

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7389134号

(P7389134)

(45)発行日 令和5年11月29日(2023.11.29)

(24)登録日 令和5年11月20日(2023.11.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/7088(2006.01) A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 48/00 (2006.01) A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 47/16 (2006.01) A 6 1 K 47/16
 A 6 1 K 47/18 (2017.01) A 6 1 K 47/18
 A 6 1 K 47/44 (2017.01) A 6 1 K 47/44

請求項の数 14 (全129頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-556193(P2021-556193)
 (86)(22)出願日 令和2年11月13日(2020.11.13)
 (86)国際出願番号 PCT/JP2020/042513
 (87)国際公開番号 WO2021/095876
 (87)国際公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)
 審査請求日 令和4年4月12日(2022.4.12)
 (31)優先権主張番号 特願2019-207118(P2019-207118)
 (32)優先日 令和1年11月15日(2019.11.15)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73)特許権者 306037311
 富士フイルム株式会社
 東京都港区西麻布2丁目26番30号
 (74)代理人 110000109
 弁理士法人特許事務所サイクス
 (72)発明者 関口 貴宏
 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地
 富士フイルム株式会社内
 (72)発明者 遠藤 泰輔
 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地
 富士フイルム株式会社内
 (72)発明者 金海 俊
 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地
 富士フイルム株式会社内
 (72)発明者 野呂 正樹

最終頁に続く

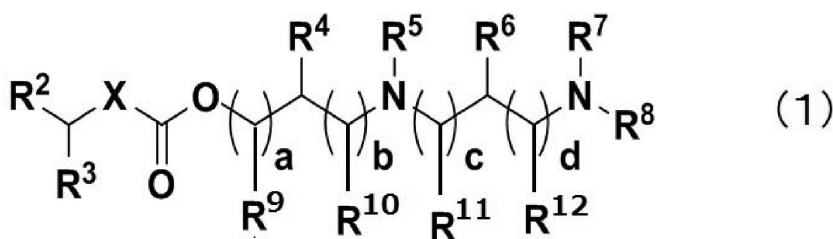
(54)【発明の名称】 脂質組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)で表される脂質又はその塩である第一の脂質、ステロール類、および核酸を含む脂質組成物であって、脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比が0.300以上1.299未満であり、ステロール類が、コレステロール、フィトステロール(シトステロール)、スチグマステロール、フコステロール、スピナステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、コレスタノン、コレステノン、コプロスタノール、コレステリル-2'-ヒドロキシエチルエーテル、およびコレステリル-4'-ヒドロキシブチルエーテルから選択される少なくとも1種である脂質組成物。

【化1】

式中、Xは-NR¹-または-O-を示し、

R^1 は、炭素数 6 ～ 24 の炭化水素基を示し、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基、または $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示し、ただし、 R^2 および R^3 の少なくとも一方は炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基、または $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示し、 R^{31} は炭素数 1 ～ 24 の炭化水素基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、または $-O-$ を示し、 R^{32} は 2 価の連結基であって炭素数 1 ～ 18 の炭化水素連結基を示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子または置換されてもよい炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を示し、

置換されてもよい炭素数 1 ～ 18 のアルキル基上の置換基は、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、および R^{44} はそれぞれ独立に、炭素数 1 ～ 18 の炭化水素基を示し、

a 、 b 、 c 、および d はそれぞれ独立に 0 ～ 3 の整数を示し、但し、 $a + b$ は 1 以上であり、 $c + d$ は 1 以上である。

【請求項 2】

ステロール類がコレステロールである、請求項 1 に記載の脂質組成物。

【請求項 3】

さらに、非イオン性親水性高分子構造を有する脂質を含む、請求項 1 又は 2 に記載の脂質組成物。

【請求項 4】

非イオン性親水性高分子構造を有する脂質が、ポリエチレングリコール構造を有する脂質である、請求項 3 に記載の脂質組成物。

【請求項 5】

ポリエチレングリコール構造を有する脂質が、ジアシルグリセロール構造とポリエチレングリコール構造とを有する脂質である、請求項 4 に記載の脂質組成物。

【請求項 6】

全脂質に対する非イオン性親水性高分子構造を有する脂質の含有量が 0.2 ～ 10 モル% である、請求項 3 から 5 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【請求項 7】

全脂質に対する第一の脂質の含有量が 20 ～ 55 モル% である、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【請求項 8】

全脂質に対するステロール類の含有量が 20 ～ 70 モル% である、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の脂質組成物。

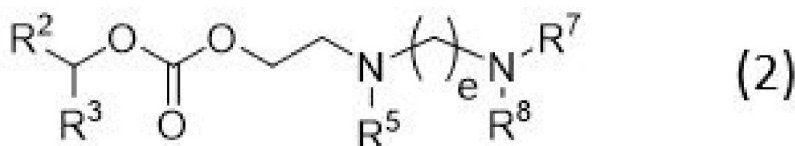
【請求項 9】

全脂質に対する核酸の含有量が 1 ～ 25 質量% である、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【請求項 10】

式 (1) で表される化合物が、式 (2) で表される化合物である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【化 2】



式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基、または $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示し、ただし、 R^2 および R^3 の少なくとも一方

は炭素数 3～24 の炭化水素基、または $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示し、 R^{31} は、炭素数 1～24 の炭化水素基を示し、

L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、または $-O-$ を示し、

R^{32} は、2 価の連結基であって炭素数 1～18 の炭化水素連結基を示し、

R^5 は、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基を示し、

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基を示し、

置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基上の置換基は、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、および R^{44} はそれぞれ独立に、炭素数 1～18 の炭化水素基を示し、

e は 2 または 3 を示す。

【請求項 11】

式 (2) において、

R^2 および R^3 の少なくとも一つは 1 つ以上の不飽和結合を含む炭素数 3～24 の炭化水素基を示すか； R^2 および R^3 がそれぞれ独立に $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示すか：あるいは R^2 および R^3 の一方が $R^{31} - L^2 - R^{32}$ で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が炭素数 3～24 の炭化水素基を示し；

R^5 は、無置換の炭素数 1～18 のアルキル基、あるいは $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で置換された炭素数 1～18 のアルキル基を示し；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、炭素数 1～4 のアルキル基を示し；

R^{31} 、 L^2 、 R^{32} 、 R^{42} および R^{43} は、請求項 10 における定義と同義である、請求項 10 に記載の脂質組成物。

【請求項 12】

さらに薬学的に許容される担体を含む、請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【請求項 13】

細胞に核酸を導入するための組成物である、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【請求項 14】

in vivo での核酸送達のための組成物である、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の脂質組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脂質及び核酸を含む脂質組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

核酸を細胞に送達できる技術が開発されてきたことから、核酸医薬品の開発が活発に行われている。核酸の送達技術の一つとして、核酸を粒子（リボソームまたは脂質粒子）に内包した核酸含有粒子を投与する方法が知られている。この技術においては、アミノ基などを有し低 pH でカチオンとなる脂質を用いて核酸含有粒子を調製しているが、粒子に適切な電荷を付与することにより核酸の送達を実現している。例えば、脂質粒子に含有させる化合物として、特許文献 1 には、脂肪族基とアミノ基とを繋ぐ連結基としてエステル基、アセタール基などを有する化合物が開示されている。特許文献 2 には、脂肪族基とアミノ基とを繋ぐ連結基としてビニルオキシ基やアミド基、オキシム基などを有する化合物が開示されている。なお、本明細書中では上記、アミノ基などを有し低 pH でカチオンとなる脂質のことをカチオン性脂質と呼ぶことがある。

【0003】

また、特許文献 3 には、生物学的活性剤を細胞及び組織に送達するためのカチオン性脂

10

20

30

40

50

質が記載されている。特許文献4には、カチオン性脂質としてDLin-MC3-DMAと称される化合物を含む脂質ナノ粒子が記載されている。

【0004】

さらに核酸含有粒子を製造する際に使用する脂質化合物の種類および組成比を変更することについても検討されている。特許文献5には、(a)核酸；(b)粒子中に存在する総脂質の約50mol%～約85mol%を構成するカチオン性脂質；(c)粒子中に存在する総脂質の約13mol%～約49.5mol%を構成する非カチオン性脂質；および(d)粒子中に存在する総脂質の約0.5mol%～約2mol%を構成する、粒子の凝集を阻害する複合化脂質、を含む核酸-脂質粒子が記載されている。特許文献6には、40～65%の特定の構造のカチオン性脂質、5～10%の中性脂質、25～40%のステロール、および0.5～10%のPEGまたはPEG修飾脂質を含む脂質製剤が記載されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開公報2010/054401号パンフレット

【文献】国際公開公報2010/054405号パンフレット

【文献】国際公開公報2015/095340号パンフレット

【文献】米国公開公報2013/0245107号パンフレット

【文献】国際公開公報2009/127060号パンフレット

20

【文献】国際公開公報2010/144740号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記の通り、脂質及び核酸を含む脂質組成物の報告はあるが、幅広い種類の核酸を送達できる脂質組成物が望まれている。また、アミノ基を有する脂質は毒性を有することが知られていることから、核酸をさらに効率的に送達できる技術が求められている。

【0007】

本発明は、かかる状況に鑑み、幅広い種類の核酸について優れた核酸送達を実現できる脂質組成物を提供することを解決すべき課題とした。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

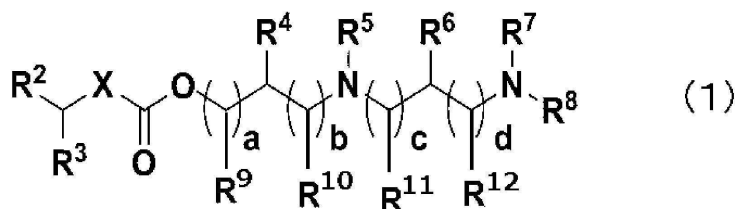
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、式(1)で表される脂質又はその塩である第一の脂質、ステロール類、および核酸を含む脂質組成物において、脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比を0.300以上1.299未満にすることによって、優れた核酸送達を達成できることを確認し、本発明を完成するに至った。本発明によれば、以下の発明が提供される。

【0009】

<1> 式(1)で表される脂質又はその塩である第一の脂質、ステロール類、および核酸を含む脂質組成物であって、脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比が0.300以上1.299未満である、脂質組成物。

40

【化1】



式中、Xは-NR¹-または-O-を示し、

50

R^1 は、水素原子、炭素数6～24の炭化水素基、または $R^{21}-L^1-R^{22}$ で示される基を示し、 R^{21} は炭素数1～24の炭化水素基を示し、 L^1 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

【化2】



を示し、 R^{22} は2価の連結基であって炭素数1～18の炭化水素連結基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数3～24の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 R^{31} は炭素数1～24の炭化水素基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

【化3】



を示し、 R^{32} は2価の連結基であって炭素数1～18の炭化水素連結基を示し、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子または置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^4 および R^5 、 R^{10} および R^5 、 R^5 および R^{12} 、 R^4 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、 R^6 および R^{10} 、 R^{12} および R^7 、並びに R^7 および R^8 の何れか一組以上は互いに連結してO原子を含んでいてもよい4～7員環を形成してもよく、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基上の置換基は、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、
a、b、c、およびdはそれぞれ独立に0～3の整数を示し、但し、 $a+b$ は1以上であり、 $c+d$ は1以上である。

<2> ステロール類がコレステロール又はその誘導体である、<1>に記載の脂質組成物。

<3> さらに、非イオン性親水性高分子構造を有する脂質を含む、<1>又は<2>に記載の脂質組成物。

<4> 非イオン性親水性高分子構造を有する脂質が、ポリエチレングリコール構造を有する脂質である、<3>に記載の脂質組成物。

<5> ポリエチレングリコール構造を有する脂質が、ジアシルグリセロール構造とポリエチレングリコール構造とを有する脂質である、<4>に記載の脂質組成物。

<6> 全脂質に対する非イオン性親水性高分子構造を有する脂質の含有量が0.2～10モル%である、<3>から<5>の何れかに記載の脂質組成物。

<7> 全脂質に対する第一の脂質の含有量が20～55モル%である、<1>から<6>の何れかに記載の脂質組成物。

<8> 全脂質に対するステロール類の含有量が20～70モル%である、<1>から<7>の何れかに記載の脂質組成物。

<9> 全脂質に対する核酸の含有量が1～25質量%である、<1>から<8>の何れ

10

20

30

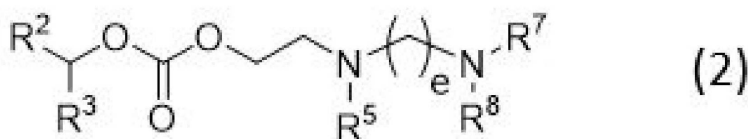
40

50

かーに記載の脂質組成物。

< 10 > 式 (1) で表される化合物が、式 (2) で表される化合物である、< 1 > から < 9 > の何れかーに記載の脂質組成物。

【化 4】



式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基、または $\text{R}^{31} - \text{L}^2 - \text{R}^{32}$ で示される基を示し、

R^{31} は、炭素数 1 ～ 24 の炭化水素基を示し、

L^2 は、 $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または

【化 5】



を示し、

R^{32} は、2 価の連結基であって炭素数 1 ～ 18 の炭化水素連結基を示し、

R^5 は、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を示し、

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を示し、

置換されてもよい炭素数 1 ～ 18 のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ で示されるアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、 $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-\text{R}^{41}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{42}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{R}^{43}$ 、または $-\text{O}-\text{R}^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数 1 ～ 18 の炭化水素基を示し、

置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基上の置換基は、炭素数 1 ～ 18 のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ で示されるアミノ基、 $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-\text{R}^{41}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{42}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}-\text{R}^{43}$ 、または $-\text{O}-\text{R}^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数 1 ～ 18 の炭化水素基を示し、

e は 2 または 3 を示す。

< 11 > 式 (2) において、

R^2 および R^3 の少なくとも一つは 1 つ以上の不飽和結合を含む炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基を示すか； R^2 および R^3 がそれぞれ独立に $\text{R}^{31} - \text{L}^2 - \text{R}^{32}$ で示される基を示すか：あるいは R^2 および R^3 の一方が $\text{R}^{31} - \text{L}^2 - \text{R}^{32}$ で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が炭素数 3 ～ 24 の炭化水素基を示し；

R^5 は、無置換の炭素数 1 ～ 18 のアルキル基、あるいは $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{42}$ または $-(\text{CO})\text{O}-\text{R}^{43}$ で置換された炭素数 1 ～ 18 のアルキル基を示し；

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を示し；

R^{31} 、 L^2 、 R^{32} 、 R^{42} および R^{43} は、< 8 > における定義と同義である、

< 10 > に記載の脂質組成物。

< 12 > さらに薬学的に許容される担体を含む、< 1 > から < 11 > の何れかーに記載の脂質組成物。

< 13 > 細胞に核酸を導入するための組成物である、< 1 > から < 12 > の何れかーに記載の脂質組成物。

10

20

30

40

50

【発明の効果】

本発明の脂質組成物は、優れた核酸送達を実現できる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

以下、本発明について詳細に説明する。

10

本発明の脂質組成物は、式（１）で表される脂質又はその塩である第一の脂質、ステロール類、および核酸を含む脂質組成物であって、脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比が０．３００以上１．２９９未満である、脂質組成物である。

【 0 0 1 2 】

＜脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比について＞

本発明の脂質組成物においては、脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比は0.300以上1.299未満であり、これにより本発明の脂質組成物は、優れた核酸送達を達成できる。

20

脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比の下限値は、0.350以上が好ましく、0.400以上、0.500以上、又は0.600以上でもよい。

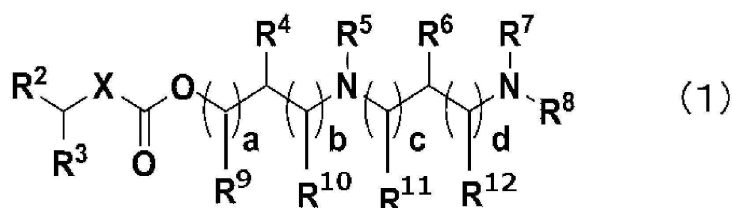
脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比の上限値は、1.250以下が好ましく、1.200以下でもよい。

【 0 0 1 3 】

＜式（１）で表される脂質又はその塩＞

本発明の脂質組成物は、式（１）で表される脂質又はその塩を含む。

【化 6】



30

【 0 0 1 4 】

式中、Xは-NR¹-または-O-を示し、

R^1 は、水素原子、炭素数6～24の炭化水素基、または $R^{21}-L^1-R^{22}$ で示される基を示し、 R^{21} は炭素数1～24の炭化水素基を示し、 L^1 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

40

【化 7】



を示し、R²²は2価の連結基であって炭素数1～18の炭化水素連結基を示し、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 3～24 の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}-$ で示される基を示し、 R^{31} は炭素数 1～24 の炭化水素基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

50

【化 8】



を示し、 R^{32} は2価の連結基であって炭素数1～18の炭化水素連結基を示し、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子または置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基を示し、

R^4 および R^5 、 R^{10} および R^5 、 R^5 および R^{12} 、 R^4 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、 R^6 および R^{10} 、 R^{12} および R^7 、並びに R^7 および R^8 の何れか一組以上は互いに連結してO原子を含んでいてもよい4～7員環を形成してもよく、

置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、

置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基の置換基は、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、

a、b、c、およびdはそれぞれ独立に0～3の整数を示し、但し、 $a+b$ は1以上であり、 $c+d$ は1以上である。

【0015】

R^1 における炭素数6～24の炭化水素基、並びに R^2 および R^3 における炭素数3～24の炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基であることが好ましく、アルキル基またはアルケニル基であることがより好ましい。炭素数6～24のアルキル基および炭素数3～24のアルキル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルキル基は炭素数6～20のアルキル基であることが好ましく、炭素数3～24のアルキル基は、炭素数6～20のアルキル基であることがより好ましい。具体的には、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、トリメチルドデシル基（好ましくは、3，7，11-トリメチルドデシル基）、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、テトラメチルヘキサデシル基（好ましくは、3，7，11，15-テトラメチルヘキサデシル基）、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基などが挙げられる。炭素数6～24のアルケニル基および炭素数3～24のアルケニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルケニル基は炭素数6～20のアルケニル基であることが好ましく、炭素数3～24のアルケニル基は、炭素数6～20のアルケニル基であることがより好ましい。具体的には、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、ドデカジエニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル基）、ヘキサデカジエニル基、ヘプタデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル基）、ヘプタデカジエニル基（好ましくは、(8Z, 11Z)-ヘプタデカ-8，11-ジエニル基）、オクタデセニル基（好ましくは、(Z)-オクタデカ-9-エニル基）、オクタデカジエニル基（好ましくは、(9Z, 12Z)-オクタデカ-9，12-ジエニル基）、ノナデセニル基、イコセニル基（好ましくは、(Z)-イコサ-11-エニル基）、イコサジエニル基（好ましくは、(11, 14)-イコサ-11，14-ジエニル基）、などが挙げられる。炭素数6～24のアルキニル基は炭素数6～20のアルキニル基であることが好ましく、炭素数3～24のアルキニル基は、炭素数6～20のアルキニル基であることがより好ま

しい。具体的には、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基、ヘキサデシニル基、ヘプタデシニル基、オクタデシニル基などが挙げられる。上記のアルケニル基はいずれも二重結合を1つまたは2つ有することが好ましく、アルキニル基はいずれも三重結合を1つまたは2つ有することが好ましい。

【0016】

R^{21} および R^{31} についての炭素数1～24の炭化水素基としては、炭素数10～24のアルキル基、炭素数10～24のアルケニル基または炭素数10～24のアルキニル基であることが好ましい。炭素数10～24のアルキル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数10～24のアルキル基は炭素数12～24のアルキル基であることが好ましい。具体的には、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、トリメチルドデシル基（好ましくは、3，7，11-トリメチルドデシル基）、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、テトラメチルヘキサデシル基（好ましくは、3，7，11，15-テトラメチルヘキサデシル基）、ヘプタデシル基、オクタデシル基、2-ブチルヘキシル基、2-ブチルオクチル基、1-ペンチルヘキシル基、2-ペンチルヘプチル基、3-ペンチルオクチル基、1-ヘキシルヘプチル基、1-ヘキシルノニル基、2-ヘキシルオクチル基、2-ヘキシルデシル基、3-ヘキシルノニル基、1-ヘプチルオクチル基、2-ヘプチルノニル基、2-ヘプチルウンデシル基、3-ヘプチルデシル基、1-オクチルノニル基、2-オクチルデシル基、2-オクチルドデシル基、3-オクチルウンデシル基、2-ノニルウンデシル基、3-ノニルドデシル基、2-デシルドデシル基、2-デシルテトラデシル基、3-デシルトリデシル基、2-(4，4-ジメチルペンタン-2-イル)-5，7，7-トリメチルオクチル基などが挙げられる。炭素数10～24のアルケニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。具体的には、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、ドデカジエニル基、トリデセニル基（好ましくは、(Z)-トリデカ-8-エニル基）、テトラデセニル基（好ましくは、テトラデカ-9-エニル基）、ペンタデセニル基（好ましくは、(Z)-ペンタデカ-8-エニル基）、ヘキサデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル基）、ヘキサデカジエニル基、ヘプタデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル基）、ヘプタデカジエニル基（好ましくは、(8Z，11Z)-ヘプタデカ-8，11-ジエニル基）、オクタデセニル基（好ましくは、(Z)-オクタデカ-9-エニル基）、オクタデカジエニル基（好ましくは、(9Z，12Z)-オクタデカ-9，12-ジエニル基）などが挙げられる。炭素数10～24のアルキニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。具体的には、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基、ヘキサデシニル基、ヘプタデシニル基、オクタデシニル基などが挙げられる。上記のアルケニル基はいずれも二重結合を1つまたは2つ有することが好ましく、アルキニル基はいずれも三重結合を1つまたは2つ有することが好ましい。

【0017】

R^{22} および R^{32} についての、二価の連結基であって炭素数1～18の炭化水素連結基としては、炭素数1～18のアルキレン基または炭素数2～18のアルケニレン基であることが好ましい。炭素数1～18のアルキレン基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は1～12が好ましく、1～10がより好ましく、2～10がさらに好ましい。具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ノナメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、ドデカメチレン基などが挙げられる。炭素数2～18のアルケニレン基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は1～12が好ましく、2～10がより好ましい。

【0018】

L^1 の好ましい範囲としては、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ が好ましく、 $-O(CO)-$ または $-(CO)O-$ がより好ましい。

L^2 の好ましい範囲としては、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ が好ましく、 $-O(CO)-$ または $-(CO)O-$ がより好ましい。

【0019】

R^4 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} についての、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基の炭素数1～18のアルキル基は、直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は1～12が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基などが挙げられる。アルキル基が置換基を有する場合の置換基は、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基が好ましく、 $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で示される基がより好ましい。

10

【0020】

R^5 、 R^7 、および R^8 についての、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基の炭素数1～18のアルキル基は、直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は1～12が好ましく、1～8がより好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基などが挙げられる。アルキル基が置換基を有する場合の置換基は、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基が好ましく、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基がより好ましい。

20

【0021】

O原子を含んでもよい4～7員環としてはアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、アゼパン環が挙げられ、6員環であることが好ましく、ピペリジン環、モルホリン環が好ましい。

【0022】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} について、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基における置換基が置換もしくは無置換のアリール基である場合におけるアリール基としては、炭素数6～22が好ましく、6～18がより好ましく、6～10がさらに好ましい。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントレニル基などが挙げられる。アリール基上の置換基としては、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基が好ましく、ヒドロキシシル基またはカルボキシシル基がより好ましい。置換アリール基としては、具体的には、ヒドロキシフェニル基、カルボキシフェニル基、などが挙げられる。

30

【0023】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} について、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基における置換基が置換もしくは無置換のヘテロアリール基である場合におけるヘテロアリール基としては、炭素数1～12が好ましく、1～6がより好ましい。具体的には、ピリジル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基などが挙げられる。ヘテロアリール基上の置換基としては、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシシル基、カルボキシシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基が好ましく、ヒドロキシシル基またはカルボキシシル基がより好ましい。置換もしくは無置換のヘテロアリール基としては、具体的には、ヒドロキシピリジル基、カルボキシピリジル基、ピリドニル基、などが挙げられる。

40

50

【0024】

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} についての炭素数1～18の炭化水素基としては、炭素数1～18のアルキル基、炭素数2～18のアルケニル基または炭素数2～18のアルキニル基であることが好ましく、炭素数1～18のアルキル基または炭素数2～18のアルケニル基であることがより好ましい。炭素数1～18のアルキル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は3～18が好ましく、5～18がより好ましい。具体的には、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、トリメチルドデシル基（好ましくは、3, 7, 11-トリメチルドデシル基）、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基などが挙げられる。炭素数2～18のアルケニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は3～18が好ましく、5～18がより好ましい。具体的には、アリル基、プレニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基（好ましくは、(Z)-2-ノネニル基または、(E)-2-ノネニル基）、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、ドデカジエニル基、トリデセニル基（好ましくは、(Z)-トリデカ-8-エニル基）、テトラデセニル基（好ましくは、テトラデカ-9-エニル基）、ペンタデセニル基（好ましくは、(Z)-ペンタデカ-8-エニル基）、ヘキサデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル基）、ヘキサデカジエニル基、ヘプタデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル基）、ヘプタデカジエニル基（好ましくは、(8Z, 11Z)-ヘプタデカ-8, 11-ジエニル基）、オクタデセニル基（好ましくは、(Z)-オクタデカ-9-エニル基）、オクタデカジエニル基（好ましくは、(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエニル基）などが挙げられる。炭素数2～18のアルキニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数は3～18が好ましく、5～18がより好ましい。具体的には、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基、ヘキサデシニル基、ヘプタデシニル基、オクタデシニル基などが挙げられる。

【0025】

Xが $-NR^1-$ を示すとき、 R^1 が炭素数6～24の炭化水素基、または $R^{21}-L^1-R^{22}$ で示される基を示すことが好ましい。このとき、 R^2 および R^3 の一方が、水素原子であり； R^2 および R^3 の他方が、炭素数6～24の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示すことが好ましい。

【0026】

Xが $-O-$ を示すとき、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、炭素数6～24の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示すことが好ましい。

【0027】

R^4 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は水素原子であることが好ましい。

【0028】

R^5 は、水素原子、炭素数1～18のアルキル基、 $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基、アリール基で置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシル基で置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基であることが好ましく、アルキル基であるとき R^4 、 R^6 、 R^{10} および R^{12} と互いに連結してO原子を含んでもよい環を形成していてもよい。なかでも、炭素数1～18のアルキル基、 $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基、アリール基で置換されてもよい炭素数1～12のアルキル基、ヒドロキシル基で置換されてもよい炭素数1～8のアルキル基であることが好ましく、炭素数1～18のアルキル基、 $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基であることがより好ましい。

【0029】

R^7 および R^8 がそれぞれ独立に、水素原子、炭素数 1～18 の炭化水素基、 $-O(CO)-R^{42}$ または $-(CO)O-R^{43}$ で置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基、アリール基で置換されてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、またはヒドロキシル基で置換されてもよい炭素数 1～8 のアルキル基であるか、 R^7 および R^8 が互いに連結して O 原子を含んでいてもよい 4～7 員環を形成していることが好ましい。

【0030】

R^5 と R^7 または R^8 とは、互いに連結することはない、環を形成することはない。

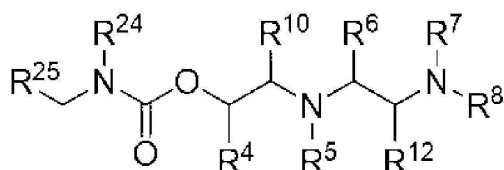
【0031】

$a+b$ は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることがより好ましい。 $c+d$ は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることがより好ましい。

【0032】

式 (1) で表される化合物は、下記式 (1-1) で表される化合物であることが好ましい。

【化 9】



(1-1)

【0033】

R^{24} は、水素原子、炭素数 6～24 の炭化水素基、または $R^{21}-L^1-R^{22}$ で示される基を示し、 R^{21} は炭素数 1～24 の炭化水素基を示し、 L^1 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

【化 10】



を示し、 R^{22} は 2 価の連結基であって炭素数 1～18 の炭化水素連結基を示す。

R^{25} は、水素原子、炭素数 3～24 の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 R^{31} は炭素数 1～24 の炭化水素基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

【化 11】



を示し、 R^{32} は 2 価の連結基であって炭素数 1～18 の炭化水素連結基を示す。

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基を示し、

R^4 および R^5 、 R^{10} および R^5 、 R^5 および R^{12} 、 R^4 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、 R^6 および R^{10} 、 R^{12} および R^7 、並びに R^7 および R^8 の何れか一組以上は互いに連結して O 原子を含んでいてもよい 4～7 員環を形成してもよい。ただし、好ましくは、 R^5 と R^7 または R^8 とは、互いに連結することはない、環を形成することはない。

置換されてもよい炭素数 1～18 のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、カルボ

キシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基上の置換基は、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

【0034】

式(1-1)における R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、および R^{12} の定義および好ましい範囲は式(1)のものと同一である。

【0035】

式(1-1)の R^{24} は炭素数6～24のアルキル基またはアルケニル基であることが好ましい。炭素数6～24のアルキル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルキル基は炭素数8～20のアルキル基であることが好ましい。具体的には、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、トリメチルドデシル基（好ましくは、3，7，11-トリメチルドデシル基）、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、テトラメチルヘキサデシル基（好ましくは、3，7，11，15-テトラメチルヘキサデシル基）、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基などが挙げられる。炭素数6～24のアルケニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルケニル基は炭素数8～20のアルケニル基であることが好ましい。具体的には、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、ドデカジエニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル基）、ヘキサデカジエニル基、ヘプタデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル基）、ヘプタデカジエニル基（好ましくは、(8Z，11Z)-ヘプタデカ-8，11-ジエニル基）、オクタデセニル基（好ましくは、(Z)-オクタデカ-9-エニル基）、オクタデカジエニル基（好ましくは、(9Z，12Z)-オクタデカ-9，12-ジエニル基）、ノナデセニル基、イコセニル基（好ましくは、(Z)-イコサ-11-エニル基）、イコサジエニル基（好ましくは、(11，14)-イコサ-11，14-ジエニル基）、などが挙げられる。

上記のアルケニル基はいずれも二重結合を1つまたは2つ有することが好ましい。

【0036】

式(1-1)の R^{25} は炭素数6～24のアルキル基またはアルケニル基であることが好ましい。炭素数6～24のアルキル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルキル基は炭素数7～20のアルキル基であることが好ましい。具体的には、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、トリメチルドデシル基（好ましくは、3，7，11-トリメチルドデシル基）、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、テトラメチルヘキサデシル基（好ましくは、3，7，11，15-テトラメチルヘキサデシル基）、ヘプタデシル基、オクタデシル基などが挙げられる。炭素数6～24のアルケニル基は直鎖でも分岐であってもよく、鎖状でも環状であってもよい。炭素数6～24のアルケニル基は炭素数8～20のアルケニル基であることが好ましい。具体的には、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、ドデカジエニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘキサデカ-9-エニル基）、ヘキサデカジエニル基、ヘプタデセニル基（好ましくは、(Z)-ヘプタデカ-8-エニル基）、ヘプタデカジエニル基（好ましくは、(8Z，11Z)-ヘプタデカ-8，11-ジエニル基）、オクタデセニル基（好ましくは、(Z)-オクタデカ-9-エニル基）、オクタデカジエニル基（好ましくは、(9Z，

12Z)-オクタデカ-9,12-ジエニル基)、ノナデセニル基、イコセニル基(好ましくは、(Z)-イコサ-11-エニル基)、イコサジエニル基(好ましくは、(11,14)-イコサ-11,14-ジエニル基)、などが挙げられる。

上記のアルケニル基はいずれも二重結合を1つまたは2つ有することが好ましい。

【0037】

好ましい態様においては、

Xが-O-を示し;

R^2 、 R^3 、 R^{31} 、 L^2 、および R^{32} の定義は、式(1)における定義と同義であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子または置換されてもよい炭素数1~18のアルキル基を示し、

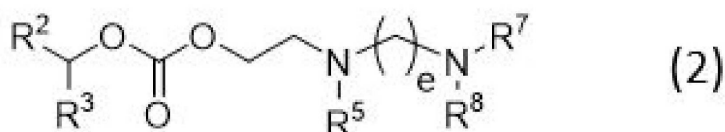
置換されてもよい炭素数1~18のアルキル基上の置換基、および置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基上の置換基の定義は、式(1)における定義と同義であり、

$a+b$ は1であり、 $c+d$ は1または2である。

【0038】

さらに好ましい態様においては、式(1)で示される化合物が、下記式(2)で示される化合物である。

【化12】



【0039】

式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、炭素数3~24の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、

R^{31} は、炭素数1~24の炭化水素基を示し、

L^2 は、 $-O(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-(CO)O-$ 、 $-O-$ 、または

【化13】



を示し、

R^{32} は、2価の連結基であって炭素数1~18の炭化水素連結基を示し、

R^5 は、水素原子、または置換されてもよい炭素数1~18のアルキル基を示し、

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または置換されてもよい炭素数1~18のアルキル基を示し、

置換されてもよい炭素数1~18のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1~18の炭化水素基を示し、

置換もしくは無置換のアリール基、および置換もしくは無置換のヘテロアリール基上の置換基は、炭素数1~18のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1~18の炭化水素基を示し、

e は2または3を示す。

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^7 および R^8 の定義は式(1)のものと同一である。

【0040】

式(2)において、好ましくは、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^5 についての、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、ヒドロキシル基、置換もしくは無置換のアリール基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、置換もしくは無置換のアリール基上の置換基は、炭素数1～18のアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、 $-NR^{45}R^{46}$ で示されるアミノ基、 $-O(CO)O-R^{41}$ 、 $-O(CO)-R^{42}$ 、 $-(CO)O-R^{43}$ 、または $-O-R^{44}$ で示される基であり、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} および R^{46} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

10

【0041】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、炭素数3～24の炭化水素基、または $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、無置換のアリール基、 $-O(CO)-R^{42}$ 、または $-(CO)O-R^{43}$ であり、 R^{42} および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

20

【0042】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、水素原子、または炭素数3～24の炭化水素基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、無置換のアリール基、 $-O(CO)-R^{42}$ 、または $-(CO)O-R^{43}$ で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

【0043】

式(2)において、好ましくは、 R^2 および R^3 の少なくとも一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、無置換のアリール基、 $-O(CO)-R^{42}$ 、または $-(CO)O-R^{43}$ で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

30

【0044】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 がそれぞれ独立に、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、無置換のアリール基、 $-O(CO)-R^{42}$ 、または $-(CO)O-R^{43}$ で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

40

【0045】

式(2)において、好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数3～24の炭化水素基を示し、 L^2 は、 $-O(CO)-$ 、または $-(CO)O-$ を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、無置換のアリール基、 $-O(CO)-R^{42}$ 、または $-(CO)O-R^{43}$ で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数6の炭化水素基を示し、 L^2 は、

50

—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換されてもよい炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、—O(CO)— R^{42} 、または—(CO)O— R^{43} で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

【0046】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数6の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示す。

【0047】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数6の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 e は2を示す。

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数3～5の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示す。

【0048】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数3～5の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、 e は2を示す。

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数6の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または置換された炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換された炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、—O(CO)— R^{42} 、または—(CO)O— R^{43} で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示す。

【0049】

式(2)において、さらに好ましくは、 R^2 および R^3 の一方が、 $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が、炭素数6の炭化水素基を示し、 L^2 は、—O(CO)—、または—(CO)O—を示し、 R^5 は、水素原子、または置換された炭素数1～18のアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、水素原子、または炭素数1～18のアルキル基を示し、置換された炭素数1～18のアルキル基上の置換基は、—O(CO)— R^{42} 、または—(CO)O— R^{43} で示される基であり、 R^{42} 、および R^{43} はそれぞれ独立に、炭素数1～18の炭化水素基を示し、 e は2を示す。

【0050】

式(2)において、好ましい態様は、

R^2 および R^3 の少なくとも一つは1つ以上の不飽和結合を含む炭素数3～24の炭化水素基を示すか； R^2 および R^3 がそれぞれ独立に $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示すか；あるいは R^2 および R^3 の一方が $R^{31}-L^2-R^{32}$ —で示される基を示し、 R^2 および R^3 の他方が炭素数3～24の炭化水素基を示し；

R^5 は、無置換の炭素数1～18のアルキル基、あるいは—O(CO)— R^{42} または—(CO)O— R^{43} で置換された炭素数1～18のアルキル基を示し；

10

20

30

40

50

R^7 および R^8 は、それぞれ独立に、炭素数 1～4 のアルキル基を示す；
 (ここで、 R^{31} 、 L^2 、 R^{32} 、 R^{42} 、および R^{43} は、式 (2) における定義と同義である)
 場合である。

【0051】

式 (1) で表される化合物は塩を形成していてもよい。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

10

酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、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、ジエチルアミン、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-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0052】

式 (1) で表される化合物の好ましい具体例としては、後記する実施例 1～実施例 135 に記載の化合物が挙げられるが、本発明がこれにより限定して解釈されるものではない。

実施例 1～実施例 135 に記載の化合物は、それぞれ化合物 1～化合物 135 と称する。

【0053】

上記の中でも、化合物 24、化合物 30、化合物 31、化合物 50、化合物 56、化合物 69、化合物 88、化合物 89、化合物 91、化合物 93、化合物 103、化合物 112、化合物 118、化合物 119、化合物 134 及び化合物 135 が特に好ましい。

【0054】

式 (1) で表される化合物の製造法について説明する。

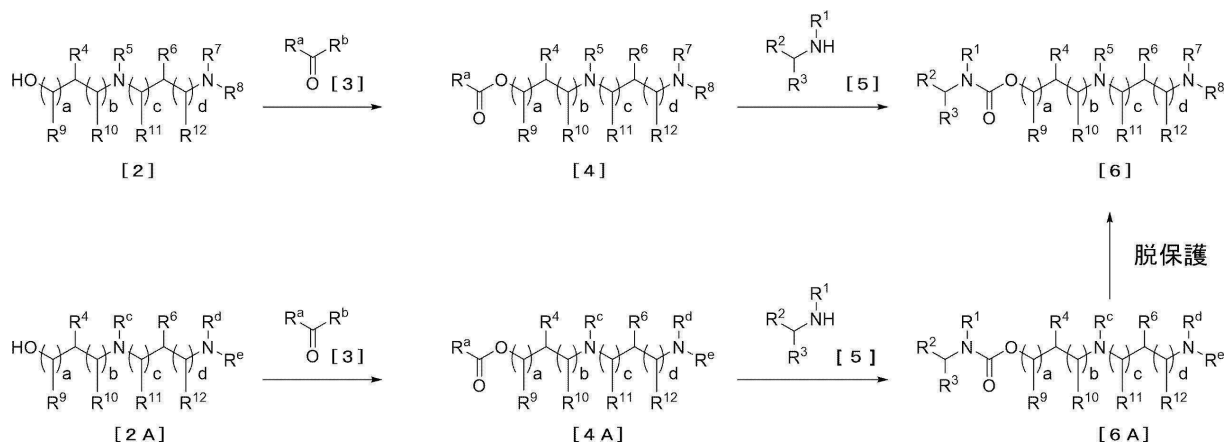
30

式 (1) で表される化合物は、公知の方法を組み合わせることにより製造することができるが、例えば、以下に示す製造法に従い、製造することができる。

【0055】

【製造法 1】

【化 14】



40

「式中、 R^a および R^b は、脱離基を； R^c 、 R^d および R^e は、アミノ保護基またはイミノ保護基を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、フルオロ

50

基、ブロモ基、トリクロロメトキシ基、4-ニトロフェノキシ基、2,4-ジニトロフェノキシ基、2,4,6-トリクロロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、3,5-ジオキソ-4-メチル-1,2,4-オキサジアゾリル基、N-ヒドロキシスクシンイミジル基などが挙げられる。アミノ保護基またはイミノ保護基として、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、ベンジル基などが挙げられる。

【0056】

(1-1)

式[3]の化合物として、たとえば、クロロギ酸4-ニトロフェニル、1,1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンおよびホスゲンなどが知られている。

10

式[4]の化合物は、塩基の存在下、式[2]の化合物を式[3]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキンド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式[2]の化合物に対して、1~500倍量(v/w)であればよい。

20

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。塩基は有機塩基が好ましく、具体的には、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン、またはN,N-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

塩基の使用量は、式[2]の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

式[3]の化合物の使用量は、特に限定されないが、式[2]の化合物に対して、0.3~10倍量(v/w)であればよい。

この反応は、-30~150℃、好ましくは0~100℃で5分間~48時間実施すればよい。

30

【0057】

(1-2)

式[5]の化合物として、たとえば、(9Z,12Z)-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)アミンおよびジヘキサデシルアミンなどが知られている。

式[6]の化合物は、塩基の存在下、式[4]の化合物を式[5]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキンド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

40

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式[4]の化合物に対して、1~500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。塩基は有機塩基が好ましく、具体的には、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン、またはN,N-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

塩基の使用量は、式[4]の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

50

式〔５〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、式〔４〕の化合物に対して、１～１０倍量（ v/w ）であればよい。

この反応は、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で５分間～４８時間実施すればよい。

【００５８】

（１－３）

式〔２Ａ〕の化合物として、たとえば、*tert*-ブチル（２－（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシエチル）カルバメートおよび*tert*-ブチル（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）カルバメートなどが知られている。

式〔６Ａ〕の化合物は、塩基の存在下、式〔２Ａ〕の化合物を式〔３〕の化合物と反応させた後、塩基の存在下、式〔４Ａ〕の化合物を式〔５〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法（１－１）および（１－２）に準じて行えばよい。

