(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515329
(P2025-515329A)
(43)公表日　令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 209/20 (2006.01)		C07D	209/20	CSP	4C076
A61K 47/22 (2006.01)		A61K	47/22		4C084
A61K 9/127(2025.01)		A61K	9/127		4C086
A61K 9/51 (2006.01)		A61K	9/51		
A61K 31/7088(2006.01)		A61K	31/7088		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全66頁）　最終頁に続く

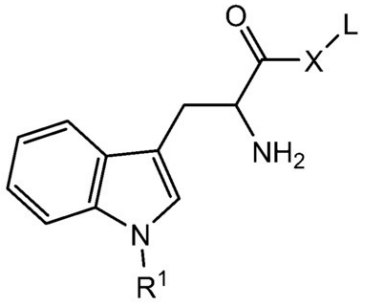
(21)出願番号　特願2024-563316(P2024-563316)
(86)(22)出願日　令和5年4月25日(2023.4.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月25日(2024.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/019809
(87)国際公開番号　WO2023/211934
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/334,437
(32)優先日　令和4年4月25日(2022.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509009692
ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン
アメリカ合衆国 ４８１０９ ミシガン州 アナーバー ヒューロン パークウェイ １６００ ビルディング ５２０ セカンド フロア
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　脂質、製剤、及びその用途

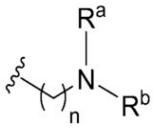
(57)【要約】
本開示は、活性薬（例えば、核酸）を送達するための化合物、組成物、製剤、及び方法を提供する。特に、本開示は、活性薬ならびにその組成物及びワクチンの送達に使用される修飾脂質（例えば、１－メチル－Ｄ－トリプトファンとコンジュゲートされた脂質）を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】



（Ｉ）

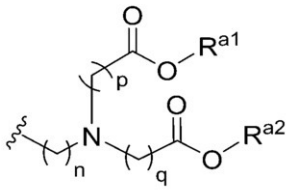
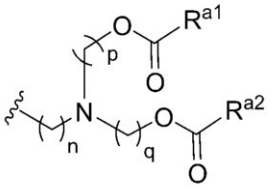
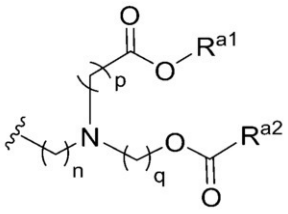
またはその薬学的に許容される塩
（式中、
R^1は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、NR^2、Ｓ、及び結合から選択され、
R^2は、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、またはハロ－C_1-C_6－アルキルであり、
Ｌは、C_8-C_{80}アルキル、C_8-C_{80}アルケニル、C_8-C_{80}アルキニル、C_8-C_{80}ヘテロアルキル、C_8-C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8-C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、それぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい）。
【請求項２】
R^1が、メチルである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｌが、$C_{12}-C_{40}$アルキル及び$C_{12}-C_{40}$アルケニルから選択される、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｌが、式（Ａ）を有する、請求項１～３のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：
【化２】



（Ａ）

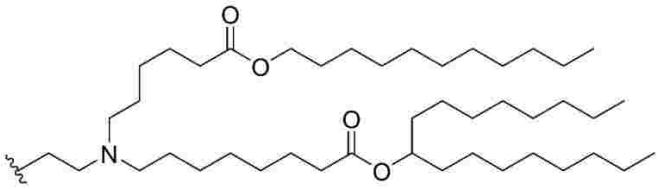
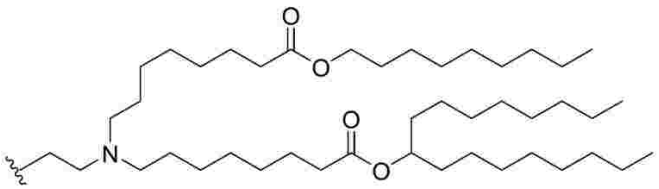
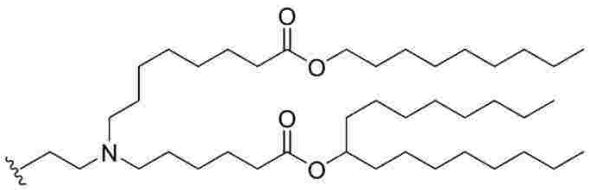
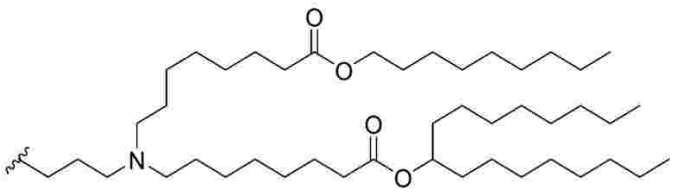
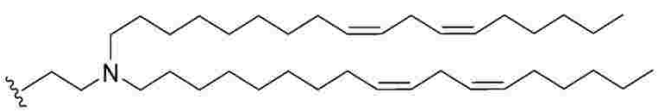
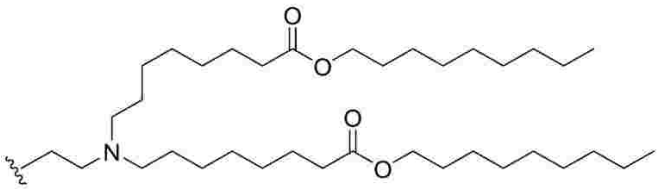
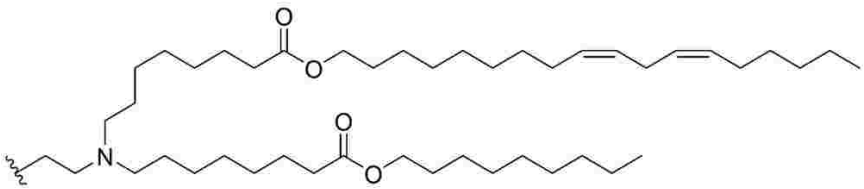
（式中、
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6-C_{40}アルキル、C_6-C_{40}アルケニル、C_6-C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6-C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。
【請求項５】
ｎが、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】
Ｌが、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化３】

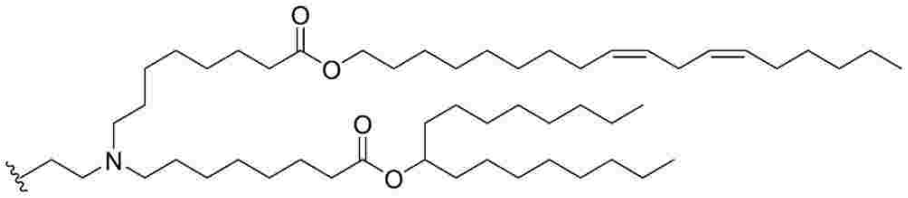

（Ｄ）

（Ｅ）または

（Ｆ）、

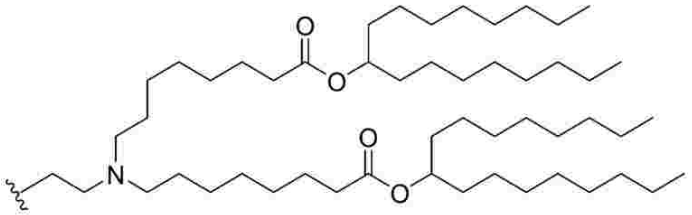
（式中、
ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される）。
【請求項７】
ｎ、ｐ、及びｑが、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ｌが、以下から選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

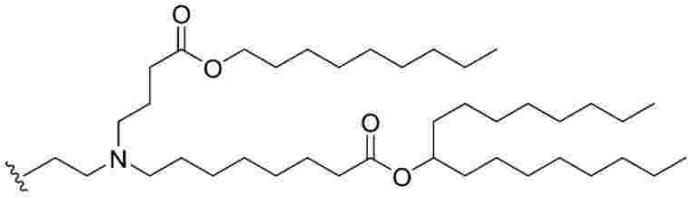
【化４－１】

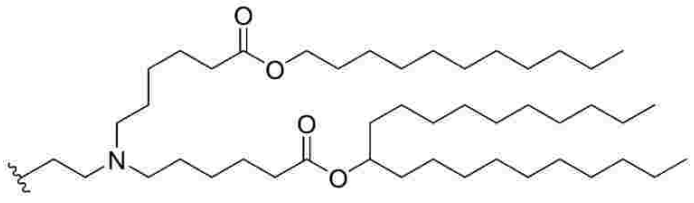

;

;

;

;

;

;

;

;

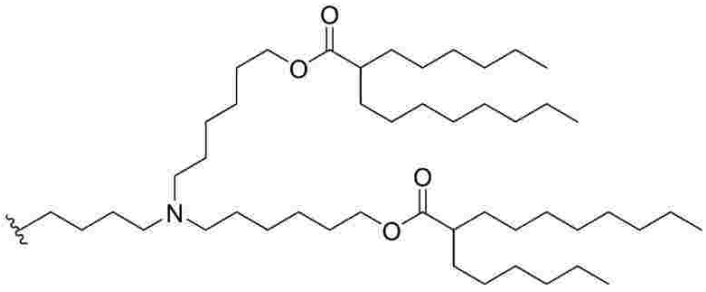
【化４－２】

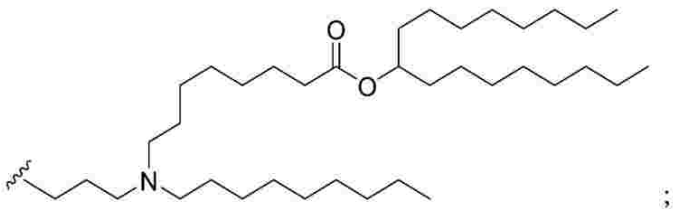

;


;

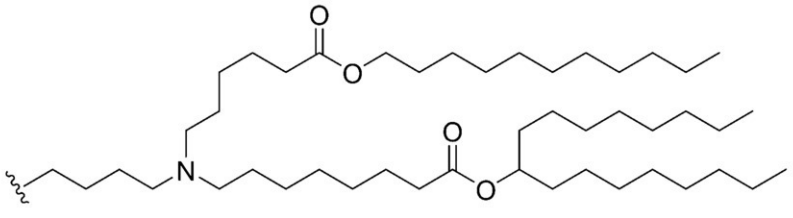

;

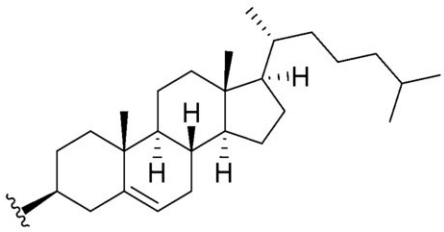

;

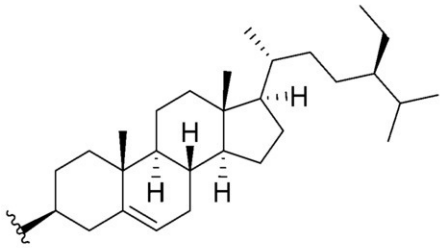

;

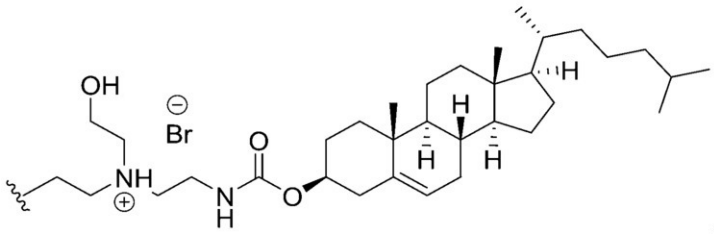

;

【化４－３】


;

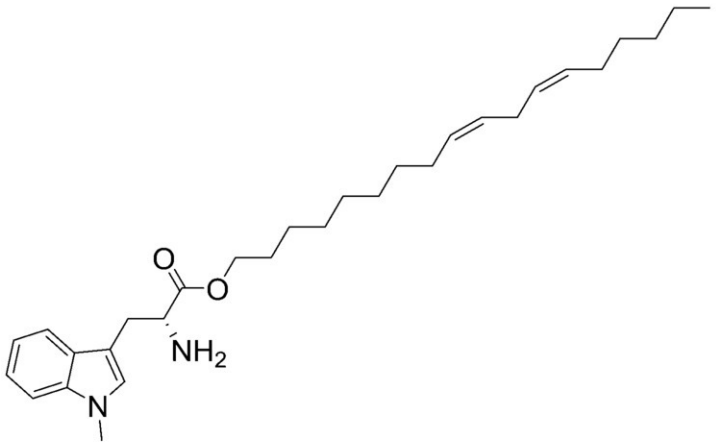

;


;及び

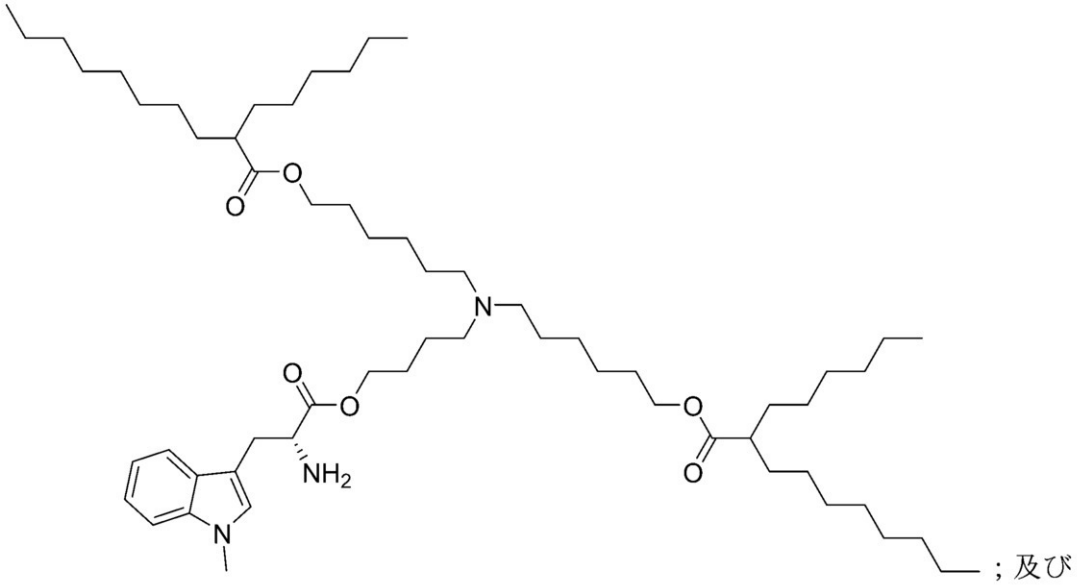

。

【請求項９】
前記化合物が、以下からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物：

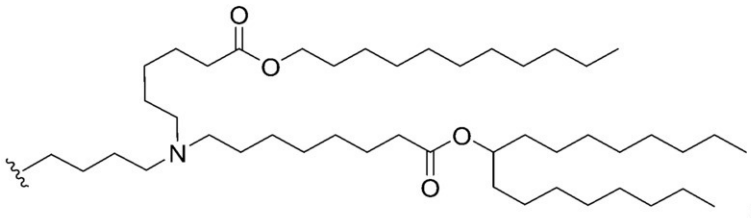
【化５】



;



；及び



。

【請求項１０】
請求項１～９のいずれかに記載の化合物を含む、脂質組成物。
【請求項１１】
カチオン性及び／もしくはイオン化可能な脂質、リン脂質、中性もしくは非カチオン性脂質、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上をさらに含む、請求項１０に記載の脂質組成物。
【請求項１２】
構造脂質をさらに含む、請求項１０または１１に記載の脂質組成物。
【請求項１３】
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、スティグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、コレステリルヘミスクシナート、コレステリルスルファート、ウルソール酸、アルファ－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項１２に記載の脂質

組成物。
【請求項１４】
ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質コンジュゲートをさらに含む、請求項１０～１３のいずれかに記載の脂質組成物。
【請求項１５】
少なくとも１つの活性薬をさらに含む、請求項１０～１４のいずれかに記載の脂質組成物。
【請求項１６】
前記少なくとも１つの活性薬が、前記脂質組成物中のリポソーム、脂質ナノ粒子、ミセルでカプセル化されている、請求項１５に記載の脂質組成物。
【請求項１７】
前記少なくとも１つの活性薬が、核酸またはタンパク質を含む、請求項１５または１６に記載の脂質組成物。
【請求項１８】
前記少なくとも１つの活性薬が、ＲＮＡを含む、請求項１５～１７のいずれかに記載の脂質組成物。
【請求項１９】
前記ＲＮＡが、小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、リボザイム、及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項１８に記載の脂質組成物。
【請求項２０】
前記核酸が、抗原またはその機能的フラグメントをコードする、請求項１７～１９のいずれかに記載の脂質組成物。
【請求項２１】
前記少なくとも１つの活性薬が、免疫調節薬、化学療法薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、またはそれらの組み合わせを含む、請求項１０～２０のいずれかに記載の脂質組成物。
【請求項２２】
請求項１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項２３】
請求項１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物と、抗原またはそれをコードする核酸とを含む、ワクチン。
【請求項２４】
前記抗原が、腫瘍抗原、自己抗原、または感染症由来抗原である、請求項２３に記載のワクチン。
【請求項２５】
前記核酸が、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である、請求項２３または２４に記載のワクチン。
【請求項２６】
細胞に活性薬を送達するための方法であって、前記細胞を、請求項１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物または請求項２２に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項２７】
対象に活性薬を送達するための方法であって、請求項１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物または請求項２２に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２８】
細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法であって、前記方法が、前記細胞を請求項

１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物または請求項２２に記載の医薬組成物と接触させることを含み、前記脂質組成物が、前記目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含む、前記方法。
【請求項２９】
前記細胞が、対象内に存在し、前記接触が、前記対象に投与することを含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
対象の疾患または障害を処置または予防する方法であって、有効量の、請求項１０～２１のいずれかに記載の脂質組成物、請求項２２に記載の医薬組成物、または請求項２３～２５のいずれかに記載のワクチンを、それを必要とする前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項３１】
前記疾患または障害が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記疾患または障害が、がんである、請求項３０または３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記対象が、がんに罹患しているか、がんに罹患したことがあるか、がんになりやすいか、またはがんの家族歴を有する、請求項３１または３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんを含む、請求項３１～３３のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
前記がんが、転移性癌である、請求項３１～３４のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
前記方法が、がんの転移を抑制または排除するか、腫瘍の成長を減少させるか、腫瘍の再発を予防するか、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項３１～３５のいずれかに記載の方法。
【請求項３７】
前記投与が、最初の投与及び少なくとも１回の後続の投与を含む、請求項３０～３６のいずれかに記載の方法。
【請求項３８】
前記対象が、ヒトである、請求項３０～３７のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
少なくとも１つの追加の活性薬を投与することをさらに含む、請求項３０～３８のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
前記少なくとも１つの追加の活性薬が、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、またはそれらの組み合わせを含む、請求項３８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願との相互参照
本出願は、２０２２年４月２５日に提出された米国仮出願第６３／３３４，４３７号の利益を主張し、この内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、活性薬（例えば、核酸）を送達するための化合物、組成物、製剤、及び方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】

高分子及び活性薬（例えば、核酸）を細胞内に送達できることは、治療、診断、試薬、及び生物学的アッセイにとって大きな関心事である。最近、ｓｉＲＮＡ及びｍＲＮＡベースの治療薬の送達は、目下、コロナウイルス疾患（ＣＯＶＩＤ－１９）及びがんに対する臨床使用段階である。しかし、核酸の送達は、不安定性、低い透過性、及び自然免疫応答の望ましくない活性化のために困難である。核酸のｉｎ　ｖｉｖｏ送達を促進するには、安全で効果的で安定した送達システムが必要である。

【０００４】

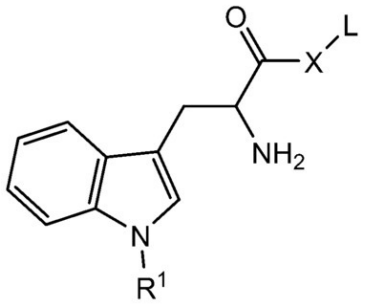
脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）及びカチオン性リポソームは、既に、核酸の効果的な送達システムとして実証されている。脂質ナノ粒子またはカチオン性リポソームの組成物は、カチオン性脂質またはイオン化脂質と他の種類の脂質を含み、カチオン性脂質またはイオン化脂質は、核酸をカプセル化し、ｉｎ　ｖｉｖｏ効率的なトランスフェクションを誘導するように機能化される。様々なそのような脂質ナノ粒子組成物が実証されているが、安全性、有効性、及び特異性の改善は、依然として不十分である。

