 1H)。

【0 4 4 2】

2-(メチルスルフィニル)-3-ニトロ-1H-ピロール

【化 1 2 5】

化学式: $C_5H_6N_2O_3S$

分子量: 174.2

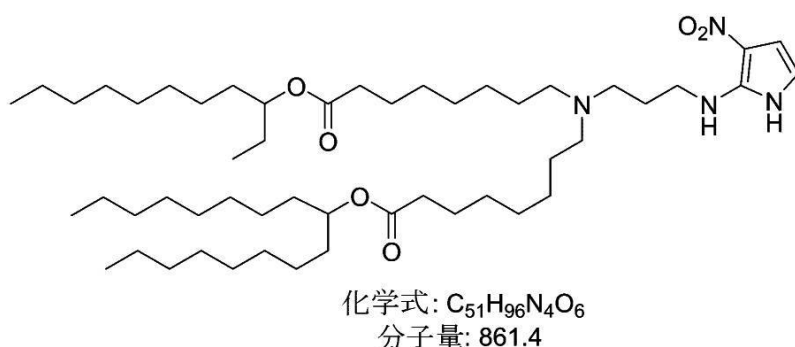
2-(メチルチオ)-3-ニトロ-1H-ピロール (100 mg、0.63 mmol)

の CH_2Cl_2 : MeOH (3 : 1、9 mL) 混合物に、 mCPBA (141 mg、0.63 mmol、およそ 77%) を 0°C にて加えた。得られた混合物を、30 分間攪拌した (TLC によってモニターした)。反応の完了後、混合物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2-(メチルスルフィニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (60 mg、54%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.95 (s, 3H) ; 6.82 (m, 1H) ; 7.1 (m, 1H) ; 11.2 (br s, 1H)。

【0443】

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((3-ニトロ-1H-ピロール-2-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化126】



ヘプタデカン-9-イル 8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (500 mg、0.66 mmol) 及び 2-(メチルスルフィニル)-3-ニトロ-1H-ピロール (172 mg、0.98 mmol) の $n\text{-BuOH}$ (2 mL) 混合物を、 100°C にて 65 時間加熱した。過剰の溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を、0~10% メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((3-ニトロ-1H-ピロール-2-イル) アミノ) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (120 mg、21%) を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{51}\text{H}_{96}\text{N}_4\text{O}_6$ に対して 861.7。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.83-0.89 (m, 12H) ; 1.15-1.69 (m, 65H) ; 1.8-1.95 (m, 2H) ; 2.19-2.32 (m, 4H) ; 2.5-2.75 (m, 6H) ; 3.35-3.63 (m, 2H) ; 4.80-4.87 (m, 2H) ; 6.09-6.12 (m, 1H) ; 6.39-6.42 (m, 1H) ; 7.61-7.7 (m, 1H)。

【0444】

CC. 化合物 89 : ヘプタデカン-9-イル 8-((3-(エチルスルホンアミド) プロピル) (8-((2-メチルノニル) オキシ) -8-オキソオクチル) アミノ) オクタノエート

2-メチルノニル 8-ブロモオクタノエート

【化127】



10

20

30

40

50

N₂下、8-ブロモオクタン酸（3.83 g、17.18 mmol）、2-メチルノナン-1-オール（2.72 g、17.18 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.42 g、3.44 mmol）のDCM（25 mL）溶液に、（3- { [（エチルイミノ）メチリデン] アミノ} プロピル）ジメチルアミン塩酸塩（3.29 g、17.18 mmol）を加えた。反応物を、室温にて16時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、続いてブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を、（0～20%）EtOAcのヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-メチルノニル8-ブロモオクタノエート（5.1 g、14.04 mmol、82%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ: ppm 3.98（m, 2H）；3.43（t, 2H）；2.33（t, 2H）；1.93–1.74（m, 3H）；1.72–1.09（m, 20H）；0.93（m, 6H）。

10

【0445】

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化128】



20

ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート4（69.2 g、0.15 mol）及びtert-ブチル（3-アミノプロピル）カルバメート（130.6 g、0.75 mol）の500 mLエタノール溶液を、65℃に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂:メタノール/ジクロロメタン0～20%）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（62 g、74%）を、薄黄色油状物として得た。MS（CI）: m/z（MH⁺）C₃₃H₆₆N₂O₄に対して555.5。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）: δ ppm 5.15（bs, 1H）；4.85（五重項, 1H, J = 6.0 Hz）；3.17（m, 2H）；2.65（t, 2H, J = 6.6 Hz）；2.56（t, 2H, J = 6.8 Hz）；2.26（t, 2H, J = 7.6 Hz）；1.68–1.56（m, 6H）；1.46（m, 5H）；1.43（s, 9H）；1.24（m, 30H）；0.86（t, 6H, J = 6.6 Hz）。

30

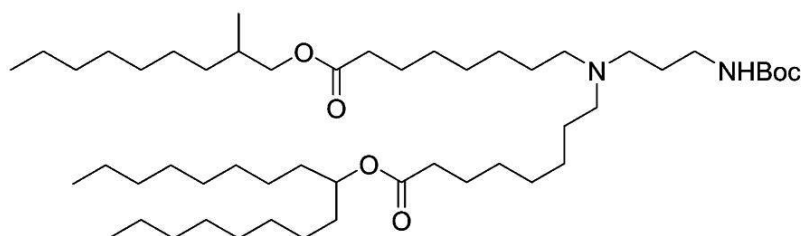
【0446】

ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（8-（（2-メチルノニル）オキシ）-8-オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

40

50

【化129】

化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_6$

分子量: 837.37

10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタノエート (5.0 g、8.9 mmol) 及び2-メチルノニル8-ブromoオクタノエート (3.76 g、10.2 mmol) の27 mL プロピオニトリル溶液に、炭酸カリウム (1.87 g、13.4 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.22 g、1.3 mmol) を加えて、白色混合物を得た。これを、80℃に加熱し、14時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、セライトを通して濾過し、濾過固体をプロピオニトリルで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をヘプタンに溶解し、アセトニトリルで2回洗浄し、濃縮して、微黄色油状物を得た。この残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% 酢酸エチルのヘキサン) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル) (8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート (6.12 g、7.3 mmol、82%) を、微黄色油状物として得た。MS (CI): m/z (MH^+) $C_{51}H_{100}N_2O_6$ に対して 837.6。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.65 (br s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.98-3.81 (m, 2H); 3.81 (m, 2H), 2.44 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz); 2.36-2.25 (m, 8H); 1.77 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 6H); 1.55-1.39 (m, 17H); 1.37-1.14 (m, 48H); 0.93-0.84 (m, 12H)。

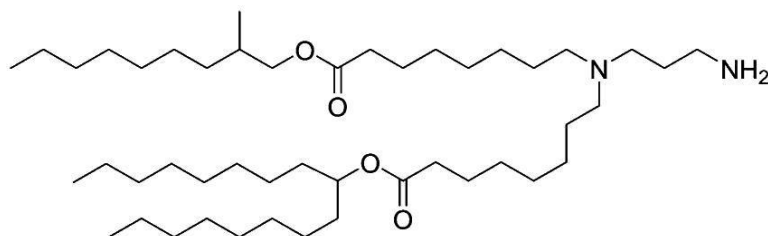
20

【0447】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル) (8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート

30

【化130】

化学式: $C_{46}H_{92}N_2O_4$

分子量: 737.25

40

ヘプタデカン-9-イル8-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル) (8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート (760 mg、0.91 mmol) の2 mL メチルシクロペンチルエーテル (MCPE) 溶液に、MCPE 中 3 M HCl 溶液を加え、反応容器を密閉し、反応物を攪拌しながら40℃に2時間加熱した。反応物を室温まで放冷し、約5 mL の10%炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、黄色油状物を得た。これをヘプタンに溶解し、アセ

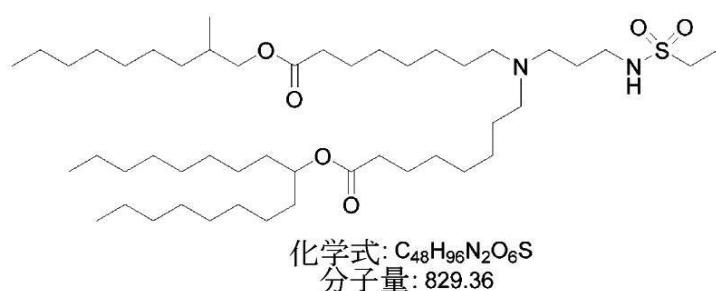
50

トニトリルで2回洗浄した後、濃縮し、真空下で乾燥させて、ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(570mg、0.77mmol、85%)を、無色油状物として得た。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{46}H_{92}N_2O_4$ に対して737.5。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.87-4.79 (m, 2H); 3.65 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz); 2.42-2.33 (m, 6H); 2.30-2.25 (m, 4H); 1.68-1.46 (m, 16H); 1.44-1.35 (m, 4H); 1.34-1.16 (m, 42H); 0.92-0.84 (m, 12H)。

【0448】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(エチルスルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート

【化131】



0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(200mg、0.271mmol)及びトリエチルアミン(200μL、1.43mmol)のDCM(6.782mL)溶液に、エタンスルホンクロリド(41.854mg、0.326mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩攪拌した。反応混合物を追加のDCM(10mL)で希釈し、ブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20% $MeOH$ のDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(エチルスルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(101.2mg、45%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: $RT = 2.90$ 分。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{48}H_{96}N_2O_6S$ に対して829.964。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.93 (br s, 1H); 4.93-4.78 (m, 1H); 4.04-3.77 (m, 2H); 3.38-3.12 (m, 3H); 3.11-2.90 (m, 5H); 2.67-2.22 (m, 8H); 1.90-1.44 (m, 16H); 1.43-1.19 (m, 48H); 0.98-0.81 (m, 12H)。

【0449】

CD. 化合物90: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロプロパンスルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート

10

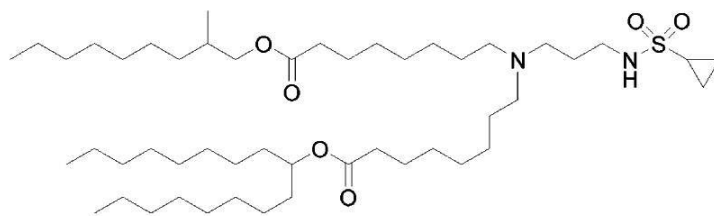
20

30

40

50

【化 1 3 2】



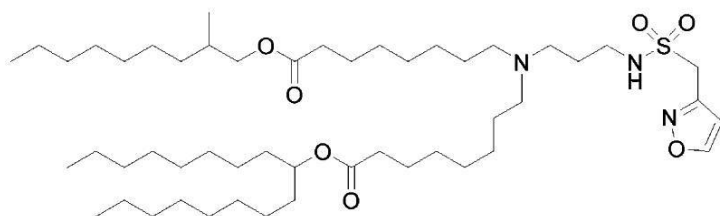
化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6S$
分子量: 841.38

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(200mg、0.271mmol)及びトリエチルアミン(200μL、1.43mmol)のDCM(6.782mL)溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド(45.763mg、0.326mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、ブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロプロパンスルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(150.2mg、66%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.98分。MS(CI): m/z (MH⁺) C₄₉H₉₆N₂O₆Sに対して841.558。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.98 (br s, 1H); 4.93-4.80 (m, 1H); 4.05-3.75 (m, 2H); 3.40-3.14 (m, 2H); 2.65-2.48 (m, 2H); 2.47-2.18 (m, 9H); 1.86-1.39 (m, 19H); 1.3-1.06 (m, 48H); 1.00-0.80 (m, 12H)。

【0450】

CE. 化合物91: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((イソオキサゾール-3-イルメチル)スルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート

【化 1 3 3】



化学式: $C_{50}H_{95}N_3O_7S$
分子量: 882.38

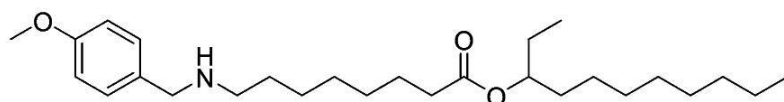
0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(200mg、0.271mmol)及びトリエチルアミン(200μL、1.43mmol)のDCM(6.782mL)溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド(59.114mg、0.326mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて一晩攪拌した。反応物を、30℃まで2時間加熱した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、ブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカ

ン-9-イル8-((3-((イソオキサゾール-3-イルメチル)スルホンアミド)プロピル)(8-((2-メチルノニル)オキシ)-8-オキソオクチル)アミノ)オクタノエート(80.7mg、34%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.95分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₅N₃O₇Sに対して882.878。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.44 (s, 1H); 7.64 (br s, 1H); 6.62 (s, 1H); 4.92-4.78 (m, 1H); 4.45-4.31 (s, 2H); 4.00-3.79 (m, 2H); 3.29-3.10 (m, 2H); 2.61-2.44 (m, 2H); 2.39-2.22 (m, 8H); 1.88-1.43 (m, 16H); 1.42-1.01 (m, 48H); 0.98-0.77 (m, 12H)。

10

【0451】

CF. 化合物94. ヘプタデカン-9-イル8- {[3-(メチルスルファモイル)プロピル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル]アミノ}オクタノエート
ウンデカン-3-イル8- {[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}オクタノエート
【化134】



化学式: C₂₇H₄₇NO₃
分子量: 433.68

20

炭酸セシウム(4.988g、15.31mmol)のDMF(52mL)懸濁液に、4-メトキシベンジルアミン(4.00mL、30.6mmol)を加えた。懸濁液を室温にて30分間攪拌し、次にウンデカン-3-イル8-ブロモオクタノエート(5.777g、15.31mmol)のDMF(4.0mL)を加えた。反応混合物を室温にて攪拌し、LCMSによってモニターした。16時間時点で、反応混合物をMTBE(75mL)で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、次に濾液を濃縮した。残渣をMTBE(300mL)に取り、水(3回)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0~20% MeOHのDCM)を介して精製して、ウンデカン-3-イル8- {[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}オクタノエート(3.500g、8.071mmol、52.72%)を、透明な黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 1.72分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₂₇H₄₇NO₃に対して434.09。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 7.20-7.26 (m, 2H); 6.82-6.90 (m, 2H); 4.75-4.86 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 2.60 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.28 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 1.41-1.67 (m, 8H); 1.19-1.40 (m, 18H); 0.82-0.92 (m, 6H)。

30

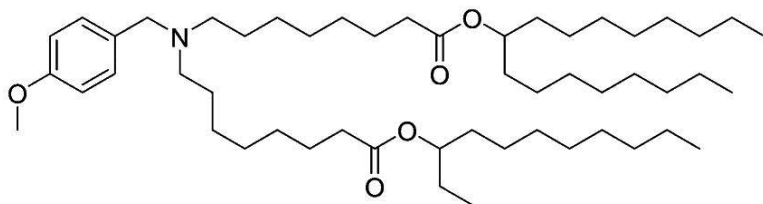
40

【0452】

ヘプタデカン-9-イル8- {[(4-メトキシフェニル)メチル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル]アミノ}オクタノエート

50

【化 1 3 5】

化学式: $C_{52}H_{95}NO_5$

分子量: 814.33

10

ヘプタデカン-9-イル8-ブロモオクタノエート (4.268 g、9.195 mmol)、炭酸カリウム (1.733 g、12.54 mmol)、ヨウ化カリウム (0.278 g、1.67 mmol)、ウンデカン-3-イル8-[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}オクタノエート (3.625 g、8.359 mmol) 及びジオキサン (28.0 mL) を、封管中で合わせた。反応混合物を 110 °C にて攪拌し、LCMS によってモニターした。65 時間時点で、反応混合物を室温に冷却し、MTBE (50 mL) に注ぎ、MTBE で濯ぎながらセライトのパッドを通して濾過した。濾液を、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (5~40% EtOAc のヘキサン) を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル8-[(4-メトキシフェニル)メチル][8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル]アミノ}オクタノエート (5.001 g、6.141 mmol、73.47%) を、黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.13 分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{52}H_{95}NO_5$ に対して 814.34。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 7.18–7.24 (m, 2H); 6.80–6.86 (m, 2H); 4.76–4.91 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.47 (s, 2H); 2.31–2.40 (m, 4H); 2.22–2.31 (m, 4H); 1.37–1.66 (m, 16H); 1.16–1.36 (m, 48H); 0.82–0.93 (m, 12H)。

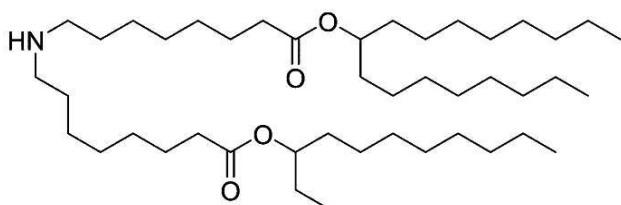
20

【0 4 5 3】

30

ヘプタデカン-9-イル8-[(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル]アミノ}オクタノエート

【化 1 3 6】

化学式: $C_{44}H_{87}NO_4$

分子量: 694.18

40

20% 水酸化パラジウム (II) 炭素 (1.721 g、1.226 mmol) 及びメトキシフェニル)メチル[8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル]アミノ}オクタノエート (4.99 g、6.128 mmol、1 当量) の酢酸エチル (40.0 mL) 及び酢酸 (10.0 mL) 混合物を、 H_2 (バルーン圧) の雰囲気下、室温にて攪拌した。反応は、LCMS によってモニターした。16 時間時点で、反応混合物を、EtOAc で濯ぎながらセライトのパッドを通して濾過した。水 (約 200 mL) を濾液に加え、次に Na_2CO_3 を、攪拌した二相混合物に pH が約 10 になるまで加えた。

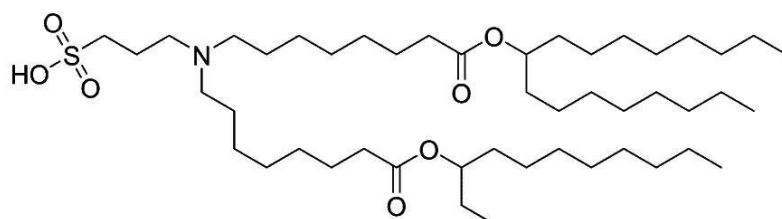
50

層を分離し、有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0～20%（5%濃縮 NH_4OH の MeOH 水溶液）の DCM ）を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル8-〔8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル〕アミノ〕オクタノエート（3.300 g、4.754 mmol、77.58%）を、透明な黄色がかった油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 2.99分。MS（ES）：m/z（ MH^+ ） $\text{C}_{44}\text{H}_{87}\text{NO}_4$ に対して694.32。 ^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ） δ ：ppm 4.75–4.91（m，2H）；2.57（t，4H， $J = 7.5$ Hz）；2.23–2.33（m，4H）；1.40–1.70（m，16H）；1.16–1.40（m，48H）；0.83–0.92（m，12H）。

10

【0454】

3-〔〔8-（ヘプタデカン-9-イルオキシ）-8-オキソオクチル〕〔8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル〕アミノ〕プロパン-1-スルホン酸【化137】



化学式： $\text{C}_{47}\text{H}_{93}\text{NO}_7\text{S}$

分子量：816.32

20

ヘプタデカン-9-イル8-〔〔8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル〕アミノ〕オクタノエート（0.313 g、0.450 mmol）及び1，3-プロパンスルトン（0.066 g、0.54 mmol）のアセトン（2.25 mL）溶液を、攪拌しながら55℃にて加熱した。反応は、LCMSによってモニターした。25時間時点で、反応混合物を室温に冷却し、1，3-プロパンスルトン（28 mg、0.23 mmol）を加え、反応混合物を55℃にて攪拌した。42時間時点で、反応混合物を室温に冷却した。水（2.5 mL）を加え、反応混合物を5分間室温にて攪拌した。この後、反応混合物を濃縮して、揮発性有機物を除去した。残渣を EtOAc 及び水に取った。水溶液を EtOAc （2回）及び19：1 DCM/MeOH で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（0～20% MeOH の DCM ）を介して精製して、3-〔〔8-（ヘプタデカン-9-イルオキシ）-8-オキソオクチル〕〔8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル〕アミノ〕プロパン-1-スルホン酸（0.277 g、0.339 mmol、75.34%）を、透明なピンク色の油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 3.45分。MS（ES）：m/z（ MNa^+ ） $\text{C}_{47}\text{H}_{93}\text{NO}_7\text{S}$ に対して838.84。 ^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ） δ ：ppm 11.18（br s，1H）；4.75–4.91（m，2H）；3.14–3.23（m，2H）；2.97–3.13（m，6H）；2.22–2.34（m，6H）；1.44–1.83（m，16H）；1.15–1.43（m，48H）；0.82–0.94（m，12H）。

30

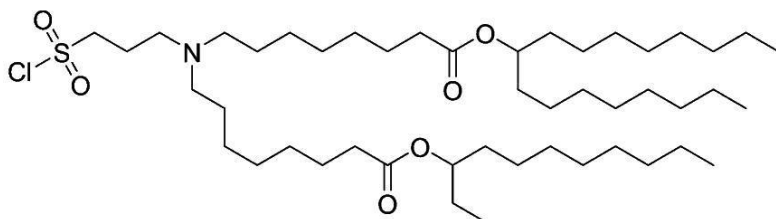
40

【0455】

ヘプタデカン-9-イル8-〔〔3-（クロロスルホニル）プロピル〕〔8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル〕アミノ〕オクタノエート