【００５９】

（１－４）

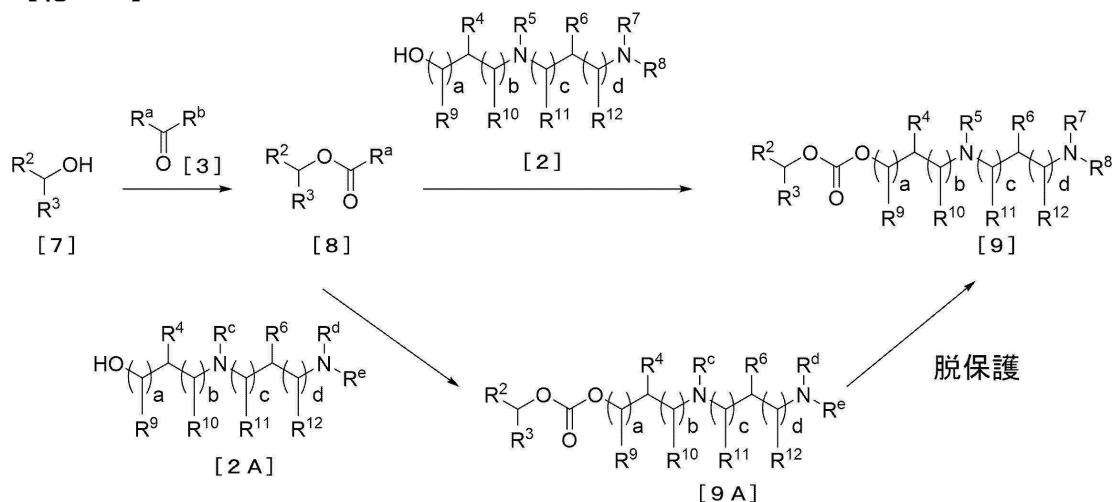
式〔６〕の化合物は、式〔６Ａ〕の化合物を脱保護することにより製造することができる。

この反応は、たとえば、Ｔ．Ｗ．グリーン（Ｔ．Ｗ．Greene）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）第４版、第６９６～９２６頁、２００７年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社（John Wiley & Sons, INC.）に記載の方法に準じて行えばよい。

【００６０】

〔製造法２〕

〔化１５〕



「式中、 R^a および R^b は、脱離基を； R^c 、 R^d および R^e は、アミノ保護基またはイミノ保護基を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、フルオロ基、ブロモ基、トリクロロメトキシ基、４-ニトロフェノキシ基、２，４-ジニトロフェノキシ基、２，４，６-トリクロロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、２，３，５，６-テトラフルオロフェノキシ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、３，５-ジオキソ-４-メチル-１，２，４-オキサジアゾリル基、*N*-ヒドロキシスクシンイミジル基などが挙げられる。アミノ保護基またはイミノ保護基として、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、２-ニトロベンゼンスルホニル基、ベンジル基などが挙げられる。

【0061】

(2-1)

式〔3〕の化合物として、たとえば、クロロギ酸4-ニトロフェニル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンおよびホスゲンなどが知られている。

式〔8〕の化合物は、塩基の存在下、式〔7〕の化合物を式〔3〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(1-1)に準じて行えばよい。

【0062】

(2-2)

式〔9〕の化合物は、塩基の存在下、式〔8〕の化合物を式〔2〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキンド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式〔8〕の化合物に対して、1～500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。塩基は有機塩基が好ましく、具体的には、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン、またはN, N-ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

塩基の使用量は、式〔8〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

式〔2〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、式〔8〕の化合物に対して、1～10倍量(v/w)であればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは0～100℃で5分間～48時間実施すればよい。

【0063】

(2-3)

式〔2A〕の化合物は、たとえば、tert-ブチル(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートおよびtert-ブチル(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメートなどが知られている。

式〔9〕の化合物は、塩基の存在下、式〔8〕の化合物を式〔2A〕の化合物と反応させた後、塩基の存在下、式〔9A〕の化合物を脱保護することにより製造することができる。

この反応は、製造法(2-2)および(1-4)に準じて行えばよい。

【0064】

〔製造法3〕

10

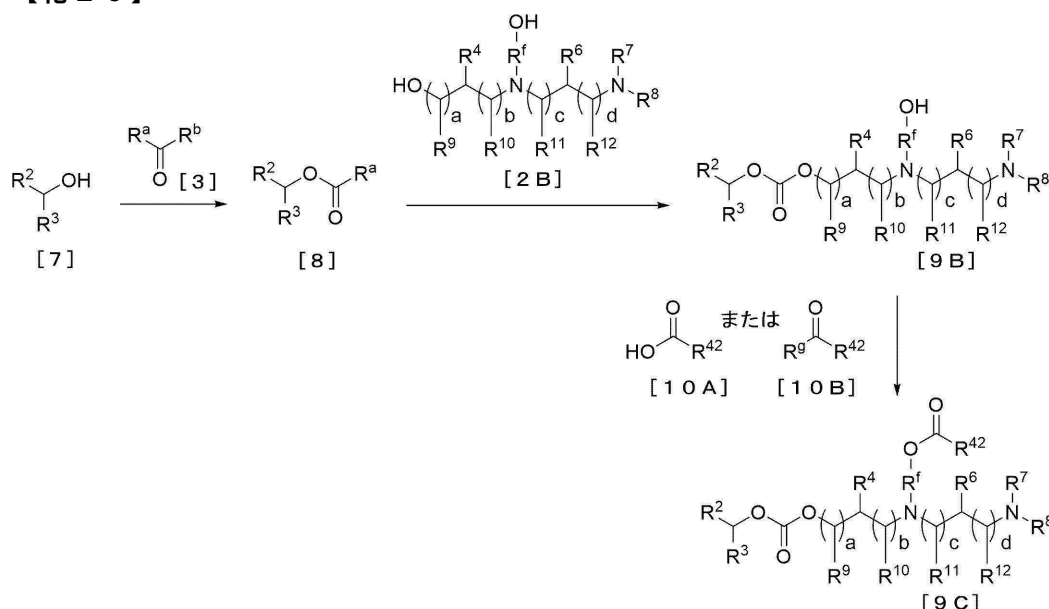
20

30

40

50

【化 16】



「式中、R^a、R^bおよびR^gは、脱離基を；R^fは、炭素数1～18のアルキル基を；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR⁴²は、上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、フルオロ基、ブロモ基、トリクロロメトキシ基、4-ニトロフェノキシ基、2,4-ジニトロフェノキシ基、2,4,6-トリクロロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、3,5-ジオキソ-4-メチル-1,2,4-オキサジアゾリル基、N-ヒドロキシスクシンイミジル基などが挙げられる。

【0065】

(3-1)

式[3]の化合物として、たとえば、クロロギ酸4-ニトロフェニル、1,1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲンおよびホスゲンなどが知られている。

式[8]の化合物は、塩基の存在下、式[7]の化合物を式[3]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(1-1)に準じて行えばよい。

【0066】

(3-2)

式[2B]の化合物として、たとえば、2,2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)および2,2'-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)などが知られている。

式[9B]の化合物は、塩基の存在下、式[8]の化合物を式[2B]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(2-2)に準じて行えばよい。

【0067】

(3-3)

式[10A]の化合物として、たとえば、ドデカン酸、デカン酸、ノナン酸およびオクタン酸などが知られている。

式[9C]の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、式[9B]の化合物を式[10A]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用

してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式〔9 B〕の化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。塩基は有機塩基が好ましく、具体的には、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、4－メチルモルホリン、ピリジン、またはN，N－ジメチルアミノピリジンなどが挙げられる。

塩基の使用量は、式〔9 B〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応に使用される縮合剤としては、たとえば、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどのカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾールなどのカルボニル類；ジフェニルホスホリルアジドなどの酸アジド類；ジエチルホスホリルシアニドなどの酸シアニド類；2－エトキシ－1－エトキシカルボニル－1，2－ジヒドロキノリン；O－ベンゾトリアゾール－1－イル－1，1，3，3－テトラメチルウロニウム＝ヘキサフルオロホスフェートならびにO－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウム＝ヘキサフルオロホスフェートなどが挙げられる。

この反応に使用される酸ハロゲン化物としては、たとえば、塩化アセチルおよびトリフルオロアセチルクロリドなどのカルボン酸ハロゲン化物類；塩化メタンスルホニルおよび塩化トシルなどのスルホン酸ハロゲン化物類；クロロギ酸エチルおよびクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類などが挙げられる。

式〔10 A〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、式〔9 B〕の化合物に対して、1～10倍量（v/w）であればよい。

この反応は、－30～150℃、好ましくは0～100℃で5分間～48時間実施すればよい。

〔0068〕

（3－4）

式〔10 B〕の化合物として、たとえば、ドデカン酸クロリド、デカン酸クロリド、ノナン酸クロリドおよびオクタン酸クロリドなどが知られている。

式〔9 C〕の化合物は、塩基の存在下、式〔9 B〕の化合物を式〔10 B〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

式〔10 B〕の化合物は、式〔10 A〕の化合物をチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドなどと反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式〔9 B〕の化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、式〔9 B〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

式〔10 B〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、式〔2 B〕の化合物に対して、1～10倍量（v/w）であればよい。

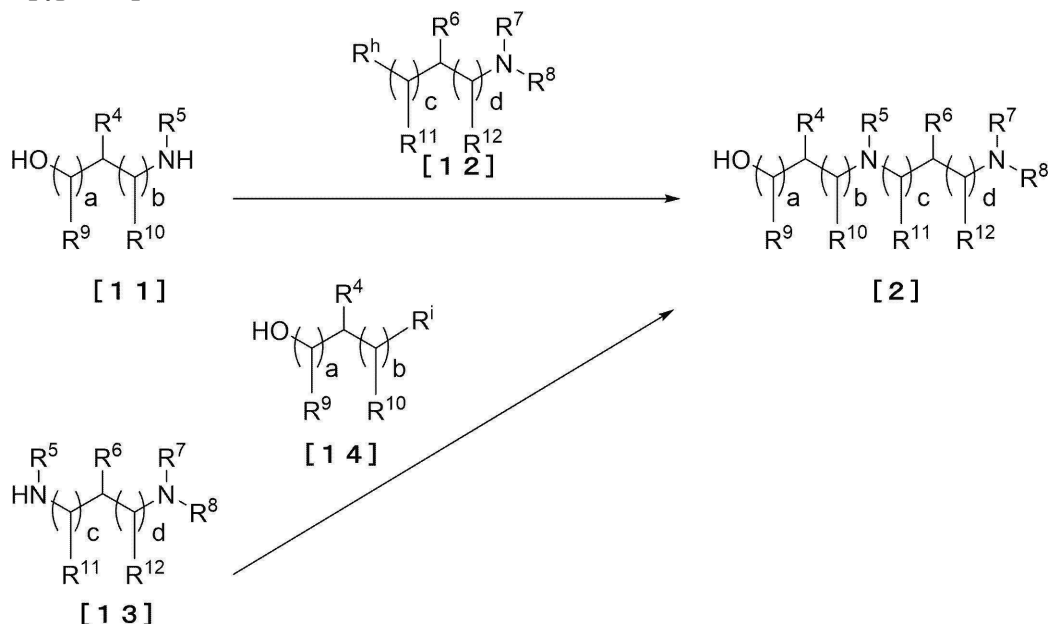
この反応は、－30～150℃、好ましくは0～100℃で5分間～48時間実施すればよい。

〔0069〕

次に本発明化合物の製造の原料である式〔2〕の化合物の合成について説明する。

【製造法 4】

【化 1 7】



10

「式中、 R^h および R^i は、脱離基を； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、メタンスルホニル基、4-トルエンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、などが挙げられる。

20

【0070】

(4-1)

式[12]の化合物として、たとえば、2-クロロ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン、4-(2-クロロエチル)モルホリンおよび2-クロロ-N,N-ジエチルエタン-1-アミン、2-ブロモ-N,N-ジエチルエタン-1-アミン、3-クロロ-N,N-ジエチルエタン-1-アミンなどが知られている。

式[2]の化合物は、塩基の存在下もしくは不存在下、式[11]の化合物を式[12]の化合物と反応させることにより製造することができる。

30

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、アルコール類、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類および水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式[11]の化合物に対して、1~500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、式[11]の化合物に対して、1~10000倍モル、好ましくは、1~5000倍モルであればよい。

40

式[12]の化合物の使用量は、特に限定されないが、式[11]の化合物に対して、1~10倍量(v/w)であればよい。

この反応は、-30~150℃、好ましくは0~100℃で5分間~48時間実施すればよい。

【0071】

(4-2)

式[14]の化合物として、たとえば、2-ブロモエタン-1-オールおよび3-ブロモプロパン-1-オールなどが知られている。

式[2]の化合物は、塩基の存在下もしくは不存在下、式[13]の化合物を式[14]の化合物と反応させることにより製造することができる。

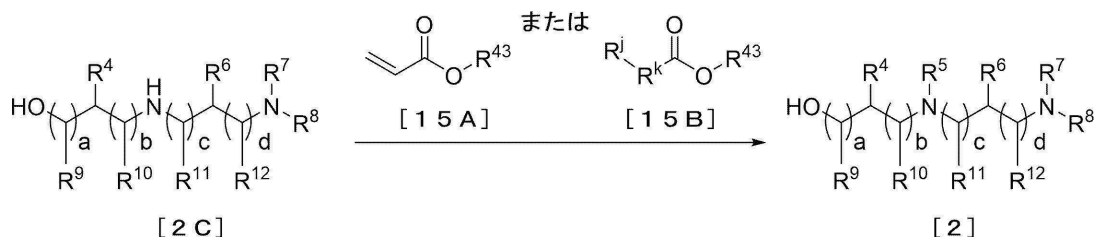
50

この反応は、製造法（４－１）に準じて行えばよい。

【００７２】

〔製造法５〕

〔化１８〕



10

「式中、R^jは、脱離基を；R^kは、炭素数１～１８のアルキル基を；R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²およびR⁴³は上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、メタンスルホニル基、４－トルエンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、などが挙げられる。

【００７３】

（５－１）

式〔１５Ａ〕の化合物として、たとえば、ヘプチルアクリレートなどが知られている。

式〔２〕の化合物は、塩基の存在下もしくは不存在下、式〔２Ｃ〕の化合物を式〔１５Ａ〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

20

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、アルコール類、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族炭化水素類および水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類またはニトリル類が挙げられ、テトラヒドロフランまたはアセトニトリルがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式〔２Ｃ〕の化合物に対して、１～５００倍量（v/w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

30

塩基の使用量は、式〔２Ｃ〕の化合物に対して、１～１００００倍モル、好ましくは、１～５０００倍モルであればよい。

式〔１５Ａ〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、式〔１３〕の化合物に対して、１～１０倍量（v/w）であればよい。

この反応は、－３０～１５０℃、好ましくは０～１００℃で５分間～４８時間実施すればよい。

【００７４】

（５－２）

式〔１５Ｂ〕の化合物として、たとえば、３－クロロプロパン酸ヘプチルなどが知られている。

40

式〔２〕の化合物は、塩基の存在下もしくは不存在下、式〔２Ｃ〕の化合物を式〔１５Ｂ〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

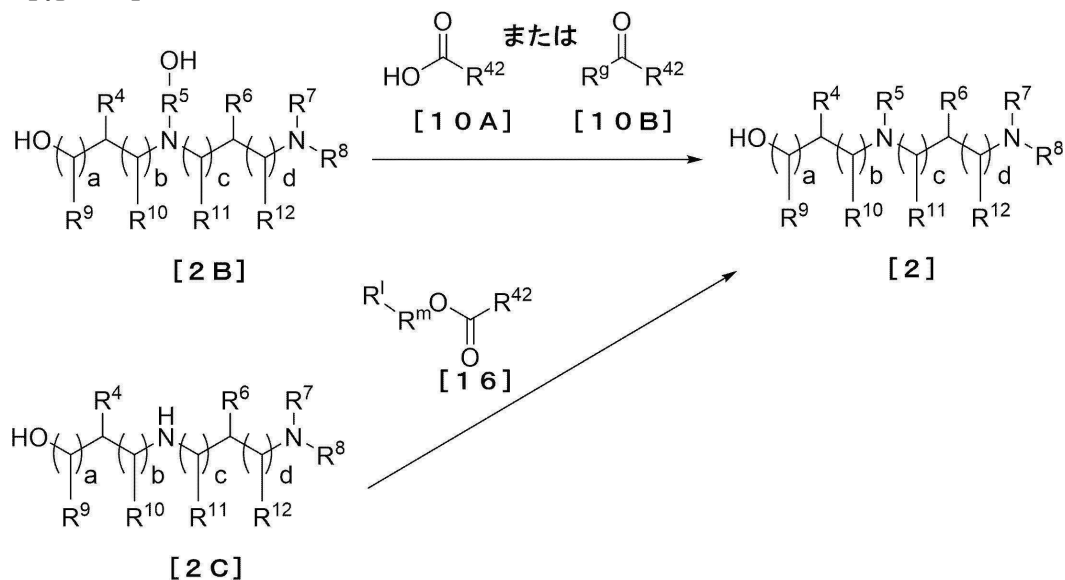
この反応は、製造法（４－１）に準じて行えばよい。

【００７５】

〔製造法６〕

50

【化 19】



10

「式中、 R^g および R^l は、脱離基を； R^m は、炭素数1～18のアルキル基を； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{42} は上記と同様の意味を有する。」脱離基として、例えば、クロロ基、ブromo基、ヨード基、メタンスルホニル基、4-トルエンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トリクロロメトキシ基、4-ニトロフェノキシ基、2,4-ジニトロフェノキシ基、2,4,6-トリクロロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、3,5-ジオキソ-4-メチル-1,2,4-オキサジアゾリル基、N-ヒドロキシスクシンイミジル基などが挙げられる。

20

【0076】

(6-1)

式[10A]の化合物として、たとえば、ドデカン酸、デカン酸、ノナン酸およびオクタン酸などが知られている。

30

式[2]の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、式[2B]の化合物を式[10A]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(3-3)に準じて行えばよい。

【0077】

(6-2)

式[10B]の化合物として、たとえば、ドデカン酸クロリド、デカン酸クロリド、ノナン酸クロリドおよびオクタン酸クロリドなどが知られている。

式[2]の化合物は、塩基の存在下、式[2B]の化合物を式[10B]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(3-4)に準じて行えばよい。

40

【0078】

(6-3)

式[16]の化合物として、たとえば、3-クロロプロパン酸ヘプチルなどが知られている。

式[2]の化合物は、塩基の存在下もしくは不存在下、式[2C]の化合物を式[16]の化合物と反応させることにより製造することができる。

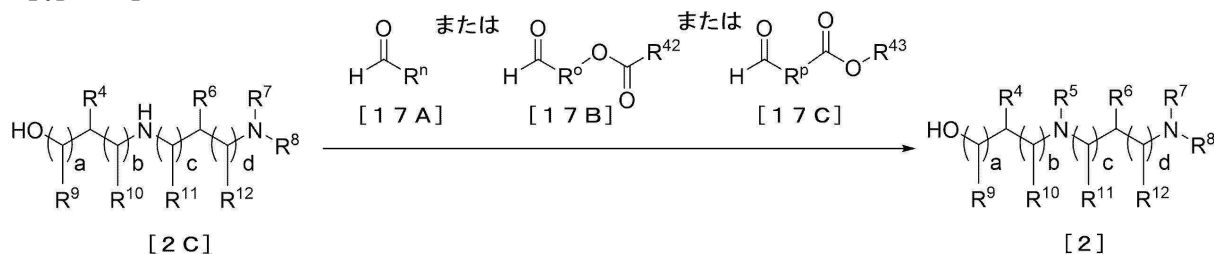
この反応は、製造法(4-1)に準じて行えばよい。

【0079】

【製造法7】

50

【化 20】



「式中、 R^n 、 R^o および R^p は、炭素数1～17のアルキル基を； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{42} および R^{43} は上記と同様の意味を有する。」

10

【0080】

(7-1)

式[17A]の化合物として、たとえば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパナール、ブタナール、ペンタナール、ヘキサナール、ヘプタナールおよびオクタナールなどが知られている。

式[2]の化合物は、還元剤の存在下、還元触媒の存在下もしくは不存在下、酸の存在下もしくは不存在下、式[2C]の化合物を式[17A]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、アルコール類、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキッド類、芳香族炭化水素類および水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

20

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式[2C]の化合物に対して、1～500倍量(v/w)であればよい。

この反応に用いられる酸としては、無機酸または有機酸が挙げられる。

酸の使用量は、式[2C]の化合物に対して、0.01～10000倍モル、好ましくは、0.05～100倍モルであればよい。

この反応に使用される還元剤としては、たとえば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリンボラン、ギ酸および水素などが挙げられる。

30

この反応に使用される還元触媒としては、たとえば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、白金-炭素、ロジウム-炭素およびルテニウム-炭素などが挙げられる。

式[17A]の化合物の使用量は、特に限定されないが、式[13]の化合物に対して、1～10倍量(v/w)であればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは0～100℃で5分間～48時間実施すればよい。

【0081】

(7-2)

式[17B]の化合物として、たとえば、2-オキソエチルオクタノエートおよび2-オキソエチルノナノエートなどが知られている。

40

式[2]の化合物は、還元剤の存在下、還元触媒の存在下もしくは不存在下、酸の存在下もしくは不存在下、式[2C]の化合物を式[17B]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(7-1)に準じて行えばよい。

【0082】

(7-3)

式[17C]の化合物として、たとえば、ヘプチル3-オキソプロパノエートおよびオクチル3-オキソプロパノエートなどが知られている。

式[2]の化合物は、還元剤の存在下、還元触媒の存在下もしくは不存在下、酸の存在

50

下もしくは不存在下、式〔2 C〕の化合物を式〔1 7 C〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法（7-1）に準じて行えばよい。

【0083】

上記した製造法で使用する化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができる。

また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

【0084】

上記した製造法で使用する化合物において、たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

上記した製造法で得られる化合物は、たとえば、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、他の化合物に誘導することができる。

【0085】

本発明の脂質組成物において、全脂質に対する式（1）で表される脂質又はその塩の含有量は、20モル%以上55モル%以下であることが好ましく、22モル%以上55モル%以下であることがより好ましい。核酸がmRNAである場合には、全脂質に対する式（1）で表される脂質又はその塩の含有量は、25モル%以上52モル%以下であることがより好ましく、32モル%以上48モル%以下であることがさらに好ましい。核酸がsiRNAである場合には、全脂質に対する式（1）で表される脂質又はその塩の含有量は、32モル%以上55モル%以下であることがより好ましく、37モル%以上55モル%以下であることがさらに好ましく、47モル%以上55モル%以下であることが特に好ましい。

【0086】

<ステロール類>

本発明の脂質組成物は、ステロール類を含む。

本発明の脂質組成物においては、油相にステロール類を含むことで、膜流動性を低下させ、脂質粒子の安定化効果を得ることができる。

ステロール類としては、特に限定されないが、コレステロール、フィトステロール（シトステロール）、スチグマステロール、フコステロール、スピナステロール、ブラシカステロールなど）、エルゴステロール、コレスタノン、コレステノン、コプロスタノール、コレステリル-2'-ヒドロキシエチルエーテル、コレステリル-4'-ヒドロキシブチルエーテルなどを挙げることができる。これらの中でも、コレステロール又はその誘導体が好ましい。

【0087】

本発明の脂質組成物において、全脂質に対するステロール類の含有量は、20モル%~70モル%であることが好ましい。核酸がmRNAである場合には、全脂質に対するステロール類の含有量は、30モル%~66モル%であることがより好ましく、30~60モル%であることがさらに好ましい。核酸がsiRNAである場合には、全脂質に対するステロール類の含有量は、45モル%~68モル%であることがより好ましく、45モル%~63モル%であることがさらに好ましく、45モル%~52モル%であることが特に好ましい。

【0088】

<非イオン性親水性高分子構造を有する脂質>

本発明の脂質組成物は、非イオン性親水性高分子構造を有する脂質を含む。

油相に非イオン性親水性高分子構造を有する脂質を含むことで、脂質粒子の分散安定化効果を得ることができる。

【0089】

10

20

30

40

50

非イオン性親水性高分子の例としては、特に限定されないが、非イオン性のビニル系高分子、非イオン性ポリアミノ酸、非イオン性ポリエステル、非イオン性ポリエーテル、非イオン性天然高分子、非イオン性改変天然高分子、これらの２種以上の高分子を構成単位とするブロック重合体またはグラフト共重合体が挙げられる。

これらの非イオン性親水性高分子のうち、好ましくは非イオン性ポリエーテル、非イオン性ポリエステル、非イオン性ポリアミノ酸もしくは非イオン性合成ポリペプチドであり、さらに好ましくは非イオン性ポリエーテルまたは非イオン性ポリエステル、さらに好ましくは非イオン性ポリエーテルまたは非イオン性モノアルコキシポリエーテルであり、特に好ましくはポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールは、以下においてPEGとも称する）である。すなわち、非イオン性親水性高分子構造を有する脂質としては、ポリエチレングリコール構造を有する脂質であることが好ましい。

10

【0090】

非イオン性親水性高分子を有する脂質としては、特に限定されないが、PEG修飾ホスホエタノールアミン、ジアシルグリセロールPEG誘導体、ジアルキルグリセロールPEG誘導体、コレステロールPEG誘導体、セラミドPEG誘導体などが挙げられる。これらの中でも、ジアシルグリセロールPEGが好ましい。すなわち、ポリエチレングリコール構造を有する脂質としては、ジアシルグリセロール構造とポリエチレングリコール構造とを有する脂質であることが好ましい。ジアシルグリセロール部分のアシル基は、炭素数12～22のアシル基であることがより好ましい。

【0091】

非イオン性親水性高分子を有する脂質がPEG鎖を有する場合、PEG鎖の重量平均分子量は、500～5000が好ましく、750～3000がより好ましい。

20

非イオン性親水性高分子鎖は、分岐していてもよく、ヒドロキシメチル基のような置換基を有していてもよい。

【0092】

本発明の脂質組成物において、全脂質に対する非イオン性親水性高分子構造を有する脂質の含有量は、0.2モル％～10モル％であることが好ましく、0.2モル％～5モル％がより好ましい。核酸がmRNAである場合には、全脂質に対する非イオン性親水性高分子構造を有する脂質の含有量は、0.2モル％～5モル％であることがより好ましく、0.2～3モル％であることがさらに好ましく、0.5モル％～2.5モル％であることが最も好ましい。核酸がsiRNAである場合には、全脂質に対する非イオン性親水性高分子構造を有する脂質の含有量は、0.2モル％～2.3モル％であることがより好ましく、1.2モル％～2.3モル％であることがさらに好ましい。

30

【0093】

<双性イオン性脂質>

本発明の脂質組成物は、双性イオン性脂質を含んでいてもよいし、または双性イオン性脂質を含まなくてもよい。

【0094】

双性イオン性脂質としては、リン脂質が好ましい。リン脂質としては、特に限定されないが、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、スフィンゴミエリンなどが挙げられ、ホスファチジルコリンおよびホスファチジルエタノールアミンが好ましい。また、双性イオン性脂質としては、単独でも、複数の異なる双性イオン性脂質を組み合わせても良い。

40

【0095】

ホスファチジルコリンとしては、特に限定されないが、大豆レシチン（SPC）、水添大豆レシチン（HSPC）、卵黄レシチン（EPC）、水添卵黄レシチン（EPC）、1,2-ジミリスチル-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン（DMPC）、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン（DPPC）、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン（DSPC）、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスフォコリン（POPC）、1,2-ジオレオイル-s

50

n-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC) などが挙げられる。

上記の中でも、1, 2-ジミリスチル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC) がより好ましい。

【0096】

ホスファチジルエタノールアミンとしては特に限定されないが、1, 2-ジミリスチル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DMPE)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DPPE)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DSPE)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DLOPE)、1, 2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (D(Phy)PE)、1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (POPE)、1, 2-ジテトラデシル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオクタデシル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジフィタニル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンなどが挙げられる。

上記の中でも、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE) がより好ましい。

【0097】

スフィンゴミエリンとしては、特に限定されないが、卵黄由来スフィンゴミエリン、牛乳由来スフィンゴミエリンなどが挙げられる。

【0098】

本発明の脂質組成物において、全脂質に対する双性イオン性脂質の含有量は、0モル%~35モル%であることが好ましい。核酸がmRNAである場合には、全脂質に対する双性イオン性脂質の含有量は、0モル%~35モル%であることが好ましく、0モル%~30モル%であることがより好ましく、0モル%~25モル%であることがさらに好ましい。核酸がsiRNAである場合には、全脂質に対する双性イオン性脂質の含有量は、0モル%であることが好ましい。

本発明の脂質組成物が、双性イオン性脂質を含む場合には、全脂質に対する双性イオン性脂質の含有量の下限は特に限定されないが、一般的には0.5モル%以上であり、好ましくは1モル%以上であり、さらに好ましくは2モル%以上である。

【0099】

<核酸>

本発明の脂質組成物は核酸を含む。核酸としてはプラスミド、1本鎖DNA、2本鎖DNA、siRNA (small interfering RNA)、miRNA (micro RNA)、mRNA、アンチセンス核酸、リボザイム、アプタマー、saRNA、sgRNA等が挙げられ、いずれを含んでもよい。また、修飾化された核酸を含んでもよい。

本発明の脂質組成物において、全脂質に対する核酸の含有量は、好ましくは0.5~50質量%であり、より好ましくは1~25質量%であり、さらに好ましくは1.5~20質量%であり、特に好ましくは2~15質量%である。また、核酸に対する全脂質の含有率は、好ましくは2~200であり、より好ましくは4~200であり、さらに好ましくは6~100であり、特に好ましくは8~75である。

【0100】

<脂質組成物の製造方法>

本発明の脂質組成物の製造方法について説明する。

脂質組成物の製造方法は限定されないが、脂質組成物の構成成分全てまたは一部の油溶性成分を有機溶媒等に溶解させ油相とし、水溶性成分を水に溶解させ水相とし、油相と水

相を混合して製造することができる。混合にはマイクロミキサーを使用してもよく、ホモジナイザー等の乳化機、超音波乳化機、高圧噴射乳化機等により乳化してもよい。

あるいは、脂質を含む溶液をエバポレータなどによる減圧乾固または噴霧乾燥機などによる噴霧乾燥などにより脂質を含む乾燥した混合物を調製し、この混合物を水系溶媒に添加し、さらに前述の乳化機などで乳化することで製造することもできる。

【0101】

核酸を含む脂質組成物の製造方法の一例としては、

脂質組成物の構成成分を有機溶媒に溶解して油相を得る工程（a）；

工程（a）で得た油相と、核酸などの水溶性成分を含む水相と、を混合する工程（b）；

工程（b）で得た油相及び水相を含む混合液を希釈して、脂質粒子の分散液を得る工程（c）；

工程（c）で得られた脂質粒子の分散液から上記有機溶媒を除去する工程（d）；

工程（d）で得られた脂質粒子の分散液の濃度を調節する工程（e）；を含む方法が挙げられる。

【0102】

工程（a）においては、脂質に分類される構成成分を、有機溶媒（エタノールなどのアルコール、またはエステルなど）に溶解させることを含む。有機溶媒に溶解させた後の総脂質濃度は特に限定されないが、一般的には $1\text{ mmol/L} \sim 100\text{ mmol/L}$ であり、好ましくは $5\text{ mmol/L} \sim 50\text{ mmol/L}$ であり、より好ましくは $10\text{ mmol/L} \sim 30\text{ mmol/L}$ である。

【0103】

工程（b）において、水相は、核酸（例えば、siRNA、アンチセンス核酸、miRNA（microRNA）、mRNAなど）を、水または緩衝液に溶解することで得ることができる。必要に応じて酸化防止剤などの成分を添加することができる。水相と油相を混合する比率（質量比）は、5：1～1：1が好ましく、4：1～2：1がより好ましい。

【0104】

工程（d）において、脂質粒子の分散液から有機溶媒を除去する方法としては、特に限定されず、一般的な手法を使用することができるが、例えば、リン酸緩衝生理食塩水、スクロース・トリス緩衝液などの溶液を用いて透析を行うことにより有機溶媒を除去することができる。

【0105】

工程（e）において、工程（d）で得られた分散液の濃度を調整することができる。希釈する場合は、リン酸緩衝生理食塩水、生理食塩水、スクロース・トリス緩衝液などの溶液を希釈液として用いて適切な濃度に希釈することができる。濃縮する場合は、工程（d）で得られた分散液を限外ろ過膜を用いた限外ろ過などにより濃縮することができる。濃縮した分散液をそのまま用いても好ましく、濃縮した後に前記希釈液を用いて所望の濃度に調整しても好ましい。

工程（d）における透析や、工程（e）における希釈において用いることのできる溶液としては、賦形剤、緩衝剤を添加してもよい。賦形剤としては糖類が挙げられる。糖類としては、例えばスクロース、トレハロース、マルトース、グルコース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、キシリトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、ACES、BES、Bicine、CAPS、CHES、DIPSO、EPPS、HEPES、HEPPSO、MES、MOPS、MOPSO、TAPS、TAPSO、TES、Tricineなどが挙げられる。

【0106】

本発明の脂質粒子の分散液を医薬組成物とするために、無菌ろ過を行うことが好ましい。ろ過の方法としては、中空糸膜、逆浸透膜、メンブレンフィルターなどを用いて、脂質粒子の分散液から不要なものを除去することができる。本発明では、特に限定されないが、滅菌できる孔径を有するフィルター（好ましくは $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のろ過滅菌フィルター）に

10

20

30

40

50

よってろ過することが好ましい。また、無菌ろ過を行うのは、工程（c）または工程（d）のあとが好ましい。

さらに必要に応じて本発明の脂質粒子の分散液を、凍結や凍結乾燥を施すことができる。本発明の脂質粒子の分散液は、一般的な方法により凍結や凍結乾燥を施すことができ、その手法は特に限定されない。

【0107】

<脂質組成物について>

本発明の組成物は、脂質粒子から構成されることが好ましい。脂質粒子とは、脂質から構成される粒子を意味し、脂質が凝集している脂質凝集体、ミセル、リポソームから選択されるいずれかの構造を有する組成物が含まれるが、脂質を含む組成物である限り脂質粒子の構造はこれらに限定されない。リポソームとしては、脂質二重層構造を有し、内部に水相を有し、二重膜が単層のリポソーム、多数層状に重なった多重相リポソームがある。本発明にはどちらのリポソームが含まれてもよい。

【0108】

脂質粒子の形態は、電子顕微鏡観察またはエックス線を用いた構造解析などにより確認できる。例えば、Cryo透過型電子顕微鏡観察（CryoTEM法）を用いた方法により、リポソームのように脂質粒子が脂質二分子膜構造（ラメラ構造）および内水層を持つ構造であるか、粒子内部に電子密度が高いコアを持ち、脂質をはじめとする構成成分が詰まった構造を有しているか、などが確認できる。エックス線小角散乱（SAXS）測定によっても、脂質粒子についての脂質二分子膜構造（ラメラ構造）の有無を確認できる。

【0109】

脂質粒子の粒子径は特に限定されないが、好ましくは10～1000nmであり、より好ましくは30～500nmであり、さらに好ましくは50～250nmであり、特に好ましくは50～200nmである。脂質粒子の粒子径は、一般的な方法（例えば、動的光散乱法、レーザー回折法など）により測定することができる。

【0110】

<脂質組成物の利用>

本発明における脂質組成物の利用の一例としては、核酸を含む脂質組成物を細胞に導入することによって、細胞に核酸（例えば、遺伝子など）を導入することができる。また、本発明における脂質組成物に、医薬用途を有する核酸を含む場合、脂質組成物は核酸医薬として生体に投与することができる。すなわち、本発明の脂質組成物は、好ましくは、細胞に核酸を導入するための組成物である。

【0111】

本発明における脂質組成物を核酸医薬として使用する場合には、本発明の脂質組成物は単独でまたは薬学的に許容される担体（投与媒体ともいう。例えば、生理食塩水またはリン酸緩衝液）と混合して、生体に投与することができる。

薬学的に許容される担体との混合物中における脂質組成物（脂質粒子）の濃度は、特に限定されず、一般的には0.05質量%から90質量%とすることができる。また、本発明の脂質組成物を含む核酸医薬は、薬学的に許容される他の添加物質、例えば、pH調整緩衝剤、浸透圧調整剤などを添加してもよい。

【0112】

本発明の脂質組成物を含む核酸医薬を投与する際の投与経路は、特に限定されず、任意の方法で投与することができる。投与方法としては、経口投与、非経口投与（関節内投与、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、皮内投与、硝子体内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、腔内投与、膀胱内投与、髄腔内投与、肺投与、直腸投与、結腸投与、頬投与、鼻投与、大槽内投与、吸入など）が挙げられる。非経口投与が好ましく、投与方法としては静脈注射、皮下注射、皮内注射または筋肉内注射が好ましい。本発明の脂質組成物を含む核酸医薬は、疾患部位に直接注射することにより投与することもできる。

【0113】

本発明の脂質組成物の剤形は、特に限定されないが、経口投与を行う場合には、本発明

10

20

30

40

50

の脂質組成物は、適当な賦形剤と組み合わせて、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、丸剤、懸濁剤、シロップ剤などの形態で使うことができる。また、非経口投与を行う場合には、本発明の脂質組成物と、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、および等張減菌注射剤、懸濁化剤、溶解補助剤、粘稠化剤、安定化剤または保存料などの添加剤を適宜組み合わせることができる。

【0114】

<核酸送達キャリア>

本発明の脂質組成物は、高い内包率で核酸を保持することが可能であるため、核酸送達キャリアとして非常に有用である。本発明を利用した核酸送達キャリアによれば、例えば、脂質組成物を、*in vitro*または*in vivo*で細胞にトランスフェクションをすることにより、細胞に核酸などを導入することができる。また、本発明を利用した核酸送達キャリアは、核酸医薬における核酸送達キャリアとしても有用である。すなわち、本発明の脂質組成物は、*in vitro*または*in vivo*（好ましくは*in vivo*）での核酸送達のための組成物として有用である。

【0115】

次に本発明について実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0116】

特に記載のない場合、カラムクロマトグラフィーによる精製は、自動精製装置 I S O L E R A (B i o t a g e 社) または中圧液体クロマトグラフ Y F L C W - p r e p 2 X Y (山善株式会社) を使用した。

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、C h r o [実施例 m a t o r e x Q - P a c k S I 5 0 (富士シリシア化学株式会社)、ハイフラッシュカラム W 0 0 1、W 0 0 2、W 0 0 3、W 0 0 4 または W 0 0 5 (山善株式会社) を使用した。

NHシリカゲルは、C h r o m a t o r e x Q - P a c k N H 6 0 (富士シリシア化学株式会社) を使用した。

NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、B r u k e r A V 3 0 0 (B r u k e r 社製) または B r u k e r A V 4 0 0 (B r u k e r 社製) を用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

MSスペクトルは、A C Q U I T Y S Q D L C / M S S y s t e m (W a t e r s 社製) を用いて測定した。

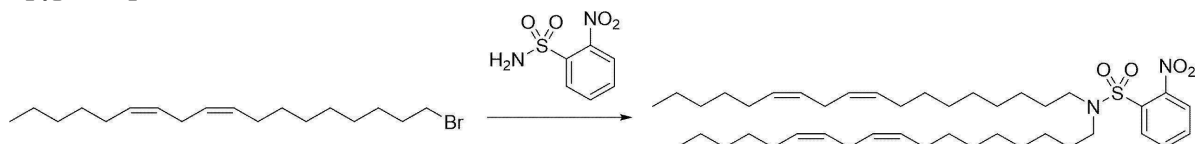
【0117】

<化合物の合成>

【実施例1】

(1)

【化21】



(6Z, 9Z)-18-ブromoオクタデカ-6, 9-ジエン (131 g)、2-ニトロベンゼンスルホンアミド (34.4 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (830 mL) 溶液に、炭酸カリウム (70.4 g)、ヨウ化ナトリウム (2.54 g) を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサン (300 mL) および水 (600 mL) を加えた。有機層を分取した後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、2-ニトロ-N, N-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (96.7 g)

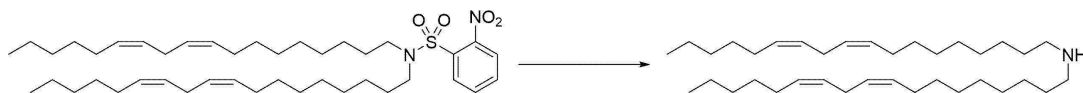
を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03-7.99 (1H, m), 7.69-7.58 (3H, m), 5.43-5.28 (8H, m), 3.26 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.09-2.00 (8H, m), 1.56-1.45 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

【0118】

(2)

【化22】



10

2-ニトロ-N, N-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(96.7g)、ドデカンチオール(54.9mL)、アセトニトリル(400mL)およびテトラヒドロフラン(400mL)の混合物に、10.0mol/L水酸化カリウム水溶液(47.5mL)を加え、40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサン(400mL)、tert-ブチルメチルエーテル(100mL)および水(200mL)を加え、有機層を分取後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミン57.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.43-5.28 (8H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.58 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.09-1.99 (8H, m), 1.56-1.45 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

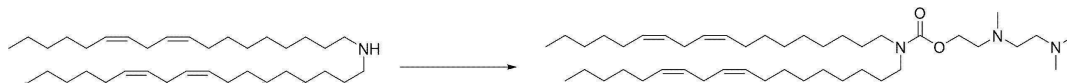
20

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 514.$

【0119】

(3)

【化23】



30

クロロギ酸4-ニトロフェニル(11.7g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール(9.36mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミン(15.0g)、トリエチルアミン(16.3mL)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(150mL)および水(100mL)を加え、有機層を分取後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメート(11.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.42-5.23 (8H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.26-3.08 (4H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.39 (2H, t, $J=6.0$), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.12-1.97 (8H, m), 1.57-1.43 (4H, m), 1.42-1.18 (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

40

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 687.$

【0120】

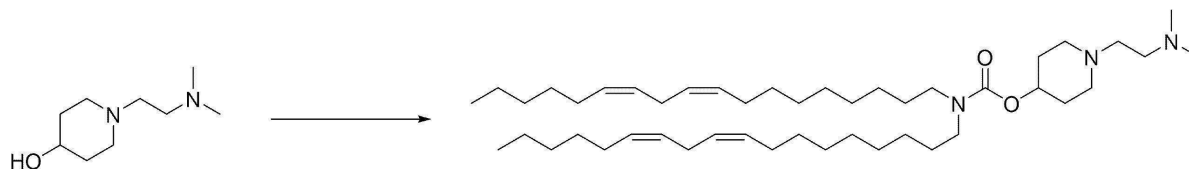
【実施例2】

(1)

50

(2)

【化 2 7】



実施例 1 (3) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-4-オールを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-4-イル ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.43\text{-}5.28$ (8H, m), $4.75\text{-}4.66$ (1H, m), $3.24\text{-}3.10$ (4H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), $2.72\text{-}2.60$ (2H, m), $2.50\text{-}2.39$ (4H, m), $2.37\text{-}2.27$ (2H, m), 2.24 (6H, s), $2.09\text{-}1.99$ (8H, m), $1.97\text{-}1.85$ (2H, m), $1.76\text{-}1.65$ (2H, m), $1.66\text{-}1.58$ (8H, m), $1.56\text{-}1.43$ (4H, m), $1.41\text{-}1.19$ (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

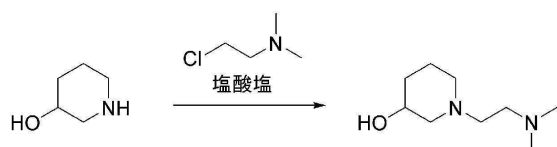
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 713$.