【発明の概要】

【０００５】

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される

（式中、

R^1は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、

Ｘは、Ｏ、NR^2、Ｓ、及び結合から選択され、

R^2は、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、またはハロ－C_1-C_6－アルキルであり、

Ｌは、C_8-C_{80}アルキル、C_8-C_{80}アルケニル、C_8-C_{80}アルキニル、C_8-C_{80}ヘテロアルキル、C_8-C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8-C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、それぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている）。

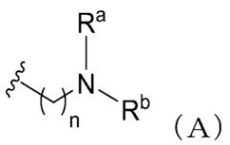
【０００６】

いくつかの実施形態では、R^1は、メチルである。

【０００７】

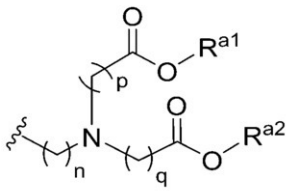
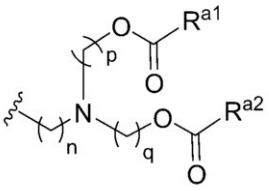
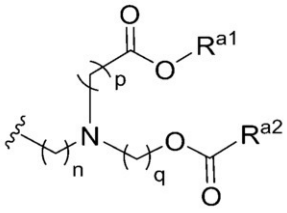
いくつかの実施形態では、Ｌは、$C_{12}-C_{40}$アルキル及び$C_{12}-C_{40}$アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ａ）を有する：

【化２】



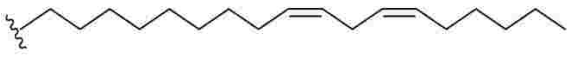
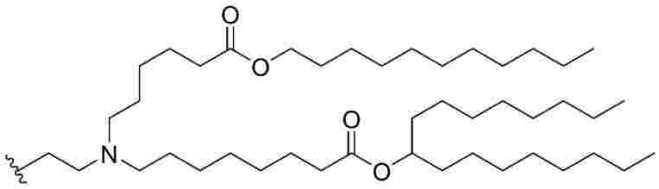
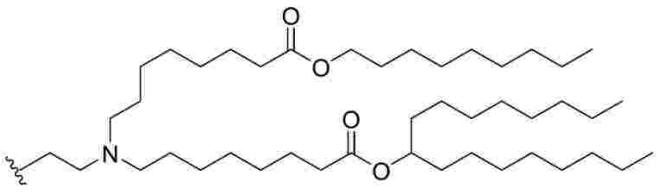
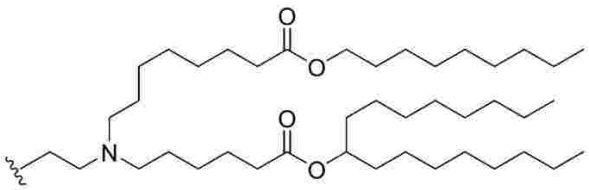
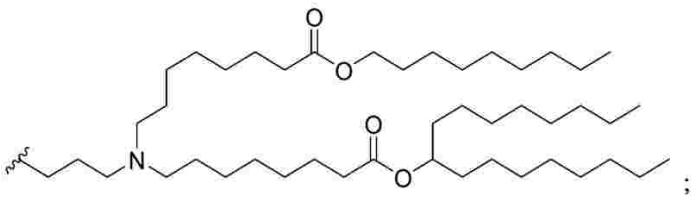
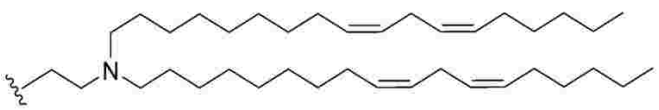
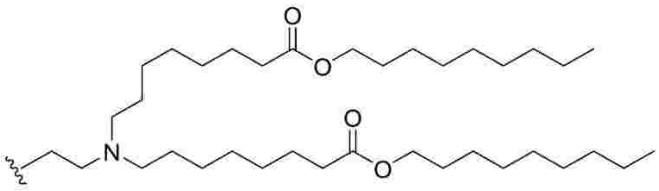
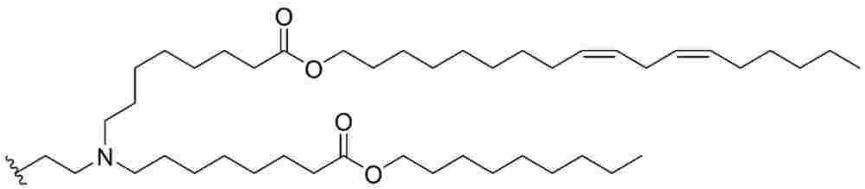
（Ａ）

（式中、
nは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。
いくつかの実施形態では、nは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。
【０００８】
いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：
【化３】

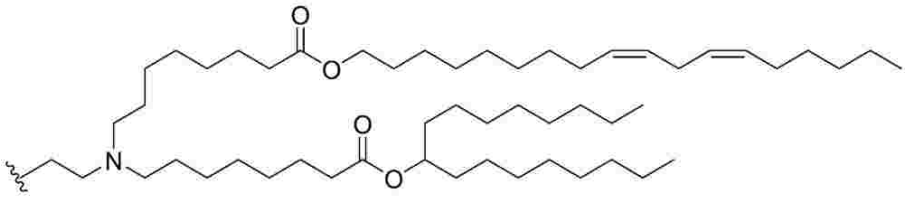

（D）

（E）または

（F）、

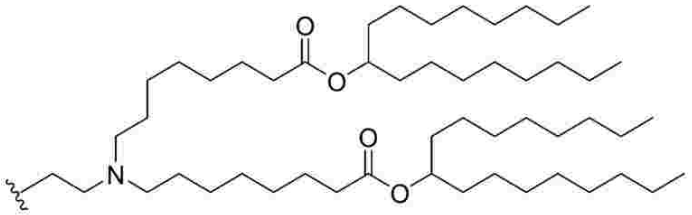
（式中、
n、p、及びqは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される）。
いくつかの実施形態では、n、p、及びqは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である。
【０００９】
いくつかの実施形態では、Ｌは、以下から選択される：

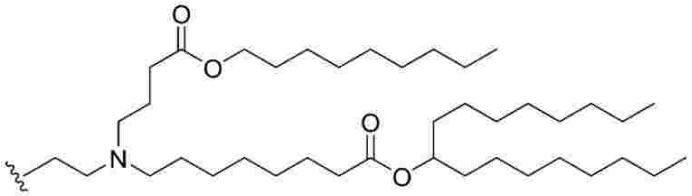
【化４－１】

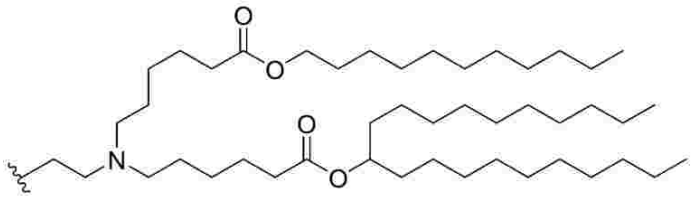

;

;

;

;

;

;

;

;

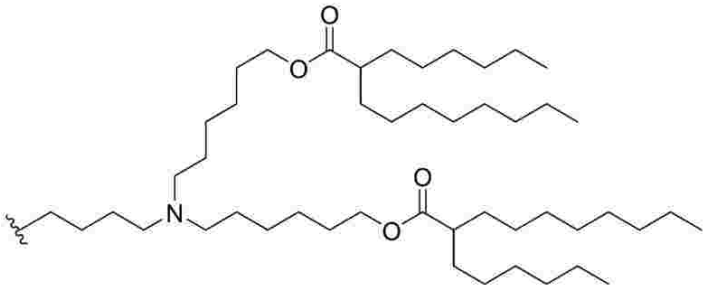
【化４－２】

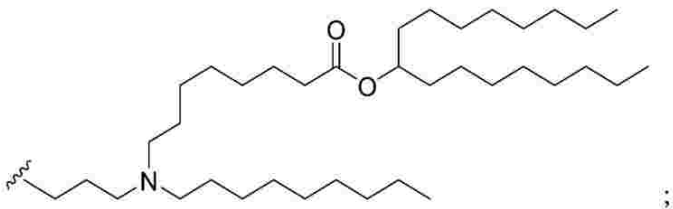

;


;

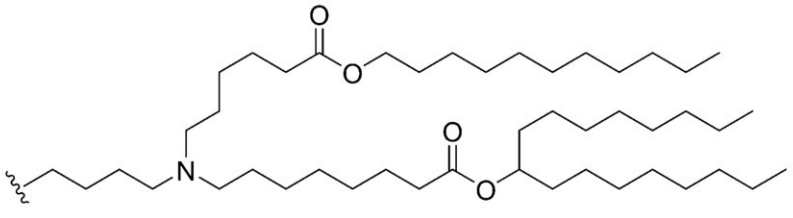

;

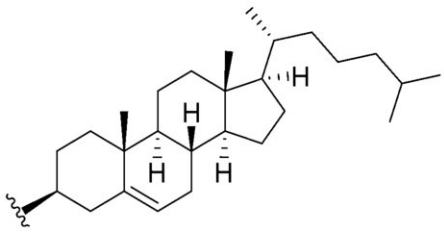

;

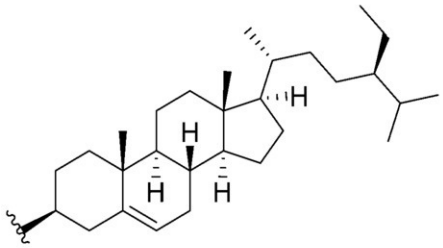

;

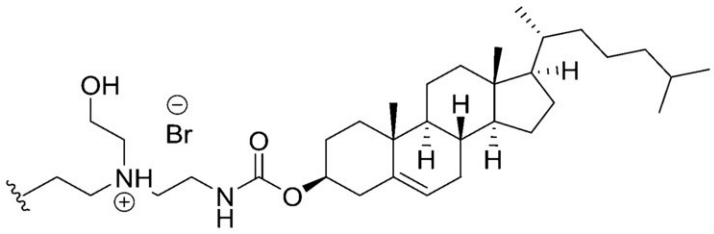

;

【化４－３】


;


;

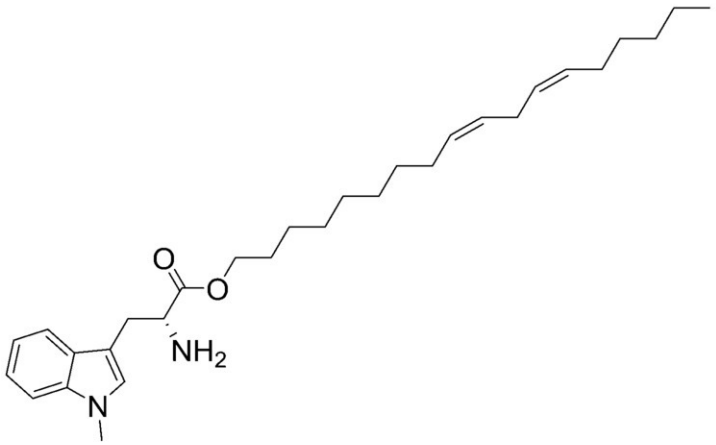

;及び


。

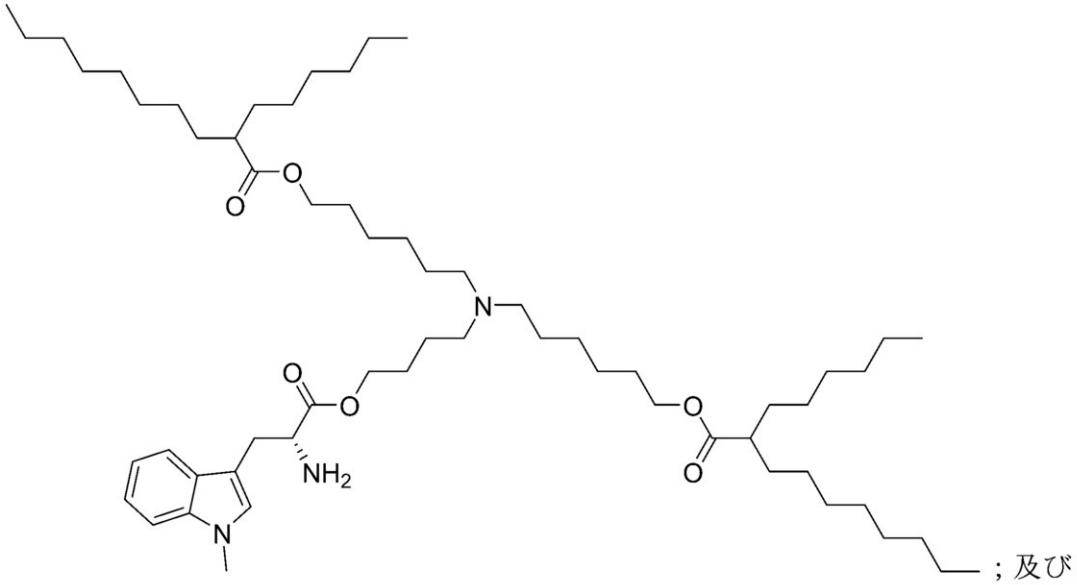
【００１０】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群より選択される：

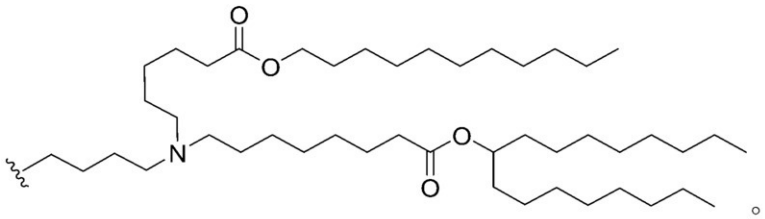
【化５】



；



；及び



。

【００１１】

別の態様では、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩を含む脂質組成物が開示される。いくつかの実施形態では、脂質組成物は、さらに、カチオン性脂質及び／もしくはイオン化可能脂質、リン脂質、中性もしくは非カチオン性脂質、またはそれらの組み合わせのうちの１つ以上を含む。

【００１２】

いくつかの実施形態では、脂質組成物は、さらに、構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、構造脂質は、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、スティグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、コレステリルヘミスクシナート、コレステリルスルファート、ウルソール酸、アルファ－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群より選択される。

【００１３】

いくつかの実施形態では、脂質組成物は、さらに、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）

－脂質コンジュゲートを含む。
【００１４】
いくつかの実施形態では、脂質組成物は、さらに、少なくとも１つの活性薬を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、脂質組成物中のリポソーム、脂質ナノ粒子、ミセルでカプセル化されている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、核酸またはタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、抗原またはその機能的フラグメントをコードする。
【００１５】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、ＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡは、小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、リボザイム、及びそれらの混合物からなる群より選択される。
【００１６】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、免疫調節薬、化学療法薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、またはそれらの組み合わせを含む。
【００１７】
別の態様では、有効量の、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示の脂質組成物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が本明細書に開示される。
【００１８】
別の態様では、有効量の、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩）、本明細書に記載の脂質組成物、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物）と；抗原またはそれをコードする核酸とを含むワクチンが本明細書に開示される。
【００１９】
いくつかの実施形態では、抗原は、腫瘍抗原、自己抗原、または感染症由来抗原である。いくつかの実施形態では、核酸は、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である。
【００２０】
別の態様では、活性薬を細胞に送達するための方法が本明細書に開示され、方法は、細胞を、本明細書に開示の脂質組成物、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含むワクチン）を、それを必要とする対象に接触させることを含む。
【００２１】
別の態様では、活性薬を対象に送達するための方法が本明細書に開示され、方法は、本明細書に開示の脂質組成物、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含むワクチン）を、それを必要とする対象に投与することを含む。
【００２２】
別の態様では、細胞内で目的のポリペプチドを生成するための方法が本明細書に開示され、方法は、細胞を、本明細書に開示の脂質組成物、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくはその医薬的に許容される塩、もしくは本明細書に記載される脂質組成物を含むワクチン）を、それを必要とする対象に接触させることを含み、脂質組成物また

は医薬組成物は、目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、対象内に存在し、接触は、対象への投与を含む。

【００２３】

別の態様では、疾患または障害を処置または予防する方法が本明細書に開示され、方法は、有効量の、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示の脂質組成物、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、もしくは本明細書に記載される脂質組成物を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、もしくは本明細書に記載される脂質組成物を含むワクチン）を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【００２４】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、対象は、がんに罹患しているか、がんに罹患したことがあるか、がんに罹患しやすいか、またはがんの家族歴を有する。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液癌を含む。いくつかの実施形態では、がんは、転移性癌である。いくつかの実施形態では、方法は、がんの転移を抑制もしくは排除するか、腫瘍の成長を減少させるか、腫瘍の再発を防ぐか、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、投与は、最初の免疫化及び少なくとも１回の後続の免疫化を含む。

【００２５】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【００２６】

いくつかの実施形態では、方法は、さらに、少なくとも１つの追加の活性薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、またはそれらの組み合わせを含む。

【００２７】

本開示の他の態様及び実施形態は、以下の詳細な説明に照らして明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００２８】

効率的なカプセル化、送達の改善、及び下流の有効性の向上（例えば、マクロファージの極性化による）を促進する、活性薬（例えば、ｍｉＲＮＡ）のリポソーム及び脂質ナノ粒子送達に使用される修飾脂質が本明細書に記載されている。修飾脂質は、アミノ酸またはＩＤＯ阻害薬（例えば、１－メチル－Ｄ－トリプトファン）にコンジュゲートされたカチオン性またはイオン化可能な脂質を含む。

【００２９】

このセクション及び本明細書の開示全体で使用されるセクション見出しは、単に構成目的のためだけのものであり、制限することは意図されない。

【００３０】

１．定義

本明細書で使用される用語「を含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「を含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「を有すること（ｈａｖｉｎｇ）」、「を有する（ｈａｓ）」、「できる」、「を含む（ｃｏｎｔａｉｎ）」、及びそれらの変形は、追加の行為または構造の可能性を排除しないオープンエンドな移行句、用語、または単語であることが意図される。単数形の「ａ」、「ａｎｄ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈に別途明示のない限り、複数形の指示対象も含む。本開示は、明示的に記載されているか否かにかかわらず、本明細書に提示される実施形態または要素「を含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「からなること（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」、及び「から本質的になること（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」他の実施形態も企図する。

【００３１】

本明細書における数値範囲への言及に関して、それらの間に介在するそれぞれの数値は、同程度の精度で明示的に想定される。例えば、６～９の範囲については、数字７及び８は、６及び９に加えて企図され、６．０～７．０の範囲については、数字６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、及び７．０が明示的に企図される。

【００３２】

本明細書において別途定義されない限り、本開示に関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者により一般に理解される意味を有するものとする。用語の意味及び範囲は明確でなければならないが、何らかの潜在的な曖昧さが発生する場合は、本明細書で提供する定義を、あらゆる辞書または外的な定義に優先する。さらに、別途文脈が要求しない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照により、それらの全体が組み込まれる。

【００３３】

本明細書で使用される「接触」という用語は、接触させるか、または接触させるか、接触しているか、または接触するようになることを意味する。本明細書で使用される「接触」という用語は、接触または直接的もしくは局所的な近接の状態または状況を指す。

【００３４】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」または「核酸」は、一緒に共有結合している少なくとも２つのヌクレオチドを意味する。ポリヌクレオチドは、ＤＮＡ、ゲノムとｃＤＮＡの両方、ＲＮＡ、またはハイブリッドであってよく、ポリヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド及びリボヌクレオチドの組み合わせ、及び塩基（例えば、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、イソシトシン、及びイソグアニン）の組み合わせを含有してもよい。核酸は、ＤＮＡまたはＲＮＡが、天然ヌクレオチドと同じ機能を示し得る、非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、及び／または非ヌクレオチド構成単位（例えば、「ヌクレオチドアナログ」）を含んでもよい。核酸は、化学合成法または組み換え法により取得され得る。ポリヌクレオチドは、一本鎖もしくは二本鎖であってよく、または二本鎖配列及び一本鎖配列の両方の部分を含有してもよい。一本鎖の描写は、相補鎖の配列も定義する。従って、核酸は、描写された一本鎖の相補鎖も含有する。核酸の多くのバリアントは、所与の核酸と同じ目的に使用され得る。従って、核酸は、実質的に同一の核酸及びその相補物も包含する。