50

【化 1 3 8】

化学式: $C_{47}H_{92}ClNO_6S$

分子量: 834.76

10

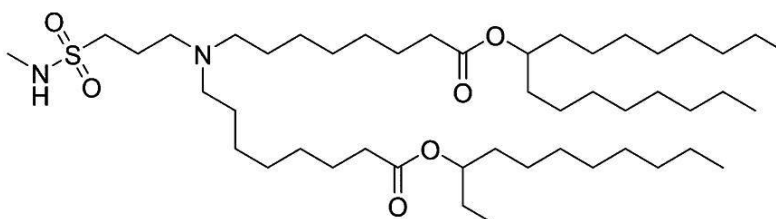
3- { [8- (ヘプタデカン-9-イルオキシ) - 8-オキソオクチル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } プロパン-1-スルホン酸 (0.150 g、0.184 mmol) 及び DMF (触媒) の 1, 2-ジクロロエタン (0.75 mL) 溶液に、塩化チオニル (70 μ L、0.92 mmol) を加えた。反応混合物を 70℃ にて攪拌し、LCMS によってモニターした。1 時間時点で、反応混合物を室温に冷却し、次に濃縮した。残渣を、PhMe (3 回) から濃縮して、ヘプタデカン-9-イル 8- { [3- (クロロスルホニル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエートを、琥珀色油状物として得た。これは仮定した定量収量であるため持ち越した。

20

【0 4 5 6】

ヘプタデカン-9-イル 8- { [3- (メチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート

【化 1 3 9】

化学式: $C_{48}H_{96}N_2O_6S$

分子量: 829.36

30

ヘプタデカン-9-イル 8- { [3- (クロロスルホニル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート (0.075 g、0.090 mmol) の DCM (1.5 mL) 攪拌溶液を、氷浴中で 0℃ まで冷却した。次に、メチルアミン (0.22 mL、0.45 mmol、THF 中 2.0 M) を滴下して加えた。反応混合物を室温に戻し、LCMS によってモニターした。17 時間時点で、反応混合物を DCM で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。水溶液を、DCM (2 回) で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~8% (5% 濃縮 NH_4OH の MeOH 水溶液) の DCM) を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル 8- { [3- (メチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート (0.041 g、0.047 mmol、52%) を、透明な黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.95 分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{48}H_{96}N_2O_6S$ に対して 830.34。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 4.75-4.92 (m, 3H); 3.03-3.13 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.45-2.59 (m, 2H); 2.33-2.45 (m, 4H); 2.23-2.33 (m, 4H)

40

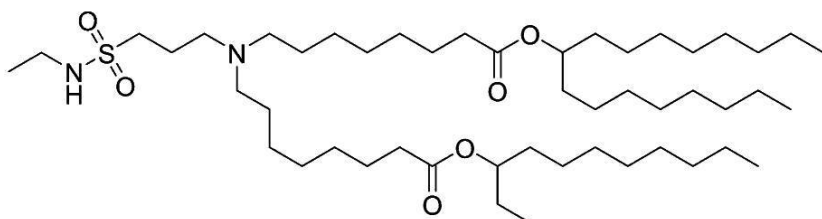
50

); 1.87–2.01 (m, 2H); 1.45–1.69 (m, 14H); 1.16–1.45 (m, 50H); 0.81–0.95 (m, 12H)。

【0457】

CG. 化合物95. ヘプタデカン-9-イル8- { [3-(エチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート

【化140】



化学式: $C_{49}H_{98}N_2O_6S$

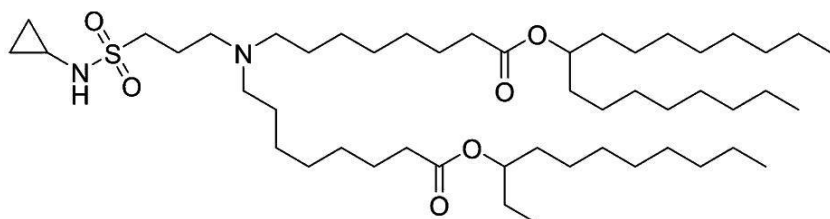
分子量: 843.39

ヘプタデカン-9-イル8- { [3-(クロロスルホニル) プロピル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート (0.075 g、0.090 mmol) の DCM (1.5 mL) 攪拌溶液を、氷浴中で 0℃ まで冷却した。次に、エチルアミン (0.22 mL、0.45 mmol、THF 中 2.0 M) を滴下して加えた。反応混合物を室温に戻し、LCMS によってモニターした。17 時間時点で、反応混合物を DCM で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。水溶液を、DCM (2 回) で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~8% (5% 濃縮 NH_4OH の MeOH 水溶液) の DCM) を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル8- { [3-(エチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート (0.048 g、0.056 mmol、62%) を、透明な、薄黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.97 分。MS (ES): m/z (MH^+) $C_{49}H_{98}N_2O_6S$ に対して 844.15。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 4.75–4.92 (m, 2H); 4.55 (br s, 1H); 3.11–3.23 (m, 2H); 3.02–3.11 (m, 2H); 2.44–2.55 (m, 2H); 2.32–2.44 (m, 4H); 2.23–2.32 (m, 4H); 1.83–2.01 (m, 2H); 1.45–1.73 (m, 14H); 1.18–1.45 (m, 50H); 1.22 (t, 3H, J = 7.5 Hz); 0.82–0.94 (m, 12H)。

【0458】

CH. 化合物96. ヘプタデカン-9-イル8- { [3-(シクロプロピルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ } オクタノエート

【化141】



化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6S$

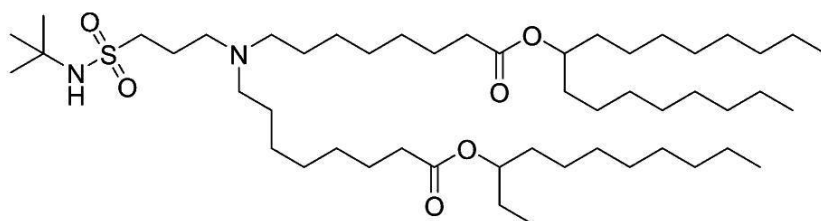
分子量: 855.40

ヘプタデカン-9-イル8- { [3- (クロロスルホニル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ} オクタノエート (0.085 g、0.10 mmol) のDCM (1.7 mL) 攪拌溶液を、氷浴中で0℃に冷却した。次に、シクロプロピルアミン (35 μ L、0.51 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温に戻し、LCMSによってモニターした。15分時点で、反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。水溶液を、DCMで抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~8% (5%濃縮NH₄OHのMeOH水溶液) のDCM) を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル8- { [3- (シクロプロピルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ} オクタノエート (0.039 g、0.043 mmol、43%) を、透明な、薄黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.98分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₈N₂O₆Sに対して856.24。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.16 (br s, 1H); 4.76-4.91 (m, 2H); 3.09-3.20 (m, 2H); 2.45-2.60 (m, 3H); 2.33-2.45 (m, 4H); 2.22-2.33 (m, 4H); 1.85-1.99 (m, 2H); 1.43-1.70 (m, 14H); 1.14-1.43 (m, 50H); 0.81-0.97 (m, 12H); 0.67-0.75 (m, 4H)。

【0459】

CI. 化合物97. ヘプタデカン-9-イル8- { [3- (tert-ブチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ} オクタノエート

【化142】



化学式: C₅₁H₁₀₂N₂O₆S

分子量: 871.45

ヘプタデカン-9-イル8- { [3- (クロロスルホニル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ} オクタノエート (0.085 g、0.10 mmol) のDCM (1.7 mL) 攪拌溶液を、氷浴中で0℃に冷却した。次に、tert-ブチルアミン (54 μ L、0.51 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温に戻し、LCMSによってモニターした。15分時点で、反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。水溶液を、DCMで抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、自動化シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~10% (5%濃縮NH₄OHのMeOH水溶液) のDCM) を介して精製して、ヘプタデカン-9-イル8- { [3- (tert-ブチルスルファモイル) プロピル] [8-オキソ-8- (ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル] アミノ} オクタノエート (0.053 g、0.058 mmol、57%) を、透明な、薄黄色油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS (ES): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₆Sに対して872.15。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 4.76-4.91 (m, 2H); 4.15 (br s, 1H); 3.03-3.15 (m, 2H); 2.43-2.56 (m, 2H); 2.32-2.43 (m, 4H); 2.22-2.32 (m, 4H);

1.84–2.00 (m, 2H); 1.44–1.69 (m, 14H); 1.18–1.44 (50H); 1.37 (s, 9H); 0.82–0.94 (m, 12H).
【0460】

CJ. 化合物98. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化143】



10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (50mg, 0.059mmol) の1mLのオルトギ酸トリメチル溶液に、1滴のTFAを加えた。反応混合物を、130℃にて1.5時間撹拌した。冷却後、過剰の溶媒を蒸発させ、乾燥させた。この粗生成物のTHF (1mL) に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (30mg, 0.23mmol) 及び1滴のAcOHを加え、得られた混合物を一晩室温にて撹拌した。混合物を、EtOAc (10mL) で希釈し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (21mg, 42%) を、褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{53}H_{96}N_4O_4$ に対して853.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84–0.88 (m, 12H); 1.14–1.80 (m, 66H); 2.1–2.45 (m, 10H); 4.34–4.39 (m, 2H); 4.79–4.85 (m, 2H); 7.23–7.25 (m, 1H); 8.05–8.07 (m, 2H); 8.37–8.39 (m, 1H)。

20

30

【0461】

CK. 化合物99. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-(フラン-2-イルメチル)チオ)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

2-(フラン-2-イルメチル)チオ)酢酸

【化144】



40

メチル2-(フラン-2-イルメチル)チオ)アセテート (2.0g, 10.7mmol) のメタノール (12mL) 混合物に、3mLの水に溶解したKOH (850mg, 15.1mmol) を加えた。得られた混合物を、1時間室温にて撹拌した。反応の完了後、混合物のpHを、2N HClで5に調整した。混合物を、EtOAc:水 (1:

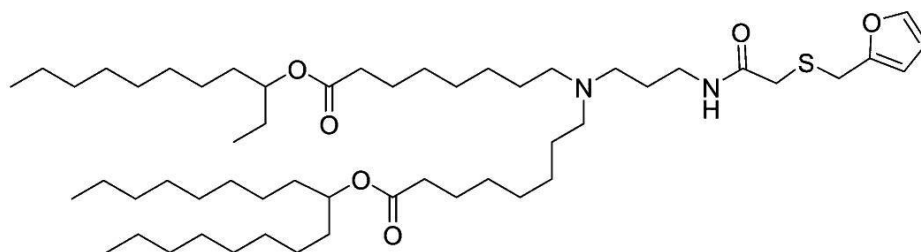
50

1、100 mL)で希釈し、有機層を分離した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-((フラン-2-イルメチル)チオ)酢酸(770 mg、42%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.21 (s, 2H); 3.88 (s, 2H); 6.24–6.31 (m, 2H); 7.38 (s, 1H)。

【0462】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)チオ)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化145】



化学式: $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$
分子量: 905.5

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(170 mg、0.22 mmol)、EDCI(65 mg、0.33 mmol)、HOBt(46 mg、0.33 mmol)、TEA(70 μL 、0.45 mmol)及び2-((フラン-2-イルメチル)チオ)酢酸(58 mg、0.33 mmol)のアセトニトリル(3 mL)混合物を、一晚室温にて攪拌した。混合物を、EtOAc(20 mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)チオ)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(130 mg、64%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $\text{C}_{54}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ に対して905.7。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83–0.89 (m, 12H); 1.15–1.79 (m, 66H); 2.2–2.56 (m, 10H); 3.16 (s, 2H); 3.28–3.22 (m, 2H); 3.75 (s, 2H); 4.80–4.87 (m, 2H); 6.2–6.29 (m, 2H); 7.35 (d, 1H, $J=1.6\text{ Hz}$); 7.65 (br s, 1H)。

【0463】

CL. 化合物100. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
メチル2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセテート

10

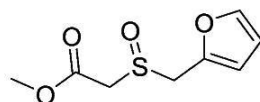
20

30

40

50

【化 1 4 6】



化学式: $C_8H_{10}O_4S$
分子量: 202.2

メチル 2-((フラン-2-イルメチル)チオ)アセテート (1.0 g、4.95 mmol) のメタノール (9 mL) 混合物に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (1.25 g、5.8 mmol) の 10 mL の水溶液を、0℃にて滴下して加えた。得られた混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (50 mL × 2) で抽出し、水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセテート (880 mg、81%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.55–3.79 (m, 5H); 4.15–4.3 (m, 2H); 6.41–6.45 (m, 2H); 7.45 (s, 1H)。

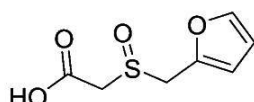
10

【0 4 6 4】

2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)酢酸

20

【化 1 4 7】



化学式: $C_7H_8O_4S$
分子量: 188.2

メチル 2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセテート (278 mg、1.37 mmol) のメタノール (7 mL) 混合物に、0.4 mL の水に溶解した KOH (115 mg、2 mmol) を加えた。得られた混合物を、1 時間室温にて攪拌した。反応の完了後、混合物の pH を、2 N HCl で 5 に調整した。混合物を、EtOAc : 水 (1 : 1、20 mL) で希釈し、有機層を分離した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、0～10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)酢酸 (86 mg、33%) を得た。構造を MS によって確認し、次の工程で使用した。

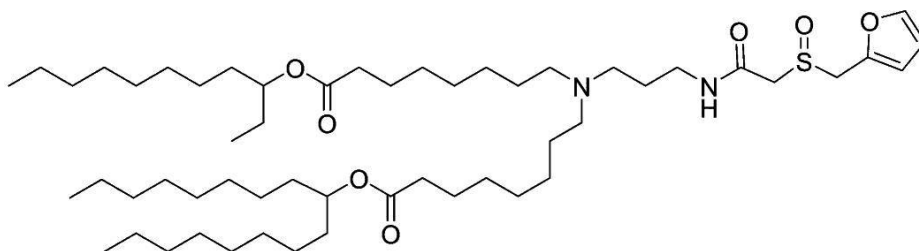
30

【0 4 6 5】

ヘプタデカン-9-イル 8-((3-((2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

40

【化 1 4 8】

化学式: $C_{54}H_{100}N_2O_7S$

分子量: 921.5

10

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(188mg、0.3mmol)、EDCI(87mg、0.45mmol)、HOBt(61mg、0.45mmol)、TEA(50μL、0.6mmol)及び2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)酢酸(86mg、0.45mmol)のアセトニトリル(3mL)混合物を、一晚室温にて攪拌した。混合物を、EtOAc(20mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(125mg、57%)を、薄褐色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{54}H_{100}N_2O_7S$ に対して921.6。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 0.83-0.89(m, 12H); 1.15-1.79(m, 66H); 2.2-2.56(m, 10H); 3.21-3.57(m, 4H); 4.15-4.32(m, 2H); 4.80-4.87(m, 2H); 6.39-6.247(m, 2H); 7.43(d, 1H, $J=1.6$ Hz); 7.65(br s, 1H)。

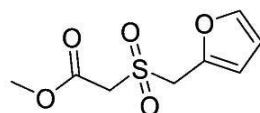
20

【0 4 6 6】

30

CM. 化合物101. ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート
メチル2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセテート

【化 1 4 9】

化学式: $C_8H_{10}O_5S$

分子量: 218.2

40

メチル2-((フラン-2-イルメチル)スルフィニル)アセテート(110mg、0.54mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)混合物に、mCPBA(159mg、0.65mmol、およそ77%)を0℃にて加えた。得られた混合物を1時間攪拌した(TLCによってモニターした)。反応の完了後、混合物を CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、メチル2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセテート(118mg、定量的)を得た。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 3.85(s, 3H); 3.93(s, 2H); 4.62(s, 2H); 6.44(s, 1H); 6.57(s, 1H)。

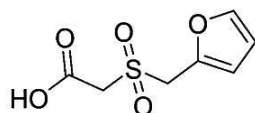
50

s, 1H); 7.49 (s, 1H)。

【0467】

2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)酢酸

【化150】



化学式: $C_7H_8O_5S$

分子量: 204.2

10

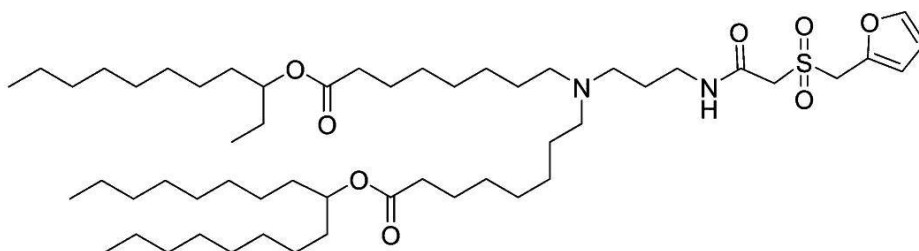
メチル2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセテート(118mg、0.54mmol)のメタノール(3mL)混合物に、0.2mLの水に溶解したKOH(45mg、0.81mmol)を加えた。得られた混合物を、1時間室温にて攪拌した。反応の完了後、混合物のpHを、2N HClで5に調整した。混合物を、EtOAc:水(1:1、10mL)で希釈し、有機層を分離した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)酢酸(40mg、34%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99 (s, 2H); 4.63 (s, 2H); 6.44–6.59 (m, 2H); 7.5 (s, 1H)。

20

【0468】

ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化151】



化学式: $C_{54}H_{100}N_2O_8S$

分子量: 937.5

30

ヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(40mg、0.19mmol)、EDCI(47mg、0.23mmol)、HOBt(33mg、0.24mmol)、TEA(40 μ L、0.32mmol)及び2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)酢酸(122mg、0.16mmol)のアセトニトリル(2mL)混合物を、一晚室温にて攪拌した。混合物を、EtOAc(10mL)で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、0~10%メタノールのジクロロメタンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(2-((フラン-2-イルメチル)スルホニル)アセトアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(35mg、23%)を、薄黄色油状物として得た。 m/z (MH^+) $C_{54}H_{100}N_2O_8S$ に対する937.7。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83–0.89 (m, 12H); 1.15–1.79 (m, 66H); 2.2–2.56 (m, 10H); 3.39–3.43 (m, 2H); 3

40

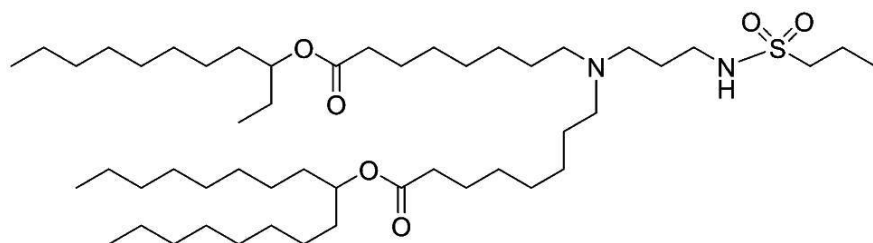
50

. 72 (s, 2H); 4.63 (s, 2H); 4.80–4.87 (m, 2H); 6.41–6.42 (m, 1H); 6.61–6.62 (m, 1H); 7.48 (d, 1H, J = 1.6 Hz); 8.35 (br s, 1H)。

【0469】

CN. 化合物102: ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-(プロピルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート

【化152】



化学式: $C_{50}H_{100}N_2O_6S$
分子量: 857.42

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、プロパン-1-スルホニルクロリド(34.166mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-(プロピルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート(141.4mg、83%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.93分。MS(CI): m/z (MH⁺) $C_{50}H_{100}N_2O_6S$ に対して857.963。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.91 (br s, 1H); 4.98–4.73 (m, 2H); 3.20 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 3.01–2.87 (m, 2H); 2.62–2.50 (m, 2H); 2.45–2.33 (m, 4H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3 Hz); 1.91–1.76 (m, 2H); 1.74–1.38 (m, 18H); 1.37–1.17 (m, 48H); 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz) 0.97–0.80 (m, 12H)。

【0470】

CO. 化合物103: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(ブチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

20

30

40

50

【化153】



10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、1-ブタンスルホンクロリド(37.525mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20% $MeOH$ のDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(ブチルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(158.3mg、91%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: $RT = 3.01$ 分。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{51}H_{102}N_2O_6S$ に対して871.900。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.87(br s, 1H); 5.03-4.69(m, 2H); 3.23(m, 2H); 3.04-2.91(m, 2H); 2.72-2.21(m, 10H); 1.88-1.70(m, 4H); 1.70-1.39(m, 18H); 1.38-1.16(m, 48H); 0.95(t, 3H, $J = 7.3$ Hz) 0.91-0.83(m, 12H)。