【 0 1 2 4】

【実施例 4】

(1)

【化 2 8】



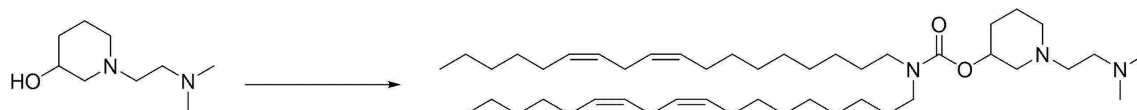
実施例 3 (1) において、ピペリジン-4-オールを用いた代わりにピペリジン-3-オールを用いること以外は実施例 3 (1) と同様の方法で、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 173$.

【 0 1 2 5】

(2)

【化 2 9】



実施例 1 (3) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-オールを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.43\text{-}5.28$ (8H, m), $4.78\text{-}4.68$ (1H, m), $3.26\text{-}3.06$ (4H, m), $2.94\text{-}2.87$ (1H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), $2.70\text{-}2.61$ (1H, m), $2.52\text{-}2.38$ (4H, m), 2.24 (6H, s), $2.16\text{-}1.99$ (10H, m), $1.97\text{-}1.87$ (1H, m), $1.77\text{-}1.43$ (7H, m), $1.41\text{-}1.19$ (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 713$.

【 0 1 2 6】

【実施例 5】

(1)

10

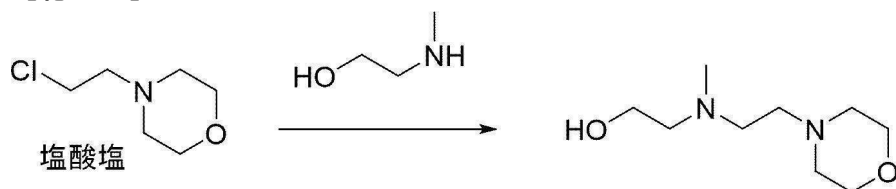
20

30

40

50

【化 3 0】



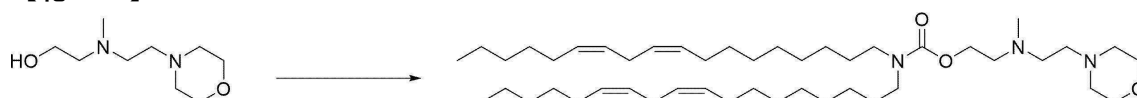
2-(メチルアミノ)エタン-1-オール(3.0 g)、炭酸カリウム(22.1 g)のエタノール(60 mL)懸濁液に、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(14.9 g)を加え、60℃で4時間、還流下で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、2-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オール(5.5 g)を得た。

MSm/z(M+H):189.

【0127】

(2)

【化 3 1】



実施例1(3)において、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エチルジ(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イルカルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5.46-5.25 (8H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.71 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.25-3.09 (4H, m), 2.27 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.62-2.53 (2H, m), 2.52-2.42 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.55-1.44 (4H, m), 1.42-1.17 (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

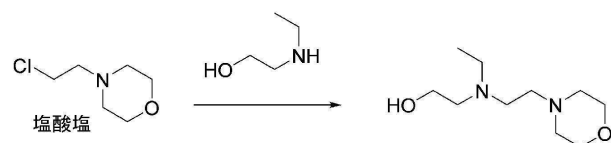
MSm/z(M+H):729.

【0128】

【実施例6】

(1)

【化 3 2】



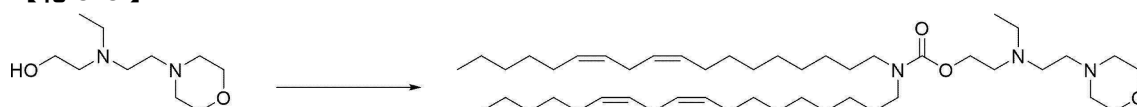
実施例5(1)において、2-(メチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(エチルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例5(1)と同様の方法で、2-(エチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):203.

【0129】

(2)

【化 3 3】



実施例 1 (3) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(エチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、2-(エチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エチル ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.24 (8H, m), 4.12 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.70 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.27-3.06 (4H, m), 2.82-2.69 (6H, m), 2.69-2.54 (4H, m), 2.52-2.39 (6H, m), 2.12-1.97 (8H, m), 1.55-1.42 (4H, m), 1.41-1.17 (32H, m), 1.03 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

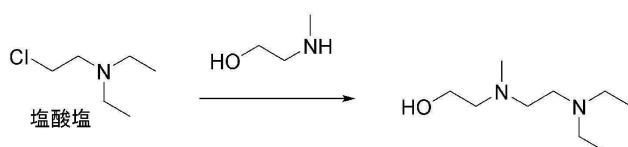
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 743.$

【0130】

【実施例 7】

(1)

【化 3 4】



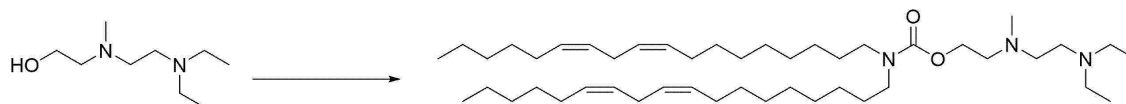
実施例 5 (1) において、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いた代わりに2-クロロ-N,N-ジエチルエタン-1-アミン塩酸塩を用いること以外は実施例 5 (1) と同様の方法で、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 175.$

【0131】

(2)

【化 3 5】



実施例 1 (3) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.26 (8H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.25-3.09 (4H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.60-2.49 (8H, m), 2.32 (3H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.56-1.44 (4H, m), 1.42-1.17 (32H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

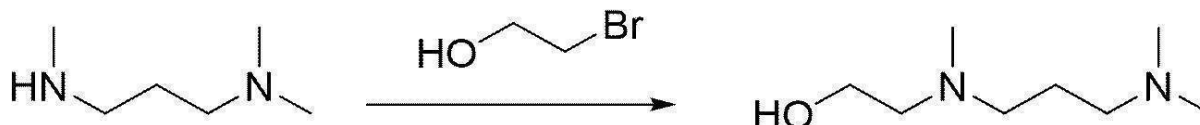
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 715.$

【0132】

【実施例 8】

(1)

【化 3 6】



実施例 2 (1) において、3-ブロモプロパン-1-オールを用いた代わりに2-ブロ

10

20

30

40

50

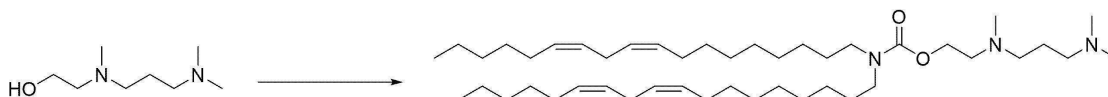
モエタン-1-オールを、N, N, N'-トリメチルエタン-1, 2-ジアミンを用いた代わりにN, N, N'-トリメチルプロパン-1, 3-ジアミンを用いること以外は実施例2(1)と同様の方法で、2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):161.

【0133】

(2)

【化37】



10

実施例1(3)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.43-5.28 (8\text{H}, \text{m}), 4.16 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 3.25-3.10 (4\text{H}, \text{m}), 2.77 (4\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 2.63 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 2.42 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 2.28 (3\text{H}, \text{s}), 2.27 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 2.21 (6\text{H}, \text{s}), 2.04 (8\text{H}, \text{q}, J=6.0 \text{ Hz}), 1.67-1.58 (2\text{H}, \text{m}), 1.56-1.43 (4\text{H}, \text{m}), 1.40-1.19 (32\text{H}, \text{m}), 0.89 (6\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}).$

20

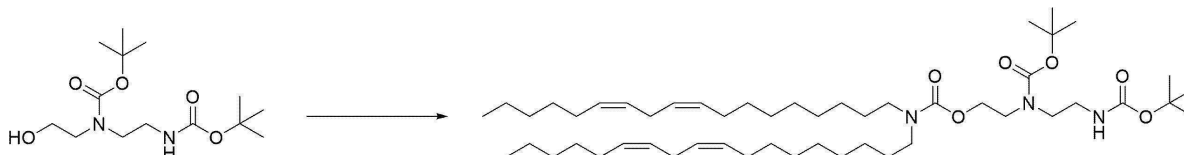
MSm/z(M+H):701.

【0134】

【実施例9】

(1)

【化38】



30

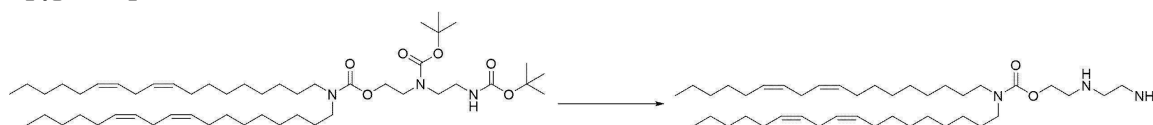
実施例1(3)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりにtert-ブチル(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.44-5.27 (8\text{H}, \text{m}), 4.20-4.09 (1\text{H}, \text{m}), 3.51-3.10 (10\text{H}, \text{m}), 2.77 (4\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}), 2.10-1.99 (8\text{H}, \text{m}), 1.64-1.48 (4\text{H}, \text{m}), 1.41-1.23 (32\text{H}, \text{m}), 0.89 (6\text{H}, \text{t}, J=6.0 \text{ Hz}).$

【0135】

(2)

【化39】



2-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメート(0.6g)、水(0.2mL)およびジクロロメタン(0.5mL)の混合物に、トリフルオロ酢酸(2mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトルエンを加

50

え、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム、NHシリカゲル)で精製し、2-((2-アミノエチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメート(0.3g)を得た。

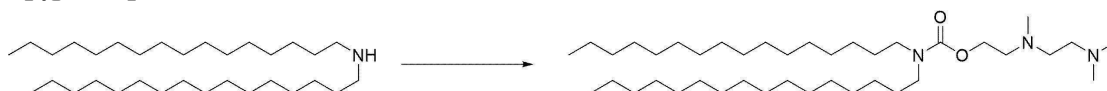
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.43-5.28 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.24-3.11 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.77 (4H, t, $J=6.0$ Hz), 2.70 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.09-2.00 (8H, m), 1.59-1.44 (4H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

MSm/z(M+H):645.

【0136】

【実施例10】

【化40】



実施例1(3)において、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりにジヘキサデシルアミンを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)エチルジヘキサデシルカルバメートを得た。

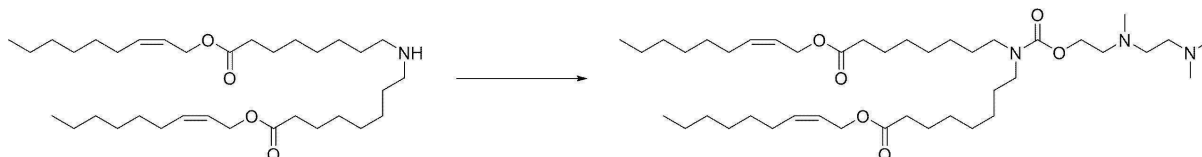
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.17 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.23-3.12 (4H, m), 2.67 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.54 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.39 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.38 (4H, m), 1.35-1.18 (52H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

MSm/z(M+H):639.

【0137】

【実施例11】

【化41】



実施例1(3)において、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりに、WO2016/081029A1に記載の方法に従って合成したジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)8,8'-アザネジルジオクタノエートを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、(Z)-ノン-2-エン-1-イル 2,5-ジメチル-10-(8-((Z)-ノン-2-エン-1-イル)オキシ)-8-オキソオクチル)-9-オキソ-8-オキサ-2,5,10-トリアザオクタデカン-18-オエートを得た。

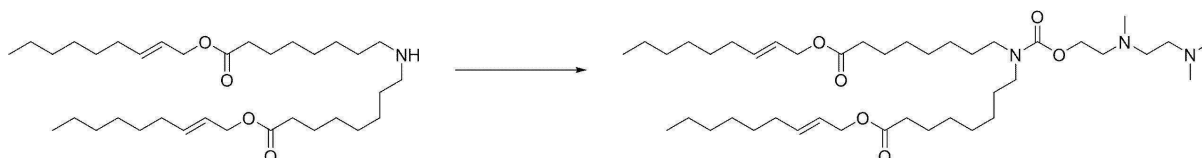
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.70-5.46 (4H, m), 4.61 (4H, d, $J=6.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.23-3.09 (4H, m), 2.66 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.61-2.45 (2H, m), 2.42-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.15-2.05 (4H, m), 1.65-1.56 (4H, m), 1.55-1.43 (4H, m), 1.39-1.20 (32H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

MSm/z(M+H):723.

【0138】

【実施例12】

【化42】



実施例 1 (3) において、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりに、WO 2016/081029 A1 に記載の方法に従って合成したジ((E)-ノン-2-エン-1-イル) 8, 8'-アザネジルジオクタノエートを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、(E)-ノン-2-エン-1-イル 2, 5-ジメチル-10-(8-((E)-ノン-2-エン-1-イル)オキシ)-8-オキソオクチル)-9-オキソ-8-オキサ-2, 5, 10-トリアザオクタデカン-18-オエートを得た。

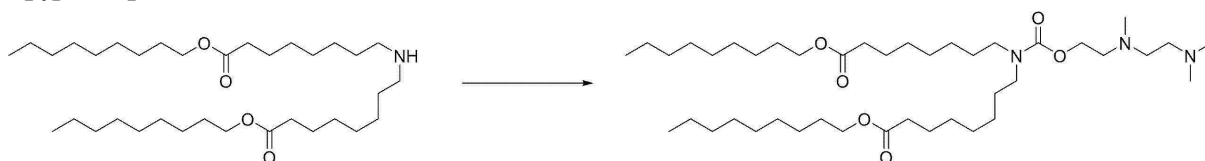
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.83-5.70 (2H, m), 5.61-5.49 (2H, m), 4.50 (4H, d, $J=6.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.24-3.09 (4H, m), 2.67 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.54 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.38 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.09-2.00 (4H, m), 1.65-1.56 (4H, m), 1.55-1.44 (4H, m), 1.41-1.23 (32H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 723.$

【0139】

【実施例 13】

【化 43】



実施例 1 (3) において、(9Z, 12Z)-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりに、WO 2016/081029 A1 に記載の方法に従って合成したジノニル 8, 8'-アザネジルジオクタノエートを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、ノニル 2, 5-ジメチル-10-(8-(ノニロキシ)-8-オキソオクチル)-9-オキソ-8-オキサ-2, 5, 10-トリアザオクタデカン-18-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.20-4.01 (6H, m), 3.24-3.09 (4H, m), 2.71-2.51 (4H, m), 2.44-2.38 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.26 (6H, s), 1.79-1.43 (12H, m), 1.37-1.23 (40H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

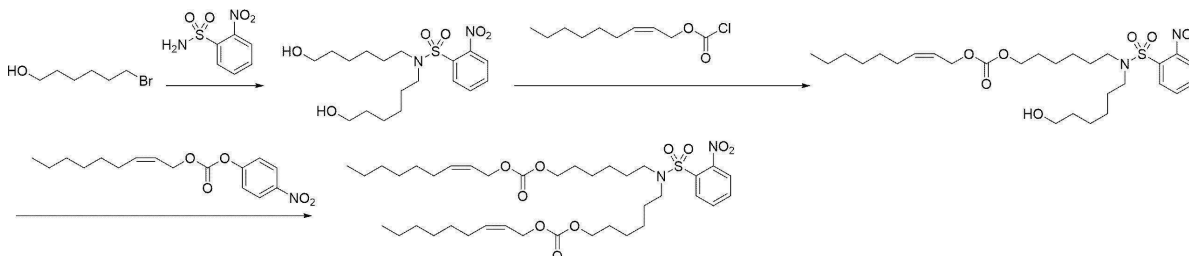
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 727.$

【0140】

【実施例 14】

(1)

【化 44】



実施例 1 (1) において、(6Z, 9Z)-18-ブロモオクタデカ-6, 9-ジエンを用いた代わりに 6-ブロモヘキサン-1-オールを用いること以外は実施例 1 (1) と同様の方法で、N, N-ビス(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た。

得られた N, N-ビス(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.13 g)、トリエチルアミン (0.58 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物に、(Z)-ノン-2-エン-1-イル カルボクロリデート (3.15

g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、(Z)-6-(N-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ヘキシルノン-2-エン-1-イルカルボネート(1.67g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.04-7.97 (1H, m), 7.71-7.59 (3H, m), 5.72-5.51 (2H, m), 4.68 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.65-3.59 (2H, m), 3.30-3.24 (4H, m), 2.14-2.07 (2H, m), 1.66-1.48 (8H, m), 1.40-1.22 (16H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

【0141】

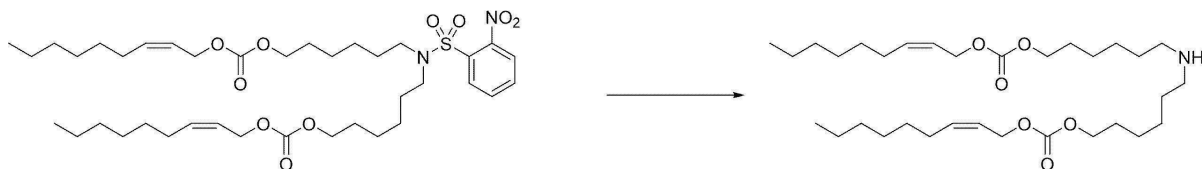
得られた(Z)-6-(N-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ヘキシルノン-2-エン-1-イルカルボネート(1.67g)、(Z)-4-ニトロフェニルノン-2-エン-1-イルカルボネート(1.84g)、トリエチルアミン(1.7mL)およびテトラヒドロフラン(17mL)の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(0.37g)を加え、50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、((2-ニトロフェニル)スルホニル)アザネジルビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)ビス(カルボネート)(1.96g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.04-7.97 (1H, m), 7.71-7.59 (3H, m), 5.72-5.51 (4H, m), 4.68 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.27 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.14-2.07 (4H, m), 1.66-1.48 (8H, m), 1.40-1.22 (24H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

【0142】

(2)

【化45】



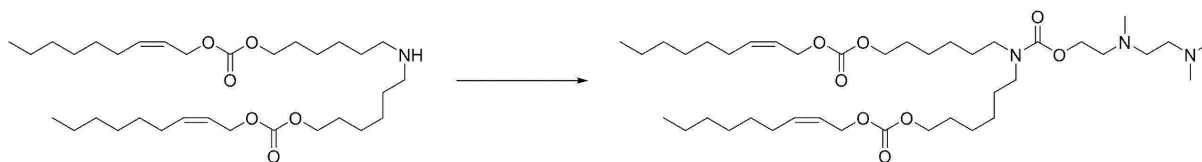
((2-ニトロフェニル)スルホニル)アザネジルビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)ビス(カルボネート)(1.01g)、ドデカン-1-チオール(1.05mL)およびアセトニトリル(10mL)の混合物に、炭酸セシウム(2.51g)を加え、50℃で10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、アザネジルビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)ビス(カルボネート)(1.59g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.73-5.50 (4H, m), 4.68 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.12 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.15-2.05 (4H, m), 1.73-1.46 (8H, m), 1.42-1.24 (24H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

【0143】

(3)

【化46】



実施例1(3)において、(9Z,12Z)-9-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりにアザネジルビス(ヘキサン-6,1

ージイル) ジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)ビス(カルボネート)を用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチルビス(6-(((Z)-ノン-2-エン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ヘキシル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.73-5.50$ (4H, m), 4.67 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), $4.20-4.08$ (6H, m), $3.24-3.10$ (4H, m), 2.66 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), $2.15-2.06$ (4H, m), $1.72-1.45$ (8H, m), $1.42-1.23$ (24H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

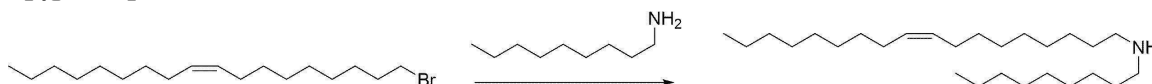
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 727$.

【0144】

【実施例15】

(1)

【化47】



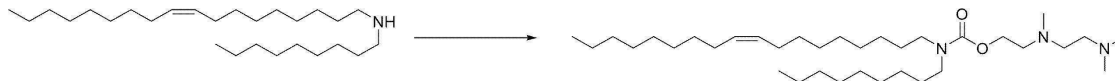
ノナン-1-アミン(1.95g)および炭酸カリウム(1.87g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)懸濁液に、(Z)-1-ブロモオクタデカ-9-エン(4.53g)を加え、80℃で9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(40mL)およびヘキサン(40mL)を加えた。有機層を分取した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、(Z)-N-ノニルオクタデカ-9-エン-1-アミン(1.72g)を得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 394$.

【0145】

(2)

【化48】



実施例1(3)において、(9Z,12Z)-9-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9-、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりに(Z)-N-ノニルオクタデカ-9-エン-1-アミンを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル(Z)-ノニル(オクタデカ-9-エン-1-イル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.41-5.29$ (2H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), $3.24-3.11$ (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), $2.08-1.93$ (4H, m), $1.56-1.43$ (4H, m), $1.38-1.18$ (34H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

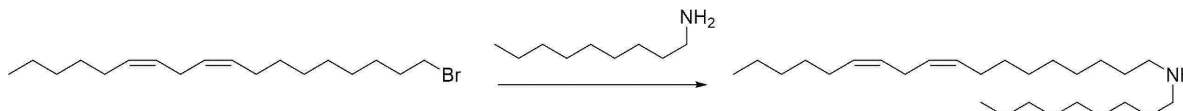
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 567$.

【0146】

【実施例16】

(1)

【化49】



実施例15(1)において、(Z)-1-ブロモオクタデカ-9-エンを用いた代わりに(6Z,9Z)-18-ブロモオクタデカ-6、9-ジエンを用いること以外は実施例15(1)と同様の方法で、(9Z,12Z)-N-ノニルオクタデカ-9,12-ジエ

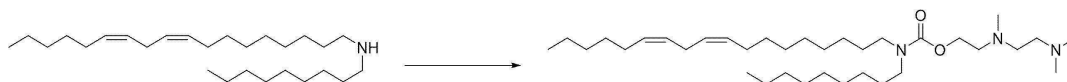
ン-1-アミンを得た。

MSm/z(M+H):392.

【0147】

(2)

【化50】



実施例1(3)において、(9Z, 12Z)-9,12-オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりに(9Z, 12Z)-N-ノニルオクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミンを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ノニル(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを得た。

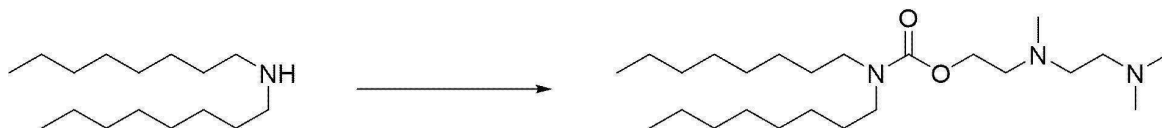
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.43-5.29 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.11 (4H, m), 2.77 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.10-1.99 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.41-1.19 (28H, m), 0.92-0.85 (6H, m).

MSm/z(M+H):565.

【0148】

【実施例17】

【化51】



実施例1(3)において、(9Z, 12Z)-9,12-オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりにジオクチルアミンを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ジオクチルカルバメートを得た。

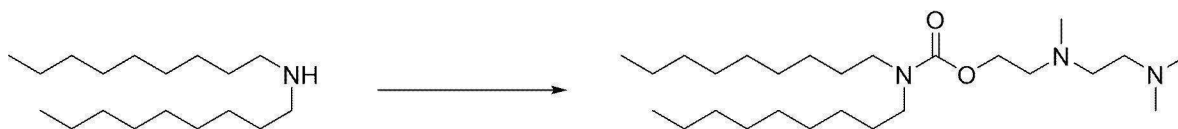
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.17 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.24-3.12 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.43 (4H, m), 1.34-1.19 (20H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):414.

【0149】

【実施例18】

【化52】



実施例1(3)において、(9Z, 12Z)-9,12-オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル)アミンを用いた代わりにジノニルアミンを用いること以外は実施例1(3)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ジノニルカルバメートを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.17 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.24-3.12 (4H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.54 (2H, t, J=6.0Hz), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.43 (4H, m), 1.34-1.19 (24H, m), 0.88 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):442.

【0150】

【実施例19】

10

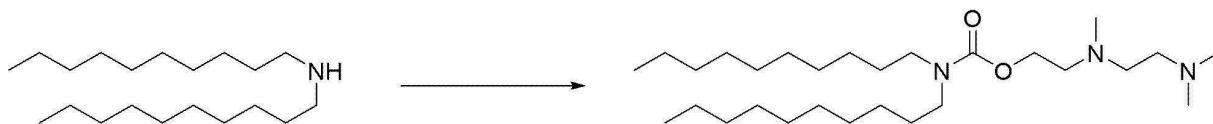
20

30

40

50

【化 5 3】



実施例 1 (3) において、(9 Z, 12 Z 9-ジ (9 Z, 12 Z) -オクタデカ-9、12-ジエン-1-イル) アミンを用いた代わりにジデシルアミンを用いること以外は実施例 1 (3) と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ジデシルカルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.17 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.23-3.12 (4H, m), 2.67 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.54 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.39 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.55-1.38 (4H, m), 1.35-1.18 (28H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

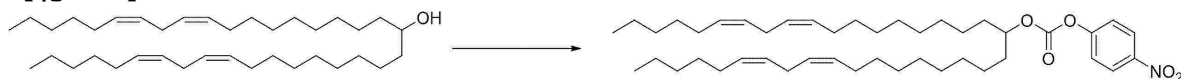
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 470$.

【0151】

【実施例 20】

(1)

【化 5 4】



WO 2010/054401 A1 に記載の方法に従って合成した (6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z) -ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-オール(5.0 g)、トリエチルアミン(4.0 mL)およびテトラヒドロフラン(25 mL)の混合物に、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(3.8 g)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z) -ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル (4-ニトロフェニル) カルボネート(6.25 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.31-8.24 (2H, m), 7.42-7.35 (2H, m), 5.44-5.27 (8H, m), 4.87-4.76 (1H, m), 2.77 (4H, t, $J=6.0$ Hz), 2.11-1.99 (8H, m), 1.74-1.57 (4H, m), 1.44-1.21 (36H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

【0152】

(2)

【化 5 5】



(6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z) -ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル (4-ニトロフェニル) カルボネート(0.89 g)、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール(0.30 mL)、トリエチルアミン(0.27 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(0.23 g)を加え、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル ((6 Z, 9 Z, 28 Z, 31 Z) -ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル) カルボネート(0.36 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.44-5.27 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.22 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.77 (4H, t, $J=6.0$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.58-2.50 (2H, m), 2.43-2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.63-1.48 (4H, m), 1.42-

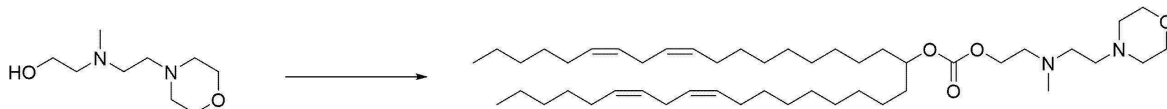
1.19(36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):702.

【0153】

【実施例21】

【化56】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに実施例5(1)で合成した2-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カルボネートを得た。

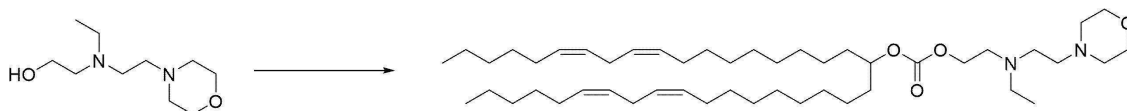
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.46-5.25 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (4H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.62-2.54 (2H, m), 2.51-2.43 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.13-1.98 (8H, m), 1.65-1.46 (4H, m), 1.43-1.20 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):744.

【0154】

【実施例22】

【化57】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに実施例6(1)で合成した2-(エチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-(エチル(2-モルホリノエチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カルボネートを得た。

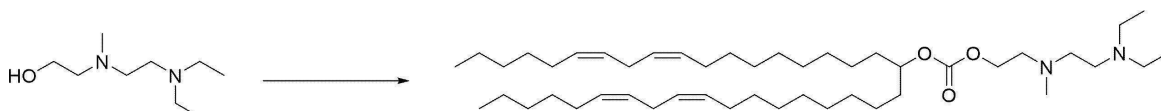
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.26 (8H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (4H, t, J=6.0Hz), 2.84-2.72 (6H, m), 2.70-2.54 (4H, m), 2.52-2.39 (6H, m), 2.12-1.94 (8H, m), 1.66-1.47 (4H, m), 1.44-1.18 (36H, m), 1.03 (3H, t, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):758.

【0155】

【実施例23】

【化58】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに実施例7(1)で合成した2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31

ーテトラエンー19ーイル)カルボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.44-5.27 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77 (4H, t, $J=6.0$), 2.70 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.59-2.49 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.14-1.94 (8H, m), 1.64-1.47 (4H, m), 1.43-1.19 (36H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

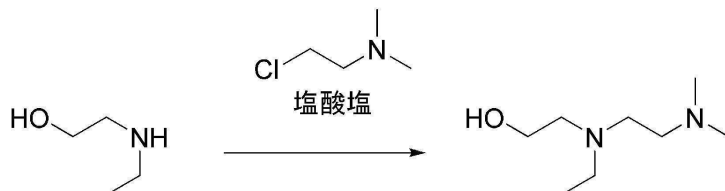
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}):730$.

【0156】

[実施例24]

(1)

【化59】



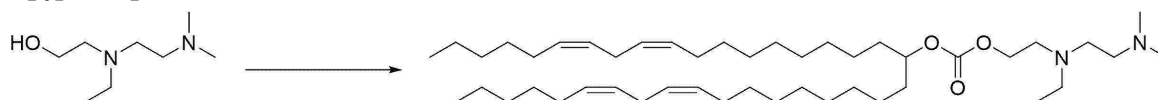
実施例5(1)において、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いた代わりに2-クロロ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩を、2-(メチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(エチルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例5(1)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}):161$.

【0157】

(2)

【化60】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエンー19-イル)カルボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.83-2.71 (6H, m), 2.67-2.55 (4H, m), 2.42-2.33 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.12-1.98 (8H, m), 1.64-1.50 (4H, m), 1.45-1.19 (36H, m), 1.03 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

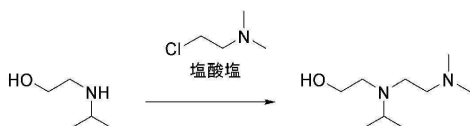
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}):716$.

【0158】

[実施例25]

(1)

【化61】



実施例5(1)において、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いた代わり

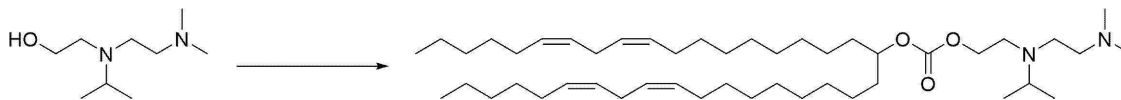
に 2-クロロ-N, N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩を、2-(メチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-(イソプロピルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 5 (1) と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):175.

【0159】

(2)

【化62】



10

実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カルボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.46-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.0Hz), 2.98-2.85 (1H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.69 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.52 (2H, m), 2.37-2.29 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.10-1.99 (8H, m), 1.58-1.49 (4H, m), 1.45-1.20 (36H, m), 0.99 (6H, d, J=6.0Hz), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

20

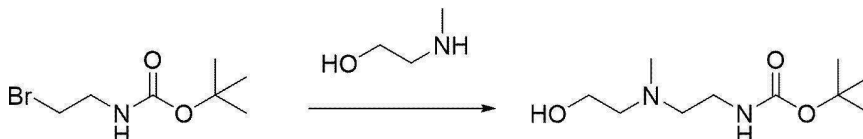
MSm/z(M+H):730.

【0160】

【実施例 26】

(1)

【化63】



30

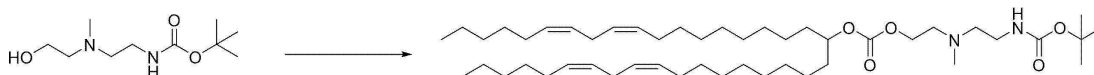
実施例 5 (1) において、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いた代わりに tert-ブチル(2-ブロモエチル)カルバメートを用いること以外は実施例 5 (1) と同様の方法で、tert-ブチル(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメートを得た。

MSm/z(M+H):219.

【0161】

(2)

【化64】



40

実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに tert-ブチル(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメートを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、tert-ブチル(2-((2-((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトピアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.26 (8H, m), 5.04 (1H, bs), 4.76-4.62 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=6.0Hz), 3.25-3.12 (2H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz).

50

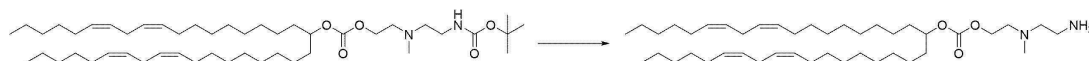
z), 2.52 (2H, t, J=6.0Hz), 2.28 (3H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.62-1.50 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.50 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

MSm/z(M+H):774.

【0162】

(3)

【化65】



実施例9(2)において、2-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)エチルジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)カルバメートを用いた代わりに実施例26(2)で合成したtert-ブチル(2-((2-((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)エチルカルバメートを用いること以外は実施例9(2)と同様の方法で、2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カルボネートを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 2.82-2.72 (6H, m), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 2.47 (2H, t, J=6.0Hz), 2.29 (3H, s), 2.11-1.98 (8H, m), 1.62-1.44 (4H, m), 1.42-1.19 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

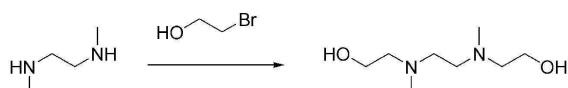
MSm/z(M+H):674.

【0163】

【実施例27】

(1)

【化66】



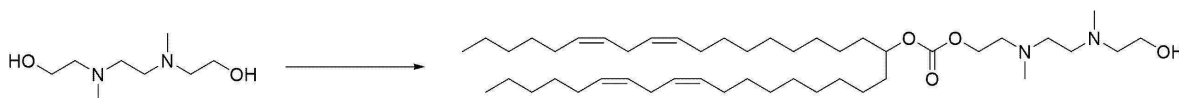
N, N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(5.0g)および炭酸カリウム(17.2g)のエタノール(50mL)懸濁液に、2-ブロモエタン-1-オール(14.2g)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去し、2, 2'-(エタン-1, 2-ジイルビス(メチルアザネジル))ビス(エタン-1-オール)(10.2g)を得た。

MSm/z(M+H):177.

【0164】

(2)

【化67】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2, 2'-(エタン-1, 2-ジイルビス(メチルアザネジル))ビス(エタン-1-オール)を用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル(2-((2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルボネートを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.44-5.27 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.23 (2H, t, J=6.0Hz), 3.56 (2H, t, J=6.0Hz), 2.82-2.67 (6H, m), 2.58-2.52 (6H, m), 2.31 (6H, s), 2.1

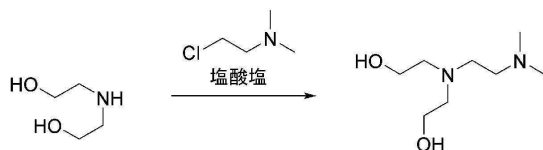
1-1.99 (8H, m), 1.63-1.46 (4H, m), 1.42-1.20 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).
MSm/z(M+H):732.

【0165】

【実施例28】

(1)

【化68】



10

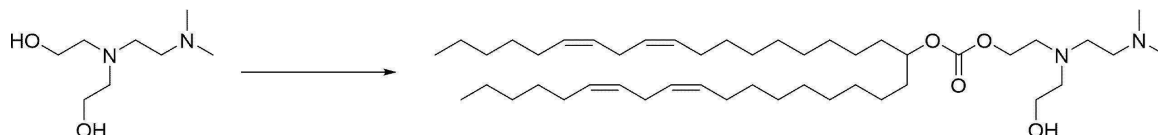
実施例5(1)において、2-(メチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2,2'-アザネジルビス(エタン-1-オール)を、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩を用いた代わりに2-クロロ-N,N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩を用いること以外は実施例5(1)と同様の方法で、2,2'-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アザネジル)ビス(エタン-1-オール)を得た。

MSm/z(M+H):177.

【0166】

(2)

【化69】



20

実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2,2'-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アザネジル)ビス(エタン-1-オール)を用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)-((6Z,9Z,28Z,31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カルボネートを得た。

30

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.45-5.25 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0Hz), 2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.73-2.64 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=6.0Hz), 2.23 (6H, s), 2.10-1.98 (8H, m), 1.65-1.46 (4H, m), 1.43-1.18 (36H, m), 0.89 (6H, t, J=6.0Hz).

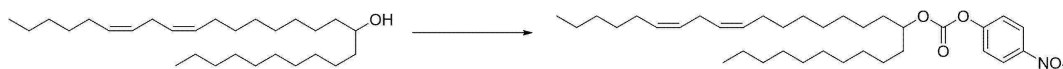
MSm/z(M+H):732.

【0167】

【実施例29】

(1)

【化70】



40

WO2015/005253A1に記載の方法に従って合成した((19Z,22Z)-オクタコサー19,22-ジエン-11-オール(1.0g)、トリエチルアミン(1.0mL)およびテトラヒドロフラン(5.0mL)の混合物に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.0g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、4-ニトロフェニル((19Z,22Z)-オクタコサー19,22-ジエン-11-イ

50

ル) カルボネート (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.28 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.43-5.28 (4H, m), 4.87-4.77 (1H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.10-1.99 (4H, m), 1.76-1.60 (4H, m), 1.43-1.20 (32H, m), 0.92-0.83 (6H, m).

【0168】

(2)

【化71】



10

実施例20(2)において、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル(4-ニトロフェニル)カルボネートを用いた代わりに4-ニトロフェニル((19Z, 22Z)-オクタコサ-19, 22-ジエン-11-イル)カルボネートを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル((19Z, 22Z)-オクタコサ-19, 22-ジエン-11-イル)カルボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.44-5.26 (4H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.22 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.39 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.11-1.97 (4H, m), 1.65-1.45 (4H, m), 1.42-1.19 (32H, m), 0.93-0.84 (6H, m).

20

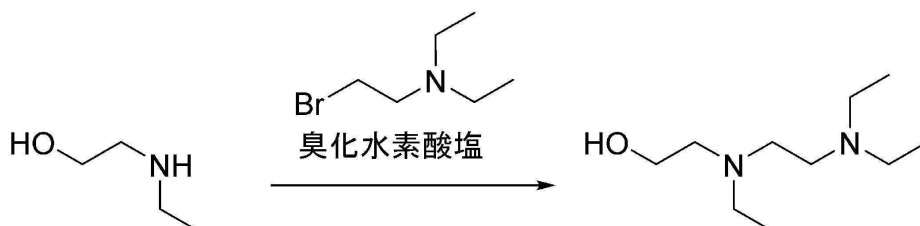
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 580.$

【0169】

【実施例30】

(1)

【化72】



30

2-(エチルアミノ)エタン-1-オール(4.0g)、2-ブロモ-N,N-ジエチルエタン-1-アミン臭化水素酸塩(17.6g)およびエタノール(80mL)の混合物に、炭酸カリウム(18.6g)を加え、加熱還流下で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不要物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、淡黄色油状物の2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オール(6.5g)を得た。

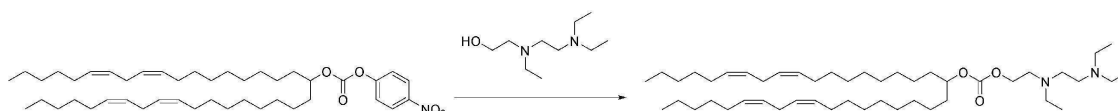
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 189.$

40

【0170】

(2)

【化73】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エ

50

チル) アミノ) エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.45-5.26 (8\text{H}, \text{m}), 4.72-4.60 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.83-2.69 (6\text{H}, \text{m}), 2.65-2.46 (10\text{H}, \text{m}), 2.13-1.96 (8\text{H}, \text{m}), 1.65-1.47 (4\text{H}, \text{m}), 1.43-1.20 (36\text{H}, \text{m}), 1.09-0.98 (9\text{H}, \text{m}), 0.89 (6\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}).$

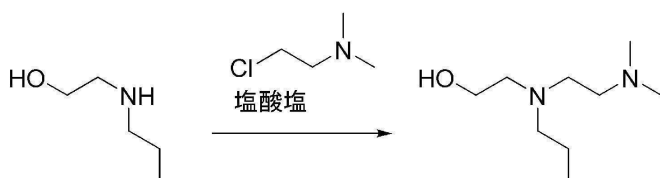
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 744.$

【0171】

【実施例 31】

(1)

【化 74】



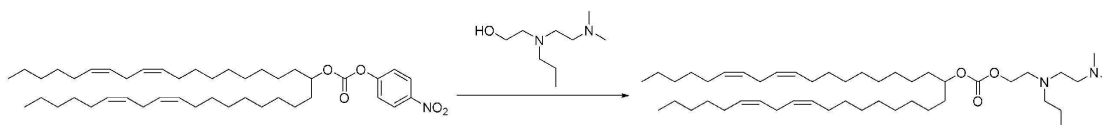
2-(プロピルアミノ)エタン-1-オール(2.0g)、2-クロロ-N、N-ジメチルエタン-1-アミン塩酸塩(4.2g)およびエタノール(40mL)の混合物に、炭酸カリウム(8.0g)を加え、加熱還流下で9時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不要物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、黄色油状物の 2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オール(0.87g)を得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 175.$

【0172】

(2)

【化 75】



実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.45-5.26 (8\text{H}, \text{m}), 4.73-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0\text{Hz}), 2.85-2.70 (6\text{H}, \text{m}), 2.66-2.56 (2\text{H}, \text{m}), 2.51-2.41 (2\text{H}, \text{m}), 2.41-2.32 (2\text{H}, \text{m}), 2.24 (6\text{H}, \text{s}), 2.12-1.95 (8\text{H}, \text{m}), 1.66-1.18 (42\text{H}, \text{m}), 0.96-0.81 (9\text{H}, \text{m}).$

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 730.$

【0173】

【実施例 32】

(1)

10

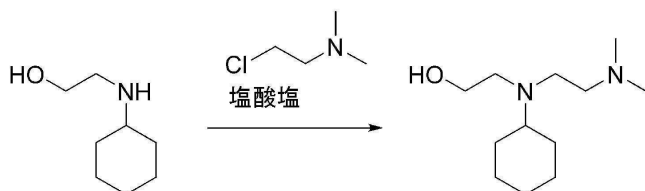
20

30

40

50

【化 7 6】



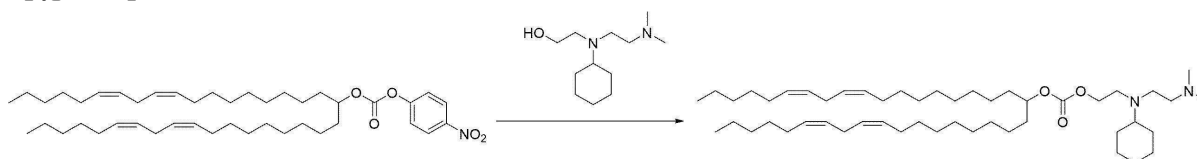
実施例 3 1 (1) において、2-（プロピルアミノ）エタン-1-オールを用いた代わりに2-（シクロヘキシルアミノ）エタン-1-オールを用いること以外は実施例 3 1 (1) と同様の方法で、黄色油状物の2-（シクロヘキシル（2-（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):215.

