(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-509605
(P2025-509605A)
(43)公表日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 207/46	*(2006.01)*	C07D	207/46	4C057
C07H 19/10	*(2006.01)*	C07H	19/10	CSP 4C076
A61K 47/54	*(2017.01)*	A61K	47/54	4C084
C07H 11/04	*(2006.01)*	C07H	11/04	4C086
C07D 513/08	*(2006.01)*	C07D	513/08	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全133頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-554856(P2024-554856)
(86)(22)出願日　令和5年3月15日(2023.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月11日(2024.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/052532
(87)国際公開番号　WO2023/175536
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　63/320,689
(32)優先日　令和4年3月16日(2022.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100181168
最終頁に続く

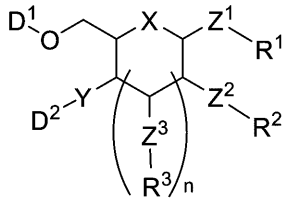
(54)【発明の名称】　ＲＮＡの治療的送達のための脂質モノマー

(57)【要約】
１つ以上の親油性部分を含有し、１つ以上の親油性モノマーを調製するために使用することができる化合物が本明細書で提供される。オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの鎖上の１つ以上の位置にコンジュゲートすることができる親油性モノマー、及び少なくとも１つの当該親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチドも本明細書で提供される。

10

20

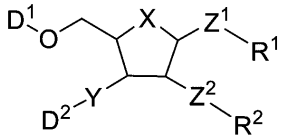
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物であって、
【化１】



（Ｉ）

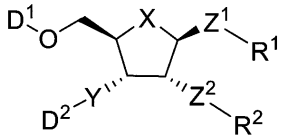
ここで、
Ｘは、Ｏ又はＳであり、
Ｙは、Ｏ又はＮＲ^{a}であり、
Ｄ^{1}は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、
Ｄ^{2}は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、
又は、Ｄ^{1}及びＤ^{2}は一緒になって、それらが結合している酸素及びＹの両方の保護基を形成し、
Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、及びＺ^{3}は、それぞれ独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$又は＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、又は－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒであり、ただし、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}の少なくとも１つは、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒであり、
Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンであり、
Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$ＮＲ^{b}－であり、＊は、Ｘを含有する前記環に向かう方向を指し、
Ｒ^{a}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{b}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒの各例は、独立して、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルキル又はＣ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、
ｘは、１又は２であり、
ｎは、０又は１であり、
ｍが、０、１、又は２である、化合物、
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
Ｘは、Ｏである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｘは、Ｓである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】
Ｙは、Ｏである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｙは、ＮＨである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Z^1、Z^2、及びZ^3は、それぞれ独立して、－Ｏ－、－ＮＨ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
Z^1、Z^2、及びZ^3は、すべて－Ｏ－である、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
式（Ｉ－Ａ）の化合物である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、
【化２】



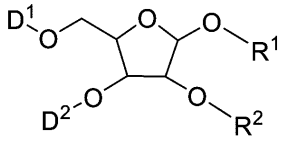
（Ｉ－Ａ）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項９】
式（Ｉ－Ａ－１）の化合物である、請求項８に記載の化合物、
【化３】



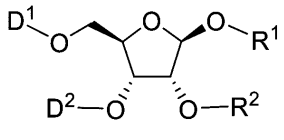
（Ｉ－Ａ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１０】
式（ＩＩ－Ａ）の化合物である、請求項８に記載の化合物、
【化４】



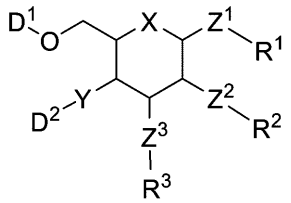
（ＩＩ－Ａ）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１１】
式（ＩＩ－Ａ－１）の化合物である、請求項１０に記載の化合物、
【化５】



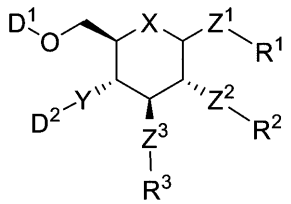
（ＩＩ－Ａ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１２】
R^1は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^2は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、請求項８～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである、請求項８～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである、請求項８～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒは、－Ｒである、請求項８～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒは、－（Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキレン）－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒである、請求項８～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
式（Ｉ－Ｂ）の化合物である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、
【化６】



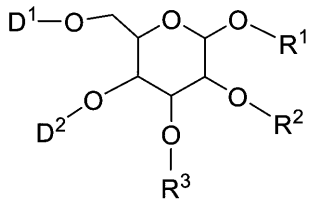
（Ｉ－Ｂ）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１８】
式（Ｉ－Ｂ－１）の化合物である、請求項１７に記載の化合物、
【化７】



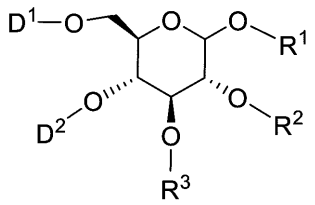
（Ｉ－Ｂ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項１９】
式（ＩＩ－Ｂ）の化合物である、請求項１７に記載の化合物、
【化８】



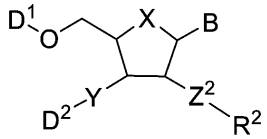
（ＩＩ－Ｂ）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２０】
式（ＩＩ－Ｂ－１）の化合物である、請求項１９に記載の化合物、
【化９】



（ＩＩ－Ｂ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項２１】
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^3は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
R^1及びR^3は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^2は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
R^2及びR^3は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項１７～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒは、－Ｒである、請求項１７～２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒは、－（C_2～C_3アルキレン）－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒである、請求項１７～２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
式（ＩＩＩ）の化合物であって、
【化１０】



（ＩＩＩ）

ここで、
Ｂは、修飾又は非修飾核酸塩基であり、
Ｘは、Ｏ又はＳであり、
Ｙは、Ｏ又はNR^aであり、
D^1は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、
D^2は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、
又は、D^1及びD^2は一緒になって、それらが結合している酸素及びＹの両方の保護基を形成し、
Z^2は、－Ｏ－、$-NR^a-$、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－NR^aＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－NR^aＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）NR^b－、＊－NR^aＣ（

＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、

Ｒ^{2}は、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒであり、

Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン又はＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンであり、

Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$ＮＲ^{b}－であり、＊は、Ｘを含有する前記環に向かう方向を指し、

Ｒ^{a}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｒ^{b}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルキル又はＣ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、

ｘは、１又は２であり、

ｍが、０、１、又は２であり、

ただし、ＸがＯであり、ＹがＯであり、Ｚ^{2}が－Ｏ－である場合、

（ｉ）Ｒは、－Ｌ”－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－Ｒ”で置換されており、ここで、

Ｌ”は、非存在、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$ＮＲ^{b}－であり、＊は、Ｒに向かう方向を指し、

Ｒ’’は、単環式、縮合、架橋、又はスピロ環部分であり、前記環部分は、１つ以上のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソ、又はフェニルで任意選択で置換されており、前記アルキル又はフェニルは、１つ以上のハロゲン、フェニル、又はフェノキシで任意選択で置換されており、前記フェニル又はフェノキシは、１つ以上のハロゲン又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されており、

（ｉｉ）Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、

（ｉｉｉ）ｍは、１又は２であり、Ｌは－Ｏ－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－であり、又は

（ｉｖ）ｍは１又は２であり、少なくとも１つのＧは、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである、化合物、

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項２７】

Ｘは、Ｏである、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

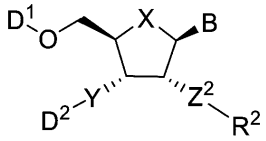
Ｘは、Ｓである、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２９】

Ｙは、Ｏである、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の化合物。

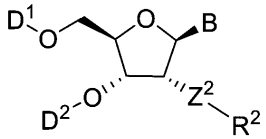
【請求項３０】

Ｙは、ＮＨである、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
式（ＩＩＩ－Ａ）の化合物である、請求項２６～３０のいずれか一項に記載の化合物、
【化１１】



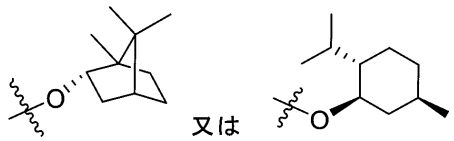
（ＩＩＩ－Ａ）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項３２】
式（ＩＩＩ－Ａ－１）の化合物である、請求項３１に記載の化合物、
【化１２】



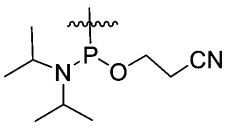
（ＩＩＩ－Ａ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【請求項３３】
Z^2は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｓ－である、請求項２６～３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
ＸがＯであり、ＹがＯであり、Z^2が－Ｏ－である場合、ｍは、０であり、Ｒは、－Ｌ”－（CH_2）$_{0-3}$－Ｒ”で置換されている、請求項２６～３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｒは、アダマンチルで置換されている、請求項３４に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｒは、
【化１３】

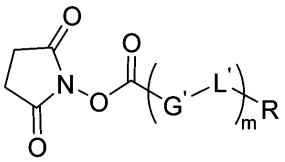


で置換されている、請求項３４に記載の化合物。
【請求項３７】
ＸがＯであり、ＹがＯであり、Z^2が－Ｏ－である場合、R^2は、－（C_2～C_6アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒ又は－（C_2～C_6アルキレン）－Ｏ－Ｒである、請求項２６～３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｂは、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、又はウラシル（Ｕ）である、請求項２６～３７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
D^1は、ヒドロキシル保護基である、請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４０】
D^1は、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（ＤＭＴｒ）である、請求項３９に記

載の化合物。
【請求項４１】
Ｄ^{2}は、反応性リン基である、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｄ^{2}は、
【化１４】

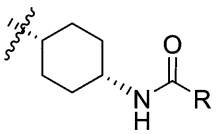


である、請求項４１に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｄ^{1}は、Ｈであり、Ｄ^{2}は、Ｈである、請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
式（ＩＶ）の化合物であって、
【化１５】



（ＩＶ）

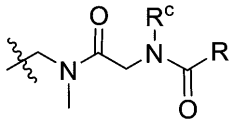
ここで、
Ｇ’の各例は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン又はＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキレンであり、
Ｌ’の各例は、独立して、＊－ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）－であり、＊は、ピロリジン－２，５－ジオン環に向かう方向を指し、
Ｒ^{c}の各例は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{32}$アルキル、又はＣ$_{2}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、
Ｒは、Ｃ$_{4}$～Ｃ$_{32}$アルキル又はＣ$_{4}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、
ｍが、０、１、又は２である、化合物、
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項４５】
ｍは、０である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４６】
ｍは、１である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４７】
－（Ｇ’－Ｌ’$_{m}$）－Ｒは、
【化１６】



である、請求項４６に記載の化合物。
【請求項４８】
ｍは、２である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４９】

－（Ｇ’－Ｌ’$_m$－Ｒは、

【化１７】



である、請求項４８に記載の化合物。

【請求項５０】

Ｒは、Ｃ$_{14}$～Ｃ$_{18}$アルキルである、請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５１】

Ｒは、置換されていない、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

Ｒは、－Ｌ”－（ＣＨ$_2$）$_{0-3}$－Ｒ”で置換されており、ここで、

Ｌ”は、非存在、－Ｏ－、－ＮＲ^a－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_x$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_x$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_x$ＮＲ^b－であり、＊は、Ｒに向かう方向を指し、

Ｒ^{a}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{b}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

ｘは、１又は２であり、

Ｒ’’は、単環式、縮合、架橋、又はスピロ環部分であり、前記環部分は、１つ以上のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、又はフェニルで任意選択で置換されており、前記アルキル又はフェニルは、１つ以上のハロゲン、フェニル、又はフェノキシで任意選択で置換されており、前記フェニル又はフェノキシは、１つ以上のハロゲン又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されている、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５３】

前記環部分は、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルである、請求項５２に記載の化合物。

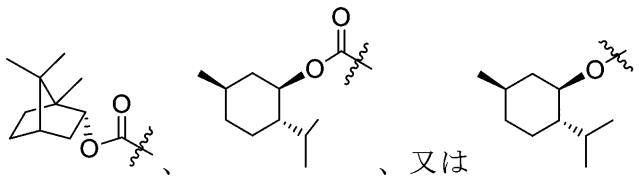
【請求項５４】

前記環部分は、Ｏ、Ｎ、及びＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有する４～１０員ヘテロシクリルである、請求項５２に記載の化合物。

【請求項５５】

Ｒは、

【化１８】



で置換されている、請求項５２に記載の化合物。

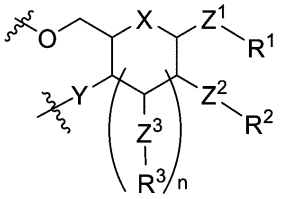
【請求項５６】

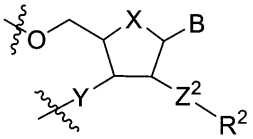
Ｒは、末端位置で置換されている、請求項５２～５５のいずれか一項に記載の化合物。

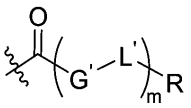
【請求項５７】

表１の化合物、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項５８】
以下の式の少なくとも１つの親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチドであって、
【化１９】

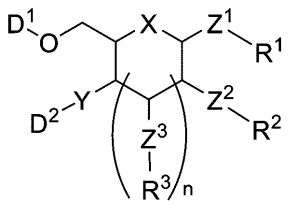

（Ｖ）、


（ＶＩＩ）、又は


（ＶＩＩＩ）、

Ｘ、Ｙ、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｂ、Ｇ’、Ｌ’、Ｒ、ｎ、及びｍは、請求項１～５７のいずれか一項に定義された通りである、オリゴヌクレオチド。
【請求項５９】
前記オリゴヌクレオチドは、アンチセンス、アンタゴミール、マイクロＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、プレマイクロＲＮＡ、アンチミール、リボザイム、ＲＮＡ活性化因子、Ｕ１アダプター、免疫刺激因子、又はアプタマーである、請求項５８に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６０】
前記オリゴヌクレオチドは、
標的遺伝子に相補的なアンチセンス鎖と、
前記アンチセンス鎖に相補的であるセンス鎖と、を含むｓｉＲＮＡである、請求項５９に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６１】
前記親油性モノマーは、前記アンチセンス鎖又は前記センス鎖のいずれかに存在する、請求項６０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６２】
前記親油性モノマーは、センス鎖に存在する、請求項６０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６３】
前記親油性モノマーは、前記センス鎖又はアンチセンス鎖の３’末端又は５’末端にコンジュゲートされる、請求項６０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６４】
前記親油性モノマーは、前記センス鎖又は前記アンチセンス鎖の内部位置に位置する、請求項６０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６５】
前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖は、それぞれ、１５～３０ヌクレオチド長である、請求項６０～６４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６６】
前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖は、それぞれ、１５～２５ヌクレオチド長である、請求項６５に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６７】
前記センス鎖及び前記アンチセンス鎖は、それぞれ、２１～２３ヌクレオチド長である、請求項６６に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６８】
標的化リガンドを更に含む、請求項６０～６７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６９】
表２の少なくとも１つの親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチド、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項７０】
オリゴヌクレオチドを細胞に送達する方法であって、請求項５８～６９のいずれか一項

に記載のオリゴヌクレオチドを前記細胞に投与することを含む、方法。
【請求項７１】
前記投与が、同一であるが前記親油性モノマーを含まないオリゴヌクレオチドの送達と比較して、前記細胞に送達される前記オリゴヌクレオチドの量の増加をもたらす、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
送達される前記オリゴヌクレオチドの量の増加が、前記オリゴヌクレオチドの治療活性の増加によって決定される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
細胞における標的遺伝子の発現を減少させる方法であって、前記細胞を請求項５８～６９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと接触させることを含む、方法。
【請求項７４】
対象における標的遺伝子の発現を減少させる方法であって、請求項５８～６９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
肝臓を越えた治療用ＲＮＡの効率的な送達は、その臨床的有用性を妨げる根本的な障害である。コンジュゲート媒介送達は、ｓｉＲＮＡの臨床的に優勢な送達パラダイムとして浮上しつつある。脂質は、脂質コンジュゲーションが血漿半減期を増加させ、ｓｉＲＮＡの組織蓄積及び細胞取り込みを増強するので、ｓｉＲＮＡ送達を改善するために広く使用されるコンジュゲートの主要なクラスである。ｓｉＲＮＡは親水性が高く、薬理学的特性が低い。脂質コンジュゲーションは、内因性リポタンパク質経路への選択的なインサイチュ組み込みを駆動することによって、薬物動態学的挙動及び組織生体内分布を支配するｓｉＲＮＡの疎水性を調節する。ｓｉＲＮＡは脂肪酸、コレステロール、トコフェロールにコンジュゲートされてきたが、より良好な治療マージンに向けて安全性と有効性のバランスをとることができる効率的で頑強な脂質送達系の開発が依然として必要とされている。本出願は、肝臓以外の他の組織にｓｉＲＮＡを送達するための、様々な脂質クラスにコンジュゲートされたｓｉＲＮＡに関する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００２】
一実施形態では、１つ以上の親油性部分を含有し、１つ以上の親油性モノマーを調製するために使用することができる化合物が本明細書で提供される。一実施形態では、任意選択でリンカー又は担体を介して、オリゴヌクレオチドの少なくとも１つの鎖上の１つ以上の位置にコンジュゲートすることができる親油性モノマーが本明細書で提供される。
【０００３】
一実施形態では、本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）の化合物、
【０００４】
【化１】



（Ｉ）

（式中、Ｘ、Ｙ、D^1、D^2、Z^1、Z^2、Z^3、R^1、R^2、R^3、及びｎは、本明細書又は他の場所で定義されている通りである）、又はその立体異性体、又はその医薬的に

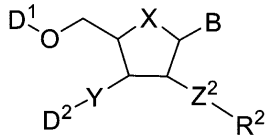
許容される塩である。

【０００５】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（ＩＩＩ）の化合物、

【０００６】

【化２】



（III）

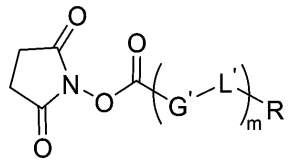
（式中、Ｘ、Ｙ、Ｄ１、Ｄ２、Ｚ２、Ｒ２、及びＢは、本明細書又は他の場所で定義されている通りである）、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【０００７】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（ＩＶ）の化合物、

【０００８】

【化３】



（IV）

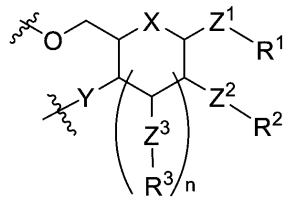
（式中、Ｇ’、Ｌ’、Ｒ、及びｍは、本明細書又は他の箇所で定義されている通りである）、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【０００９】

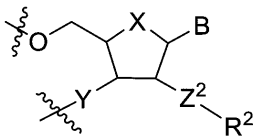
一実施形態では、以下の式の少なくとも１つの親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチドが本明細書で提供される。

【００１０】

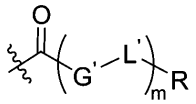
【化４】



（V）、



（VII）、又は



（VIII）、

式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｂ、Ｇ’、Ｌ’、Ｒ、ｎ、及びｍは、本明細書又は他の場所で定義される通りである。

【００１１】

本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドを使用して、細胞又は対象における標的遺伝子の発現を低下させる方法も本明細書で提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

定義

別段定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語はすべて、当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。すべての特許、特許出願、公開出願及び他の刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書の用語について複数の定義が存在する場合、別段記述されない限り、本項の定義が優先する。