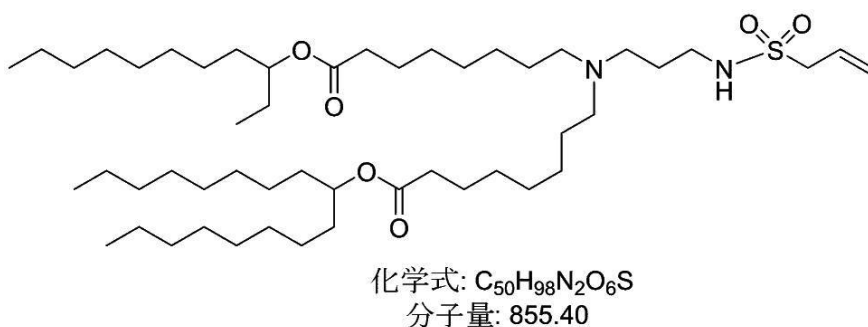
20

【0471】

30

CP. 化合物104: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(アリルスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化154】



40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、プロパー-2-エン-1-スルホンクロリド(33.682mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム

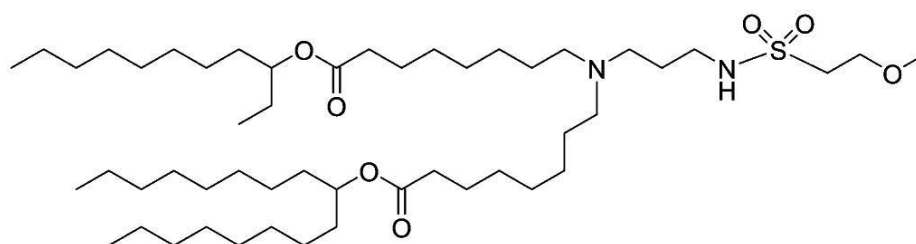
50

溶液（15 mL）、続いてブライン溶液（15 mL）で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%（1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物）のDCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（アリルスルホンアミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（128.6 mg、75%）を、油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 2.98分。MS（CI）：m/z（MH⁺）C₅₀H₉₈N₂O₆Sに対して855.989。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ ppm 7.10（br s，1H）；6.30-5.83（m，1H）；5.50-5.31（m，2H）；4.96-4.72（m，2H）；3.77-3.65（m，2H）；3.23（t，2H，J = 5.0 Hz）；2.65-2.47（m，2H）；2.46-2.32（m，4H）；2.31-2.23（td，4H，J = 7.4，3.0 Hz）；1.78-1.39（m，18H）；1.38-1.16（m，48H）；0.96-0.79（m，12H）。

【0472】

CQ. 化合物105：ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（2-メトキシエチル）スルホンアミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化155】



化学式：C₅₀H₁₀₀N₂O₇S
分子量：873.42

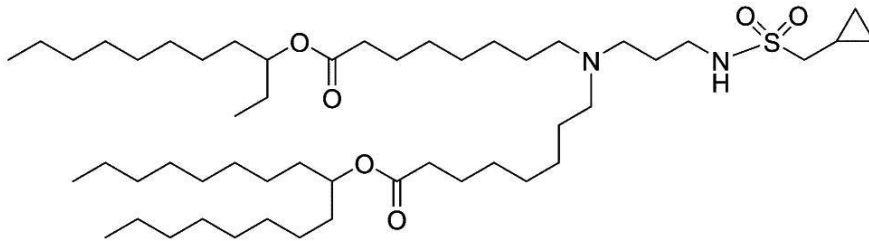
0℃のヘプタデカン-9-イル8-（（3-アミノプロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（150 mg、0.2 mmol）及びトリエチルアミン（33.39 μL、0.24 mmol）のDCM（5 mL）溶液に、2-メトキシエタンスルホンクロリド（37.999 mg、0.24 mmol）のDCM（1 mL）を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM（10 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（15 mL）、続いてブライン溶液（15 mL）で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%（1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物）のDCM）により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（2-メトキシエチル）スルホンアミド）プロピル）（8-オキソ-8-（ウンデカン-3-イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（138.3 mg、79%）を、油状物として得た。UPLC/ELSD：RT = 2.92分。MS（CI）：m/z（MH⁺）C₅₀H₁₀₀N₂O₇Sに対して873.874。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃）：δ ppm 6.66（br s，1H）；4.93-4.73（m，2H）；3.78（t，2H，J = 6.2 Hz）；3.37（s，3H）；3.28-3.13（m，4H）；2.59-2.48（m，2H）；2.44-2.33（m，4H）；2.28（td，4H，J = 7.4，3.0 Hz）；1.78-1.39（m，18H）；1.38-1.17（m，48H）；0.96-0.79（m，12H）。

【0473】

CR. 化合物106：ヘプタデカン-9-イル8-（（3-（（シクロプロピルメチル

）スルホンアミド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１５６】



化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_6S$

分子量: 869.43

10

0℃のヘプタデカン－９－イル８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（150mg、0.2mmol）及びトリエチルアミン（33.39μL、0.24mmol）のDCM（5mL）溶液に、シクロプロピルメタンスルホニルクロリド（37.043mg、0.24mmol）のDCM（1mL）を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM（10mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（15mL）、続いてブライン溶液（15mL）で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%（1% NH_4OH 、20% $MeOH$ のDCM混合物）のDCM）により精製して、ヘプタデカン－９－イル８－（（３－（（シクロプロピルメチル）スルホンアミド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（83mg、48%）を、油状物として得た。UPLC/ELSD: $RT = 3.00$ 分。MS (CI): m/z (MH^+) $C_{51}H_{100}N_2O_6S$ に対して870.174。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.83 (br s, 1H); 4.94–4.76 (m, 2H); 3.23 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz); 2.95–2.83 (m, 2H); 2.60–2.49 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz); 2.38 (t, 4H, $J = 6.8$ Hz); 2.28 (td, 4H, $J = 7.4, 3.0$ Hz); 1.76–1.39 (m, 19H); 1.38–1.19 (m, 48H); 0.96–0.81 (m, 12H); 0.73–0.63 (m, 2H); 0.42–0.33 (m, 2H)。

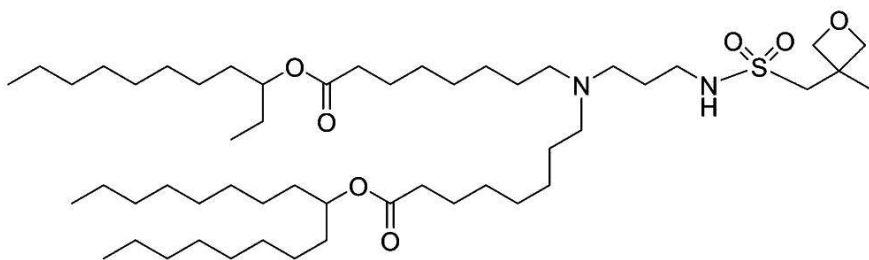
20

30

【０４７４】

ＣＳ．化合物１０７：ヘプタデカン－９－イル８－（（３－（（３－メチルオキシタン－３－イル）メチル）スルホンアミド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１５７】



化学式: $C_{52}H_{102}N_2O_7S$

分子量: 899.46

40

0℃のヘプタデカン－９－イル８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウ

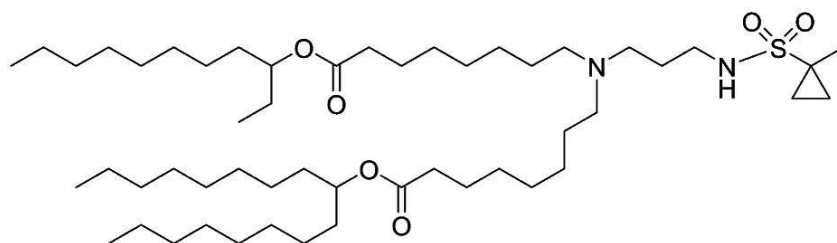
50

ンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (150 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (33.39 μ L、0.24 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、(3-メチルオキシタン-3-イル) メタンスルホニルクロリド (44.236 mg、0.24 mmol) のDCM (1 mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((3-メチルオキシタン-3-イル) メチル) スルホンアミド) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (120.4 mg、67%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.99分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₇Sに対して899.652。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.35 (br s, 1H); 4.93-4.75 (m, 2H); 4.66 (d, 2H, J = 6.2 Hz); 4.41 (d, 2H, J = 6.2 Hz); 3.33 (s, 2H); 2.59-2.48 (m, 2H); 2.44-2.33 (m, 4H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.77-1.39 (m, 20H); 1.38-1.16 (m, 51H); 0.96-0.79 (m, 12H)。

【0475】

CT. 化合物108: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1-メチルシクロプロパン)-1-スルホンアミド) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート

【化158】



化学式: C₅₁H₁₀₀N₂O₆S
分子量: 869.43

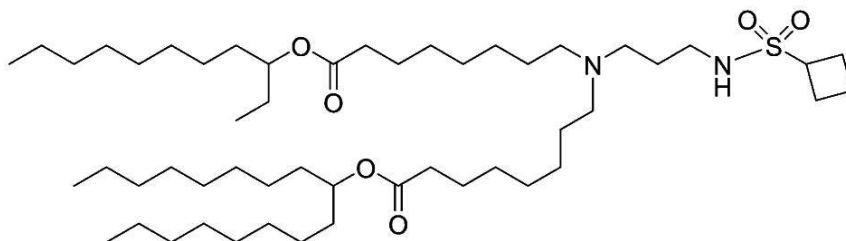
0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (150 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (33.39 μ L、0.24 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、1-メチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリド (37.043 mg、0.24 mmol) のDCM (1 mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1-メチルシクロプロパン)-1-スルホンアミド) プロピル) (8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) アミノ) オクタノエート (108.9 mg、63%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.00分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₁H₁₀₀N₂O₆Sに対して869.927。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.79 (br s, 1H); 5.00-4.69 (m, 2H); 3.23 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.55 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.38 (

t, 4H, J = 7.7 Hz); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.78–1.39 (m, 21H); 1.38–1.17 (m, 50H); 0.96–0.79 (m, 12H); 0.77–0.68 (m, 2H)。

【0476】

C U. 化合物109：ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロブタンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化159】



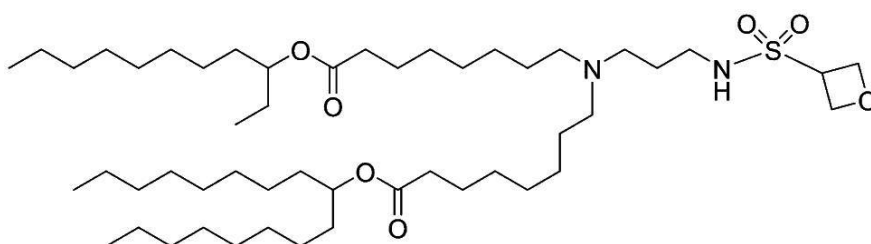
化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_6S$
分子量: 869.43

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、シクロブタンスルホニルクロリド(37.043mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1% NH_4OH 、20% MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロブタンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(32.9mg、19%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.93分。MS(CI): m/z (MH^+) $C_{51}H_{100}N_2O_6S$ に対して869.927。 ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.72 (br s, 1H); 4.94–4.72 (m, 2H); 3.91–3.65 (m, 1H); 3.52–2.71 (m, 2H); 2.67–2.20 (m, 12H); 2.09–1.02 (m, 2H); 1.78–1.41 (m, 18H); 1.40–1.18 (m, 50H); 0.96–0.79 (m, 12H)。

【0477】

C V. 化合物110：ヘプタデカン-9-イル8-((3-(オキセタン-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化160】



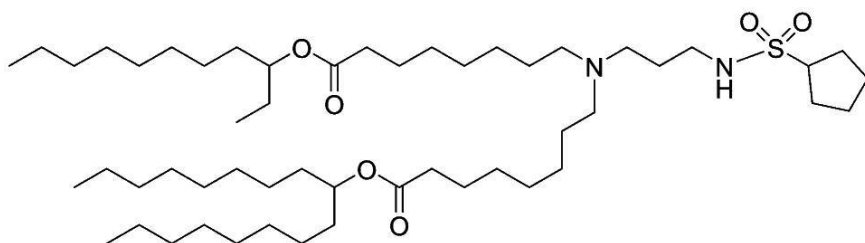
化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_7S$
分子量: 871.40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、オキセタン-3-スルホンクロリド(37.515mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(オキセタン-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(126mg、72%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.98分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₀H₉₈N₂O₇Sに対して872.640。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.76 (br s, 1H); 4.96-4.77 (m, 6H); 4.38 (q, 1H, J = 1H, 7.1 Hz); 3.29 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 2.65-2.51 (m, 2H); 2.47-2.34 (m, 4H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.78-1.39 (m, 18H); 1.38-1.15 (m, 48H); 0.98-0.81 (m, 12H)。

【0478】

CW. 化合物111: ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロペンタンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化161】



化学式: C₅₂H₁₀₂N₂O₆S

分子量: 883.46

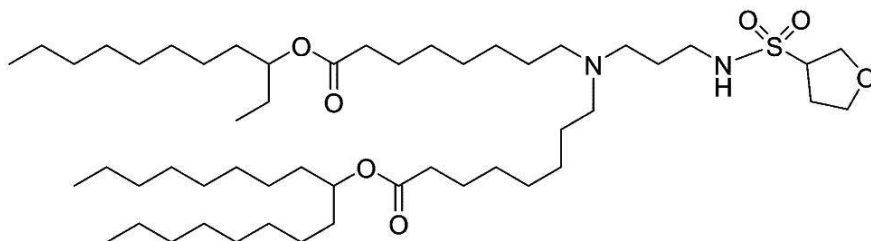
0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、シクロペンタンスルホンクロリド(40.405mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-(シクロペンタンスルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(23.6mg、13%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.93分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₆Sに対して883.618。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.72 (br s, 1H); 4.94-4.75 (m, 2H); 3.51-3.36 (m, 1H); 3.32-3.17 (m, 2H); 2.61-2.47 (m, 2H); 2.46-2.33 (m, 4H);

2.28 (td, 4H, $J = 7.4, 3.0$ Hz); 2.06–1.94 (m, 4H); 1.89–1.75 (m, 2H); 1.74–1.40 (m, 20H); 1.39–1.17 (m, 48H); 0.96–0.80 (m, 12H)。

【0479】

CX. 化合物112: ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-((テトラヒドロフラン)-3-スルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート

【化162】



化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_7S$
分子量: 885.43

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、オキソラン-3-スルホンクロリド(40.877mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-((テトラヒドロフラン)-3-スルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート(122.7mg、69%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.94分。MS(CI): m/z (MH⁺) $C_{51}H_{100}N_2O_7S$ に対して885.961。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ ppm 7.40 (br s, 1H); 4.95–4.74 (m, 2H); 4.05 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz); 4.02–3.90 (m, 1H); 3.89–3.79 (m, 1H); 3.78–3.65 (m, 1H); 3.33–3.21 (m, 2H); 2.63–2.51 (m, 2H); 2.46–2.33 (m, 4H); 2.28 (td, 4H, $J = 7.4, 3.0$ Hz); 1.75–1.39 (m, 18H); 1.38–1.16 (m, 50H); 0.94–0.81 (m, 12H)。

【0480】

CY. 化合物113: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン)-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

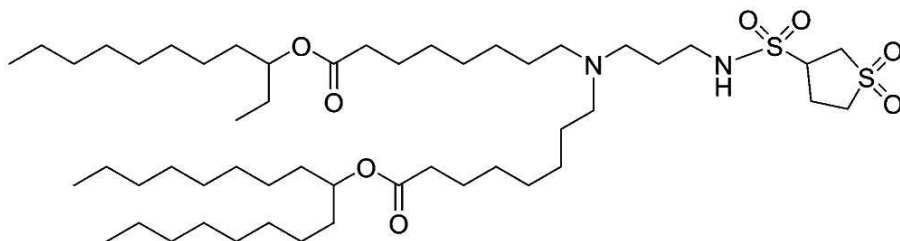
20

30

40

50

【化163】



化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_8S_2$
分子量: 933.49

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、1,1-ジオキソ-1λ⁶-チオラン-3-スルホニルクロリド(52.391mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン)-3-スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(115.3mg、62%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.97分。MS(CI): m/z (MH⁺) C₅₁H₁₀₀N₂O₈S₂に対して885.961。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ ppm 8.01 (br s, 1H); 4.95-4.72 (m, 2H); 3.91-3.71 (m, 1H); 3.49-3.21 (m, 5H); 3.20-3.02 (m, 1H); 2.71-2.49 (m, 4H); 2.48-2.35 (m, 4H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 1.82-1.39 (m, 18H); 1.40-1.16 (m, 50H); 0.94-0.81 (m, 12H)。

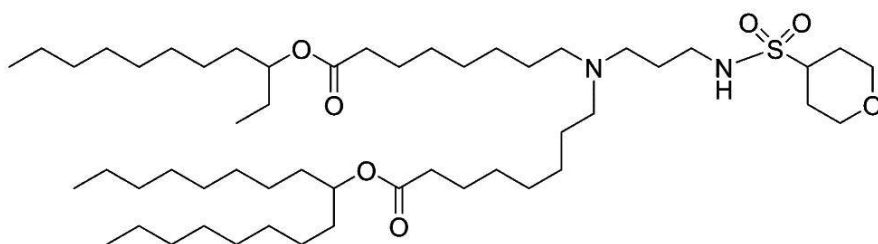
20

30

【0481】

CZ. 化合物114: ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン)-4-スルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタノエート

【化164】



化学式: $C_{52}H_{102}N_2O_7S$
分子量: 899.46

40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、オキサン-4-スルホニルクロリド(44.236mg、0.24mmol)

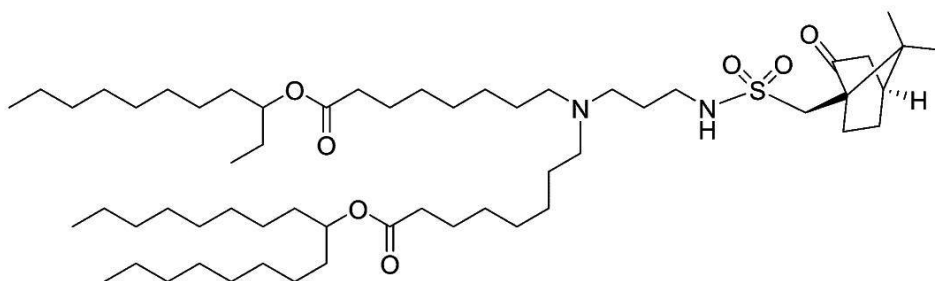
50

のDCM (1 mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ) オクチル) (3-((テトラヒドロ-2H-ピラン)-4-スルホンアミド) プロピル) アミノ) オクタノエート (72.5 mg、40%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.00分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₁₀₂N₂O₇Sに対して900.146。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.03 (br s, 1H); 4.99-4.72 (m, 2H); 4.15-4.03 (m, 2H); 3.45-3.31 (m, 2H); 3.30-2.83 (m, 4H); 2.63-2.50 (m, 1H); 2.46-2.34 (m, 2H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 2.15-1.96 (m, 3H); 1.95-1.77 (m, 3H); 1.76-1.42 (m, 18H); 1.40-1.16 (m, 48H); 0.97-0.80 (m, 12H)。

【0482】

DA. 化合物115: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1S, 4S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化165】



化学式: C₅₇H₁₀₈N₂O₇S
分子量: 965.56

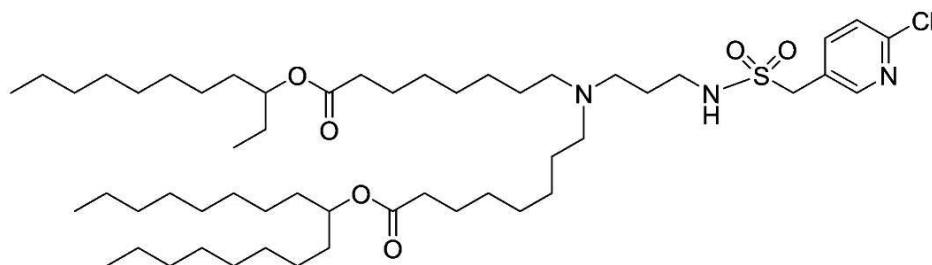
0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (150 mg、0.2 mmol) 及びトリエチルアミン (33.39 μL、0.24 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、[(4S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル]メタンスルホニルクロリド (60.075 mg、0.24 mmol) のDCM (1 mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL)、続いてブライン溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((1S, 4S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (60.9 mg、32%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₇H₁₀₈N₂O₇Sに対して965.887。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.03 (br s, 1H); 4.99-4.72 (m, 2H); 4.15-4.03 (m, 2H); 3.45-3.31 (

m, 2H); 3.30–2.83 (m, 4H); 2.63–2.50 (m, 1H); 2.46–2.34 (m, 2H); 2.28 (td, 4H, J = 7.4, 3.0 Hz); 2.15–1.96 (m, 3H); 1.95–1.77 (m, 3H); 1.76–1.42 (m, 18H); 1.40–1.16 (m, 48H); 0.97–0.80 (m, 12H)。