【0 1 7 4】

(2)

【化 7 7】



実施例 2 0 (2) において、2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン-1-オールを用いた代わりに2-（シクロヘキシル（2-（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）エタン-1-オールを用いること以外は実施例 2 0 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-（シクロヘキシル（2-（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）エチル（（6 Z、9 Z、2 8 Z、3 1 Z）-ヘプタトリアコンター 6，9，2 8，3 1-テトラエン-1 9-イル）カーボネートを得た。

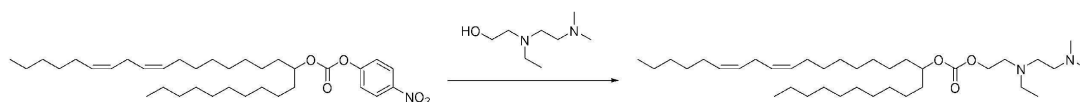
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.25 (8H, m), 4.74-4.59 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-2.70 (6H, m), 2.68-2.57 (2H, m), 2.48-2.37 (1H, m), 2.37-2.29 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.13-1.94 (8H, m), 1.85-1.69 (4H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.46-1.09 (42H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

MSm/z(M+H):770.

【0 1 7 5】

【実施例 3 3】

【化 7 8】

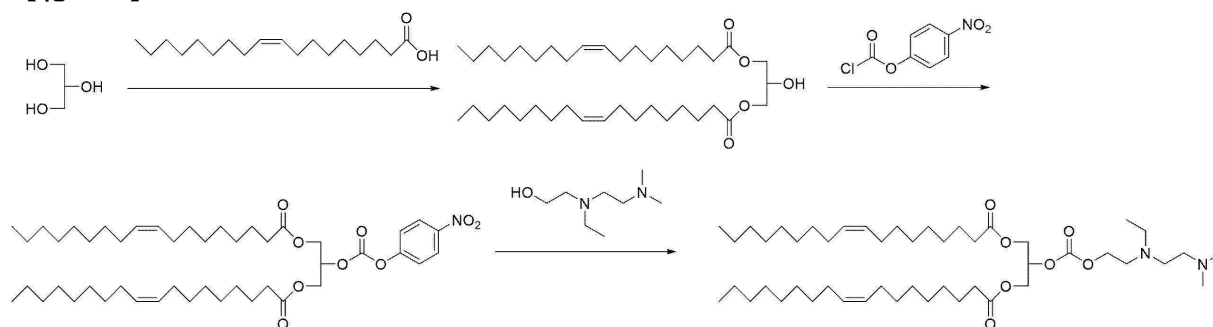


実施例 2 9 (2) において、2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン-1-オールを用いた代わりに2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（エチル）アミノ）エタン-1-オールを用いること以外は実施例 2 9 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（エチル）アミノ）エチル（（1 9 Z、2 2 Z）-オクタコサー 1 9，2 2-ジエン-1 1-イル）カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.27 (4H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=4.8Hz), 2.83-2.71 (4H, m), 2.67-2.55 (4H, m), 2.42-2.34 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.12-1.97 (4H, m), 1.67-1.47 (4H, m), 1.43-1.19 (32H, m), 1.03 (3H, t, J=5.4Hz), 0.95-0.82 (6H, m).

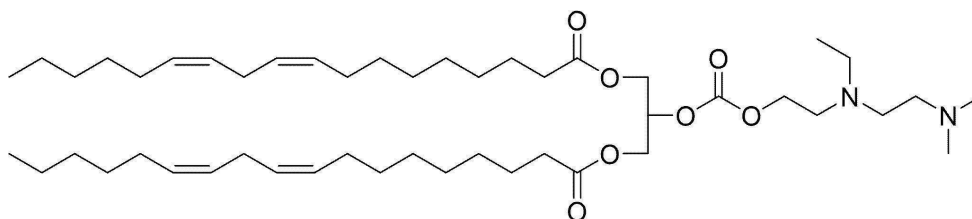
MSm/z(M+H):594.

【化 7 9】


$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.41\text{-}5.28 \text{ (4H, m)}, 4.22\text{-}4.04 \text{ (5H, m)}, 2.35 \text{ (4H, t, } J=7.2\text{Hz)}, 2.05\text{-}1.97 \text{ (8H, m)}, 1.68\text{-}1.56 \text{ (4H, m)}, 1.40\text{-}1.23 \text{ (40H, m)}, 0.88 \text{ (6H, t, } J=7.5\text{Hz)}.$$

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.42-5.27 (4H, m), 5.13-5.04 (1H, m), 4.38-4.27 (2H, m), 4.25-4.10 (4H, m), 2.83-2.73 (2H, m), 2.67-2.54 (4H, m), 2.43-2.29 (6H, m), 2.24 (6H, s), 2.08-1.93 (8H, m), 1.68-1.46 (4H, m), 1.40-1.18 (40H, m), 1.03 (3H, t, J=5.1Hz), 0.88 (6H, t, J=5.4Hz).

【化 8 0】



実施例 34 において、オレイン酸を用いた代わりに (9Z、12Z) - オクタデカ - 9、12 - ジエン酸を用いること以外は実施例 34 と同様の方法で、無色油状物の 2 - ((

(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,3-ジイル(9Z,9'Z,12Z,12'Z)-ビス(オクタデカ-9,12-ジエノアート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.44-5.28$ (8H, m), $5.13-5.03$ (1H, m), $4.38-4.29$ (2H, m), $4.25-4.13$ (4H, m), $2.83-2.72$ (6H, m), $2.66-2.55$ (4H, m), $2.42-2.28$ (6H, m), 2.24 (6H, s), $2.13-1.95$ (8H, m), $1.68-1.50$ (4H, m), $1.42-1.23$ (28H, m), 1.03 (3H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=5.4\text{Hz}$).

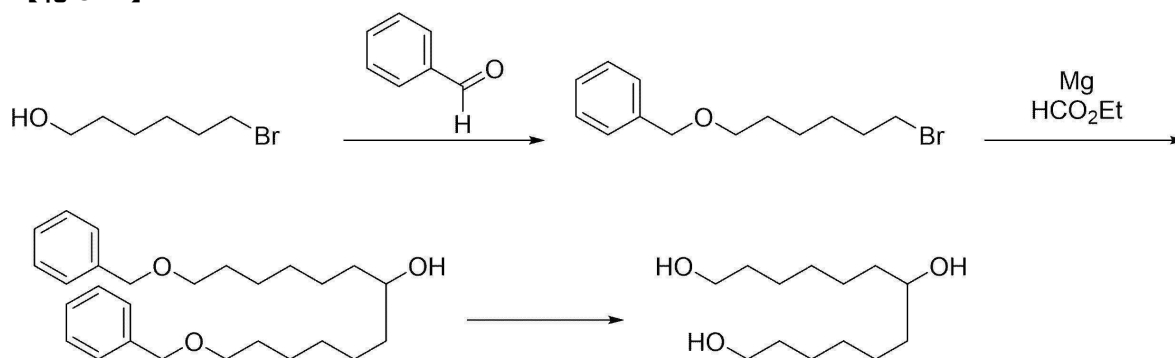
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 804$.

【0179】

【実施例36】

(1)

【化81】



ベンズアルデヒド(30.0g)、6-ブロモヘキサン-1-オール(56.1g)、トリエチルシラン(67.5mL)、トルエン(300mL)の混合物に、氷冷下で三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体(46.2mL)を加え、同温度で40分攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の((6-ブロモヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン(73.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.38-7.23$ (5H, m), 4.50 (2H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $1.92-1.81$ (2H, m), $1.68-1.58$ (2H, m), $1.52-1.35$ (4H, m).

【0180】

((6-ブロモヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン(66.7g)およびテトラヒドロフラン(200mL)の混合物を、マグネシウム(7.5g)およびテトラヒドロフラン(40mL)の混合物に滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でギ酸エチル(8.3g)およびテトラヒドロフラン(100mL)の混合物を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下で10%硫酸水溶液(330mL)に注ぎ込んだ後、ヘキサン(300mL)を加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に、テトラヒドロフラン(200mL)、エタノール(100mL)および10mol/L水酸化カリウム水溶液を加え、40℃で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサン(200mL)および水(100mL)を加え、有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の1,13-ビス(ベンジルオキシ)トリデカン-7-オール(25.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.36-7.24$ (10H, m), 4.50 (4H, s), $3.61-3.54$ (1H, m), 3.46 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $1.68-1.56$ (4H, m), $1.48-1.26$ (16H, m).

【0181】

1,13-ビス(ベンジルオキシ)トリデカン-7-オール(24.0g)、10%水酸化パラジウム-炭素(10.0g)およびメタノール(240mL)の混合物を、水素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチル(40mL)を加え、固形物を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体のトリデカン-1,7,13-トリオール(11.7g

10

20

30

40

50

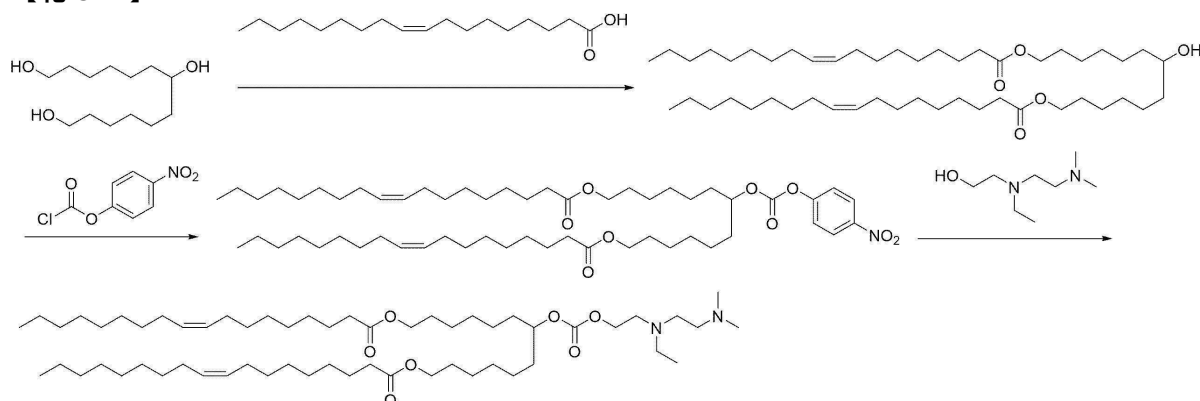
)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 3.70\text{--}3.55$ (5H, m), $1.64\text{--}1.24$ (20H, m).

【0182】

(2)

【化82】



10

トリデカン-1, 7, 13-トリオール(5.0g)、オレイン酸(13.4g)、トリエチルアミン(18.2mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.26g)およびN, N-ジメチルホルムアミド(25mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(10.3g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の7-ヒドロキシトリデカン-1, 3-ジイルジオレエート(3.6g)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.41\text{--}5.28$ (4H, m), 4.06 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $3.63\text{--}3.53$ (1H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), $2.06\text{--}1.96$ (8H, m), $1.68\text{--}1.20$ (64H, m), 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

7-ヒドロキシトリデカン-1, 3-ジイルジオレエート(400mg)、トリエチルアミン(0.22mL)およびテトラヒドロフラン(4mL)の混合物に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(161mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノエタン-1-オール(0.26g)、トリエチルアミン(0.22mL)および4-ジメチルアミノピリジン(0.19g)を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の7-((2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニルオキシ)トリデカン-1, 13-ジイルジオレエート(138mg)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.41\text{--}5.26$ (4H, m), $4.72\text{--}4.63$ (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $2.66\text{--}2.56$ (4H, m), $2.43\text{--}2.34$ (2H, m), $2.34\text{--}2.25$ (4H, m), 2.24 (6H, s), $2.09\text{--}1.94$ (8H, m), $1.70\text{--}1.47$ (12H, m), $1.44\text{--}1.19$ (52H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.2$), 0.88 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

40

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 948$.

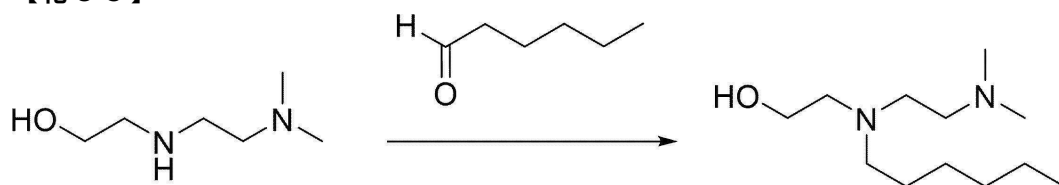
【0183】

【実施例37】

(1)

50

【化 8 3】



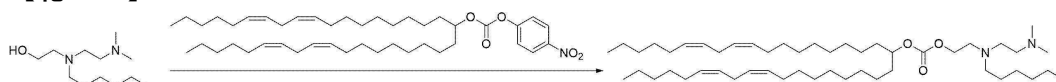
2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オール(250mg)、ヘキサナル(0.35mL)、酢酸(0.16mL)およびテトラヒドロフラン(2.5mL)の混合物に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.8g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でメタノール加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エタン-1-オール(400mg)を得た。

MSm/z(M+H):217.

【0184】

(2)

【化 8 4】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.45-5.27 (8H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.84-2.71 (6H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.53-2.54 (2H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.12-1.97 (8H, m), 1.68-1.49 (4H, m), 1.48-1.20 (44H, m), 0.97-0.83 (9H, m).

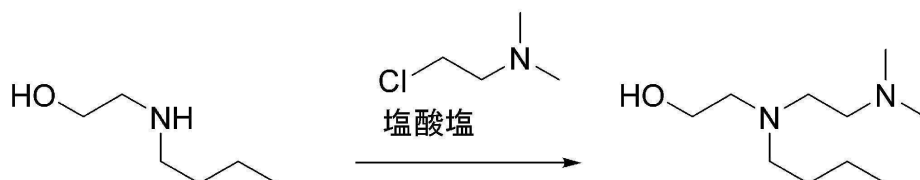
MSm/z(M+H):772.

【0185】

【実施例38】

(1)

【化 8 5】



実施例31(1)において、2-(プロピルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ブチルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例31(1)と同様の方法で、黄色油状物の2-(ブチル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):189.

【0186】

(2)

10

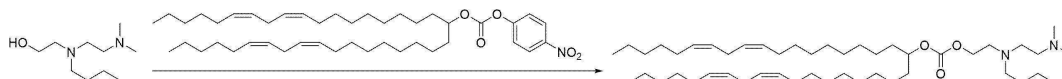
20

30

40

50

【化 8 6】



実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ブチル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-(ブチル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.44\text{-}5.26$ (8H, m), $4.72\text{-}4.61$ (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), $2.84\text{-}2.71$ (6H, m), $2.67\text{-}2.57$ (2H, m), $2.54\text{-}2.44$ (2H, m), $2.42\text{-}2.33$ (2H, m), 2.23 (6H, s), $2.12\text{-}1.96$ (8H, m), $1.67\text{-}1.48$ (4H, m), $1.48\text{-}1.19$ (40H, m), $0.97\text{-}0.84$ (9H, m).

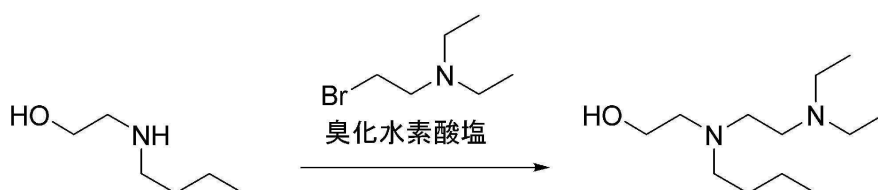
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 744.$

【0187】

【実施例 39】

(1)

【化 8 7】



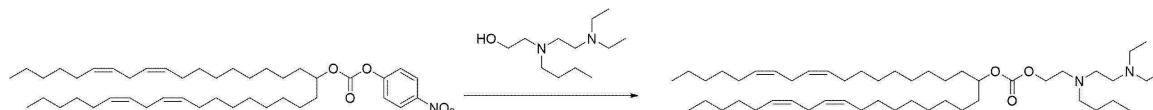
実施例 30 (1) において、2-(エチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ブチルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 30 (1) と同様の方法で、淡黄色油状物の2-(ブチル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 217.$

【0188】

(2)

【化 8 8】



実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ブチル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-(ブチル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.43\text{-}5.28$ (8H, m), $4.71\text{-}4.62$ (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), $2.83\text{-}2.70$ (6H, m), $2.65\text{-}2.43$ (10H, m), $2.11\text{-}1.96$ (8H, m), $1.65\text{-}1.49$ (4H, m), $1.46\text{-}1.19$ (40H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), $0.96\text{-}0.83$ (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 772.$

【0189】

【実施例 40】

10

20

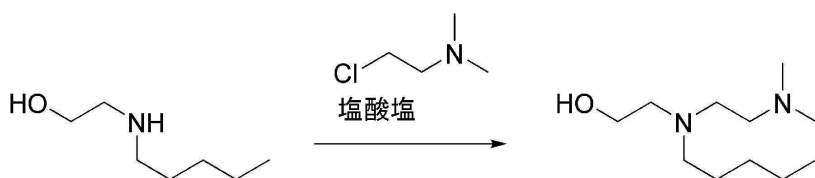
30

40

50

(1)

【化89】



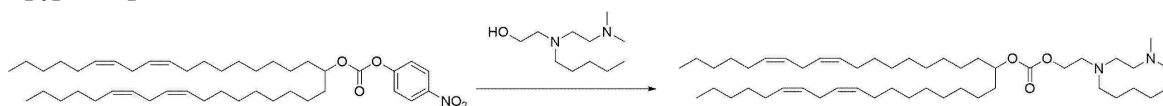
実施例31(1)において、2-(プロピルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ペンチルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例31(1)と同様の方法で、褐色油状物の2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ペンチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):203.

【0190】

(2)

【化90】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ペンチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ペンチル)アミノ)エチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.43-5.26 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.83-2.70 (6H, m), 2.65-2.57 (2H, m), 2.53-2.43 (2H, m), 2.41-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.48-1.19 (42H, m), 0.95-0.83 (9H, m).

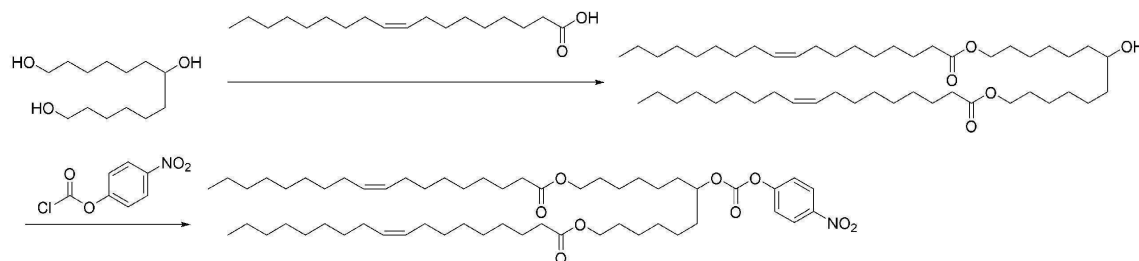
MSm/z(M+H):758.

【0191】

【実施例41】

(1)

【化91】



トリデカン-1, 7, 13-トリオール(5.0g)、オレイン酸(13.4g)、トリエチルアミン(18.2mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.26g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(10.3g)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

10

20

30

40

50

ルーヘキサン)で精製し、無色油状物の 7-ヒドロキシトリデカン-1, 3-ジイルジオレエート(3.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.41-5.28$ (4H, m), 4.06 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $3.63-3.53$ (1H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), $2.06-1.96$ (8H, m), $1.68-1.20$ (64H, m), 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

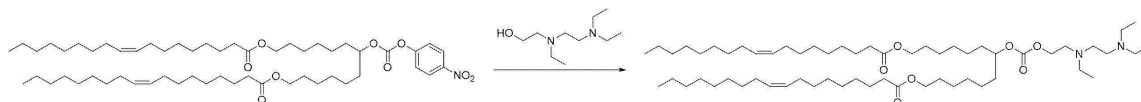
7-ヒドロキシトリデカン-1, 3-ジイルジオレエート(3.6g)、トリエチルアミン(2.0mL)およびテトラヒドロフラン(36mL)の混合物に、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(1.4g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、淡黄色油状物の 7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシトリデカン-1, 13-ジイルジオレエート(4.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.28$ (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), $5.40-5.28$ (4H, m), $4.86-4.76$ (1H, m), 4.06 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), $2.05-1.96$ (8H, m), $1.74-1.56$ (12H, m), $1.42-1.21$ (52H, m), 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

【0192】

(2)

【化92】



7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシトリデカン-1, 13-ジイルジオレエート(2.0g)、2-((2-((ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オール(1.2g)、トリエチルアミン(0.91mL)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(0.79g)を加え、加熱還流下で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の 7-((2-((2-((ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイルジオレエート(1.7g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.39-5.27$ (4H, m), $4.71-4.62$ (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), $2.66-2.46$ (10H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), $2.08-1.94$ (8H, m), $1.69-1.48$ (12H, m), $1.41-1.19$ (52H, m), $1.07-0.97$ (9H, m), 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

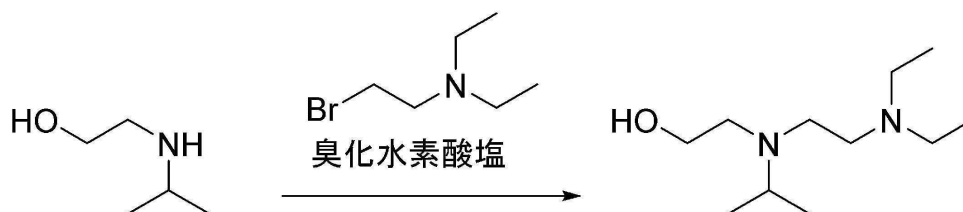
MSm/z(M+H):976.

【0193】

【実施例42】

(1)

【化93】



2-((イソプロピルアミノ)エタン-1-オール(2.0g)、2-ブロモ-N、N-ジエチ

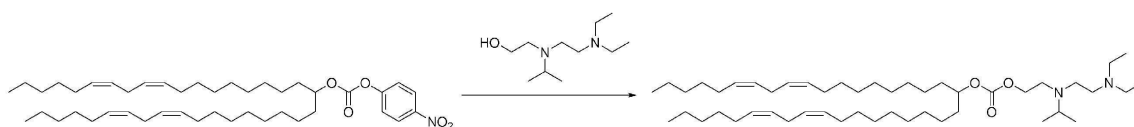
ルエタン-1-アミン臭化水素酸塩(7.6g)およびエタノール(20mL)の混合物に、炭酸カリウム(8.0g)を加え、加熱還流下で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不要物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、淡黄色油状物の2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノエタン-1-オール(3.5g)を得た。

MSm/z(M+H):203.

【0194】

(2)

【化94】



10

実施例20(2)において、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノエタン-1-オールを用いた代わりに2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノエタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノエチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター-6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

20

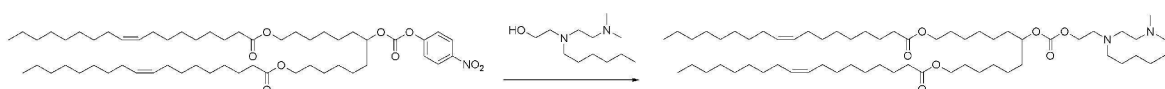
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.45-5.27$ (8H, m), $4.72-4.61$ (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $2.96-2.85$ (1H, m), $2.83-2.74$ (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), $2.60-2.41$ (8H, m), $2.12-1.96$ (8H, m), $1.65-1.48$ (4H, m), $1.45-1.19$ (36H, m), $1.10-0.95$ (12H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

MSm/z(M+H):758.

【0195】

【実施例43】

【化95】



30

実施例41(2)において、2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノエタン-1-オールを用いた代わりに2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノエタン-1-オールを用いること以外は実施例41(2)と同様の方法で、無色油状物の7-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノエトキシ)カルボニルオキシトリデカン-1,13-ジイルジオレエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.42-5.26$ (4H, m), $4.73-4.60$ (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.67-2.56$ (2H, m), $2.55-2.44$ (2H, m), $2.42-2.34$ (2H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.23 (6H, s), $2.10-1.93$ (8H, m), $1.69-1.49$ (12H, m), $1.48-1.19$ (60H, m), $0.95-0.81$ (9H, m).

40

MSm/z(M+H):1004.

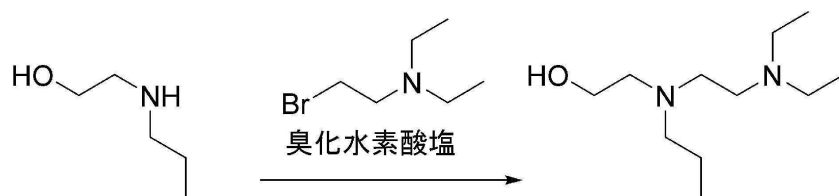
【0196】

【実施例44】

(1)

50

【化 9 6】



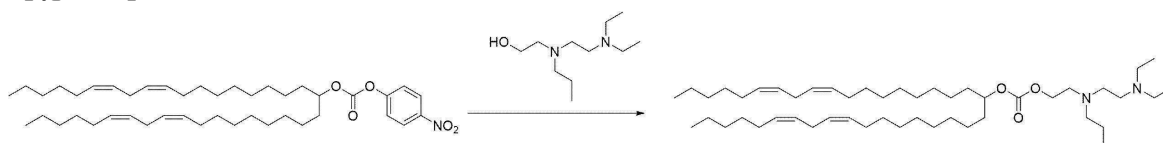
実施例 30 (1) において、2-(エチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-(プロピルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 30 (1) と同様の方法で、淡黄色油状物の 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

MSm/z(M+H):203.

【0197】

(2)

【化 9 7】



実施例 20 (2) において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エチル((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

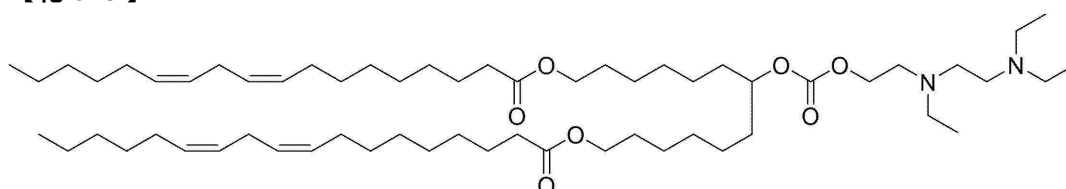
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.46-5.24 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.83-2.70 (6H, m), 2.65-2.41 (10H, m), 2.11-1.96 (8H, m), 1.64-1.51 (4H, m), 1.49-1.21 (38H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.95-0.81 (9H, m).

MSm/z(M+H):758.

【0198】

【実施例 45】

【化 9 8】



実施例 41 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに (9Z、12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン酸を用いること以外は実施例 41 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイル(9Z、9'Z、12Z、12'Z)-ビス(オクタデカ-9, 12-ジエノアート)を得た。

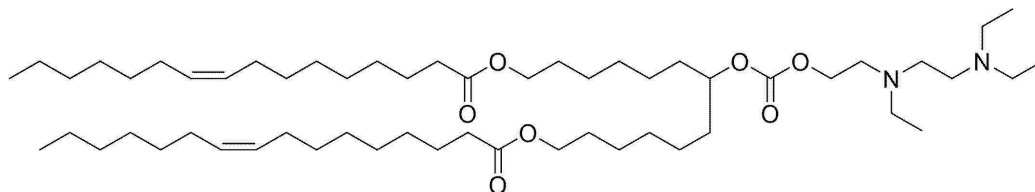
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.46-5.24 (8H, m), 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.83-2.71 (6H, m), 2.66-2.47 (10H, m), 2.29 (4H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.13-1.96 (8H, m), 1.69-1.50 (12H, m), 1.44-1.21 (40H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

MSm/z(M+H):972.

【 0 1 9 9 】

【実施例 4 6】

【化 9 9】



実施例 4 1 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに (Z) -ヘキサデカ-9-エン酸を用いること以外は実施例 4 1 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7 - (((2 - ((2 - (ジエチルアミノ) エチル) (エチル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1, 13 -ジイル (9 Z、9' Z) -ビス (ヘキサデカ-9-エノアート) を得た。

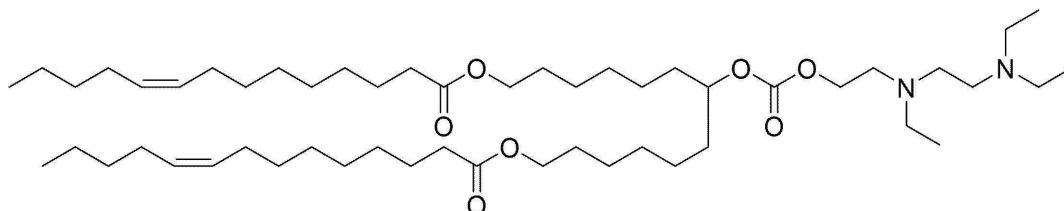
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.40-5.27 (4\text{H}, \text{m}), 4.73-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 4.04 (4\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.76 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.66-2.45 (10\text{H}, \text{m}), 2.29 (4\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.09-1.93 (8\text{H}, \text{m}), 1.70-1.48 (12\text{H}, \text{m}), 1.43-1.20 (44\text{H}, \text{m}), 1.11-0.97 (9\text{H}, \text{m}), 0.88 (6\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}).$

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 920.$

【 0 2 0 0 】

【実施例 4 7】

【化 1 0 0】



実施例 4 1 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに (Z) -テトラデック-9-エン酸を用いること以外は実施例 4 1 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7 - (((2 - ((2 - (ジエチルアミノ) エチル) (エチル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1, 13 -ジイル (9 Z、9' Z) -ビス (テトラデカ-9-エノアート) を得た。

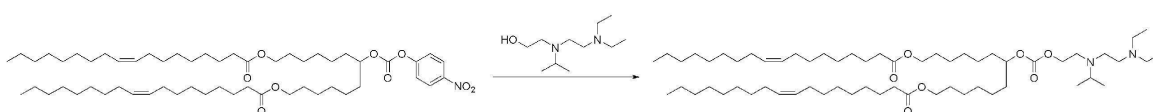
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.44-5.24 (4\text{H}, \text{m}), 4.73-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0\text{Hz}), 4.04 (4\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.76 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.67-2.46 (10\text{H}, \text{m}), 2.29 (4\text{H}, \text{t}, J=7.8\text{Hz}), 2.11-1.92 (8\text{H}, \text{m}), 1.71-1.47 (12\text{H}, \text{m}), 1.45-1.21 (36\text{H}, \text{m}), 1.09-0.96 (9\text{H}, \text{m}), 0.95-0.83 (6\text{H}, \text{m}).$

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 864.$

【 0 2 0 1 】

【実施例 4 8】

【化 1 0 1】

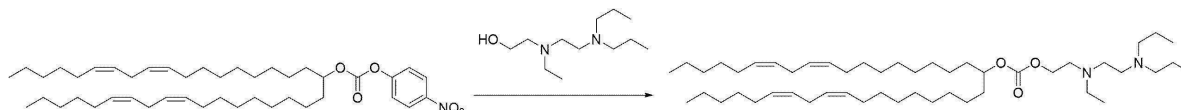


実施例 4 1 (1) および (2) において、2 - ((2 - (ジエチルアミノ) エチル) (エチル) アミノ) エタン-1-オールを用いた代わりに 2 - ((2 - (ジエチルアミノ) エチル) (イソプロピル) アミノ) エタン-1-オールを用いること以外は実施例 4 1 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7 - (((2 - ((2 - (ジエチルアミノ) エチル) (イソプロピル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1

【化 1 0 2】

CCNCC.OCCNCC>>CCN(CC)CCOCCNCC

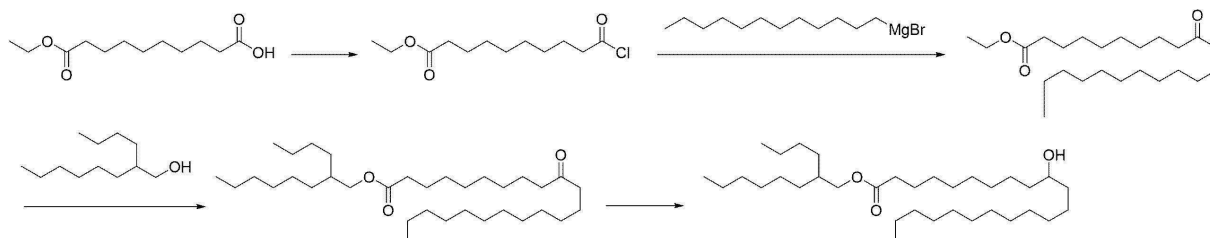
【化 1 0 3】



(1)

50

【化104】



10-エトキシ-10-オキソデカン酸(22.0g)、塩化チオニル(22.0mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)の混合物を、加熱還流下で1時間30分撹拌した。溶媒を減圧留去し、淡黄色油状物のエチル10-クロロ-10-オキソデカノエートを粗生成物として得た。

塩化亜鉛(II)(13.0g)のテトラヒドロフラン(284mL)懸濁液に、-78℃で1.0mol/Lドデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液(190mL)を滴下し、0℃まで昇温した後、同温度で30分撹拌した。反応混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.8g)およびエチル10-クロロ-10-オキソデカノエートを加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液(50mL)および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、褐色油状物のエチル10-オキソドコサン酸(13.2g)を得た。

エチル10-オキソドコサン酸(22.0g)および2-ブチルオクタン-1-オール(31.9g)の混合物に、オルトチタン酸テトライソプロピル(1.7g)を加え、110℃で17時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、淡黄色固体の2-ブチルオクチル10-オキソドコサン酸(11.7g)を得た。

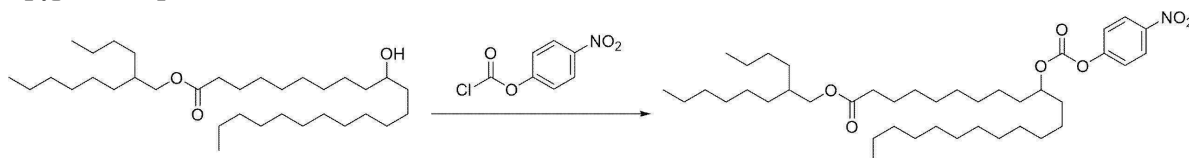
2-ブチルオクチル10-オキソドコサン酸(11.7g)、メタノール(47mL)およびテトラヒドロフラン(47mL)の混合物に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(4.2g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を氷および水の混合物に注ぎ込んだ後、1.0mol/L塩酸水溶液(22mL)を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、白色固体の2-ブチルオクチル10-ヒドロキシドコサノエート(7.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.96-3.98 (2H, d), 3.58 (1H, s), 2.27-2.31 (2H, t), 1.60-1.63 (2H, t), 1.38-1.43 (6H, d), 1.26-1.29 (46H, m), 0.86-0.89 (9H, m).

【0205】

(2)

【化105】



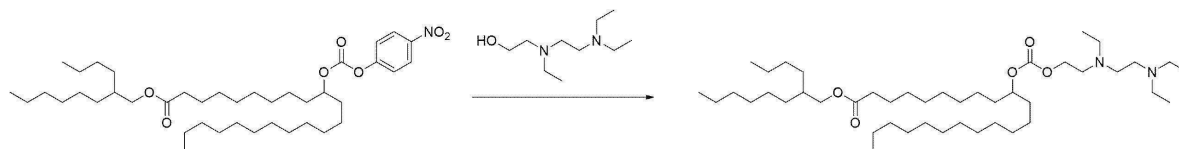
2-ブチルオクチル10-ヒドロキシドコサノエート(500mg)、トリエチルアミン(0.43mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(408mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ドコサノエート(750mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 4.86-4.77 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74-1.55 (7H, m), 1.40-1.21 (46H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

【0206】

(3)

【化106】



10

実施例41(2)において、7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイルジオレエートを用いた代わりに2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ドコサノエートを用いること以外は実施例41と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル12-ドデシル-3, 6-ジエチル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.67-2.46 (10H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.67-1.48 (7H, m), 1.39-1.18 (46H, m), 1.10-0.98 (9H, m), 0.96-0.82 (9H, m).

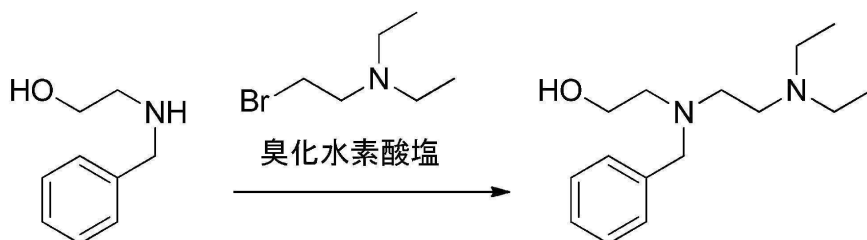
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 740.

【0207】

【実施例51】

(1)

【化107】



30

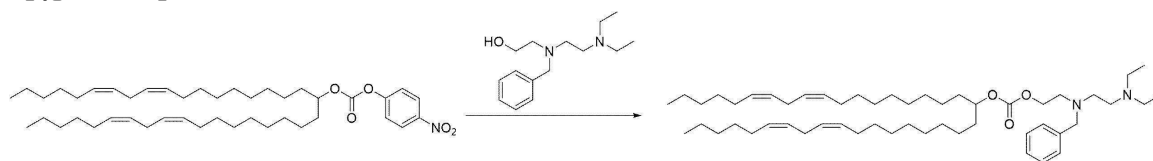
実施例30(1)において、2-(エチルアミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ベンジルアミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例30(1)と同様の方法で、淡黄色油状物の2-(ベンジル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 251.

【0208】

(2)

【化108】



40

実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ベンジル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-(ベンジル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エチル((6Z

50

、9 Z、28 Z、31 Z) - ヘプタトリアコンター 6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル) カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.36-7.19 (5H, m), 5.46-5.27 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.68 (2H, s), 2.84-2.73 (6H, m), 2.69-2.42 (8H, m), 2.13-1.97 (8H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.42-1.19 (36H, m), 0.98 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

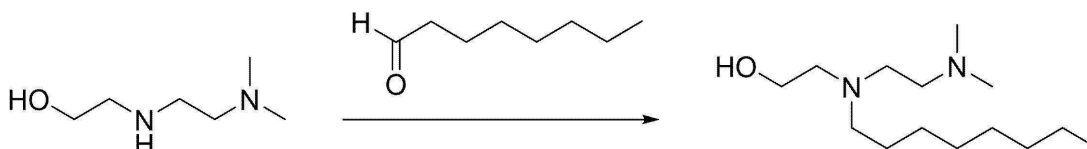
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 806.

【0209】

【実施例52】

(1)

【化109】



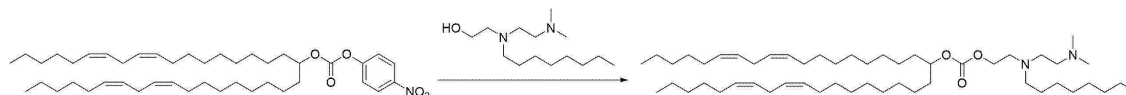
実施例37(1)において、ヘキサナールを用いた代わりにオクタナールを用いること以外は実施例37(1)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-ジメチルアミノ)エチル)(オクチル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 245.

【0210】

(2)

【化110】



実施例20(2)において、2-((2-((ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-ジメチルアミノ)エチル)(オクチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-((ジメチルアミノ)エチル)(オクチル)アミノ)エチル(6 Z、9 Z、28 Z、31 Z)-ヘプタトリアコンター 6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45-5.24 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.84-2.71 (6H, m), 2.67-2.56 (2H, m), 2.53-2.43 (2H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.12-1.96 (8H, m), 1.66-1.51 (4H, m), 1.47-1.19 (48H, m), 0.96-0.80 (9H, m).

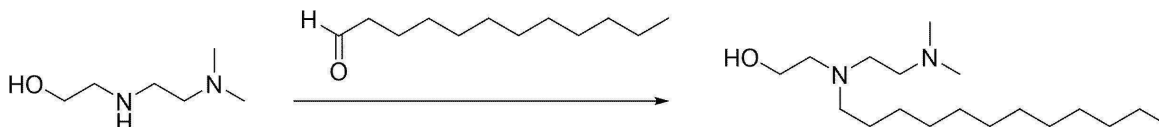
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 800.

【0211】

【実施例53】

(1)

【化111】



実施例37(1)において、ヘキサナールを用いた代わりにドデカナールを用いること以外は実施例37(1)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-((ジメチルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オールを得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 301.