【００３５】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド結合で結合している２つ以上のアミノ酸の結合配列である。ペプチド及びポリペプチドは、結合タンパク質、受容体、及び抗体などのタンパク質を含む。「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「核酸」または「核酸配列」は、ピリミジン塩基及び／またはプリン塩基、好ましくは、それぞれ、シトシン、チミン、及びウラシル、ならびにアデニン及びグアニンのポリマーまたはオリゴマーを指す（Ａｌｂｅｒｔ　Ｌ．Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ａｔ　７９３－８００（Ｗｏｒｔｈ　Ｐｕｂ．１９８２）を参照）。本技術は、任意のデオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、またはペプチド核酸成分、及びそれらの任意の化学的バリアント（例えば、これらの塩基のメチル化、ヒドロキシメチル化、またはグリコシル化形態など）を企図する。ポリマーまたはオリゴマーは、組成が不均一または均一であり得、天然に存在する供給源から単離することができるか、または人工的もしくは合成的に生成することができる。さらに、核酸は、ＤＮＡもしくはＲＮＡ、またはそれらの混合物であり得、ホモ二本鎖、ヘテロ二本鎖、及びハイブリッド状態を含む一本鎖または二本鎖の形態で恒久的または一過性に存在し得る。いくつかの実施形態では、核酸または核酸配列は、

例えば、ＤＮＡ／ＲＮＡヘリックス、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、モルホリノ核酸（例えば、ＢｒａａｓｃｈａｎｄＣｏｒｅｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４１（１４）：４５０３－４５１０（２００２）、及び米国特許第５，０３４，５０６号を参照のこと）、ロックド核酸（ＬＮＡ；Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔｅｔａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，９７：５６３３－５６３８（２０００）を参照のこと）、シクロヘキセニル核酸（Ｗａｎｇ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１２２：８５９５－８６０２（２０００）を参照のこと）及び／またはリボザイムなどの他の種類の核酸構造を含む。従って、「核酸」または「核酸配列」という用語は、非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、及び／または天然ヌクレオチドと同じ機能を呈し得る非ヌクレオチド構成単位（例えば、「ヌクレオチドアナログ」）を含む鎖も包含してもよく；さらに、本明細書で使用される「核酸配列」という用語は、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、またはポリヌクレオチド、及びそれらのフラグメントまたは部分、ならびにゲノムまたは合成起源のＤＮＡまたはＲＮＡを指し、これらは、一本鎖または二本鎖であり、センス鎖またはアンチセンス鎖を表し得る。「核酸」、「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド配列」、及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、互換的に使用される。それらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらのアナログのいずれかである、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「提供すること」、「投与すること」、及び「導入すること」という用語は、本明細書では互換的に使用され、所望の部位への少なくとも部分的な局在をもたらす方法または経路により対象に活性薬を配置することを指す。

【００３８】

「対象」または「患者」は、ヒトまたは非ヒトであってよく、例えば、本明細書に記載のマウスモデルなど、研究目的の「モデルシステム」として使用される動物の系統または種を含んでもよい。同様に、患者は、成人または未成年者（例えば、子供）を含んでもよい。さらに、患者は、本明細書で企図される組成物の投与から利益を受け得る任意の生物、好ましくは、哺乳動物（例えば、ヒト及び非ヒト）を意味し得る。哺乳動物の例としては、哺乳動物綱の任意のメンバー；ヒト、非ヒト霊長類（例えば、チンパンジーならびに他の類人猿及びサル種）；家畜（例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イノシシ）；飼育動物（例えば、ウサギ、イヌ、及びネコ）；齧歯動物を含む実験動物（例えば、ネズミ、マウス、及びモルモットなど）が挙げられるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例としては、鳥類、魚類などが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【００３９】

本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」などは、本明細書に記載の化合物または組成物が適切な対照対象に提供される時に、疾患または障害の進行を減速させること、停止させること、または後退させることを意味する。用語は、そのような疾患または障害の進行を、症状をなくすか、または大幅に低減するまで後退させることも意味する。それ故、「処置すること」は、本明細書に記載の組成物を対象に適用または投与することを意味し、対象が、疾患または疾患の症状を有し、その目的は、疾患または疾患の症状を治癒させるか、治癒させるか、緩和させるか、軽減させるか、変更するか、治療するか、改善するか、向上させるか、またはそれに影響を及ぼすことである。

【００４０】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でより詳しく記載されている。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表（ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ、表紙の内側）に従って識別され、特定の官能基は、一般に、そこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の機能的部分及び反応性は、以下に記載されている：Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２nd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，２００６；Ｓｍｉｔｈ，

March’s Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanism，and Structure，7th Edition，John Wiley & Sons，Inc.，New York，２０１３；Larock，Comprehensive Organic Transformations，3rd Edition，John Wiley & Sons，Inc.，New York，２０１８；及びCarruthers，Some Modern Methods of Organic Synthesis，3rd Edition，Cambridge University Press，Cambridge，１９８７（これらのそれぞれの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【００４１】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐の飽和炭化水素鎖を意味する。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、３－メチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルペンチル、４，４－ジメチルペンタン－２－イル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、及びイコシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。二重結合（複数可）は、炭化水素鎖の任意の位置に位置し得る。アルケニルの代表例としては、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、及び３－デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。三重結合（複数可）は、炭化水素鎖の任意の位置に位置し得る。アルキニルの代表例としては、エチニル、プロピニル、及びブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、－NH_2基を指す。本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、基－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で定義されるアルキル基である）を指す。本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、基－NR_2（式中、各Ｒは、独立して、本明細書で定義されるアルキル基である）を指す。

【００４５】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、３～１０個の炭素原子及び０個のヘテロ原子を含有する飽和炭素環式環系を指す。シクロアルキルは、単環式、二環式、架橋式、縮合式、またはスピロ環式であってよい。シクロアルキルの代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル、及びビシクロ［５．２．０］ノナニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００４７】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、少なくとも１個の水素原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、または８個の水素原子）がハロゲンで置換されてい

る、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基の各水素原子は、ハロゲンで置換されている。ハロアルキルの代表例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、及び３，３，３－トリフルオロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４８】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子（及び関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、ヘテロ原子基（例えば、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^-$）Ｏ－など）で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルキル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。

【００４９】

本明細書において使用される「ヘテロアルケニル」という用語は、本明細書で定義されるアルケニル基を指し、炭素原子（及び任意の関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－などのヘテロ原子基で置換されている。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルケニル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。

【００５０】

本明細書において使用される「ヘテロアルキニル」という用語は、本明細書で定義されるアルキニル基を指し、炭素原子（及び任意の関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－などのヘテロ原子基で置換されている。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルキニル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。

【００５１】

本明細書で使用される「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を指す。

【００５２】

本明細書で使用される「置換基」という用語は、示された基の原子上で置換された基を指す。

【００５３】

基または部分を置換することができる場合、「置換された」という用語を使用した表現で示される基上の、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、または６個、いくつかの実施形態では、１、２、または３個、他の実施形態では、１または２個）の水素原子が、列挙される指定基または当業者らに既知の好適な置換基（例えば、以下で列挙される基のうちの１つ以上）で置換することができることを示す。但し、所定の原子の通常の原子価は超えない。置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、ホスファート、ホスホナート、スルホン酸、スルホンアミド、チオール、チオン、チオキソ、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【００５４】

本明細書で使用される場合、化学構造において、表示：

【化６】



は、ある部分の別の部分への結合点を表す。

【００５５】

いくつかの場合では、ヒドロカルビル置換基（例えば、アルキルアルケニル）の炭素原子の数は、接頭辞「C_x-C_y」（式中、ｘは、置換基の炭素原子の最小数であり、ｙは、置換基の炭素原子の最大数である）で示される。従って、例えば、「C_1-C_3アルキル」は、１～３個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。

【００５６】

本明細書に記載の化合物では、基及びその置換基は、原子及び置換基の許容される原子価に従って選択され得、その結果、選択及び置換により、例えば、転位、環化、脱離などによる、変換を自発的に受けない、安定した化合物がもたらされる。

【００５７】

置換基が、左から右に書かれた従来の化学式で指定されている場合、それらは、任意に、構造を右から左に書くことにより生じる置換基を包含する。例えば、－CH_2O－は、－OCH_2－を包含することを意図し、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－は、－ＮＨＣ（Ｏ）－を包含することを意図する。

【００５８】

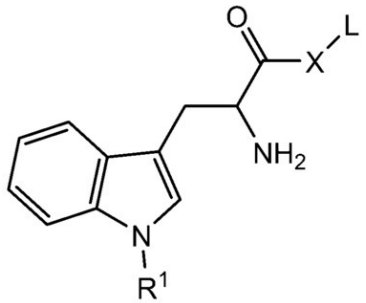
好ましい方法及び材料が以下に記載されるが、本明細書に記載のものと同様または同等の方法及び材料は、本開示の実施または試験に使用することができる。本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照により、それらの全体が組み込まれる。本明細書に開示の材料、方法、及び実施例は、例示のみを示し、限定することを意図しない。

【００５９】

２．化合物

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化７】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩が開示される（式中、

R^1は、水素またはC_1-C_6アルキルであり、

Ｘは、Ｏ、NR^2、Ｓ、及び結合から選択され、

R^2は、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、またはハロC_1-C_6アルキルであり、

Ｌは、C_8-C_{80}アルキル、C_8-C_{80}アルケニル、C_8-C_{80}アルキニル、C_8-C_{80}ヘテロアルキル、C_8-C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8-C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、それぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている）。

【００６０】
いくつかの実施形態では、R^1は、水素である。いくつかの実施形態では、R^1は、C_1－C_6アルキルであり、いくつかの実施形態では、R^1は、メチルである。
【００６１】
いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｏまたは結合である。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｘは、結合である。いくつかの実施形態では、Ｘは、NR^2であり、R^2は、水素及びC_1－C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＮＨである。いくつかの実施形態では、Ｘは、NR^2であり、R^2は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｓである。
【００６２】
いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、脂質部分は、任意の好適な脂質（例えば、脂肪アルコール、脂肪酸、リン脂質、ステロイド、または合成脂質）に由来し得る。いくつかの実施形態では、脂質部分は、官能基（例えば、ヒドロキシ基、カルボン酸基、またはアミノ基）を有する脂質に由来し、脂質部分は、その官能基を介して式（Ｉ）の化合物に結合している。例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、そのような実施形態では、式（Ｉ）中の基Ｘは、官能基に由来し；例えば、脂質部分が脂肪族アルコールに由来する場合、Ｘは、Ｏである。
【００６３】
いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{80}アルキル、C_8－C_{80}アルケニル、C_8－C_{80}アルキニル、C_8－C_{80}ヘテロアルキル、C_8－C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8－C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、これらのそれぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。
【００６４】
例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{80}アルキル及びC_8－C_{80}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{40}アルキル及びC_8－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｌは、C_{12}－C_{40}アルキル及びC_{12}－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｌは、飽和または不飽和脂肪アルコールに由来する。いくつかの実施形態では、Ｌは、以下に由来する：リノレイルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－オール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、パルミトレイルアルコール（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－オール）、オレイルアルコール（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－オール）、エライジルアルコール（トランス－９－オクタデセノール）、シス－バクセニルアルコール（シス－１１－オクタデセノール）、ガドレイルアルコール（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－オール）、１１－エイコセノール、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセノール）、１５－テトラコセン－１－オール、エイコサジエニルアルコール（イコサ－１１，１４－ジエン－１－オール）、リノレニルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－オール）、γ－リノレニルアルコール（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－オール）、エレオステアリルアルコール（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－オール）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－オール、イコス－１３－エン－１－オール、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－オール、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－オール、アラキドニルアルコール（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－オール）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－オール、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－オール、ドコサヘキサエノイルアルコール（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－オール）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－オール、テトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－オール、カプリルアルコール（１－オクタノール）、ペラルゴンアルコール（１－ノナノール）、デシルアルコール（１－デカノール）、ウンデシルアルコール（１－ウンデカノール）、ラウリルアルコール（１－ドデ

カノール）、トリデシルアルコール（１－トリデカノール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、ペンタデシルアルコール（１－ペンタデカノール）、セチルアルコール（１－ヘキサデカノール）、パルミトレイルアルコール（シス－９－ヘキサデセン－１－オール）、ヘプタデシルアルコール（１－ｎ－ヘプタデカノール）、ステアリルアルコール（１－オクタデカノール）、オレイルアルコール（１－オクタデセノール）、ノナデシルアルコール（１－ノナデカノール）、アラキジルアルコール（１－エイコサノール）、ヘネイコシルアルコール（１－ヘネイコサノール）、ベヘニルアルコール（１－ドコサノール）、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセン－１－オール）、１－トリコサノール、リグノセリルアルコール（１－テトラコサノール）、ペンタコシルアルコール（１－ペンタコサノール）、セリルアルコール（１－ヘキサコサノール）、１－ヘプタコサノール、モンタニルアルコール（１－オクタコサノール）、１－ノナコサノール、ミリシルアルコール（１－トリアコンタノール）、１－ヘントリアコンタノール、１－ドトリアコンタノール（ラセリルアルコール）、１－トリトリアコンタノール、ゲディルアルコール（１－テトラトリアコンタノール）、１－ヘキサトリアコンタノール、１－ヘプタトリアコンタノール、１－オクタトリアコンタノール、ノナトリアコンタン－１－オール、または１－テトラコンタノール。

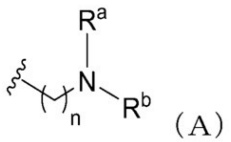
【００６５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{80}ヘテロアルキル、C_8－C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8－C_{80}ヘテロアルキニルから選択される。そのような実施形態では、Ｌは、１つ以上のヘテロ原子基（例えば、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－など、またはそれらの組み合わせ（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基））を含む脂質に由来し得る。

【００６６】

例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ａ）を有する：

【化８】



（A）

（式中、

ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。

【００６７】

例えば、いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【００６８】

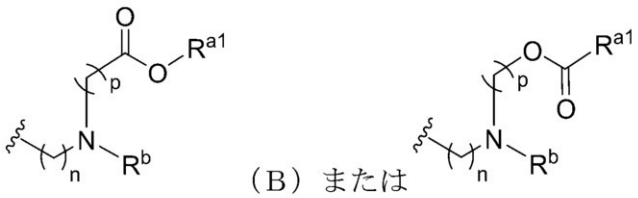
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル

、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ、リノレイルである。

【００６９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｂ）または（Ｃ）を有する：

【化９】



（Ｂ）または

（Ｃ）、

（式中、

ｎ及びｐは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^{a1}は、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択され、

R^bは、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。

【００７０】

いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【００７１】

いくつかの実施形態では、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｐは、３、４、５、６、または７である。いくつかの実施形態では、ｐは、３である。いくつかの実施形態では、ｐは、４である。いくつかの実施形態では、ｐは、５である。いくつかの実施形態では、ｐは、６である。いくつかの実施形態では、ｐは、７である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_6－C_{24}アルキルまたはC_6－C_{24}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_9－C_{22}アルキル及びC_9－C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。

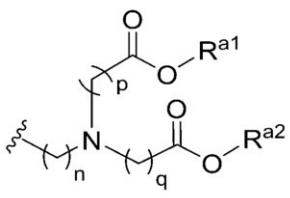
【００７３】

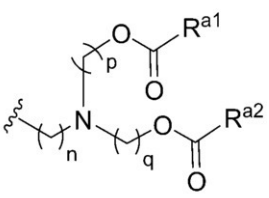
いくつかの実施形態では、R^{b}は、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^{b}は、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^{b}は、リノレイルである。

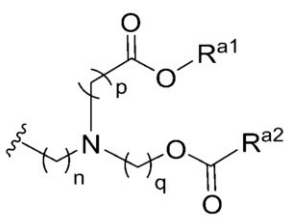
【００７４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：

【化１０】


（Ｄ）


（Ｅ）または


（Ｆ）、

（式中、

ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２

４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6-C_{40}アルキル及びC_6-C_{40}アルケニルから選択される）。

【００７５】
いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｄ）を有する。いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｅ）を有する。いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｆ）を有する。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

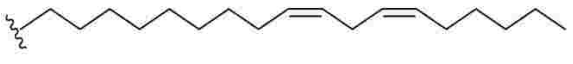
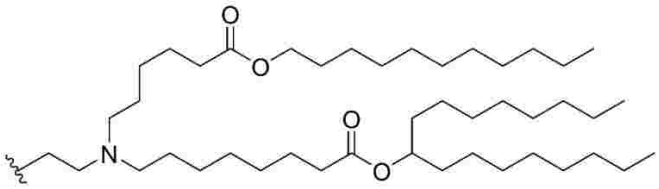
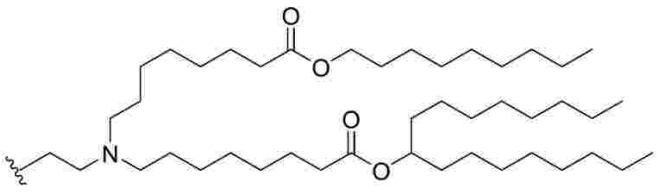
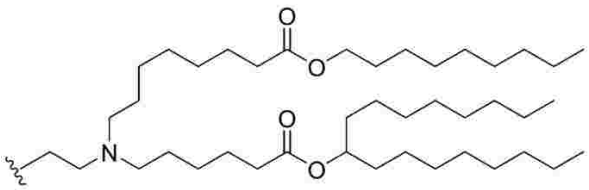
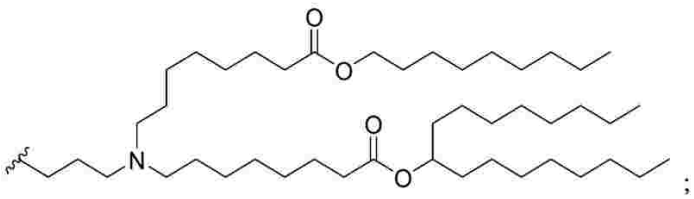
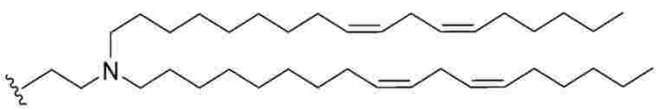
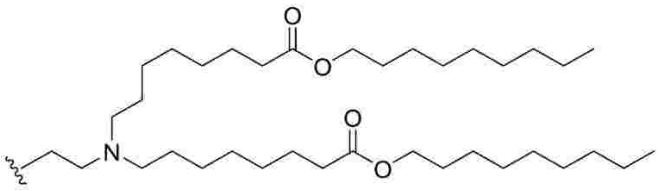
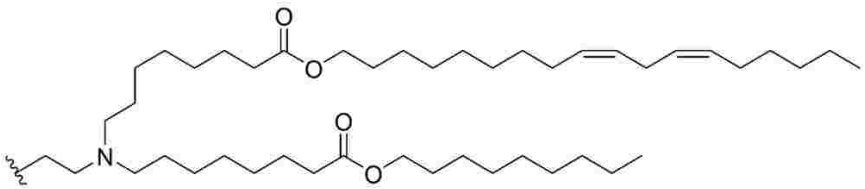
【００７６】
いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、４、５、６、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、５、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、５である。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、６である。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、７である。

【００７７】
いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6-C_{24}アルキル及びC_6-C_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_9-C_{22}アルキル及びC_9-C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。

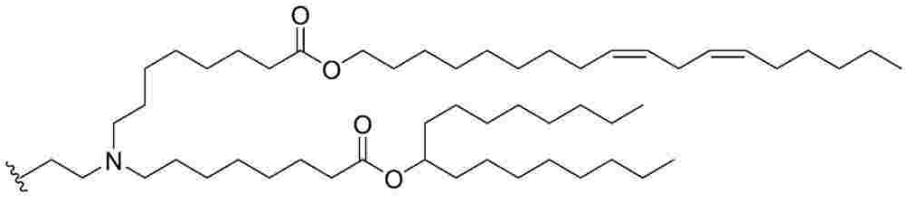
【００７８】
いくつかの実施形態では、Ｌは、ステロイドに由来する。例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、コレステロール、ベータシステロール、またはＢＨＥＭコレステロールに由来する。