【0483】

DB. 化合物116: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化166】



化学式: $C_{53}H_{98}ClN_3O_6S$

分子量: 940.89

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、(6-クロロピリジン-3-イル)メタンスルホニルクロリド(54.164mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(89.6mg、48%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 3.03分。MS(CI): m/z (MH⁺) $C_{53}H_{98}ClN_3O_6S$ に対して940.725。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ ppm 8.36(s, 1H); 7.78(dd, 1H, J = 8.2, 2.4Hz); 7.69(brs, 1H); 7.36(d, 1H, J = 8.2Hz); 4.92–4.74(m, 2H); 4.27–4.06(m, 2H); 3.22–3.05(m, 2H); 2.66–2.44(s, 1H); 2.46–2.34(m, 2H); 2.40–2.20(m, 7H); 1.75–1.42(m, 18H); 1.43–1.15(m, 48H); 0.99–0.78(m, 12H)。

【0484】

DC. 化合物117: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

10

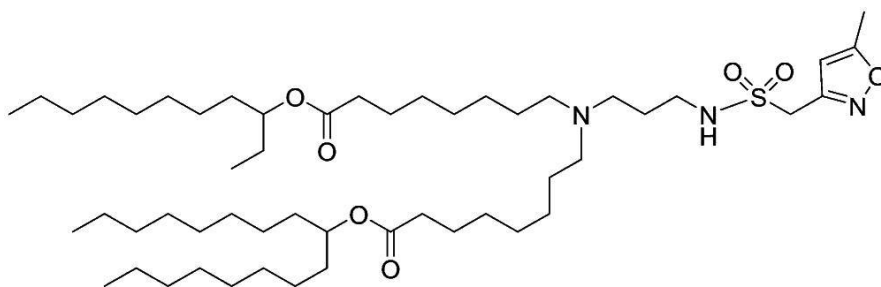
20

30

40

50

【化 1 6 7】



化学式: $C_{52}H_{99}N_3O_7S$
分子量: 910.44

10

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メタンスルホニルクロリド(46.869mg、0.24mmol)のDCM(1mL)を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM(10mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)、続いてブライン溶液(15mL)で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(1%NH₄OH、20%MeOHのDCM混合物)のDCM)により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(86mg、47%)を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.87分。MS(CI): m/z(MH⁺) C₅₂H₉₉N₃O₇Sに対して911.000。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ ppm 7.55(br s, 1H); 4.95-4.72(m, 2H); 4.47-4.19(m, 2H); 3.38-2.82(m, 4H); 2.61-2.22(m, 11H); 2.08(br s, 1H); 1.89-1.45(m, 18H); 1.44-1.16(m, 48H); 0.96-0.80(m, 12H)。

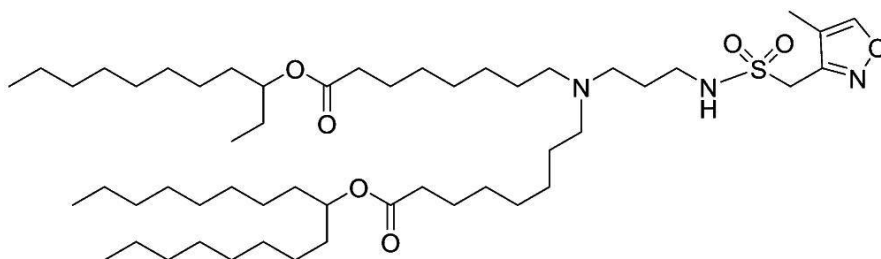
20

30

【0 4 8 5】

DD. 化合物118: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化 1 6 8】



化学式: $C_{52}H_{99}N_3O_7S$
分子量: 910.44

40

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート(150mg、0.2mmol)及びトリエチルアミン(33.39μL、0.24mmol)のDCM(5mL

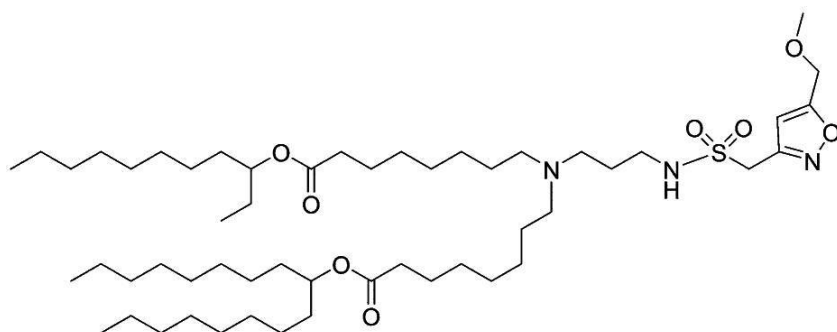
50

溶液に、(4-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メタンスルホニルクロリド (46.869mg、0.24mmol) のDCM (1mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM (10mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15mL)、続いてブライン溶液 (15mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((4-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (86mg、47%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.88分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₂H₉₉N₃O₇Sに対して911.000。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.20 (s, 1H); 7.59 (br s, 1H); 4.92-4.73 (m, 2H); 4.44-4.24 (m, 2H); 3.37-2.84 (m, 4H); 2.62-2.49 (m, 1H); 2.45-2.21 (m, 7H); 2.20-2.08 (m, 3H); 1.88-1.44 (m, 18H); 1.43-1.15 (m, 48H); 0.96-0.81 (m, 12H)。

【0486】

DE. 化合物119: ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-(メトキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート

【化169】



化学式: C₅₃H₁₀₁N₃O₈S
分子量: 940.46

0℃のヘプタデカン-9-イル8-((3-アミノプロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (150mg、0.2mmol) 及びトリエチルアミン (33.39μL、0.24mmol) のDCM (5mL) 溶液に、[5-(メトキシメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メタンスルホニルクロリド (54.061mg、0.24mmol) のDCM (1mL) を加えた。反応混合物を、0℃にて1時間及び室温にて4時間撹拌した。反応混合物を、追加のDCM (10mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15mL)、続いてブライン溶液 (15mL) で洗浄した。DCM層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% (1% NH₄OH、20% MeOHのDCM混合物) のDCM) により精製して、ヘプタデカン-9-イル8-((3-((5-(メトキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)メチル)スルホンアミド)プロピル)(8-オキソ-8-(ウンデカン-3-イルオキシ)オクチル)アミノ)オクタノエート (78.6mg、42%) を、油状物として得た。UPLC/ELSD: RT = 2.92分。MS (CI): m/z (MH⁺) C₅₃H₁₀₁N₃O₈Sに対して940.972。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.61 (br s, 1H); 6.51 (s, 1H); 4.93-4.74 (m, 2H); 4.59-4.51 (m, 2H); 4.44-4.28 (m, 2H); 3.51-3.39 (m,

3 H) ; 3 . 3 7 - 2 . 7 9 (m , 3 H) ; 2 . 6 3 - 2 . 4 4 (m , 2 H) ; 2 . 4 3 - 1 . 9 1 (m , 7 H) ; 1 . 8 8 - 1 . 4 3 (m , 1 8 H) ; 1 . 4 3 - 1 . 1 3 (m , 4 8 H) ; 0 . 9 7 - 0 . 7 9 (m , 1 2 H) 。

【 0 4 8 7 】

実施例 2：試料製剤

治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) に従う化合物の選択、追加の脂質の選択、脂質成分中の各脂質の量、及び治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分の w t : w t 比に従って最適化することができる。リン脂質としての D S P C、構造脂質としてのコレステロール、PEG 脂質としての P E G 2、及び式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) に従う化合物を含むナノ粒子組成物を調製した。脂質の比率は、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) に従う脂質：D S P C：コレステロール：P E G 2 に関して、5 0 : 1 0 : 3 8 : 2 モル % である。表 2 a、2 b、及び 3 ~ 5 は、製剤の特徴をまとめたものである。

【 0 4 8 8 】

表 2 a 及び 2 b に示すように、式 (I)、(I-1)、(A)、(A-1)、(A-1a)、または (A-1b) に従う化合物の選出は、組成物のサイズ (例えば、直径)、多分散指数 (「P D I」)、及び封入効率 (「% E E」) に影響する。表 3 は、本開示の化合物を含むナノ粒子の p K a を示す。表 4 は、L a u r d a n による一般化偏光 (G P L) によって決定した、本開示の化合物を含むナノ粒子の表面疎水性をまとめたものである。蛍光アミノナフタレンケトン脂質である L a u r d a n を、ナノ粒子表面にポストインサートし、L a u r d a n の蛍光スペクトルを収集して、正規化された一般化偏光 (N - G P) を決定した。N - G P が高いほど、表面の極性が低いことを示す。表 5 は、本開示の化合物を含むナノ粒子のヘパリン-セファロース結合を示す。

【表 2】

表 2 a：本開示の化合物を含むナノ粒子の特徴

化合物番号	サイズ (nm)	PDI	%EE (リボグリン)	%EE (リボスター)	化合物番号	サイズ (nm)	PDI	%EE (リボグリン)	%EE (リボスター)
1	67.6	0.131	97.5	61.4	21	62.5	0.141	99.4	
2	60.8	0.104	95.1		9	77.1	0.154	92.9	68.9
17	80.8	0.178	98.4		50	69.8	0.18	98.1	
12	78.9	0.139	85.0		29	63.5	0.199	98.9	
6	68.4	0.088	97.9		48	54.3	0.196	-11.2	
24	60.8	0.114	98.8		52	53.7	0.22	98.2	
11	79.4	0.219	99.6		59	72.7	0.16	98.3	
14	91.2	0.167	98.9		72	76.7	0.090	91.2	78.6
34	108.2	0.211	75.4	41.6					

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2 b : 本開示の化合物を含むナノ粒子の特徴

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	%EE (リボグ リーン)	%EE (リボス ター)	化合物番号	サイズ(nm)	PDI	%EE (リボグ リーン)	%EE (リボス ター)
60	90.8	0.192	41.5	20.5	58	86.9	0.142	98.6	
61	79.6	0.375	49.1		65	73.2	0.155	96.8	
45	81.8	0.141	98.5		66	70.1	0.125	91.8	59.1
57	58.8	0.132	98.2		67	71.7	0.123	84.1	48.5
62	124.3	0.233	28.3		68	63.2	0.109	96.6	
63	126.4	0.273	37.7		69	66.8	0.108	97	
64	105.3	0.121	93.7		70	72.6	0.123	89.9	60.7
35	91.2	0.176	96		71	64.7	0.109	90.8	50.7

* 2- (p-トルイジノ) -6-ナフタレンスルホン酸 (TNS) アッセイにより決定した。

【表 4】

表 3 : 本開示の化合物を含むナノ粒子の p K a

化合物番号	LogIC50 (pKa)*	化合物番号	LogIC50 (pKa)*	化合物番号	LogIC50 (pKa)*
1	6.94	45	6.85	76	6.92
2	7.65	57	6.52	77	6.80
17	7.23	62	6.80	78	6.94
12	6.13	63	6.41	51/52	6.48
6	6.00	64	7.10	79	6.23
24	6.56	35	7.27	34	6.87
11	6.88	58	7.05	80	6.75
14	7.20	65	6.81	25	7.46
21	7.59	66	6.64	16	7.01
9	-0.39	67	6.67	72	6.39
50	6.09	68	6.71	81	6.48
29	6.68	69	6.56	82	6.25
48	6.41	70	6.75	86	6.59
55/56	5.61	71	6.54		
59	6.74	73	6.61		
60	6.69	74	6.42		
61	5.95	75	6.50		

* 2- (p-トルイジノ) -6-ナフタレンスルホン酸 (TNS) アッセイにより決定した。

「IC50」は、最大蛍光の半分に達する pH 値を指す。この値は、見かけの LNP p K a として報告する。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 4：本開示の化合物を含むナノ粒子の表面疎水性

化合物番号	平均N－G P	化合物番号	平均N－G P
59	0.762	73	0.747
60	1.055	74	0.938
61	0.900	75	0.831
45	0.655	76	0.683
57	0.582	77	0.824
62	0.890	78	0.622
63	0.866	51/52	0.921
64	0.382	79	0.683
35	0.888	34	1.001
58	0.493	80	0.703
65	0.713	25	0.869
66	0.837	16	0.595
67	0.890	72	0.988
68	0.822	81	0.752
69	0.812	82	0.920
70	0.902	86	0.737
71	0.874		

* L a u r d a nによる一般化偏光（G P L）

10

20

30

40

50

【表 6】

表 5：本開示の化合物を含むナノ粒子のヘパリンーセファロース結合

化合物番号	LNPによって結合される相対領域 (%)	化合物番号	LNPによって結合される相対領域 (%)	化合物番号	LNPによって結合される相対領域 (%)
1	0	45	31.46	76	31.61
2	21.86	57	1.09	77	0
17	37.96	62	3.99	78	36.14
12	1.43	63	6.25	51/52	2.25
6	0	64	74.32	79	0
24	0	35	2.90	34	2.90
11	39.54	58	47.35	80	10.99
14	69.04	65	4.86	25	0
21	50.19	66	3.54	16	57.65
9	0	67	6.69	72	0
50	0	68	1.12	81	0
29	6.45	69	0.93	82	1.67
48	0	70	0	86	0
55/56	0	71	0		
59	0	73	0		
60	5.65	74	6.14		
61	1.73	75	1.97		

【0489】

実施例 3：試料製剤によって誘導される h E P O の発現及び A p o E 結合

C D 1 マウスにおける h E P O mRNA の発現を、本開示の化合物、D S P C、コレステロール、及び P E G 2 を 5 0 : 1 0 : 3 8 : 2 の比率で含むナノ粒子の静脈内投与の 6 時間後に測定した。ナノ粒子が有する脂質窒素対 R N A リン酸 (N : P) のモル比は、3 . 4 であった。各組成物を、8 匹の動物に、0 . 5 m g / k g の m R N A 用量で投与した。本開示のナノ粒子の h E P O 発現を、表 6 にまとめる。

【0490】

A p o E 結合親和性、すなわち、本開示の化合物を含むナノ粒子及び血清タンパク質 A p o E 間の結合の親和性は、ナノ粒子をビーズに結合し、次にそれらを既知量の免疫グロブリン (I g M) とインキュベートすることによって決定した。次に、ナノ粒子に結合したタンパク質の量を、フローサイトメトリーによって決定した。本開示のナノ粒子の A p o E 結合親和性を、表 7 にまとめる。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6：本開示の化合物を含むナノ粒子のRNA hEPO発現

化合物番号	平均 [hEPO] mIU/mL	化合物番号	平均 [hEPO] mIU/mL	化合物番号	平均 [hEPO] mIU/mL
1	6.38E+05	60	7.34E+05	73	4.64E+05
2	6.57E+04	61	1.52E+03	74	1.21E+05
17	7.95E+04	45	1.15E+05	75	6.24E+05
12	2.29E+05	57	4.21E+04	76	1.50E+05
6	8.12E+04	62	1.60E+05	77	7.75E+04
24	2.05E+05	63	1.90E+05	78	1.11E+05
11	1.69E+04	64	3.17E+04	51/52	1.86E+05
14	6.20E+04	35	3.71E+05	79	4.04E+04
21	7.04E+04	58	9.03E+04	34	8.06E+05
9	5.32E+05	65	3.64E+05	80	7.69E+04
50	1.91E+05	66	1.57E+06	25	4.29E+05
29	8.93E+04	67	1.43E+06	16	1.72E+05
48	0	68	4.29E+05	72	7.36E+05
55/56	1.37E+05	69	2.61E+05	81	4.96E+05
59	2.49E+05	70	9.18E+05	82	2.18E+05
		71	1.50E+06		

【表 8】

表 7：本開示の化合物を含むナノ粒子のApoE結合親和性

化合物番号	蛍光強度の中央値、P E
1	182846
9	56008
60	41093
66	112648
67	146715
70	121247
71	147047
34	3133
72	78901

【0491】

実施例 4：試料製剤によって誘導されるmRNA完全性

本開示のナノ粒子に含まれるmRNAの完全性、すなわち、25℃にて2週間保管後のインタクトなmRNA、mRNA付加物、及びmRNA加水分解生成物のパーセンテージを、RP-IP（逆相イオン対HPLC）によって、260nmでのUV検出を使用して決定した。合計純度及び不純物は、ピーク面積率（%）として計算する。

【表 9】

表 8 a : t = 0 での mRNA 完全性

化合物	60	66	67	70	71	34	72	ネイキッド N P I L u c
加水分解生成物	51.8%	32.9%	32.8%	40.2%	30.8%	36.4%	16.8%	11.1%
付加物	6.0%	13.1%	10.1%	10.3%	8.7%	3.8%	5.6%	2.4%
インタクト	42.2%	54.0%	57.1%	49.5%	60.6%	59.8%	77.7%	86.5%

10

【表 10】

表 8 a : 25 °C にて 2 週間後の mRNA の完全性

化合物	60	66	67	70	71	34	72	ネイキッド N P I L u c
加水分解生成物	77.2%	32.9%	39.0%	50.1%	35.9%	51.4%	23.5%	38.5%
付加物	8.5%	27.2%	26.3%	12.7%	20.2%	7.9%	24.9%	4.5%
インタクト	14.3%	39.9%	34.7%	37.2%	43.9%	40.8%	51.6%	57.1%

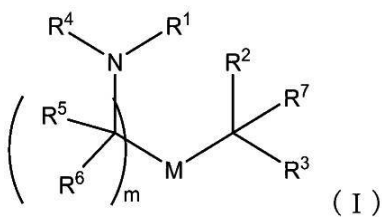
20

【0492】

実施形態

実施形態 1 . 式 (I) :

【化 170】



30

の化合物もしくはその N-オキシド、

またはその塩もしくは異性体であって、式中：

R^1 が、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*M'R^*$ からなる群から選択され；

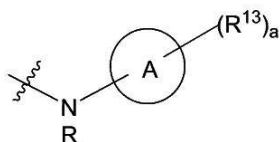
40

R^2 及び R^3 がそれぞれ、H、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から独立して選択されるか、または R^2 及び R^3 が、それらが結合する原子と一緒に、複素環もしくは炭素環を形成し；

R^4 が、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び $-C(O)NQR$ からなる群から選択され、 Q が、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $NC(=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

50

【化 1 7 1】



から選択され、Aが、C₆₋₁₀アリールまたは複素環であり；

各oが、1、2、3、及び4から独立して選択され；pが、0、1、2、3、または4であり；aが、1、2、3、または4であり；各nが、1、2、3、4、及び5から独立して選択され；

10

各R⁵が、OH、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

各R⁶が、OH、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

M及びM'がそれぞれ、-OC(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)-M"-C(O)O-、-OC(O)-NR^M-C(O)O-、-O-M"-O-、-C(O)N(R^M)-、-N(R^M)C(O)-、-OC(O)N(R^M)-、-N(R^M)C(O)O-、-NR^MC(O)NR^M-、-O-N=C(R^M)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR^M)O-、-S(O)₂-、-S-S-、-SO-、-OS-、S(R^M)₂O-、-O-S(R^M)₂-、-S(O)O-、-OS(O)-、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され、M"が、結合、-(CH₂)_zC(O)-、C₁₋₁₃アルキル、C₂₋₁₃アルケニル、-B(R**)、-Si(R**)₂-、-S(R**)、または-S(O)-であり、zが、1、2、3、または4であり；

20

R⁷が、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、及びHからなる群から選択され；

R¹¹が、C₃₋₆炭素環及び複素環からなる群から選択され、前記C₃₋₆炭素環及び複素環がそれぞれ、1つまたは複数のR¹³で任意に置換され；

R¹²が、H、OH、C₁₋₃アルキル、及びC₂₋₃アルケニルからなる群から選択され；

30

各R¹³が、OH、オキソ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ- (C₁₋₆アルキル) アミノ、NH₂、C(O)NH₂、CN、及びNO₂からなる群から選択され；

各R¹⁴が、H、OH、C₁₋₆アルキル、及びC₂₋₃アルケニルからなる群から独立して選択され；

各R^{14'}が、H、OH、C₁₋₆アルキル、及びC₂₋₃アルケニルからなる群から独立して選択され；

R¹⁵が、H、OH、C₁₋₆アルキル、及びC₂₋₃アルケニルからなる群から独立して選択され；

各Rが、H、OH、C₁₋₆アルキル、及びC₂₋₆アルケニルからなる群から独立して選択され；

40

各R'が、C₁₋₁₈アルキル、C₂₋₁₈アルケニル、-R*YR*、-YR*、(CH₂)_qOR*、及びHからなる群から独立して選択され；

各R^Mが、H、C₁₋₆アルキル及びC₂₋₆アルケニルからなる群から独立して選択され；

各R"が、C₃₋₁₅アルキル及びC₃₋₁₅アルケニルからなる群から独立して選択され；

各R*が、C₁₋₁₅アルキル及びC₂₋₁₅アルケニルからなる群から選択され；

各R*が、C₁₋₁₂アルキル及びC₂₋₁₂アルケニルからなる群から独立して選択され；

50

各 R^{**} が、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_q OR^*$ 、及び $(CH_2)_q OH$ からなる群から独立して選択され；

各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり；

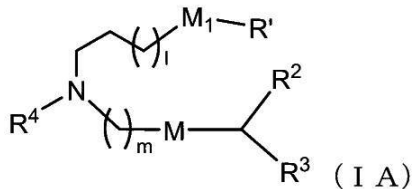
各 q が、1、2、及び 3 から独立して選択され；

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される、前記式 (I) の化合物もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0493】