【００１３】
本明細書並びに本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、不定冠詞「ａ」及び「ａｎ」並びに定冠詞「ｔｈｅ」は、文脈が明らかに他を示さない限り、複数並びに単一の指示対象を含む。
【００１４】
本明細書で使用される場合、「含む（comprising）」及び「含む（including）」という用語は互換的に使用され得る。「含む（comprising）」及び「含む（including）」という用語は、言及されるような記載された特徴又は構成要素の存在を特定するものとして解釈されるべきであるが、１つ以上の特徴、又は構成要素、又はそれらの群の存在又は追加を排除しない。同様に、「含む（comprising）」及び「含む（including）」という用語は、「からなる（consisting of）」という用語によって包含される例を含むことを意図する。したがって、「からなる」という用語は、より具体的な実施形態を提供するために、「含む（comprising）」及び「含む（including）」という用語の代わりに使用され得る。
【００１５】
本明細書で使用される場合、「又は」という用語は、任意の１つ又は任意の組み合わせを意味する包括的な「又は」として解釈されるべきである。したがって、「Ａ、Ｂ、又はＣ」は、「Ａ、Ｂ、Ｃ、Ａ及びＢ、Ａ及びＣ、Ｂ及びＣ、Ａ、Ｂ、及びＣ」、のうちのいずれかを意味する。この定義の例外は、要素、機能、ステップ、又は作用の組み合わせが、何らかの方式で本質的に互いに排他的である場合にのみ生じることになる。
【００１６】
本明細書で使用される場合、「Ａ及び／又はＢ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、Ａ及びＢの両方、Ａ又はＢ、Ａ（単独）、及びＢ（単独）を含むことを意図している。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」などの語句で使用される「及び／又は」という用語は、以下の各実施形態：Ａ、Ｂ、及びＣ、Ａ、Ｂ、又はＣ、Ａ又はＣ、Ａ又はＢ、Ｂ又はＣ、Ａ及びＣ、Ａ及びＢ、Ｂ及びＣ、Ａ（単独）、Ｂ（単独）、及びＣ（単独）を含むことを意図している。
【００１７】
本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、本明細書で互換的に使用される「ポリヌクレオチド」又は「核酸」という用語は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、例えば、ＤＮＡ及びＲＮＡを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、改変ヌクレオチド又は塩基、及び／又はそれらの類似体、又はＤＮＡ又はＲＮＡポリメラーゼによって、又は合成反応によってポリマーに組み込むことができる任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びその類似体などの改変ヌクレオチドを含み得る。核酸は、一本鎖形態又は二本鎖形態のいずれかであり得る。本明細書中で使用される場合、別段の指定がない限り、「核酸」はまた、核酸模倣物（例えば、ロックド核酸（ＬＮＡ）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、及びモルホリノ）を含む。本明細書中で使用される場合、他に特定されない限り、「オリゴヌクレオチド」という用語は、約２００ヌクレオチド長未満であるが、概して必ずしも必須ではなく、短く、概ね一本鎖の合成ポリヌクレオチドを指す。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、相互に排他的なものではない。ポリヌクレオチドに関する上記の説明は、オリゴヌクレオチドにも同様に完全に適用できる。特に指定のない限り、本明細書で開示されている任意の一本鎖ポリヌクレオチド配列の左端は、５’末端である。二本鎖ポリヌクレオチド配列の左方向は、５’方向と称される。新生ＲＮＡ転写物の５’から３’への付加の方向は、転写方向と称される。ＲＮＡ転写物の５’から５’末端にあるＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡ鎖上の配列領域は、「上流配列」と称され、ＲＮＡ転写物の３’から３’末端にあるＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡ鎖上の配列領域は、「下流配列」と称される。
【００１８】
本明細書で使用される場合、「二本鎖ＲＮＡ剤」又は「ｄｓＲＮＡ剤」という用語は、

配列特異的様式で遺伝子発現を阻害することができるＲＮＡ又はＲＮＡ様（例えば、化学修飾ＲＮＡ）オリゴヌクレオチド分子を含有する薬剤を意味する。ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、別の部分（例えば、脂質部分）を含んでもよい。例えば、脂質部分は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖に組み込まれ得る。ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、別の部分（例えば、脂質部分）に直接又は間接的に連結又はコンジュゲートされてもよい。例えば、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖は、別の部分（例えば、脂質部分）に直接又は間接的に連結又はコンジュゲートされてもよい。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、二本鎖領域を形成するセンス鎖及びアンチセンス鎖を含む二本鎖ＲＮＡ又はＲＮＡ様（例えば、化学修飾ＲＮＡ）オリゴヌクレオチドである。二本鎖領域は、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両方の全長であってもよい。あるいは、二本鎖領域は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方の全長より短くてもよい。二本鎖領域は、センス鎖に対して完全に相補的であるか、部分的に相補的であるか、又は実質的に相補的であるアンチセンス鎖の結果であり得る。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、標的ＲＮＡ転写物に部分的に相補的である。別の特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、標的ＲＮＡ転写物に実質的に相補的である。別の特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、標的ＲＮＡ転写物に完全に相補的である。

【００１９】

二本鎖領域又は二本鎖構造を形成する２本の鎖は、１つのより大きなＲＮＡ分子の異なる部分であってもよく、又は別個のＲＮＡ分子であってもよい。２つの鎖が１つのより大きなＲＮＡ分子の一部であり、したがって、二本鎖領域又は二重鎖構造を形成する一方の鎖の３’末端とそれぞれの他方の鎖の５’末端との間のヌクレオチドの連続鎖によって連結されている場合、連結ＲＮＡ鎖は「ヘアピンループ」と呼ばれる。ヘアピンループは、少なくとも１つの不対ヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘアピンループは、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも２０個、少なくとも２３個又はそれ以上の不対ヌクレオチド又はｄｓＲＮＡ剤の標的部位に向けられていないヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、ヘアピンループは、１～１０個の不対ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘアピンループは、１～８個の不対ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘアピンループは、４～１０個の不対ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘアピンループは、４～８個の不対ヌクレオチドであり得る。

【００２０】

ｄｓＲＮＡ剤の２つの実質的に相補的な鎖が別個のＲＮＡ分子によって構成される場合、これらの分子は共有結合される必要はないが、共有結合され得る。２つの鎖が、二重鎖構造を形成する一方の鎖の３’末端とそれぞれの他方の鎖の５’末端との間のヌクレオチドの連続鎖以外の手段によって共有結合される特定の実施形態では、接続構造は、「リンカー」と呼ばれる。ｄｓＲＮＡ剤のＲＮＡ鎖は、同じ又は異なる数のヌクレオチドを有してもよい。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方又は両方の鎖は、オーバーハングを含む。他の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、平滑末端である。

【００２２】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、配列特異的な様式でメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分解又はｍＲＮＡの翻訳の阻害を媒介する。特定の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して遺伝子発現を阻害する。いくつかの実施形態では、理論に束縛されるものではないが、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）のように機能する。特定の実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、ｓｉＲＮＡである。

【００２３】

本明細書で使用されるとき、「相補的」という用語は、第１のヌクレオチド配列（例えば、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖又は標的配列）について第２のヌクレオチド配列（例えば、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖又は単鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド）との関連で記述するのに使用されるとき、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドが、第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチドと、特定の条件下において、ハイブリダイズ（哺乳類生理学的条件下（又は類似のインビトロ条件下）において塩基対水素結合を形成）して、二重鎖又は二重らせん構造を形成できることを意味する。相補的配列には、ワトソンクリック塩基対又は非ワトソンクリック塩基対が含まれ、また、少なくとも上記のハイブリダイゼーション要件が充足される限りにおいて、天然ヌクレオチド若しくは修飾ヌクレオチド又はヌクレオチド模倣体が含まれる。配列同一性又は相補性は、修飾に依存しない。例えば、ｆＡ及びｍＡは、Ｕ（又はＴ）に対して相補的であり、同一性又は相補性を判定する目的ではＡと同一である。

【００２４】

本明細書中で使用される場合、「完全に相補的」という用語は、２つのヌクレオチド配列の文脈において、第１のヌクレオチド配列の連続配列中の塩基のすべて（１００％）が、第２のヌクレオチド配列の連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズして二重鎖を形成することを意味する。２つのヌクレオチド配列が、ハイブリダイゼーションの際に、１つ以上の一本鎖オーバーハングを形成するように設計される場合、このようなオーバーハングは、相補性の決定に関してミスマッチとみなされない。例えば、２１ヌクレオチド長の１つのオリゴヌクレオチド及び長さが２３ヌクレオチド長の別のオリゴヌクレオチドを含むｄｓＲＮＡ剤であって、２３ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドが、２１ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドに完全に相補的な２１ヌクレオチドの配列を含むｄｓＲＮＡ剤は、本明細書に記載の目的のために「完全に相補的」とみなされる。特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、第１のヌクレオチド配列の塩基のすべて（１００％）が第２のヌクレオチド配列中の塩基のすべて（１００％）にハイブリダイズして二重鎖を形成する場合、「完全に相補的」である。１つの特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、厳密な条件下でハイブリダイズする。別の特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、非常に厳密な条件下でハイブリダイズする。

【００２５】

本明細書中で使用される場合、部分的に相補的」という用語は、２つのヌクレオチド配列の文脈において、第１のヌクレオチド配列の連続配列中の塩基の少なくとも６５％であるが、８０％未満が、第２のヌクレオチド配列の連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズして二重鎖を形成することを意味する。１つの特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、厳密な条件下でハイブリダイズする。別の特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、非常に厳密な条件下でハイブリダイズする。

【００２６】

本明細書で使用される場合、２つのヌクレオチド配列の文脈における用語「実質的に相補的」は、第１のヌクレオチド配列の連続配列中の塩基の少なくとも８０％であるが１００％未満が、第２のヌクレオチド配列の連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズして、二重鎖を形成することを意味する。いくつかの実施形態では、第１のオリゴヌクレオチドの連続配列中の塩基の少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％であるが、１００％未満が、第２のオリゴヌクレオチドの連続配列中の同じ数の塩基にハイブリダイズして二重鎖を形成する場合、２つのヌクレオチド配列は実質的に相補的である。１つの特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、厳密な条件下でハイブリダイズする。別の特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列は、非常に厳密な条件下でハイブリダイズする。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「約」及び「およそ」という用語は、数値に言及する場合、列挙された数値及び±２０％以内の変動を包含する。例えば、約２０％は、１６％～２

４％、及び２０％を含むその間の値を包含する。一実施形態では、数値に言及する場合の「約」及び「およそ」という用語は、列挙された数値及び±１５％以内の変動を包含する。別の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、数値に言及する場合、列挙された数値及び±１０％以内の変動を包含する。別の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、数値に言及する場合、列挙された数値及び±５％以内の変動を包含する。

【００２８】

本明細書中で使用される場合、「厳密な」という用語は、ハイブリダイゼーションに言及する場合、「厳密な条件」又は「厳密なハイブリダイゼーション条件」下で、第１のヌクレオチド配列が第２のヌクレオチドにハイブリダイズし、他の配列への最小のハイブリダイゼーションを伴うことを意味する。特定の実施形態では、アンチセンス配列は、厳密な条件下でその標的配列にハイブリダイズし、他の配列への標的化は最小限である。厳密な条件は、配列依存的（例えば、配列長に相補的）であり、異なる環境パラメータ（例えば、アッセイ条件、生理学的環境）下で変化する。厳密なハイブリダイゼーション条件の例としては、４００ｍＭのＮａＣｌ、４０ｍＭのＰＩＰＥＳ、ｐＨ６．４、１ｍＭのＥＤＴＡ、５０℃又は７０℃で１２～１６時間、続いて洗浄が挙げられ得る。当業者は、ハイブリダイゼーションの厳密度の変動が本質的に記載されていることを理解するであろう。

【００２９】

本明細書中で使用される場合、「非常に厳密な」という用語は、ハイブリダイゼーションに言及する場合、「非常に厳密な条件」又は「非常に厳密なハイブリダイゼーション条件」下で、第１のヌクレオチド配列が第２のヌクレオチドにハイブリダイズすることのみが観察されることを意味する。特定の実施形態では、アンチセンス配列は、非常に厳密な条件下でその標的配列にのみハイブリダイズすることが観察される。また、非常に厳密な条件では、部分的に相補的な配列間でハイブリダイゼーションが起こらない場合がある。非常に厳密な条件は、配列依存的（例えば、配列長に相補的）であり、異なる環境パラメータ（例えば、アッセイ条件、生理学的環境）下で変化する。非常に厳密な条件は、同じ環境下での厳密な条件と比較して、より高い温度、より低いイオン強度、及び／又はより短い反応時間を含んでもよい。例えば、非常に厳密な条件は、約７１℃、約７２℃、約７３℃、約７４℃、約７５℃、約７６℃、約７７℃、約７８℃、約７９℃、約８０℃、又はそれ以上のハイブリダイゼーション温度を含み得る。当業者は、ハイブリダイゼーションの厳密度の変動が本質的に記載されていることを理解するであろう。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「標的配列」は、一次転写産物のＲＮＡプロセシングの産物であるｍＲＮＡ（例えば、選択的スプライシングから生じるｍＲＮＡ）を含む、遺伝子の転写中に形成されるＲＮＡ分子のヌクレオチド配列の連続部分を指す。一実施形態では、ヌクレオチド配列の連続部分は、少なくとも、遺伝子の転写中に形成されるｍＲＮＡ分子のヌクレオチド配列のその部分又はその付近でのＲＮＡｉ指向性切断のための基質として働くのに十分な長さである。特定の実施形態では、標的配列は、約１５～３０ヌクレオチド長である。例えば、標的配列は、約１５～３０ヌクレオチド、１５～２９、１５～２８、１５～２７、１５～２６、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１５～２０、１５～１９、１５～１８、１５～１７、１８～３０、１８～２９、１８～２８、１８～２７、１８～２６、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１８～２０、１９～３０、１９～２９、１９～２８、１９～２７、１９～２６、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、１９～２０、２０～３０、２０～２９、２０～２８、２０～２７、２０～２６、２０～２５、２０～２４，２０～２３、２０～２２、２０～２１、２１～３０、２１～２９、２１～２８、２１～２７、２１～２６、２１～２５、２１～２４、２１～２３、又は２１～２２ヌクレオチド長であり得る。特定の実施形態では、標的配列は、１９～２５のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、標的配列は、２１～２３のヌクレオチド長である。上に列挙された範囲及び長さの中間の範囲及び長さも、本開示の一部であることが企図される。

【００３１】

本明細書中で使用される場合、「アンチセンス鎖ヌクレオチド配列のいずれか１つに対応するヌクレオチド配列」、「アンチセンス鎖ヌクレオチド配列に対応するヌクレオチド配列」、「センス鎖ヌクレオチド配列のいずれか１つに対応するヌクレオチド配列」、「センス鎖ヌクレオチド配列に対応するヌクレオチド配列」、又は「ヌクレオチド配列のいずれか１つに対応するヌクレオチド配列」という語句は、列挙された非修飾ヌクレオチド、又は１つ以上の修飾ヌクレオチド、又は１つ以上のコンジュゲート部分（例えば、本明細書中に記載される部分、例えば、脂質、又は本明細書中に記載される部分にコンジュゲートされた修飾ヌクレオチド）を含むヌクレオチドの鎖を含むオリゴヌクレオチドを指す。当業者は、列挙された非修飾ヌクレオチドが、そのような置換部分を有するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドの塩基対形成特性を実質的に変化させることなく、他の部分によって置換され得ることを認識している。例えば、イノシンを塩基として含むヌクレオチドは、アデニン、シトシン、又はウラシルを含有するヌクレオチドと塩基対を形成し得る。したがって、ウラシル、グアニン、又はアデニンを含むヌクレオチドは、例えば、イノシンを含むヌクレオチドによって置き換えられ得る。別の例では、アデニン及びシトシンをそれぞれグアニン及びウラシルで置換して、標的ｍＲＮＡとＧ－Ｕゆらぎ塩基対合を形成してもよい。

【００３２】

本明細書で使用される場合、「天然に存在しない二本鎖リボ核酸（ｄｓＲＮＡ）剤」、「天然に存在しない二本鎖リボ核酸剤」、又は「天然に存在しないｄｓＲＮＡ剤」という語句は、天然に見出されないｄｓＲＮＡ剤を指す。天然に存在しないｄｓＲＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含有してもよい。

【００３３】

本明細書で使用される場合、５’又は３’ヌクレオチドオーバーハングの文脈における「オーバーハング」という用語は、ｄｓＲＮＡ剤の二重鎖構造から突出する少なくとも１つの不対ヌクレオチドを指す。例えば、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖の３’末端が他方の鎖の５’末端を超えて伸長する場合、又はその逆の場合、ヌクレオチドオーバーハングが存在する。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両方の鎖の３’末端に存在する。一実施形態では、３’－オーバーハングは、アンチセンス鎖に存在する。別の実施形態では、３’－オーバーハングは、センス鎖に存在する。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両方の鎖の５’末端に存在する。一実施形態では、５’－オーバーハングは、アンチセンス鎖に存在する。別の実施形態では、５’－オーバーハングは、センス鎖に存在する。オーバーハングは、一方の鎖が他方よりも長いことに起因し得るか、又は同じ長さの２つの鎖が互い違いになっている結果であり得る。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、標的配列とミスマッチを形成する。他の実施形態では、オーバーハングは、標的とされる遺伝子配列に相補的である。ｄｓＲＮＡ剤のオーバーハング領域内のヌクレオチドは、それぞれ独立して、修飾又は非修飾ヌクレオチド（例えば、２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－メチル修飾ヌクレオチド、デオキシヌクレオチド、又はこれらの組み合わせ）であってもよい。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖又はアンチセンス鎖の５’－又は３’－オーバーハングは、リン酸化される。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖及びアンチセンス鎖の５’－又は３’－オーバーハングは、リン酸化される。いくつかの実施形態では、オーバーハング領域（複数可）は、２つ（又はそれ以上）のヌクレオチド間にホスホロチオエートを有する２つ（又はそれ以上）のヌクレオチドを含有し、それらの２つ（又はそれ以上）のヌクレオチドは同じであり得るか、又は異なり得る。

【００３５】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、その全体的な安定性に影響を及ぼすことなく、ｄｓＲＮＡ剤の干渉活性を強化することができる単一のオーバーハングのみを含有する。例えば、一本鎖オーバーハングは、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖の３’末端に位置しても

よく、あるいは、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖の３’末端に位置してもよい。ｄｓＲＮＡ剤はまた、アンチセンス鎖の５’末端（又はセンス鎖の３’末端）に位置する平滑末端を有してもよく、又はその逆でもよい。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖は、３’末端にヌクレオチドオーバーハングを有し、５’末端は平滑末端である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、少なくとも１ヌクレオチド、少なくとも２ヌクレオチド、又は少なくとも３ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、少なくとも１ヌクレオチド、少なくとも２ヌクレオチド、又は少なくとも３ヌクレオチドであるが、５ヌクレオチド以下の５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、又は３ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、１～２ヌクレオチド、１～３ヌクレオチド、１～４ヌクレオチド、又は１～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、２～３ヌクレオチド、２～４ヌクレオチド、又は２～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一方の鎖は、３～４ヌクレオチド、又は４～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。鎖は、アンチセンス鎖又はセンス鎖であってもよい。ヌクレオチドオーバーハングは、ヌクレオチド類似体又はヌクレオシド類似体を含んでもよく、又はそれらからなってもよい。

【００３７】

いくつかの実施形態は、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、少なくとも１ヌクレオチド、少なくとも２ヌクレオチド、又は少なくとも３ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、少なくとも１ヌクレオチド、少なくとも２ヌクレオチド、又は少なくとも３ヌクレオチドであるが、５ヌクレオチド以下の５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、１ヌクレオチド、２ヌクレオチド、又は３ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、１～２ヌクレオチド、１～３ヌクレオチド、１～４ヌクレオチド、又は１～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。いくつかの実施形態は、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、２～３ヌクレオチド、２～４ヌクレオチド、又は２～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。特定の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の各鎖は、３～４ヌクレオチド、又は４～５ヌクレオチドの５’末端、３’末端、又は５’末端及び３’末端の両方のオーバーハングを含む。ヌクレオチドオーバーハングは、ヌクレオチド類似体又はヌクレオシド類似体を含んでもよく、又はそれらからなってもよい。