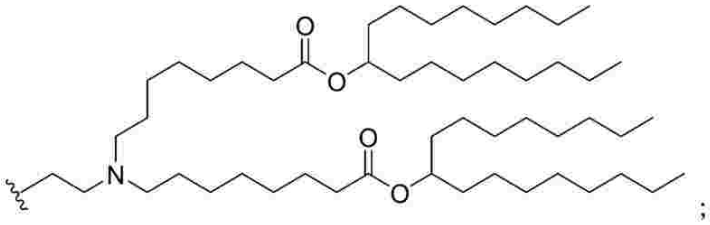
【００７９】
いくつかの実施形態では、Ｌは、以下から選択される：

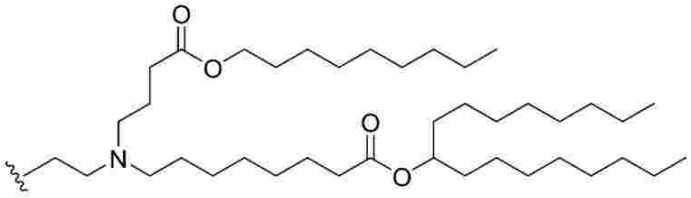
【化１１－１】

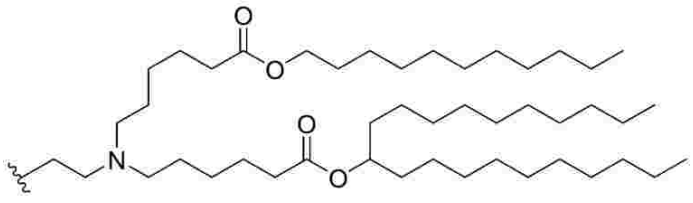

;

;

;

;

;

;

;

;

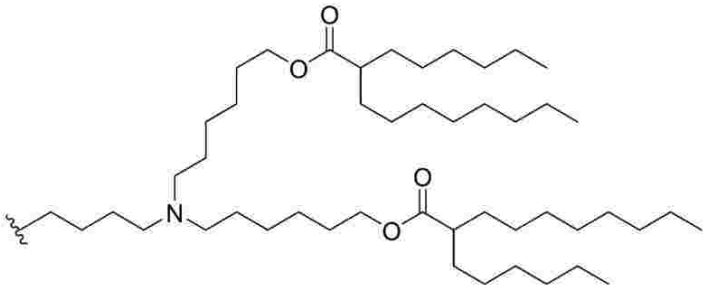
【化１１－２】

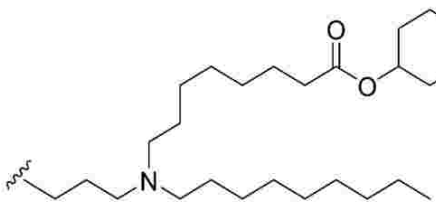

;


;

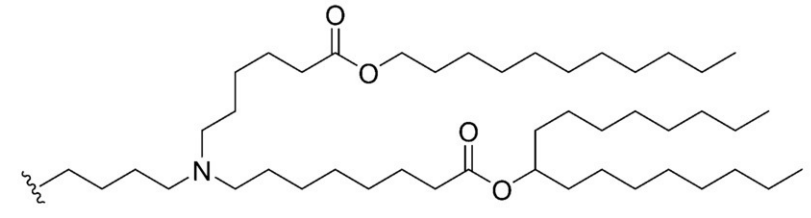

;

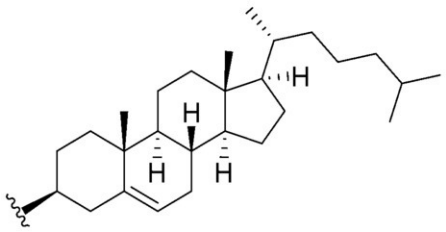

;

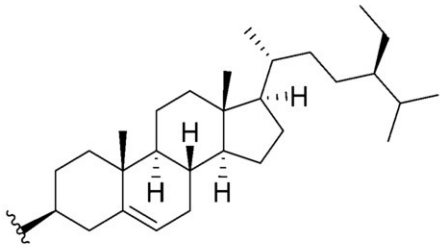

;

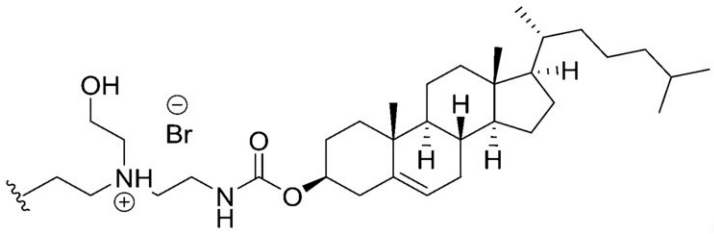

;

【化１１－３】


;


;


;及び


。

【００８０】

化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、「Ｒ」または「Ｓ」である。本明細書で使用される「Ｒ」及び「Ｓ」という用語は、以下で定義される配置である：ＩＵＰＡＣ １９７４ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｓｅｃｔｉｏｎ Ｅ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｉｎ Ｐｕｒｅ Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．，１９７６，４５：１３－３０。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を企図しており、これらは、本開示の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体は、エナンチオマー及びジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物を含む。化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に調製されても、ラセミ混合物を調製し、その後、当業者らに周知の分割方法に従って調製され得る。これらの分割法は、以下で例示される：（１）エナンチオマー混合物をキラル補助剤に結合させること、得られたジアステレオマー混合物を再結晶もしくはクロマトグラフィーで分離すること、及び、任意に、以下に記載の補助剤から光学的に純粋な生成物を遊離させること：Ｆｕｒｎｉｓｓ，Ｈａｎｎａｆｏｒｄ，Ｓｍｉｔｈ，ａｎｄ Ｔａｔｃｈｅｌｌ，“Ｖｏｇｅｌ’ｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（１９８９），Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ，Ｅｓｓｅｘ ＣＭ２０ ２ＪＥ，Ｅｎｇｌａｎｄ（もしくはそれより新しいバージョン）、または、（２）光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離すること

、または、（３）分別再結晶法。

【００８１】

化合物は、互変異性型及び幾何異性型を有し得ること、ならびに、これらも本開示の実施形態を構成することを理解すべきである。

【００８２】

本開示は、１つ以上の原子が、自然界に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されているという事実を除いて、式（Ｉ）に記載されたものと同一である同位体標識化合物も含む。同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体（例えば、限定されないが、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ）が挙げられるが、これらに限定されない。より重い同位体（例えば、重水素、例えば、^{2}Ｈ）で置換すると、代謝安定性の向上、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の延長、または投薬量の必要量の減少がもたらされる特定の治療上の利点が得られ得、従って、状況次第で好ましいことがある。受容体の分布を決定するための医療用画像診断及び陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）研究のために、化合物に陽電子放出同位体が組み込まれ得る。式（Ｉ）の化合物に組み込むことができる好適な陽電子放出同位体は、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、及び^{18}Ｆである。式（Ｉ）の同位体標識化合物は、一般に、当業者らに既知の従来の手法により、または非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例に記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

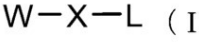
【００８３】

開示された化合物は、薬学的に許容される塩として存在し得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、水溶性または油溶性または分散可能であり、過度の毒性、刺激、及びアレルギー応答のない障害の処置に適しており、合理的な利益／リスク比に見合っており、意図された用途に有効である、化合物の塩または両性イオンを指す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製中に調製しても、化合物のアミノ基を好適な酸と反応させることにより別々に調製してもよい。例えば、化合物は、好適な溶媒（例えば、限定されないが、メタノール及び水）に溶解させて、少なくとも１当量の塩酸などの酸で処理され得る。得られた塩は、沈殿し、濾過により単離され、減圧下で乾燥され得る。あるいは、溶媒及び過剰の酸を減圧下で除去して、塩を提供してもよい。代表的な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、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、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。化合物のアミノ基はまた、塩化アルキル、臭化物、及びヨウ化物、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルなどで四級化されてもよい。

【００８４】

塩基付加塩は、開示された化合物の最終的な単離及び精製中に、金属陽イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウム）の好適な塩基（例えば、水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩）または有機１級アミン、２級アミン、もしくは３級アミンとのカルボキシル基の反応により調製され得る。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、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルフェネチルアミン、１－エフェナミン及びＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジ

ン、ピペラジンなどに由来するような４級アミン塩を調製することができる。
【００８５】
化合物は、実施例で示された方法を含む様々な方法に従って合成され得る。個別のそれぞれのステップの反応条件及び反応時間は、用いられる特定の反応物と、使用される反応物に存在する置換基に応じて変動する可能性がある。具体的な手順は、実施例セクションで提供される。反応は、例えば、残渣から溶媒を除去することにより、従来の方法で後処理し、さらに、当該技術分野で一般に既知の方法論（例えば、限定されないが、結晶化、蒸留、抽出、粉砕、及びクロマトグラフィー）に従って精製することができる。別途記載のない限り、出発物質及び試薬は、市販されているか、または化学文献に記載されている方法を使用して、市販の物質から当業者が調製することができる。出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学手法、既知の構造的に類似した化合物の合成に類似した手法、または上記のスキームもしくは合成例のセクションに記載の手順に類似した手法、から選択される手順で調製することができる。
【００８６】
通常の実験（例えば、反応条件、試薬、及び合成経路の順番の適切な操作、反応条件と適合性のない任意の化学官能基の保護、ならびに方法の反応順序の好適な時点での脱保護）が本開示の範囲に含まれる。好適な保護基、及びそのような好適な保護基を使用して様々な置換基を保護及び脱保護する方法は、当業者らに周知であり；この例は、以下に見出すことができる：ＰＧＭ Ｗｕｔｓ ａｎｄ ＴＷ Ｇｒｅｅｎｅ，ｉｎ Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ ｂｏｏｋ ｔｉｔｌｅｄ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（４ｔｈ ｅｄ．），Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（２００６）（全体が参照により本明細書に組み込まれる）。本開示の化合物の合成は、上述の合成スキーム及び特定の実施例に記載された方法と同様の方法により達成することができる。
【００８７】
開示された化合物の光学活性形態は、必要な場合、光学活性出発物質（例えば、好適な反応ステップの不斉誘導により調製）を使用して、本明細書に記載の手順の１つを実行することにより、または、標準的な手順（例えば、クロマトグラフィー分離、再結晶化、もしくは酵素分割）を使用して、化合物もしくは中間体の立体異性体の混合物を分割することにより得ることができる。
【００８８】
同様に、化合物の純粋な幾何異性体が必要な場合、出発物質として純粋な幾何異性体を使用して上記の手順の１つを実行するか、またはクロマトグラフィー分離などの標準的な手順を使用して化合物の幾何異性体または中間体の混合物を分割することにより得ることができる。
【００８９】
記載されている合成スキーム及び特定の実施例は、例示的なものであり、添付の特許請求の範囲で定義されるような本開示の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないことを理解することができる。合成方法及び特定の実施例の全ての代替物、修正物、及び同等物は、特許請求の範囲に含まれる。
【００９０】
３．組成物
本開示は、式（ＩＩ）の化合物：
【化１２】



またはその薬学的に許容される塩を含む対象（例えば、ヒトまたは非ヒトであり得る患者）への投与に適し得る脂質組成物も提供する（式中、

Ｗは、アミノ酸であり、
Ｘは、Ｏ、ＮＲ^{2}、Ｓ、及び結合から選択され、
Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、またはハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルであり、
Ｌは、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$アルキニル、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルケニル、及びＣ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルキニルから選択され、それぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている）。

【００９１】

本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸（例えば、α－アミノ酸）、非天然アミノ酸、修飾アミノ酸、及び非天然アミノ酸を含むありとあらゆるアミノ酸を指す。いくつかの実施形態では、「アミノ酸」という用語は、アミン末端官能基とカルボキシル末端官能基の両方を含有する任意の分子を指す。いくつかの実施形態では、「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸と構造及び／または全体的な形状が類似する全てのアミノ酸様化合物を指す。アミノ酸は、Ｄ型またはＬ型アミノ酸であり得る。天然アミノ酸は、自然界に見られるもの、例えば、例えば、ペプチド鎖に結合して無数のタンパク質の構成要素を形成するアミノ酸、を含む。これらは、主に、Ｌ立体異性体であるが、少数のＤアミノ酸が、細菌エンベロープ及びいくつかの抗生物質で生じる。「非標準」天然アミノ酸には、例えば、ピロリシン（メタン生成生物及び他の真核生物に存在する）、セレノシステイン（多くの非真核生物ならびにほとんどの真核生物に存在する）、及びＮ－ホルミルメチオニン（細菌、ミトコンドリア、及び葉緑体では開始コドンＡＵＧによってコードされる）が含まれる。「非天然（ｕｎｎａｔｕｒａｌ）」または「非天然（ｎｏｎ－ｎａｔｕｒａｌ）」アミノ酸は、天然に存在するか化学的に合成された非タンパク質構成アミノ酸（例えば、天然にコード化されていない、または遺伝コードに見出されないアミノ酸）である。１４０を超える非天然（ｕｎｎａｔｕｒａｌ）アミノ酸が公知であり、さらに数千通りの組み合わせが可能である。「非天然（ｕｎｎａｔｕｒａｌ）」アミノ酸の例としては、β－アミノ酸（β^{3}及びβ^{2}）、ホモアミノ酸、プロリン及びピルビン酸誘導体、３－置換アラニン誘導体、グリシン誘導体、環置換フェニルアラニン及びチロシン誘導体、直鎖コアアミノ酸、ジアミノ酸、Ｄ－アミノ酸、アルファ－メチルアミノ酸及びＮ－メチルアミノ酸、が挙げられる。非天然（ｕｎｎａｔｕｒａｌ）または非天然（ｎｏｎ－ｎａｔｕｒａｌ）アミノ酸には、修飾アミノ酸も含まれる。「修飾」アミノ酸は、アミノ酸に自然には存在しない基（複数可）、または化学部分を含むように化学修飾されているアミノ酸（例えば、天然アミノ酸）を含む。

【００９２】

特定のアミノ酸への言及は、そのアミノ酸の共有状態と非共有状態の両方を包含するものである。従って、「アミノ酸」という用語は、その構造の部分が結合に参加するアミノ酸の残基を指し、多くの場合、アミノ酸自体から原子が失われ、例えば、タンパク質内でペプチド結合を形成する時に、水分子の同等物が失われる。アミノ酸は、アミノ酸内の任意の適切な官能基で脂質部分にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、カルボキシ末端でコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、カルボン酸残基のカルボニル炭素原子でコンジュゲートされている。

【００９３】

ほとんどの場合、本明細書で使用される天然及び非天然アミノアシル残基の名称は、“Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｏｆ α－Ａｍｉｎｏ Ａｃｉｄｓ（Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ，１９７４）”Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１４（２），（１９７５）に記載されるように、ＩＵＰＡＣ有機化学命名法委員会及びＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名法委員会が提案する命名規則に従う。本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられるアミノ酸及びアミノアシル残基の名称及び略称が、それらの示唆と異なる限りにおいては、それらは、読者に明確になるであろう。

【００９４】

本明細書の全体にわたって、天然アミノ酸は、そのフルネーム（例えば、アラニン、アルギニンなど）で言及されない限り、従来の３文字または１文字の略称（例えば、アラニンの場合、ＡｌａまたはＡ、アルギニンの場合、ＡｒｇまたはＲなど）で示される。本明細書で使用される「Ｌ－アミノ酸」という用語は、ペプチドの「Ｌ」異性体を指し、逆に「Ｄ－アミノ酸」という用語は、ペプチドの「Ｄ」異性体（例えば、フェニルアラニンのＤ異性体の場合、Ｄｐｈｅ、（Ｄ）Ｐｈｅ、Ｄ－Ｐｈｅ、または^{D}Ｆ）を指す。Ｄ異性体のアミノ酸残基は、所望の機能が保持される限りにおいて、任意のＬ－アミノ酸残基と置換することができる。

【００９５】

あまり一般的ではないか、または天然に存在しないアミノ酸の場合、フルネームで呼ばれない限り（例えば、サルコシン、オルニチンなど）、頻繁に用いられる３文字または４文字のコードが、その残基に用いられ、これは、ＳａｒまたはＳａｒｃ（サルコシン、例えば、Ｎ－メチルグリシン）、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｄａｂ（２，４－ジアミノ酪酸）、Ｄａｐａ（２，３－ジアミノプロパン酸）、γ－Ｇｌｕ（γ－グルタミン酸）、Ｇａｂａ（γ－アミノ酪酸）、β－Ｐｒｏ（ピロリジン－３－カルボン酸）、及び８Ａｄｏ（８－アミノ－３，６－ジオキサオクタン酸）、Ａｂｕ（２－アミノ酪酸）、βｈＰｒｏ（β－ホモプロリン）、βｈＰｈｅ（β－ホモフェニルアラニン）及びＢｉｐ（β，βジフェニルアラニン）、ならびにＩｄａ（イミノ二酢酸）を含む。

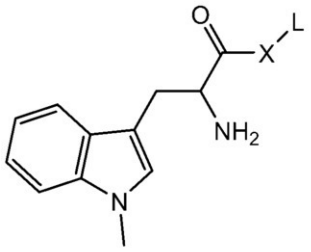
【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｗは、トリプトファン、プロリン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、またはそれらのバリアントである。いくつかの実施形態では、Ｗは、トリプトファンまたはそのバリアントである。

【００９７】

いくつかの実施形態では、化合物式（ＩＩ）は、式（ＩＩａ）の化合物であり、Ｗは、１－メチル－Ｄ－トリプトファンである。いくつかの実施形態では、式（ＩＩａ）の化合物は、以下である：

【化１３】



（ＩＩａ）

またはその薬学的に許容される塩。

【００９８】

いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｏまたは結合である。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｘは、結合である。いくつかの実施形態では、Ｘは、NR^2であり、R^2は、水素及びC_1－C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＮＨである。いくつかの実施形態では、Ｘは、NR^2であり、R^2は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｓである。

【００９９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、脂質部分は、任意の好適な脂質（例えば、脂肪アルコール、脂肪酸、リン脂質、ステロイド、または合成脂質）に由来し得る。いくつかの実施形態では、脂質部分は、官能基（例えば、ヒドロキシ基、カルボン酸基、またはアミノ基）を有する脂質に由来し、脂質部分は、その官能基を介して式（ＩＩ）の化合物に結合している。例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、そのような実施形態

では、式（Ｉ）中の基Ｘは、官能基に由来し；例えば、脂質部分が脂肪族アルコールに由来する場合、Ｘは、Ｏである。

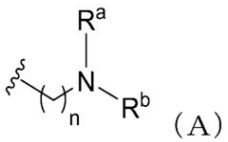
【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{80}アルキル、C_8－C_{80}アルケニル、C_8－C_{80}アルキニル、C_8－C_{80}ヘテロアルキル、C_8－C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8－C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、これらのそれぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。

【０１０１】

例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{80}アルキル及びC_8－C_{80}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｌは、C_8－C_{40}アルキル及びC_8－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｌは、C_{12}－C_{40}アルキル及びC_{12}－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかのそのような実施形態では、Ｌは、飽和または不飽和脂肪アルコールに由来する。いくつかの実施形態では、Ｌは、以下に由来する：リノレイルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－オール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、パルミトレイルアルコール（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－オール）、オレイルアルコール（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－オール）、エライジルアルコール（トランス－９－オクタデセノール）、シス－バクセニルアルコール（シス－１１－オクタデセノール）、ガドレイルアルコール（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－オール）、１１－エイコセノール、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセノール）、１５－テトラコセン－１－オール、エイコサジエニルアルコール（イコサ－１１，１４－ジエン－１－オール）、リノレニルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－オール）、γ－リノレニルアルコール（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－オール）、エレオステアリルアルコール（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－オール）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－オール、イコス－１３－エン－１－オール、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－オール、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－オール、アラキドニルアルコール（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－オール）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－オール、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－オール、ドコサヘキサエノイルアルコール（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－オール）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－オール、テトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－オール、カプリルアルコール（１－オクタノール）、ペラルゴンアルコール（１－ノナノール）、デシルアルコール（１－デカノール）、ウンデシルアルコール（１－ウンデカノール）、ラウリルアルコール（１－ドデカノール）、トリデシルアルコール（１－トリデカノール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、ペンタデシルアルコール（１－ペンタデカノール）、セチルアルコール（１－ヘキサデカノール）、パルミトレイルアルコール（シス－９－ヘキサデセン－１－オール）、ヘプタデシルアルコール（１－ｎ－ヘプタデカノール）、ステアリルアルコール（１－オクタデカノール）、オレイルアルコール（１－オクタデセノール）、ノナデシルアルコール（１－ノナデカノール）、アラキジルアルコール（１－エイコサノール）、ヘネイコシルアルコール（１－ヘネイコサノール）、ベヘニルアルコール（１－ドコサノール）、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセン－１－オール）、１－トリコサノール、リグノセリルアルコール（１－テトラコサノール）、ペンタコシルアルコール（１－ペンタコサノール）、セリルアルコール（１－ヘキサコサノール）、１－ヘプタコサノール、モンタニルアルコール（１－オクタコサノール）、１－ノナコサノール、ミリシルアルコール（１－トリアコンタノール）、１－ヘントリアコンタノール、１－ドトリアコンタノール（ラセリルアルコール）、１－トリトリアコンタノール、ゲディルアルコール（１－テトラトリアコンタノール）、１－ヘキサトリアコンタノール、１－ヘプタトリアコンタノール、１－オクタトリアコンタノール、ノナトリアコンタン－１－オール、または１－テトラコンタノール。