実施形態 2. 式 (IA)：

【化172】



10

の化合物、もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中

l が、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

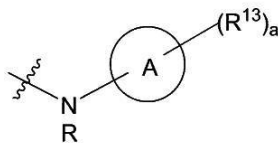
m が、5、6、7、8、及び 9 から選択され；

M_1 が、結合または M' であり；

R^2 及び R^3 がそれぞれ、H、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から独立して選択され；

R^4 が、 $-(CH_2)_n Q$ 、 $-(CH_2)_n CHQR$ 、 $-(CH_2)_o C(R^{12})_2(CH_2)_{n-o} Q$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び $-C(O)NQR$ からなる群から選択され、Q が、 $NC(R)=R^{11}$ 、 $NC(=NR^{15})R^{11}$ 、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14'})_2$ 、 $-NRC(O)(CH_2)_p C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、及び

【化173】



20

30

から選択され、A が、 C_{6-10} アリールまたは複素環であり；

各 o が、1、2、3、及び 4 から独立して選択され；p が、0、1、2、3、または 4 であり；a が、1、2、3、または 4 であり；各 n が、1、2、3、4、及び 5 から独立して選択され；

M 及び M' がそれぞれ、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^M C(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_z C(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、z が、1、2、3、または 4 であり；

40

R^{11} が、 C_{3-6} 炭素環及び複素環からなる群から選択され、前記 C_{3-6} 炭素環及び複素環がそれぞれ、1 つまたは複数の R^{13} で任意に置換され；

R^{12} が、H、OH、 C_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から選択さ

50

れ；

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

各 R^{14} が、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 $R^{14'}$ が、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

R^{15} が、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R が、H、OH、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R' が、 C_{1-18} アルキル、 C_{2-18} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び H からなる群から独立して選択され；

各 R^M が、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R'' が、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 $R^{*''}$ が、 C_{1-15} アルキル及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され；

各 R^* が、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R^{**} が、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$ 、及び $(CH_2)_qOH$ からなる群から独立して選択され；

各 Y が、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり；

各 q が、1、2、及び 3 から独立して選択される、前記式 (IA) の化合物、もしくはその N-オキド、またはその塩もしくは異性体。

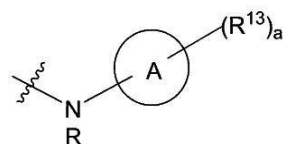
【0494】

実施形態 3. R^4 が、 $-(CH_2)_nQ$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0495】

実施形態 4. Q が、

【化 174】



である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0496】

実施形態 5. M 及び M' がそれぞれ、 $-C(O)O-$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0497】

実施形態 6. 式 (I-1) :

10

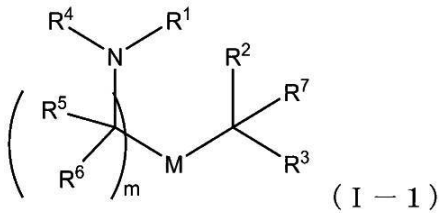
20

30

40

50

【化 1 7 5】



の化合物もしくはそのN-オキシド、

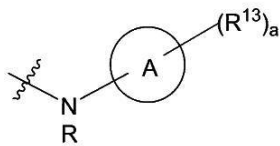
またはその塩もしくは異性体であって、式中：

R^1 が、 $R''M'R'$ であり、 R' が、分岐 ≤ 8 アルキルであり；

R^2 及び R^3 がそれぞれ、H、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR^*$ 、 $-YR^*$ 、及び $-R^*OR^*$ からなる群から独立して選択されるか、または R^2 及び R^3 が、それらが結合する原子と一緒に、複素環もしくは炭素環を形成し；

R^4 が、 $-(CH_2)_nQ$ であり、Q が、

【化 1 7 6】



であり、A が、 C_{6-10} アリールまたは複素環であり；a が、1、2、3、または4であり；各nが、1、2、3、4、及び5から独立して選択され；

各 R^5 が、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

各 R^6 が、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から独立して選択され；

M 及び M' がそれぞれ、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-M''-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-NR^M-C(O)O-$ 、 $-O-M''-O-$ 、 $-C(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^M)-$ 、 $-N(R^M)C(O)O-$ 、 $-NR^MC(O)NR^M-$ 、 $-O-N=C(R^M)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^M)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-OS-$ 、 $S(R^M)_2O-$ 、 $-O-S(R^M)_2-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から独立して選択され、 M'' が、結合、 $-(CH_2)_zC(O)-$ 、 C_{1-13} アルキル、 C_{2-13} アルケニル、 $-B(R^{**})-$ 、 $-Si(R^{**})_2-$ 、 $-S(R^{**})_2-$ 、または $-S(O)-$ であり、z が、1、2、3、または4であり；

R^7 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及びHからなる群から選択され；

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

各 R^M が、H、 C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R'' が、 C_{3-15} アルキル及び C_{3-15} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R^* が、 C_{1-15} アルキル及び C_{2-15} アルケニルからなる群から選択され；

各 R^* が、 C_{1-12} アルキル及び C_{2-12} アルケニルからなる群から独立して選択され；

各 R^{**} が、H、OH、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 $(CH_2)_qOR^*$

、及び $(CH_2)_q OH$ からなる群から独立して選択され；

各 Y が、独立して、 $C_3 - 6$ 炭素環であり；

m が、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択され；

各 q が、1、2、及び3から独立して選択される、前記式 (I-1) の化合物もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0498】

実施形態7. R^2 及び R^3 がそれぞれ、 $C_1 - 14$ アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0499】

実施形態8. R^1 が、 $-R''M'R'$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。 10

【0500】

実施形態9. M' が、 $-C(O)O-$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0501】

実施形態10. R'' が、 $C_3 - 15$ アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0502】

実施形態11. R'' が、 C_5 アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0503】

実施形態12. R' が、 $C_1 - 18$ アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0504】

実施形態13. R^5 、 R^5 、及び R^5 がそれぞれ、H である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0505】

実施形態14. m が、7 である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0506】

実施形態15. l が、5 である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0507】

実施形態16. R^1 が $R''M'R'$ であり、 R' が分岐アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0508】

実施形態17. R^1 が $R''M'R'$ であり、 R'' が分岐アルキルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0509】

実施形態18. M 及び M' がそれぞれ、 $-C(O)O-$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0510】

実施形態19. R^4 が、 $-(CH_2)_n Q$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。 40

【0511】

実施形態20. Q が、 $NC(R) = R^{11}$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0512】

実施形態21. Q が、 $NC(=NR^{15})R^{11}$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0513】

実施形態22. R^{11} が、複素環である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0514】

20

30

40

50

実施形態 23. R^{11} が、1つまたは2つの R^{13} でさらに置換される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0515】

実施形態 24. R^{13} が、オキソ、 NH_2 、または C_{1-6} アルキルアミノである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0516】

実施形態 25. R^{11} が、イミダゾール、イミダゾール-2,5-ジオン、1,2,5-オキサジアゾール、N-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン、及び1,2,5-オキサジアゾール-3-アミンから選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0517】

実施形態 26. Q が、 $NRC(C(O)NR^{14}R^{14})_2$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

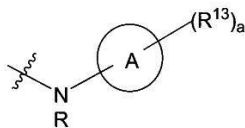
【0518】

実施形態 27. Q が、 $-NRC(O)(CH_2)_pC(O)NR^{14}R^{14}$ である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0519】

実施形態 28. Q が、

【化177】



である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0520】

実施形態 29. A が、フェニルである、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0521】

実施形態 30. A が、複素環である、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0522】

実施形態 31. A が、1,2,5-チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、1,2-ジヒドロピリダジン、1,2,4-トリアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピラゾール、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、及び2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾールから選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

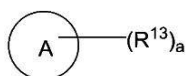
【0523】

実施形態 32. A が、7-Hプリン、9-Hプリン、インドール、及びインダゾールから選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0524】

実施形態 33.

【化178】



が、1,2,5-チアジアゾール1-オキシド、1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド、1H-ピロール-2,5-ジオン、1,2-ジヒドロピリダジン-3,6-ジオン、イミダゾリジン-2,5-ジオン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾール-2,5-ジオン、ピリミジン-2,4,6-トリオン、ピリミジン-2-オン、ピリミジン-4-オン、ピリミジン-2,4-ジオン、ピリミジ

10

20

30

40

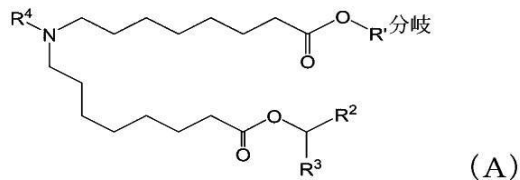
50

ン-2, 4, 6-トリオン、ピリジン-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン、ピリダジン-3, 6-ジオン、1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン、及びイミダゾール-2, 5-ジオンから選択され、それぞれ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、またはハロから選択される1つまたは複数の基で任意に置換されている、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0525】

実施形態34. 式(A) :

【化179】

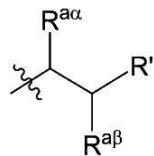


10

の化合物もしくはそのN-オキシド、またはその塩もしくは異性体であって、式中 :

R^{分岐}が、

【化180】



20

であり ;

【化181】



が、結合点を示し ;

式中、R^{aα}及びR^{aβ}がそれぞれ、H及びC₁₋₂アルキルからなる群から独立して選択され、R^{aα}及びR^{aβ}のうちの少なくとも1つが、C₁またはC₂アルキルであり ;

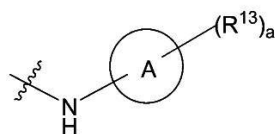
R'が、C₁₋₁₈アルキル及びC₂₋₁₈アルケニルからなる群から選択され ;

R²及びR³がそれぞれ、C₁₋₁₄アルキル及びC₂₋₁₄アルケニルからなる群から独立して選択され ;

R⁴が、-(CH₂)_nQであり、nが、1、2、3、4、及び5から選択され、Qが、-NR(S(O)(NR))R^{SX}、-NRS(O)₂NRR^{SX}、-NRC(S)R^{SX}、-NRC(O)R^{SX}、-NRP(O)(OR^{P'})R^P、-NRS(O)₂R^{SX}、-NC(R)=R¹¹、-NC(=NR¹⁵)R¹¹、-NRC(C(O)NR¹⁴R¹⁴)₂、-NRC(O)(CH₂)_pC(O)NR¹⁴R¹⁴、-NC(R)=NS(O)₂R^{SX}、-S(O)₂NRR^{SX}、及び

40

【化182】



から選択され、Aが、N、O及びSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3~14員複素環であり ; pが、0、1、2、3、または4であり ; aが、1、2、3、4、または5であり ;

50

【化 183】



が、結合点を示し；

各 R が、 H 及び C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{SX1} が、 C_{3-8} 炭素環、 N 、 O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する 3～14 員複素環、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)_2(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)NR^{SX1}$ 、 $(CH_2)_{p1}S(O)_2NR^{SX1}$ 、及び $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ から選択され、前記炭素環及び複素環が、 OH 、オキソ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

R^P 及び $R^{P'}$ がそれぞれ、 H 、 G_{1-3} アルキル、及び C_{2-3} アルケニルから独立して選択され；

R^{SX1} が、 C_{1-3} アルキル、 $NR^{14}R^{14'}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 G_{3-8} 炭素環、ならびに N 、 O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する 3～14 員複素環から選択され、前記炭素環及び複素環がそれぞれ、オキソ、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $(C_{1-3}$ アルコキシ) - C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - $(C_{1-6}$ アルキル) アミノ、及び NH_2 から選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

R^{11} が、 C_{3-6} 炭素環ならびに N 、 O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する 3～14 員複素環からなる群から選択され、前記炭素環及び複素環がそれぞれ、1 つまたは複数の R^{13} で任意に置換され；

各 R^{13} が、 OH 、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - $(C_{1-6}$ アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 CN 、及び NO_2 からなる群から独立して選択され； C_{1-6} アルキル及び C_{2-6} アルケニルが、 C_{1-6} アルコキシで任意に置換され；

R^{14} 及び $R^{14'}$ がそれぞれ、 H 、 OH 、 G_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{15} が、 H または OH であり；

p_1 が、1、2、3、4、及び 5 から選択され；

p_2 が、1、2、3、4、及び 5 から選択される、前記式 (A) の化合物もしくはその N -オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0526】

実施形態 35. $R^{a\alpha}$ が H であり、 $R^{a\beta}$ が C_1 または C_2 アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0527】

実施形態 36. $R^{a\alpha}$ が C_1 または C_2 アルキルであり、 $R^{a\beta}$ が H である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0528】

実施形態 37. Q が、 $-NR(S(O)(NR))R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0529】

実施形態 38. Q が、 $-NRS(O)_2NRR^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0530】

実施形態 39. Q が、 $-NRC(S)R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0531】

10

20

30

40

50

実施形態 40. Q が、 $-NRC(O)R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0532】

実施形態 41. Q が、 $-NRS(O)_2R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0533】

実施形態 42. Q が、 $-NC(R)=NS(O)_2R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0534】

実施形態 43. R^{SX} が、 C_{3-8} 炭素環、 N 、 O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する 3 ~ 14 員複素環、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルから選択され、前記炭素環及び複素環が、 OH 、オキソ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0535】

実施形態 44. R^{SX} が、非置換 C_{3-8} 炭素環、 N 、 O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する非置換 3 ~ 14 員複素環、 C_{1-6} アルキル、及び C_{2-6} アルケニルから選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0536】

実施形態 45. R^{SX} が、 $(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0537】

実施形態 46. R^{SX} が、 $(CH_2)_{p1}S(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0538】

実施形態 47. R^{SX} が、 $(CH_2)_pS(O)NR^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0539】

実施形態 48. R^{SX} が、 $(CH_2)_pS(O)_2NR^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0540】

実施形態 49. R^{SX} が、 $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0541】

実施形態 50. R^{SX1} が、 $NR^{14}R^{14'}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0542】

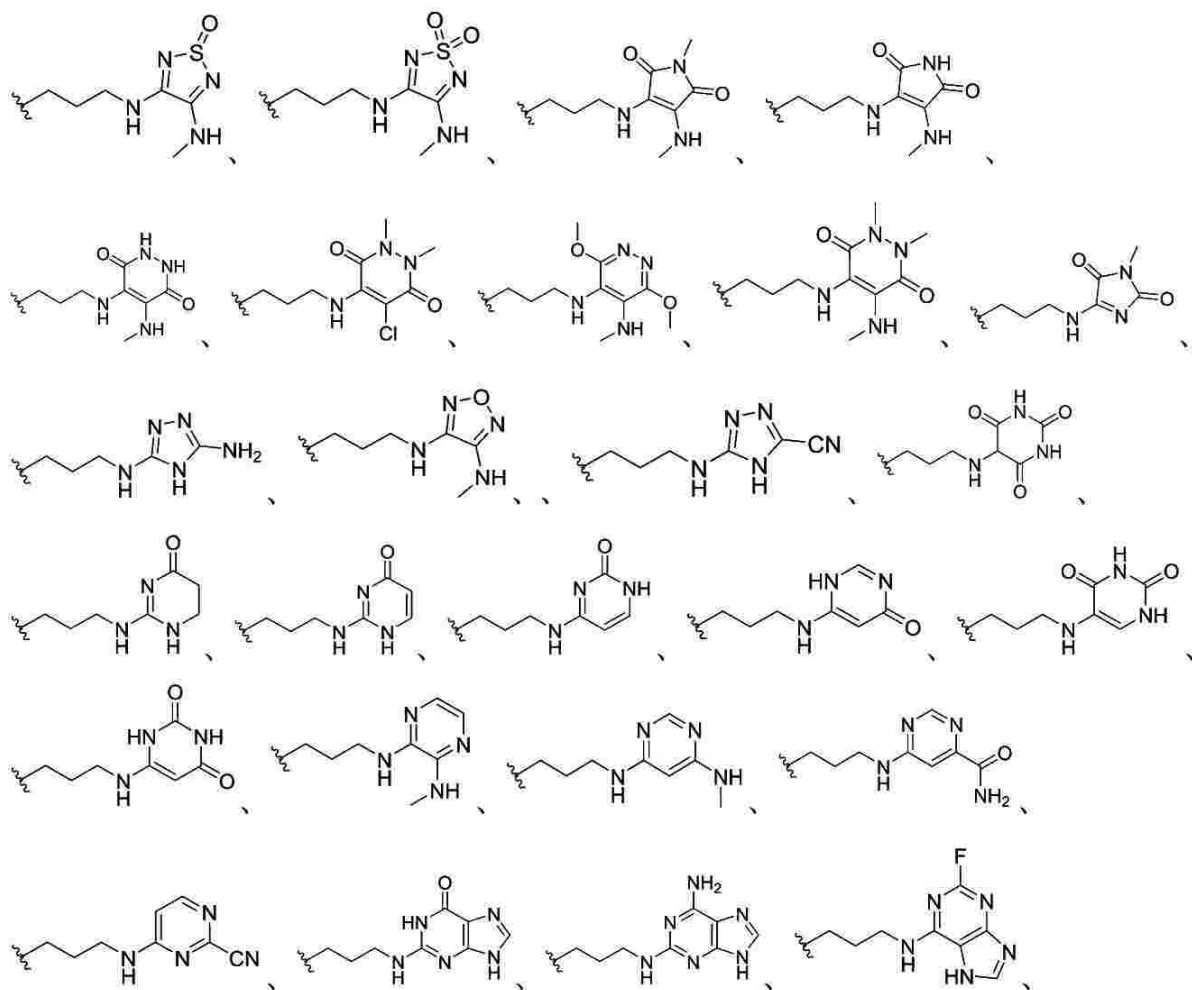
実施形態 51. R^{SX1} が、 $C(O)NR^{14}R^{14'}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0543】