【００３８】

本明細書で使用される場合、ｄｓＲＮＡ剤の文脈における「平滑」又は「平滑末端化」という用語は、ｄｓＲＮＡの所与の末端に不対ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体がない、すなわち、ヌクレオチドオーバーハングがないことを意味する。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の一端は、平滑末端である。言い換えれば、一方の鎖の５’末端及び他方の鎖の３’末端は、不対ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体を含まない。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤の両端は、平滑末端である。言い換えれば、ｄｓＲＮＡ剤のいずれの末端にもヌクレオチドオーバーハングは存在しない。

【００３９】

本明細書で使用される場合、ｄｓＲＮＡ剤の文脈における「アンチセンス鎖」又は「ガイド鎖」という用語は、標的配列に相補的な領域を含む鎖を指す。

【００４０】
本明細書で使用される場合、ｄｓＲＮＡ剤の文脈における「センス鎖」又は「パッセンジャー鎖」という用語は、アンチセンス鎖の領域に相補的な領域を含むｄｓＲＮＡ剤の鎖を指す。
【００４１】
本明細書で使用される場合、ｄｓＲＮＡ剤の核酸塩基の文脈における「修飾された」という用語は、ＲＮＡ分子中に天然に見出されない核酸塩基を指す。天然に存在するＲＮＡ配列は、アデニン（Ａ）及びグアニン（Ｇ）、並びにピリミジン塩基シトシン（Ｃ）及びウラシル（Ｕ）を含む。
【００４２】
本明細書で使用される場合、ｄｓＲＮＡ剤などのＲＮＡ配列のヌクレオチドの文脈における「修飾」という用語は、ＲＮＡ分子中に天然に見出されないヌクレオチドを指す。
【００４３】
本明細書で使用される「医薬的に許容される」という用語は、動物における使用について、より具体的にはヒトにおける使用について、連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認されているか、又は米国薬局方、欧州薬局方、若しくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。
【００４４】
一実施形態では、各成分は、医薬組成物の他の成分と適合性があるという意味で「医薬的に許容される」ものであり、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応、免疫原性、又はその他の問題又は合併症がなく、妥当な利点／リスク比に見合って、ヒト及び動物の組織又は器官と接触して使用するために好適である。例えば、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６ｔｈ ｅｄ．、Ｒｏｗｅら，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００９、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ ｅｄ．、Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．、Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，２ｎｄ ｅｄ．、Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．、ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ：Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００９を参照。いくつかの実施形態では、医薬的に許容される賦形剤は、採用される用量及び濃度で、それに曝露される細胞又は哺乳動物に対して非毒性である。いくつかの実施形態では、医薬的に許容される賦形剤は、ｐＨ緩衝水溶液である。
【００４５】
本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「医薬的に許容される塩」という用語は、無機酸及び有機酸を含む、医薬的に許容される比較的非毒性の酸から調製される塩を指す。特定の実施形態では、好適な酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、リン酸二水素、エテンスルホン酸、フマル酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イソ酪酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、一水素炭酸、一水素リン酸、一水素硫酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、フタル酸、プロピオン酸、スベリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、トルエンスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない（例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，６６：１－１９（１９７７）；及びＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｅｄｓ．，（２００２），Ｗｉｌｅｙ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍを参照されたい）。特定の実施形態では、適切な酸は、強酸（例えば、約１未満のｐＫａを有する）であり、例えば、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタ

ンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ピリジンスルホン酸、又は他の置換スルホン酸が挙げられる。アスパラギン酸などのアミノ酸、及びアスピリン、イブプロフェン、サッカリンなどの他の化合物を含む、酸性特性を有する他の比較的非毒性の化合物の塩も含まれる。酸付加塩は、中性形態の化合物を十分な量の所望の酸と、そのままで又は適当な溶媒中で接触させることによって得ることができる。固体として、塩は、結晶若しくは非晶質形態、又はそれらの混合物で存在し得る。塩は、多形形態で存在することもできる。

【００４６】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「保護基」という用語は、化合物中の反応性官能基（単数又は複数）（限定されないが、カルボキシ、ヒドロキシ、及びアミノ部分など）を望ましくない反応から遮断する化学基を指す。当業者に公知の保護基は、本明細書に提供されており、例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，５^{ｔｈ} Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０１４に記載されるものであり、それらは本明細書に記載される手順を使用して付加又は除去することができる。保護されたヒドロキシル基の例としては、シリルエーテル、例えば、ヒドロキシル基と試薬との反応によって得られるもの、例えば、これらに限定されないが、ｔ－ブチルジフェニルクロロシラン、ｔ－ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、トリエチルクロロシラン；置換メチル及びエチルエーテル、例えば、これらに限定されないが、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、ｔ－ブトキシメチルエーテル、２－メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、１－エトキシエチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、２－シアノエチルエーテル；エステル、例えば、これらに限定されないが、ベンゾイルホルメート、ホルメート、アセテート、トリクロロアセテート、及びトリフルオロアセテートが挙げられる。保護基の例としては、アミジン（例えば、$Ｍｅ_{２}Ｎ－ＣＨ＝$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「反応性リン基」という用語は、例えば、ホスホジエステル及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むヌクレオシド間結合を形成するのに有用な化学基又は部分を指す。このような反応性リン基は、当該分野で公知であり、ＰＩＩＩ又はＰＶ価状態のリン原子を含有し、例えば、これらに限定されないが、ホスホルアミダイト、Ｈ－ホスホネート、ホスフェートトリエステル、及びリン含有キラル補助剤が挙げられる。一実施形態では、固相合成は、反応性ホスファイトとしてホスホラミダイト（ＰＩＩＩ化学）を利用する。中間体ホスファイト化合物は、その後、公知の方法を使用してＰＶ状態に酸化されて、いくつかの実施形態では、ホスホジエステル又はホスホロチオエートヌクレオチド間結合を生じる。

【００４８】

本明細書で使用される場合、及び別段の指定がない限り、「ヌクレオシド間結合」又は「ヌクレオシド間結合基」という用語は、ホスホジエステル及びホスホロチオエートなどのリン含有ヌクレオシド間結合基、ホルムアセチル及びメチルエネイルミノなどの非リン含有ヌクレオシド間結合基、並びに３’－$ＣＨ_{２}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－５’又は３’－$ＣＨ_{２}$－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－５’などの中性非イオン性ヌクレオシド間結合基を含むが、これらに限定されない、当技術分野で公知のヌクレオシド間結合基のすべての様式を含むことを意味する。

【００４９】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「アルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、飽和している直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカルを指す。一実施形態では、アルキル基は、例えば、１～４０個の炭素原子（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{４０}$アルキル）、１～２４個の炭素原子（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{２４}$アルキル）、４～２０個の炭素原子（$Ｃ_{４}$～

C_{20}アルキル）、６～１６個の炭素原子（C_6～C_{16}アルキル）、６～９個の炭素原子（C_6～C_9アルキル）、１～１５個の炭素原子（C_1～C_{15}アルキル）、１～１２個の炭素原子（C_1～C_{12}アルキル）、１～８個の炭素原子（C_1～C_8アルキル）又は１～６個の炭素原子（C_1～C_6アルキル）を有し、単結合によって分子の残りに結合している。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、（１ｓ，３ｒ，５Ｒ，７Ｓ）－１－ヘプチル－３－オクチルアダマンタンなどが挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、アルキル基は、任意選択で置換されている。

【００５０】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「アルケニル」という用語は、１つ又は複数の炭素－炭素二重結合を含有する、炭素原子及び水素原子のみからなる直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。「アルケニル」という用語はまた、当業者によって理解されるように、「シス」及び「トランス」配置、あるいは「Ｅ」及び「Ｚ」配置を有するラジカルを包含する。一実施形態では、アルケニル基は、例えば、２～４０個の炭素原子（C_2～C_{40}アルケニル）、２～２４個の炭素原子（C_2～C_{24}アルケニル）、４～２０個の炭素原子（C_4～C_{20}アルケニル）、６～１６個の炭素原子（C_6～C_{16}アルケニル）、６～９個の炭素原子（C_6～C_9アルケニル）、２～１５個の炭素原子（C_2～C_{15}アルケニル）、２～１２個の炭素原子（C_2～C_{12}アルケニル）、２～８個の炭素原子（C_2～C_8アルケニル）又は２～６個の炭素原子（C_2～C_6アルケニル）を有し、単結合によって分子の残りに結合している。アルケニル基の例としては、エテニル、プロパ－１－エニル、ブタ－１－エニル、ペンタ－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニル、（４Ｚ，７Ｚ，１０Ｚ，１３Ｚ）－ノナデカ－４，７，１０，１３－テトラエン、（４Ｚ，７Ｚ，１０Ｚ，１３Ｚ）－１６，１６－ジメチルイコサ－４，７，１０，１３－テトラエンなどが挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、アルケニル基は、任意選択で置換されている。

【００５１】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「アルキレン」又は「アルキレン鎖」という用語は、炭素及び水素のみからなり、飽和している、分子の残りをラジカル基（又は複数のラジカル基）に連結する直鎖又は分岐鎖の多価（例えば、二価又は三価）炭化水素鎖を指す。一実施形態では、アルキレンは、例えば、１～２４個の炭素原子（C_1～C_{24}アルキレン）、１～１５個の炭素原子（C_1～C_{15}アルキレン）、１～１２個の炭素原子（C_1～C_{12}アルキレン）、１～８個の炭素原子（C_1～C_8アルキレン）、１～６個の炭素原子（C_1～C_6アルキレン）、２～４個の炭素原子（C_2～C_4アルキレン）、１～２個の炭素原子（C_1～C_2アルキレン）を有する。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残り及びラジカル基（複数可）へのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の１個の炭素又は任意の２個（又はそれ以上）の炭素を介することができる。別段の指定がない限り、アルキレン鎖は、任意選択で置換されている。

【００５２】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「アルケニレン」という用語は、炭素及び水素のみからなり、１つ以上の炭素－炭素二重結合を含有する、分子の残りをラジカル基（又は複数のラジカル基）に連結する直鎖又は分岐鎖の多価（例えば、二価又は三価）炭化水素鎖を指す。一実施形態では、アルケニレンは、例えば、２～２４個の炭素原子（C_2～C_{24}アルケニレン）、２～１５個の炭素原子（C_2～C_{15}アルケニレン）、２～１２個の炭素原子（C_2～C_{12}アルケニレン）、２～８個の炭素原子（C_2～C_8アルケニレン）、２～６個の炭素原子（C_2～C_6アルケニレン）、又は２～４個の炭素原子（C_2～C_4アルケニレン）を有する。アルケニレンの例としては、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニ

レンは、単結合又は二重結合を介して分子の残りに結合し、単結合又は二重結合を介してラジカル基に結合する。分子の残り及びラジカル基（複数可）へのアルケニレンの結合点は、鎖内の１個の炭素又は任意の２個（又はそれ以上）の炭素を介することができる。別段の指定がない限り、アルケニレンは、任意選択で置換されている。

【００５３】

本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、「シクロアルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、飽和している非芳香族単環式又は多環式炭化水素ラジカルを指す。シクロアルキル基は、縮合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含んでもよい。一実施形態では、シクロアルキルは、例えば、３～１５個の環炭素原子（C_3～C_{15}シクロアルキル）、３～１０個の環炭素原子（C_3～C_{10}シクロアルキル）、又は３～８個の環炭素原子（C_3～C_8シクロアルキル）を有する。シクロアルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合している。単環式シクロアルキルラジカルの例としては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルラジカルの例としては、これらに限定されるものではないが、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキルラジカルが芳香環に縮合している場合、得られた縮合環は依然としてシクロアルキルとみなされる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基は、任意選択で置換されている。

【００５４】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「シクロアルキレン」という用語は、多価（例えば、二価又は三価）シクロアルキル基である。別段の指定がない限り、シクロアルキレン基は、任意選択で置換されている。

【００５５】

本明細書で使用される場合、及び別段の指定がない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素、リン、及び硫黄から独立して選択される１個以上（例えば、１個、１個若しくは２個、１～３個、又は１～４個）のヘテロ原子を含有する非芳香族ラジカル単環式又は多環式部分を指す。ヘテロシクリルは、任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合していてもよい。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、四環式、又は他の多環式環系であり得、ここで、多環式環系は、縮合、架橋、又はスピロ環系であり得る。ヘテロシクリル多環式環系は、１つ以上の環中に１つ以上のヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクリル基は、飽和又は部分的に不飽和であり得る。飽和ヘテロシクロアルキル基は、「ヘテロシクロアルキル」と呼ぶことができる。部分的に不飽和のヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクリルが少なくとも１つの二重結合を含有する場合、「ヘテロシクロアルケニル」と呼ぶことができ、又はヘテロシクリルが少なくとも１つの三重結合を含有する場合、「ヘテロシクロアルキニル」と呼ぶことができる。一実施形態では、ヘテロシクリルは、例えば、３～１８個の環原子（３～１８員ヘテロシクリル）、４～１８個の環原子（４～１８員ヘテロシクリル）、５～１８個の環原子（３～１８員ヘテロシクリル）、４～８個の環原子（４～８員ヘテロシクリル）、又は５～８個の環原子（５～８員ヘテロシクリル）を有する。本明細書に示されるときは、「３～１８」などの数値範囲は、与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「３～１８個の環原子」は、ヘテロシクリル基が、３個の環原子、４個の環原子、５個の環原子、６個の環原子、７個の環原子、８個の環原子、９個の環原子、１０個の環原子など、１８個までの環原子からなり得ることを意味する。ヘテロシクリル基の例としては、イミダゾリル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、モルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チオフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、キノリル、及びイソキノリルが挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、ヘテロシクリル基は、任意選択で置換されている。

【００５６】

本明細書に記載の基が「置換されている」と言われる場合、それらは任意の適切な置換基（単数又は複数）で置換されていてもよい。置換基の例示的な例としては、限定されないが、本明細書に提供される例示的な化合物及び実施形態に見られるもの、並びにＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩなどのハロゲン原子；シアノ、オキソ（＝Ｏ）；ヒドロキシル（－ＯＨ）；アルキル；アルケニル；アルキニル；シクロアルキル；アリール；－（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ’；－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ’；－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ’；－ＯＲ’；－Ｓ$_x$ＯＲ)’；－Ｓ－ＳＲ’；－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ’；－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ’；－ＮＲ’Ｒ’；－ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）Ｒ’；－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’；－ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’；－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ’Ｒ’；－ＮＲ’Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ$_x$）ＮＲ’Ｒ’；－ＮＲ’Ｓ（Ｏ$_x$）Ｒ’、及び－Ｓ（Ｏ）$_x$ＮＲ’Ｒ’が挙げられ、Ｒ’は、出現毎に、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{15}$アルキル、又はシクロアルキルであり、ｘは、０、１、又は２である。いくつかの実施形態では、置換基は、Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル基である。他の実施形態では、置換基は、シクロアルキル基である。他の実施形態では、置換基は、フルオロなどのハロ基である。他の実施形態では、置換基は、ヒドロキシル基である。他の実施形態では、置換基は、アルコキシ基（－ＯＲ’）である。他の実施形態では、置換基は、カルボキシル基である。他の実施形態では、置換基は、アミノ基（－ＮＲ’Ｒ’）である。

【００５７】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「任意選択の」又は「任意選択で」（例えば、任意選択で置換されている）という用語は、その後に記載される状況の事象が起こっても起こらなくてもよいこと、及びその記載は、当該事象又は状況が起こる場合及び起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキル基が置換されていても置換されていなくてもよいこと、並びにこの記載が置換アルキル基及び置換を有さないアルキル基の両方を含むことを意味する。

【００５８】

本明細書で提供される化合物は、１個以上の不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点で、アミノ酸について、（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－として、又は（Ｄ）若しくは（Ｌ）として定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせることがある。別段の指定がない限り、本明細書で提供される化合物は、すべてのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な（＋）及び（－）、（Ｒ）－及び（Ｓ）－、又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されてもよいが、従来の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶を使用して分割されてもよい。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術としては、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、あるいは例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有する場合、別途に特定しない限り、化合物は、Ｅ及びＺ幾何異性体の両方を包含することを意図する。同様に、すべての互変異性体形態も包含することを意図する。

【００５９】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、「異性体」という用語は、同じ分子式を有する異なる化合物を指す。「立体異性体」とは、空間における原子の配置という点でのみ異なる異性体である。「アトロプ異性体」は、単結合についての回転障害からの立体異性体である。「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせることができない鏡像である、一対の立体異性体である。任意の割合の一対のエナンチオマーの混合物は、「ラセミ」混合物として知られ得る。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも２個の非対称原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【００６０】

「立体異性体」はまた、Ｅ及びＺ異性体、又はそれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はそれらの混合物を含み得る。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、Ｅ又はＺ異性体のいずれかとして単離される。他の実施形態では、本明細書に記

載される化合物は、Ｅ及びＺ異性体の混合物である。

【００６１】

示された構造とその構造の名称との間に矛盾がある場合、示された構造がより重視されることに留意すべきである。

【００６２】

化合物

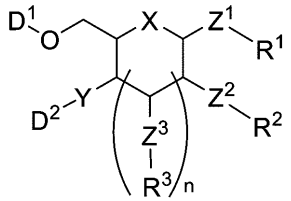
別段の指定がない限り、本明細書で提供される説明は、適用可能な範囲で、本明細書で提供されるすべての式（例えば、式（Ｉ）～（ＶＩＩＩ）、それらの下位式を含む）に適用される。

【００６３】

一実施形態では、本明細書において提供するのは、式（Ｉ）の化合物であって、

【００６４】

【化５】



（Ｉ）

ここで、

Ｘは、Ｏ又はＳであり、

Ｙは、Ｏ又はNR^aであり、

D^1は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、

D^2は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、

又は、D^1及びD^2は一緒になって、それらが結合している酸素及びＹの両方の保護基を形成し、

Z^1、Z^2、及びZ^3は、それぞれ独立して、－Ｏ－、$-NR^a-$、$*-OC(=O)-$、$*-NR^aC(=O)-$、$-OC(=O)O-$、$*-NR^aC(=O)O-$、$*-OC(=O)NR^b-$、$*-NR^aC(=O)NR^b-$、$*-OC(=S)-$、$*-NR^aC(=S)-$、$-OC(=S)O-$、$*-NR^aC(=S)O-$、$*-OC(=S)NR^b-$、$*-NR^aC(=S)NR^b-$、$*-OC(=O)S-$、$*-NR^aC(=O)S-$、$*-OS(O)_x$又は$*-NR^aS(O)_x-$であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、

R^1、R^2、及びR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキル、又は$-(G-L)_m-R$であり、ただし、R^1、R^2、及びR^3の少なくとも１つは、$-(G-L)_m-R$であり、

Ｇの各例は、独立して、C_1～C_8アルキレンであり、

Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、$-NR^a-$、－Ｃ（＝Ｏ）－、$*-OC(=O)-$、$*-C(=O)O-$、$*-NR^aC(=O)-$、$*-C(=O)NR^b-$、$-OC(=O)O-$、$*-NR^aC(=O)O-$、$*-OC(=O)NR^b-$、$*-NR^aC(=O)NR^b-$、$*-OC(=S)-$、$*-C(=S)O-$、$*-NR^aC(=S)-$、$*-C(=S)NR^b-$、$-OC(=S)O-$、$*-NR^aC(=S)O-$、$*-OC(=S)NR^b-$、$*-NR^aC(=S)NR^b-$、$*-OC(=O)S-$、$*-SC(=O)O-$、$*-NR^aC(=O)S-$、$*-SC(=O)NR^b-$、$*-OS(O)_x-$、$*-S(O)_xO-$、$*-NR^aS(O)_x-$、又は$*-S(O)_xNR^b-$であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、

R^aの各例は、独立して、Ｈ又はC_1～C_6アルキルであり、

R^bの各例は、独立して、Ｈ又はC_1～C_6アルキルであり、

Ｒの各例は、独立して、Ｃ１２～Ｃ３２アルキル若しくはＣ１２～Ｃ３２アルケニルであるか、又はＲ１、Ｒ２、及びＲ３のうちの２つ以上が－（Ｇ－Ｌ）ｍ－Ｒである場合、１つ以上のＲは、独立して、Ｃ１２～Ｃ３２アルキル、Ｃ１２～Ｃ３２アルケニル、若しくは任意選択で保護されたマンノースであり、
ｘは、１又は２であり、
ｎは、０又は１であり、
ｍが、０、１、又は２である、化合物、
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【００６５】