【０１０２】
いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルケニル、及びＣ$_{8}$－Ｃ$_{80}$ヘテロアルキニルから選択される。そのような実施形態では、Ｌは、１つ以上のヘテロ原子基（例えば、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－など、またはそれらの組み合わせ（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基））を含む脂質に由来し得る。
【０１０３】
例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ａ）を有する：
【化１４】


（Ａ）

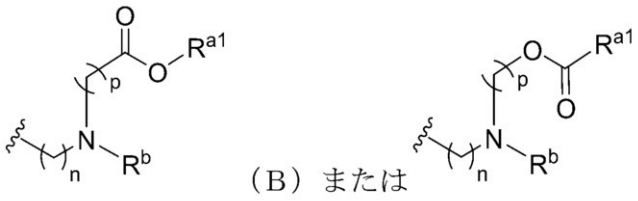
（式中、
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{40}$アルキル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{40}$アルケニル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{40}$ヘテロアルキル、及びＣ$_{6}$－Ｃ$_{40}$ヘテロアルケニルから選択される）。
【０１０４】
例えば、いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{40}$アルキル及びＣ$_{6}$－Ｃ$_{40}$アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，

１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ、リノレイルである。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｂ）または（Ｃ）を有する：

【化１５】



（Ｂ）または

（Ｃ）、

（式中、

ｎ及びｐは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^{a1}は、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択され、

R^bは、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｐは、３、４、５、６、または７である。いくつかの実施形態では、ｐは、３である。いくつかの実施形態では、ｐは、４である。いくつかの実施形態では、ｐは、５である。いくつかの実施形態では、ｐは、６である。いくつかの実施形態では、ｐは、７である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_6－C_{24}アルキルまたはC_6－C_{24}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_9－C_{22}アルキル及びC_9－C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。

【０１１０】

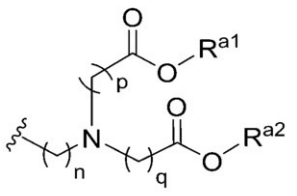
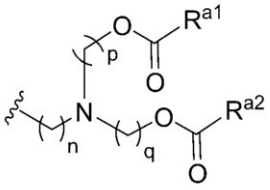
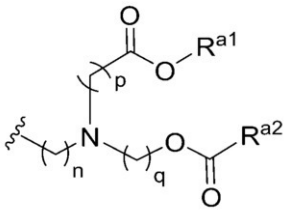
いくつかの実施形態では、R^bは、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^bは、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコ

シル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^bは、リノレイルである。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：

【化１６】


（Ｄ）

（Ｅ）または

（Ｆ）、

（式中、

ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される）。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｄ）を有する。いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｅ）を有する。いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｆ）を有する。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、４、５、６、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、５、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、５である。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、６である。いく

つかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、７である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{24}アルキル及びC_6－C_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_9－C_{22}アルキル及びC_9－C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。

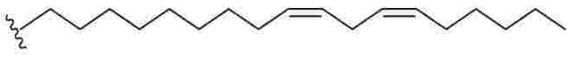
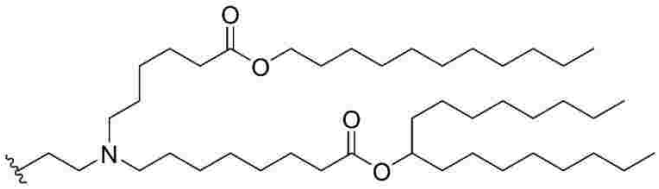
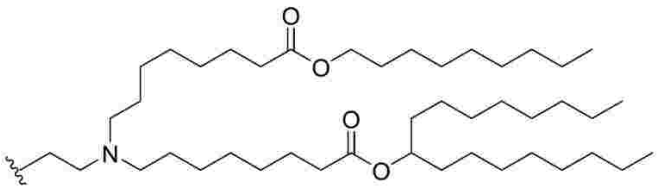
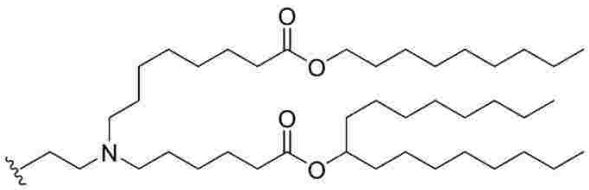
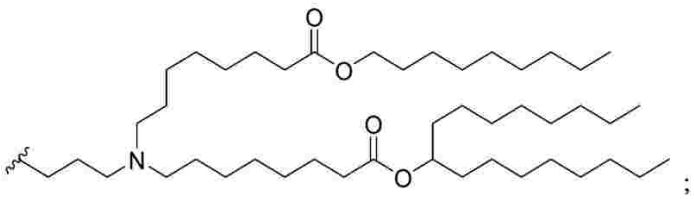
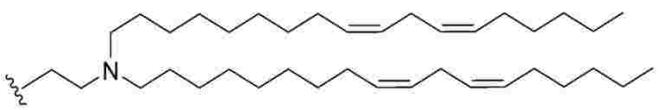
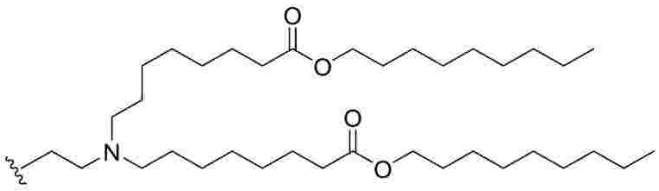
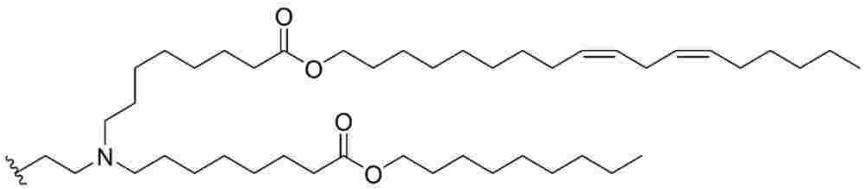
【０１１５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、ステロイドに由来する。例えば、いくつかの実施形態では、Ｌは、コレステロール、ベータシステロール、またはＢＨＥＭコレステロールに由来する。

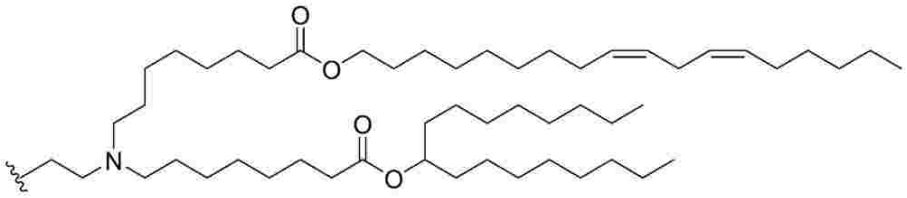
【０１１６】

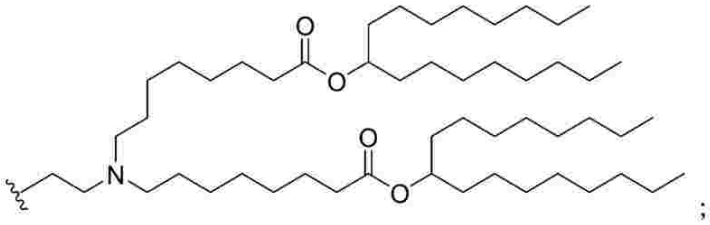
いくつかの実施形態では、Ｌは、以下から選択される：

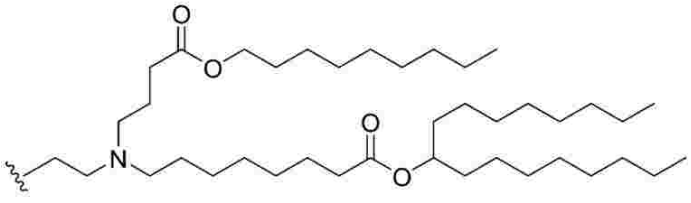
【化１７－１】

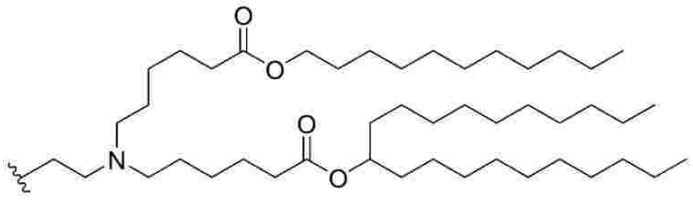

;

;

;

;

;

;

;

;

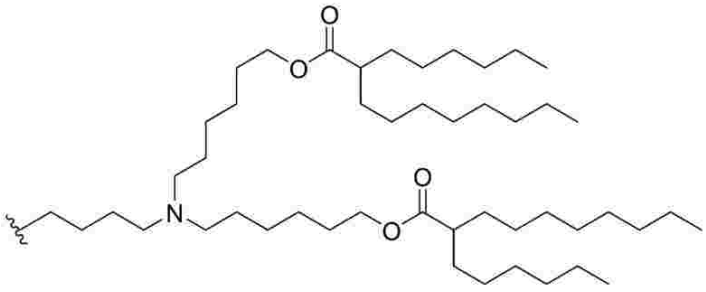
【化１７－２】

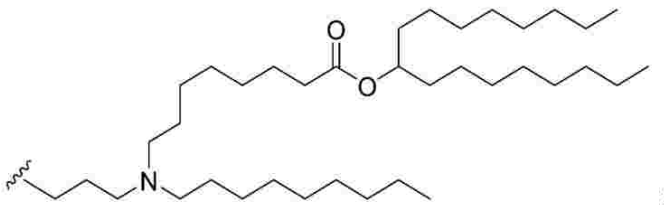

;


;

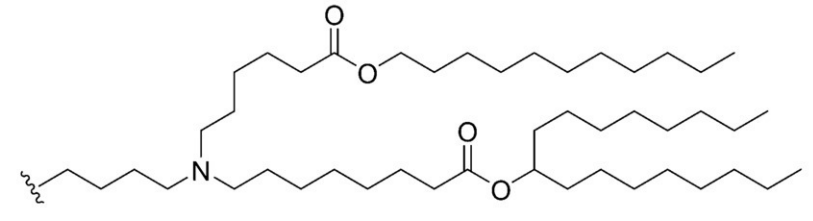

;

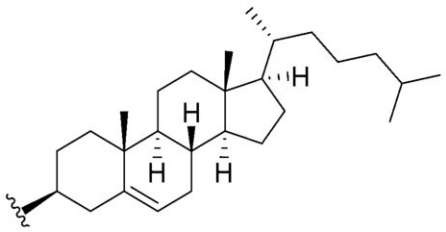

;

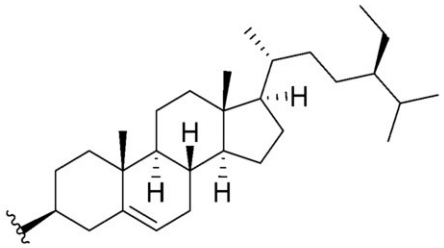

;

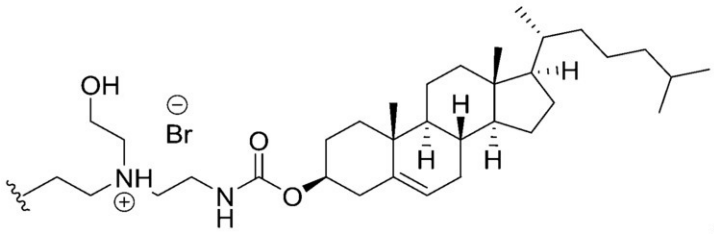

;

【化１７－３】


;


;


;及び


。

【０１１７】

組成物は、リポソーム、脂質ナノ粒子、ミセルなどの形態をとり得る。脂質組成物の製造方法は、例えば、脂質膜水和（任意に超音波処理もしくは押し出しと組み合わせる）、溶媒蒸発（例えば、エタノール注入、エーテル注入、もしくは逆相蒸発）、溶媒拡散法、高温均質化プロセス、洗剤除去法、またはそれらの組み合わせを含む。天然もしくは合成の小胞形成脂質、またはそれらの組み合わせを使用することができる。１つ以上の小胞形成脂質は、二脂肪族鎖脂質（例えば、リン脂質）；ジグリセリド；二脂肪族糖脂質；単一脂質（例えば、スフィンゴミエリンもしくはスフィンゴ糖脂質）；ステロイド脂質；親水性ポリマー誘導体化脂質；またはそれらの混合物から選択され得る。

【０１１８】

本開示の脂質組成物は、１つ以上のカチオン性及び／もしくはイオン化可能な脂質、リン脂質、中性もしくは非カチオン性脂質、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂質コンジュゲート、ならびに／または構造脂質を含んでもよい。

【０１１９】

カチオン性脂質及び／またはイオン化可能な脂質は、例えば、容易にプロトン化することができ、ｐＫａ値がｐＨ５～８であるので、生理学的ｐＨで正電荷または部分正電荷を有し得るアミン含有脂質を含む。カチオン性脂質の極性頭部基は、好ましくは、アミン誘導体、例えば、一級アミン、二級アミン、及び／もしくは三級アミン、四級アンモニウム、アミンの様々な組み合わせ、アミジニウム塩、またはグアニジン及び／もしくはイミダゾール基、ならびにピリジニウム、ピペラジン、ならびにアミノ酸頭部基（例えば、リジ

ン、アルギニン、オルニチン、及び／またはトリプトファン）を含む。カチオン性脂質は、以下を含むが、これらに限定されない：１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＭＥＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＯＴＭＡ）及び／もしくは１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、２，３－ジ（テトラデコキシ）プロピル－（２－ヒドロキシエチル）ジメチルアザニウム臭化物（ＤＭＲＩＥ）、ジドデシル（ジメチル）アンモニウム臭化物（ＤＤＡＢ）、１，２－ジオレイルオキシプロピル－３－ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム臭化物（ＤＯＲＩＥ）、３β－［Ｎ－（Ｎ，Ｎ′－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｌ）、またはジオレイルエーテルホスファチジルコリン（ＤＯＥＰＣ）。イオン化脂質は、１，２－ジオレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）を含むが、これに限定されない。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、１つ以上のリン脂質を含む脂質組成物に組み込まれる。リン脂質は、リン脂質部分及び１つ以上の脂肪酸部分を含む。リン脂質部分は、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を含んでもよいが、これらに限定されない。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α－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を含んでもよいが、これらに限定されない。

【０１２１】

組成物に使用するのに適したリン脂質としては、以下に挙げられ得るが、これらに限定されない：ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、（例えば、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）及び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））；ホスファチジルコリン（ＰＣ）（例えば、卵黄ホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、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－Ｏ－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（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－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン）；ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）（例えば、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）；ホスファチジン酸（ＰＡ）；ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）；ホスファチジルセリン（ＰＳ）；及びスフィンゴミエリン（ＳＭ）。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、脂質組成物は、構造脂質を含む。いくつかの実施形態では、

構造脂質は、ステロールである。ステロールは、コレステロール、フェコステロール、エルゴステロール、カンペステロール、シトステロール、スティグマステロール、ブラシカステロール、もしくはステロールエステル（例えば、コレステリルヘミスクシナート、コレステリルスルファート、ウルソール酸、α－トコフェロール）またはコレステロールの任意の他の誘導体を含んでもよい。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、脂質組成物は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質コンジュゲートを含む。ＰＥＧ－脂質コンジュゲートは、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、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物を含んでもよいが、これらに限定されない。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ＤＭＧ（１，２－ジミリストイル－ｒａｃ－グリセロ－３－メトキシポリエチレングリコール）、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ（Ｒ－３－［（ω－メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバモイル）］－１，２－ジミリスチルオキシプロピル－３－アミン）、ＰＥＧ－ＤＭＡ（ＰＥＧ－ジメタクリラート）、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ（１，２－ジドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－ＰＥＧ）、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ（ＰＥＧ－１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ（ＰＥＧ－ジパルミトイルホスファチジルコリン）、ＰＥＧ－Ｎ，Ｎ－ジ（テトラデシル）アセトアミド、またはＰＥＧ－ＤＳＰＥ（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－ポリ（エチレングリコール））脂質であってよい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、ＰＥＧ－ＤＭＧ及び／またはＰＥＧ－Ｎ，Ｎ－ジ（テトラデシル）アセトアミドを含む。

【０１２４】

本明細書に記載の脂質構造は、（例えば、安定化のために）小胞の形成に通常使用される他の構成成分も含んでもよい。そのような他の構成成分の例としては、脂肪アルコール、脂肪酸、ならびに／または表面電荷、膜流動性、及び脂質の脂質アセンブリへの組み込みへの支援に影響を及ぼし得る任意の他の薬学的に許容される賦形剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２５】

脂質組成物は、また、標的となり得、例えば、表面に１つ以上の標的化部分または生体内分布修飾因子を含有する。標的部分は、所望の標的と特異的に結合可能であるか、または相互作用可能である任意の薬剤であり得、一般に、当該技術分野で既知であり、例えば、リガンド（例えば、葉酸、タンパク質、抗体、または抗体フラグメントなど）である。いくつかの実施形態では、標的化部分は、免疫細胞エピトープ（例えば、Ｂ細胞及びＴ細胞エピトープ）である。選択された実施形態では、標的部分は、微生物因子（例えば、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｏｉｄｅｓ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ、ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ、Ｒｏｔａｖｉｒｕｓ ｓｐ．、Ｃｏｒｏｎａｖｉｒｉｄａｅ）由来の１つ以上のエピトープを含む。

【０１２６】

脂質組成物は、任意の構造（例えば、１つ以上の脂質二重層により外部媒体から隔離された内部空間を有する構造）、または膜が内部を隔離する親油性中央部分を有する半透膜を有する任意のマイクロカプセル、を有し得る。いくつかの実施形態では、脂質組成物は、単一の脂質層を有する単層リポソームを含んでもよい。いくつかの実施形態では、脂質組成物は、脂質二重層を有するリポソームを含んでもよい。いくつかの実施形態では、脂質組成物は、ミセルを含む。

【０１２７】

４．活性薬

本明細書に開示の組成物のいずれもが、さらに、少なくとも１つの活性薬を含んでもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、核酸（ｍＲＮＡ、アプタマー

、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム核酸、干渉ＲＮＡ、アンチセンス、及びアンチジーン核酸）、タンパク質、免疫調節薬、化学療法薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、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、少なくとも１つの活性薬は、脂質組成物中のリポソーム、脂質ナノ粒子、ミセルでカプセル化されている。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、核酸（例えば、リボ核酸またはデオキシリボ核酸）を含む。本開示に従って使用される例示的な核酸としては、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）（例えば、メッセンジャーｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ））、それらのハイブリッド、ＲＮＡｉ誘導剤、ＲＮＡｉ剤、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、触媒ＤＮＡ、三重らせん形成を誘導するＲＮＡ、アプタマー、ベクターなどのうちの１つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、核酸は、抗原またはその機能的フラグメントをコードする。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、ＲＮＡである。本明細書に記載の組成物及び方法に有用なＲＮＡは、以下からなる群より選択することができるが、これらに限定されない：ショートマー（ｓｈｏｒｔｍｅｒ）、アンタゴマー、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、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）、トランスファーＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物。

【０１３０】

特定の実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、ｍＲＮＡである。ｍＲＮＡは、任意の天然もしくは非天然に存在する、または別の方法で修飾されたポリペプチドを含む、任意の目的のポリペプチドをコードし得る。ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、任意のサイズであってよく、任意の２次構造または活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、細胞内で発現される時、治療効果を有し得る。