40

実施形態 52. R^4 が、

【化 1 8 4 - 1】



10

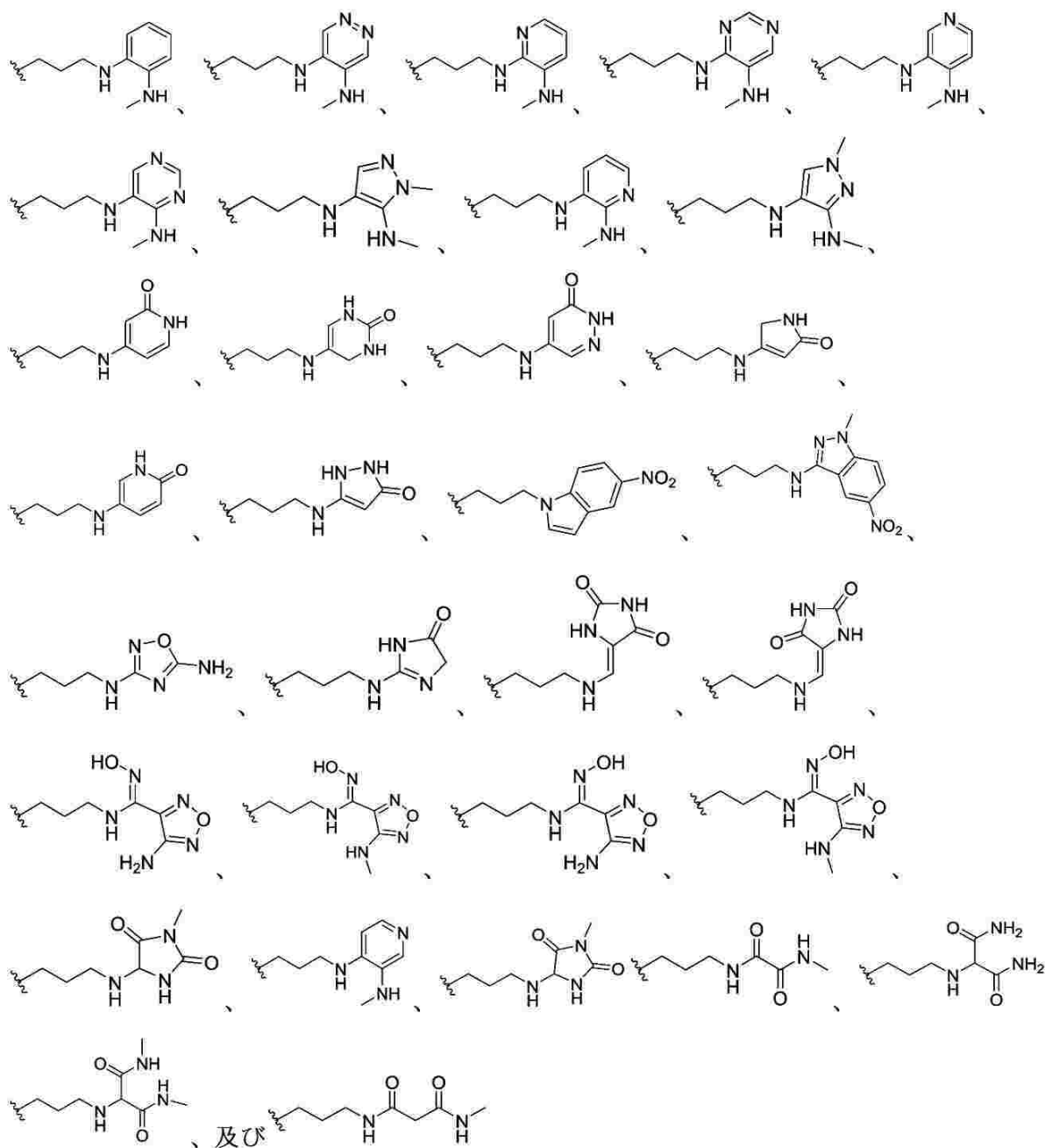
20

30

40

50

【化 1 8 4 - 2】



から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物。

【0 5 4 4】

実施形態53. R⁴が、

10

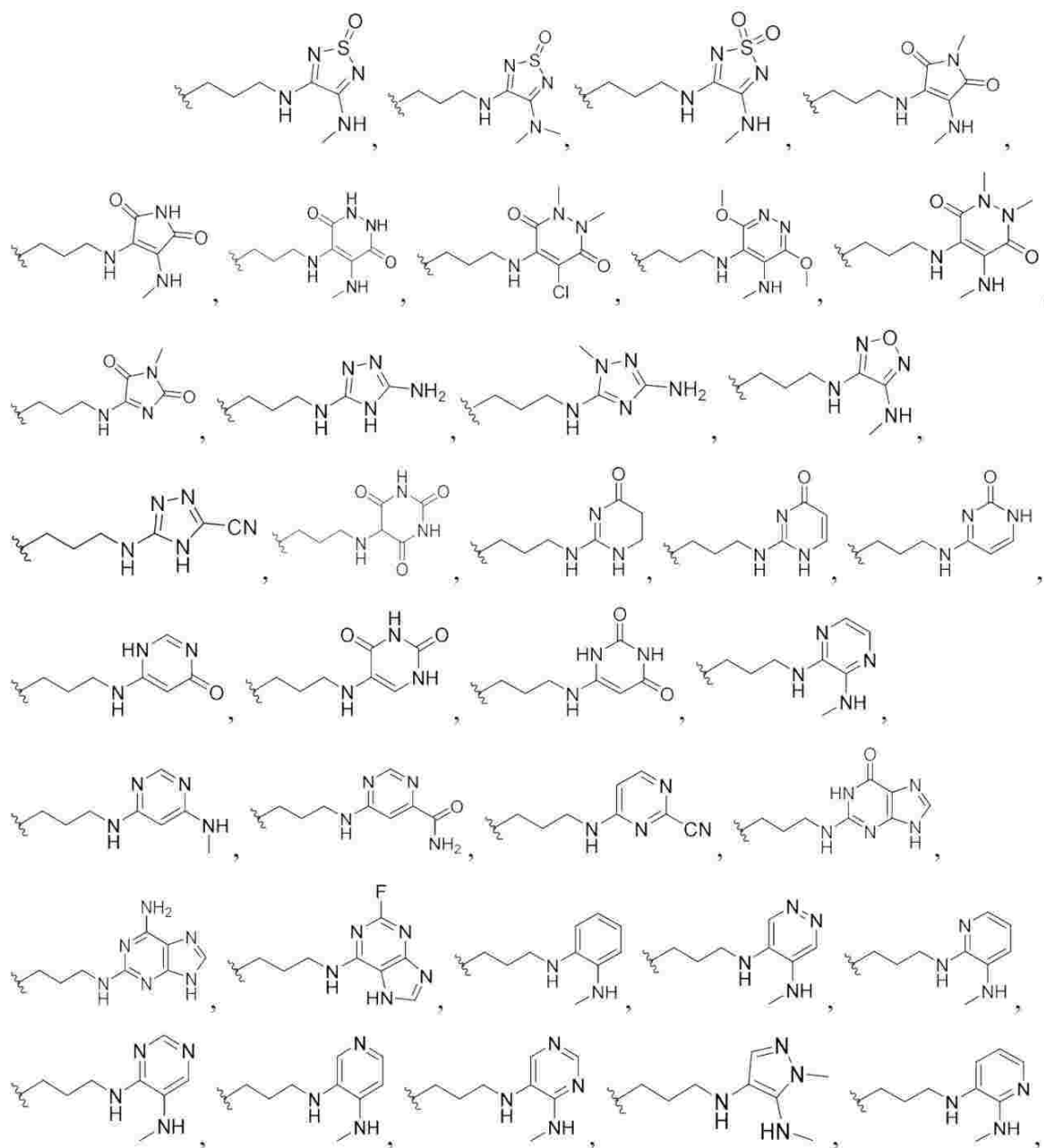
20

30

40

50

【化 1 8 5 - 1】



10

20

30

40

50

【化 1 8 5 - 2】



【化 1 8 5 - 3】



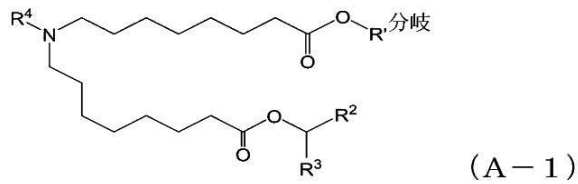
, 及び

から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0545】

実施形態 54. 式 (A-1) :

【化186】



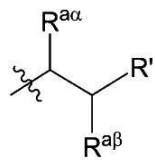
10

の化合物もしくはその N-オキシド、

またはその塩もしくは異性体であって、式中 :

R 分岐が、

【化187】



20

であり ;

【化188】



が、結合点を示し ;

式中、R^{aα}及びR^{aβ}がそれぞれ、H及びC₁₋₂アルキルからなる群から独立して選択され、R^{aα}及びR^{aβ}のうちの少なくとも1つが、C₁またはC₂アルキルであり ;

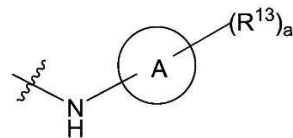
R'が、C₁₋₁₈アルキル及びC₂₋₁₈アルケニルからなる群から選択され ;

R²及びR³がそれぞれ、C₁₋₁₄アルキル及びC₂₋₁₄アルケニルからなる群から独立して選択され ;

30

R⁴が、-(CH₂)_nQであり、nが、1、2、3、4、及び5から独立して選択され、Qが、NRS(O)₂R^{SX}及び

【化189】



から選択され、Aが、N、O及びSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3~14員複素環であり ; aが、1、2、3、または4であり ;

40

【化190】



が、結合点を示し ;

Rが、H及びC₁₋₃アルキルから選択され ;

R^{SX}が、C₃₋₈炭素環、N、O及びSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する3~14員複素環、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、(C₁₋₃アルコキシ)C₁₋₃アルキル、(CH₂)_{p1}O(CH₂)_{p2}R^{SX1}、及び(CH₂)_{p1}R^S

50

X^1 から選択され、前記炭素環及び複素環が、オキソ、 C_1-6 アルキル、及び (C_1-3 アルコキシ) C_1-3 アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

R^{SX^1} が、 $C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 C_3-8 炭素環、ならびに N、O 及び S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含有する 3 ~ 14 員複素環から選択され、前記炭素環及び複素環がそれぞれ、オキソ、ハロ、 C_1-3 アルキル、(C_1-3 アルコキシ) C_1-3 アルキル、 C_1-6 アルキルアミノ、ジ- (C_1-6 アルキル) アミノ、及び NH_2 から選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

各 R^{13} が、OH、オキソ、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_1-6 アルキルアミノ、ジ- (C_1-6 アルキル) アミノ、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、CN、及び NO_2 からなる群から選択され；

R^{14} 及び $R^{14'}$ がそれぞれ、H 及び C_1-6 アルキルからなる群から独立して選択され；

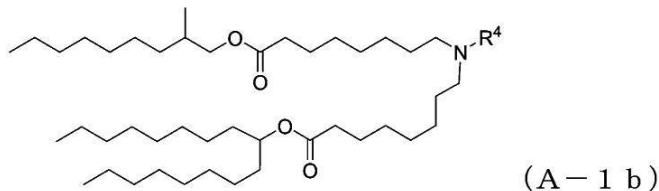
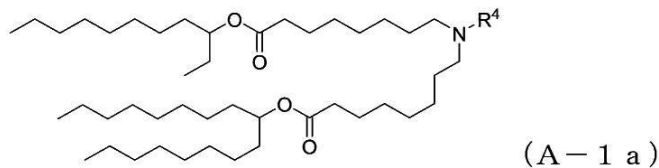
p_1 が、1、2、3、4、及び 5 から選択され；ならびに

p_2 が、1、2、3、4、及び 5 から選択される、前記式 (A-1) の化合物もしくはその N-オキシド、またはその塩もしくは異性体。

【0546】

実施形態 55. 以下の構造：

【化191】



のうちの 1 つを有する、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0547】

実施形態 56. n が、3 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0548】

実施形態 57. Q が、 $NRS(O)_2R^{SX}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0549】

実施形態 58. R が、H である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0550】

実施形態 59. R^{SX} が、エチル、プロピル、またはブチルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0551】

実施形態 60. R^{SX} が、 C_3-6 炭素環及び C_1-3 アルキルから選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0552】

実施形態 61. R^{SX} が、エチルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0553】

実施形態 62. R^{SX} が、 C_2-6 アルケニルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0554】

10

20

30

40

50

実施形態 63. R^{SX} が、シクロプロピルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0555】

実施形態 64. R^{SX} が、 $(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{p2}R^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0556】

実施形態 65. R^{SX1} が、 C_{1-3} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0557】

実施形態 66. R^{SX} が、 $(CH_2)_{p1}R^{SX1}$ である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0558】

実施形態 67. p_1 が 1 であり、 R^{SX1} が C_{3-8} 炭素環または 3 ~ 14 員複素環である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0559】

実施形態 68. p_1 が 1 であり、 R^{SX1} が 6 員ヘテロシクロアルキル、5 員ヘテロアリール、またはフェニルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0560】

実施形態 69. R^{SX1} が、5 員ヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

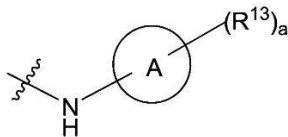
【0561】

実施形態 70. R^{SX1} が、オキサズロールまたはイソオキサゾールである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0562】

実施形態 71. Q が、

【化192】



30

である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0563】

実施形態 72. A が、5 員ヘテロアリールである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0564】

実施形態 73. A が、チアジアゾールである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0565】

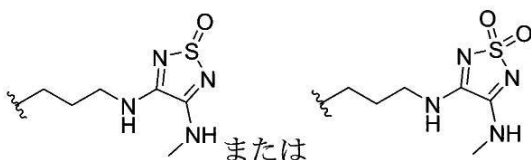
実施形態 74. 各 R^{13} が、オキソ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジー (C_{1-6} アルキル) アミノ、及び NH_2 からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0566】

実施形態 75. R^4 が、

【化193】



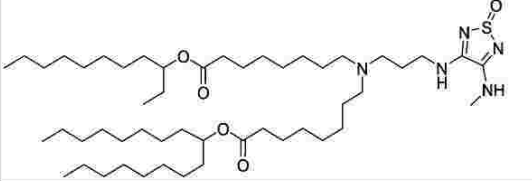
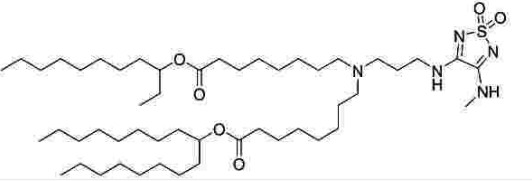
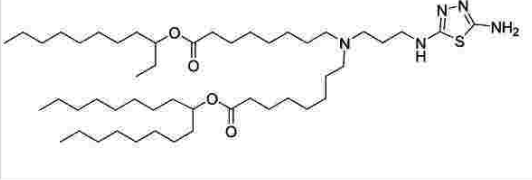
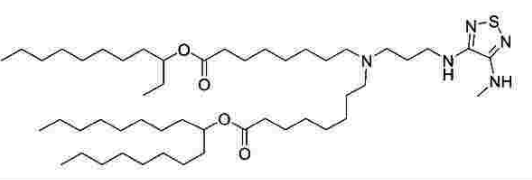
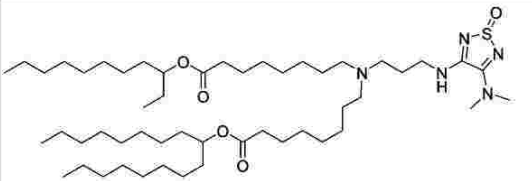
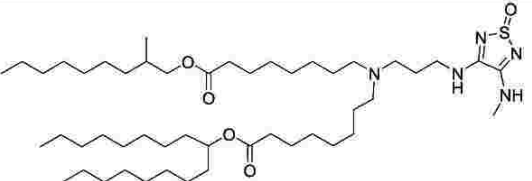
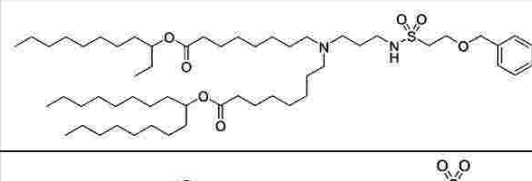
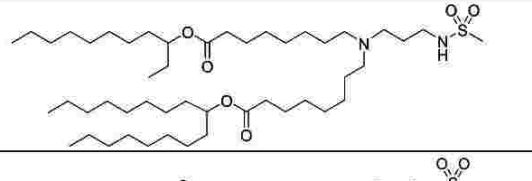
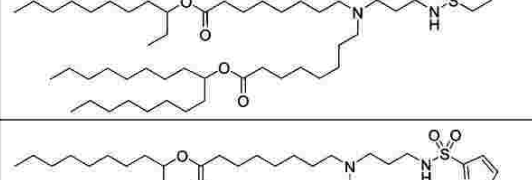
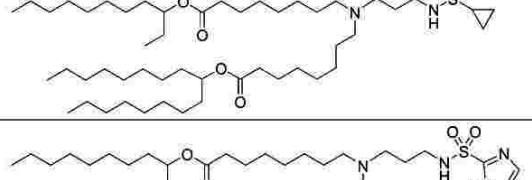
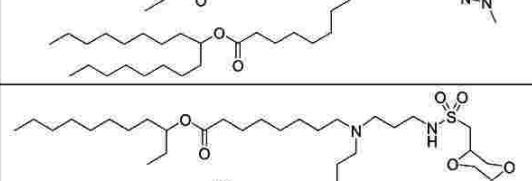
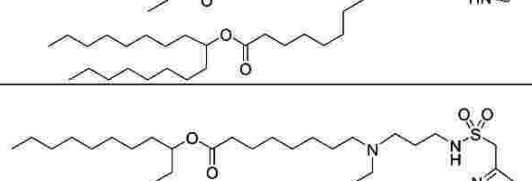
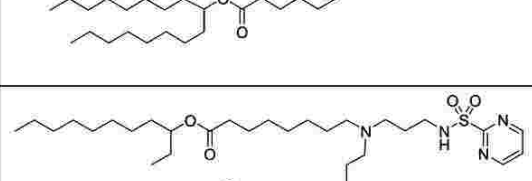
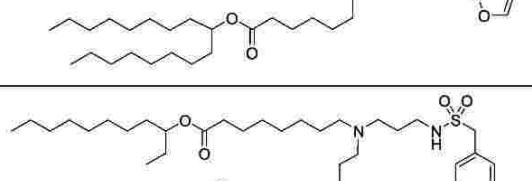
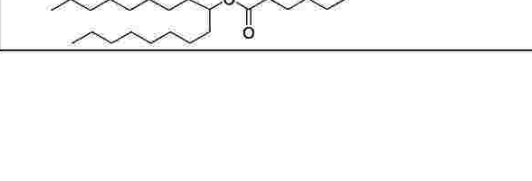
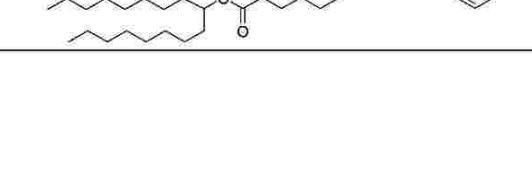
50

である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物。

【０５６７】

実施形態７６．以下：

【表１１－１】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

10

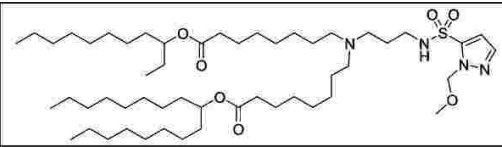
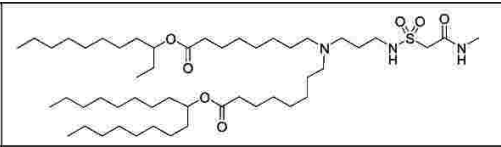
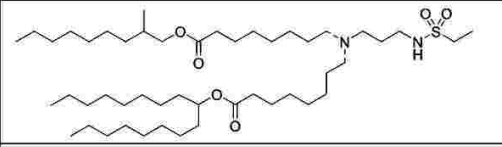
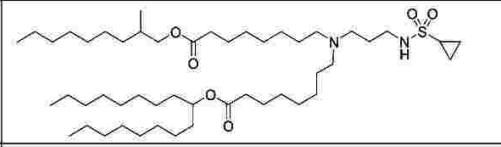
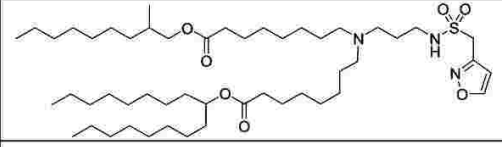
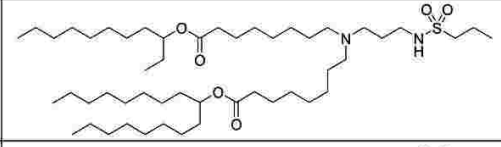
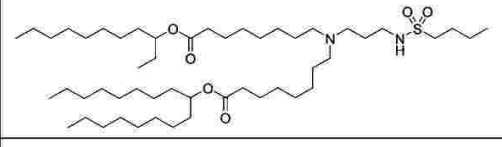
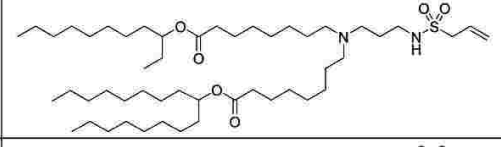
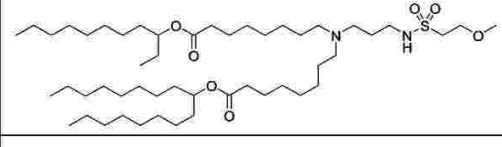
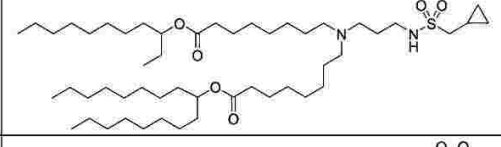
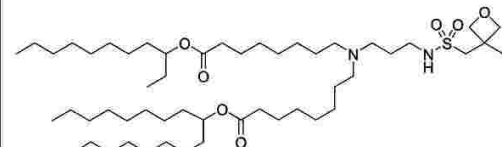
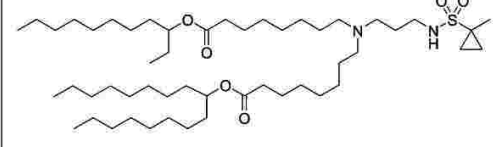
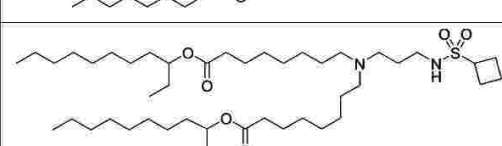
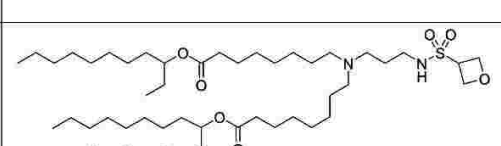
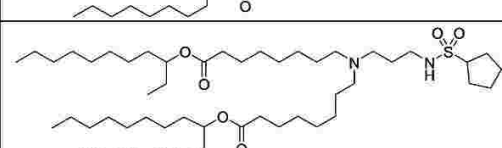
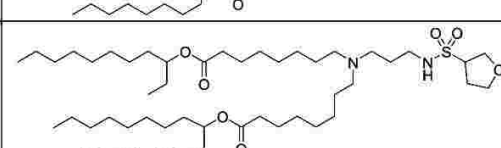
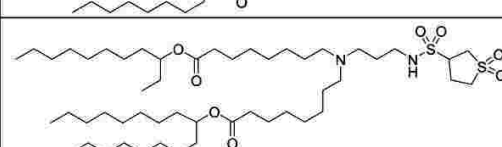
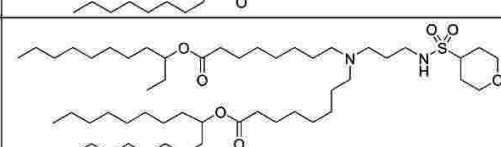
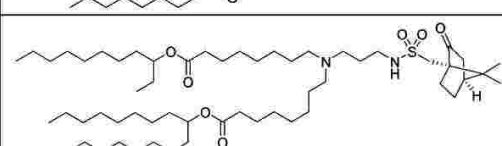
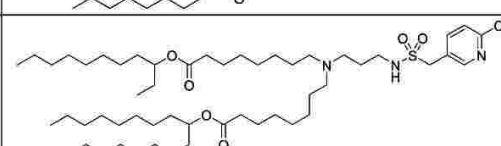
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