一実施形態では、Ｘは、Ｏである。一実施形態では、Ｘは、Ｓである。

【００６６】

一実施形態では、Ｙは、Ｏである。一実施形態では、Ｙは、ＮＲａである。一実施形態では、Ｙは、ＮＨである。

【００６７】

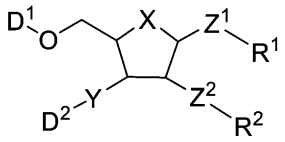
一実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３（存在する場合）は、それぞれ独立して、－Ｏ－、－ＮＲａ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＲａＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－、又は＊－ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲｂ－である。一実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３（存在する場合）は、それぞれ独立して、－Ｏ－、－ＮＨ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である。一実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、及びＺ３（存在する場合）は、すべて－Ｏ－である。

【００６８】

一実施形態では、ｎは、０である。一実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ａ）の化合物、

【００６９】

【化６】



（Ｉ－Ａ）

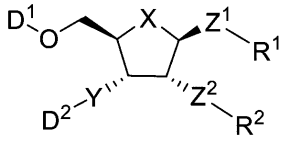
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【００７０】

一実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ａ－１）の化合物、

【００７１】

【化７】



（Ｉ－Ａ－１）

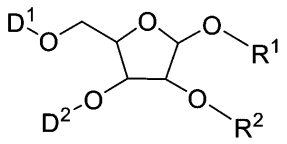
又はその医薬的に許容される塩である。

【００７２】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－Ａ）の化合物、

【００７３】

【化８】



（II－Ａ）

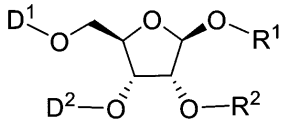
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【００７４】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－Ａ－１）の化合物、

【００７５】

【化９】



（II－Ａ－１）

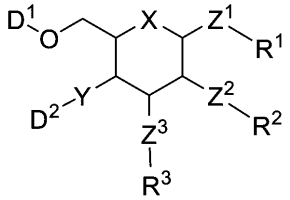
又はその医薬的に許容される塩である。

【００７６】

一実施形態では、ｎは、１である。一実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｂ）の化合物、

【００７７】

【化１０】



（I－Ｂ）

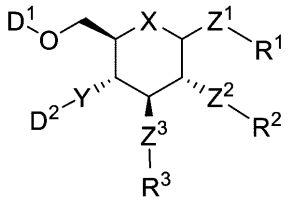
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【００７８】

一実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｂ－１）の化合物、

【００７９】

【化１１】



（I－Ｂ－１）

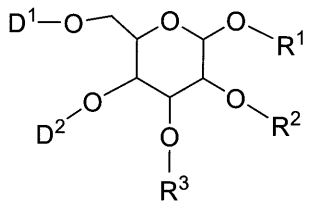
又はその医薬的に許容される塩である。

【００８０】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－Ｂ）の化合物、

【００８１】

【化１２】



（II－Ｂ）

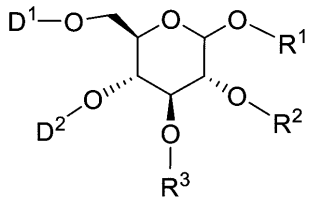
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【００８２】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－Ｂ－１）の化合物、

【００８３】

【化１３】



（II－Ｂ－１）

又はその医薬的に許容される塩。

【００８４】

別段の指定がない限り、本明細書で提供される式中の位置の立体化学が指定されていない場合、式の化合物は、その位置における立体異性体、又はその混合物であり得る。例えば、一実施形態では、式（Ｉ－Ｂ－１）又は式（ＩＩ－Ｂ－１）の化合物は、１位のα－異性体である。別の実施形態では、化合物は、１位のβ異性体であり、更に別の実施形態では、化合物は、α異性体とβ異性体の混合物である。

【００８５】

一実施形態では、R^1は、Ｈである。一実施形態では、R^1は、C_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^1は、メチルである。一実施形態では、R^1は、エチルである。一実施形態では、R^1は、ｎ－プロピルである。一実施形態では、R^1は、イソプロピルである。一実施形態では、R^1は、ｎ－ブチルである。一実施形態では、R^1は、ｎ－ペンチルである。一実施形態では、R^1は、ｎ－ヘキシルである。一実施形態では、アルキルは、C_1～C_6アルコキシで置換されている。一実施形態では、アルコキシは、メトキシである。一実施形態では、アルコキシは、エトキシである。一実施形態では、アルコキシは、ｎ－プロポキシである。一実施形態では、R^1は、２－メトキシエチル（ＭＯＥ）である。

【００８６】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。一実施形態では、R^2は、C_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^2は、メチルである。一実施形態では、R^2は、エチルである。一実施形態では、R^2は、ｎ－プロピルである。一実施形態では、R^2は、イソプロピルである。一実施形態では、R^2は、ｎ－ブチルである。一実施形態では、R^2は、ｎ－ペンチルである。一実施形態では、R^2は、ｎ－ヘキシルである。一実施形態では、アルキルは、C_1～C_6アルコキシで置換される。一実施形態では、アルコキシは、メトキシである。一実施形態では、アルコキシは、エトキシである。一実施形態では、アルコキシは、ｎ－プロポキシである。一実施形態では、R^2は、２－メトキシエチル（ＭＯＥ）である。

【００８７】

一実施形態では、R^3は、Hである。一実施形態では、R^3は、C_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^3は、メチルである。一実施形態では、R^3は、エチルである。一実施形態では、R^3は、n－プロピルである。一実施形態では、R^3は、イソプロピルである。一実施形態では、R^3は、n－ブチルである。一実施形態では、R^3は、n－ペンチルである。一実施形態では、R^3は、n－ヘキシルである。一実施形態では、アルキルは、C_1～C_6アルコキシで置換されている。一実施形態では、アルコキシは、メトキシである。一実施形態では、アルコキシは、エトキシである。一実施形態では、アルコキシは、n－プロポキシである。一実施形態では、R^3は、2－メトキシエチル（ＭＯＥ）である。

【００８８】

一実施形態では、R^1は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。一実施形態では、R^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。一実施形態では、R^3は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。一実施形態では、R^1及びR^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。一実施形態では、R^1、R^2、及びR^3は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。一実施形態では、R^1及びR^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$であり、R^1中のＲは、C_{12}～C_{32}アルキル又はC_{12}～C_{32}アルケニルであり、R^2中のＲは任意選択で保護されたマンノースである。一実施形態では、R^1及びR^3は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1中のＲは、C_{12}～C_{32}アルキル又はC_{12}～C_{32}アルケニルであり、R^3中のＲは、任意選択で保護されたマンノースである。一実施形態では、R^1、R^2、及びR^3は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1中のＲは、C_{12}～C_{32}アルキル又はC_{12}～C_{32}アルケニルであり、R^2及びR^3中のＲは、任意選択で保護されたマンノースである。いくつかの実施形態では、任意選択で保護されたマンノースは、アセチル部分によって保護される。

【００８９】

ｎが０である一実施形態では、R^1は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^2は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。

【００９０】

ｎが１である一実施形態では、R^1は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^2及びR^3は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^2は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1及びR^3は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^3は、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^3は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^1及びR^3は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^2は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^2及びR^3は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒであり、R^1は、C_1～C_6アルコキシで任意選択で置換されたC_1～C_6アルキルである。一実施形態では、R^1、R^2、及びR^3は、それぞれ独立して、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒである。

【００９１】

一実施形態では、ｍは、０である。一実施形態では、－（Ｇ－Ｌ）$_m$－Ｒは、－Ｒである。

【００９２】

一実施形態では、ｍは、１である。一実施形態では、ｍは、２である。

【００９３】

一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、C_1～C_8アルキレンである。一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、C_1～C_4アルキレンである。一実施形態では、アルキレン

は、C_1アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_2アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_3アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_4アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_5アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_6アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、$-CH_2-$である。一実施形態では、アルキレンは、$-CH_2CH_2-$である。一実施形態では、アルキレンは、$-CH_2CH_2CH_2-$である。

【００９４】

一実施形態では、Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、－ＮＨ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である。一実施形態では、Ｌの各例は、独立して、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－である。

【００９５】

一実施形態では、$-(G-L)_m-R$は、$-(C_2\sim C_6$アルキレン$)-NH-C(=O)-R$である。一実施形態では、$-(G-L)_m-R$は、$-(C_2\sim C_3$アルキレン$)-NH-C(=O)-R$である。一実施形態では、$-(G-L)_m-R$は、$-CH_2CH_2-NH-C(=O)-R$である。一実施形態では、$-(G-L)_m-R$は、$-CH_2CH_2CH_2-NH-C(=O)-R$である。

【００９６】

一実施形態では、R^aは、Ｈである。一実施形態では、R^aは、$C_1\sim C_6$アルキルである。一実施形態では、R^aは、メチルである。

【００９７】

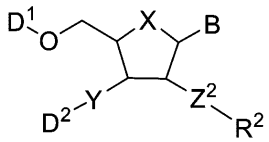
一実施形態では、R^bは、Ｈである。一実施形態では、R^bは、$C_1\sim C_6$アルキルである。一実施形態では、R^bは、メチルである。

【００９８】

一実施形態では、本明細書で提供されるのは、式（ＩＩＩ）の化合物であって、

【００９９】

【化１４】



（III）

ここで、

Ｂは、修飾又は非修飾核酸塩基であり、

Ｘは、Ｏ又はＳであり、

Ｙは、Ｏ又はNR^aであり、

D^1は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、

D^2は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、又は反応性リン基であり、

又は、D^1及びD^2は一緒に、それらが結合している酸素及びＹの両方の保護基であり、

Z^2は、$-O-$、$-NR^a-$、$*-OC(=O)-$、$*-NR^aC(=O)-$、$-OC(=O)O-$、$*-NR^aC(=O)O-$、$*-OC(=O)NR^b-$、$*-NR^aC(=O)NR^b-$、$*-OC(=S)-$、$*-NR^aC(=S)-$、$-OC(=S)O-$、$*-NR^aC(=S)O-$、$*-OC(=S)NR^b-$、$*-NR^aC(=S)NR^b-$、$*-OC(=O)S-$、$*-NR^aC(=O)S-$、$*-OS(O)_x-$、又は$*-NR^aS(O)_x-$であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、

R^2は、$-(G-L)_m-R$であり、

Ｇの各例は、独立して、$C_1\sim C_8$アルキレン又は$C_3\sim C_{10}$シクロアルキレンであり、

Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$ＮＲ^{b}－であり、＊は、Ｘを含有する環に向かう方向を指し、

Ｒ^{a}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｒ^{b}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルキル又はＣ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、

ｘは、１又は２であり、

ｍが、０、１、又は２であり、

ただし、ＸがＯであり、ＹがＯであり、Ｚ^{2}が－Ｏ－である場合、

（ｉ）Ｒは、－Ｌ”－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-3}$－Ｒ”で置換されており、ここで、

Ｌ”は、非存在、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_{x}$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_{x}$ＮＲ^{b}－であり、＊は、Ｒに向かう方向を指し、

Ｒ’’は、単環式、縮合、架橋、又はスピロ環部分であり、環部分は、１つ以上のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、オキソ、又はフェニルで任意選択で置換されており、アルキル又はフェニルは、１つ以上のハロゲン、フェニル、又はフェノキシで任意選択で置換されており、フェニル又はフェノキシは、１つ以上のハロゲン又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されており、

（ｉｉ）Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルであり、

（ｉｉｉ）ｍは、１又は２であり、Ｌは－Ｏ－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{b}－であり、又は

（ｉｖ）ｍは、１又は２であり、少なくとも１つのＧは、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである、化合物、

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【０１００】

一実施形態では、Ｘは、Ｏである。一実施形態では、Ｘは、Ｓである。

【０１０１】

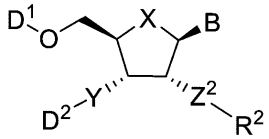
一実施形態では、Ｙは、Ｏである。一実施形態では、Ｙは、ＮＲ^{a}である。一実施形態では、Ｙは、ＮＨである。

【０１０２】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ－Ａ）の化合物、

【０１０３】

【化１５】



（III－Ａ）

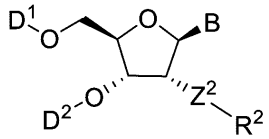
又はその医薬的に許容される塩である。

【０１０４】

一実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ－Ａ－１）の化合物、

【０１０５】

【化１６】



（III－Ａ－１）

又はその医薬的に許容される塩である。

【０１０６】

一実施形態では、Z^2は、－Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、又は＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－である。一実施形態では、Z^2は、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である。一実施形態では、Z^2は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－である。一実施形態では、Z^2は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である。一実施形態では、Z^2は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｓ－である。一実施形態では、Z^2は、－Ｏ－である。

【０１０７】

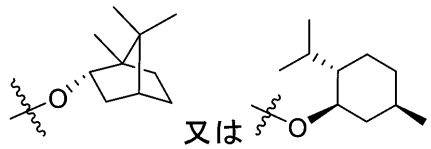
一実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、及びZ^2が－Ｏ－である場合、Ｒは、C_{12}～C_{32}アルケニルである。一実施形態では、ｍは、０であり、Ｒは、C_{12}～C_{32}アルケニルである。

【０１０８】

１つの実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、Z^2が－Ｏ－である場合、Ｒは、－Ｌ”－（CH_2）$_{0-3}$－Ｒ”で置換される。一実施形態では、ｍは、０であり、Ｒは、－Ｌ”－（CH_2）$_{0～3}$－Ｒ”で置換されている。一実施形態では、ｍは、０であり、Ｒは、縮合、架橋、又はスピロシクロアルキルで置換されている。一実施形態では、Ｒは、アダマンチルで置換されている。一実施形態では、アダマンチルは、１－アダマンチルである。一実施形態では、アダマンチルは、２－アダマンチルである。一実施形態では、Ｒは、

【０１０９】

【化１７】



で置換されている。

【０１１０】

１つの実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、及びZ^2が－Ｏ－である場合、ｍは、１又は２であり、Ｌは、－Ｏ－又は＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－である。一実施形態では、ｍは、１であり、Ｌは、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－である。一実施形態では、ｍは、１であり、Ｌは、－Ｏ－である。一実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、Z^2が－Ｏ－である場合、R^2は、－（C_2～C_6アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、R^2は、－（C_2～C_3アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、R^2は、－CH_2CH_2－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、R^2は、－$CH_2CH_2CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、そしてZ^2が－Ｏ－である場合、R^2は－（C_2～C_6アルキレン）－

Ｏ－Ｒである。一実施形態では、Ｒ^{2}は、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－Ｏ－Ｒである。一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｒである。一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｒである。

【０１１１】

一実施形態では、ＸがＯであり、ＹがＯであり、Ｚ^{2}が－Ｏ－である場合、ｍは、１又は２であり、少なくとも１つのＧは、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである。一実施形態では、ｍは、１であり、Ｇは、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである。

【０１１２】

一実施形態では、ｍは、０である。一実施形態では、ｍは、１である。一実施形態では、ｍは、２である。

【０１１３】

一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンである。一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{1}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{2}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{3}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{4}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{5}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、Ｃ$_{6}$アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、－ＣＨ$_{2}$－である。一実施形態では、アルキレンは、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である。一実施形態では、アルキレンは、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である。

【０１１４】

一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキレンである。一実施形態では、Ｇの各例は、独立して、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロプロピレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロブチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロペンチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロヘキシレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロヘプチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロオクチレンである。

【０１１５】

一実施形態では、Ｌの各例は、独立して、－Ｏ－、－ＮＨ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は＊－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－である。一実施形態では、Ｌの各例は、独立して、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－である。

【０１１６】

一実施形態では、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒは、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒは、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{3}$アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒは、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。一実施形態では、－（Ｇ－Ｌ）$_{m}$－Ｒは、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－Ｒである。

【０１１７】

一実施形態では、Ｒ^{a}は、Ｈである。一実施形態では、Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。一実施形態では、Ｒ^{a}は、メチルである。

【０１１８】

一実施形態では、Ｒ^{b}は、Ｈである。一実施形態では、Ｒ^{b}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。一実施形態では、Ｒ^{b}は、メチルである。

【０１１９】

一実施形態では、Ｂは、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、シトシン（Ｃ）、又はウラシル（Ｕ）である。一実施形態では、Ｂは非修飾（天然）核酸塩基である。一実施形態では、Ｂは、本明細書で提供されるか、又は当技術分野で公知の修飾（天然）核酸塩基である。

【０１２０】

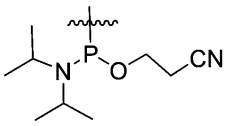
一実施形態では、D^1は、ヒドロキシル保護基である。一実施形態では、D^1は、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（ＤＭＴｒ）である。一実施形態では、D^1は、４－モノメトキシトリチル（ＭＭＴｒ）である。

【０１２１】

一実施形態では、D^2は、反応性リン基である。一実施形態では、D^2は、

【０１２２】

【化１８】



である。

【０１２３】

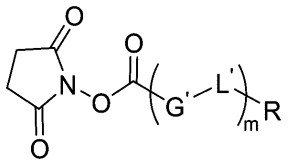
一実施形態では、D^1は、Ｈであり、D^2は、Ｈである。

【０１２４】

一実施形態では、本明細書において提供するのは、式（ＩＶ）の化合物であって、

【０１２５】

【化１９】



（IV）

ここで、

Ｇ’の各例は、独立して、C_1～C_8アルキレン又はC_3～C_8シクロアルキレンであり、

Ｌ’の各例は、独立して、*－NR^cＣ（＝Ｏ）－であり、＊は、ピロリジン－２，５－ジオン環に向かう方向を指し、

R^cの各例は、独立して、Ｈ、C_1～C_{32}アルキル、又はC_2～C_{32}アルケニルであり、

Ｒは、C_4～C_{32}アルキル又はC_4～C_{32}アルケニルであり、

ｍが、０、１、又は２である、化合物、

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である。

【０１２６】

一実施形態では、ｍは、０である。一実施形態では、ｍは、１である。一実施形態では、ｍは、２である。

【０１２７】

一実施形態では、Ｇ’の各例は、独立して、C_1～C_8アルキレンである。一実施形態では、Ｇ’の各例は、独立して、C_1～C_4アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_1アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_2アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_3アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_4アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_5アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、C_6アルキレンである。一実施形態では、アルキレンは、－CH_2－である。一実施形態では、アルキレンは、－CH_2CH_2－である。一実施形態では、アルキレンは、－$CH_2CH_2CH_2$－である。

【０１２８】

一実施形態では、Ｇ’の各例は、独立して、C_3～C_8シクロアルキレンである。一実施形態では、Ｇ’の各例は、独立して、C_4～C_6シクロアルキレンである。一実施形態

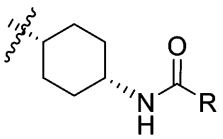
では、シクロアルキレンは、シクロプロピレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロブチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロペンチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロヘキシレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロヘプチレンである。一実施形態では、シクロアルキレンは、シクロオクチレンである。

【０１２９】

一実施形態では、－（Ｇ’－Ｌ’）$_m$－Ｒは、

【０１３０】

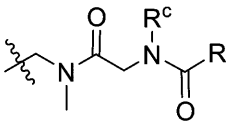
【化２０】



である。一実施形態では、－（Ｇ’－Ｌ’）$_m$－Ｒは、

【０１３１】

【化２１】



である。

【０１３２】

本明細書で提供されるＲについての説明は、それらが適用可能である限り、本明細書で提供されるすべての式に適用される。

【０１３３】

一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_4$～Ｃ$_{32}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_6$～Ｃ$_{32}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_8$～Ｃ$_{32}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{10}$～Ｃ$_{32}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{24}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{14}$～Ｃ$_{18}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_4$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_6$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_8$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{10}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{14}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{15}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{16}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{17}$アルキルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{18}$アルキルである。一実施形態では、アルキルは直鎖アルキルである。一実施形態では、アルキルは分岐アルキルである。