【０１３１】

他の実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、ｓｉＲＮＡである。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子の発現を選択的にノックダウンまたは下方調節可能であり得る。例えば、ｓｉＲＮＡは、それを必要とする対象に、ｓｉＲＮＡを含むナノ粒子組成物を投与する時に、特定の疾患、障害、または状態に関連する遺伝子をサイレンシングするように選択することができる。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子またはタンパク質をコードするｍＲＮＡ配列に相補的な配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、免疫調節ｓｉＲＮＡであってよい。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、ｓｈＲＮＡまたはそれをコードするベクターもしくはプラスミドである。ｓｈＲＮＡは、適切な構成物が核に送達されると、標的細胞内で生成され得る。ｓｈＲＮＡに関連する構造及び機序は、関連技術で周知である。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、免疫調節薬である。例示的な免疫調節薬としては、以下が挙げられる：シグナル伝達兼転写活性化因子３（Ｓｔａｔ３）阻害薬及びそのアナログ（例えば、ＳＭ－３６及びそのアナログ）；トール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト及びそのアナログ（例えば、イミキモド、レシキモド、セルガントリモド、ガルジキモド、ＳＭ－３６０３２０、ＴＭＸ－１０１、ＴＭＸ－２０２、ＴＭＸ－３０２、ＴＭＸ－３０６、ＧＳＫ２２４５０３５、ＣＬ０９７、８５２Ａ、ＡＺＤ－８８４８、ＤＳＰ－３０２５、ＧＳ－９６２０、ＲＯ７０２０５３１、ＲＯ６８７１７６５、ＡＮＡ７７３、ＤＳＰ－０５０９、ＮＪＨ３９５、ＢＮＴ４１１、ＴＱ－Ａ３３３４、ＪＮ

Ｊ－４９６４、ＬＨＣ１６５、ＣＶ８１０２、ＶＴＸ－１４６３、ＶＴＸ－２３３７、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－３１００、ＩＲＳ－９５４、及びそれらのアナログ）；ならびにスタチンまたは他の脂質低下薬及びそのアナログ（例えば、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、及びそれらのアナログ）。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、少なくとも１つの化学療法薬を含む。本明細書で使用される場合、「化学療法薬」または「抗癌薬」という用語は、がんの処置または予防に使用される任意の小分子または他の薬剤を含む。化学療法薬は、以下を含むが、これらに限定されない：シクロホスファミド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ドキソルビシン、ドセタキセル、ダウノルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、パクリタキセル、ラロキシフェン塩酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、アベマシリブ、アフィニトール（エベロリムス）、アルペリシブ、アナストロゾール、パミドロネート、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、エピルビシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、ゴセレリン、イキサベピロン、エムタンシン、ラパチニブ、オラパリブ、メゲストロール、ネラチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、タラゾパリブ、チオテパ、トレミフェン、メトトレキサート、及びツカチニブ。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの活性薬は、抗菌剤（例えば、抗ウイルス薬または抗菌薬）を含む。いくつかの実施形態では、抗菌薬は、抗ウイルス薬（例えば、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アタザナビル、バロキサビルマルボキシル、ビクタルビ、ボセプレビル、ブレビルチド、シドホビル、コビシスタット、ダクラタスビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、ドルテグラビル、ドラビリン、エドクスジン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エトラビリン、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イバリズマブ、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル（ｉｍｕｎｏｖｉｒ）、インジナビル、ラミブジン、レテルモビル、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、メチサゾン、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル（ｎｅｘａｖｉｒ）、ニタゾキサニド、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、レムデシビル、リバビリン、リルピビリン、リルピビリン、リマンタジン、リンタトリモド、リトナビル、サキナビル、シメプレビル、ソホスブビル、スタブジン、タリバビリン、テラプレビル、テルビブジン、テノホビル（例えば、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルジソプロキシル）、チプラナビル、トリフルリジン、トロマンタジン、ウミフェノビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ザルシタビン、ザナミビル、及びジドブジン、ならびにそれらの組み合わせ）である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、抗菌薬は、抗菌薬である。抗菌薬の例としては、スルホンアミド、アンフェニコール、スペクチノマイシン、トリメトプリム、グリシルサイクリン、マクロリド（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロキシトロマイシン）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド）、テトラサイクリン（例えば、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン）、β－ラクタム（例えば、ペニシリン、メチシリン、クロキサシリン）、カルバペネム（例えば、イミペネム、メロペネム、アズトレオナム）、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン）、キノロン及びフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン）、糖ペプチド（例えば、バンコマイシン）、ポリミキシン（例えば、ポリミキシン、コリスチン）が挙げられる。

【０１３７】

５．医薬組成物

脂質組成物は、薬学的に許容される組成物に組み込まれ得る。医薬組成物及び製剤は、薬学的に許容される担体を含んでもよい。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、非毒性、不活性の固体、半固体もしくは液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料、界面活性剤、シクロデキストリン、または任意の種類の製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として機能し得る物質のいくつかの例は、糖類（例えば、限定されないが、ラクトース、グルコース、及びスクロース）；デンプン（例えば、限定されないが、コーンスターチ及びジャガイモデンプン）；セルロース及びその誘導体（例えば、限定されないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセタート）；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、限定されないが、カカオバター及び坐薬用ワックス）；油類（例えば、限定されないが、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）；界面活性剤（例えば、限定されないが、クレモフォールＥＬ、クレモフォールＲＨ６０、ソルトールＨＳ１５、及びポリソルベート８０）；シクロデキストリン（例えば、限定されないが、アルファ－ＣＤ、ベータ－ＣＤ、ガンマ－ＣＤ、ＨＰ－ベータ－ＣＤ、ＳＢＥ－ベータ－ＣＤ）；グリコール（例えば、限定されないが、プロピレングリコール）；エステル（例えば、限定されないが、エチルオレアート及びエチルラウラート）；寒天；緩衝剤（例えば、限定されないが、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱性物質不含水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性潤滑剤（例えば、限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤は、また、製剤者の判断により、組成物中に存在し得る。

【０１３８】

組成物が投与される経路及び組成物の形態により、使用されるべき担体の種類が決定されることになる。組成物は、例えば、全身投与（例えば、経口、直腸内、経鼻、舌下、口内、インプラント、もしくは非経口注射）または局所投与（例えば、経皮、経肺、経鼻、耳、眼内、リポソーム送達系、もしくはイオントフォレシス）に適した様々な形態であってよい。

【０１３９】

全身投与用の担体は、通常、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、香味料、甘味料、抗酸化剤、防腐剤、流動促進剤、溶媒、懸濁剤、湿潤剤、界面活性剤、シクロデキストリン、それらの組み合わせなどのうちの少なくとも１つを含む。全ての担体は、組成物中で任意である。

【０１４０】

好適な希釈剤としては、糖（例えば、グルコース、ラクトース、デキストロース、及びスクロース）；ジオール（例えば、プロピレングリコール）；炭酸カルシウム；炭酸ナトリウム；糖アルコール（例えば、グリセリン、マンニトール、及びソルビトール）が挙げられる。全身または局所用組成物中の希釈剤（複数可）の量は、通常、約５０～約９０％である。

【０１４１】

好適な潤滑剤としては、シリカ、タルク、ステアリン酸ならびにそのマグネシウム塩及びカルシウム塩、硫酸カルシウム；ならびに液体潤滑剤（例えば、ポリエチレングリコール、ならびに植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びテオブロマ油））が挙げられる。全身用または局所用組成物中の潤滑剤（複数可）の量は、通常、約５～約１０％である。

【０１４２】

好適な結合剤としては、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；デンプン（例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン）；ゼラチン；トラガカント；ならびにセルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、

エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム）が挙げられる。全身組成物中の結合剤（複数可）の量は、通常は、約５～約５０％である。

【０１４３】

好適な崩壊剤としては、寒天、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポビドン、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、クレイ、及びイオン交換樹脂が挙げられる。全身用または局所用組成物中の崩壊剤（複数可）の量は、通常、約０．１～約１０％である。

【０１４４】

好適な着色剤としては、ＦＤ＆Ｃ染料などの着色剤が挙げられる。使用される場合、全身または局所用組成物中の着色剤の量は、通常、約０．００５～約０．１％である。

【０１４５】

好適な香味料としては、メントール、ペパーミント、及びフルーツフレーバーが挙げられる。全身または局所用組成物中に使用される香味料（複数可）の量は、通常、約０．１～約１．０％である。

【０１４６】

好適な甘味料としては、アスパルテーム及びサッカリンが挙げられる。全身用または局所用組成物中の甘味料（複数可）の量は、通常、約０．００１～約１％である。

【０１４７】

好適な抗酸化剤としては、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」）、及びビタミンＥが挙げられる。全身用または局所用組成物中の抗酸化剤（複数可）の量は、通常、約０．１～約５％である。

【０１４８】

好適な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。全身用または局所用組成物中の防腐剤（複数可）の量は、通常、約０．０１～約５％である。

【０１４９】

好適な流動促進剤としては、二酸化ケイ素が挙げられる。全身または局所用組成物中の滑剤（複数可）の量は、通常、約１～約５％である。

【０１５０】

好適な溶媒としては、水、等張食塩水、オレイン酸エチル、グリセリン、ヒドロキシル化ヒマシ油、アルコール（例えば、エタノール）、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ジメチルアセトアミド、及びリン酸（または他の好適な緩衝液）が挙げられる。全身または局所用組成物中の溶媒（複数可）の量は、通常、約０～約１００％である。

【０１５１】

好適な懸濁剤としては、ＡＶＩＣＥＬＲＣ－５９１（ペンシルバニア州フィラデルフィアのＦＭＣ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ製）及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。全身または局所用組成物中の懸濁剤（複数可）の量は、通常、約１～約８％である。

【０１５２】

好適な界面活性剤としては、レシチン、ポリソルベート８０、及びラウリル硫酸ナトリウム、ならびにＴＷＥＥＮＳ（デラウェア州ウィルミントンのＡｔｌａｓ　Ｐｏｗｄｅｒ　Ｃｏｍｐａｎｙ製）が挙げられる。好適な界面活性剤としては、以下に開示されるものが挙げられる：Ｃ．Ｔ．Ｆ．Ａ．Ｃｏｓｍｅｔｉｃ　Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ，１９９２，ｐｐ．５８７－５９２；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ　Ｅｄ．１９７５，ｐｐ．３３５－３３７；及びＭｃＣｕｔｃｈｅｏｎ’ｓ　Ｖｏｌｕｍｅ　１，Ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒｓ　＆　Ｄｅｔｅｒｇｅｎｔｓ，１９９４，Ｎｏｒｔｈ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｐｐ．２３６－２３９。全身用または局所用組成物中の界面活性剤（複数可）の量は、通常、約０．１％～約５％である。

【０１５３】
好適なシクロデキストリンとしては、アルファ－ＣＤ、ベーター－ＣＤ、ガンマ－ＣＤ、ヒドロキシプロピルベータデックス（ＨＰ－ベーター－ＣＤ）、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリン（ＳＢＥ－ベーター－ＣＤ）が挙げられる。全身用または局所用組成物中のシクロデキストリンの量は、通常、約０％～約４０％である。
【０１５４】
経口投与用の組成物は、液体の形態をとり得る。例えば、好適な液体形態としては、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液、非発泡性顆粒から再構成された懸濁液、発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物、エリキシル剤、チンキ剤、シロップなどが挙げられる。液体の経口投与組成物は、通常、開示された化合物ならびに担体（つまり、希釈剤、着色剤、香味料、甘味料、防腐剤、溶媒、懸濁剤、及び界面活性剤から選択される担体）を含む。経口用液体組成物は、好ましくは、着色剤、香味料、及び甘味料から選択される１つ以上の成分を含む。
【０１５５】
対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物は、舌下、口内、及び経鼻剤形を含む。そのような組成物は、通常、可溶性充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、及びマンニトールを含む希釈剤）ならびに結合剤（例えば、アカシア、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース）のうちの１つ以上を含む。そのような組成物は、さらに、潤滑剤、着色剤、香味料、甘味料、抗酸化剤、及び流動促進剤を含んでもよい。
【０１５６】
開示された組成物と組み合わせて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための組成物の実用的な量を提供するのに十分である。本発明の方法に有用な剤形を製造するための手法及び組成物は、以下の参考文献に記載されている：Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈａｐｔｅｒｓ ９ ａｎｄ １０，Ｂａｎｋｅｒ ＆ Ｒｈｏｄｅｓ，ｅｄｓ．（１９７９）；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ（１９８１）；及びＡｎｓｅｌ，Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，２ｎｄ Ｅｄ．，（１９７６）。
【０１５７】
担体は、単一の成分または２つ以上の成分の組み合わせを含んでもよい。
【０１５８】
６．ワクチン
組成物は、ワクチンにも使用され得る。ワクチンは、開示された組成物と、抗原またはそれをコードする核酸とを含む。好適な抗原としては、微生物病原体、細菌、ウイルス、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、ペプチド、糖ペプチド、リポペプチド、トキソイド、炭水化物、及び腫瘍特異抗原が挙げられる。２つ以上の抗原の混合物が使用され得る。
【０１５９】
抗原は、特定のワクチン組成物で処置されるべき感染症、自己免疫疾患、状態、がん、病原体、または疾患に応じて、本質的に任意の所望の供給源に由来し、及び／またはそれから単離することができる。
【０１６０】
本明細書に記載のワクチンは、感染症（例えば、限定されないが、インフルエンザ、麻疹、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、狂犬病、髄膜炎、百日咳、破傷風、ペスト、肝炎、及び結核）に関連する１つ以上の状態に対する免疫を提供可能であり得、感染症由来の抗原及び／またはエピトープ、またはそれらをコードする核酸を含み得る。
【０１６１】
本明細書に記載のワクチンは、また、がん細胞に対する免疫応答を誘導し得、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、またはその一部、あるいは腫瘍

細胞由来の抗原、エピトープ、及び／もしくはネオエピトープをコードする核酸を含み得る。腫瘍抗原は、非腫瘍組織と比較して腫瘍細胞で差次的に発現する表面分子である。腫瘍抗原は、腫瘍細胞を正常細胞と免疫学的に区別し、ヒトがんの診断及び治療の標的を提供する。腫瘍抗原は、膜タンパク質、または細胞表面上の糖タンパク質もしくは糖脂質の変化した炭水化物分子として特徴付けられている。がん細胞は、多くの場合、その表面に、特徴的な腫瘍抗原（例えば、切断型上皮成長因子、葉酸結合タンパク質、上皮ムチン、メラノフェリン、癌胎児性抗原、前立腺特異的膜抗原、ＨＥＲ２－ｎｅｕ）を有し、これらは、治療用がんワクチンに使用される候補である。腫瘍抗原が正常であるか、または体の正常な構成要素に関連しているので、免疫システムは、多くの場合、腫瘍細胞を破壊するために、それらの抗原に対して効果的な免疫応答を開始できない。このアプローチを使用することができる実例となるがんの種類としては、前立腺癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、脳癌、頭頸部癌、黒色腫、白血病、リンパ腫などが挙げられる。

【０１６２】

他の実施形態では、ワクチン組成物中に存在する抗原は、外来抗原ではないが、自己抗原であり、例えば、ワクチン組成物は、自己免疫疾患に向けられている。自己免疫疾患の例としては、１型糖尿病、従来の臓器特異的自己免疫、神経疾患、リウマチ性疾患／結合組織病、自己免疫性血球減少症、及び関連自己免疫疾患が挙げられる。そのような従来の臓器特異的自己免疫は、甲状腺炎（バセドウ病＋橋本病）、胃炎、副腎炎（アジソン病）、卵巣炎、原発性胆汁性肝硬変、重症筋無力症、性腺機能不全、副甲状腺機能低下症、脱毛症、吸収不良症候群、悪性貧血、肝炎、抗受容体抗体疾患、及び白斑を含んでもよい。そのような神経疾患としては、統合失調症、アルツハイマー病、うつ病、下垂体機能低下症、尿崩症、乾燥症候群、及び多発性硬化症が挙げられ得る。そのようなリウマチ性疾患／結合組織病としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）または狼瘡、強皮症、多発性筋炎、炎症性腸疾患、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、血管炎、乾癬性関節炎、剥脱性乾癬性皮膚炎、尋常性天疱瘡、シェーグレン症候群が挙げられ得る。他の自己免疫関連疾患としては、本明細書に提示され、関連技術分野で既知である自己免疫性ぶどう膜網膜炎、糸球体腎炎、心筋梗塞後心切開症候群、肺ヘモジデリン沈着症、アミロイドーシス、サルコイドーシス、アフタ性口内炎、及び他の免疫関連疾患が挙げられ得る。

【０１６３】

一実施形態では、ワクチン組成物中の抗原は、ペプチド、ポリペプチド、またはその免疫原性部分である。本明細書で使用される「免疫原性部分」は、Ｂ細胞及び／またはＴ細胞表面抗原受容体により認識される（例えば、特異的に結合する）タンパク質の部分である。そのような免疫原性部分は、一般に、抗原タンパク質またはそのバリアントの少なくとも５個のアミノ酸残基、より好ましくは、少なくとも１０個、さらに好ましくは、少なくとも２０個のアミノ酸残基を含む。

【０１６４】

抗原ポリペプチドの免疫原性部分は、一般に、Ｐａｕｌ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，３ｒｄ ｅｄ．，２４３－２４７（Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９３）及びそこに引用されている参考文献に要約されているような、周知の手法を使用して同定され得る。そのような手法としては、抗原特異的抗体、抗血清、及び／またはＴ細胞株もしくはクローンと反応する能力についてポリペプチドをスクリーニングすることが挙げられる。本明細書で使用される場合、抗血清及び抗体は、抗原に特異的に結合する（例えば、ＥＬＩＳＡまたは他の免疫アッセイでタンパク質と反応し、無関係なタンパク質とは検出可能な反応を示さない）場合、「抗原特異的」である。そのような抗血清及び抗体は、既知の手法を使用して調製され得る。タンパク質の免疫原性部分は、（例えば、ＥＬＩＳＡ及び／またはＴ細胞反応性アッセイにおいて）全長ポリペプチドの反応性よりも実質的に低くないレベルでそのような抗血清及び／またはＴ細胞と反応する部分である。そのような免疫原性部分は、そのようなアッセイ内で、全長ポリペプチドの反応性と同等か、またはそれ以上のレベルで反応し得る。そのようなスクリーニングは、一般に、以下

に記載されるように、当業者らに周知の方法を使用して実施され得る：Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８８。例えば、ポリペプチドは、固体支持体上に固定化され、血清内の抗体の固定化されたポリペプチドへの結合を可能にするように、患者の血清と接触させてもよい。次に、結合していない血清を除去してもよく、例えば、^{125}Ｉ標識タンパク質Ａを使用して、結合抗体を検出する。

【０１６５】

ペプチド抗原及びポリペプチド抗原は、様々な周知の手法のいずれかを使用して調製され得る。ＤＮＡ配列にコードされる組み換えポリペプチドは、当業者らに既知の様々な発現ベクターのいずれかを使用して、単離ＤＮＡ配列から容易に調製され得る。発現は、組み換えポリペプチドをコードするＤＮＡ分子を含有する発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされている任意の適切な宿主細胞で達成され得る。好適な宿主細胞は、原核生物、酵母、及び高等真核細胞（例えば、哺乳動物細胞及び植物細胞）を含む。好ましくは、用いられる宿主細胞は、Ｅ．ｃｏｌｉ、酵母、または哺乳動物細胞株（例えば、ＣＯＳもしくはＣＨＯ）である。

【０１６６】

約１００個未満のアミノ酸、一般に、約５０個未満のアミノ酸を有するタンパク質抗原の部分及び他のバリアントは、また、当業者らに周知の技術を使用した合成手段で生成され得る。例えば、そのようなポリペプチドは、成長するアミノ酸鎖にアミノ酸を順次追加するメリフィールド固相合成法などの市販の固相手法のいずれかを使用して合成され得る。以下を参照：Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８５：２１４９－２１４６，１９６３。ポリペプチドの自動合成装置は、供給者（例えば、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ／Ａｐｐｌｉｅｄ ＢｉｏＳｙｓｔｅｍｓ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ（カリフォルニア州フォスターシティ））から市販されており、製造者の使用説明書に従って操作され得る。