10

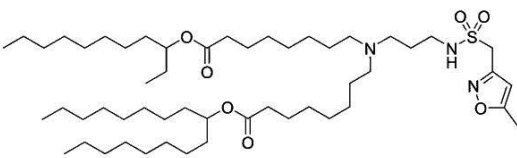
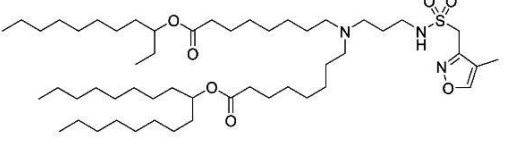
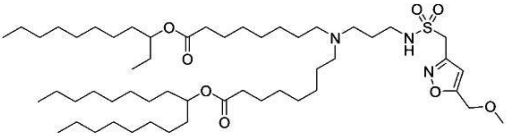
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

10

から選択される化合物。

【 0 5 6 8】

実施形態 7 7 . 以下：

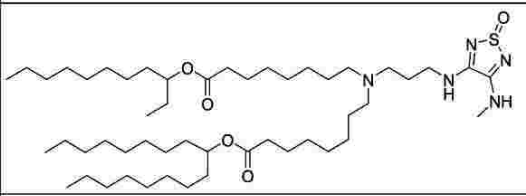
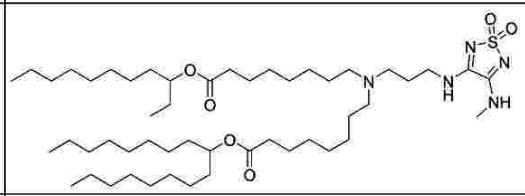
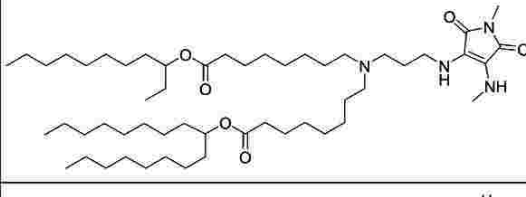
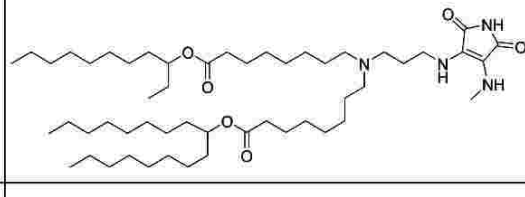
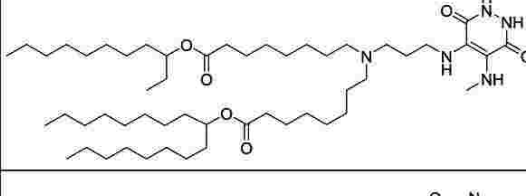
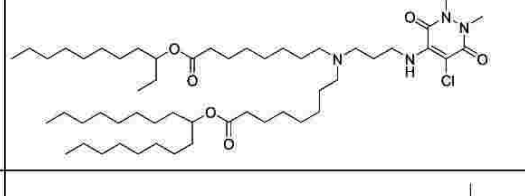
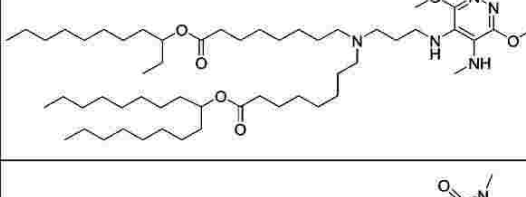
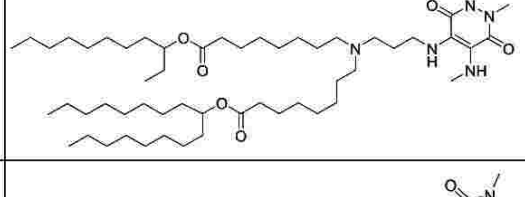
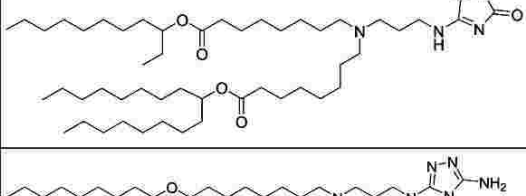
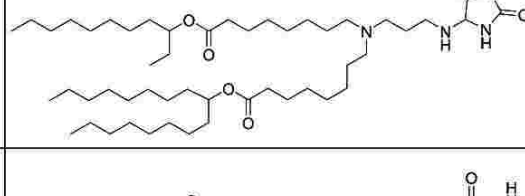
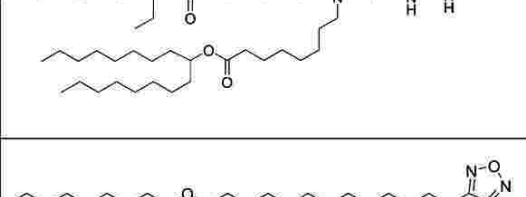
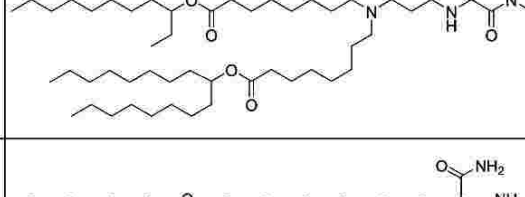
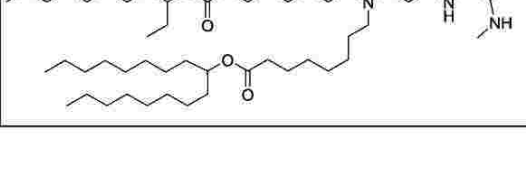
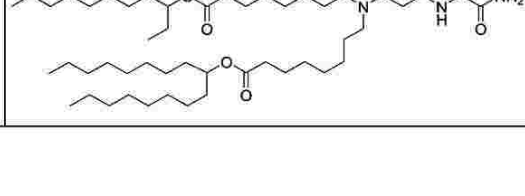
20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

Cpd	構造	Cpd	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

10

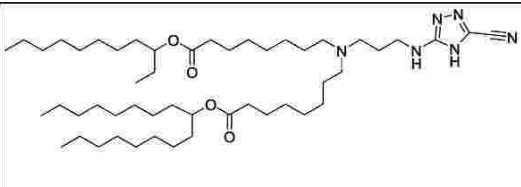
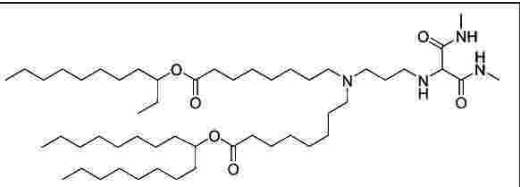
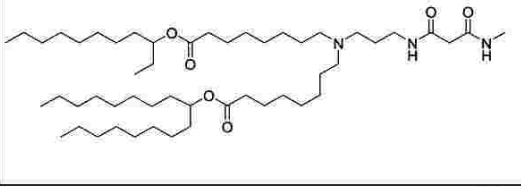
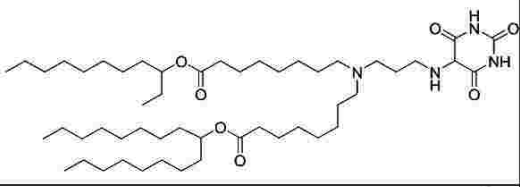
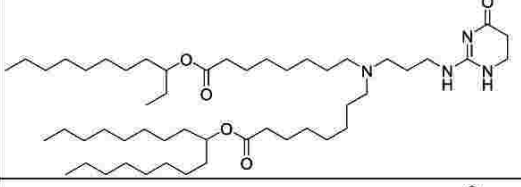
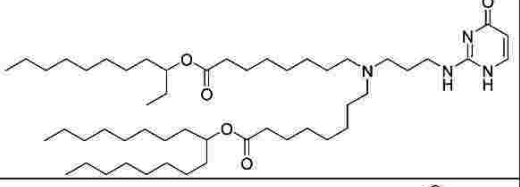
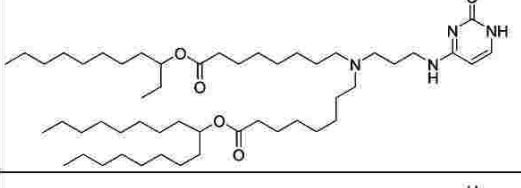
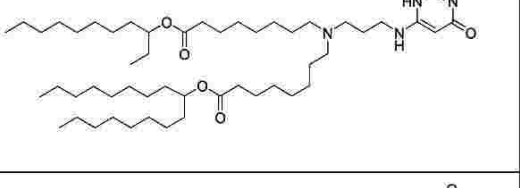
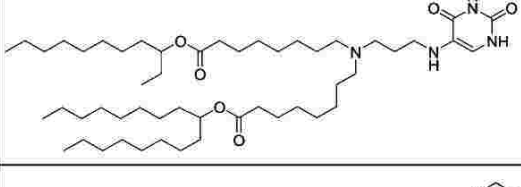
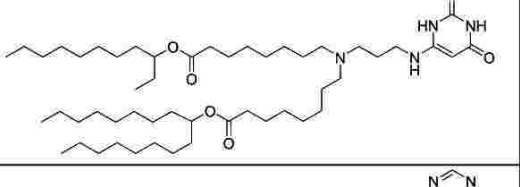
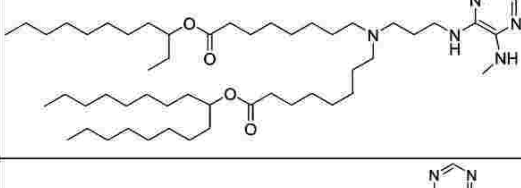
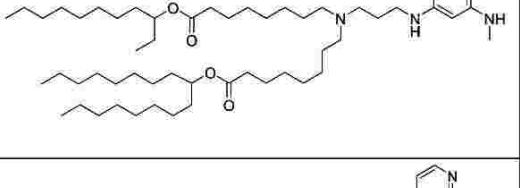
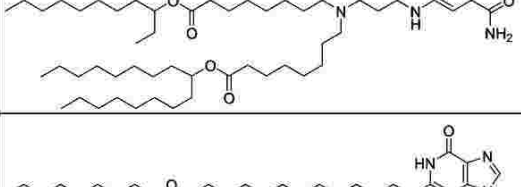
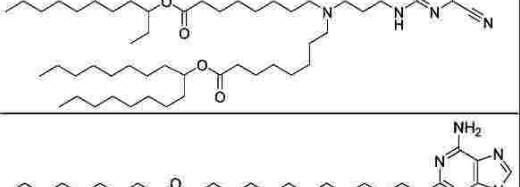
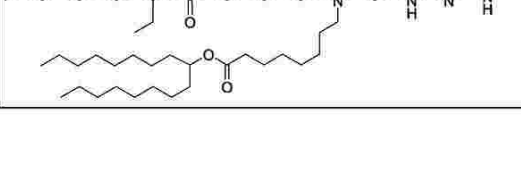
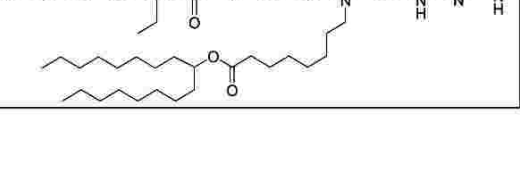
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

10

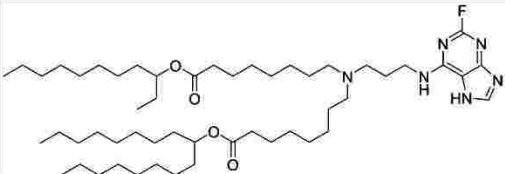
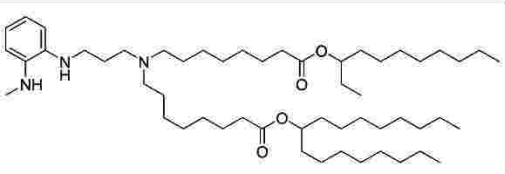
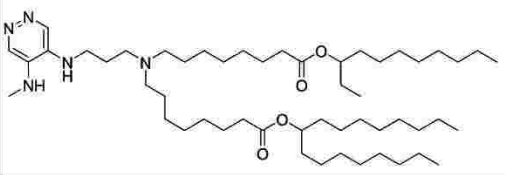
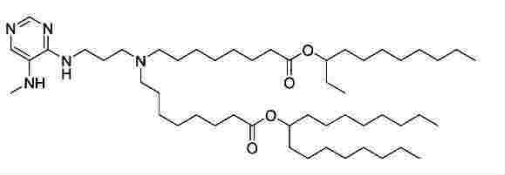
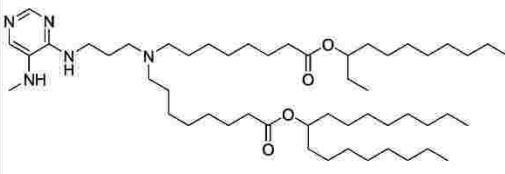
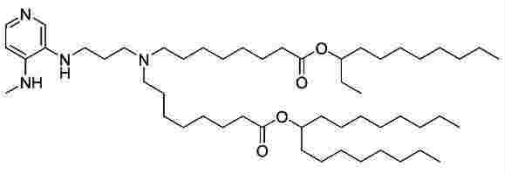
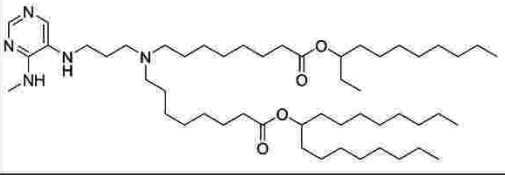
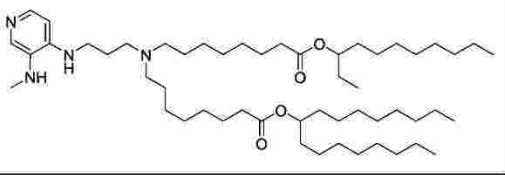
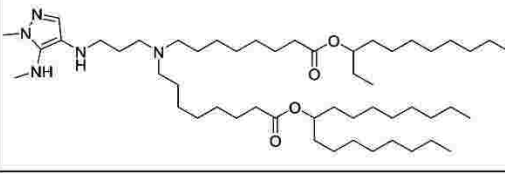
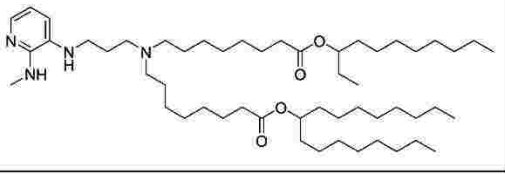
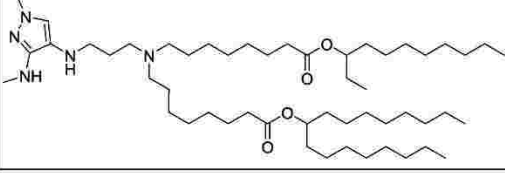
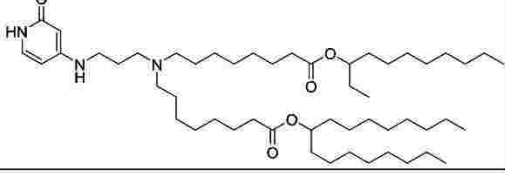
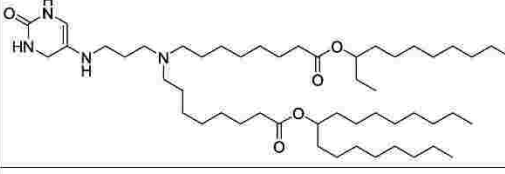
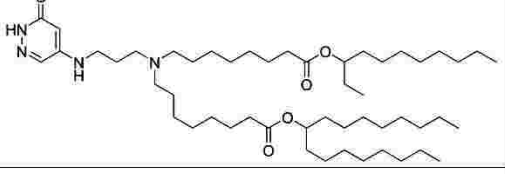
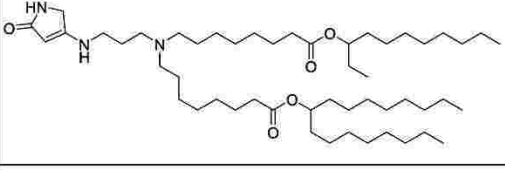
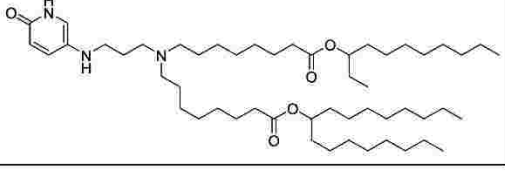
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57			

から選択される化合物。

【 0 5 6 9 】

実施形態 7 8 . 以下：

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	

10

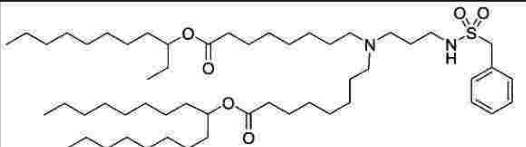
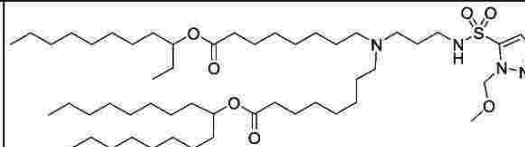
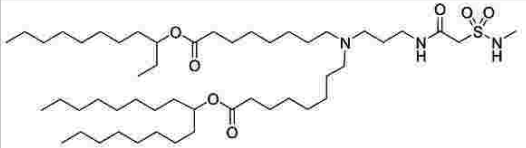
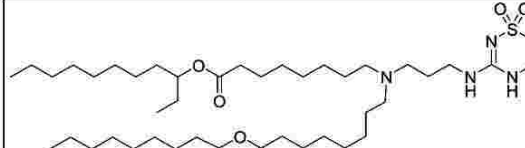
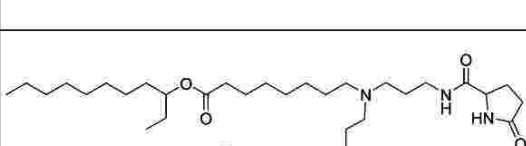
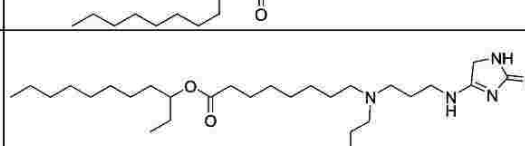
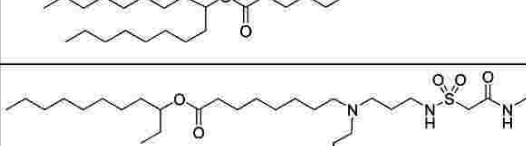
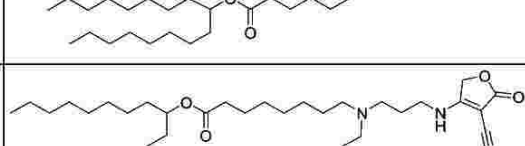
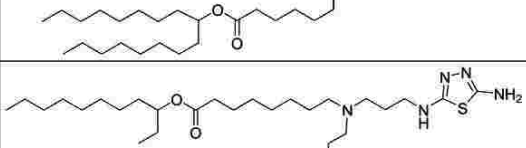
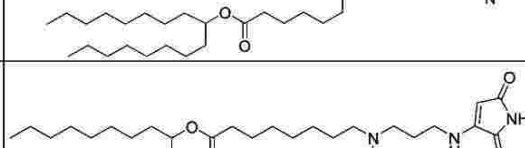
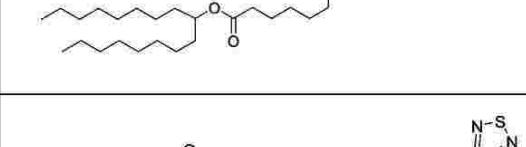
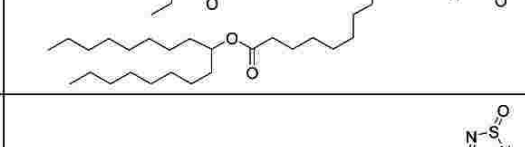
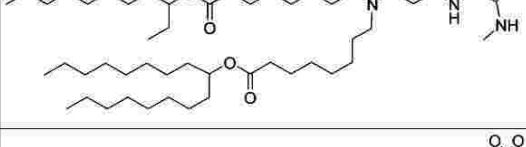
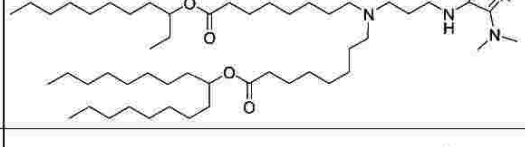
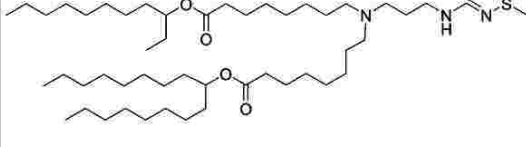
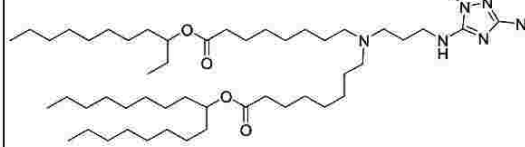
20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

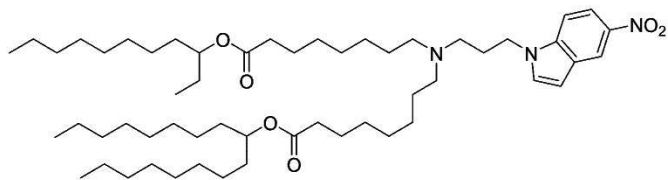
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119			