【０１３４】

一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_4$～Ｃ$_{32}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_6$～Ｃ$_{32}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_8$～Ｃ$_{32}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{10}$～Ｃ$_{32}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{32}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$～Ｃ$_{24}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{14}$～Ｃ$_{18}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_4$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_6$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_8$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{10}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{12}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{14}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{15}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{16}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{17}$アルケニルである。一実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{18}$アルケニルである。一実施形態では、アルケニルは、直鎖アルケニルである。

一実施形態では、アルケニルは、分岐アルケニルである。

【０１３５】

一実施形態では、Ｒは、置換されていない。一実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{13-17}$ＣＨ$_3$である。

【０１３６】

一実施形態では、Ｒは、－Ｌ”－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$－Ｒ”で置換されており、ここで、

Ｌ”は、非存在、－Ｏ－、－ＮＲ^a－、－Ｃ（＝Ｏ）－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、＊－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）－、＊－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、－ＯＣ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、＊－ＯＣ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^b－、＊－ＯＣ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－、＊－ＳＣ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、＊－ＯＳ（Ｏ）$_x$－、＊－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｏ－、＊－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_x$－、又は＊－Ｓ（Ｏ）$_x$ＮＲ^b－であり、＊は、Ｒに向かう方向を指し、

Ｒ^{a}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

Ｒ^{b}の各例は、独立して、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

ｘは、１又は２であり、

Ｒ’’は、単環式、縮合、架橋、又はスピロ環部分であり、環部分は、１つ以上のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、オキソ、又はフェニルで任意選択で置換されており、アルキル又はフェニルは、１つ以上のハロゲン、フェニル、又はフェノキシで任意選択で置換されており、フェニル又はフェノキシは、１つ以上のハロゲン又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されている。

【０１３７】

一実施形態では、環部分は、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。一実施形態では、Ｒ’’は、単環式シクロアルキルである。一実施形態では、Ｒ’’は、縮合シクロアルキルである。一実施形態では、Ｒ’’は、架橋シクロアルキルである。一実施形態では、Ｒ’’は、スピロシクロアルキルである。一実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$シクロアルキルである。一実施形態では、シクロアルキルは、シクロヘキシルである。一実施形態では、シクロアルキルは、ビシクロ［２．２．１］ヘプチルである。一実施形態では、シクロアルキルは、アダマンチルである。一実施形態では、シクロアルキルは、１つ以上のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換されている。一実施形態では、シクロアルキルは、１つ以上のメチル又はイソプロピルで置換されている。

【０１３８】

一実施形態では、環部分は、Ｏ、Ｎ、及びＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有する４～１０員ヘテロシクリルである。

【０１３９】

一実施形態では、Ｒは、－Ｌ”－Ｒ”で置換されており、ここで、Ｌ”は、非存在、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－であり、Ｒ”は、単環式、縮合、架橋、又はスピロシクロアルキルであり、これは、１つ以上のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで任意選択で置換されている。一実施形態では、Ｒは、Ｒ”で置換されている。一実施形態では、Ｒは、－Ｏ－Ｒ”で置換されている。一実施形態では、Ｒは、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｒ”で置換されている。一実施形態では、置換基は、Ｒの末端位置に配置される。一実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{14-18}$－Ｌ”－Ｒ”である。

【０１４０】

一実施形態では、Ｒ”は、

【０１４１】

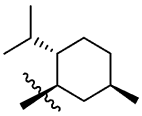
【化２２】



である。一実施形態では、Ｒ”は、

【０１４２】

【化２３】



である。一実施形態では、Ｒ”は、

【０１４３】

【化２４】



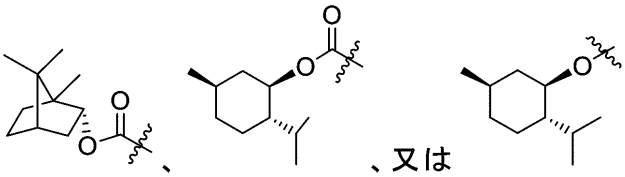
である。

【０１４４】

一実施形態では、Ｒは、

【０１４５】

【化２５】



で置換されている。

【０１４６】

一実施形態では、Ｒは、末端位置で置換されている。

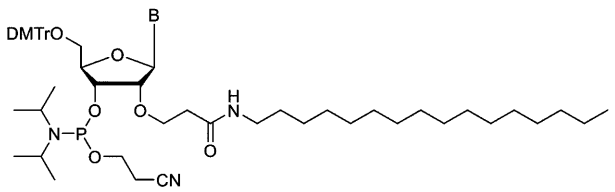
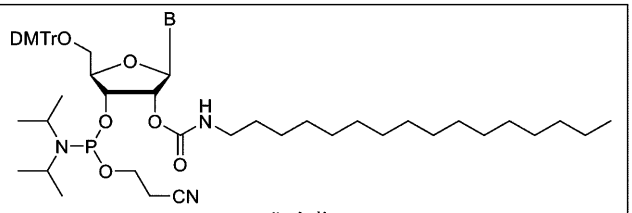
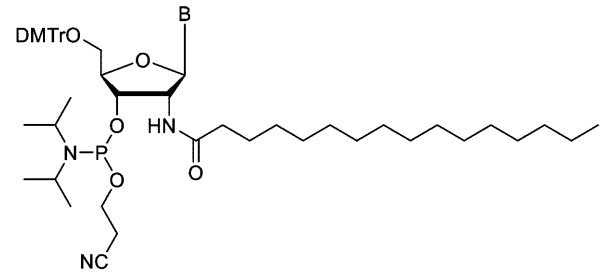
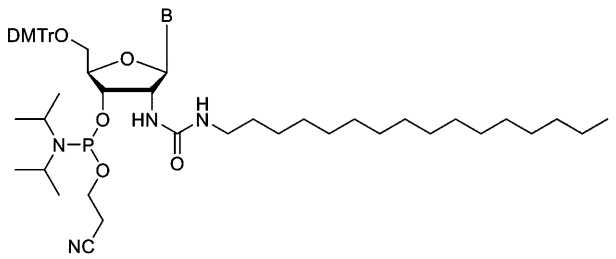
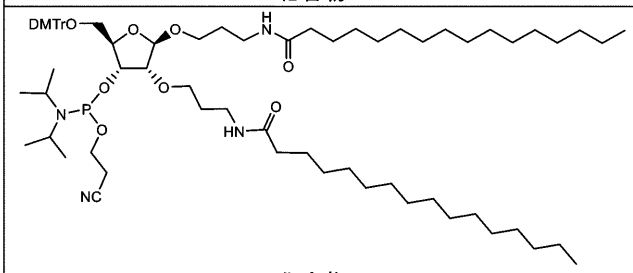
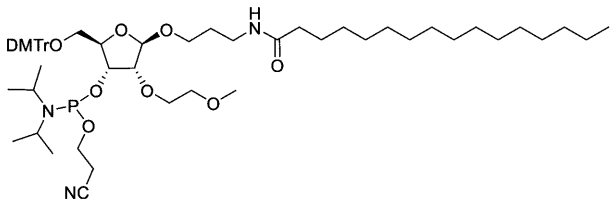
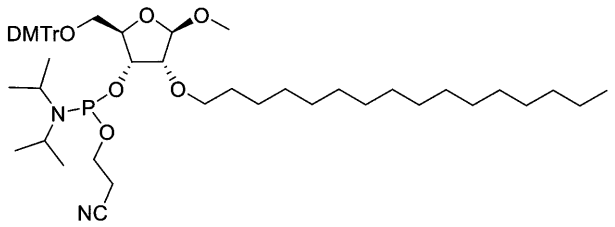
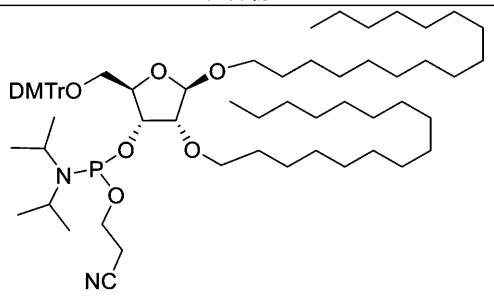
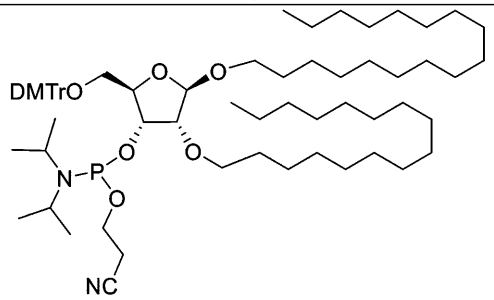
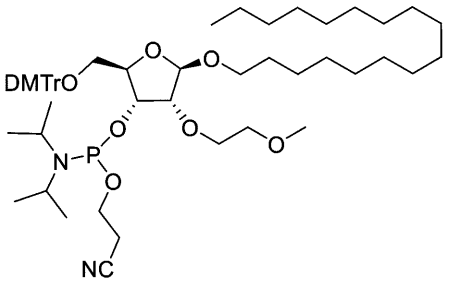
【０１４７】

一実施形態では、化合物は、表１の化合物、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩である（式中、Ｂは、修飾又は非修飾核酸塩基である）。

【０１４８】

【表１－１】

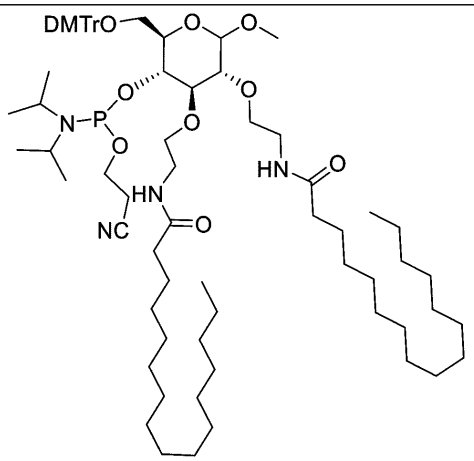
表１．

 化合物１	 化合物２
 化合物３	 化合物４
 化合物５	 化合物６
 化合物７	 化合物８
 化合物９	 化合物１０

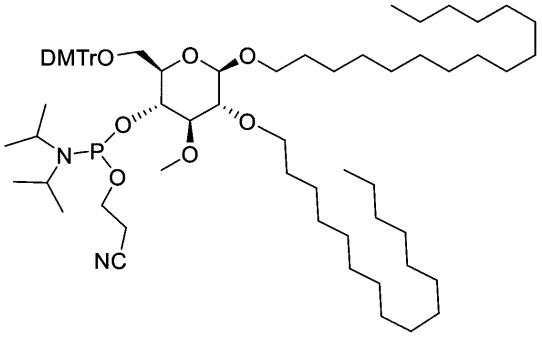
【０１４９】

【表１－２】

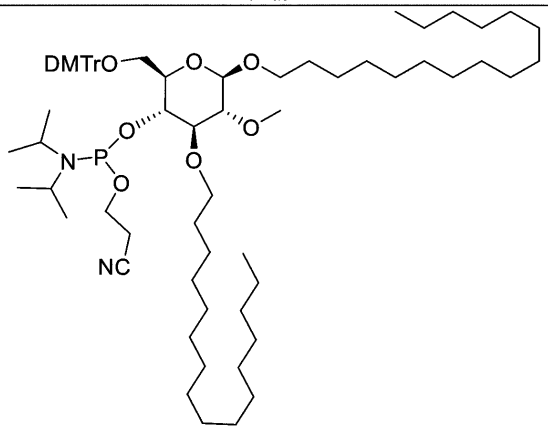
（表１の続き）



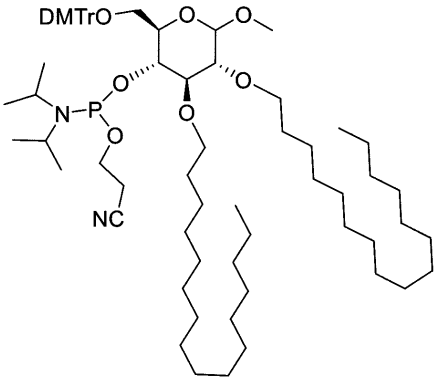
化合物１１



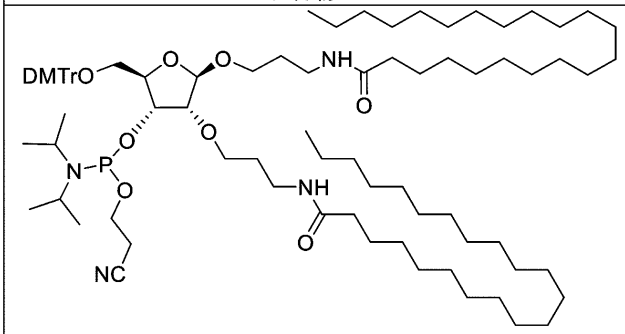
化合物１２



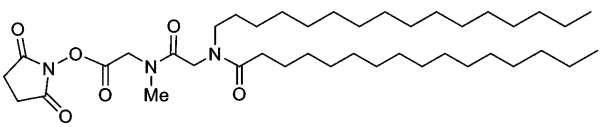
化合物１３



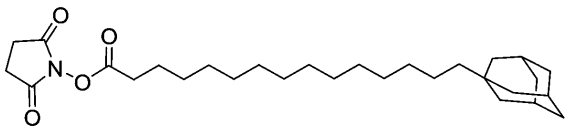
化合物１４



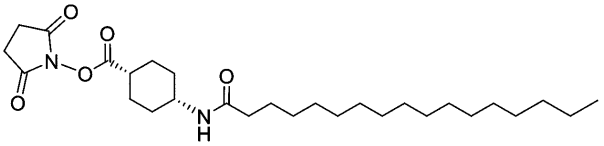
化合物１５



化合物１６



化合物１７

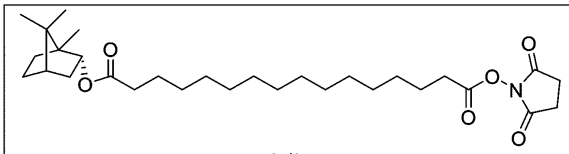
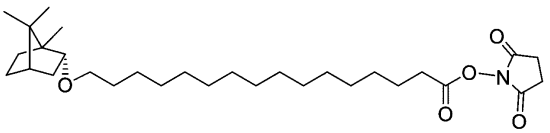
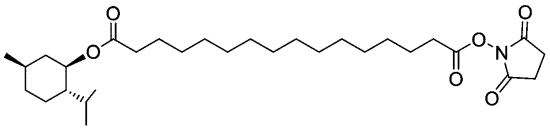
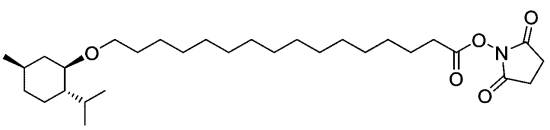
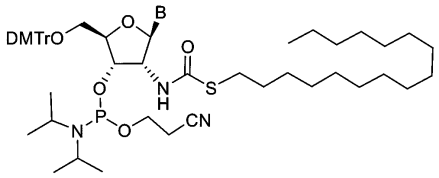
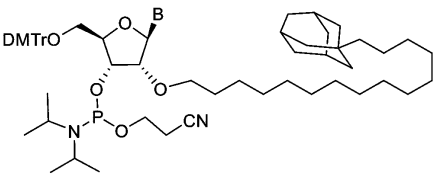
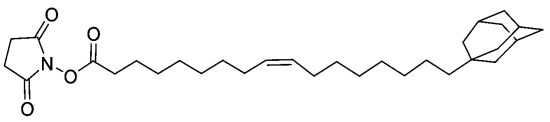
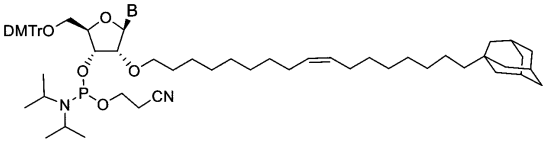
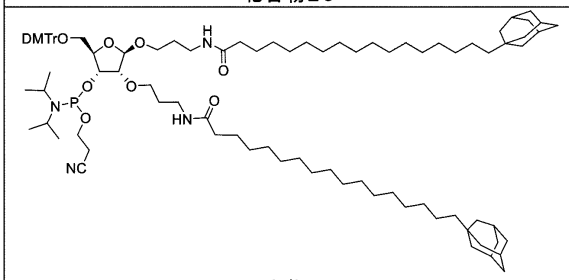
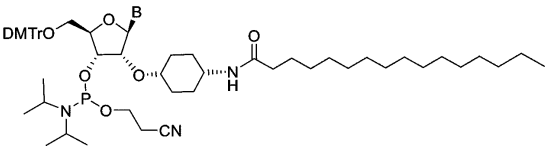
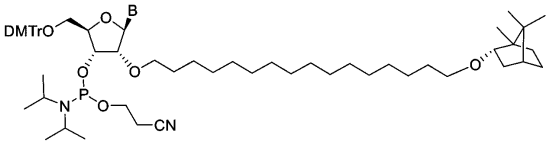
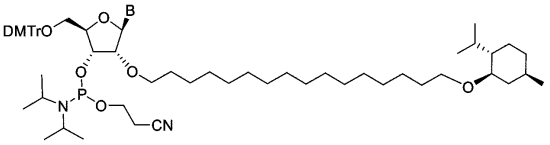
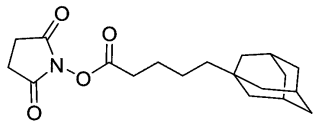
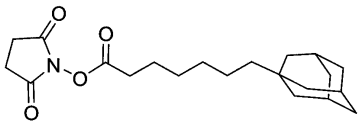
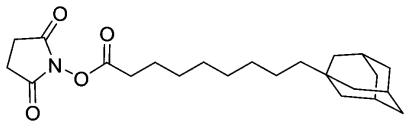
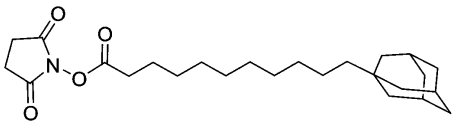