【0212】

10

20

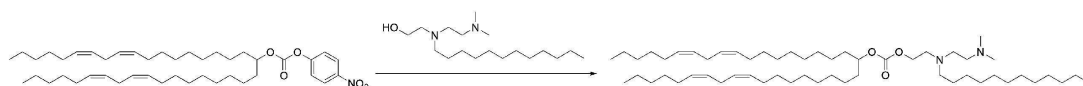
30

40

50

(2)

【化112】



実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エチル)((6Z、9Z、28Z、31Z)-ヘプタトリアコンター6,9,28,31-テトラエン-19-イル)カーボネートを得た。

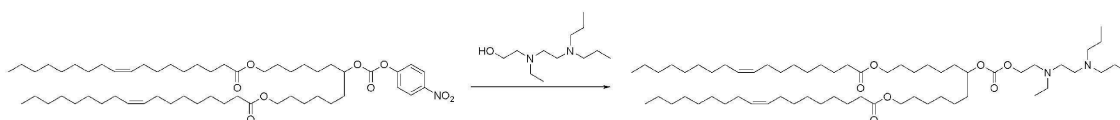
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.46-5.25 (8H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.85-2.70 (6H, m), 2.66-2.57 (2H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.11-1.97 (8H, m), 1.66-1.50 (4H, m), 1.47-1.17 (56H, m), 0.97-0.81 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 856.

【0213】

【実施例54】

【化113】



実施例41(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジプロピルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例41(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-(2-(ジプロピルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルジオレエートを得た。

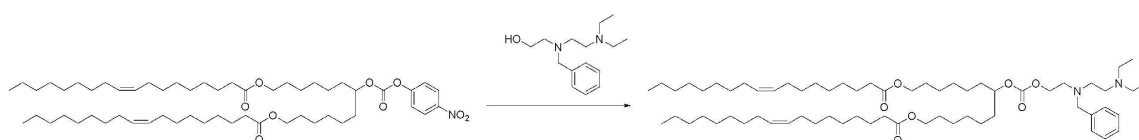
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.41-5.26 (4H, m), 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.65-2.46 (6H, m), 2.43-2.34 (4H, m), 2.28 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.10-1.95 (8H, m), 1.69-1.51 (12H, m), 1.50-1.19 (56H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94-0.81 (12H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 1004.

【0214】

【実施例55】

【化114】



実施例41(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-(ベンジル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例41(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-(ベンジル(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルジオレエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.36-7.17 (5H, m), 5.42-5.27 (4H, m), 4.71-4.61 (1H, m), 4.

19 (2H, t, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=7.2Hz), 3.68 (2H, s), 2.79 (2H, t, J=6.0Hz), 2.67-2.42 (8H, m), 2.28 (4H, t, J=8.1Hz), 2.08-1.93 (8H, m), 1.69-1.49 (12H, m), 1.42-1.20 (52H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 0.88 (6H, t, J=6.6Hz).

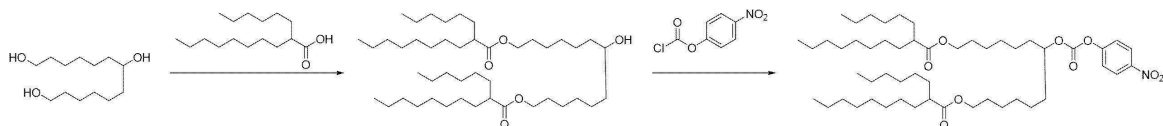
MSm/z(M+H):1038.

【0215】

【実施例56】

(1)

【化115】



10

実施例41(1)において、オレイン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデカン酸を用いること以外は実施例41(1)と同様の方法で、無色油状物の7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(2-ヘキシルデカノエート)を得た。

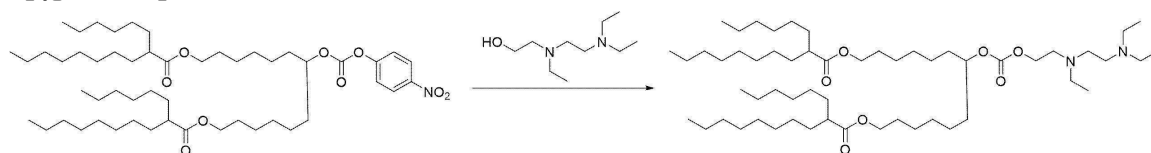
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.28 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, J=7.2Hz, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 4.07 (4H, t, J=6.6Hz), 2.36-2.25 (2H, m), 1.72-1.20 (68H, m), 0.87 (12H, t, J=6.0Hz).

【0216】

20

(2)

【化116】



実施例41(2)において、7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルジオレエートを用いた代わりに7-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(2-ヘキシルデカノエート)を用いること以外は実施例41(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(2-ヘキシルデカノエート)を得た。

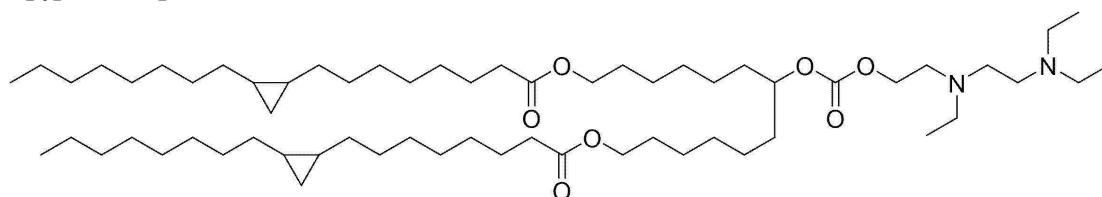
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.46 (10H, m), 2.36-2.23 (2H, m), 1.68-1.16 (68H, m), 1.09-0.97 (9H, m), 0.94-0.81 (12H, m).

MSm/z(M+H):924.

【0217】

【実施例57】

【化117】



40

実施例41(1)および(2)において、オレイン酸を用いた代わりにEuropean Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 109, p134-145に記載の方法に従って合成した8-(2-オクチルシクロプロピル)オクタン酸を用いること以外は実施例41(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチ

50

ル) (エチル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1, 13-ジイルビス (8- (2-オクチルシクロプロピル) オクタン酸)) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.62 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.47 (10H, m), 2.29 (4H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.69-1.48 (12H, m), 1.45-1.08 (60H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.71-0.51 (6H, m), -0.29 - -0.38 (2H, m).

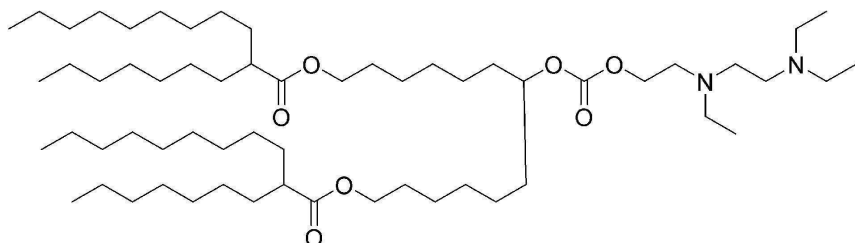
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 1004.

【0218】

【実施例58】

【化118】

10



実施例41 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに2-ヘプチルウンデカン酸を用いること以外は実施例41 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の7- (((2- ((2- (ジエチルアミノ) エチル) (エチル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1, 13-ジイルビス (2-ヘプチルウンデカン酸)) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.65-2.47 (10H, m), 2.36-2.24 (2H, m), 1.69-1.17 (76H, m), 1.08-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 980.

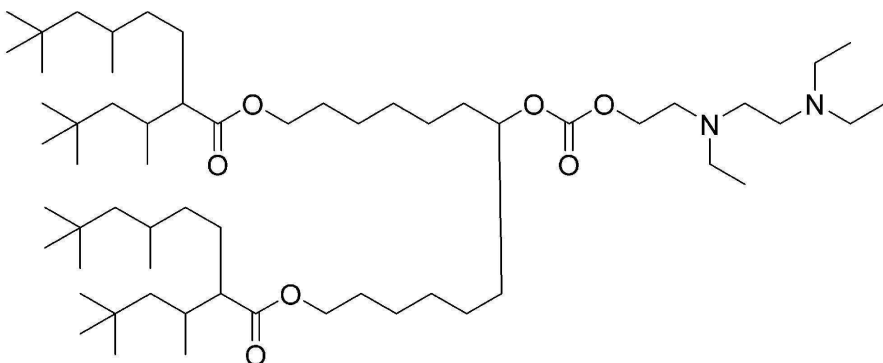
【0219】

【実施例59】

【化119】

20

30



40

実施例41 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに2- (4, 4-ジメチルペンタン-2-イル) -5, 7, 7-トリメチルオクタン酸を用いること以外は実施例41 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の7- (((2- ((2- (ジエチルアミノ) エチル) (エチル) アミノ) エトキシ) カルボニル) オキシ) トリデカン-1, 13-ジイルビス (2- (4, 4-ジメチルペンタン-2-イル) -5, 7, 7-トリメチルオクタノエート)) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.11-3.95 (4H, m),

50

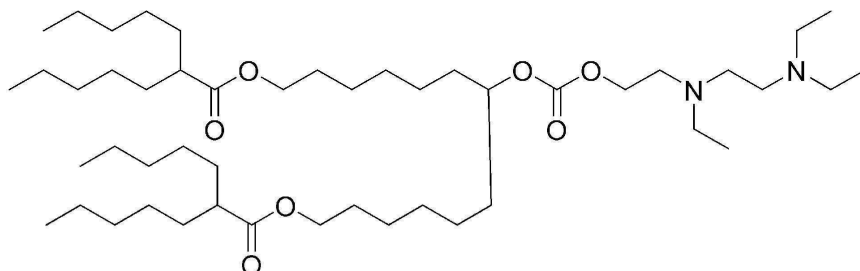
2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.65-2.46 (10H, m), 2.19-2.06 (2H, m), 1.86-1.13 (40H, m), 1.10-0.79 (57H, m).

MSm/z(M+H):980.

【0220】

【実施例60】

【化120】



10

実施例41(1)および(2)において、オレイン酸を用いた代わりに2-ペンチルヘプタン酸を用いること以外は実施例41(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(2-ペンチルヘプタノエート)を得た。

20

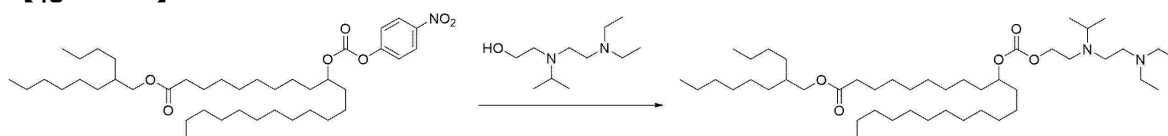
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05 (4H, t, J=6.6Hz), 2.76 (2H, t, J=6.0Hz), 2.65-2.47 (10H, m), 2.37-2.25 (2H, m), 1.69-1.19 (52H, m), 1.07-0.98 (9H, m), 0.87 (12H, t, J=6.6Hz).

MSm/z(M+H):812.

【0221】

【実施例61】

【化121】



30

実施例50(3)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例50(3)と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル12-ドデシル-3-エチル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.60 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, J=7.8Hz), 1.66-1.48 (7H, m), 1.40-1.20 (46H, m), 1.07-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).

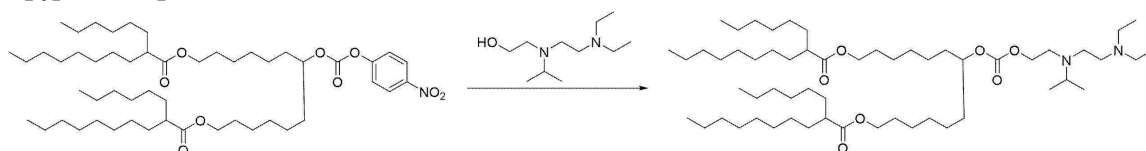
40

MSm/z(M+H):754.

【0222】

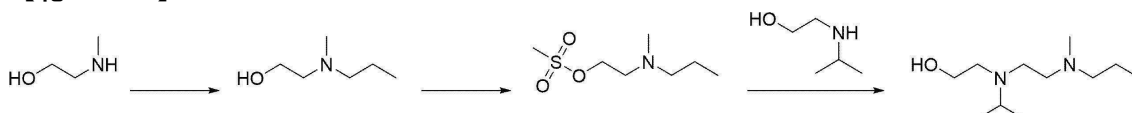
【実施例62】

【化122】

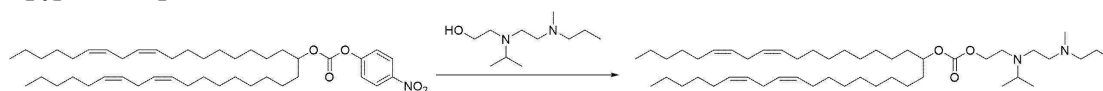


50

【化 1 2 3】



【化 1 2 4】



¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.45-5.26 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=6.6Hz), 2.97-2.86 (1H, m), 2.77 (4H, t, J=6.0Hz), 2.69 (2H, t, J=7.2Hz), 2.62-2.51 (2H, m), 2.44-2.35 (2H, m), 2.35-2.27 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.11-1.96 (8H, m),

1.66-1.20 (42H, m), 0.98 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.94-0.82 (9H, m).

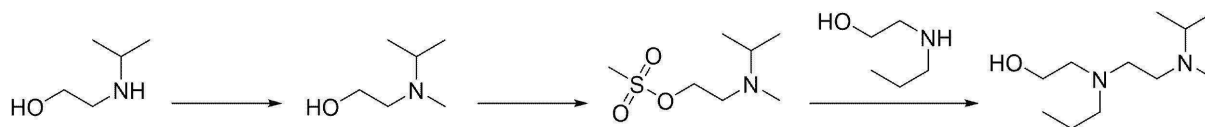
MSm/z(M+H):758.

【0226】

【実施例64】

(1)

【化125】



10

2-(イソプロピルアミノ)エタン-1-オール (3g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下でヨウ化メチル (1.9 mL) を滴下した。同温度で1時間15分間攪拌した後、室温で6時間50分間攪拌した。反応混合物に、炭酸カリウムおよび水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム、NHシリカゲル) で精製し、無色油状物の2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エタン-1-オール (2.2g) を得た。

MSm/z(M+H):118.

【0227】

2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エタン-1-オール (1.5 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.5 mL) およびアセトニトリル (15 mL) の混合物に、氷冷下でメタンスルホン酸無水物 (2.6 g) を加え、室温で4時間50分間攪拌した。反応混合物に、2-(プロピルアミノ)エタン-1-オール (4.3 mL) を加え、70 °C で23時間30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し、黄色油状物の2-((2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オール (0.7 g) を得た。

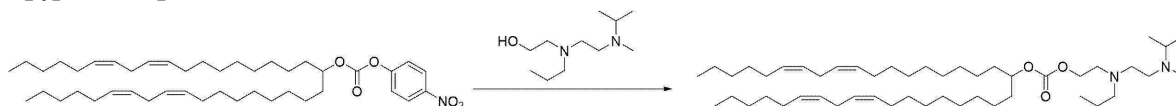
20

MSm/z(M+H):203.

【0228】

(2)

【化126】



30

実施例20(2)において、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例20(2)と同様の方法で、無色油状物の(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル(2-((2-(イソプロピル(メチル)アミノ)エチル)(プロピル)アミノ)エチル)カーボネートを得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.46-5.26 (8H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.87-2.70 (7H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.51-2.40 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.12-1.95 (8H, m), 1.64-1.20 (42H, m), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.94-0.81 (9H, m).

MSm/z(M+H):758.

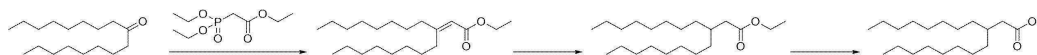
【0229】

【実施例65】

(1)

50

【化 1 2 7】



60%wt水素化ナトリウム(1.7g)のテトラヒドロフラン(60mL)懸濁液に、氷冷下で2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(9.4mL)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物にヘプタデカン-9-オン(1.5g)を加え、加熱還流下で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を氷水に注ぎこんだ後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物のエチル3-オクチルウンデカ-2-エノエート(1.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.61 (1H, s), 4.14 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.12 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50-1.20 (27H, m), 0.91-0.85 (6H, m).

【0 2 3 0】

エチル3-オクチルウンデカ-2-エノエート(1.2g)、10%パラジウム-炭素(0.35g)、およびメタノール(24mL)の混合物に、ギ酸アンモニウム(1.4g)を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の3-オクチルウンデカン酸エチル(1.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.21 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.05-2.04 (1H, m), 1.34-1.20 (31H, m), 0.88 (6H, 6.6Hz).

【0 2 3 1】

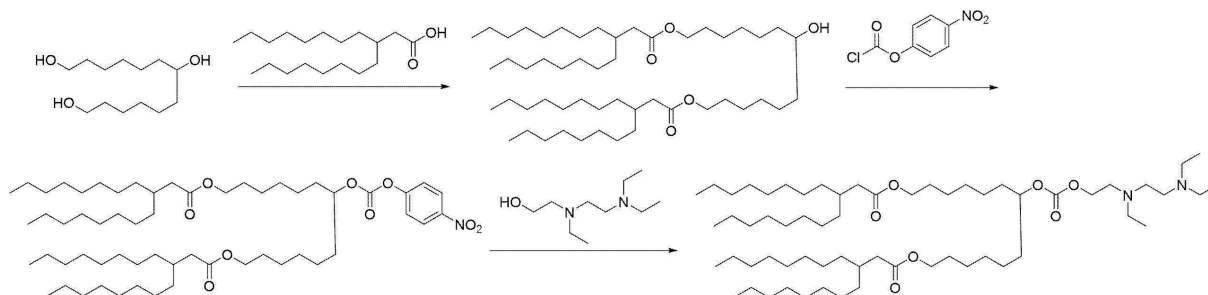
3-オクチルウンデカン酸エチル(1.1g)およびエタノール(10mL)の混合物に、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酸性になるまで1mol/L塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の3-オクチルウンデカン酸(1.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.28 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.90-1.79 (1H, m), 1.35-1.19 (28H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0 2 3 2】

(2)

【化 1 2 8】



実施例41(1)および(2)において、オレイン酸を用いた代わりに3-オクチルウンデカン酸を用いること以外は実施例41(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の7-((2-((2-((ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(3-オクチルウンデカン酸)を得た。

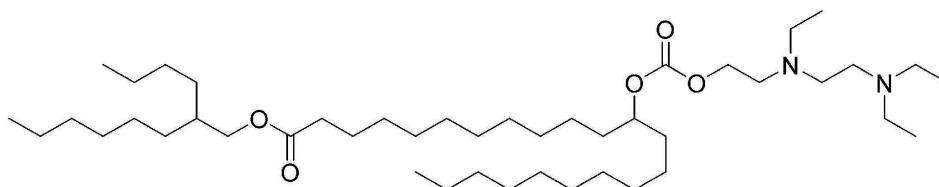
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.74-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.47 (10H, m), 2.22 (4H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.90-1.76 (2H, m), 1.70-1.17 (76H, m), 1.10-0.97 (9H, m), 0.88 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

MSm/z(M+H): 1008

【0 2 3 3】

[実施例 66]

【化 129】



実施例 50 (1)、(2) および (3) において、10-エトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに12-エトキシ-12-オキソドデカン酸を、1.0mol/Lドデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いた代わりに1.0mol/Lドデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いること以外は実施例 50 (1)、(2) および (3) と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル12-デシル-3,6-ジエチル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザトリコサン-23-オエートを得た。

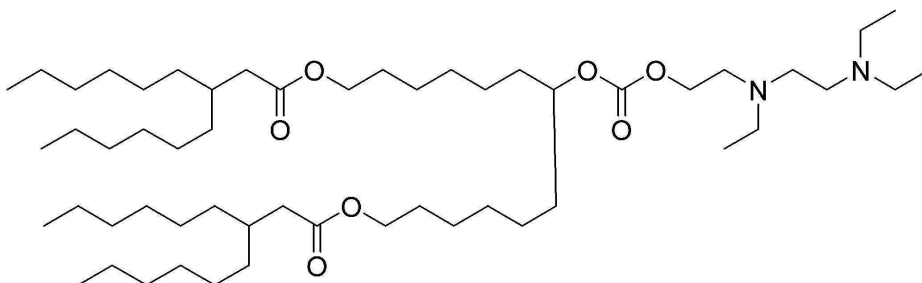
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.46 (10H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.70-1.47 (7H, m), 1.41-1.20 (46H, m), 1.11-0.98 (9H, m), 0.95-0.82 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 740.

【0234】

[実施例 67]

【化 130】



実施例 65 (1) および (2) において、ヘプタデカン-9-オンを用いた代わりにトリデカン-7-オンを用いること以外は実施例 65 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1,13-ジイルビス(3-ヘキシルノナン酸)を得た。

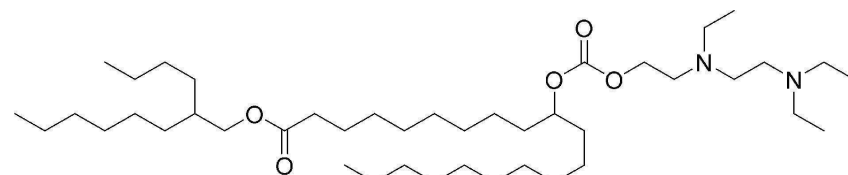
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.67-2.45 (10H, m), 2.22 (4H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.89-1.77 (2H, m), 1.67-1.17 (60H, m), 1.08-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 896.

【0235】

[実施例 68]

【化 131】



10

20

30

40

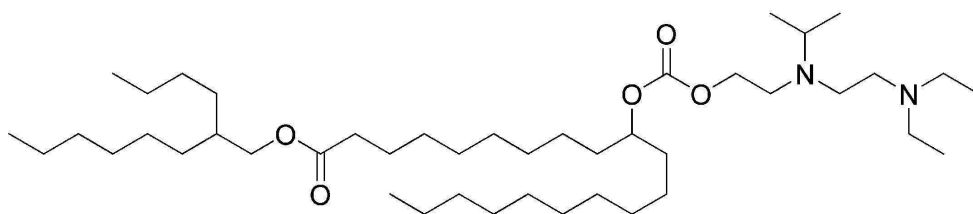
50

実施例 50 (1)、(2) および (3) において、1.0mol/Lドデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いた代わりに1.0mol/Lデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いること以外は実施例 50 (1)、(2) および (3) と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 12-デシル-3, 6-ジエチル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.60$ (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, $J=5.4\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), $2.67-2.46$ (10H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), $1.68-1.50$ (7H, m), $1.39-1.20$ (42H, m), $1.07-0.98$ (9H, m), $0.94-0.83$ (9H, m).
 $\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 712$.

【0236】

【実施例 69】

【化132】



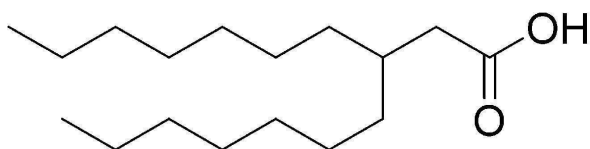
実施例 68 において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 68 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 12-デシル-3-エチル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.61$ (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), $2.99-2.83$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.62-2.41$ (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), $1.69-1.47$ (7H, m), $1.40-1.19$ (42H, m), $1.10-0.96$ (12H, m), $0.94-0.83$ (9H, m).
 $\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 726$.

【0237】

【実施例 70】

(1)

【化133】



実施例 65 (1) において、ヘプタデカン-9-オンを用いた代わりにペンタデカン-8-オンを用いること以外は実施例 65 (1) と同様の方法で、無色油状物の 3-ヘプチルデカン酸を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 2.28$ (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), $1.90-1.79$ (1H, m), $1.35-1.19$ (24H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0238】

(2)

10

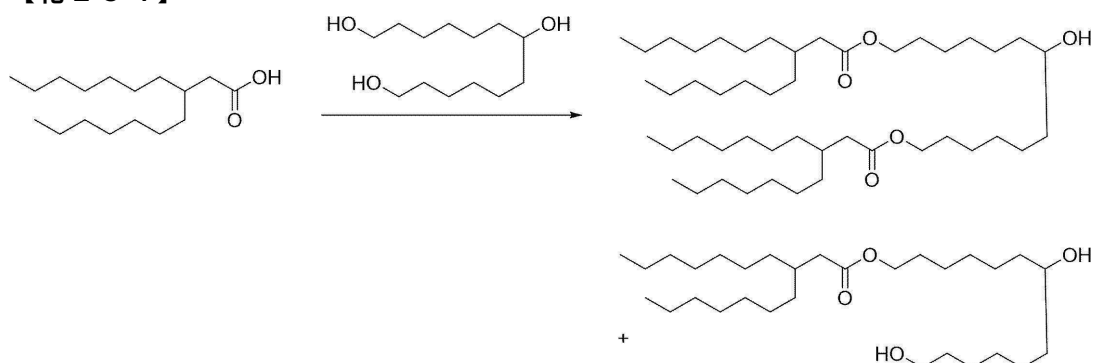
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

3-ヘプチルデカン酸(974mg)、トリデカン-1, 7, 13-トリオール(2.49g)、トリエチルアミン(3.5mL)、4-ジメチルアミノピリジン(51mg)およびジクロロメタン(20 mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.07g)を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の7-ヒドロキシトリデカン-1, 13-ジイルビス(3-ヘプチルデカノエート)(1.03g)および無色油状の7, 13-ジヒドロキシトリデシル3-ヘプチルデカノエート(1.03g)を得た。

20

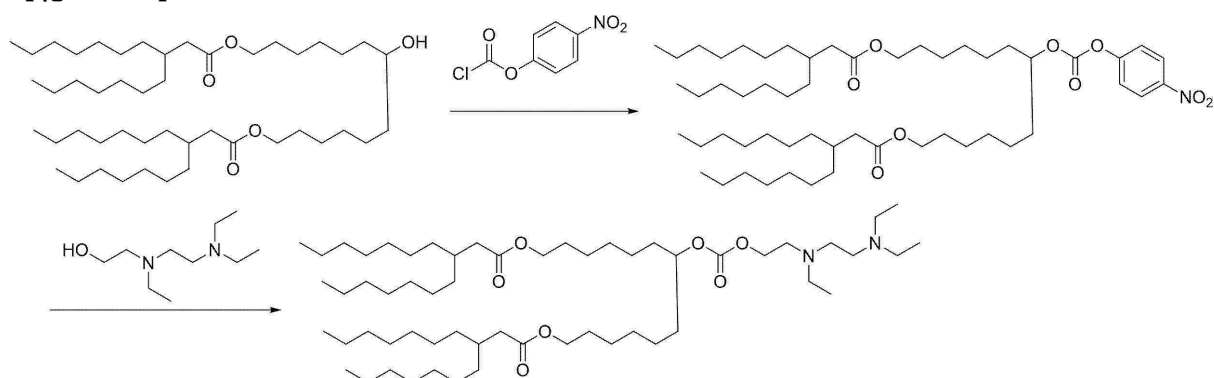
7-ヒドロキシトリデカン-1, 13-ジイルビス(3-ヘプチルデカノエート) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.61-3.54 (1H, m), 2.22 (4H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.88-1.20 (70H, m), 0.88 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

7, 13-ジヒドロキシトリデシル3-ヘプチルデカノエート $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.05 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.68-3.55 (3H, m), 2.22 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.88-1.77 (1H, m), 1.68-1.20 (44H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0 2 3 9】

(3)

【化 1 3 5】



30

40

実施例 20 (1) および (2) において、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-オールを用いた代わりに7-ヒドロキシトリデカン-1, 13-ジイルビス(3-ヘプチルデカノエート)を、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノエタン-1-オールを用いた代わりに2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノエタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の7-(2-(2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノエトキシ)カルボニルオキシトリデカン-1, 13-ジイルビス(3-ヘプチルデカノエート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.66-2.46 (10H, m), 2.22 (4H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.91-1.

50

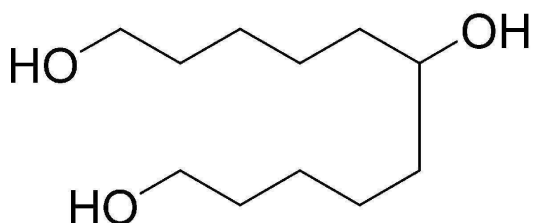
76 (2H, m), 1.67-1.15 (68H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.88 (12H, t, J=6.6 Hz).
MSm/z(M+H):952.

【0240】

【実施例71】

(1)

【化136】



10

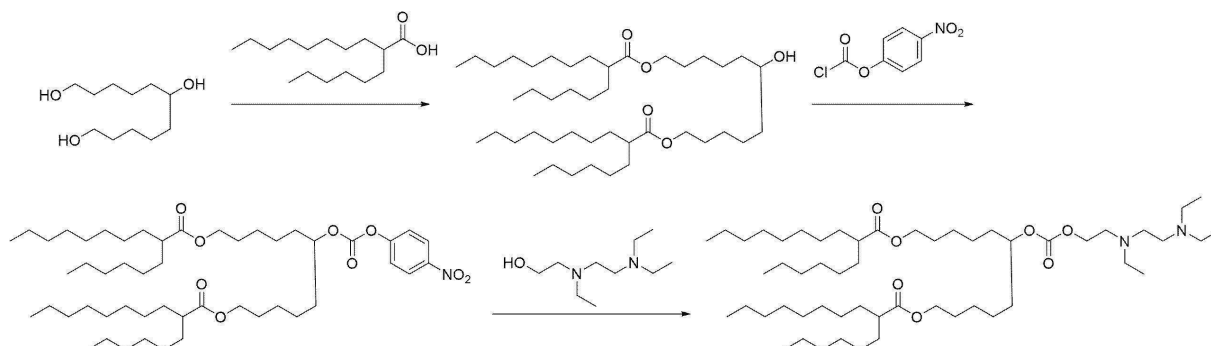
実施例36(1)において、6-ブロモヘキサン-1-オールを用いた代わりに、5-ブロモペンタン-1-オールを用いること以外は実施例36(1)と同様の方法で、白色固体のウンデカン-1, 6, 11-トリオールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 3.70-3.55 (5\text{H}, \text{m}), 1.64-1.24 (16\text{H}, \text{m}).$

【0241】

(2)

【化137】



30

実施例56(1)および(2)において、トリデカン-1, 7, 13-トリオールを用いた代わりに、ウンデカン-1, 6, 11-トリオールを用いること以外は実施例56(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の6-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン-1, 11-ジイルビス(2-ヘキシルデカノエート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.72-4.63 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 4.05 (4\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.76 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.66-2.47 (10\text{H}, \text{m}), 2.37-2.23 (2\text{H}, \text{m}), 1.71-1.18 (64\text{H}, \text{m}), 1.10-0.98 (9\text{H}, \text{m}), 0.88 (12\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}).$

MSm/z(M+H):896.

【0242】

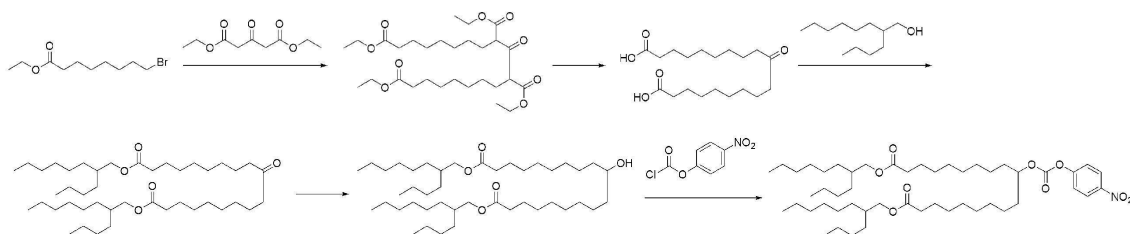
【実施例72】

(1)

40

50

【化 1 3 8】



3-オキソペンタン二酸ジエチル(4.0g)および20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液(6.7g)の混合物を、80℃で20分間攪拌した後、エチル 8-ブロモオクタノエート(5.0g)を加え、4時間攪拌した。反応混合物に20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液(6.7g)を加え、5分間攪拌した後、エチル 8-ブロモオクタノエート(5.0g)を加え、3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ヘキサンおよび20%塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、有機層を分離した後、減圧下溶媒を留去し、テトラエチル 9-オキソヘプタデカン-1, 8, 10, 17-テトラカルボキシレート(10.3g)を粗生成物として得た。

得られたテトラエチル 9-オキソヘプタデカン-1, 8, 10, 17-テトラカルボキシレート(2.5g)、酢酸(4.0mL)および30%塩酸水溶液(8.0mL)の混合物を、115℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、水およびアセトンを加えた。固形物を濾取し、水およびアセトンで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の10-オキソノナンデカン二酸(0.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.38 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.18 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.54-1.38 (8H, m), 1.31-1.18 (16H, m).

【0 2 4 3】

10-オキソノナンデカン二酸(610mg)、2-ブチルオクタン-1-オール(663mg)、トリエチルアミン(1.25mL)、4-ジメチルアミノピリジン(217mg)およびジクロロメタン(6mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(853mg)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に10%硫酸水素カリウム水溶液(12mL)、ヘキサン(6mL)および酢酸エチル(6mL)を加え、有機層を分取した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物のビス(2-ブチルオクチル) 10-オキソノナンデカン二酸(612mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.38 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66-1.49 (10H, m), 1.36-1.23 (48H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

【0 2 4 4】

ビス(2-ブチルオクチル) 10-オキソノナンデカン二酸(612mg)およびメタノール(6mL)の混合物に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(35mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で10%硫酸水素カリウム水溶液(6mL)およびヘキサン(6mL)を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物のビス(2-ブチルオクチル) 10-ヒドロキシノナデカンジオン酸(369mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.62-3.52 (1H, m), 2.30 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66-1.53 (10H, m), 1.45-1.20 (52H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

【0 2 4 5】

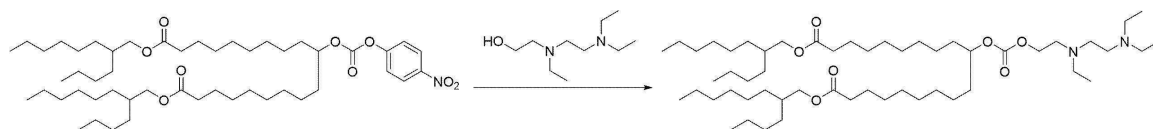
ビス(2-ブチルオクチル) 10-ヒドロキシノナデカンジオン酸(369mg)、トリエチルアミン(0.30mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、クロロギ酸 4-ニトロフェニル(218mg)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で

精製し、無色油状物のビス（２－ブチルオクチル）１０－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ノナデカンジオエート(436mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.38 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 1.8Hz), 4.86-4.74 (1H, m), 3.97 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.30 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66-1.53 (10H, m), 1.45-1.20 (52H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

(2)

【化139】



10

実施例41(2)において、7－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）トリデカン－１，１３－ジイルジオレエートを用いた代わりにビス（２－ブチルオクチル）１０－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ノナデカンジオエートを用いること以外は実施例41(2)と同様の方法で、無色油状物のビス（２－ブチルオクチル）１０－（（（２－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）（エチル）アミノ）エトキシ）カルボニル）オキシ）ノナデカンジオエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.71-4.62 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.96 (4H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.64-2.48 (10H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66-1.50 (10H, m), 1.36-1.20 (52H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93-0.84 (12H, m).

20

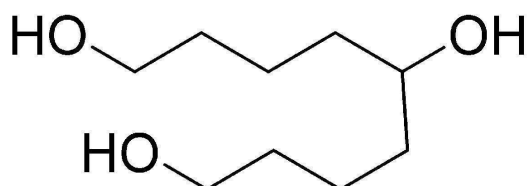
MSm/z(M+H): 896.

【0246】

【実施例73】

(1)

【化140】



30

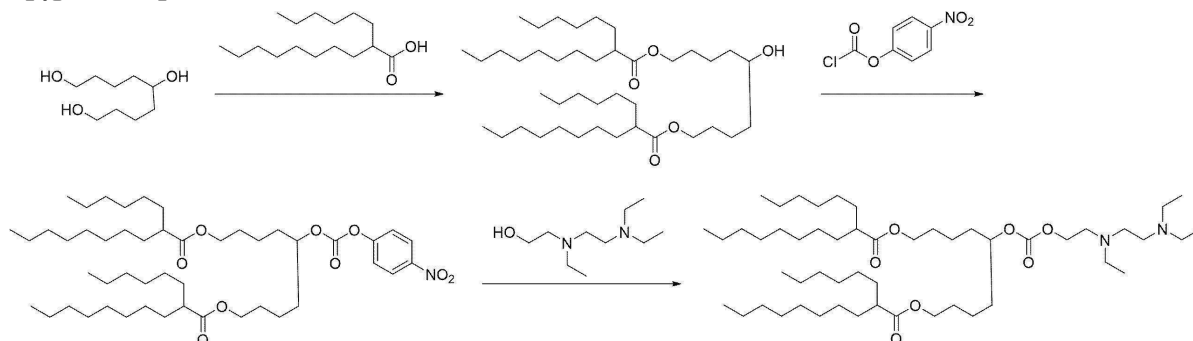
実施例36(1)において、6－ブromoヘキサン－１－オールを用いた代わりに、4－ブromoブタン－１－オールを用いること以外は実施例36(1)と同様の方法で、白色固体のノナン－１，５，９－トリオールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.70-3.55 (5H, m), 1.64-1.24 (12H, m).

【0247】

(2)

【化141】



40

50

実施例 56 (1) および (2) において、トリデカン-1, 7, 13-トリオールを用いた代わりに、ノナン-1, 5, 9-トリオールを用いること以外は実施例 56 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 5-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)ノナン-1, 9-ジイルビス(2-ヘキシルデカノエート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.63 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.48 (10H, m), 2.36-2.24 (2H, m), 1.70-1.16 (60H, m), 1.09-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

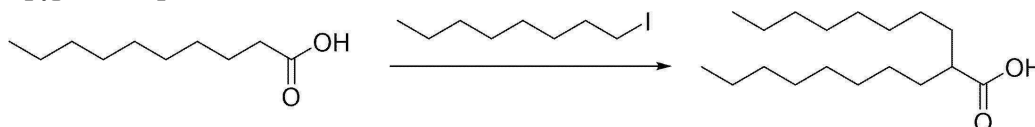
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 868.

【0248】

【実施例 74】

(1)

【化142】



60%wt水素化ナトリウムのテトラヒドロフラン(30mL)懸濁液に、氷冷下でデカン酸(3.0g)を滴下し、同温度で30分間撹拌した。反応混合物に同温度で1.5mol/Lリチウムジイソプロピルアミド-テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液(13.9mL)を加え、室温で30分間撹拌した後、1-ヨードオクタン(3.8mL)を滴下し、45℃で6時間撹拌した。

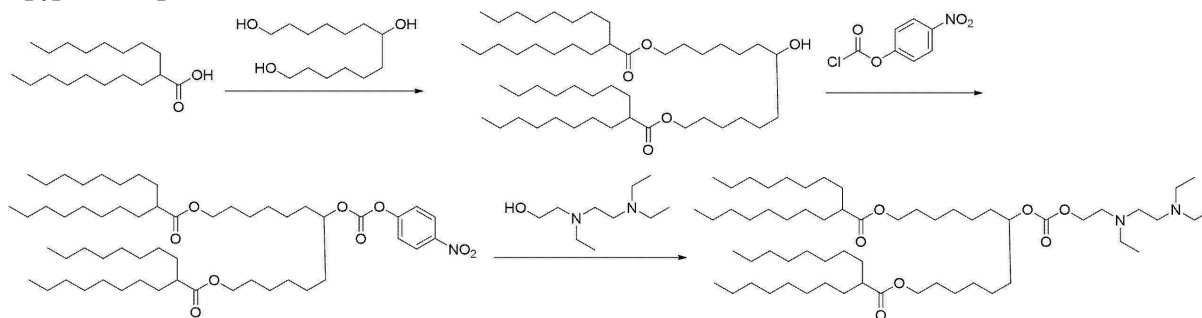
反応混合物を氷冷下で1mol/L塩酸水溶液および酢酸エチルの混合物に注ぎ込んだ後、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、黄色油状物の2-オクチルデカン酸(2.62g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.43-2.30 (1H, m), 1.72-1.20 (28H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0249】

(2)

【化143】



実施例 41 (1) および (2) において、オレイン酸を用いた代わりに2-オクチルデカン酸を用いること以外は実施例 41 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイルビス(2-オクチルデカノエート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.60 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.66-2.47 (10H, m), 2.37-2.24 (2H, m), 1.70-1.16 (76H, m), 1.11-0.98 (9H, m), 0.88 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 980.

【0250】

【実施例 75】

10

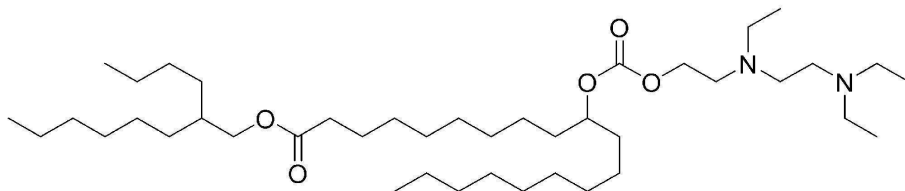
20

30

40

50

【化 1 4 4】



実施例 50 において、1.0mol/Lドデシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いた代わりに1.0mol/Lノニルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液を用いること以外は実施例 50 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 3, 6-ジエチル-12-ノニル-10-オキソ-9, 11-ジオキサー3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

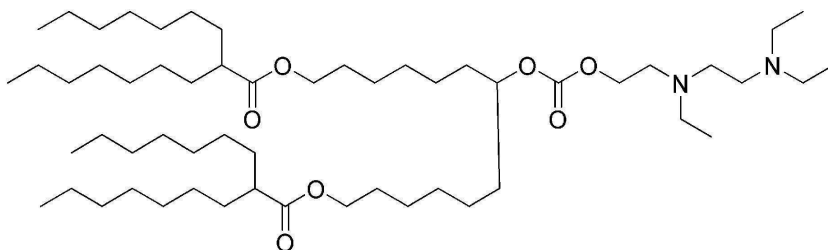
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.60 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.47 (10H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.69-1.47 (7H, m), 1.41-1.19 (40H, m), 1.09-0.97 (9H, m), 0.94-0.83 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 698.