から選択される化合物。

【 0 5 7 0】

実施形態 7 9 . 以下の構造 :

【化 1 9 4】

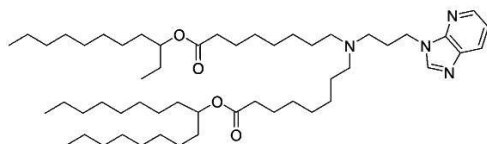


を有する化合物。

【 0 5 7 1】

実施形態 8 0 . 以下の構造

【化 1 9 5】



を有する化合物。

【0572】

実施形態81．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む、空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0573】

実施形態82．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、PEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む、搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0574】

実施形態83．約40％～約60％の量で前記化合物を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

10

【0575】

実施形態84．約0％～約20％の量で前記リン脂質を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0576】

実施形態85．約30％～約50％の量で前記構造脂質を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0577】

実施形態86．約0％～約5％の量で前記PEG脂質を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

20

【0578】

実施形態87．約40モル％～約60モル％の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、約0モル％～約20モル％のリン脂質、約30モル％～約50モル％の構造脂質、及び約0モル％～約5モル％のPEG脂質を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0579】

実施形態88．約30モル％～約60モル％の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、約0モル％～約30モル％のリン脂質、約18.5モル％～約48.5モル％の構造脂質、及び約0モル％～約10モル％のPEG脂質を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

30

【0580】

実施形態89．前記1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドである、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0581】

実施形態90．前記1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、核酸である、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0582】

実施形態91．前記1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、リボ核酸（RNA）及びデオキシリボ核酸（DNA）からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

40

【0583】

実施形態92．前記DNAが、二本鎖DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、部分二本鎖DNA、三本鎖DNA、及び部分三本鎖DNAからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0584】

実施形態93．前記DNAが、環状DNA、線状DNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0585】

実施形態94．前記1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、プラスミド発現ベクター、ウイルス発現ベクター、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実

50

施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0586】

実施形態95. 前記1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤が、RNAである、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0587】

実施形態96. 前記RNAが、一本鎖RNA、二本鎖RNA (dsRNA)、部分二本鎖RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0588】

実施形態97. 前記RNAが、環状RNA、線状RNA、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

10

【0589】

実施形態98. 前記RNAが、短い干渉RNA (siRNA)、非対称干渉RNA (aiRNA)、RNA干渉 (RNAi) 分子、マイクロRNA (miRNA)、アンタゴミル、アンチセンスRNA、リボザイム、ダイサー基質RNA (dsRNA)、低分子ヘアピンRNA (shRNA)、メッセンジャーRNA (mRNA)、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0590】

実施形態99. 前記RNAが、mRNAである、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

20

【0591】

実施形態100. 前記mRNAが、修飾mRNA (mmRNA) である、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0592】

実施形態101. 前記mRNAが、マイクロRNA結合部位 (miR結合部位) を組み込む、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0593】

実施形態102. 前記mRNAが、ステムループ、連鎖終結ヌクレオシド、ポリA配列、ポリアデニル化シグナル、及び／または5'キャップ構造のうちの1つまたは複数を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

30

【0594】

実施形態103. 前記リン脂質が、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DLPC)、1, 2-ジミリストイル-s n-グリセロ-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジウンデカノイル-s n-グリセロ-ホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオ-オクタデセニル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 ジエテルPC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (OChemSPC)、1-ヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル

40

50

－sn－グリセロ－3－ホスホ－rac－（1－グリセロール）ナトリウム塩（DOPG）、スフィンゴミエリン、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0595】

実施形態104．前記リン脂質が、1，2－ジステアロイル－sn－グリセロ－3－ホスホコリン（DSPC）である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

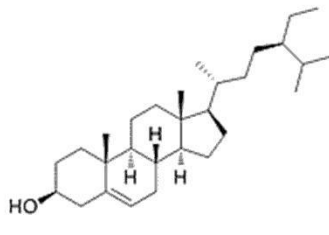
【0596】

実施形態105．前記構造脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、ウルソール酸、アルファートコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0597】

実施形態106．前記構造脂質が、

【化196】



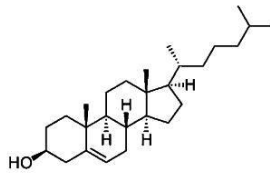
(SL-1)

またはその塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0598】

実施形態107．前記構造脂質が、コレステロール：

【化197】



またはその塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0599】

実施形態108．前記PEG脂質が、PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール、及びPEG修飾ジアルキルグリセロール、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0600】

実施形態109．前記PEG脂質が、1，2－ジミリスチル－sn－グリセロールメトキシポリエチレングリコール（PEG-DMG）、1，2－ジステアロイル－sn－グリセロ－3－ホスホエタノールアミン－N－[アミノ（ポリエチレングリコール）]（PEG-DSPE）、PEG－ジステリルグリセロール（PEG-DSG）、PEG－ジパルメトレイル、PEG－ジオレイル、PEG－ジステアリル、PEG－ジアシルグリカミド（PEG-DAG）、PEG－ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（PEG-DPPE）、またはPEG－1，2－ジミリスチルオキシルプロピル－3－アミン（PEG-c-DMA）からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

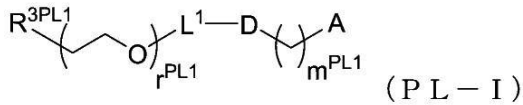
【0601】

実施形態110．前記PEG脂質が、PEG-DMGである、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0602】

実施形態111．前記PEG脂質が、式(PL-I)：

【化198】



10

の化合物、またはその塩であり、式中：

$\text{R}^{3\text{PL}1}$ が、 $-\text{OR}^{\text{OPL}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{OPL}1}$ が、水素、任意に置換されるアルキル、または酸素保護基であり；

$r^{\text{PL}1}$ が、端点を含む、1～100間の整数であり；

L^1 が、任意に置換される C_{1-10} アルキレンであり、前記任意に置換される C_{1-10} アルキレンの少なくとも1つのメチレンが、任意に置換されるカルボシクリレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、 O 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、または $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ で独立して置き換えられ；

20

D が、クリックケミストリーによって得られる部分、または生理学的条件下で切断可能な部分であり、

$m^{\text{PL}1}$ が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

A が、式：

【化199】



30

のものであり；

L^2 の各事例が、独立して、結合または任意に置換される C_{1-6} アルキレンであり、前記任意に置換される C_{1-6} アルキレンの1つのメチレン単位は、 O 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、または $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ で任意に置き換えられ；

$\text{R}^{2\text{SL}}$ の各事例が、独立して、任意に置換される C_{1-30} アルキル、任意に置換される C_{1-30} アルケニル、または任意に置換される C_{1-30} アルキニルであり；任意に、 $\text{R}^{2\text{SL}}$ の1つまたは複数のメチレン単位が、任意に置換されるカルボシクリレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 O 、 S 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{S}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPL}1})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPL}1})$ 、 $-\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{NPL}1})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{NR}^{\text{NPL}1}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{OS}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{NPL}1})\text{S}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 N

40

50

(R^{NPL1}) $S(O)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $N(R^{NPL1})S(O)_2N(R^{NPL1})$ 、 $OS(O)_2N(R^{NPL1})$ 、または $N(R^{NPL1})S(O)_2O$ で独立して置き換えられ；

R^{NPL1} の各事例が、独立して、水素、任意に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

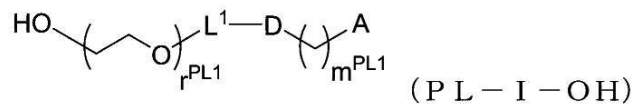
環Bが、任意に置換されるカルボシクリル、任意に置換されるヘテロシクリル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるヘテロアリールであり；

p^{SL} が、1または2である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0603】

実施形態112．前記PEG脂質が、式(PL-I-OH)：

【化200】

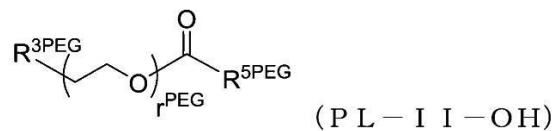


の化合物、またはその塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0604】

実施形態113．前記PEG脂質が、式(PL-II-OH)：

【化201】



の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中：

R^{3PEG} が、 $-OR^O$ であり；

R^O が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは酸素保護基であり；

r^{PEG} が、1～100間の整数であり；

R^{5PEG} が、 C_{10-40} アルキル、 C_{10-40} アルケニル、または C_{10-40} アルキニルであり；任意に、 R^{5PEG} の1つまたは複数のメチレン基が、 C_{3-10} カルボシクリレン、4～10員ヘテロシクリレン、 C_{6-10} アリーレン、4～10員ヘテロアリーレン、 $-N(R^{NPEG})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^{NPEG})-$ 、 $-C(=NR^{NPEG})N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(=NR^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(=NR^{NPEG})N(R^{NPEG})-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^{NPEG})-$ 、 $-NR^{NPEG}C(S)-$ 、 $-NR^{NPEG}C(S)N(R^{NPEG})-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-OS(O)N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、 $-N(R^{NPEG})S(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、 $-OS(O)_2N(R^{NPEG})-$ 、または $-N(R^{NPEG})S(O)_2O-$ で独立して置き換えられ；

R^{NPEG} の各事例が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0605】

実施形態 114. 式 (PL-I I-OH) の PEG 脂質において、 r が、40～50 間の整数である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0606】

実施形態 115. 式 (PL-I I-OH) の PEG 脂質において、 r が 45 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0607】

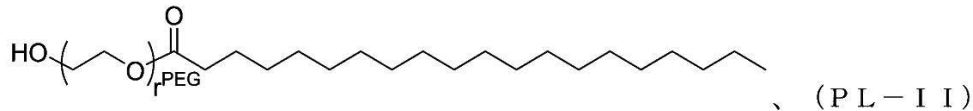
実施形態 116. 式 (PL-I I-OH) の PEG 脂質において、 R^5 が、 C_{17} アルキルである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0608】

実施形態 117. 前記 PEG 脂質が、式 (PL-I I) :

10

【化 202】



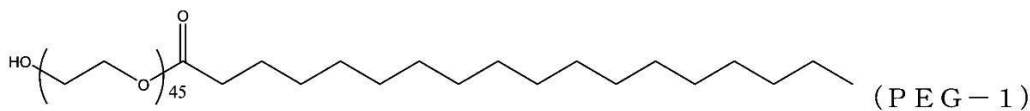
の化合物であり、式中、 r^{PEG} が、1～100 間の整数である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0609】

実施形態 118. 前記 PEG 脂質が、式 (PEG-1) :

20

【化 203】



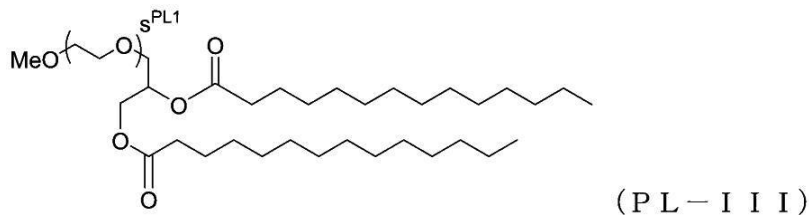
の化合物である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0610】

実施形態 119. 前記 PEG 脂質が、式 (PL-I I I) :

30

【化 204】



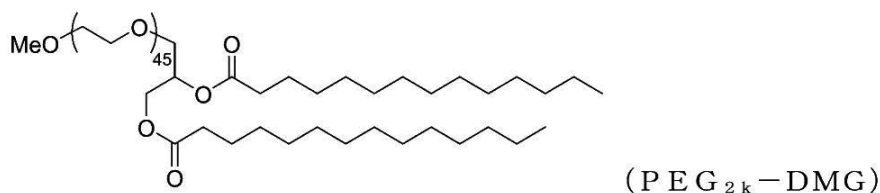
の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、 s^{PL1} が、1～100 間の整数である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

【0611】

40

実施形態 120. 前記 PEG 脂質が、以下の式 :

【化 205】



の化合物である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の空の LNP または搭載 LNP。

50

【0612】

実施形態121. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールである、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0613】

実施形態122. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0614】

実施形態123. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0615】

実施形態124. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0616】

実施形態125. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0617】

実施形態126. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0618】

実施形態127. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質を含む空の脂質ナノ粒子（空のLNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記空の脂質ナノ粒子（空のLNP）。

【0619】

実施形態128. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールである、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0620】

実施形態129. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0621】

実施形態130. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0622】

実施形態131. 先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、

10

20

30

40

50

及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0623】

実施形態132．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

【0624】

実施形態133．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG_{2k}-DMGである、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

10

【0625】

実施形態134．先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、リン脂質、構造脂質、及びPEG脂質、ならびに1つまたは複数の治療剤及び／または予防剤を含む搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）であって、前記リン脂質がDSPCであり、前記構造脂質がコレステロールであり、前記PEG脂質がPEG-1である、前記搭載脂質ナノ粒子（搭載LNP）。

20

【0626】

実施形態135．約0%～約20%の量でDSPCを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0627】

実施形態136．約30%～約50%の量でコレステロールを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0628】

実施形態137．約0%～約5%の量でPEG_{2k}-DMGを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0629】

実施形態138．約0%～約5%の量でPEG-1を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

30

【0630】

実施形態139．約40モル%～約60モル%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、約0モル%～約20モル%のDSPC、約30モル%～約50モル%のコレステロール、及び約0モル%～約5モル%のPEG_{2k}-DMGを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

【0631】

実施形態140．約40モル%～約60モル%の先行実施形態のいずれか1つに記載の化合物、約0モル%～約20モル%のDSPC、約30モル%～約50モル%のコレステロール、及び約0モル%～約5モル%のPEG-1を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の空のLNPまたは搭載LNP。

40

【0632】

実施形態141．前記治療剤及び／または予防剤の封入効率が、80%～100%間である、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0633】

実施形態142．前記脂質成分対前記mRNAのwt/wt比が、約10:1～約60:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0634】

実施形態143．前記脂質成分対前記mRNAのwt/wt比が、約20:1である、

50

先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0635】

実施形態144．N：P比が、約5：1～約8：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP。

【0636】

実施形態145．先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNP及び医薬的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【0637】

実施形態146．凍結防止剤、緩衝液、またはそれらの組み合わせをさらに含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0638】

実施形態147．前記凍結防止剤が、スクロースを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0639】

実施形態148．前記凍結防止剤が、酢酸ナトリウムを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0640】

実施形態149．前記凍結防止剤が、スクロース及び酢酸ナトリウムを含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0641】

実施形態150．前記緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、及びトリス緩衝液からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0642】

実施形態151．治療剤及び／または予防剤を対象内の細胞に送達する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0643】

実施形態152．治療剤及び／または予防剤を対象の器官に特異的に送達する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0644】

実施形態153．治療薬及び／または予防薬の対象の標的組織への増強された送達のための方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0645】

実施形態154．対象となるポリペプチドを対象内の細胞において生成する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0646】

実施形態155．疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療有効量の先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0647】

実施形態156．治療剤及び／または予防剤を対象内の細胞に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPの使用。

【0648】

実施形態157．治療剤及び／または予防剤を対象の器官に特異的に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPの使用。

【0649】

実施形態158．治療薬及び／または予防薬の対象の標的組織への増強された送達のため

10

20

30

40

50

めの医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPの使用。

【0650】

実施形態159．対象となるポリペプチドを対象内の細胞において生成するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPの使用。

【0651】

実施形態160．疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行うための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPの使用。

【0652】

実施形態161．治療剤及び／または予防剤の対象内の細胞への送達において使用するための先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPであって、前記送達が、治療有効量の前記搭載LNPを前記対象に投与することを含む、前記搭載LNP。

10

【0653】

実施形態162．治療剤及び／または予防剤の対象の器官への特異的送達において使用するための先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPであって、前記送達が、治療有効量の前記搭載LNPを前記対象に投与することを含む、前記搭載LNP。

【0654】

実施形態163．治療剤及び／または予防剤の対象の標的組織への増強された送達において使用するための先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPであって、前記使用が、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記搭載LNP。

20

【0655】

実施形態164．対象となるポリペプチドの対象内の細胞における生成において使用するための先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPであって、前記使用が、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記搭載LNP。

【0656】

実施形態165．疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行う際に使用するための先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPであって、前記処置が、治療有効量の前記搭載LNPを対象に投与することを含む、前記搭載LNP。

【0657】

実施形態166．治療剤及び／または予防剤を対象内の細胞に送達する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

30

【0658】

実施形態167．治療剤及び／または予防剤を対象の器官に特異的に送達する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【0659】

実施形態168．治療薬及び／または予防薬の対象の標的組織への増強された送達のための方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

40

【0660】

実施形態169．対象となるポリペプチドを対象内の細胞において生成する方法であって、前記対象に、先行実施形態のいずれか1つに記載の搭載LNPを投与することを含む、前記方法。

【0661】

実施形態170．疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、治療有効量の先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【0662】

50

実施形態 171. 治療剤及び／または予防剤を対象内の細胞に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

【0663】

実施形態 172. 治療剤及び／または予防剤を対象の器官に特異的に送達するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

【0664】

実施形態 173. 治療薬及び／または予防薬の対象の標的組織への増強された送達のための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用であって、前記方法が前記対象に先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記使用。

【0665】

実施形態 174. 対象となるポリペプチドを対象内の細胞において生成するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

【0666】

実施形態 175. 疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行うための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物の使用。

【0667】

実施形態 176. 治療剤及び／または予防剤の対象内の細胞への送達において使用するための先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記送達が、治療有効量の前記医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記医薬組成物。

【0668】

実施形態 177. 治療剤及び／または予防剤の対象の器官への特異的送達において使用するための先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記送達が、治療有効量の前記医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記医薬組成物。

【0669】

実施形態 178. 治療薬及び／または予防薬の対象の標的組織への増強された送達において使用するための先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記使用が、前記対象に、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【0670】

実施形態 179. 対象となるポリペプチドの対象内の細胞における生成において使用するための先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記使用が、前記対象に、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【0671】

実施形態 180. 疾患または障害の処置を、それを必要とする対象において行う際に使用するための先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記処置が、治療有効量の前記医薬組成物を対象に投与することを含む、前記医薬組成物。

【0672】

実施形態 181. 前記器官が、肝臓、腎臓、肺、脾臓、及び大腿骨からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または使用のための搭載 LNP もしくは医薬組成物。

【0673】

実施形態 182. 前記標的組織が、肝臓、腎臓、肺、脾臓、及び大腿骨からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または使用のための搭載 LNP もしくは医薬組成物。

【0674】

実施形態 183. 前記投与が、非経口投与である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法または使用のための搭載 LNP もしくは医薬組成物。

【0675】

10

20

30

40

50

実施形態 184. 前記投与が、筋肉内、皮内、皮下、及び／または静脈内投与である、前記方法または使用のための搭載 LNP もしくは医薬組成物。

【0676】

実施形態 185. 前記医薬品が、非経口投与用である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の使用。

【0677】

実施形態 186. 前記医薬品が、筋肉内、皮内、皮下、及び／または静脈内投与用である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の使用。

【0678】

実施形態 187. 前記対象が、ヒトである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の方法、使用、または使用のための搭載 LNP もしくは医薬組成物。

10

【0679】

等価物

本開示は、その詳細な説明と併せて説明されてきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲によって規定される本開示の範囲を例示することを意図し、限定するものではないことが理解されたい。他の態様、利点、及び改変は、以下の特許請求の範囲内である。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 319/12 (2006.01)	C 0 7 D 319/12	
C 0 7 D 261/08 (2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 239/38 (2006.01)	C 0 7 D 239/38	
C 0 7 D 305/06 (2006.01)	C 0 7 D 305/06	
C 0 7 D 307/24 (2006.01)	C 0 7 D 307/24	
C 0 7 D 333/48 (2006.01)	C 0 7 D 333/48	
C 0 7 D 309/08 (2006.01)	C 0 7 D 309/08	
C 0 7 D 213/78 (2006.01)	C 0 7 D 213/78	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/7105(2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 311/14 (2006.01)	C 0 7 C 311/14	
C 0 7 C 311/24 (2006.01)	C 0 7 C 311/24	
C 0 7 C 311/13 (2006.01)	C 0 7 C 311/13	
C 0 7 C 311/32 (2006.01)	C 0 7 C 311/32	
C 0 7 C 311/11 (2006.01)	C 0 7 C 311/11	

(72)発明者 ベネナート、ケリー イー.

アメリカ合衆国 0 1 7 7 6 マサチューセッツ州 サドベリー リンカーン ロード 4 1 5

(72)発明者 コーネバイス、マーク

アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州 アーリントン ロナルド ロード 1 5

(72)発明者 ヘネシー、エドワード

アメリカ合衆国 0 2 0 9 0 マサチューセッツ州 ウェストウッド オルダー ロード 2 6 6

(72)発明者 マッケンジー、アンドリュー

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア 2 0 0
モデルナティエックス インコーポレイテッド内

審査官 宮田 透

(56)参考文献 国際公開第2018/170306 (WO, A1)

特表2018-532721 (JP, A)

国際公開第2019/152557 (WO, A1)

国際公開第2020/061367 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C、C 0 7 D、A 6 1 K、A 6 1 P

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