【０１６７】

特定の実施形態では、抗原をコードする核酸は、ＤＮＡである。このタイプの例示的なＤＮＡベースのワクチンは、抗原がｉｎ ｓｉｔｕで生成されるように、１つ以上のポリペプチド抗原をコードするＤＮＡを含有する。あるいは、ワクチンは、ＲＮＡベースのワクチンであってよい。特定の実施形態では、抗原をコードする核酸は、ｍＲＮＡである。ｍＲＮＡは、任意の天然もしくは非天然に存在する、または別の方法で修飾されたポリペプチドを含む、任意の目的のポリペプチド抗原をコードし得る。ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、任意のサイズであってよく、任意の２次構造または活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、細胞内で発現されると免疫応答を刺激し得る。

【０１６８】

本開示のワクチン組成物は、生物学的に活性または不活性であり得る他の化合物も含有してもよい。ワクチンまたは薬品は、アジュバントもしくは免疫刺激薬、またはアジュバントもしくは免疫刺激薬をコードするポリヌクレオチド（例えば、アジュバントポリペプチド）を含んでもよい。アジュバント及び免疫刺激薬は、同時投与された抗原に対する免疫系の応答を直接的または間接的に刺激する化合物または組成物である。いくつかの実施形態では、ワクチンは、アジュバント化されていないか、または自己アジュバント化されている。

【０１６９】

好適なアジュバントは、例えば、以下として市販されている：グルコピラノシル脂質アジュバント（ＧＬＡ）；Ｐａｍ３ＣＳＫ４；フロイントの不完全アジュバント及び完全アジュバント（Ｄｉｆｃｏ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ミシガン州デトロイト）；ＭｅｒｃｋアジュバントＧ５（Ｍｅｒｃｋ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．、ニュージャージー州ローウェイ）；ＡＳ－２（ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ）；ミネラル塩（例えば、アルミニウム、シリカ、カオリン、及び炭素）；アルミニウム塩（例えば、水

酸化アルミニウムゲル（ミョウバン）、ＡｌＫ（ＳＯ$_4$）$_2$、ＡｌＮａ（ＳＯ$_4$）$_2$、ＡｌＮＨ$_4$（ＳＯ$_4$）、及びＡｌ（ＯＨ）$_3$）；カルシウム塩（例えば、Ｃａ$_3$（ＰＯ$_4$）$_2$）；鉄または亜鉛；アシル化チロシンの不溶性懸濁液；アシル化糖；カチオン性またはアニオン性誘導体化多糖類；ポリヌクレオチド（例えば、ポリＩＣ、ポリＡＵ酸、及び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））；ポリホスファゼン；シアノアクリラート；ポリメラーゼ－（ＤＬ－ラクチド－コ－グリコシド）；ウシ血清アルブミン；ジフテリアトキソイド；破傷風トキソイド；エデスチン；キーホールリンペットヘモシアニン；緑膿菌毒素Ａ；コレラゲノイド；コレラ毒素；百日咳毒素；ウイルスタンパク質；Ｑｕｉｌ　Ａ、アミノアルキルグルコサミンリン酸化合物。さらに、アジュバント（例えば、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦまたはインターロイキン－２、インターロイキン－７、もしくはインターロイキン－１２）、インターフェロン、または腫瘍壊死因子）もアジュバントとして使用され得る。タンパク質及びポリペプチドアジュバントは、当業者らに周知の方法に従って、天然または組み換え源から得られ得る。組み換え源から得られる場合、アジュバントは、分子の少なくとも免疫刺激部分を含むタンパク質フラグメントを含んでもよい。

【０１７０】

使用することができる他の既知の免疫刺激性ポリマーは、多糖類、ｔＲＮＡ、非代謝性合成ポリマー（例えば、ポリビニルアミン、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン）、４’，４－ジアミノジフェニルメタン－３，３’－ジカルボン酸と４－ニトロ－２－アミノ安息香酸の（比較的高分子量の）混合重縮合物（以下を参照：Ｓｅｌａ，Ｍ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　１６６：１３６５－１３７４（１９６９））、または糖脂質、脂質、もしくは炭水化物を含むが、これらに限定されない。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、アジュバントポリペプチドは、免疫活性化タンパク質（例えば、ＣＤ７０、ＣＤ４０リガンド、及び恒常活性ＴＬＲ４）またはポリカチオンペプチド（例えば、プロタミン）を含む。いくつかの実施形態では、アジュバントポリペプチドは、フラジェリンポリペプチドである。アジュバントポリペプチドをコードする市販のｍＲＮＡは、例えば、ＴｒｉＭｉｘとして入手可能である（以下を参照：Ｂｏｎｅｈｉｌｌ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６，１１７０－１１８０（２００８）、参照により本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態では、ワクチンは、少なくとも２つの別々のポリヌクレオチドを含んでもよく、１つは、上述のように抗ミュラー管ホルモン受容体ＩＩ細胞外ドメイン（ＡＭＨＲ２－ＥＤ）をコードし、他方は、アジュバントポリペプチド（例えば、フラジェリンポリペプチドまたは免疫活性化タンパク質）をコードする。

【０１７２】

ワクチン調製物は、高度に発達した技術であり、ワクチンの調製及び製剤化における一般的なガイドラインは、様々な情報源のいずれかから容易に入手できる。そのような１つの例は、Ｎｅｗ　Ｔｒｅｎｄｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ　ｉｎ　Ｖａｃｃｉｎｅｓ，ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｖｏｌｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐａｒｋ　Ｐｒｅｓｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍｄ．，Ｕ．Ｓ．Ａ．１９７８である。ワクチン組成物は、一般に、予防目的及び治療目的で使用され得る。

【０１７３】

各ワクチン投与中の抗原の量は、一般に、代表的なワクチンにおいて重大な副作用なしに免疫保護応答を誘発する量として選択される。そのような量は、どの特定の免疫原が用いられるか、及び、どのようにそれが提示されるか、に応じて変動するであろう。もちろん、投与された投薬量は、年齢、体重、同時処置の種類、ある場合は、投与される抗原の性質により異なることがある。

【０１７４】

所定量のワクチン組成物の免疫原活性は、例えば、ワクチン組成物中に使用される抗原に対する抗体の力価の増加をモニターすることにより、容易に決定することができる（Ｄ

ａｌｓｇａａｒｄ，Ｋ．Ａｃｔａ　Ｖｅｔｅｒｉｎｉａ　Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ　６９：１－４０（１９７８））。もう１つの一般的な方法は、ＣＤ－１マウスに様々な量のワクチン組成物を皮内注射すること、その後の、血清をマウスから採取すること、例えば、ＥＬＩＳＡで、抗免疫原抗体について試験すること、を含む。これら及び他の同様のアプローチは、当業者には明らかであろう。

【０１７５】

７．使用方法

本開示は、活性薬を細胞に送達するための方法を提供する。本方法は、細胞を本明細書に開示の組成物と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏである。いくつかの実施形態では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｖｏである。従って、本開示は、さらに、対象に活性薬を送達するための方法を提供する。本方法は、本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含んでもよい。

【０１７６】

本開示は、細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法も提供する。本方法は、細胞を本明細書に開示の組成物と接触させることを含み、組成物は、目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏである。いくつかの実施形態では、細胞は、ｉｎ　ｖｉｖｏである。従って、本開示は、対象において目的のポリペプチドを生成する方法を提供し、方法は、本明細書に記載の組成物を対象に投与することを含み、組成物は、目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含む。

【０１７７】

本開示は、さらに、本明細書に開示の組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を処置するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【０１７８】

疾患または障害は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び感染症を含んでもよい。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、炎症性疾患または障害である。炎症性疾患は、組織または臓器の免疫系の、組織または臓器の機能異常及び／または疾患を引き起こし得る異常なレベルへの活性化を特徴とする。本発明の方法により処置され得る炎症性疾患及び障害は、以下を含むが、これらに限定されない：関節炎、関節リウマチ、喘息、炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー性鼻炎、血管炎（結節性多発性動脈炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、高安動脈炎、またはベーチェット症候群）、炎症性神経障害、乾癬、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、慢性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、アジソン病、リウマチ性多発筋痛症、シェーグレン症候群、またはチャーグ・ストラウス症候群。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、自己免疫疾患または障害である。自己免疫疾患及び障害は、自体の細胞、組織、及び／または臓器への対象の免疫反応により引き起こされる、細胞、組織、及び／または臓器の損傷を特徴とする対象の状態を指す。本発明の方法により処置され得る自己免疫疾患及び障害は、以下を含むが、これらに限定されない：円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗症候群、自己免疫性アジソン病、副腎の自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び睾丸炎、自己免疫性血小板減少症、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスプルー皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、ＣＲＥＳＴ症候群、寒冷凝集素症、クローン病、円板状ループス、混合性本態性クリオグロブリン血症、線維筋痛－線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、ＩｇＡ神経障害、若年性関節炎、扁平苔癬、エリテマトーデス、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、１型または免疫介在性糖尿病、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多

発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎及び皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、スティッフマン症候群、全身性エリテマトーデス、エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎（例えば、疱疹性皮膚炎、血管炎）、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症。

【０１８１】

いくつかの自己免疫障害は、炎症状態とも関連している。本発明の方法に従って予防、処置、または管理することができる自己免疫障害でもある炎症性障害の例としては、喘息、脳炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー障害、肺線維症、未分化脊椎関節症、未分化関節症、関節炎、炎症性骨溶解症、及び慢性ウイルスまたは細菌感染に起因する慢性炎症が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物及び方法に従って処置することができる乾癬の種類の例としては、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、紅皮症性乾癬、滴状乾癬、及び逆乾癬が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、がんは、血液癌またはリンパ腫を含む。いくつかの実施形態では、がんは、転移性癌である。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、転移の除去の抑制をもたらす。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、腫瘍の成長の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、腫瘍の再発を予防する。

【０１８３】

本明細書の化合物及び組成物は、多種多様ながん（例えば、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫）を処置することが有用であることがある。がんは、膀胱、血液、骨、脳、乳房、子宮頸部、結腸／直腸、子宮内膜、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、筋肉組織、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、胃、精巣、甲状腺、または子宮のがんであってよい。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、がんは、浸潤性癌及び／または転移性癌（例えば、ステージＩＩがん、ステージＩＩＩがん、またはステージＩＶがん）である。いくつかの実施形態では、がんは、早期癌（例えば、ステージ０がん、ステージＩがん）であり、ならびに／または浸潤性癌及び／もしくは転移性癌ではない。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、感染症である。本発明の方法により処置または予防することができる感染症は、感染性因子（例えば、限定されないが、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、蠕虫、及び寄生虫）により引き起こされる。本発明は、細胞内または細胞外病原体により引き起こされる感染症の処置または予防に限定されない。感染症は、細菌（例えば、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、ＤＮＡウイルス（例えば、ヘルペスウイルス科（単純ヘルペスウイルス１型、カポジ肉腫関連ウイルス、及びエプスタイン・バーウイルス）、パピローマウイルス科（ヒトパピローマウイルス）、アデノウイルス、ならびにヘパドナウイルス科（Ｂ型肝炎ウイルス））、またはＲＮＡウイルス（例えば、レトロウイルス科（ヒト免疫不全ウイルス）、フラビウイルス科（デングウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス）、オルソミクソウイルス科（インフルエンザ）、ならびにコロナウイルス科（ヒトコロナウイルス及びＳＡＲＳコロナウイルス）に由来し得る。

【０１８６】

本明細書に開示の組成物は、様々な方法により対象に投与され得る。本明細書に記載の用途または方法のいずれにおいても、投与は、当業者らに既知の様々な経路（例えば、限定されないが、それを必要とする対象への、経口、吸入、静脈内、筋肉内、局所、皮下、

全身、及び／または腹腔内投与）によるものであってよい。

【０１８７】

本明細書に記載の方法での使用に必要とされる、本開示の組成物の量は、選択された特定の化合物だけでなく、投与経路、疾患の性質及び／または症状、ならびに患者の年齢及び状態によっても変動することになり、最終的には担当医または臨床医の裁量に委ねられるであろう。有効な投薬レベル（所望の結果を得るために必要な投薬量レベル）の決定は、通常の方法（例えば、ヒト臨床試験、ｉｎ　ｖｉｖｏ研究、及びｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究）を使用して、当業者が行うことができる。例えば、有効な投薬量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性及び動物モデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ活性を比較することにより決定することができる。

【０１８８】

投薬量及び投薬間隔は、調節効果、または最小有効濃度（ＭＥＣ）を維持するのに十分な活性部分の血漿中レベルを提供するために個別に調整され得る。ＭＥＣは、化合物毎に変動することになるが、ｉｎ　ｖｉｖｏ及び／またはｉｎ　ｖｉｔｒｏデータから推定することができる。ＭＥＣを達成するのに必要な投薬量は、個体の特性及び投与経路により決定されるであろう。しかし、ＦＩＰＬＣアッセイまたはバイオアッセイは、血漿濃度を決定するために使用することができる。投薬間隔は、ＭＥＣ値を使用して決定することもできる。組成物は、レジメン（血漿中レベルをＭＥＣより上に時間の１０～９０％、好ましくは、３０～９０％、最も好ましくは、５０～９０％維持する）を使用して投与すべきである。局所投与または選択的摂取の場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度と関連しないことがある。

【０１８９】

主治医は、毒性または臓器機能不全のために投与を、どのように、いつ終了、中断、または調整するかを知っていることを留意する必要がある。逆に、主治医は、また、臨床応答が適切でない場合（毒性を排除する）は、処置をより高いレベルに調整することを知っているであろう。目的の障害の管理において投与用量の大きさは、処置されるべき症状の重症度及び投与経路により変動するであろう。さらに、用量、及びおそらく投与頻度も、個々の患者の年齢、体重、及び応答により変動するであろう。上記で考察したプログラムに匹敵するプログラムは、獣医学でも使用され得る。

【０１９０】

本明細書に開示の組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性について評価することができる。例えば、特定の化合物、または特定の化学部分を共有する化合物のサブセット、あるいはその組成物の毒性は、細胞株（例えば、哺乳動物細胞株、好ましくは、ヒト細胞株）に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ毒性を決定することにより確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、動物（例えば、哺乳動物）、より具体的には、ヒトに対する毒性を予測するものである。あるいは、動物モデル（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、またはサル）における特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して決定され得る。有効性は、いくつかの認められた方法（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ法、動物モデル、またはヒト臨床試験）を使用して確立され得る。有効性を決定するモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路、及び／またはレジメンを選択するために、最先端技術に導かれ得る。

【０１９１】

広範囲にわたる第２の療法は、本開示の化合物及び方法と組み合わせて使用され得る。第２の療法は、追加の活性薬の投与であっても、別の治療薬の投与に関連しない第２の療法であってもよい。そのような第２の療法としては、手術、免疫療法、放射線療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９２】

第２の療法は、最初の療法と同時に、同じ組成物で、または第１の組成物と実質的に同時に投与される別の組成物で投与され得る。いくつかの実施形態では、第２の療法は、数時間から数ヶ月の範囲の時間間隔で第１の療法の処置に先行するか、またはその後に続い

てもよい。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の活性薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸（例えば、ｍＲＮＡ、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム核酸、干渉ＲＮＡ、抗原核酸）、ステロイド、鎮痛薬、及び抗菌薬、またはそれらの組み合わせを含む。

【０１９４】

例示的な免疫調節薬としては、以下が挙げられる：シグナル伝達兼転写活性化因子３（Ｓｔａｔ３）阻害薬及びそのアナログ（例えば、ＳＭ－３６及びそのアナログ）；トール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト及びそのアナログ（例えば、イミキモド、レシキモド、セルガントリモド、ガルジキモド、ＳＭ－３６０３２０、ＴＭＸ－１０１、ＴＭＸ－２０２、ＴＭＸ－３０２、ＴＭＸ－３０６、ＧＳＫ２２４５０３５、ＣＬ０９７、８５２Ａ、ＡＺＤ－８８４８、ＤＳＰ－３０２５、ＧＳ－９６２０、ＲＯ７０２０５３１、ＲＯ６８７１７６５、ＡＮＡ７７３、ＤＳＰ－０５０９、ＮＪＨ３９５、ＢＮＴ４１１、ＴＱ－Ａ３３３４、ＪＮＪ－４９６４、ＬＨＣ１６５、ＣＶ８１０２、ＶＴＸ－１４６３、ＶＴＸ－２３３７、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－３１００、ＩＲＳ－９５４、及びそれらのアナログ）；ならびにスタチンまたは他の脂質低下薬及びそのアナログ（例えば、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、及びそれらのアナログ）。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、追加の活性薬は、少なくとも１つの化学療法薬を含む。本明細書で使用される場合、「化学療法薬」または「抗癌薬」という用語は、がんの処置または予防に使用される任意の小分子または他の薬剤を含む。化学療法薬は、以下を含むが、これらに限定されない：シクロホスファミド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ドキソルビシン、ドセタキセル、ダウノルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、パクリタキセル、ラロキシフェン塩酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、アベマシリブ、アフィニトール（エベロリムス）、アルペリシブ、アナストロゾール、パミドロネート、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、エピルビシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、ゴセレリン、イキサベピロン、エムタンシン、ラパチニブ、オラパリブ、メゲストロール、ネラチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、タラゾパリブ、チオテパ、トレミフェン、メトトレキサート、及びツカチニブ。選択された実施形態では、化学療法薬は、パクリタキセルを含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、組成物は、抗菌薬（例えば、抗ウイルス薬または抗菌薬）と併用投与することができる。いくつかの実施形態では、抗菌薬は、抗ウイルス薬（例えば、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アタザナビル、バロキサビルマルボキシル、ビクタルビ、ボセプレビル、ブレビルチド、シドホビル、コビシスタット、ダクラタスビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、ドルテグラビル、ドラビリン、エドクスジン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エトラビリン、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イバリズマブ、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル（ｉｍｕｎｏｖｉｒ）、インジナビル、ラミブジン、レテルモビル、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、メチサゾン、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル（ｎｅｘａｖｉｒ）、ニタゾキサニド、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、レムデシビル、リバビリン、リルピビリン、リルピビリン、リマンタジン、リンタトリモド、リトナビル、サキナビル、シメプレビル、ソホスブビル、スタブジン、タリバビリン、テラプレビル、テルビブジン、テノホビル（例えば、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルジソプロキシル）

、チプラナビル、トリフルリジン、トロマンタジン、ウミフェノビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ザルシタビン、ザナミビル、及びジドブジン、ならびにそれらの組み合わせ）である。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、抗菌薬は、抗菌薬である。抗菌薬の例としては、スルホンアミド、アンフェニコール、スペクチノマイシン、トリメトプリム、グリシルサイクリン、マクロリド（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロキシトロマイシン）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド）、テトラサイクリン（例えば、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン）、β－ラクタム（例えば、ペニシリン、メチシリン、クロキサシリン）、カルバペネム（例えば、イミペネム、メロペネム、アズトレオナム）、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン）、キノロン及びフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン）、糖ペプチド（例えば、バンコマイシン）、ポリミキシン（例えば、ポリミキシン、コリスチン）が挙げられる。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、第２の療法は、免疫療法を含む。免疫療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法もしくはＴ細胞移入療法、サイトカイン療法、免疫調節薬、がんワクチン、または抗体（例えば、モノクローナル抗体）の投与を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体の投与を含む。抗体は、腫瘍細胞により特異的に発現される抗原、または正常細胞と共有される抗原のいずれかを標的とし得る。いくつかの実施形態では、免疫療法は、例えば、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＣＤ３０、ＨＥＲ（ｅｒｂＢまたはＥＧＦＲとも呼ばれる）、ＶＥＧＦ、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２とも呼ばれる）、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３２６とも呼ばれる）、及びＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１を標的とする抗体を含んでもよい。好適な抗体としては、リツキシマブ、ブリナツモマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、イピリムマブ、ブレンツキシマブ、ペルツズマブなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、限定されないが、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びイピリムマブを含む抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１抗体を含んでもよい。抗体は、また、化学療法薬と結合していることがある。従って、いくつかの実施形態では、抗体は、抗体薬物コンジュゲートである。

【０２００】

免疫療法（例えば、抗体の投与）は、様々な方法で対象に投与され得る。本明細書に記載の用途または方法のいずれにおいても、投与は、当業者らに既知の様々な経路（例えば、限定されないが、それを必要とする対象への、経口、吸入、静脈内、筋肉内、局所、皮下、全身、及び／または腹腔内投与）によるものであってよい。免疫療法は、非経口投与（例えば、限定されないが、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、心臓内、及び関節内注射）により投与され得る。いくつかの実施形態では、免疫療法は、開示された化合物または組成物と同じ方法または異なる方法で投与されてもよい。