化合物１８

【０１５０】

【表１－３】

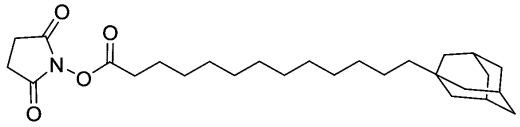
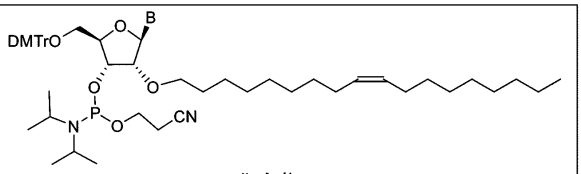
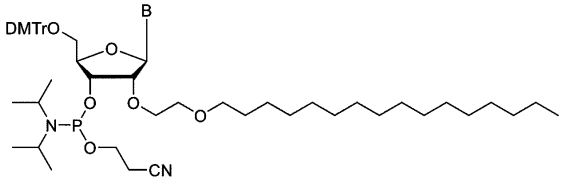
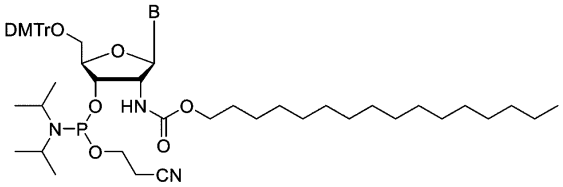
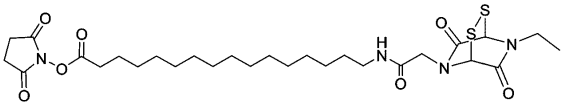
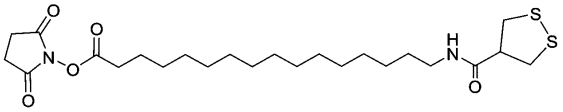
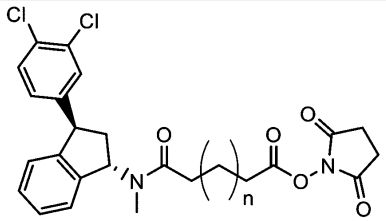
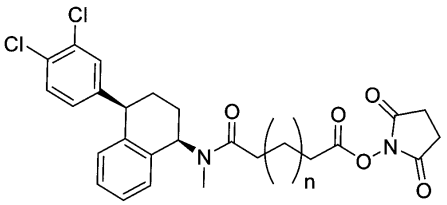
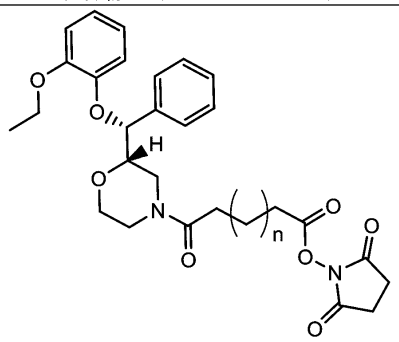
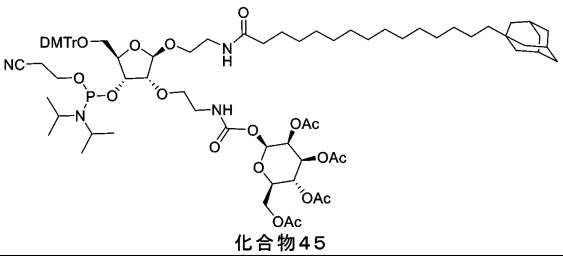
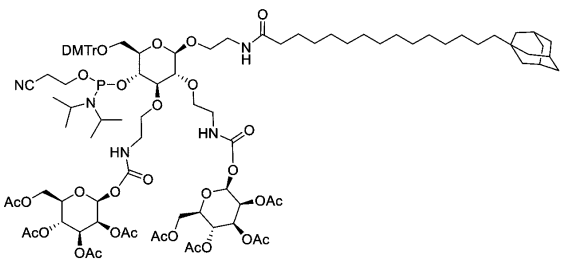
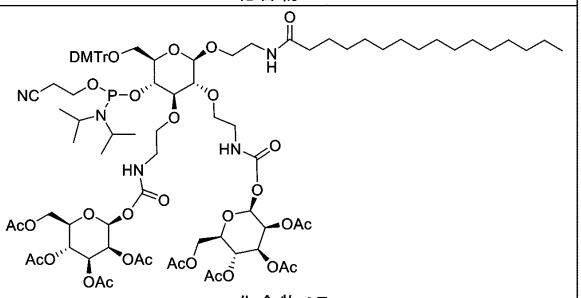
（表１の続き）

 化合物１９	 化合物２０
 化合物２２	 化合物２３
 化合物２４	 化合物２５
 化合物２６	 化合物２７
 化合物２８	 化合物２９
 化合物３０	 化合物３１
 化合物３２	 化合物３３
 化合物３４	 化合物３５

【０１５１】

【表１－４】

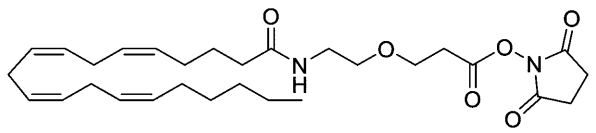
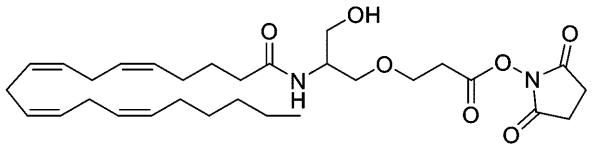
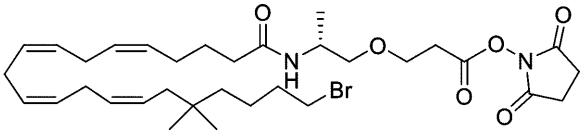
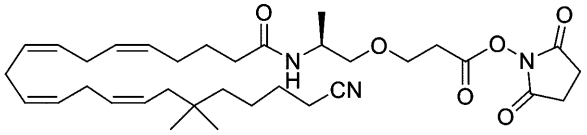
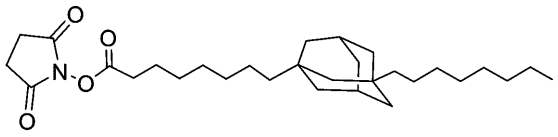
（表１の続き）

 化合物３６	 化合物３７
 化合物３８	 化合物３９
 化合物４０	 化合物４１
 化合物４２（ｎ＝１又はｎ＝１２）	 化合物４３（ｎ＝１又はｎ＝１２）
 化合物４４（ｎ＝１又はｎ＝１２）	 化合物４５
 化合物４６	 化合物４７

【０１５２】

【表１－５】

（表１の続き）

 化合物４７	 化合物４８
 化合物４９	 化合物５０
 化合物５１	

【０１５３】

核酸塩基Ｂを有する表１中の化合物（例えば、化合物１）について、「Ｂ」が本明細書において提供される特定の核酸塩基によって置き換えられている対応する化合物もまた、本明細書において具体的に提供されることが理解されるべきである。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がウラシル（Ｕ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がシトシン（Ｃ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がアデニン（Ａ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がグアニン（Ｇ）で置き換えられている対応する化合物である。いくつかの実施形態では、本出願における「表１」への言及は、これらの核酸塩基修飾化合物を含む。

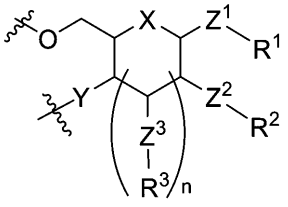
【０１５４】

オリゴヌクレオチド

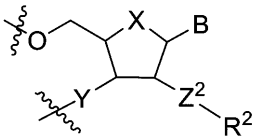
一実施形態では、以下の式の少なくとも１つの親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチドが本明細書で提供される。

【０１５５】

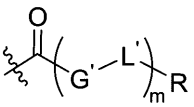
【化２６】



（Ｖ）、



（ＶＩＩ）、又は



（ＶＩＩＩ）、

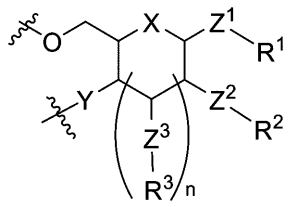
式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｂ、Ｇ’、Ｌ’、Ｒ、ｎ、及びｍは、本明細書又は他の場所で定義される通りである（例えば、それぞれ式（Ｉ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）において定義される通りであり、それらの下位式を含む）。

【０１５６】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｖ）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１５７】

【化２７】



（Ｖ）

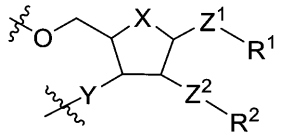
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１５８】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｖ－Ａ）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１５９】

【化２８】



（Ｖ－Ａ）

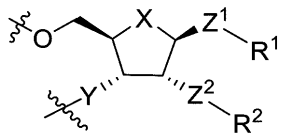
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１６０】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｖ－Ａ－１）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１６１】

【化２９】



（Ｖ－Ａ－１）

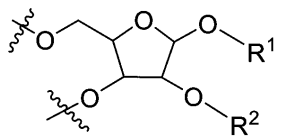
又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１６２】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩ－Ａ）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１６３】

【化３０】



（ＶＩ－Ａ）

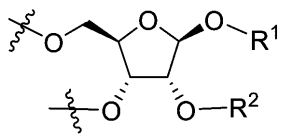
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１６４】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩ－Ａ－１）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１６５】

【化３１】



（ＶＩ－Ａ－１）

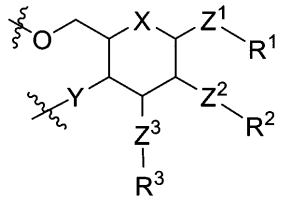
又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１６６】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｖ－Ｂ）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１６７】

【化３２】



（Ｖ－Ｂ）

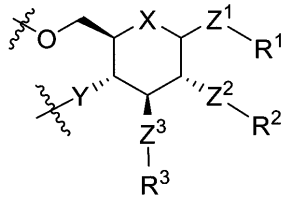
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１６８】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（Ｖ－Ｂ－１）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１６９】

【化３３】



（Ｖ－Ｂ－１）

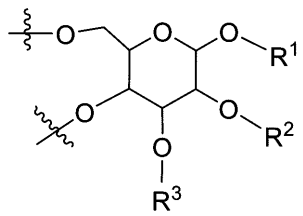
又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１７０】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩ－Ｂ）の少なくとも１つの親油性モノマー、

【０１７１】

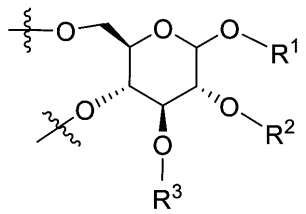
【化３４】



（ＶＩ－Ｂ）

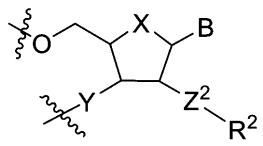
又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１７２】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩ－Ｂ－１）の少なくとも１つの親油性モノマー、
【０１７３】
【化３５】



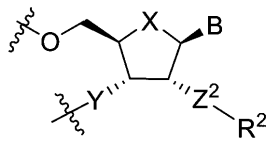
（ＶＩ－Ｂ－１）

又はその医薬的に許容される塩。
【０１７４】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩＩ）の少なくとも１つの親油性モノマー、
【０１７５】
【化３６】



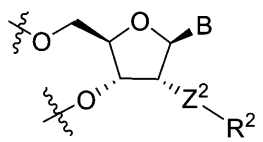
（ＶＩＩ）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。
【０１７６】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、（ＶＩＩ－Ａ）の少なくとも１つの親油性モノマー、
【０１７７】
【化３７】



（ＶＩＩ－Ａ）

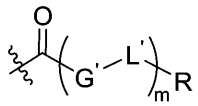
又はその医薬的に許容される塩を含む。
【０１７８】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、（ＶＩＩ－Ａ－１）の少なくとも１つの親油性モノマー、
【０１７９】
【化３８】



（ＶＩＩ－Ａ－１）

又はその医薬的に許容される塩を含む。

【０１８０】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式（ＶＩＩＩ）の少なくとも１つの親油性モノマー、
【０１８１】
【化３９】

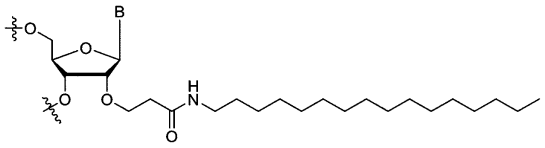
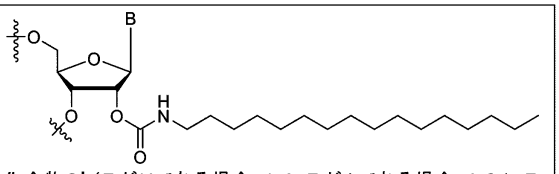
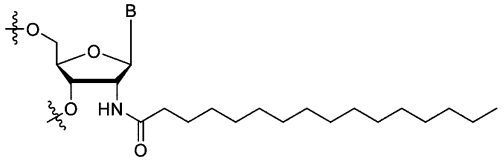
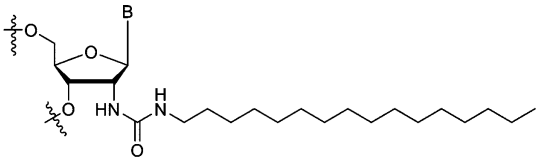
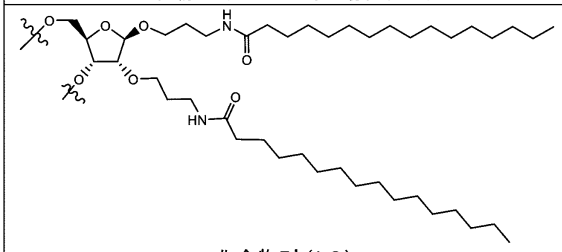
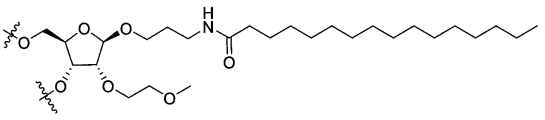
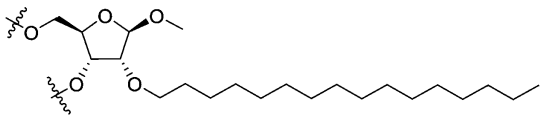
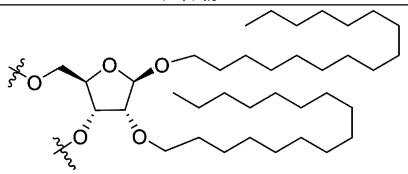
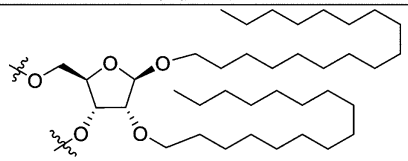
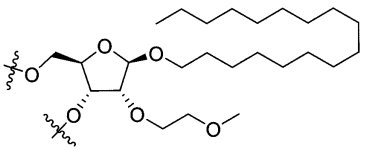
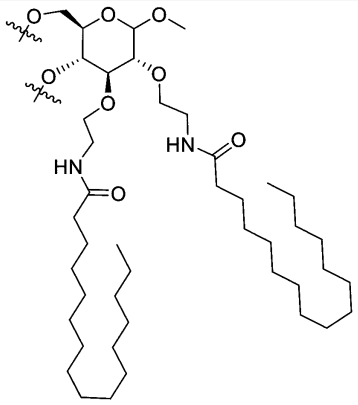
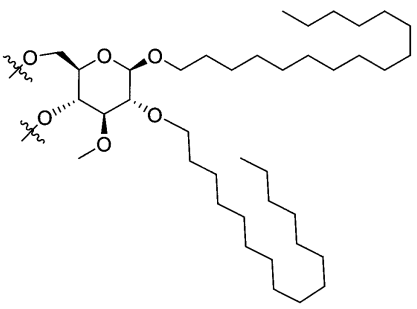


（VIII）

又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩を含む。
【０１８２】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、表２の少なくとも１つの親油性モノマー、又はその立体異性体、又はその医薬的に許容される塩（式中、Ｂは、修飾又は非修飾核酸塩基である）を含む。
【０１８３】

【表２－１】

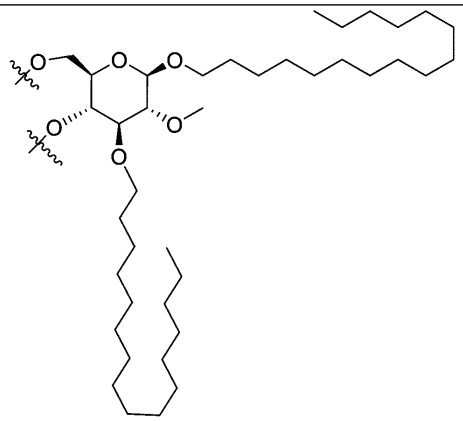
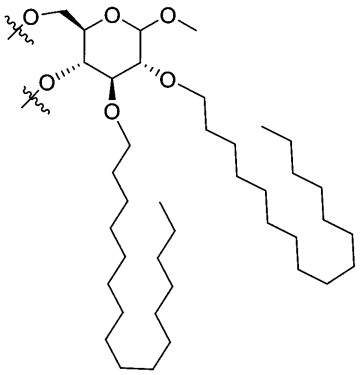
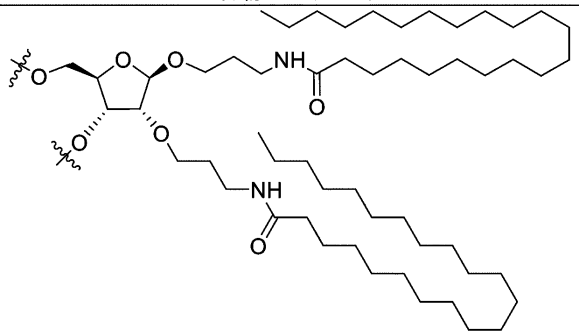
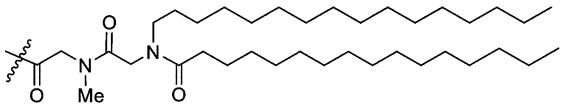
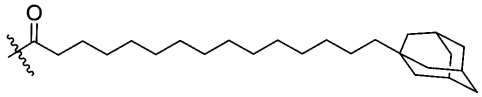
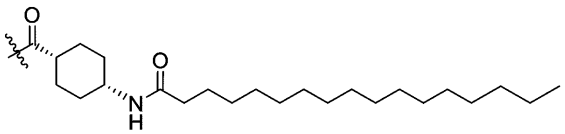
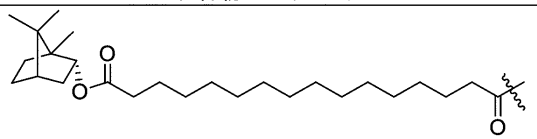
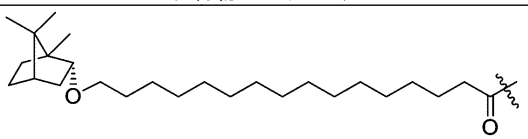
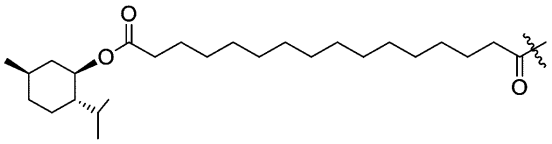
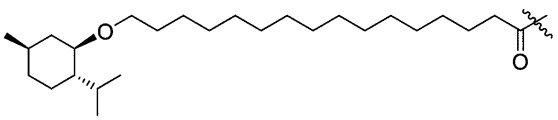
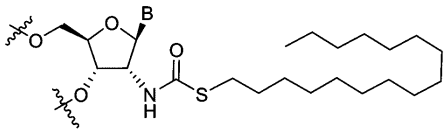
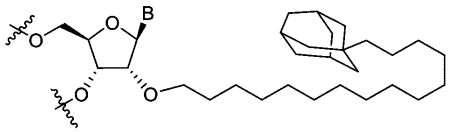
表２．

 化合物1’（BがUである場合、L5）	 化合物2’（BがUである場合、L4；BがAである場合、L21；BがCである場合、L22；BがGである場合、L23）
 化合物3’（BがUである場合、L3）	 化合物4’
 化合物5’（L2）	 化合物6’
 化合物7’（L9）	 化合物8’（L11）
 化合物9’（L10）	 化合物10’（L8）
 化合物11’	 化合物12’（L12）