【 0 2 5 1】

【実施例 7 6】

【化 1 4 5】



実施例 74 (1) および (2) において、デカン酸を用いた代わりにノナン酸を、1-ヨードオクタンを用いた代わりに1-ヨードヘプタンを用いること以外は実施例 74 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイルビス(2-ヘプチルノナン酸)を得た。

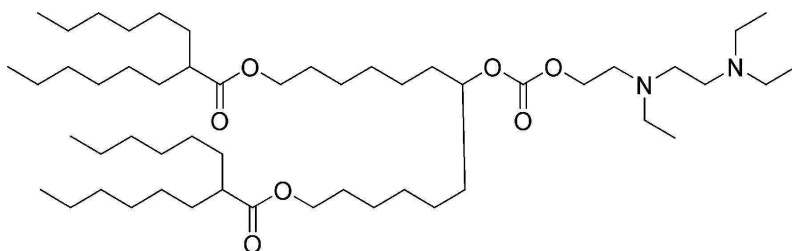
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.66-2.48 (10H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 1.68-1.16 (68H, m), 1.08-0.97 (9H, m), 0.87 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 924.

【 0 2 5 2】

【実施例 7 7】

【化 1 4 6】



10

20

30

40

50

実施例 74 (1) および (2) において、デカン酸を用いた代わりにオクタン酸を、1-ヨードオクタンを用いた代わりに1-ヨードヘキサンを用いること以外は実施例 74 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 7-((2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エトキシ)カルボニル)オキシ)トリデカン-1, 13-ジイルビス(2-ヘキシルオクタノエート)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73\text{--}4.60$ (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.67\text{--}2.45$ (10H, m), $2.37\text{--}2.24$ (2H, m), $1.72\text{--}1.15$ (60H, m), $1.12\text{--}0.96$ (9H, m), 0.87 (12H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

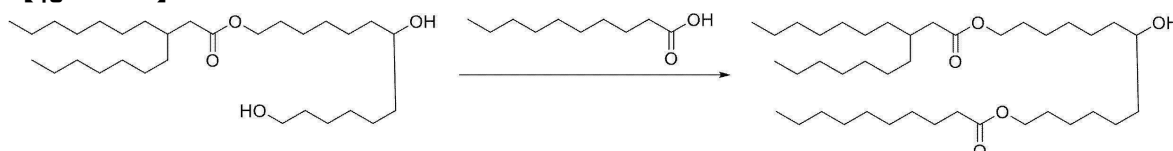
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 868$.

【0253】

【実施例 78】

(1)

【化 147】



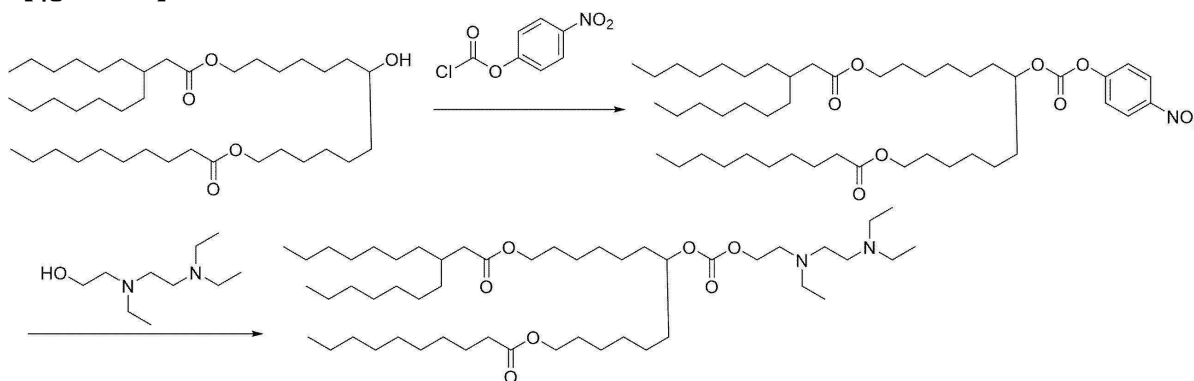
実施例 70 (1) および (2) で合成した 7, 13-ジヒドロキシトリデシル 3-ヘプチルデカノエート(500mg)、デカン酸(195mg)、トリエチルアミン(0.43mL)、4-ジメチルアミノピリジン(38mg)およびジクロロメタン(10mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(126mg)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の 13-(デカノイルオキシ)-7-ヒドロキシトリデシル 3-ヘプチルデカノエート(469mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.06$ (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $3.63\text{--}3.53$ (1H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.22 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), $1.88\text{--}1.78$ (1H, m), $1.68\text{--}1.20$ (60H, m), 0.88 (9H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0254】

(2)

【化 148】



実施例 20 (1) および (2) において、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-オールを用いた代わりに 13-(デカノイルオキシ)-7-ヒドロキシトリデシル 3-ヘプチルデカノエートを、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例 20 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 12-(6

ー（デカノイルオキシ）ヘキシル）－３，６－ジエチル－１０－オキソ－９，１１－ジオキサ－３，６－ジアゾオクタデカン－１８－イル３－ヘプチルデカノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.04 (4H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.67-2.45 (10H, m), 2.29 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.22 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.87-1.78 (1H, m), 1.70-1.18 (58H, m), 1.11-0.97 (9H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

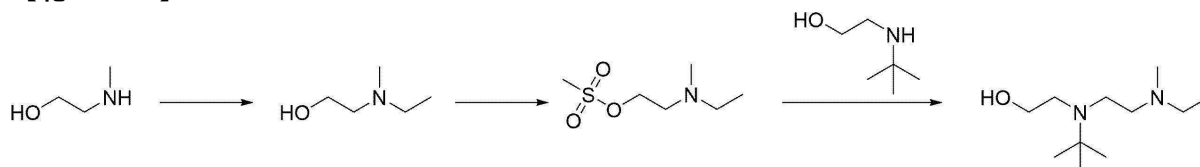
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 854.

【０２５５】

〔実施例 ７ ９〕

(１)

【化 １ ４ ９】



２－（メチルアミノ）エタン－１－オール(3.0g)のアセトニトリル溶液(30mL)に、氷冷下でヨウ化エチル(3.4mL)を滴下し、同温度で１時間４５分間攪拌した後、 60°C で３時間１０分間攪拌した。反応混合物に、炭酸カリウムおよび水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、無色油状物の２－（エチル（メチル）アミノ）エタン－１－オール(3.4g)を得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 104.

【０２５６】

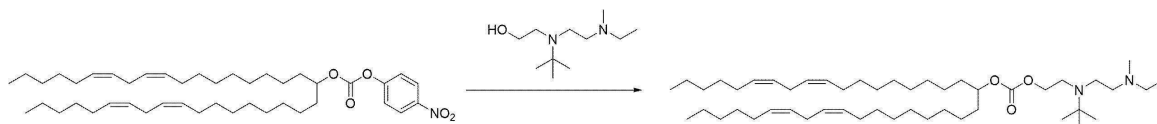
２－（エチル（メチル）アミノ）エタン－１－オール(3.0g)、４－ジメチルアミノピリジン(0.36g)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(9.9mL)およびテトラヒドロフラン(60mL)の混合物に、氷冷下でメタンスルホン酸無水物(7.6g)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)を滴下し、 0°C で１５分間攪拌した後、室温で３時間４５分間攪拌した。反応混合物に、２－（*tert*-ブチルアミノ）エタン－１－オール(6.0g)、ヨウ化ナトリウム(0.45g)および水(1mL)を加え、 75°C で３０時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した後、水および2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン、 NH シリカゲル）で精製し、黄色油状物の２－（*tert*-ブチル（２－（エチル（メチル）アミノ）エチル）アミノ）エタン－１－オール(0.15g)を得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 203.

【０２５７】

(２)

【化 １ ５ ０】



実施例 20 (2) において、２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン－１－オールを用いた代わりに２－（*tert*-ブチル（２－（エチル（メチル）アミノ）エチル）アミノ）エタン－１－オールを用いること以外は実施例 20 (2) と同様の方法で、無色油状物の２－（*tert*-ブチル（２－（エチル（メチル）アミノ）エチル）アミノ）エチル（（6Z、9Z、28Z、31Z）－ヘプタトリアコンター 6，9，28，31－テトラエン－19－イル）カーボネートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.44-5.25 (8H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.84-2.73 (6H, m), 2.72-2.59 (2H, m), 2.50-2.34 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.11-1

10

20

30

40

50

.97 (8H, m), 1.65-1.48 (4H, m), 1.43-1.19 (36H, m), 1.12-1.01 (12H, m), 0.89 (6H, t, J=6.6Hz).

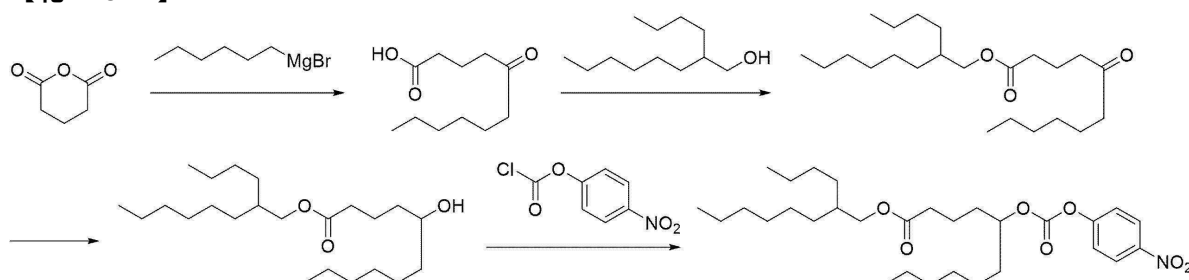
MSm/z(M+H):758.

【0258】

【実施例80】

(1)

【化151】



10

グルタル酸無水物(27.3g)のテトラヒドロフラン(273mL)溶液に、氷冷下で1mol/Lヘキシルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(200mL)を滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で2mol/L塩酸水溶液(240mL)を加えた後、酢酸エチル(270mL)を加え、有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製した後、ヘキサン(10mL)を加え、固形物を濾取し、ヘキサンで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の5-オキソウンデカン酸(16.0g)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50 (2H, t, J=7.2Hz), 2.40 (4H, t, J=7.2Hz), 2.02-1.80 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.37-1.20 (6H, m), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz).

【0259】

5-オキソウンデカン酸(4.0g)、2-ブチルオクタノール(3.7g)、トリエチルアミン(8.4mL)、4-ジメチルアミノピリジン(1.22g)およびジクロロメタン(40mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(5.8g)を加え、40°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル5-オキソウンデカン酸(7.3g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.47 (2H, t, J=7.2Hz), 2.39 (2H, t, J=7.2Hz), 2.33 (2H, t, J=7.2Hz), 1.95-1.83 (2H, m), 1.66-1.49 (3H, m), 1.36-1.20 (22H, m), 0.92-0.82 (9H, m).

【0260】

2-ブチルオクチル5-オキソウンデカン酸(7.3g)、テトラヒドロフラン(35mL)、およびメタノール(35mL)の混合物に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(1.1g)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で2.0mol/L塩酸水溶液(35mL)およびヘキサン(35mL)を加え、有機層を分取した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル5-ヒドロキシウンデカノエート(6.3g)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 3.65-3.53 (1H, m), 2.35 (2H, t, J=7.2Hz), 1.87-1.20 (32H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

【0261】

2-ブチルオクチル5-ヒドロキシウンデカノエート(1.62g)、トリエチルアミン(2.38mL)およびテトラヒドロフラン(16mL)の混合物に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.71g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分

50

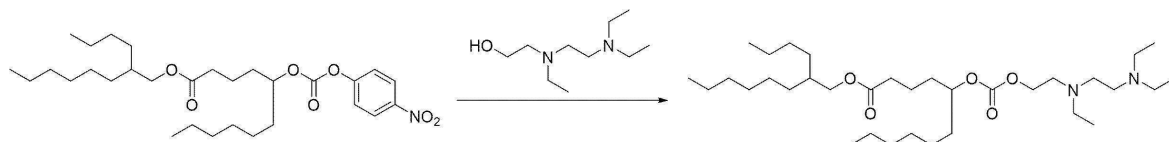
取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸(1.99g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.28 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 4.88-4.77 (1H, m), 3.99 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.41-2.31 (2H, m), 1.80-1.48 (7H, m), 1.44-1.20 (24H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

【0262】

(2)

【化152】



2-ブチルオクチル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸(500mg)、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オール(527mg)、トリエチルアミン(0.787mL)およびテトラヒドロフラン(2.5mL)の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(342mg)を加え、60°Cで10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル3,6-ジエチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエート(356mg)を得た。

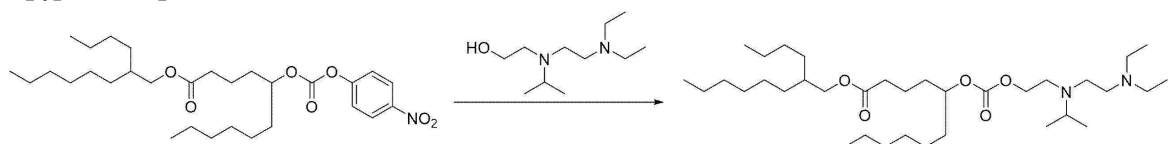
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.64 (1H, m), 4.22-4.12 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.64-2.49 (10H, m), 2.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.73-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (24H, m), 1.06-0.99 (9H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 586.

【0263】

【実施例81】

【化153】



実施例80(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例80(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.64 (1H, m), 4.15-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.97-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, 6.6Hz), 2.58-2.43 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.73-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (24H, m), 1.06-0.96 (12H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 600.

【0264】

【実施例82】

10

20

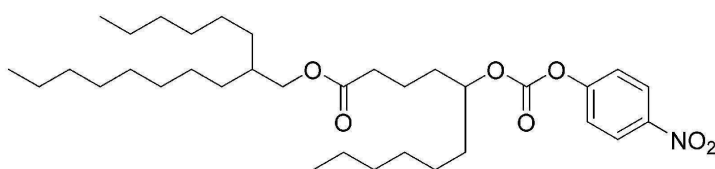
30

40

50

(1)

【化154】



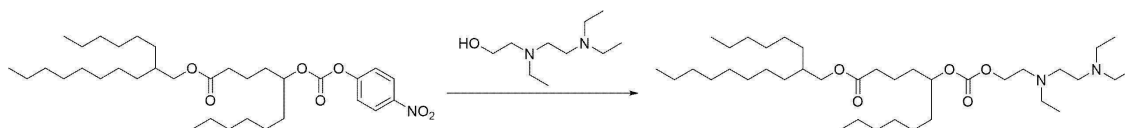
実施例80(1)において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例80(1)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.27 (2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.38 (2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.8Hz), 4.88-4.78 (1H, m), 3.98 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.41-2.30 (2H, m), 1.79-1.53 (7H, m), 1.42-1.20 (32H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

【0265】

(2)

【化155】



実施例80(2)において、2-ブチルオクチル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデシル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸を用いること以外は実施例80(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3,6-ジエチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

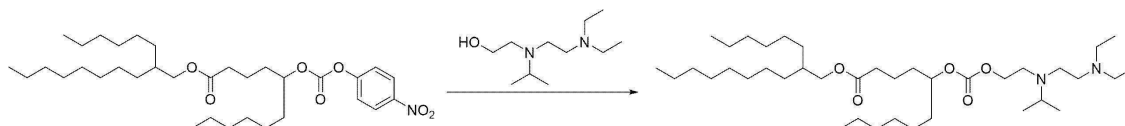
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.73-4.64 (1H, m), 4.23-4.12 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.64-2.48 (10H, m), 2.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.75-1.50 (7H, m), 1.36-1.20 (32H, m), 1.06-0.99 (9H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 642.$

【0266】

【実施例83】

【化156】



実施例82(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例82(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.73-4.64 (1H, m), 4.17-4.03 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.57-2.42 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.73-1.50 (7H, m), 1.38-1.19 (32H, m), 1.06-0.96 (12H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

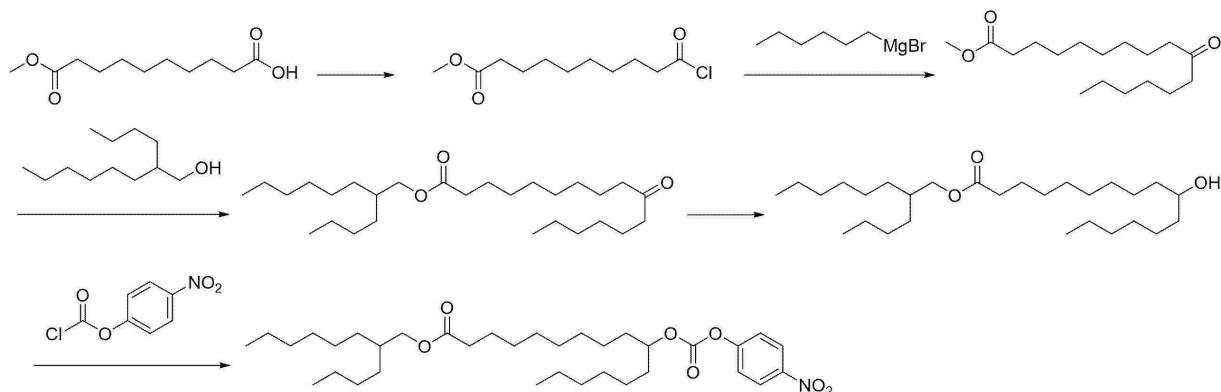
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 656.$

【0267】

【実施例84】

(1)

【化157】



10

10-メトキシ-10-オキソデカン酸(47.6g)、塩化チオニル(47.6mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)の混合物を、加熱還流下で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、褐色油状物のメチル10-クロロ-10-オキソデカノエート(59.7g)を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.67 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75-1.57 (4H, m), 1.38-1.25 (8H, m).

20

【0268】

塩化亜鉛(II)(30.0g)のテトラヒドロフラン(500mL)懸濁液に、 -78°C で1.0mol/Lヘキシルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液(440mL)を滴下し、 0°C まで昇温した後、同温度で30分攪拌した。反応混合物に氷冷下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6.4g)を加えた後、メチル10-クロロ-10-オキソデカノエート(59.7g)を同温度で滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液(200mL)および酢酸エチル(600mL)を加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液(560mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、白色固体の10-オキソヘキサデカン酸メチル(50.6g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.67 (3H, s), 2.38 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65-1.49 (6H, m), 1.35-1.20 (14H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

【0269】

10-オキソヘキサデカン酸メチル(15.0g)および2-ブチルオクタン-1-オール(14.7g)の混合物に、オルトチタン酸テトライソプロピル(1.5g)を加え、 110°C で1時間攪拌した。反応混合物に水(1mL)を加え、室温で15分間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル10-オキソヘキサデカノエート(21.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.38 (4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.65-1.50 (7H, m), 1.35-1.20 (30H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

40

【0270】

2-ブチルオクチル10-オキソヘキサデカノエート(21.6g)、メタノール(86mL)およびテトラヒドロフラン(86mL)の混合物に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(2.8g)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷(80g)および水(80g)の混合物に注ぎ込んだ後、1.0mol/L塩酸水溶液(110mL)および酢酸エチル(200mL)を加え、有機層を分取した後、飽和塩化ナトリウム水溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル10-ヒドロキシヘキサデカノエート(18.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.61-3.54 (1H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.6$

50

Hz), 1.65-1.56 (3H, m), 1.48-1.22 (38H, m), 0.92-0.83 (9H, m).

【0271】

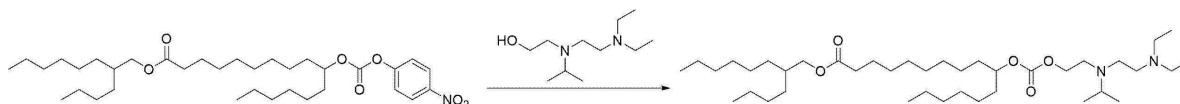
2-ブチルオクチル10-ヒドロキシヘキサデカノエート(1.50g)、トリエチルアミン(1.43mL)およびテトラヒドロフラン(15mL)の混合物に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.03g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸(2.07g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74-1.20 (41H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

【0272】

(2)

【化158】



2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸(300mg)、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オール(304mg)、トリエチルアミン(0.211mL)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(183mg)を加え、80℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエート(296mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.73-4.61 (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.63-2.40 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.47 (7H, m), 1.40-1.19 (34H, m), 1.10-0.96 (12H, m), 0.95-0.79 (9H, m).

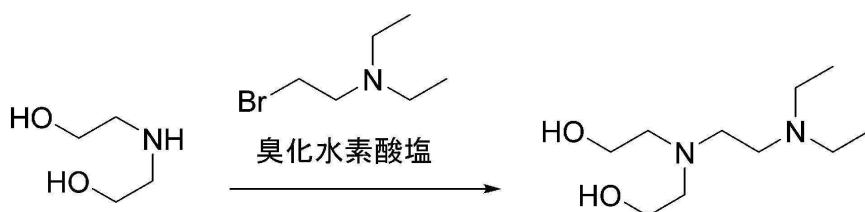
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 670.$

【0273】

【実施例85】

(1)

【化159】



2,2'-アザンジイルビス(エタン-1-オール)(2.0g)、2-ブロモ-N,N-ジエチルエタン-1-アミン臭化水素酸塩(7.4g)およびエタノール(40mL)の混合物に、炭酸カリウム(7.9g)を加え、加熱還流下で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不要物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

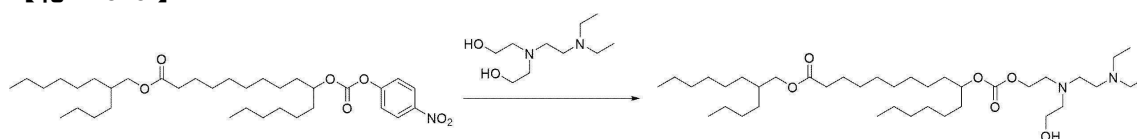
ィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、淡黄色油状物の2, 2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)(2.3g)を得た。

MSm/z(M+H):205.

【0274】

(2)

【化160】



10

実施例84(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2, 2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)を用いること以外は実施例84(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.75-4.61 (1H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.76-2.65 (4H, m), 2.64-2.41 (6H, m), 2.30 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.72-1.45 (7H, m), 1.40-1.20 (34H, m), 1.13-0.98 (6H, m), 0.96-0.81 (9H, m).

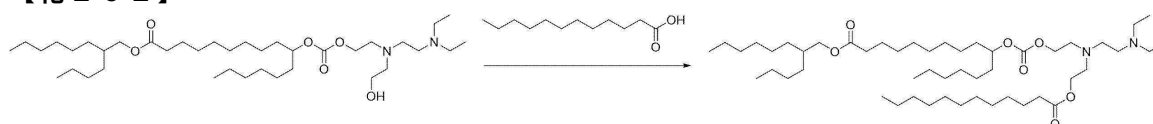
20

MSm/z(M+H):672.

【0275】

【実施例86】

【化161】



実施例85(2)で合成した2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエート(250mg)、ドデカン酸(112mg)、トリエチルアミン(0.31mL)、4-ジメチルアミノピリジン(136mg)およびジクロロメタン(5mL)の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(142mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物の2-ブチルオクチル6-(2-(ドデカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエート(177mg)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.60 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.88-2.75 (4H, m), 2.73-2.43 (8H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.46 (9H, m), 1.39-1.18 (50H, m), 1.12-0.97 (6H, m), 0.95-0.81 (12H, m).

MSm/z(M+H):854.

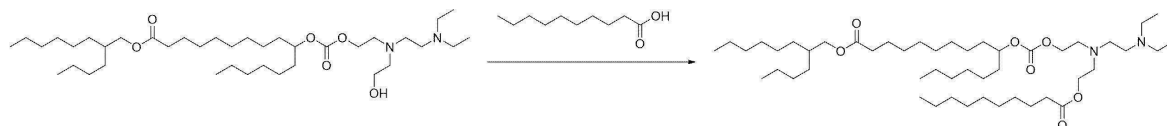
【0276】

【実施例87】

40

50

【化 1 6 2】



実施例 8 6 において、ドデカン酸を用いた代わりにデカン酸を用いること以外は実施例 8 6 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 6-(2-(デカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

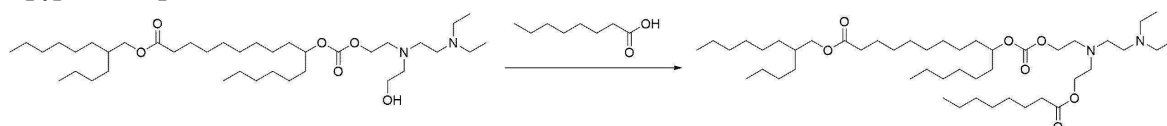
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.72-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.22-4.07 (4\text{H}, \text{m}), 3.97 (2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 2.89-2.77 (4\text{H}, \text{m}), 2.74-2.43 (8\text{H}, \text{m}), 2.30 (4\text{H}, \text{t}, J=8.1\text{Hz}), 1.68-1.46 (9\text{H}, \text{m}), 1.40-1.18 (46\text{H}, \text{m}), 1.13-0.97 (6\text{H}, \text{m}), 0.95-0.80 (12\text{H}, \text{m}).$

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 826.$

【 0 2 7 7】

【実施例 8 8】

【化 1 6 3】



実施例 8 6 において、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例 8 6 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.71-4.62 (1\text{H}, \text{m}), 4.20-4.08 (4\text{H}, \text{m}), 3.97 (2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 2.89-2.77 (4\text{H}, \text{m}), 2.73-2.42 (8\text{H}, \text{m}), 2.29 (4\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 1.68-1.48 (9\text{H}, \text{m}), 1.39-1.18 (42\text{H}, \text{m}), 1.10-0.98 (6\text{H}, \text{m}), 0.94-0.81 (12\text{H}, \text{m}).$

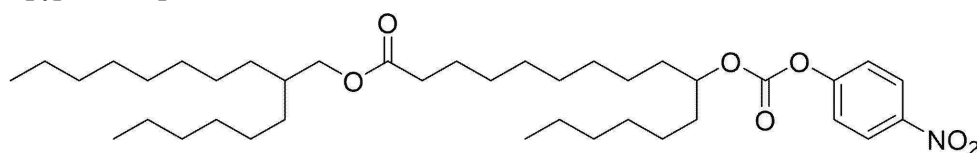
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 798.$

【 0 2 7 8】

【実施例 8 9】

(1)

【化 1 6 4】



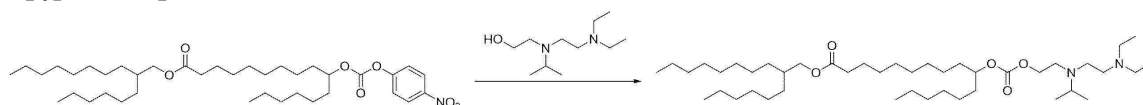
実施例 8 4 (1) において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 8 4 (1) と同様の方法で、無色油状物の 2-ヘキシルデシル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカノエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.28 (2\text{H}, \text{dd}, J=7.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}), 7.39 (2\text{H}, \text{dd}, J=7.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}), 4.85-4.77 (1\text{H}, \text{m}), 3.97 (2\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 2.30 (2\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 1.72-1.20 (49\text{H}, \text{m}), 0.92-0.85 (9\text{H}, \text{m}).$

【 0 2 7 9】

(2)

【化 1 6 5】



10

20

30

40

50

実施例 84 (2) において、2-ブチルオクチル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデシル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカノエートを用いること以外は実施例 84 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル 3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサー3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.72-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.10 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 3.97 (2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 2.97-2.87 (1\text{H}, \text{m}), 2.68 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.62-2.40 (8\text{H}, \text{m}), 2.29 (2\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 1.69-1.49 (7\text{H}, \text{m}), 1.40-1.19 (42\text{H}, \text{m}), 1.12-0.95 (12\text{H}, \text{m}), 0.93-0.82 (9\text{H}, \text{m}).$

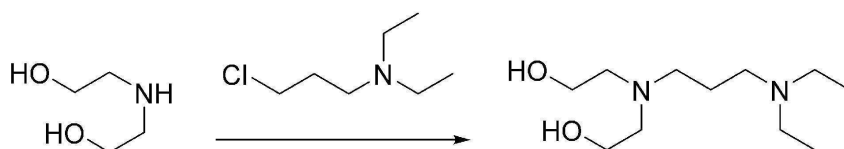
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 726.$

【0280】

【実施例 90】

(1)

【化166】



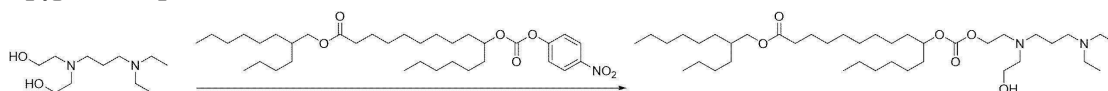
実施例 85 (1) において、2-ブロモ-N、N-ジエチルエタン-1-アミン臭化水素酸塩を用いた代わりに3-クロロ-N、N-ジエチルプロパン-1-アミンを用いること以外は実施例 85 (1) と同様の方法で、無色油状物の2, 2'-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)を得た。

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 219.$

【0281】

(2)

【化167】



実施例 85 (2) において、2, 2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)を用いた代わりに2, 2'-((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)を用いること以外は実施例 85 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル 3-エチル-13-ヘキシル-7-(2-ヒドロキシエチル)-11-オキソ-10, 12-ジオキサー3, 7-ジアザドコサン-22-オエートを得た。

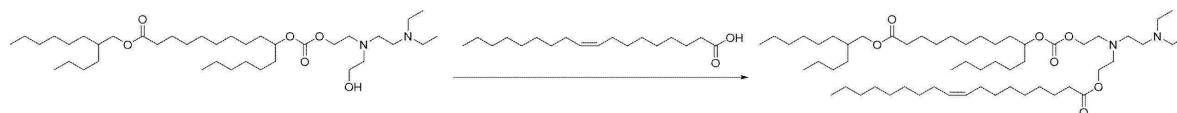
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.61 (1\text{H}, \text{m}), 4.17 (2\text{H}, \text{t}, J=6.0\text{Hz}), 3.97 (2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 3.58 (2\text{H}, \text{t}, J=5.4\text{Hz}), 2.76 (2\text{H}, \text{t}, J=5.7\text{Hz}), 2.67-2.40 (10\text{H}, \text{m}), 2.30 (2\text{H}, \text{t}, J=8.1\text{Hz}), 1.76-1.46 (9\text{H}, \text{m}), 1.38-1.19 (34\text{H}, \text{m}), 1.12-0.98 (6\text{H}, \text{m}), 0.94-0.82 (9\text{H}, \text{m}).$

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 686.$

【0282】

【実施例 91】

【化168】



実施例 86 において、ドデカン酸を用いた代わりにオレイン酸を用いること以外は実施例 86 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オレオイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

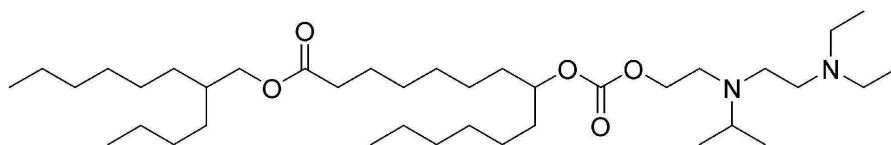
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.38-5.28 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.21-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.90-2.76 (4H, m), 2.74-2.44 (8H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.07-1.93 (4H, m), 1.68-1.45 (9H, m), 1.38-1.17 (54H, m), 1.11-0.96 (6H, m), 0.94-0.81 (12H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 936.$

【0283】

【実施例 92】

【化169】



実施例 84 (1) および (2) において、10-メトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに 8-メトキシ-8-オキソオクタン酸を用いること以外は実施例 84 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザノナデカン-19-オエトを得た。

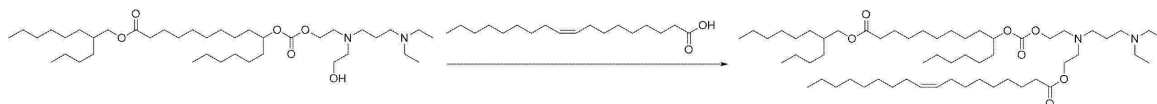
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.59 (1H, m), 4.17-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.97-2.84 (1H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.64-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.46 (7H, m), 1.40-1.18 (30H, m), 1.14-0.94 (12H, m), 0.93-0.82 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 642.$

【0284】

【実施例 93】

【化170】



実施例 86 において、2-ブチルオクチル 3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを用いた代わりに 2-ブチルオクチル 3-エチル-13-ヘキシル-7-(2-ヒドロキシエチル)-11-オキソ-10,12-ジオキサ-3,7-ジアザドコサン-22-オエトを、ドデカン酸を用いた代わりにオレイン酸を用いること以外は実施例 86 と同様の方法で、無色油状物の 2-ブチルオクチル 3-エチル-13-ヘキシル-7-(2-(オレオイルオキシ)エチル)-11-オキソ-10,12-ジオキサ-3,7-ジアザドコサン-22-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.42-5.27 (2H, m), 4.72-4.59 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.86-2.71 (4H, m), 2.65-2.35 (8H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.07-1.94 (4H, m), 1.70-1.48 (11H, m), 1.41-1.19 (54H, m), 1.11-0.97 (6H, m), 0.96-0.82 (12H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 950.$

【0285】

【実施例 94】

10

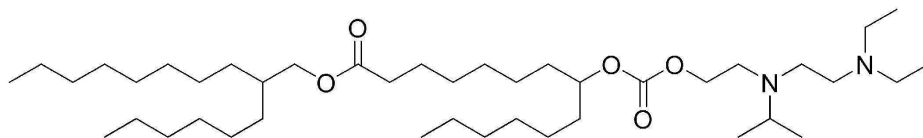
20

30

40

50

【化 1 7 1】



実施例 9 2 において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 9 2 と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザノナデカン-19-オエートを得た。

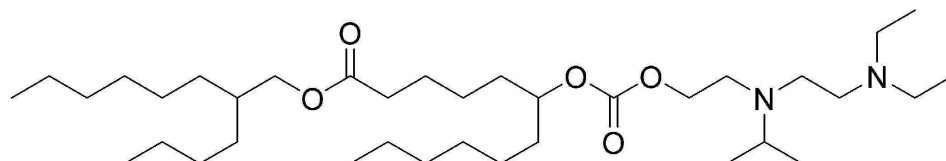
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.71-4.62$ (1H, m), $4.16-4.04$ (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), $2.97-2.85$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.64-2.41$ (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), $1.70-1.47$ (7H, m), $1.41-1.19$ (38H, m), $1.11-0.95$ (12H, m), $0.93-0.83$ (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 698.$

【 0 2 8 6 】

【実施例 9 5】

【化 1 7 2】



実施例 8 4 (1) および (2) において、10-メトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに6-メトキシ-6-オキソヘキサン酸を用いること以外は実施例 8 4 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘプタデカン-17-オエートを得た。

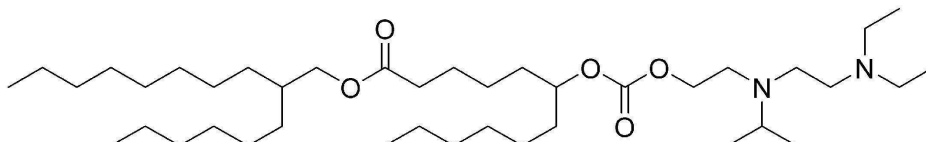
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.61$ (1H, m), $4.16-4.04$ (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), $2.97-2.85$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.63-2.42$ (8H, m), 2.30 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), $1.69-1.49$ (7H, m), $1.44-1.20$ (26H, m), $1.12-0.95$ (12H, m), $0.94-0.82$ (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 614.$

【 0 2 8 7 】

【実施例 9 6】

【化 1 7 3】



実施例 9 5 において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 9 5 と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘプタデカン-17-オエートを得た。

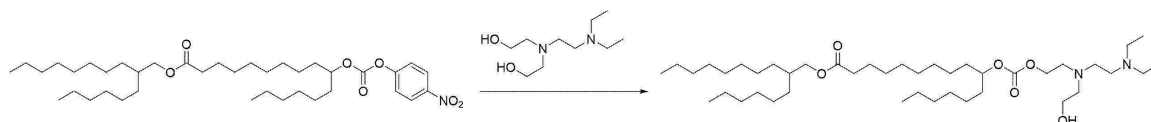
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.62$ (1H, m), $4.17-4.04$ (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), $2.98-2.83$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.62-2.41$ (8H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), $1.69-1.49$ (7H, m), $1.42-1.18$ (34H, m), $1.12-0.96$ (12H, m), $0.93-0.81$ (9H, m).

MSm/z(M+H):670.

【0288】

【実施例97】

【化174】



実施例85において、2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデシル10-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカノエートを用いること以外は実施例85と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

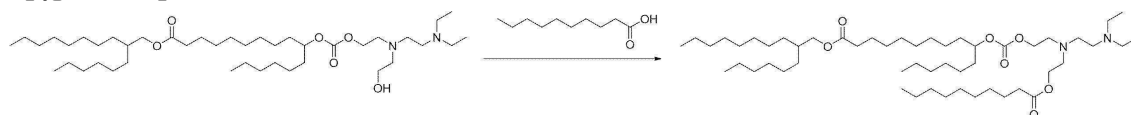
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.96 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76-2.63 (4H, m), 2.62-2.42 (6H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.72-1.46 (7H, m), 1.39-1.18 (42H, m), 1.04 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.80 (9H, m).

MSm/z(M+H):728.

【0289】

【実施例98】

【化175】



実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを、ドデカン酸を用いた代わりにデカン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル6-(2-(デカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

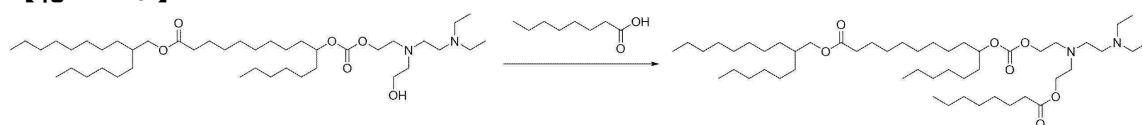
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.63 (1H, m), 4.22-4.08 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.88-2.76 (4H, m), 2.75-2.43 (8H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.50 (9H, m), 1.39-1.16 (54H, m), 1.03 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.95-0.82 (12H, m).

MSm/z(M+H):882.

【0290】

【実施例99】

【化176】



実施例98において、デカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例98と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$)

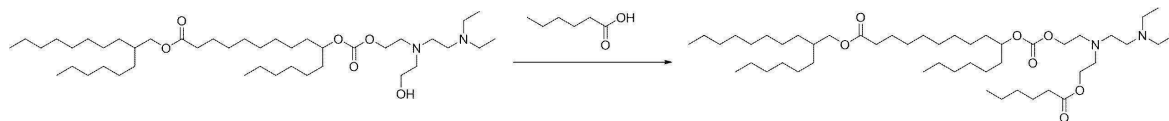
, 2.90-2.76 (4H, m), 2.76-2.42 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 1.68-1.47 (9H, m), 1.39-1.19 (50H, m), 1.12-0.96 (6H, m), 0.95-0.82 (12H, m).

MSm/z(M+H):854.

【0291】

【実施例100】

【化177】



10

実施例98において、デカン酸を用いた代わりにヘキサン酸を用いること以外は実施例98と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-6-(2-(ヘキサノイルオキシ)エチル)-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

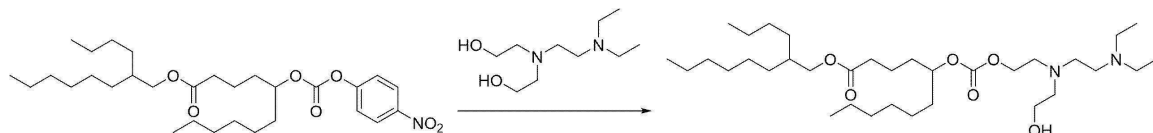
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.7Hz), 2.90-2.77 (4H, m), 2.73-2.41 (8H, m), 2.29 (4H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.46 (9H, m), 1.42-1.18 (46H, m), 1.13-0.97 (6H, m), 0.95-0.81 (12H, m).

MSm/z(M+H):826.

【0292】

【実施例101】

【化178】



20

実施例80(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2,2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジール)ビス(エタン-1-オール)を用いること以外は実施例80(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

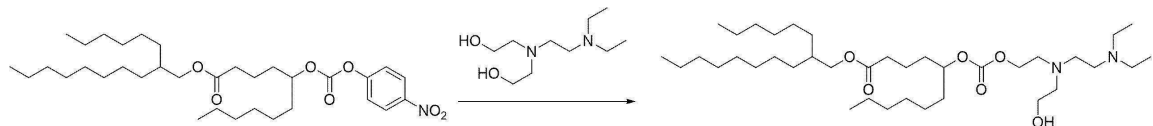
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.75-4.64 (1H, m), 4.25-4.15 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 3.54 (2H, t, J=5.4Hz), 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 2.75-2.63 (4H, m), 2.60-2.42 (6H, m), 2.33 (2H, t, J=6.6Hz), 1.73-1.50 (7H, m), 1.39-1.20 (24H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.81 (9H, m).

MSm/z(M+H):602.

【0293】

【実施例102】

【化179】



40

実施例85(2)において、2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデシル5-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ウンデカン酸を用いること以外は実施例85(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.75-4.63 (1H, m), 4.25-4.14 (2H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz),

50

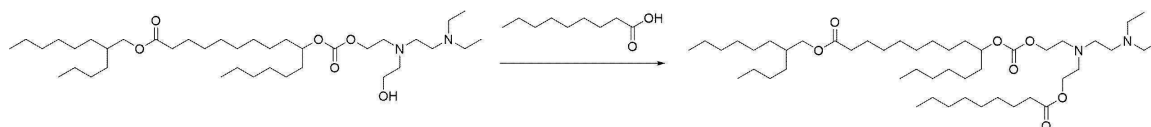
3.54 (2H, t, J=4.8Hz), 2.89 (2H, t, J=6.0Hz), 2.76-2.63 (4H, m), 2.60-2.43 (6H, m), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz), 1.73-1.48 (7H, m), 1.40-1.17 (32H, m), 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 0.96-0.78 (9H, m).

MSm/z(M+H):658.

【0294】

【実施例103】

【化180】



10

実施例86において、ドデカン酸を用いた代わりにノナン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(ノナノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

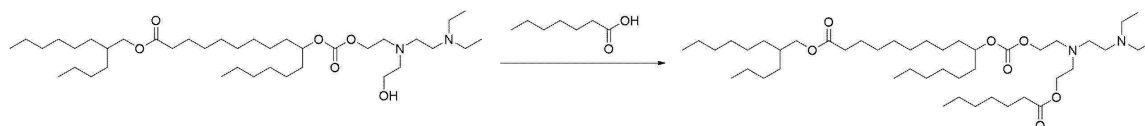
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.09 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=6.0Hz), 2.88-2.47 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.29 (4H, t, J=7.8Hz), 1.69-1.50 (9H, m), 1.40-1.19 (44H, m), 1.01 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.82 (12H, m).