【０２０１】

８．キット

別の態様では、本開示は、少なくとも１つの開示された化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または該化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び化合物または組成物を使用するための使用説明書を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、少なくとも１つの開示された化合物、ならびに１つ以上のカチオン性及び／またはイオン化可能な脂質、リン脂質、中性または非カチオン性脂質、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂質コンジュゲート、及び／または構造脂質を含む。キットは、さらに、少なくとも１つの活性薬を含んでもよい。キットは、他の構成要素と同時パッケ

ージ化、合剤化、及び／または同時送達される他の薬剤及び／または製品も含み得る。
【０２０２】
キットは、キットの構成要素を使用するための使用説明書も含み得る。使用説明書はキットに関連する資料または方法論である。資料には、背景情報、構成成分のリスト、組成物を使用するための簡単または詳細なプロトコール、トラブルシューティング、参考資料、技術サポート、及びその他の関連文書の任意の組み合わせを含めることができる。使用説明書は、キットと共に、または別個のメンバー構成要素として、紙形態または電子形態として提供することができ、コンピューター読み取り可能なメモリデバイスで提供されるか、またはインターネットウェブサイトからダウンロードするか、または録画されたプレゼンテーションとして提供される。
【０２０３】
開示されたキットは、開示された方法と関連してが用いることができることが理解される。キットは、さらに、本明細書に開示の方法または組成物で使用される容器またはデバイスを含んでもよい。キットは、任意に、追加の構成要素（例えば、緩衝液及び使い捨ての単回使用機器（例えば、ピペット、細胞培養プレート、またはフラスコ）を供給し得る。
【０２０４】
本明細書で提供されるキットは、好適なパッケージにある。好適なパッケージとしては、バイアル、ボトル、瓶、フレキシブルパッケージなどが挙げられるが、これらに限定されない。キットの個々のメンバー構成要素は、一緒にまたは個別に、物理的にパッケージ化され得る。
【実施例】
【０２０５】
９．実施例
以下のスキーム及び実施例で使用される略語は、以下のとおりである：ＢＯＣは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルであり；ＤＭＡＰは、４－ジメチルアミノピリジンであり；ＤＭＦは、ジメチルホルムアミドであり；ＥＤＣは、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドであり；ｅｑは、当量であり；ＥｔＯＡｃは、酢酸エチルであり；ＭｅＯＨは、メタノールであり；ＲＴまたはｒ．ｔ．は、室温であり；ＴＨＦは、テトラヒドロフランである。
【０２０６】
全ての空気及び湿気に敏感な操作を、標準的なシュレンク法を使用して、アルゴン下または真空中で実行した。無水溶媒（Et_2O、ＴＨＦ、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＤＣＭ、及びトルエン）を、Ｆｉｓｃｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した。全ての化学物質を、Ｆｉｓｃｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、ＴＣＩ、ＷＵＸＩ Ａｐｐｔｅｃ、及びＤＣ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｅｕｒｏｐｅから購入し、別途記載のない限り、さらに、精製することなく使用した。
【０２０７】
Ｍｅｒｃｋ ＳＩＬ Ｇ／ＵＶ２５４プレートを使用して、分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を実施した。紫外線にさらすか、またはプレートをニンヒドリンまたは過マンガン酸カリウムの溶液に浸し、その後、加熱するか、または広いジャーチャンバー内でヨウ素蒸気で染色することにより、化合物を可視化した。空気中で、シリカゲル６０（Ｆｌｕｋａ）を用いたカラムクロマトグラフィーを実施した。Ｍｅｒｃｋ Ｋｉｅｓｅｌｇｅｌ６０（２００～５００ｍｍ）を用いたカラムクロマトグラフィーを実施した。溶媒系を投与した（ｓ／ｓ ｖ：ｖ）。
【０２０８】
ＮＭＲスペクトル１Ｈ（３００ＭＨｚ）、１３Ｃ（７５ＭＨｚ）を、それぞれ、ＡＲＸ３００またはＡｖａｎｃｅ ＩＩ ５００ Ｂｒｕｋｅｒ分光計で記録した。化学シフト（δ、ｐｐｍ）は、示された溶媒中の重水素化溶媒の残留１Ｈまたは１３Ｃを基準として示される（$CDCl_3$ ７．２６、７７．００；$(CD_3)_2CO$ ２．０５、２９．８４

、及び２０６．２６、（$CD_3)_2SO$　２．５０、３９．５２））。１Ｈ－ＮＭＲ及び１３Ｃ－ＮＭＲ化学シフト（δ）は、ＴＭＳスケールに対する百万分率（ｐｐｍ）で示される。結合定数Ｊは、Ｈｚで示される。以下の略語は、陽子スペクトルの多重度に対し使用される：ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、ｔ：トリプレット、ｑ：カルテット、ｑｔ：クインテット、ｍ：マルチプレット、ｂｒ．：ブロード、ｄｄ：ダブルダブレット、ｄｔ：ダブルトリプレット。結合定数（Ｊ）は、ヘルツ（Ｈｚ）で報告される。帰属させることができなかった、いくつかのシグナルは、ＡｒＨ（芳香族水素）で表されるであろう。

【０２０９】

正（ＥＳＩ＋）または負（ＥＳＩ－）エレクトロスプレーイオン化（イオン化電圧４．５ｋＶ、注入温度２４０℃）を備えたＬＣＱ－ａｄｖａｎｔａｇｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ）質量分析計で、質量スペクトル（ＭＳ）を記録した。

【０２１０】

実施例１

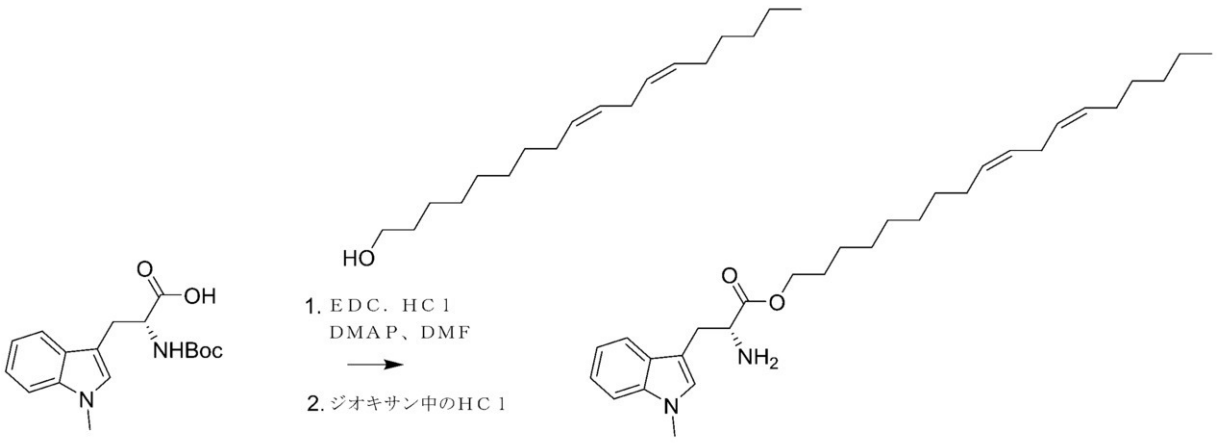
化合物

一般的な手順１：エステル化。窒素雰囲気下で、カルボン酸誘導体（１当量）、ＥＤＣ塩酸塩（１当量）、及びＤＭＡＰ（０．５当量）の乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）溶液を、０℃で０．５時間撹拌した。次に、アルコール（１当量）の乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）溶液を添加した。溶液を、０℃～室温で１６時間撹拌した。溶出液としてCH_2-Cl_2-MeOH（１０：１）混合物を使用したＴＬＣ、及びＡＲＸ３００　Ｂｒｕｃｋｅｒ分光計を使用した１Ｈ　ＮＭＲで、反応の進行を監視した。反応の完了時に、混合物をジクロロメタン（３×）で抽出した。合わせた有機層を、０．２ＭのＨＣｌ水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液、及びブラインでそれぞれ洗浄した。次に、溶出液としてCH_2Cl_2－ＥｔＯＡｃまたはCH_2Cl_2－ＭｅＯＨ段階勾配溶媒系を使用した手動カラムクロマトグラフィーで、固体残渣を精製して、標題生成物を得た。

【０２１１】

（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル１－メチル－Ｄ－トリプトファナート

【化１８】



ステップ１：一般手順１に従って、（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルＮａ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファナートを、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中のＮα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１当量）、ＥＤＣ．塩酸塩（１当量）、ＤＭＡＰ（０．５当量）、及びリノレイルアルコール（１当量）から室温で４時間かけて合成した。

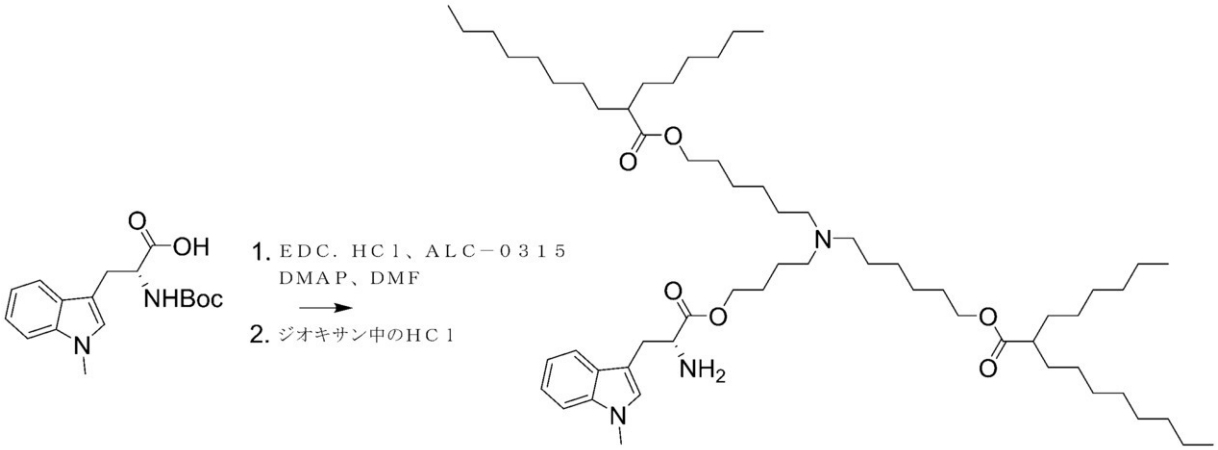
【０２１２】

ステップ２：ジオキサンのＨＣｌ溶液（ジオキサン中ＨＣｌ（４Ｍ））中で０℃～ＲＴで５時間かけて撹拌して、（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルＮａ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファナート（１当量）から、（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル１－メチル－Ｄ－トリプトファナートを合成した。

【０２１３】

（（４－（（１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート）

【化１９】



ステップ１：一般手順１に従って、（（４－（（１－メチル－Ｎａ－ピバロイル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート）を、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中のＮ$^{\alpha}$－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１当量）、ＥＤＣ．塩酸塩（１当量）、ＤＭＡＰ（０．５当量）、及びＡＬＣ－０３１５（１当量）から室温で４時間かけて合成した。

【０２１４】

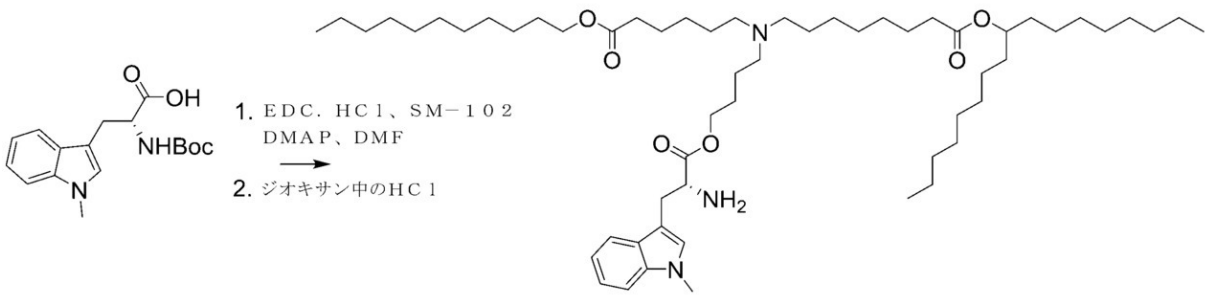
ステップ２：ジオキサンのＨＣｌ溶液（ジオキサン中ＨＣｌ（４Ｍ））中で０℃～ＲＴで５時間かけて撹拌して、（（４－（（１－メチル－Ｎａ－ピバロイル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート）（１当量）から、（（４－（（１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート）を合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．５９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．００（ｍ，８Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３４（ｍ，７Ｈ），２．２９（ｔｄ，Ｊ＝８．９，４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．６７－１．５２（ｍ，１５Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，５２Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０２１５】

ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノアート

【化２０】



ステップ１：一般手順１に従って、ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（１－メチル－Ｎａ－ピバロイル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノアートを、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中のＮα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１当量）、ＥＤＣ．塩酸塩（１当量）、ＤＭＡＰ（０．５ｅｑ）、及びＳＭ－１０２（１当量）から室温で４時間かけて合成した。

【０２１６】

ステップ２：ジオキサンのＨＣｌ溶液（ジオキサン中ＨＣｌ（４Ｍ））中で０℃～ＲＴで５時間かけて撹拌して、ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（１－メチル－Ｎａ－ピバロイル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノアート（１当量）から、ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）ブチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノアートを合成した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．５８（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｄｔ，Ｊ＝８．０，５．３ Ｈｚ，４Ｈ），２．２６（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，７．５ Ｈｚ，５Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，７Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，５Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，４９Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，９Ｈ）。

【０２１７】

実施例２

脂質組成物

例示的な脂質組成物としては、核酸（例えば、ｍＲＮＡ、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム核酸、ＲＮＡ干渉、及び抗原核酸）；本明細書に開示の修飾脂質、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミン）；コレステロール；ならびにポリエチレングリコール（ＰＥＧ）官能化脂質（ＰＥＧ脂質）のいずれか、または全てが挙げられる。

【０２１８】

ドライフィルム法でカチオン性リポソームを生成する。脂質及びコレステロールを丸底フラスコ内のクロロホルムに溶解させる。４０℃で回転蒸発器により有機溶媒を除去した後、乾燥脂質フィルムを、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中で水和させ、４５℃で５分毎に３０秒間のボルテックスを６回繰り返す。得られた脂質懸濁液を、液体窒素と３７℃の水浴の間で、１０サイクルの凍結融解させ、０．２μｍのポリカーボネートフィルター膜を備えた押し出し機で押し出して、均質なナノ懸濁物を得る。次に、核酸をリポソームと混合し、

室温で２０分間インキュベートして、十分なカプセル化を可能にする。
【０２１９】
核酸を、ｐＨ４．０の酢酸緩衝液で調製する。所望の製剤に応じて、適切なモル比の脂質を含有するエタノール溶液を調製する。
【０２２０】
直径、サイズ分布、多分散指数（ＰＤＩ）、及びゼータ電位を、ＺＥＴＡＳＩＺＥＲ Ｎａｎｏ（ＺＥＮ３６００、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、英国ウスターシャー州マルバーン）で測定し、ＪＥＯＬ２０１０Ｆ透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）及びＦＥＩ Ｑｕａｎｔａ ２００ＦＥＧ走査型電子顕微鏡（Ｐｈｉｌｌｉｐｓ ＦＥＩ Ｃｏ．、オランダ）を使用して、脂質ナノ粒子及びリポソームのモルホロジーを視覚化する。
【０２２１】
カプセル化効率（ＥＥ）及び薬物負荷（ＤＬ）を検出するために、最終組成物４０μＬを採取し、１６０μＬのアセトニトリルと混合し、続いて、１５秒間ボルテックスし、水中で5分間超音波処理する。１２，０００ｒｐｍで８分間遠心分離した後、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）測定のために、上清を収集する。ＥＥ及びＤＬを、以下の式で計算する：

ＥＥ（％） ＝ ｍａ － ｍｂ／ｍａ × １００％

ＤＬ（％） ＝ ｍａ － ｍｂ／（ｍａ＋１００ｍｇ）× １００％

（式中、ｍａは、最初のクロロホルム溶液中の活性薬（例えば、核酸）の量を示し、ｍｂは、ＨＰＬＣで検出された脂質ナノ粒子及びリポソーム中の活性薬の含有量を表す）。
【０２２２】
実施例３
Ｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏトランスフェクション、薬物動態、及び有効性
ｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏトランスフェクションを、細胞またはマウスで検出することができる。製剤の薬物動態を研究するために、ワイド型Ｃ５７ＢＬ／６マウス（雄、８週齢）を異なる群に無作為に割り当て、投与の５分後、０．５時間後、４時間後、８時間後、２４時間後、及び４８時間後に製剤を投与し、血液を収集し、血漿を、遠心分離（１３，３００ｒｐｍ、１０分）後に分離した。続いて、マウスを安楽死させ、主要な臓器（例えば、肝臓、脾臓、肺、リンパ節、脂肪体、及び腫瘍）を採取し、重量が測定し、均質化する。Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ ＩＤ、３．５μｍ）を備えた島津製作所の高性能液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）システムと接続された、エレクトロスプレーイオン化源を備えたＡＢＩ－５５００ Ｑｔｒａｐ（Ｓｃｉｅｘ、カナダ・オンタリオ州）質量分析計を使用した液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ）で、組織ホモジネート及び血漿中の活性薬の含有量を検出する。製剤の有効性を、様々な疾患モデルで評価する。
【０２２３】
上述の詳細な説明及び付随する実施例は、単なる例示であり、添付の請求項及びその同等物によりのみ定義される本開示の範囲を制限するものではないことが理解される。
【０２２４】
開示された実施形態に対する様々な変更及び修正は、当業者らには明らかであり、その趣旨及び範囲から逸脱することなく行われ得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/4045, A61K 31/404, A61K 31/395 (2023.01)
ADD. A61K 31/33 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/4045, A61K 31/404, A61K 31/395

ADD. A61K 31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Pubchem CID 351717", Create date: 26 March 2005 (26.03.2005), entire document, especially page 2, compound listed	1
A	WO 2016/097398 A1 (L'oreal), 23 June 2016 (23.06.2016), entire document, especially page 4, ln 24-29	1
A	US 2006/0079497 A1 (Behforouz et al.), 13 April 2006 (13.04.2006), entire document, especially para[0056]	1
A	US 2004/0176436 A1 (Behl, C.), 09 September 2004 (09.09.2004), entire document, especially para [0022]	1
A	WO 2011/071541 A2 (Yang, X.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire document, especially page 24, ln 25-29	1
A	US 2015/0011484 A1 (Aptoex Technologies, Inc.), 08 January 2015 (08.01.2015), entire document, especially para[0009], [0011], [0036]	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 2023	SEP 22 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19809

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-8, 10-39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—see supplemental box—

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19809

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3 and 9 are directed to a compound having a structure of formula (I) as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of formula (I) wherein R1 is H; X is O; L is C8 alkyl (wherein optional groups are omitted). It is believed that claim 1 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula (I) wherein R1 is methyl; X is O; L is C8 alkyl (i.e., claims 1-2).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 351717" (hereinafter 'Pubchem-717'). Pubchem-717 teaches a compound of formula (I) as seen in instant claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is H: X is O; L is C8 alkyl (see page 2, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:
Claims 4-8 and 10-39 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Claim 9 lacks clarity. There is an incomplete structure listed as one of the compounds selected as the compound of claim 1. For the purposes of this opinion, the incomplete structure will not be considered.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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

(74)代理人　100123766
弁理士　松田 七重
(74)代理人　100162422
弁理士　志村 将
(72)発明者　スン ドゥシン
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　ガオ ウェイ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　ジボー マハマドゥ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　トラオレ モハメド ディット マディ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内

Ｆターム（参考）　4C076　AA19 AA65 AA95 CC04 CC07 CC27 CC31 DD60 EE23 EE30
4C084　AA13 AA19 MA02 MA24 MA38 NA05 NA13 ZA082 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB311 ZB352 ZC082 ZC75
4C086　AA01 AA02 EA16 MA05 MA24 MA38 NA05 NA13 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB31 ZC75