【０１８４】

【表２－２】

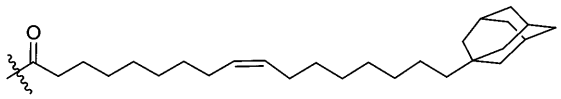
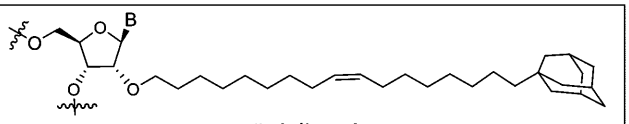
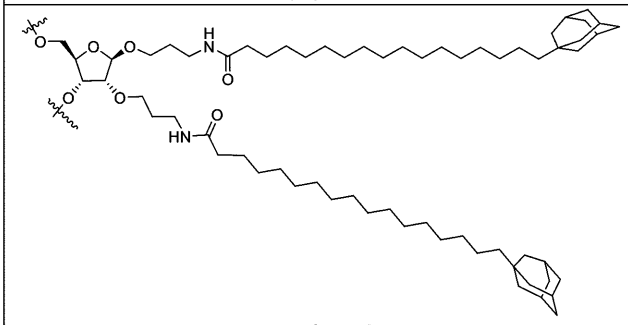
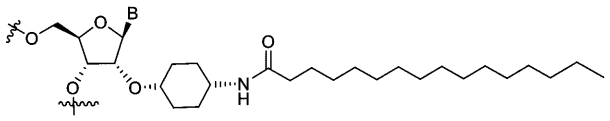
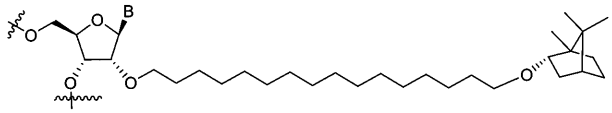
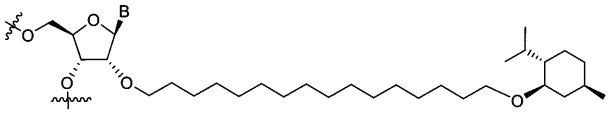
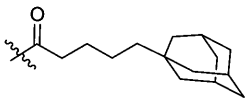
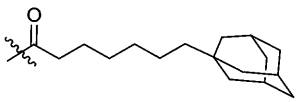
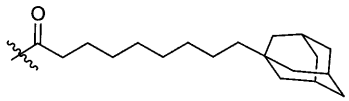
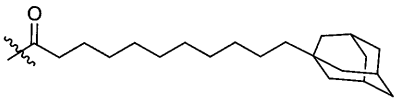
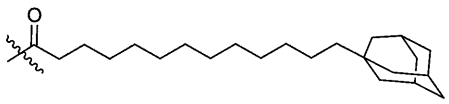
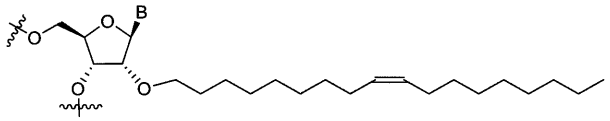
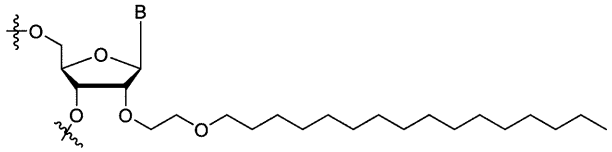
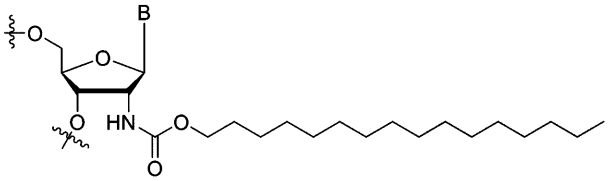
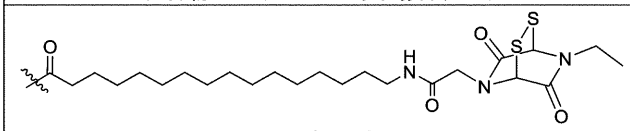
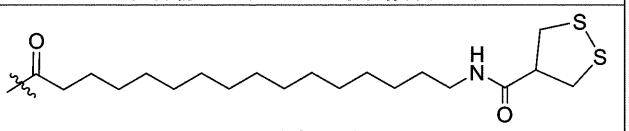
（表２の続き）

 化合物13’（L24）	 化合物14’
 化合物15’	 化合物16’（L18）
 化合物17’（L17）	 化合物18’（L14）
 化合物19’（L15）	 化合物20’（L16）
 化合物22’（L19）	 化合物23’（L20）
 化合物24’	 化合物25’（BがUである場合、L13）

【０１８５】

【表２－３】

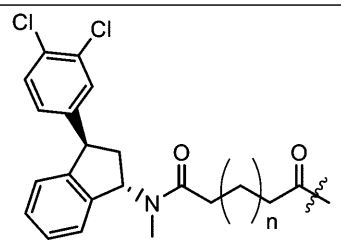
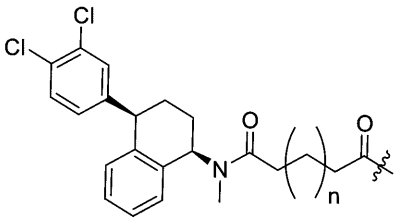
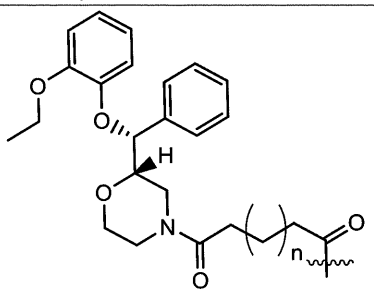
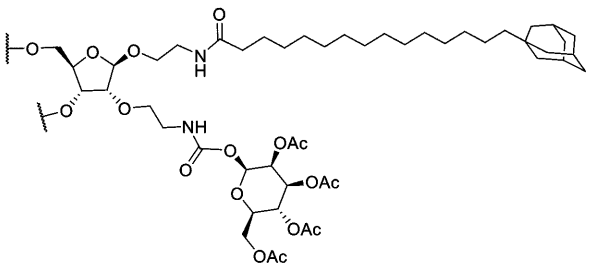
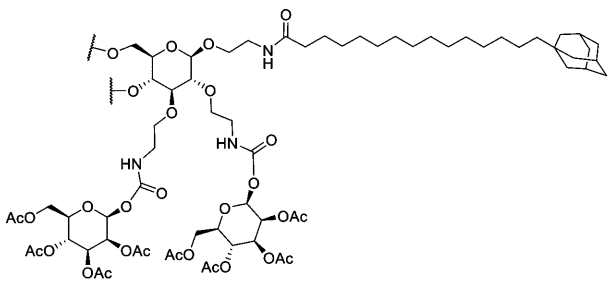
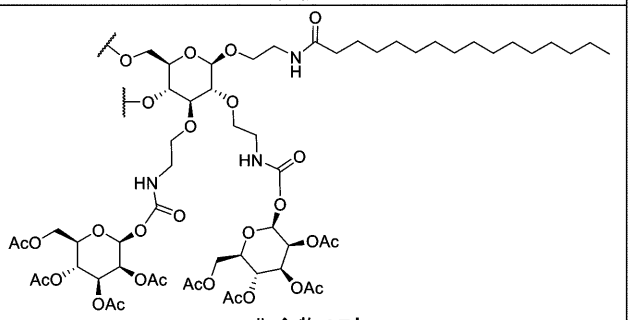
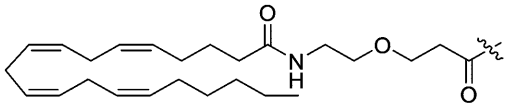
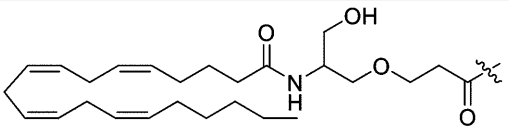
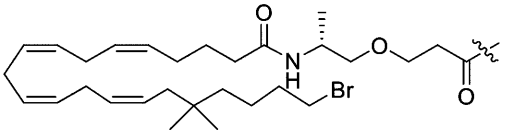
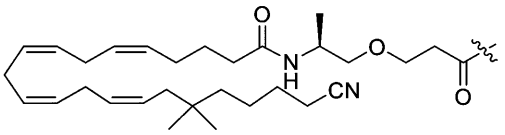
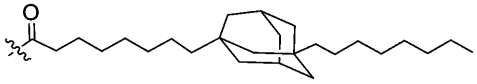
（表２の続き）

 化合物２６’	 化合物２７’
 化合物２８’	 化合物２９’
 化合物３０’	 化合物３１’
 化合物３２’	 化合物３３’
 化合物３４’	 化合物３５’
 化合物３６’	 化合物３７’（ＢがＵである場合、Ｌ１）
 化合物３８’（ＢがＵである場合、Ｌ６）	 化合物３９’（ＢがＵである場合、Ｌ７）
 化合物４０’	 化合物４１’

【０１８６】

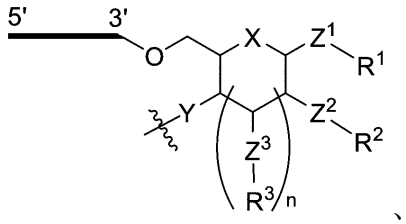
【表２－４】

（表２の続き）

 化合物４２’（ｎ＝１又はｎ＝１２）	 化合物４３’（ｎ＝１又はｎ＝１２）
 化合物４４’（ｎ＝１又はｎ＝１２）	 化合物４５’
 化合物４６’	 化合物４７’
 化合物４７’	 化合物４８’
 化合物４９’	 化合物５０’
 化合物５１’	

【０１８７】

核酸塩基Ｂを有する表２の化合物（例えば、化合物１’）について、「Ｂ」が本明細書で提供される特定の核酸塩基によって置き換えられている対応する化合物もまた、本明細書で具体的に提供されることを理解されたい。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がウラシル（Ｕ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がシトシン（Ｃ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がアデニン（Ａ）で置き換えられている対応する化合物である。一実施形態では、本明細書に具体的に提供されるのは、「Ｂ」がグアニン（Ｇ）で置き換えられている対応する化合物である。いくつかの実施形態では、本出願における「表２」への言及は、これらの核酸塩基修飾化合物を含む。

【０１８８】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンチセンス、アンタゴミール、マイクロＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、プレマイクロＲＮＡ、アンチミール、リボザイム、ＲＮＡ活性化因子、Ｕ１アダプター、免疫刺激因子、又はアプタマーである。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）である。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ｓｉＲＮＡである。
【０１８９】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
標的遺伝子に相補的なアンチセンス鎖と、
アンチセンス鎖に相補的であるセンス鎖と、を含むｓｉＲＮＡである。
【０１９０】
一実施形態では、親油性モノマーは、アンチセンス鎖又はセンス鎖のいずれかに存在する。一実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖に存在する。一実施形態では、親油性モノマーは、アンチセンス鎖中に存在する。
【０１９１】
一実施形態では、親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの末端位置（例えば、３’末端又は５’末端）にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの３’末端にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの５’末端にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖又はアンチセンス鎖の末端位置（例えば、３’末端又は５’末端）にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖の３’末端にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖の５’末端にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、アンチセンス鎖の３’末端にコンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、アンチセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされる。
【０１９２】
一実施形態では、親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの３’末端又は５’末端に直接コンジュゲートされる。一実施形態では、親油性モノマーは、リンカー基を介してオリゴヌクレオチドの３’末端又は５’末端にコンジュゲートされる。
【０１９３】
一実施形態では、式（Ｖ）（又はその任意の下位式）の親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの末端位置（例えば、３’末端又は５’末端）にコンジュゲートされる。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。
【０１９４】
【化４０】


、
式中、
【０１９５】
【化４１】

は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。一実施形態では、
【０１９６】

【化４２】

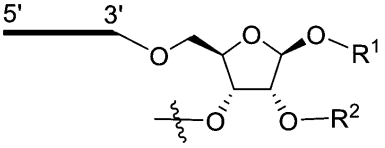
は、３’－末端に、１～３個のヌクレオチドからなるリンカーを含む（すなわち、式（Ｖ）の親油性モノマーのＯは、オリゴヌクレオチドの残りに連結されているヌクレオチドリンカーに直接連結されている）。一実施形態では、リンカーは、ｄＴｄＴである。一実施形態では、Ｙは、水素に結合している。

【０１９７】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０１９８】

【化４３】

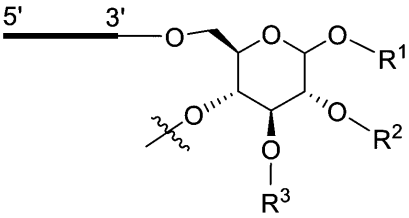


【０１９９】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２００】

【化４４】

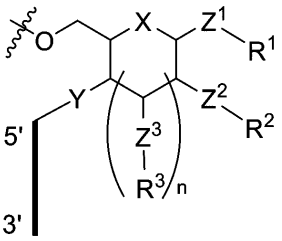


【０２０１】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含み、

【０２０２】

【化４５】



、

式中、

【０２０３】

【化４６】

は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。一実施形態では、

【０２０４】

【化４７】

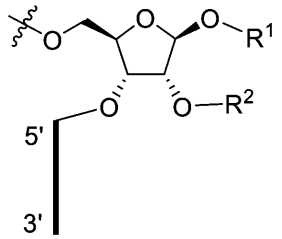
は、５’－末端に、１～３個のヌクレオチドからなるリンカーを含む（すなわち、式（Ｖ）の親油性モノマーのＹは、オリゴヌクレオチドの残りに連結されているヌクレオチドリンカーに直接連結されている）。一実施形態では、リンカーは、ｄＴｄＴである。一実施形態では、Ｏは、水素に結合している。

【０２０５】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２０６】

【化４８】

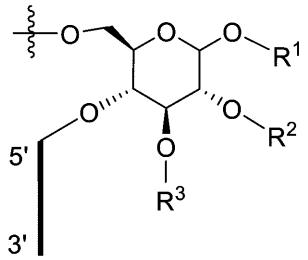


【０２０７】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２０８】

【化４９】

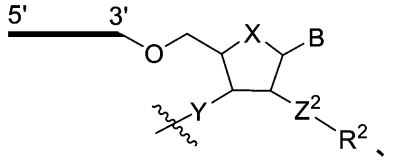


【０２０９】

一実施形態では、式（ＶＩＩ）（又はその任意の下位式）の親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの末端位置（例えば、３’末端又は５’末端）にコンジュゲートされる。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２１０】

【化５０】



、

式中、

【０２１１】

【化５１】



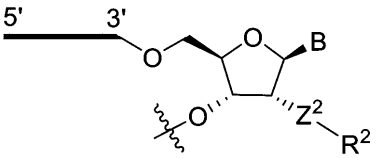
は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。

【０２１２】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２１３】

【化５２】

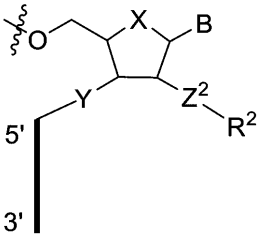


【０２１４】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含み、

【０２１５】

【化５３】



、

式中、

【０２１６】

【化５４】



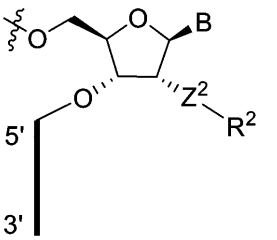
は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。

【０２１７】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２１８】

【化５５】

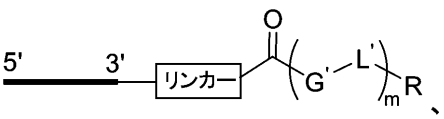


【０２１９】

一実施形態では、式（ＶＩＩＩ）（又はその任意の下位式）の親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの末端位置（例えば、３’末端又は５’末端）にコンジュゲートされる。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２２０】

【化５６】



、

式中、

【０２２１】

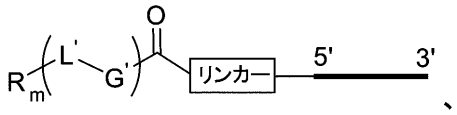
【化５７】



は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含み、
【０２２２】
【化５８】



はリンカーである。
【０２２３】
一実施形態では、オリゴヌクレオチドは以下の構造を含む。
【０２２４】
【化５９】



、

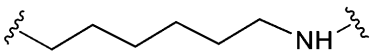
式中、
【０２２５】
【化６０】



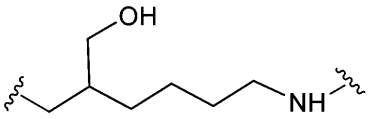
は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含み、
【０２２６】
【化６１】



はリンカーである。
【０２２７】
一実施形態では、リンカーは、
【０２２８】
【化６２】



（「Ｃ６ＮＨ」）である。一実施形態では、リンカーは、
【０２２９】
【化６３】



（「Ｃ７ＮＨ」）である。Ｃ６ＮＨ又はＣ７ＮＨリンカー中のＮＨは、脂質に接続される。一実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチドの５’末端に位置する。一実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチドの３’末端に位置する。一実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチドの内部位置に位置する。一実施形態では、Ｃ６ＮＨリンカーは、オリゴヌクレオチドの５’末端に位置する。一実施形態では、Ｃ６ＮＨリンカーは、オリゴヌクレオチドの３’末端に位置する。一実施形態では、Ｃ６ＮＨリンカーは、オリゴヌクレオチドの内部位置に位置する。一実施形態では、Ｃ７ＮＨリンカーは、オリゴヌクレオチドの３’末端に位置する。
【０２３０】
一実施形態では、親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの内部位置に位置する。一実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖又はアンチセンス鎖の内部位置に位置する。一

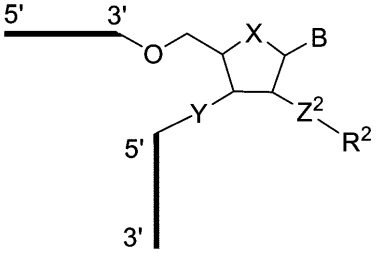
実施形態では、親油性モノマーは、センス鎖の内部位置に位置する。一実施形態では、親油性モノマーは、アンチセンス鎖の内部位置に位置する。

【０２３１】

一実施形態では、式（ＶＩＩ）（又はその任意の下位式）の親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの内部位置に位置する。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含み、

【０２３２】

【化６４】



、

式中、それぞれ独立して、

【０２３３】

【化６５】



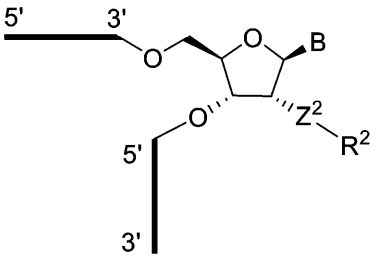
は、５’－３’配向のオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。

【０２３４】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２３５】

【化６６】

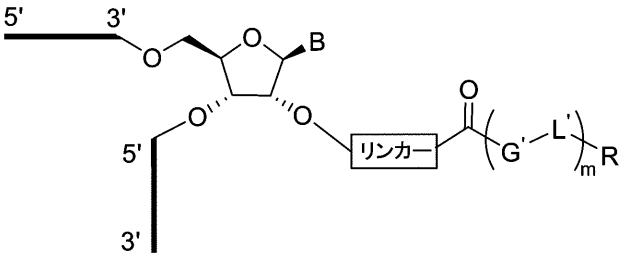


【０２３６】

一実施形態では、式（ＶＩＩＩ）（又はその任意の下位式）の親油性モノマーは、オリゴヌクレオチドの内部位置に位置する。一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を含む。

【０２３７】

【化６７】



、

式中、

【０２３８】

【化６８】
5'　　3'

は、それぞれ独立して、５’－３’配向でオリゴヌクレオチドの１つ以上のヌクレオチドを含む。

【０２３９】

一実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ、１５～３０ヌクレオチド長である。一実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ、１５～２５ヌクレオチド長である。一実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ、１９～２５ヌクレオチド長である。一実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、それぞれ、２１～２３ヌクレオチド長である。

【０２４０】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化リガンドを更に含む。

【０２４１】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドを細胞に送達する方法であって、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドを細胞と接触させることを含む方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、細胞は、脳細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス、非ヒト霊長類、又はヒトなどの対象中に存在する。一実施形態では、投与は、同一であるが本明細書で提供される脂質複合体（親油性モノマー）を含有しないオリゴヌクレオチドの送達と比較して、細胞に送達されるオリゴヌクレオチドの量の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、送達されるオリゴヌクレオチドの量の増加は、オリゴヌクレオチドの治療活性の増加によって決定される。

【０２４２】

一実施形態では、細胞における標的遺伝子の発現を低下させる方法であって、細胞を本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドと接触させることを含む方法が本明細書で提供される。一実施形態では、対象における標的遺伝子の発現を低下させる方法であって、対象に本明細書で提供されるオリゴヌクレオチドを投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【０２４３】

一実施形態では、特定の理論によって限定されるものではないが、本明細書で提供される少なくとも１つの親油性モノマーを含むオリゴヌクレオチドは、親油性モノマーを含まないオリゴヌクレオチドよりも改善された薬力学プロファイルを発揮する。