MSm/z(M+H):812.

【0295】

【実施例104】

【化181】



20

実施例86において、ドデカン酸を用いた代わりにヘプタン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-6-(2-(ヘプタノイルオキシ)エチル)-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

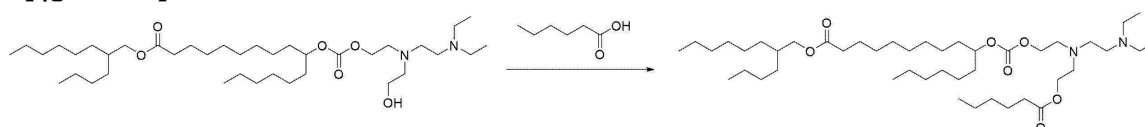
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.60 (1H, m), 4.20-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.1Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.30 (4H, t, J=8.1Hz), 1.68-1.47 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.95-0.83 (12H, m).

MSm/z(M+H):784.

【0296】

【実施例105】

【化182】



30

40

実施例86において、ドデカン酸を用いた代わりにヘキサン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-6-(2-(ヘキサノイルオキシ)エチル)-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.89-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.59-2.45 (6H, m), 2.30 (4H, t, J=8.1Hz), 1.71-1.47 (9H, m), 1.40-1.19 (38H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.94-0.82

50

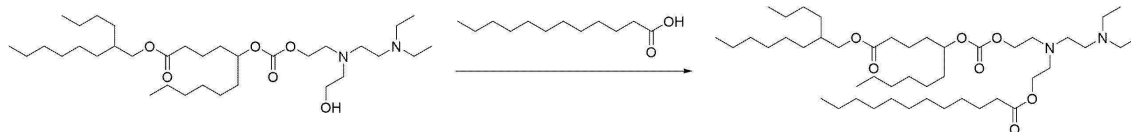
(12H, m).

MSm/z(M+H):770.

【0297】

【実施例106】

【化183】



実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル6-(2-(ドデカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

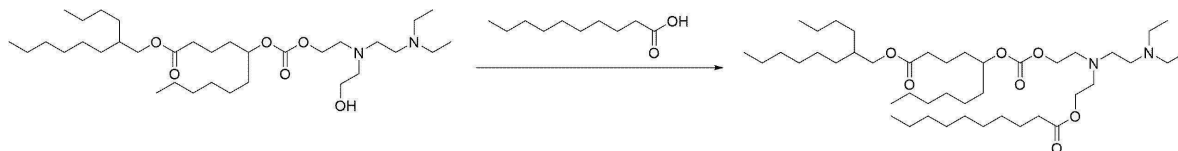
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.89-2.76 (4H, m), 2.72-2.63 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.25 (4H, m), 1.74-1.50 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.95-0.83 (12H, m).

MSm/z(M+H):784.

【0298】

【実施例107】

【化184】



実施例106において、ドデカン酸を用いた代わりにデカン酸を用いること以外は実施例106と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル6-(2-(デカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

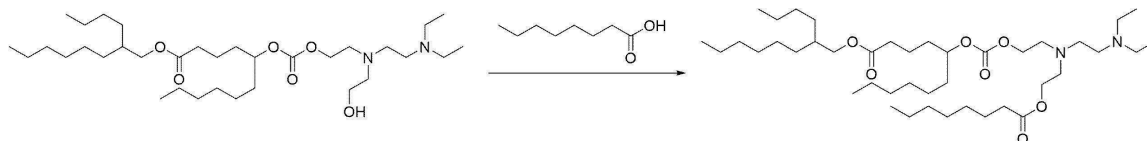
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.64 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.88-2.75 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.25 (4H, m), 1.74-1.52 (9H, m), 1.40-1.19 (36H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.82 (12H, m).

MSm/z(M+H):756.

【0299】

【実施例108】

【化185】



実施例106において、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例106と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

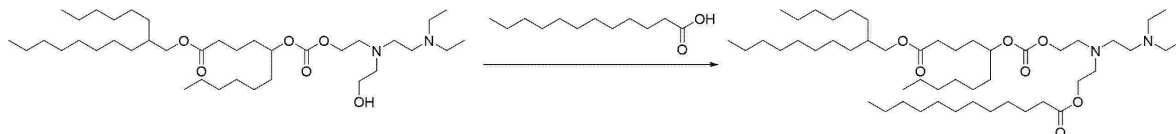
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$)

, 2.88-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.37-2.27 (4H, m), 1.74-1.50 (9H, m), 1.40-1.19 (32H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.83 (12H, m).
MSm/z(M+H):728.

【0300】

【実施例109】

【化186】



10

実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル6-(2-(ドデカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

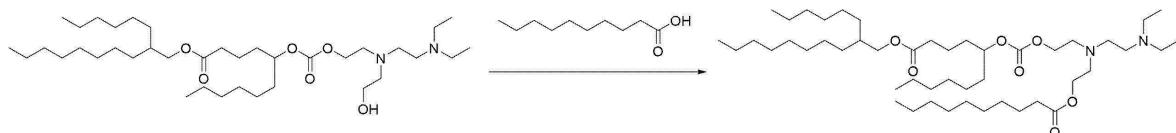
¹H-NMR(CDCl₃) δ:4.74-4.64 (1H, m), 4.21-4.06 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.4Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.57-2.46 (6H, m), 2.36-2.25 (4H, m), 1.72-1.52 (9H, m), 1.39-1.20 (48H, m), 1.02 (6H, t, J=7.5Hz), 0.95-0.81 (12H, m).
MSm/z(M+H):840.

20

【0301】

【実施例110】

【化187】



実施例109において、ドデカン酸を用いた代わりにデカン酸を用いること以外は実施例109と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル6-(2-(デカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

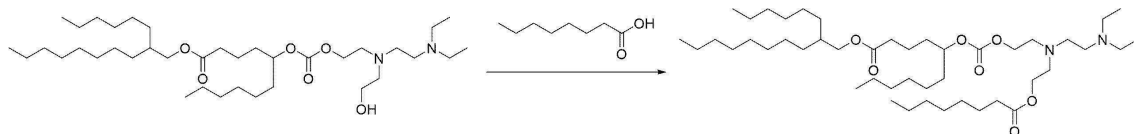
¹H-NMR(CDCl₃) δ:4.75-4.63 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, J=5.7Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.36-2.26 (4H, m), 1.73-1.52 (9H, m), 1.38-1.19 (44H, m), 1.02 (6H, t, J=7.2Hz), 0.95-0.81 (12H, m).
MSm/z(M+H):812.

30

【0302】

【実施例111】

【化188】



40

実施例109において、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例109と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:4.75-4.63 (1H, m), 4.22-4.07 (4H, m), 3.96 (2H, d, J=5.1Hz), 2.88-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.37-2.24 (4H, m),

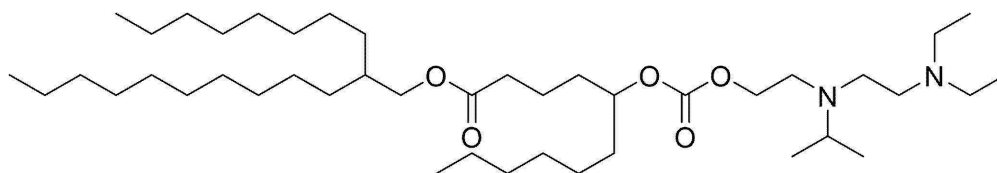
50

1.74-1.52 (9H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, J=6.6Hz), 0.96-0.83 (12H, m).
MSm/z(M+H):784.

【0303】

【実施例112】

【化189】



10

実施例80(1)および(2)において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-オクチルドデカン-1-オールを、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例80(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の2-オクチルドデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサー3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.75-4.63 (1H, m), 4.18-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=6.0Hz), 2.97-2.83 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.41 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=6.6Hz), 1.74-1.50 (7H, m), 1.39-1.16 (40H, m), 1.09-0.95 (12H, m), 0.93-0.80 (9H, m).

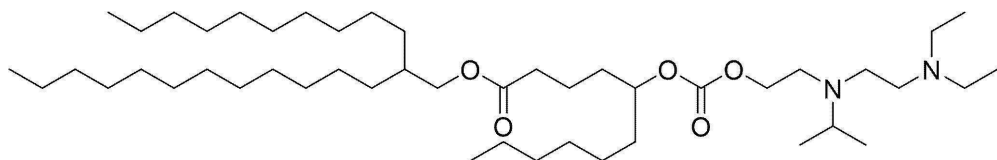
20

MSm/z(M+H):712.

【0304】

【実施例113】

【化190】



30

実施例80(1)および(2)において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-デシルテトラデカン-1-オールを、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いること以外は実施例80(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の2-デシルテトラデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサー3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.75-4.63 (1H, m), 4.17-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.4Hz), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.42 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.49 (7H, m), 1.39-1.17 (48H, m), 1.09-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).

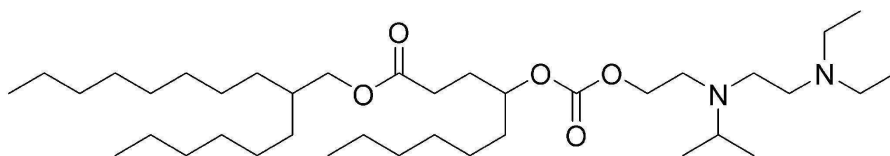
40

MSm/z(M+H):768.

【0305】

【実施例114】

【化191】



50

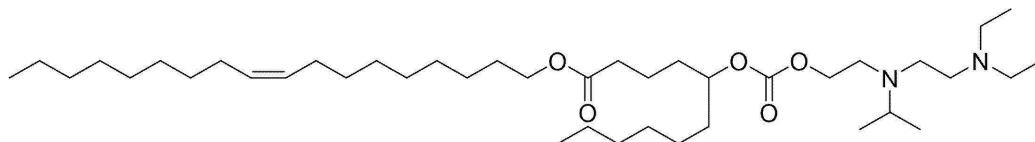
実施例 84 (1) および (2) において、10-メトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに4-エトキシ-4-オキソブタン酸を、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 84 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザペンタデカン-15-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.77-4.67 (1H, m), 4.18-4.04 (2H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.61-2.30 (10H, m), 2.02-1.78 (2H, m), 1.70-1.48 (3H, m), 1.41-1.17 (32H, m), 1.11-0.95 (12H, m), 0.94-0.81 (9H, m).
MSm/z(M+H): 642.

【0306】

【実施例 115】

【化192】



実施例 80 (1) および (2) において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに(Z)-オクタデカ-9-エン-1-オールを、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル) (エチル) アミノ) エタン-1-オールを用いた代わりに2-((2-(ジエチルアミノ)エチル) (イソプロピル) アミノ) エタン-1-オールを用いること以外は実施例 80 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の(Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

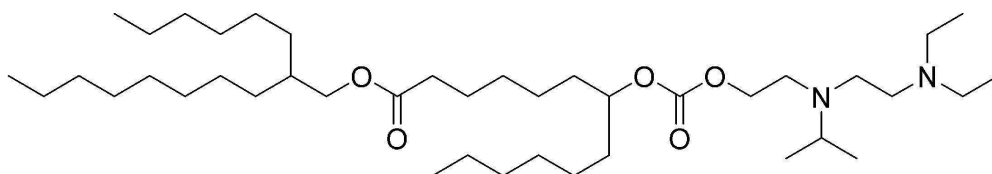
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.41-5.26 (2H, m), 4.74-4.64 (1H, m), 4.15-4.01 (4H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.60-2.42 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.08-1.94 (4H, m), 1.74-1.50 (10H, m), 1.41-1.19 (28H, m), 1.07-0.95 (12H, m), 0.92-0.82 (6H, m).

MSm/z(M+H): 682.

【0307】

【実施例 116】

【化193】



実施例 84 (1) および (2) において、10-メトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに7-エトキシ-7-オキソヘプタン酸を、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 84 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアゾオクタデカン-18-オエトを得た。

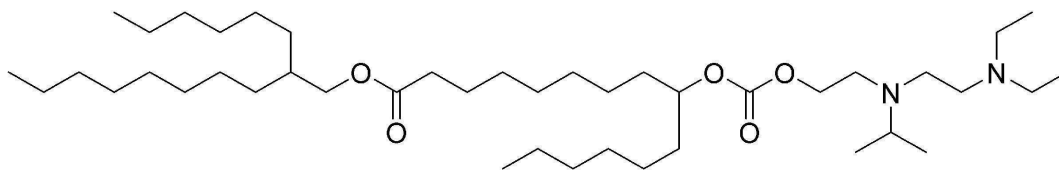
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.62 (1H, m), 4.17-4.03 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.68-1.48 (7H, m), 1.41-1.18 (36H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.93-0.81 (9H, m).

MSm/z(M+H):684.

【0308】

【実施例117】

【化194】



10

実施例84(1)および(2)において、10-メトキシ-10-オキソデカン酸を用いた代わりに9-メトキシ-9-オキソノナン酸を、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例84(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサー3,6-ジアザイコサン-20-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.61 (1H, m), 4.15-4.03 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.98-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.60-2.42 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.47 (7H, m), 1.40-1.19 (40H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.93-0.81 (9H, m).

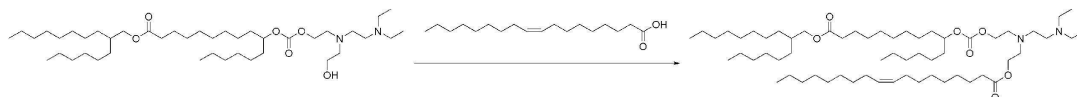
20

MSm/z(M+H):712.

【0309】

【実施例118】

【化195】



30

実施例98において、デカン酸を用いた代わりにオレイン酸を用いること以外は実施例98と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オレオイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサー3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

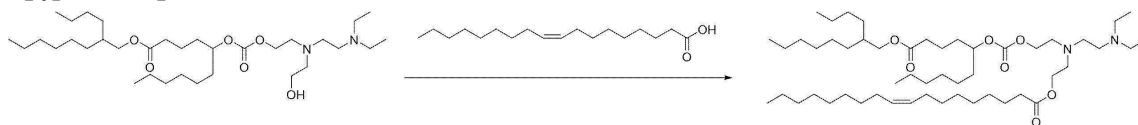
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.38-5.28 (2H, m), 4.71-4.61 (1H, m), 4.21-4.08 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.87-2.76 (4H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 2.57-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.06-1.94 (4H, m), 1.67-1.49 (9H, m), 1.39-1.18 (62H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.95-0.82 (12H, m).

MSm/z(M+H):992.

【0310】

【実施例119】

【化196】



40

実施例106において、ドデカン酸を用いた代わりにオレイン酸を用いること以外は実施例106と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オレオイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサー3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

50

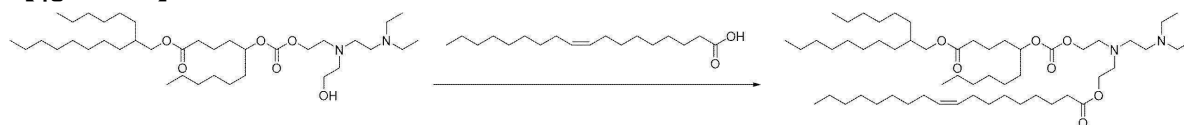
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.40-5.28$ (2H, m), $4.74-4.63$ (1H, m), $4.22-4.07$ (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), $2.88-2.76$ (4H, m), $2.73-2.62$ (2H, m), $2.59-2.45$ (6H, m), $2.37-2.25$ (4H, m), $2.08-1.94$ (4H, m), $1.73-1.50$ (9H, m), $1.41-1.18$ (44H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $0.96-0.82$ (12H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 866$.

【0311】

【実施例120】

【化197】



10

実施例109において、ドデカン酸を用いた代わりにオレイン酸を用いること以外は実施例109と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オレオイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサー-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 5.40-5.28$ (2H, m), $4.73-4.64$ (1H, m), $4.21-4.07$ (4H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), $2.88-2.76$ (4H, m), $2.72-2.62$ (2H, m), $2.58-2.45$ (6H, m), $2.37-2.24$ (4H, m), $2.07-1.94$ (4H, m), $1.73-1.51$ (9H, m), $1.39-1.19$ (52H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $0.94-0.81$ (12H, m).

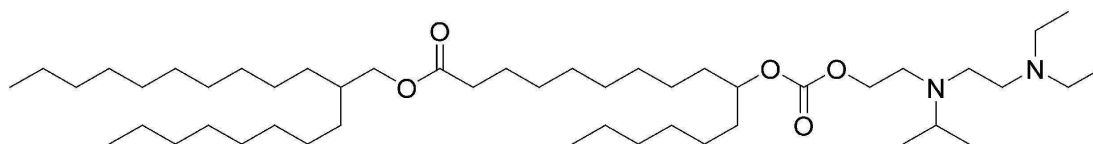
20

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 922$.

【0312】

【実施例121】

【化198】



30

実施例84(1)および(2)において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに2-オクチルドデカン-1-オールを用いること以外は実施例84(1)および(2)と同様の方法で、無色油状物の2-オクチルドデシル3-エチル-12-ヘキシル-6-イソプロピル-10-オキソ-9,11-ジオキサー-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.73-4.61$ (1H, m), $4.15-4.06$ (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), $2.97-2.84$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), $2.59-2.42$ (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), $1.68-1.48$ (7H, m), $1.38-1.19$ (50H, m), $1.09-0.96$ (12H, m), $0.93-0.82$ (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 782$.

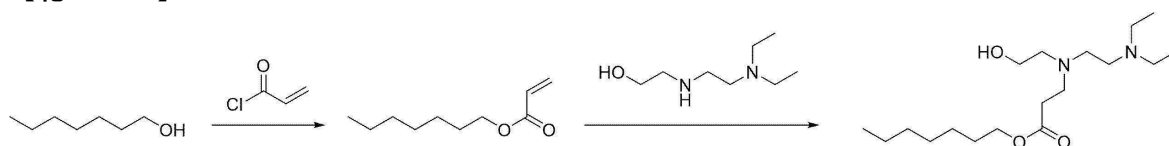
40

【0313】

【実施例122】

(1)

【化199】



ヘプタン-1-オール(0.86mL)、トリエチルアミン(1.55mL)およびテトラヒドロフラ

50

ン(5.00mL)の混合物に、氷冷下でアクリル酸クロリド(0.45mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物のヘプチルアクリレート(0.57g)を得た。

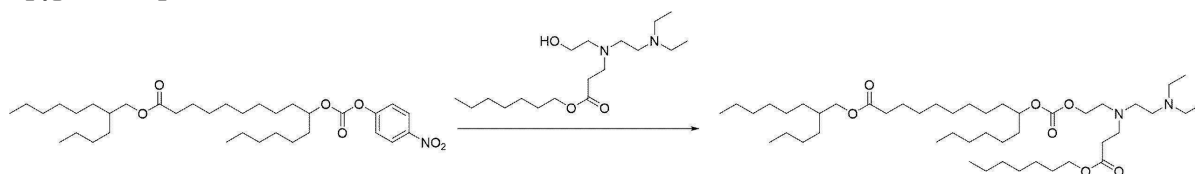
得られたヘプチルアクリレート(0.57g)、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オール二塩酸塩(0.52g)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、トリエチルアミン(1.24mL)を加え、加熱還流下で8時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル)で精製し、無色油状物のヘプチル3-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロパノエート(0.21g)を得た。

MSm/z(M+H):331.

【0314】

(2)

【化200】



実施例84(2)において、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(イソプロピル)アミノ)エタン-1-オールを用いた代わりにヘプチル3-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロパノエートを用いること以外は実施例84(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ブチルオクチル3-エチル-6-(3-(ヘプチルオキシ)-3-オキソプロピル)-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.72-4.61 (1H, m), 4.20-4.11 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.77 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.64-2.41 (10H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66-1.50 (9H, m), 1.37-1.22 (42H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.92-0.84 (12H, m).

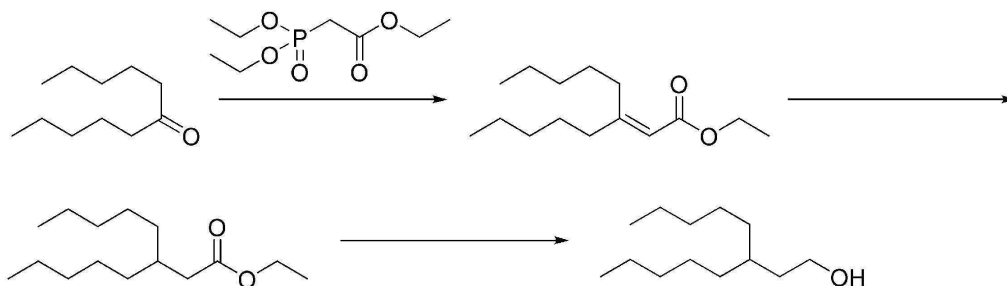
MSm/z(M+H):798.

【0315】

【実施例123】

(1)

【化201】



60%wt水素化ナトリウム(3.3g)のテトラヒドロフラン(80mL)懸濁液に、氷冷下で2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(18.8mL)を滴下し、同温度で30分間撹拌した。反応混合物にウンデカン-6-オン(2.0g)を加え、加熱還流下で5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を氷水に注ぎこんだ後、酢酸エチルを加えた。有機層を

分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、無色油状物のエチル 3－ペンチルオクトー 2－エノエート(2.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.61 (1H, s), 4.14 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.12 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50-1.20 (15H, m), 0.89 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0316】

エチル 3－ペンチルオクトー 2－エノエート(2.8g)、10%パラジウム－炭素(0.84g)、およびメタノール(56mL)の混合物に、ギ酸アンモニウム(4.4g)を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、無色油状物の 3－ペンチルオクタン酸エチル(2.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.22 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.05-2.04 (1H, m), 1.34-1.20 (19H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0317】

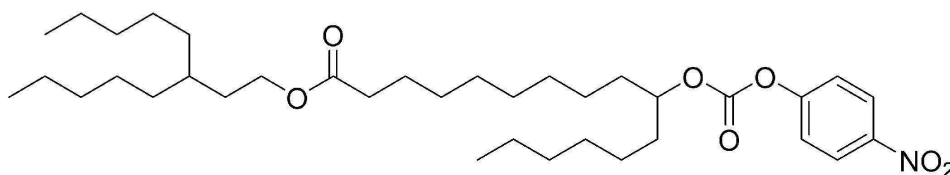
2.5mol/L水素化リチウムアルミニウム-テトラヒドロフラン溶液(9.3mL)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物に、3－ペンチルオクタン酸エチル(2.8g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を氷冷下で滴下し、同温度で30分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、氷冷下で氷水に注ぎ込んだ後、不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、無色油状物の 3－ペンチルオクタン－1－オール(2.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.71-3.62 (2H, m), 1.57-1.49 (2H, m), 1.35-1.20 (17H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0318】

(2)

【化202】



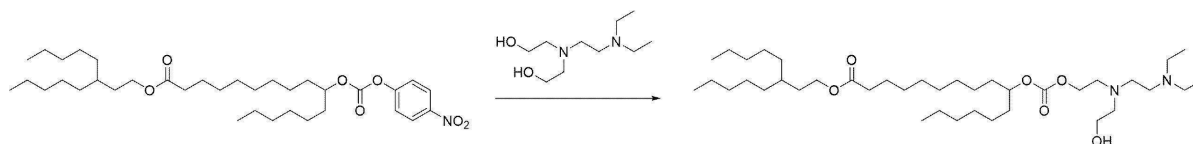
実施例 84 (1) において、2－ブチルオクタン－1－オールを用いた代わりに 3－ペンチルオクタン－1－オールを用いること以外は実施例 84 (1) と同様の方法で、無色油状物の 3－ペンチルオクチル 10－（（（4－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ヘキサデカン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.31-8.25 (2H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 4.86-4.77 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.72-1.20 (43H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

【0319】

(3)

【化203】



実施例 85 (2) において、2－ブチルオクチル 10－（（（4－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）ヘキサデカン酸を用いた代わりに 3－ペンチルオクチル 10－（（

(4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いること以外は実施例 85 (2) と同様の方法で、無色油状物の 3-ペンチルオクチル 3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.06 (1H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.08 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.75-2.63 (4H, m), 2.60-2.41 (6H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.72-1.47 (8H, m), 1.44-1.14 (35H, m), 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.81 (9H, m).

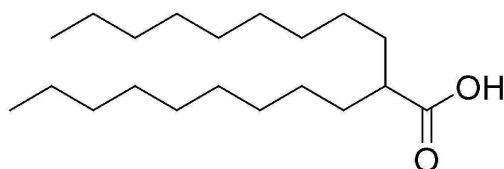
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 686.

【0320】

【実施例 124】

(1)

【化 204】



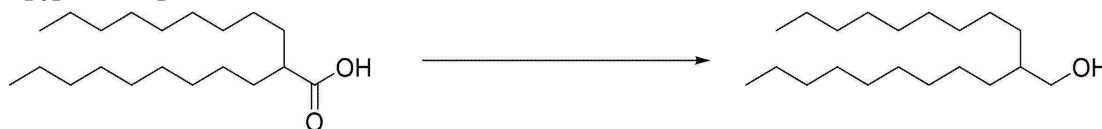
実施例 74 (1) において、デカン酸を用いた代わりにウンデカン酸を、1-ヨードオクタンを用いた代わりに1-ヨードノナンを用いること以外は実施例 74 (1) と同様の方法で、無色油状物の 2-ノニルウンデカン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.29-2.41 (1H, m), 1.68-1.20 (32H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0321】

(2)

【化 205】



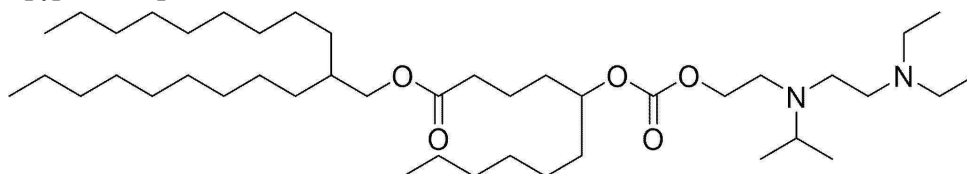
2.5mol/L水素化リチウムアルミニウム-テトラヒドロフラン溶液(7.6mL)およびテトラヒドロフラン(60mL)の混合物に、2-ノニルウンデカン酸(3.0g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を氷冷下で滴下し、同温度で30分間攪拌した後、室温で6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、氷冷下で氷水に注ぎ込んだ後、不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、無色油状物の 2-ノニルウンデカン-1-オール(2.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.57-3.51 (2H, m), 1.50-1.20 (33H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0322】

(3)

【化 206】



実施例 84 (1) および (2) において、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに 2-ノニルウンデカン-1-オールを用いること以外は実施例 84 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-ノニルウンデシル 3-エチル-12-ヘキシル-

10

20

30

40

50

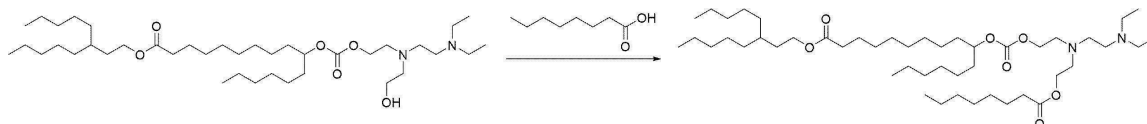
6-イソプロピル-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘキサデカン-16-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.76-4.62 (1H, m), 4.18-4.02 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.97-2.84 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.60-2.42 (8H, m), 2.36-2.27 (2H, m), 1.76-1.49 (7H, m), 1.39-1.19 (40H, m), 1.09-0.94 (12H, m), 0.93-0.83 (9H, m).
MSm/z(M+H): 712.

【0323】

【実施例125】

【化207】



10

実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを用いた代わりに3-ペンチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の3-ペンチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

20

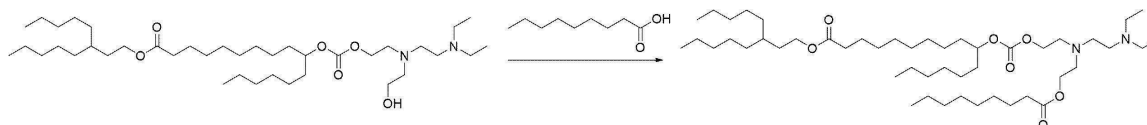
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.21-4.02 (6H, m), 2.88-2.75 (4H, m), 2.71-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.34-2.22 (4H, m), 1.68-1.48 (10H, m), 1.44-1.17 (43H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.94-0.81 (12H, m).

MSm/z(M+H): 812.

【0324】

【実施例126】

【化208】



30

実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを用いた代わりに3-ペンチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを、ドデカン酸を用いた代わりにノナン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の3-ペンチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(ノナノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9, 11-ジオキサー-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73-4.59 (1H, m), 4.23-4.01 (6H, m), 2.90-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.35-2.22 (4H, m), 1.69-1.47 (10H, m), 1.44-1.18 (45H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.96-0.80 (12H, m).

MSm/z(M+H): 826.

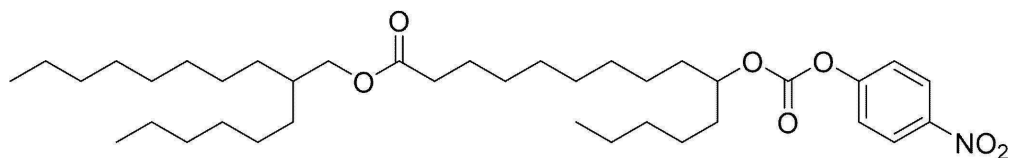
【0325】

【実施例127】

(1)

50

【化 2 0 9】

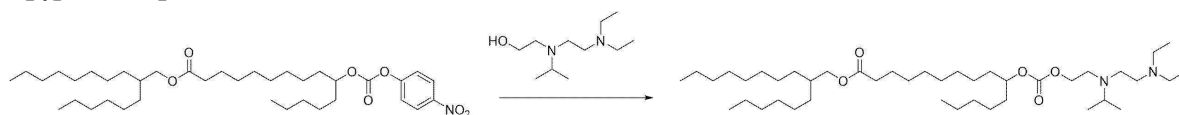


実施例 8 4 (1) において、1.0 mol/L ヘキシルマグネシウムブロミド・ジエチルエーテル溶液を用いた代わりに 1.0 mol/L ペンチルマグネシウムブロミド・テトラヒドロフラン溶液を、2-ブチルオクタン-1-オールを用いた代わりに 2-ヘキシルデカン-1-オールを用いること以外は実施例 8 4 (1) と同様の方法で、無色油状物の 2-ヘキシルデシル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ペンタデカン酸を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.31-8.25$ (2H, m), $7.41-7.35$ (2H, m), $4.87-4.75$ (1H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 2.30 (2H, t, $J=7.2$ Hz), $1.72-1.20$ (47H, m), $0.93-0.83$ (9H, m).

【0 3 2 6】

(2)

【化 2 1 0】



実施例 8 4 (2) において、2-ブチルオクチル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに 2-ヘキシルデシル 10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ペンタデカン酸を用いること以外は実施例 8 4 (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-ヘキシルデシル 3-エチル-6-イソプロピル-10-オキソ-12-ペンチル-9, 11-ジオキサ-3, 6-ジアザヘニコサン-21-オエトを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 4.72-4.62$ (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.96 (2H, d, $J=6.0$ Hz), $2.98-2.82$ (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.6$ Hz), $2.59-2.42$ (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2$ Hz), $1.66-1.47$ (7H, m), $1.40-1.18$ (40H, m), $1.06-0.96$ (12H, m), $0.92-0.84$ (9H, m).

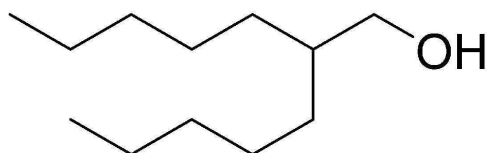
MSm/z(M+H): 712.

【0 3 2 7】

【実施例 1 2 8】

(1)

【化 2 1 1】



実施例 1 2 4 (2) において、2-ノニルウンデカン酸を用いた代わりに 2-ペンチルヘプタン酸を用いること以外は実施例 1 2 4 (2) と同様の方法で、無色油状物の 2-ペンチルヘプタン-1-オールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 3.57-3.51$ (2H, m), $1.50-1.20$ (17H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz).

【0 3 2 8】

(2)

10

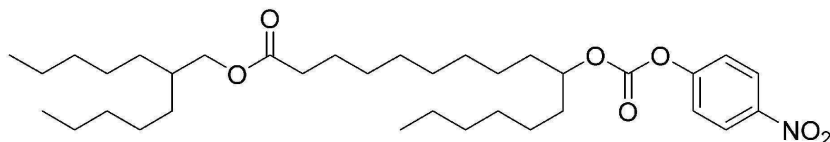
20

30

40

50

【化 2 1 2】



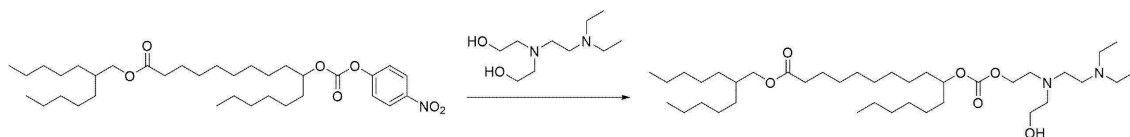
実施例 8 4 (1) において、2-ブチルオクタノールを用いた代わりに2-ペンチルヘプタノールを用いること以外は実施例 8 4 (1) と同様の方法で、無色油状物の2-ペンチルヘプチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.28 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.39 (2H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74-1.20 (41H, m), 0.92-0.85 (9H, m).

【0 3 2 9】

(3)

【化 2 1 3】



実施例 8 5 (2) において、2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに2-ペンチルヘプチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いること以外は実施例 8 5 (2) と同様の方法で、無色油状物の2-ペンチルヘプチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

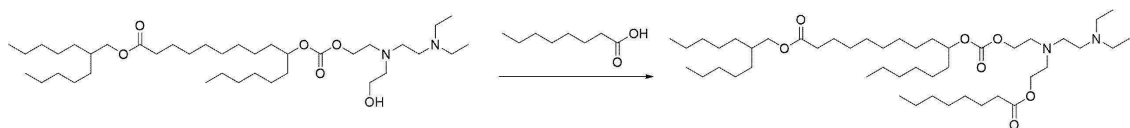
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.73-4.61 (1H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.74-2.64 (4H, m), 2.59-2.44 (6H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75-1.45 (7H, m), 1.40-1.19 (34H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.92-0.84 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H}): 672.$

【0 3 3 0】

【実施例 1 2 9】

【化 2 1 4】



実施例 8 6 において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ペンチルヘプチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例 8 6 と同様の方法で、無色油状物の2-ペンチルヘプチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(オクタノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.73-4.61 (1H, m), 4.21-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.88-2.77 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.69-1.48 (9H, m), 1.41-1.18 (42H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.82

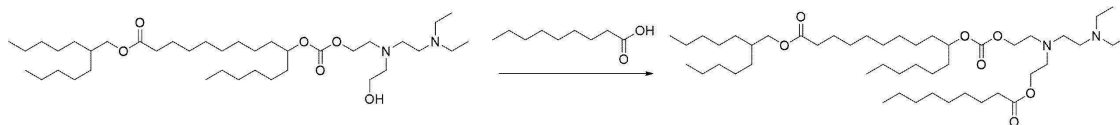
(12H, m).

MSm/z(M+H):798.

【0331】

【実施例130】

【化215】



実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ペンチルヘプチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを、ドデカン酸を用いた代わりにノナン酸を用いること以外は実施例86と同様の方法で、無色油状物の2-ペンチルヘプチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-(ノナノイルオキシ)エチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

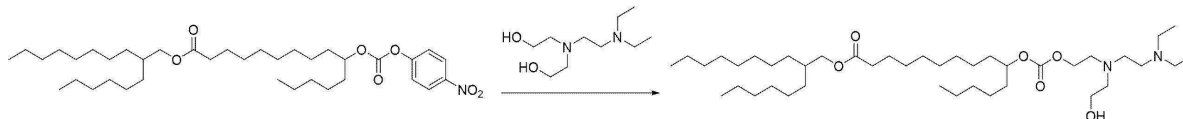
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.22-4.08 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.88-2.75 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.60-2.46 (6H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.47 (9H, m), 1.41-1.18 (44H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.95-0.81 (12H, m).

MSm/z(M+H):812.

【0332】

【実施例131】

【化216】



実施例85(2)において、2-ブチルオクチル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ヘキサデカン酸を用いた代わりに2-ヘキシルデシル10-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)ペンタデカン酸を用いること以外は実施例85(2)と同様の方法で、無色油状物の2-ヘキシルデシル3-エチル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-12-ペンチル-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを得た。

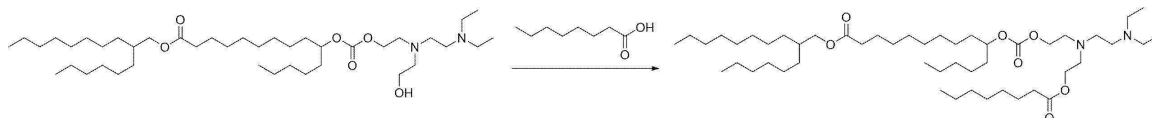
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.74-4.62 (1H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.96 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.75-2.64 (4H, m), 2.60-2.43 (6H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.67-1.49 (7H, m), 1.41-1.19 (40H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.82 (9H, m).

MSm/z(M+H):714.

【0333】

【実施例132】

【化217】



実施例86において、2-ブチルオクチル3-エチル-12-ヘキシル-6-(2-ヒドロキシエチル)-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘニコサン-21-オエートを用いた代わりに2-ヘキシルデシル3-エチル-6-(2-ヒドロキシエ

チル) - 10 - オキソ - 12 - ペンチル - 9, 11 - ジオキサー 3, 6 - ジアザヘニコサン - 21 - オエートを、ドデカン酸を用いた代わりにオクタン酸を用いること以外は実施例 86 と同様の方法で、無色油状物の 2 - ヘキシルデシル 3 - エチル - 6 - (2 - (オクタノイルオキシ) エチル) - 10 - オキソ - 12 - ペンチル - 9, 11 - ジオキサー 3, 6 - ジアザヘニコサン - 21 - オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.61 (1H, m), 4.22-4.06 (4H, m), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.88-2.76 (4H, m), 2.72-2.62 (2H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.29 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.48 (9H, m), 1.39-1.18 (48H, m), 1.02 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 0.94-0.82 (12H, m).

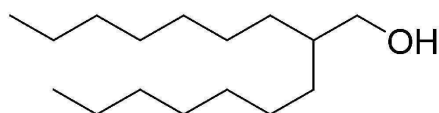
$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 840.

【0334】

【実施例 133】

(1)

【化 218】



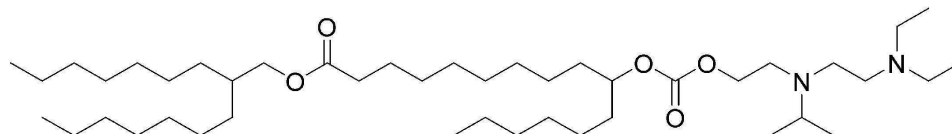
実施例 124 (1) および (2) において、ウンデカン酸を用いた代わりにノナン酸を、1 - ヨードノナンを用いた代わりに 1 - ヨードヘプタンを用いること以外は実施例 124 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 2 - ヘプチルノナン - 1 - オールを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.57-3.51 (2H, m), 1.50-1.20 (25H, m), 0.88 (6H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0335】

(2)

【化 219】



実施例 84 (1) および (2) において、2 - ブチルオクタン - 1 - オールを用いた代わりに 2 - ヘプチルノナン - 1 - オールを用いること以外は実施例 84 (1) および (2) と同様の方法で、無色油状物の 2 - ヘプチルノニル 3 - エチル - 12 - ヘキシル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 9, 11 - ジオキサー 3, 6 - ジアザヘニコサン - 21 - オエートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.72-4.62 (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.97-2.85 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.60-2.41 (8H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.67-1.47 (7H, m), 1.39-1.19 (42H, m), 1.08-0.95 (12H, m), 0.94-0.82 (9H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 726.

【0336】

【実施例 134】

(1)

10

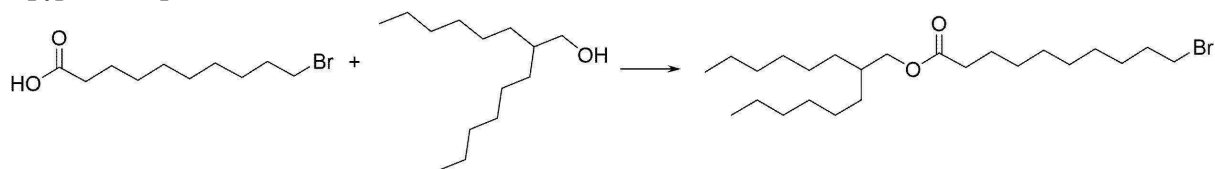
20

30

40

50

【化 2 2 0】



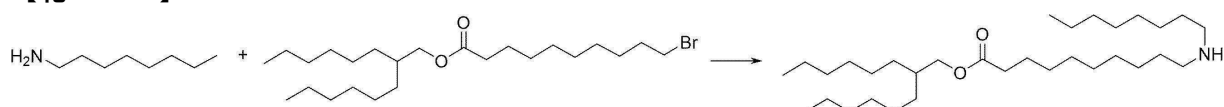
10-ブロモデカン酸 (4.0g) のジクロロメタン (80mL) 溶液に、2-ヘキシル-1-オクタノール (4.4g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.9g)、4-ジメチルアミノピリジン (0.9g)、およびトリエチルアミン (8.6mL) を室温に加え、同温度で一晩撹拌した。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、無色油状物の 10-ブロモデカン酸 2-ヘキシルオクチル (3.4g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.91-1.78 (2H, m), 1.69-1.19 (33H, m), 0.89 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

【0 3 3 7】

(2)

【化 2 2 1】



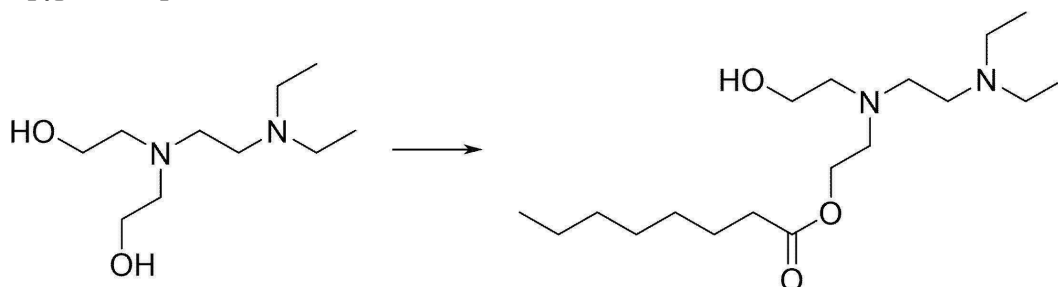
10-ブロモデカン酸 2-ヘキシルオクチル (1.0g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、N-オクチルアミン (1.1mL) および炭酸カリウム (1.9g) を室温に加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物の 10-(オクチルアミノ)デカン酸 2-ヘキシルオクチル (806mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.58 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.20 (47H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

【0 3 3 8】

(3)

【化 2 2 2】



2, 2'-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (1.0g) のジクロロメタン (20mL) 溶液に、オクタン酸 0.79mL)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.4g)、4-ジメチルアミノピリジン (1.2g) およびトリエチルアミン (2.1mL) を室温に加え、同温度で12時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル) で

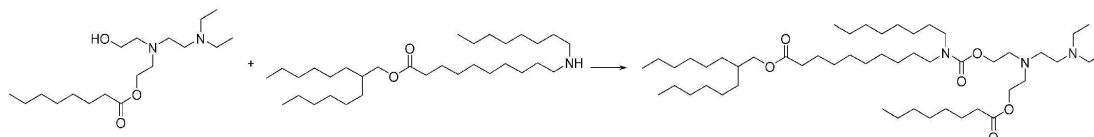
精製し、無色油状物の 2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチルオクタノエート (541mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.15 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.72-2.63 (4H, m), 2.59-2.44 (6H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.78-1.19 (10H, m), 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

【0339】

(4)

【化223】



10

2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチルオクタノエート (500mg) のテトラヒドロフラン (6mL) 溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート (311mg) を室温で加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に、10-((オクタノイルアミノ)デカン酸2-ヘキシルオクチル (300mg) およびトリエチルアミン (0.34mL) を室温で加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-酢酸エチル) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、NHシリカゲル) で精製し、無色油状物の 2-ヘキシルオクチル 3-エチル-6-((2-(オクタノイルオキシ)エチル)-11-オクチル-10-オキソ-9-オキサ-3,6,11-トリアザヘニコサン-21-オエート (117mg) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.16-4.07 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.24-3.09 (4H, m), 2.84-2.75 (4H, m), 2.71-2.61 (2H, m), 2.58-2.46 (6H, m), 2.34-2.23 (4H, m), 1.68-1.42 (5H, m), 1.36-1.18 (52H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.93-0.83 (12H, m).

30

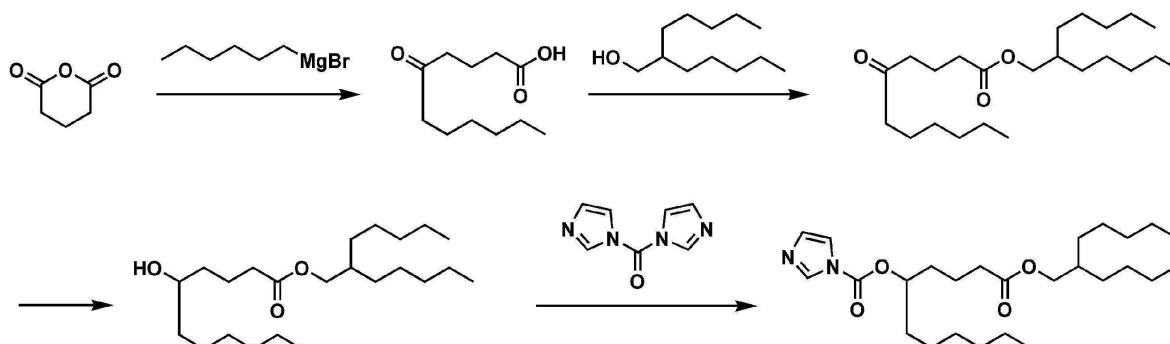
MSm/z(M+H): 853.

【0340】

【実施例135】

(1)

【化224】



40

グルタル酸無水物 (27.3g) のテトラヒドロフラン (273mL) 溶液に、氷冷下で 1mol/L ヘキシルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (200mL) を滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で 2mol/L 塩酸水溶液 (240mL) を加えた後、酢酸エチル (270mL) を加え、有機層を分取し、水 (80mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (80mL) で

50

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製した後、ヘキサン(10mL)を加え、固形物を濾取し、ヘキサン(10mL)で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の5－オキソウンデカン酸(16.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.40 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02-1.80 (2H, m), 1.63-1.48 (2H, m), 1.37-1.20 (6H, m), 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

5－オキソウンデカン酸(2.8g)、2－ペンチルヘプタン－1－オール(2.3g)、およびトルエン(5.6mL)の混合物に、p－トルエンスルホン酸一水和物(0.13g)を加え、110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、無色油状物の2－ペンチルヘプチル5－オキソウンデカノエート(3.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.39 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.95-1.83 (2H, m), 1.66-1.49 (3H, m), 1.36-1.20 (22H, m), 0.92-0.82 (9H, m).

2－ペンチルヘプチル5－オキソウンデカノエート(3.8g)、メタノール(15mL)およびトルエン(15mL)の混合物に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(0.47g)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に同温度で水(6mL)を加え、1.0mol/L塩酸水溶液(6mL)を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、淡黄色油状物の2－ペンチルヘプチル5－ヒドロキシウンデカノエート(3.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.97 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.65-3.53 (1H, m), 2.35 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.87-1.20 (32H, m), 0.92-0.84 (9H, m).

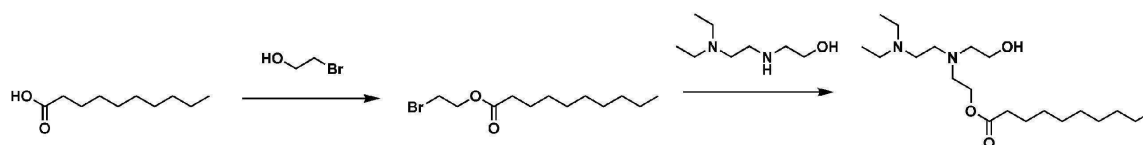
2－ペンチルヘプチル5－ヒドロキシウンデカノエート(0.50g)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液に、1, 1'－カルボニルジイミダゾール(0.33g)を加え、室温で30時間攪拌した。反応混合物に水(10mL)およびヘキサン(20mL)を加え、有機層を分取した後、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡黄色油状物の1－オキソ－1－((2－ペンチルヘプチル)オキシ)ウンデカン－5－イル1H－イミダゾール－1－カルボキシレート(0.64g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.14-8.12 (1H, m), 7.43-7.41 (1H, m), 7.08-7.06 (1H, m), 5.11-5.04 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.38-2.32 (2H, m), 1.80-1.54 (7H, m), 1.40-1.22 (24H, m), 0.91-0.85 (9H, m).

【0341】

(2)

【化225】



デカン酸(15.8g)、2－ブロモエタノール(10.0g)、およびトルエン(30mL)の混合物に、p－トルエンスルホン酸一水和物(0.41g)を加え、130℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水(100mL)を加え、有機層を分取した。10%炭酸水素ナトリウム水溶液(55mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡黄色油状物のデカン酸2－ブロモエチル(22.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.38 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.68-1.60 (2H, m), 1.35-1.20 (12H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

2－((2－(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)エタン－1－オール(5.0g)、炭酸カリウム(8.6g)およびアセトニトリル(25mL)の混合物に、デカン酸2－ブロモエチル(9.6g)を加え、80℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水(25mL)および

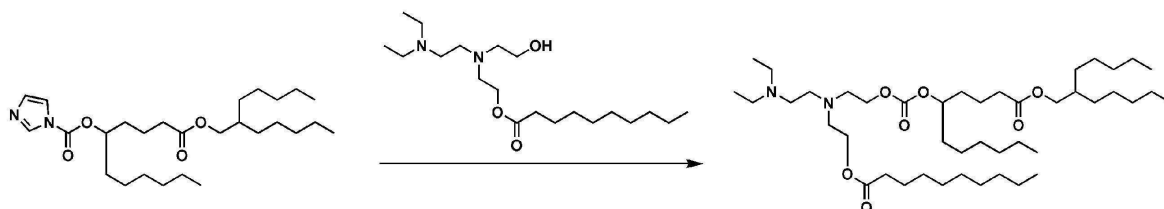
酢酸エチル(50mL)を加え、有機層を分取し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物に30%塩酸水溶液(12.5mL)、水(12.5mL)および酢酸エチル(50mL)を加え、水層を分取した。得られた水層に10%水酸化ナトリウム水溶液(55mL)を加え、pH 10に調整した後、酢酸エチルを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカ、酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、無色油状物の2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸エチル(2.54g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.15 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.55-3.53 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.71-2.64 (4H, m), 2.58-2.45 (6H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.64-1.57 (2H, m), 1.35-1.22 (12H, m), 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).

【0342】

(3)

【化226】



1-オキソ-1-((2-ペンチルヘプチル)オキシ)ウンデカン-5-イル1H-イミダゾール-1-カルボキシレート(0.64g)、2-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸エチル(0.56g)およびアセトニトリル(2.5mL)の混合物に、炭酸カリウム(0.20g)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル(5mL)を加え、不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物に酢酸エチル(20mL)を添加後、水(10mL)および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、無色油状物として2-ペンチルヘプチル6-((2-(デカノイルオキシ)エチル)-3-エチル-12-ヘキシル-10-オキソ-9,11-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-オエート(0.68g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.72-4.65 (1H, m), 4.22-4.09 (4H, m), 3.97 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.86-2.77 (4H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 2.55-2.48 (6H, m), 2.35-2.27 (4H, m), 1.71-1.55 (9H, m), 1.36-1.20 (36H, m), 1.02 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94-0.82 (12H, m).

$\text{MSm/z}(\text{M}+\text{H})$: 755.

【0343】

試験例1：核酸脂質粒子の作製とマウスにおけるレポータータンパクノックダウン率の測定<核酸脂質粒子の調製>

上記実施例において製造した化合物24、化合物30、化合物31、化合物50、化合物56、化合物69、化合物88、化合物89、化合物103、化合物112、化合物118、化合物119、および化合物134を、第一の脂質として使用した。

【0344】

また、比較用には、以下の構造を有する脂質(比較化合物C)を特許文献6に記載の方法で合成して使用した。

【0345】

10

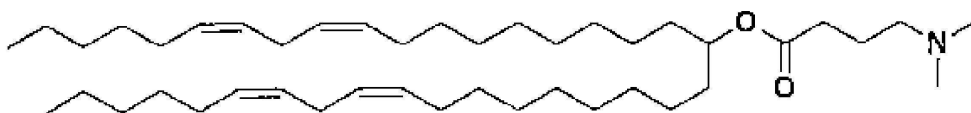
20

30

40

50

【化 2 2 7】



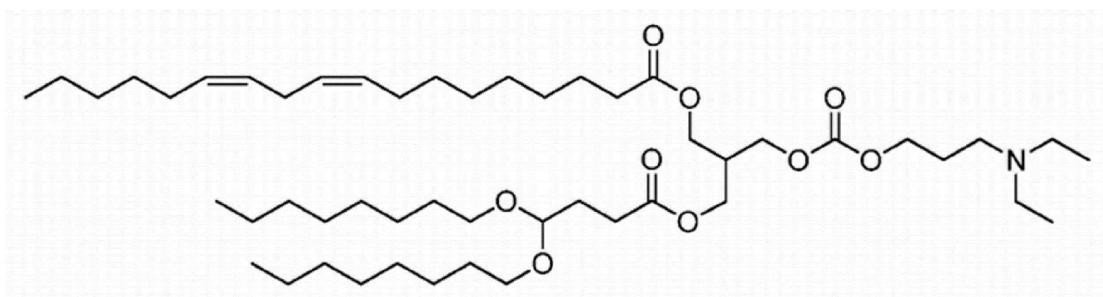
【 0 3 4 6】

さらに、比較用には、以下の構造を有する脂質（比較化合物 D）を、特許文献 3 に記載の方法で合成して使用した。

【 0 3 4 7】

WO 2 0 1 5 / 9 5 3 4 0 の実施例 1 3 の化合物の構造

【化 2 2 8】



【 0 3 4 8】

上記の第一の脂質、DSPC（1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）、製品名：COAT SOME MC-8080；NOF corporation）、コレステロール（製品名：Cholesterol HP；日本精化株式会社）、DMG-PEG2000（製品名：SUNBRIGHT（R）GM-020；NOF corporation）を、表 1 に記載のモル比で、総脂質濃度が 20 mmol/L となるようにエタノールに溶解させ、油相を得た。

【 0 3 4 9】

Molecular Therapy（2009）17、878 ページに記載の配列の si F V I I 5 mg を滅菌水 1 mL に溶解し、pH 4 の 10 mmol/L 酢酸バッファで核酸濃度が 19.7 μmol/L になるように希釈して水相を得た。続いて水相と油相の体積比が水相：油相 = 3：1 となるようにシリンジポンプを用いてマイクロミキサー（特許第 5 2 8 8 2 5 4 号公報を参照）で混合し、混合液をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で 2 倍希釈して核酸脂質粒子の分散物を得た。

【 0 3 5 0】

脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する比を表 1 に記載した。

混合時の全脂質に対する核酸の重量比も表 1 に記載した。

【 0 3 5 1】

10

20

30

40

50

【表 1】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)				第一の脂質 のモル数の ステロール 類のモル数 に対する比	全脂質に 対する核 酸の質量 比
		第 一 の 脂 質	リン脂質	コレステ ロール	PEG 脂質		
			DSPC		DME- PEG2000		
比較例 201	比較化合物C	50	10	38.5	1.5	1.299	6.7%
比較例 201	化合物24	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
比較例 203	化合物30	50	10	38.5	1.5	1.299	6.2%
比較例 204	化合物31	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
実施例 201	化合物24	50	0	48.5	1.5	1.031	7.2%
実施例 202	化合物30	50	0	48.5	1.5	1.031	7.1%
実施例 203	化合物31	50	0	48.5	1.5	1.031	7.1%
比較例 205	比較化合物C	50	10	38.5	1.5	1.299	6.7%
比較例 206	化合物50	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
実施例 204	化合物50	50	0	48.5	1.5	1.031	6.8%
実施例 205	化合物56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.7%
実施例 206	化合物88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
実施例 207	化合物89	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%
実施例 208	化合物103	50	0	48.5	1.5	1.031	6.2%
実施例 209	化合物112	50	0	48.5	1.5	1.031	6.8%
実施例 210	化合物118	50	0	48.5	1.5	1.031	5.5%
実施例 211	化合物119	50	0	48.5	1.5	1.031	6.0%
実施例 212	化合物69	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%
実施例 213	化合物88	40	0	58.5	1.5	0.684	6.8%
実施例 214	化合物88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
実施例 215	化合物88	40	0	59.5	0.5	0.672	7.0%
実施例 216	化合物88	50	0	48	2	1.042	6.2%
実施例 217	化合物89	45	0	53.5	1.5	0.841	6.9%
実施例 218	化合物56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.4%
実施例 219	化合物88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.1%

【0352】

<粒子径の測定>

脂質粒子の粒子径は、脂質粒子分散液について、原液のまま測定した。

測定結果を表2に示す。

【0353】

<siRNAの内包率の評価>

(総核酸濃度定量)

核酸を保持する脂質粒子60μLに、3mol/L酢酸ナトリウム水溶液30μLとグリコーゲン9μLを添加し、つづいてエタノール1.5mLを添加することで脂質を溶解し、核酸のみを沈殿させた。その後、遠心分離を行い、上清を除去した。15分以上風乾

させた後、水を加えて再溶解させ、ナノドロップNF1000 (Thermo Fisher Scientific) を用いて濃度測定することで、総核酸濃度を定量した。

【0354】

(外水相における核酸濃度の定量)

Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) を用い、プロトコルに従って定量した。まず、上述のキットに含まれる20×TEバッファーを水で希釈し、1×TEバッファーとした。なお、TEは、Tris/EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を示す。外水相の核酸のみを定量するため、核酸を保持する脂質粒子分散液を1×TEバッファーで10000倍に希釈した。

10

10000倍に希釈した脂質粒子分散液100μLを、96ウェルプレートに入れ、つづいて1×TEバッファーで2000倍に希釈したRiboGreen試薬(上記したQuant-iT Ribogreen RNA Assay Kitに含まれている試薬)100μLをサンプルに加え、プレートリーダーInfinite EF200 (TECAN) を用いて蛍光(励起波長: 485 nm、蛍光波長: 535 nm) を測定することで、外水相における核酸濃度を定量した。

【0355】

(内包率の算出)

上述の工程で得られた総核酸濃度および外水相での核酸濃度の定量結果を用いて、下記式に従って、核酸脂質粒子の核酸内包率を算出した。

20

核酸内包率(%) = (総核酸濃度 - 外水相における核酸濃度) ÷ 総核酸濃度 × 100

算出の結果を表2に示す。

【0356】

<Factor VII (FVII) タンパク測定>

Factor VII (FVII) タンパク測定は、Nature Biotechnology (2010) 28, 172-176に記載された方法に従った。C57BL6/Jマウスをランダムに群分け(n=3)した。<核酸脂質粒子の調製>において調製した核酸脂質粒子の分散液を0.1mg/kgになるように尾静脈投与した。また、比較用には同体積のPBSを尾静脈投与した。投与24時間後に後大静脈より採血を行い、血漿を得た。得られた血漿を用いてBiophen FVII assay kit (Aniara) を使用してFVIIタンパク量を定量した。

30

PBS投与群の各個体の血漿サンプル中のFVII量を100%として、各個体の血漿サンプル中のFVII量の相対比率を測定値とした。結果を表2に示す。

【0357】

40

50

【表 2】

	粒子径(nm)	内包率(%)	相対 FVII タンパク質量 (%)
比較例 201	6 5・9	74	30
比較例 201	6 8. 4	83	44
比較例 203	6 5. 9	82	35
比較例 204	7 3. 7	82	23
実施例 201	7 9. 1	81	18
実施例 202	7 6. 8	80	13
実施例 203	7 6. 8	74	10
比較例 205	6 6. 7	86	34
比較例 206	6 6. 2	82	23
実施例 204	7 3. 3	81	16
実施例 205	8 1. 9	64	1
実施例 206	7 7. 4	53	3
実施例 207	7 4. 5	64	5
実施例 208	7 3. 2	56	3
実施例 209	7 4. 6	74	4
実施例 210	8 1. 7	62	14
実施例 211	7 2. 5	65	4
実施例 212	7 5. 8	71	3
実施例 213	7 0. 7	93	5
実施例 214	7 2. 8	90	2
実施例 215	1 5 1. 1	47	16
実施例 216	6 9. 7	89	3
実施例 217	7 4. 3	93	9
実施例 218	8 6. 2	93	1
実施例 219	7 9. 5	86	4

【0358】

比較例の核酸脂質組成物と比べて、本発明の核酸脂質組成物は、強い F V I I 抑制活性を示し、優れた核酸送達効果を示した。

【0359】

試験例 2：薬物動態（P K）データ（肝臓集積）の測定

<核酸脂質粒子の調製>

上記実施例において製造した化合物 5 6、化合物 8 8、および化合物 8 9 を、第一の脂質として使用した。試験例 1 の<核酸脂質粒子の調製>と同様にして、表 3 に記載の核酸脂質粒子の分散物を得た。

【0360】

脂質組成物中の第一の脂質のモル数の、脂質組成物中のステロール類のモル数に対する

比を表 3 に記載した。

混合時の全脂質に対する核酸の重量比も表 3 に記載した。

【表 3】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)				第一の脂質 のモル数の ステロール 類のモル数 に対する比	全脂質に 対する核 酸の質量 比
		第一の 脂質	リン脂質	コレステ ロール	PEG 脂質		
			DSPC		DME-PEG2000		
比較例 301	化合物56	50	10	38.5	1.5	1.299	5.4%
実施例 301	化合物56	50	0	48.5	1.5	1.031	5.7%
比較例 302	化合物88	50	10	38.5	1.5	1.299	5.9%
実施例 302	化合物88	50	0	48.5	1.5	1.031	6.3%
比較例 303	化合物89	50	10	38.5	1.5	1.299	6.3%
実施例 303	化合物89	50	0	48.5	1.5	1.031	6.7%

10

【0361】

<粒子径の測定>

脂質粒子の粒子径は、試験例 1 と同様に行った、
測定結果を表 4 に示す。

20

【0362】

<siRNA の内包率の評価>

siRNA の内包率の評価は、試験例 1 と同様に行った。
算出の結果を表 4 に示す。

【0363】

<肝臓集積の測定>

C57BL/6J マウスに<核酸脂質粒子の調製>において調製した核酸脂質粒子の分散液を 0.1 mg/kg になるように尾静脈投与した。投与 24 時間後に肝臓を摘出し、液体窒素で急速凍結した後、マルチビーズショッカーで凍結粉碎した。氷上で融解後、0.25% Triton-PBS を添加し、肝臓ホモジネートを得た。得られた肝臓ホモジネートを Taqman MicroRNA Reverse Transcription kit (Applied Biosystems, 4366597)、Factor VII 逆転写プライマー (Applied Biosystems) を使用して逆転写した。逆転写したサンプルを Taqman MGB 遺伝子発現キット (Applied Biosystems, 4324036)、Taqman Universal PCR Master Mix, No AmpErase UNG (Applied Biosystems, 4364341) を使用して Real-time PCR により定量した。

30

測定の結果を表 4 に示す。

40

【0364】

50

【表 4】

	粒子径(nm)	内包率(%)	肝臓集積
比較例 301	72.0	65	5.2
実施例 301	81.9	64	6.3
比較例 302	77.6	44	5.7
実施例 302	77.4	53	9.0
比較例 303	74.5	61	3.5
実施例 303	74.5	64	3.9

10

【0365】

比較例の核酸脂質組成物と比べて、本発明の核酸脂質組成物は、肝臓に強く集積することが示された。

【0366】

試験例 3：mRNA 内包脂質粒子の調製とマウスにおけるレポータータンパク発現率の測定
＜EPO mRNA 内包脂質粒子の調製＞

表 5 に記載の化合物、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(製品名：COATSOME (R) MC-8080; NOF corporation)、L- α -ジオレオイル ホスファチジルエタノールアミン(製品名：COATSOME (R) MC-8181; NOF corporation)、コレステロール(製品名：Cholesterol HP; 日本精化株式会社)、1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-(メチルポリオキシエチレン2000)(以下、DMG-PEG2000)(製品名：SUNBRIGHT (R) GM-020; NOF corporation)を、表 5 に記載のモル比で、総脂質濃度が20mmol/Lとなるようにエタノールに溶解させ、油相を得た。

20

【0367】

EPO mRNA(製品名：CleanCap EPO mRNA (5moU); Trilink)をpH4の50mmol/Lクエン酸バッファーで、総脂質濃度のmRNA濃度に対する重量比が約16:1~64:1になるように希釈して水相を得た。つづいて水相と油相の体積比が水相：油相=3:1となるようにNanoAssembler (Precision NanoSystems)を使用して混合し、混合液をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で1.5倍希釈してmRNA脂質粒子の分散液を得た。この分散液を10%スクロース水溶液にて透析カセット(Slide-A-Lyzer G2, MWCO: 10kD, Thermo Fisher Scientific)を用いて透析することによりエタノールの除去を行い、EPO mRNA内包脂質粒子を得た。

30

【0368】

＜FLuc mRNA 内包脂質粒子の調製＞

表 6 に記載の化合物、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(製品名：COATSOME (R) MC-8080; NOF corporation)、L- α -ジオレオイル ホスファチジルエタノールアミン(製品名：COATSOME (R) MC-8181; NOF corporation)、コレステロール(製品名：Cholesterol HP; 日本精化株式会社)、1,2-ジミリスチル-rac-グリセロ-3-(メチルポリオキシエチレン2000)(以下、DMG-PEG2000)(製品名：SUNBRIGHT (R) GM-020; NOF corporation)を、表 6 に記載のモル比で、総脂質濃度が20mmol/Lとなるようにエタノールに溶解させ、油相を得た。

40

【0369】

FLuc mRNA(製品名：CleanCap FLuc mRNA (5moU); Trilink)をpH4の50mmol/Lクエン酸バッファーで、総脂質濃度のmRNA

50

A濃度に対する重量比が約19：1～64：1になるように希釈して水相を得た。つづいて水相と油相の体積比が水相：油相＝3：1となるようにNanoAssembler（Precision NanoSystems）を使用して混合し、混合液をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で1.5倍希釈してmRNA脂質粒子の分散液を得た。この分散液を10％スクロース水溶液にて透析カセット（Slide-A-Lyzer G2，MWCO：10kD，Thermo Fisher Scientific）を用いて透析することによりエタノールの除去を行い、FLuc mRNA内包脂質粒子を得た。

【0370】

【表5】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)					第一の脂質 のモル数の ステロール 類のモル数 に対する比	全脂質に 対する核 酸の質量 比
		第一の 脂質	リン脂質		コレステ ロール	PEG 脂 質		
			DSPC	DOPE				
比較例 401	比較化合物D	45	9		44	2	1. 023	5. 3%
実施例 401	化合物88	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
実施例 402	化合物56	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
比較例 402	化合物88	50	45		3. 5	1. 5	14. 286	3. 1%
実施例 403	化合物88	35		30	33. 5	1. 5	1. 045	1. 6%
実施例 404	化合物88	25		10	63. 5	1. 5	0. 394	3. 1%
比較例 403	化合物88	50		45	3. 5	1. 5	14. 286	6. 3%
比較例 404	化合物88	50	10		38. 5	1. 5	1. 299	1. 6%
実施例 405	化合物88	35		30	33. 5	1. 5	1. 045	1. 6%
実施例 406	化合物88	35		10	53. 5	1. 5	0. 654	3. 1%
実施例 407	化合物88	35	0		63. 5	1. 5	0. 551	3. 1%
実施例 408	化合物56	35		30	33. 5	1. 5	1. 045	1. 6%
実施例 409	化合物56	35		10	53. 5	1. 5	0. 654	3. 1%
実施例 410	化合物91	35		10	53. 5	1. 5	0. 654	3. 1%
実施例 411	化合物93	35		10	53. 5	1. 5	0. 654	3. 1%
実施例 412	化合物134	35		10	53. 5	1. 5	0. 654	3. 1%
実施例 413	化合物134	35	0		63. 5	1. 5	0. 551	3. 1%
比較例 405	比較化合物D	45	9		44	2	1. 023	5. 3%
実施例 414	化合物88	35	0		63. 5	1. 5	0. 551	3. 1%
実施例 415	化合物88	35		5	58. 5	1. 5	0. 598	3. 1%

【0371】

10

20

30

40

50

【表 6】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)					第一の脂質 のモル数の ステロール 類のモル数 に対する比	全脂質に 対する核 酸の質量 比
		第一の 脂質	リン脂質		コレステ ロール	PEG 脂 質		
			DSPC	DOPE				
実施例 501	化合物56	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
実施例 502	化合物88	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
比較例 501	比較化合物D	45	9		44	2	1. 023	5. 3%
実施例 503	化合物56	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
実施例 504	化合物56	35		30	33. 5	1. 5	1. 045	1. 6%
実施例 505	化合物56	35		30	32. 5	2. 5	1. 077	1. 6%
実施例 506	化合物56	35		30	31. 5	3. 5	1. 111	1. 6%
実施例 507	化合物88	35		30	34. 5	0. 5	1. 014	1. 6%
実施例 508	化合物88	35		30	33. 5	1. 5	1. 045	1. 6%
比較例 502	比較化合物D	45	9		44	2	1. 023	5. 3%

【0372】

<粒子径の測定>

mRNA 内包脂質粒子の粒子径は、脂質粒子分散液について、ゼータ電位・粒径測定システム ELS-Z2（大塚電子）を用いて、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で10倍希釈し、測定した。結果を表7及び表8に示す。

【0373】

<mRNAの内包率の評価>

（総mRNA濃度定量）

mRNAを保持する脂質粒子30～60μLに、3mol/L酢酸ナトリウム水溶液15～30μLとグリコーゲン4.5～9μLを添加し、つづいてエタノール0.75～1.5mLを添加することで脂質を溶解し、mRNAのみを沈殿させた。その後、遠心分離を行い、上清を除去した。15分以上風乾させた後、水を加えて再溶解させ、ナノドロップNF1000（Thermo Fisher Scientific）を用いて濃度測定することで、総mRNA濃度を定量した。

【0374】

（外水相におけるmRNA濃度の定量）

Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit（Thermo Fisher Scientific）を用い、プロトコルに従って定量した。まず、上述のキットに含まれる20×TEバッファーを水で希釈し、1×TEバッファーとした。なお、TEは、Tris/EDTA（エチレンジアミン四酢酸）を示す。外水相のmRNAのみを定量するため、mRNAを保持する脂質粒子分散液を1×TEバッファーで10000倍に希釈した。10000倍に希釈した脂質粒子分散液100μLを、96ウェルプレートに入れ、つづいて1×TEバッファーで2000倍に希釈したRiboGreen試薬（上記したQuant-iT RiboGreen RNA Assay Kitに含まれている試薬）100μLをサンプルに加え、プレートリーダーInfinite F200（TECAN）を用いて蛍光（励起波長：485nm、蛍光波長：535nm）を測定することで、外水相におけるmRNA濃度を定量した。

【0375】

(内包率の算出)

上述の工程で得られた総mRNA濃度および外水相でのmRNA濃度の定量結果を用いて、下記式に従って、mRNA脂質粒子のmRNA内包率を算出した。結果を表7及び表8に示す。

$$\text{mRNA内包率}(\%) = (\text{総mRNA濃度} - \text{外水相におけるmRNA濃度}) \div \text{総mRNA濃度} \times 100$$

【0376】

<EPO酵素活性測定>

C57BL/6Jマウスに上記<EPO mRNA内包脂質粒子の調製>において調製したmRNA脂質粒子の分散液をmRNA投与量として0.1mg/kgになるように静脈投与した。投与20～24時間後に後大静脈より採血を行い、血漿を得た。得られた血漿を用いてab119522 Erythropoietin (EPO) Human Elisa Kit (Abcam) を使用してヒトEPO酵素活性を定量した。

結果を表7に示す。

【0377】

<Luciferase発光測定>

C57BL/6Jマウスに、上記<FLuc mRNA内包脂質粒子の調製>において調製したmRNA脂質粒子の分散液を0.1mg/kgになるように尾静脈投与した。投与5時間後に150mg/kgのD-ルシフェリンカリウム(富士フイルム和光純薬)を腹腔内投与し、放血による安楽死処置後、肝臓を採取した。IVIS Imaging System (PerkinElmer) を用いてその発光強度を定量した。

結果を表8に示す。表8におけるLuciferase[P/S]は、Photons/sec(光の強さ)を示す。

【0378】

10

20

30

40

50

【表 7】

	粒子径 (nm)	内包率 (%)	EPO [mU/mL]
比較例 401	6 5 . 0	86	1 100
実施例 401	1 2 6 . 0	91	62717
実施例 402	1 0 8 . 0	93	39146
比較例 402	1 3 2 . 5	86	-
実施例 403	6 9 . 0	90	3812
実施例 404	8 5 . 9	91	11202
比較例 403	1 1 1 . 3	90	-
比較例 404	1 8 6 . 7	100	369
実施例 405	7 0 . 9	100	6222
実施例 406	7 8 . 0	100	29879
実施例 407	1 3 4 . 0	100	64968
実施例 408	6 7 . 7	93	31451
実施例 409	5 9 . 9	91	25468
実施例 410	6 4 . 4	93	4455
実施例 411	8 4 . 1	95	2378
実施例 412	7 9 . 1	91	3863
実施例 413	8 6 . 8	98	21632
比較例 405	6 0 . 3	77	852
実施例 414	9 8 . 8	97	40213
実施例 415	1 0 1 . 5	96	19728

10

20

30

【 0 3 7 9 】

【表 8】

	粒子径 (nm)	内包率 (%)	Luciferase[P/S]
実施例 501	1 1 1 . 9	57	3 . 8 . E+09
実施例 502	1 3 9 . 3	73	1 . 3 . E+09
比較例 501	5 6 . 6	91	1 . 0 . E+08
実施例 503	1 1 6 . 7	82	2 . 9 . E+09
実施例 504	7 4 . 8	85	4 . 4 . E+09
実施例 505	5 9 . 3	81	9 . 0 . E+08
実施例 506	5 3 . 3	75	9 . 1 . E+08
実施例 507	1 3 4 . 4	91	2 . 9 . E+09
実施例 508	8 2 . 9	89	1 . 4 . E+09
比較例 502	1 3 9 . 2	76	6 . 9 . E+08

40

【 0 3 8 0 】

50

比較例の核酸脂質組成物と比べて、本発明の核酸脂質組成物は、レポータータンパク発現率の抑制活性が強いことが示された。

【0381】

試験例4：mRNA内包脂質粒子の調製とマウスにおけるレポータータンパク発現率の測定<核酸脂質粒子の調製>

上記実施例において製造した化合物107、129、135を、第一の脂質として使用した。

【0382】

<EPO mRNA内包脂質粒子の調製>

表9に記載の化合物、1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(製品名：COATSOME(R)MC-8080；NOF corporation)、1，2-ジオレオイル ホスファチジルエタノールアミン(製品名：COATSOME(R)ME-8181；NOF corporation)、コレステロール(製品名：Cholesterol HP；日本精化株式会社)、1，2-ジミリスティル-rac-グリセロ-3-(メチルポリオキシエチレン2000)(以下、DMG-PEG2000)(製品名：SUNBRIGHT(R)GM-020；NOF corporation)を、表10に記載のモル比で、総脂質濃度が12.5mmol/Lとなるようにエタノールに溶解させ、油相を得た。

【0383】

EPO mRNA(製品名：CleanCap EPO mRNA(5moU)；Tri Link)をpH4の50mmol/Lクエン酸バッファーで、油相との混合後に総脂質とmRNAの重量比が約16：1～64：1になるように、mRNAをCAバッファーに溶解して水相を得た。つづいて水相と油相の体積比が水相：油相=3：1となるようにNanoAssembler(Precision NanoSystems)を使用して混合し、混合液をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で1.5倍希釈してmRNA脂質粒子の分散液を得た。この分散液を8%スクロースを含む20mMトリス緩衝液に対して透析カセット(Slide-A-Lyzer G2，MWCO：10kD，Thermo Fisher Scientific)を用いて透析することによりエタノールの除去を行い、EPO mRNA内包脂質粒子を得た。

【0384】

【表9】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)					第一の脂質のモル数のステロール類のモル数に対する比	全脂質に対する核酸の質量比
		第一の脂質	リン脂質		コレステロール	PEG 脂質		
			DSPC	DOPE		DME-PEG2000		
比較例 601	比較化合物D	45	9		44	2	1.023	5.3%
実施例 601	化合物107	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例 602	化合物129	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例 603	化合物135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%

【0385】

<FLuc mRNA内包脂質粒子の調製>

表10に記載の化合物、1，2-ジオレオイル ホスファチジルエタノールアミン(製品名：COATSOME(R)ME-8181；NOF corporation)、1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(以下、DOPC)(製品名：COATSOME(R)MC-8181；NOF corporation)、コレステロール(製品名：Cholesterol HP；日本精化株式会社)、1，2-ジミリスティル

－rac－グリセロ－3－（メチルポリオキシエチレン2000）（以下、DMG－PEG2000）（製品名：SUNBRIGHT（R）GM－020；NOF corporation）を、表10に記載のモル比で、総脂質濃度が12.5mmol/Lとなるようにエタノールに溶解させ、油相を得た。

【0386】

FLuc mRNA（製品名：CleanCap FLuc mRNA；TriLink）をpH4の50mmol/Lクエン酸バッファーで、油相との混合後に総脂質とmRNAの重量比が約16：1～64：1になるように、mRNAをCAバッファーに溶解して水相を得た。つづいて水相と油相の体積比が水相：油相＝3：1となるようにNanoAssembler（Precision NanoSystems）を使用して混合し、混合液をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で1.5倍希釈してmRNA脂質粒子の分散液を得た。この分散液を8%スクロースを含む20mMトリス緩衝液に対して透析カセット（Slide-A-Lyzer G2, MWCO：10kD, Thermo Fisher Scientific）を用いて透析することによりエタノールの除去を行い、FLuc mRNA内包脂質粒子を得た。

【0387】

【表10】

	第一の脂質	脂質組成比(モル%)					第一の脂質のモル数のステロール類のモル数に対する比	全脂質に対する核酸の質量比
		第一の脂質	リン脂質		コレステロール	PEG 脂質		
			DOPE	DOPC		DME-P EG2000		
実施例604	化合物107	45	10		43.5	1.5	1.034	1.6%
実施例605	化合物107	45	10		43.5	1.5	1.034	5.0%
実施例606	化合物135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例607	化合物135	45			53.5	1.5	0.928	3.1%
実施例608	化合物88	45	10		43.5	1.5	1.034	1.6%
実施例609	化合物88	40	10		48.5	1.5	0.825	1.6%
実施例610	化合物107	45	10		43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例611	化合物107	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例612	化合物107	45			53.5	1.5	0.841	3.1%
実施例613	化合物135	45	10		43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例614	化合物135	40	10		48.5	1.5	1.034	3.1%
実施例615	化合物135	45		10	43.5	1.5	1.034	3.1%
実施例616	化合物135	45	10		43.5	1.5	1.034	5.0%
実施例617	化合物135	40	10		48.5	1.5	1.034	5.0%
実施例618	化合物135	45		10	43.5	1.5	1.034	5.0%

【0388】

<粒子径の測定>

mRNA内包脂質粒子の粒子径は、脂質粒子分散液について、ゼータ電位・粒径測定システムELS-Z2（大塚電子）を用いて、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で5倍希釈し、測定した。結果を表11及び表12に示す。

【0389】

<mRNAの内包率の評価>

（総mRNA濃度定量）

mRNAおよびmRNAを内包する脂質粒子100μLに、メタノール900μL添加することで脂質を溶解し、吸光度計（Thermo Fisher Scientific）を用いて260nmの吸光度を測定することにより、総mRNA濃度を定量した。

【0390】

（外水相におけるmRNA濃度の定量）

Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit（Thermo Fisher Scientific）を用い、プロトコルに従って定量した。まず、上述のキットに含まれる20×TEバッファーを水で希釈し、1×TEバッファーとした。なお、TEは、Tris／EDTA（エチレンジアミン四酢酸）を示す。外水相のmRNAのみを定量するため、mRNAを保持する脂質粒子分散液を1×TEバッファーで50倍に希釈した。50倍に希釈した脂質粒子分散液100μLを、96ウェルプレートに入れ、つづいて1×TEバッファーで2000倍に希釈したRiboGreen試薬（上記したQuant-iT RiboGreen RNA Assay Kitに含まれている試薬）100μLをサンプルに加え、プレートリーダーInfinite F200（TECAN）を用いて蛍光（励起波長：485nm、蛍光波長：535nm）を測定することで、外水相におけるmRNA濃度を定量した。

【0391】

（内包率の算出）

上述の工程で得られた総mRNA濃度および外水相でのmRNA濃度の定量結果を用いて、下記式に従って、mRNA脂質粒子のmRNA内包率を算出した。結果を表11及び表12に示す。

mRNA内包率（％）＝（総mRNA濃度－外水相におけるmRNA濃度）÷総mRNA濃度×100

【0392】

<EPO酵素活性測定>

ICRマウスに上記<EPO mRNA内包脂質粒子の調製>において調製したmRNA脂質粒子の分散液をmRNA投与量として0.1mg/kgになるように静脈投与した。投与6時間後に後大静脈より採血を行い、血漿を得た。得られた血漿を用いてab119522 Erythropoietin（EPO）Human Elisa Kit（Abcam）を使用してヒトEPO酵素活性を定量した。

結果を表11に示す。

【0393】

【表11】

	粒子径(nm)	内包率(%)	EPO [mU/mL]
比較例 601	97.6	93.2	1.02. E+05
実施例 601	88.9	98.1	2.69. E+05
実施例 602	90.2	99.5	2.53. E+05
実施例 603	82.5	99.6	6.49. E+05
実施例 604	109.6	99.7	6.10. E+05
実施例 605	90.8	99.6	3.90. E+05
実施例 606	118.3	99.3	4.17. E+05
実施例 607	106.2	97.5	5.30. E+05

【0394】

比較例の核酸脂質組成物と比べて、本発明の核酸脂質組成物は、レポータータンパク発現率が高いことが示された。

【0395】

<Luciferase発光測定>

ICRマウスに、上記<FLuc mRNA内包脂質粒子の調製>において調製したmRNA脂質粒子の分散液をmRNA投与量として1 μ gになるように背側側より大腿直筋内に単回投与した。投与5時間50後に150mg/kgのD-ルシフェリンカリウム（富士フィルム和光純薬）を腹腔内投与し、イソフルランガス麻酔下、投与6時間後に伏臥位でのIVIS Imaging System（PerkinElmer）を用いて発光を測定した。投与した側の下肢がすべて入るようにROIを設定し、Living Image Software（PerkinElmer）にて発光量（Photone/Sec）を定量した。

結果を表12に示す。

【0396】

【表12】

	粒子径(nm)	内包率(%)	Total flux (p/s)
実施例608	83.9	100	3.79E+08
実施例609	83.5	100	4.60E+08
実施例610	82.9	100	1.69E+09
実施例611	126.4	98.8	1.08E+09
実施例612	114.8	97.5	1.50E+09
実施例613	85.9	99.7	7.74.E+08
実施例614	83.7	99.4	8.62.E+08
実施例615	148.6	98.5	7.03.E+08
実施例616	93.6	98.8	1.21.E+09
実施例617	86.6	98.4	1.08.E+09
実施例618	148.3	97.6	3.96.E+08

【0397】

比較例の核酸脂質組成物と比べて、本発明の核酸脂質組成物は、良好な発光を示した。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/127(2006.01)	A 6 1 K	9/127

神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内

(72)発明者 田名部 真太郎

神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内

(72)発明者 山本 雅彦

神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 3 4 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 3 4 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 7 7 5 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 4 8 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)