【０２４４】

ヌクレオチドへの化学修飾

特定の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ（例えば、ｓｉＲＮＡ）剤は、１つ以上のヌクレオチド修飾を含む。ヌクレオチド修飾には、例えば、末端修飾、例えば、５’末端修飾（例えば、リン酸化、コンジュゲーション、逆連結）又は３’末端修飾（例えば、コンジュゲーション、ＤＮＡヌクレオチド、逆連結など）；塩基修飾、例えば、安定化塩基、不安定化塩基、又はパートナーの拡大されたレパートリーと塩基対合する塩基との置換、塩基の除去（脱塩基ヌクレオチド）、又は共役塩基；糖修飾（例えば、２’位又は４’位での）又は糖の置換；又はホスホジエステル結合の修飾又は置換を含む骨格修飾が含まれる。いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、修飾ヌクレオシド間結合、修飾核酸塩基、修飾糖、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの修飾を含む。限定するものではないが、そのような修飾は、ｄｓＲＮＡ剤のどこに（例えば、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両方の鎖に）存在し得る。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の置換糖部分などの１つ以上の修飾糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、２’位にＨ、Ｆ、又はＯＣＨ$_3$（ＯＭｅ）のうちの１つを含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上のグリコール核酸（ＧＮＡ）を含む。型的には、ＧＮＡは非環式核酸類似体であり、その反復グリコール単位はホスホジエステル結合によって連結されており、ＲＮＡのリボース糖－ホスホジエステル骨格組成とは異なる。

【０２４７】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の末端修飾、例えば、５’－末端リン酸化、コンジュゲーション、又は逆位連結を含む。いくつかの実施形態では、末端修飾は、５’－リン酸、例えば、ｄｓＲＮＡ剤のアンチセンス鎖上の５’－末端リン酸を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、逆位脱塩基ヌクレオチドを有するセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖を含む。一実施形態では、センス鎖は、３’末端に逆位脱塩基ヌクレオチドを含有する。別の実施形態では、センス鎖は、５’末端に逆位脱塩基ヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、センス鎖は、５’及び３’末端に逆位脱塩基ヌクレオチドを含有する。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、アンチセンス鎖の５’末端にリン酸又はリン酸模倣物を含む。一実施形態では、リン酸模倣物は、５’－ビニルホスホネート（ＶＰ）である。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、修飾ヌクレオチドは、２’Ｏ－メチル修飾ヌクレオチド、デオキシヌクレオチド、２’－フルオロ修飾ヌクレオチド、２’－Ｏ－メチル－ウリジン、逆位脱塩基ヌクレオチド、Ｓ－グリコール核酸（ＧＮＡ）を含むヌクレオチド、非ロックドヌクレオチド、５’－ビニルホスホネート－２’－Ｏ－メチル－ウリジン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の修飾ヌクレオシド間結合（すなわち、修飾ＲＮＡ骨格）を含む。修飾ヌクレオシド間結合としては、例えば、ホスホロチオエート（例えば、ホスホロモノチオエート）が挙げられる。種々の塩、混合塩、及び遊離酸形態も含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、遊離酸形態である。他の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、塩形態である。一実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、ナトリウム塩形態である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤が塩形態である場合、塩のカチオン（例えば、ナトリウムカチオン）は、薬剤中に存在する電気陰性基（例えば、ホスホジエステル及び／又はホスホロチオエート基）の実質的にすべてに対する対イオンとして薬剤に存在する。いくつかの実施形態では、対イオンは、縮合対イオンである。特定の実施形態では、対イオンは、縮合ナトリウムカチオンである。いくつかの実施形態では、縮合対イオンは、水和されている。特定の実施形態では、縮合対イオンは、水和ナトリウムカチオンである。ホスホジエステル及び／又はホスホロチオエート結合の実質的にすべてが対イオンを有する薬剤は、対イオンを含まない５、４、３、２、又は１個以下のホスホジエステル及び／又はホスホロチオエート結合を含む。言い換えれば、ｄｓＲＮＡ剤の電気陰性電位は、ｄｓＲＮＡの周囲の対イオン縮合によって中和されるか、又は実質的に中和される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤がナトリウム塩形態である場合、ナトリウムイオンは、薬剤中に存在するホスホジエステル及び／又はホスホロチオエート基の実質的にすべてに対する対イオンとして薬剤の周囲に存在する。

【０２５２】

ヌクレオシド間ホスホジエステル結合のリン酸基は、酸素の１つを異なる置換基で置換することによって修飾することができる。この修飾の１つの結果は、ヌクレオチド分解に対するオリゴヌクレオチドの耐性の向上であり得る。この修飾の別の結果は、ｄｓＲＮＡ

剤中のハイブリダイズした一本鎖ＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）の安定性の向上であり得る。修飾ホスフェート基の例としては、ホスホロチオエート（例えば、ホスホロモノチオエート））が挙げられる。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、ヌクレオチド単位の糖及びヌクレオシド間結合、すなわち、骨格の両方が代替基で置換されているＲＮＡ模倣体を含む。特定の実施形態では、塩基単位は、適切な標的配列とのハイブリダイゼーションのために維持される。

【０２５４】

本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の不斉中心を含有することができ、したがって、絶対立体化学の観点で、例えば糖アノマーについては（Ｒ）若しくは（Ｓ）として、又はアミノ酸については（Ｄ）若しくは（Ｌ）として、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせることがある。本明細書で提供されるｄｓＲＮＡ剤に含まれるのは、すべてのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態である。

【０２５５】

ヌクレオチド配列に連結された部分

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、１つ以上の非ヌクレオチド基にコンジュゲートされる。この非ヌクレオチド基は、例えば、ｄｓＲＮＡ剤の標的化、送達、又は接合を増強することができる。非ヌクレオチド基は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖のいずれかの３’末端、５’末端、及び／又は内部に共有結合され得る。非ヌクレオチド基は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖の３’末端、５’末端、３’末端と５’末端の両方、内部、３’末端と内部の両方、５’末端と内部の両方、又は３’末端、５’末端、及び内部に共有結合され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖の３’末端、５’末端、３’末端と５’末端の両方、内部、３’末端と内部の両方、５’末端と内部の両方、又は３’末端、５’末端及び内部に結合された非ヌクレオチド基を含有する。特定の実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖の５’末端に連結された非ヌクレオチド基を含有する。特定の実施形態では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖の３’’末端に連結された非ヌクレオチド基を含有する。特定の実施形態では、本明細書に記載されるｄｓＲＮＡ剤は、センス鎖内部に連結された非ヌクレオチド基を含有する。非ヌクレオチド基は、リンカー／連結基を介して、直接又は間接的にｄｓＲＮＡ剤に連結されてもよい。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、連結基は、ｄｓＲＮＡ剤にコンジュゲートされる。この連結基は、標的化リガンド又は送達ポリマー又は送達ビヒクルに対する薬物の共有結合を促進する。連結基は、ｄｓＲＮＡ剤センス鎖の３’末端、５’末端、及び／又は内部に連結され得る。いくつかの実施形態では、連結基は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖に連結される。いくつかの実施形態では、連結基は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖の５’末端、３’末端、及び／又は内部にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、連結基は、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖の５’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、連結基は、センス鎖の３’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、連結基が、ｄｓＲＮＡ剤のセンス鎖に内部的にコンジュゲートされる。

【０２５７】

典型的には、リンカー又は連結基は、１つ以上の共有結合によって、対象の１つの化学基（ｄｓＲＮＡ剤など）又はセグメントを、対象の別の化学基（例えば標的化基又は送達ポリマー）又はセグメントに連結する、２つの原子間の接続である。不安定な連結は、不安定な結合を含む。連結は、２つの結合原子間の距離を増大させるスペーサーを任意選択で含むことができる。スペーサーは、この連結に可撓性及び／又は長さを更に付加することができる。

【０２５８】

表３に記載されているｄｓＲＮＡ剤のヌクレオチド配列は、修飾か非修飾かを問わず、３’又は５’及び／又は内部標的化リガンド及び／又は連結基を含んでもよい。表１、２、３、４、５、又は９に列挙されるｄｓＲＮＡ剤二重鎖のいずれかは、修飾又は非修飾のいずれであっても、標的化リガンド及び／又は連結基を更に含んでもよく、標的化リガンド又は連結基は、ｄｓＲＮＡ剤二重鎖のセンス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかの３’末端、５’末端、及び／又は内部に結合されてもよい。

【０２５９】

送達ビヒクル

いくつかの実施形態では、細胞又は組織にｄｓＲＮＡ剤を送達するために、送達ビヒクルが使用されてもよい。

【０２６０】

組成物

一態様では、本明細書に記載のｄｓＲＮＡ剤を含む組成物（例えば、医薬組成物）が本明細書に提供される。組成物は、医薬的に許容される担体を更に含み得る。

【０２６１】

前述の詳細な説明及び付随する実施例は、単に例示的なものであり、主題の範囲に対する限定として解釈されるべきではないことが理解される。開示された実施形態に対する様々な変更及び修正は、当業者には明らかであろう。本明細書で提供される化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、配合、及び／又は使用方法に関するものを含むがこれらに限定されないそのような変更及び改変は、その精神及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書に記載する米国特許及び出版物は、参照することにより組み込まれる。

【実施例】

【０２６２】

更に、本発明の特定の実施形態は、以下の非限定的実施例によって例示される。

【０２６３】

オリゴヌクレオチド脂質結合体の合成のための実験手順

合成は、標準的なＲＮＡ合成プロトコルに従って、固相上でのホスホラミダイトアプローチによって行った。すべてのオリゴヌクレオチドを汎用又はカスタム支持体を用いて１０μｍｏｌｅスケールでＭｅｒＭａｄｅ　１２合成装置で調製した。典型的な合成サイクルは、以下の４つのステップを含む。１．脱トリチル化、２．カップリング、３．キャッピング、及び４．酸化／硫化。

【０２６４】

標準的な保護基を有するＲＮＡホスホルアミダイトのためのモノマー、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{6}－ベンゾイル－２’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－アデノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルシアノエチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{4}－アセチル－２’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－シチジン－３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{2}－イソブチリル－２’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）グアノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）及び５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－２’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）を合成に使用した。

【０２６５】

２’－修飾モノマーは、２’－フルオロホスホルアミダイト及び２’－ＯＭｅホスホルアミダイト、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{4}－アセチル－２’－フルオロ－シチジン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－２’－フルオロ－ウリジン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{6}－ベンゾイル－２’－フルオロ－アデノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノ

エチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{2}－イソブチリル－２’－フルオロ－グアノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホルアミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{4}－アセチル－２’－ＯＭｅ－シチジン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホラミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－２’－ＯＭｅ－ウリジン－３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホラミダイト）、５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{6}－ベンゾイル－２’－ＯＭｅ－アデノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホラミダイト）、及び５’－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{2}－イソブトリル－２’－ＯＭｅ－グアノシン３’－Ｏ－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル－２－シアノエチルホスホラミダイト）から構成された。

【０２６６】

２０％ＤＭＦ／ＭｅＣＮ中０．１Ｍ濃度で使用したグアノシンを除いて、すべてのホスホラミダイトをアセトニトリル中０．１Ｍ濃度で使用した。脱トリチル化をジクロロメタン中の３％ジクロロ酢酸を用いて３分間行った。ＭｅＣＮ中の５－（エチルチオ）テトラゾールの０．４５Ｍ溶液を用いてカップリングを行い、カップリング時間は１２分であった。ヌクレオチド間ホスファイトのホスフェートへの酸化は、ＭｅＣＮ／ピリジン／水（７０：２０：１０）中の標準的な０．０２Ｍヨウ素を用いて行った。水素化キサンタンの０．１Ｍピリジン溶液を用いて、ホスファイトをホスホロチオエートに酸化することによって、ホスホロチオエートを導入した。ＴＨＦ／無水酢酸／ピリジン（８０：１０：１０）及び１－メチルイミダゾール／アセトニトリル溶液（２０：８０ｖ／ｖ）を用いてキャッピングを実行した。完全な合成サイクルは３０分であった。

【０２６７】

脂質バイオコンジュゲーション

オンカラム及び／又はポストカラム合成を介して、脂質をセンス鎖に組み込んだ。オンカラム合成のために、末端（３’及び５’）及び内部位置の脂質を固体支持体上で合成した。ポストカラム合成のために、脂質をそれらの対応するＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステル及びヌクレオチドの付加アミンリンカーと共に溶液相に導入した。

【０２６８】

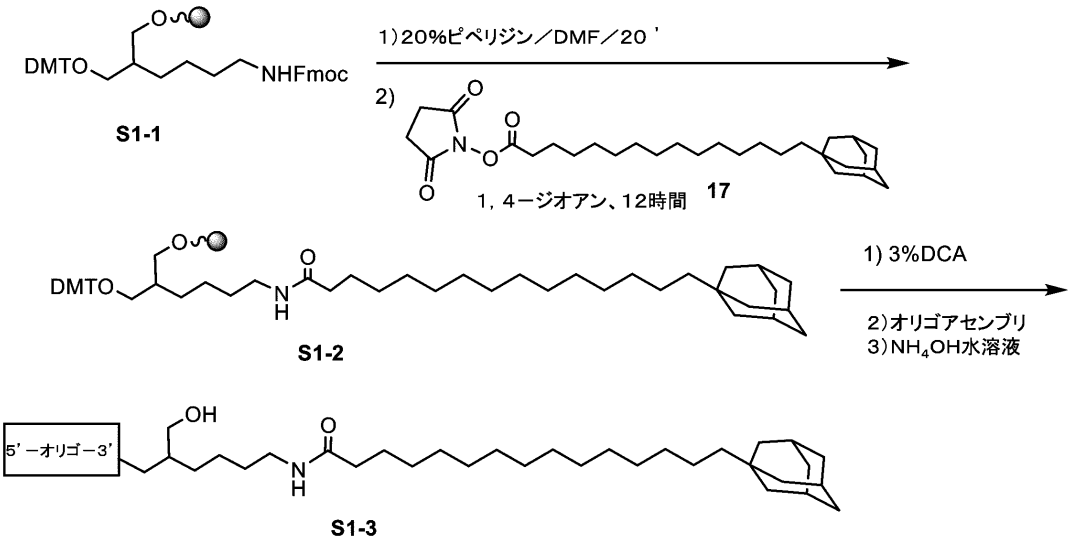
オンカラム合成

例えば、センス鎖の３’末端への化合物１７のオンカラム導入は、２－ジメトキシトリチルオキシメチル－６－フルオレニルメトキシカルボニルアミノ－ヘキサン－１－スクシノイル）－長鎖アルキルアミノ－ＣＰＧＳ１－１などの３’－アミノ修飾剤を使用して実行した（スキーム１）。ＤＭＦ中２０％ピペリジンでＦｍｏｃ基を脱保護した後、ＣＰＧをＤＭＦ、ＭｅＣＮ、ジエチルエーテルで十分に洗浄し、乾燥させた。８０μｍｏｌの化合物１７の２ｍＬの１，４－ジオキサン溶液を上記ＣＰＧに添加し、続いて、３０μｌのＤＩＰＥＡを添加し、１２時間振盪した。ＣＰＧをＤＣＭ、ＭｅＣＮ、及びEt_2Oで洗浄した。１ｍＬのＣＡＰ　Ａ及びＣＡＰ　Ｂの溶液を添加し、３０分間振盪した。Ｓ１－２をＤＣＭ、ＭｅＣＮ、Et_2Oで洗浄し、乾燥させ、オリゴアセンブリに使用した。

【０２６９】

【化６９】

スキーム１



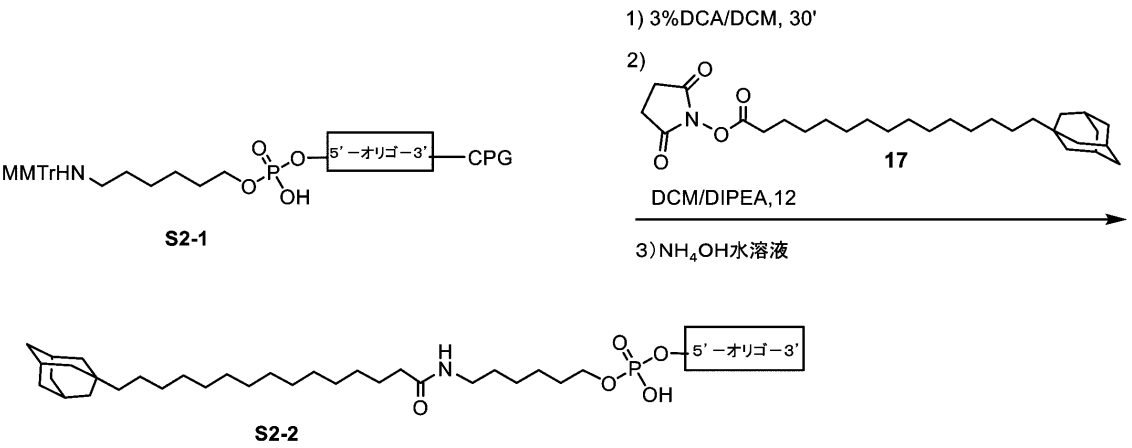
【０２７０】

センス鎖の５’末端への化合物１７の導入は、６－（４－モノメトキシトリチルアミノ）ヘキシル－（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピル）－ホスホルアミダイトなどの５’－アミノ修飾剤を用いて行った。標準的な手順に従ってＣＰＧ上にセンス鎖を構築した後、最後から２番目のステップにおいて、センス鎖の５’末端を６－（４－モノメトキシトリチルアミノ）ヘキシル－（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル）－ホスホルアミダイトにカップリングさせ、続いて３％ＤＣＡ／ＤＣＭを用いて４－モノメトキシトリチル基を３０分間脱ブロックした。続いてＣＰＧをＤＣＭ、ＡＣＮで洗浄し、化合物１７と１２時間カップリングさせた（スキーム２）。

【０２７１】

【化７０】

スキーム２



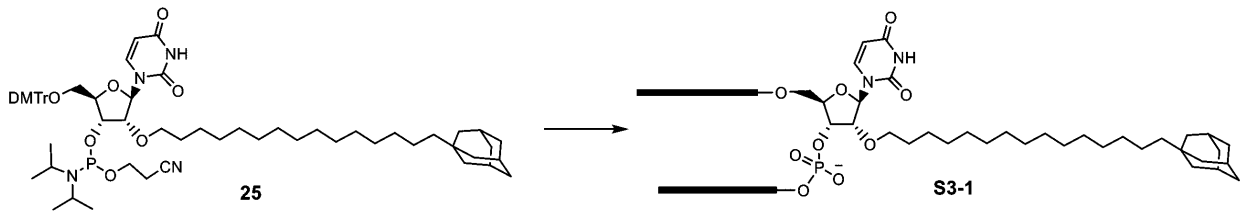
【０２７２】

内部位置のアダマンチル脂質を対応するホスホラミダイトモノマーを用いたセンス鎖アセンブリの間に導入した。例えば、スキーム３は、ウリジンベースのホスホラミダイトモノマー２５を用いてこれを示す。

【０２７３】

【化７１】

スキーム３



【０２７４】

切断、精製、及び脱塩

合成の完了後、５５℃で７時間アンモニア溶液を使用して、核酸塩基及びリン酸基の同時脱保護と共に、オリゴヌクレオチドを支持体から切断した。ＣＰＧを濾過し、エタノール／アセトニトリル／水（３：１：１ｖ／ｖ）で洗浄した。体積を減少させた後、オリゴヌクレオチドを逆相又はイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。逆相用緩衝液は、９０／１０％水中の０．１Ｍ酢酸ナトリウム（緩衝液Ａ）及びアセトニトリル（緩衝液Ｂ）であり、イオン交換用緩衝液は、９０／１０％水中の２０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ１１）（緩衝液Ａ）及び９０／１０％水中の２０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ１１）、１．８Ｍ臭化ナトリウム（緩衝液Ｂ）である。全長オリゴヌクレオチドを含有する画分をプールし、脱塩し、化合物を液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）によって分析した。

【０２７５】

ポストカラム合成

脂質は、対応するオリゴヌクレオチドの精製及び脱塩後に、溶液相中のセンス鎖の末端位置（３’、５’末端）及び内部位置でバイオコンジュゲートした。

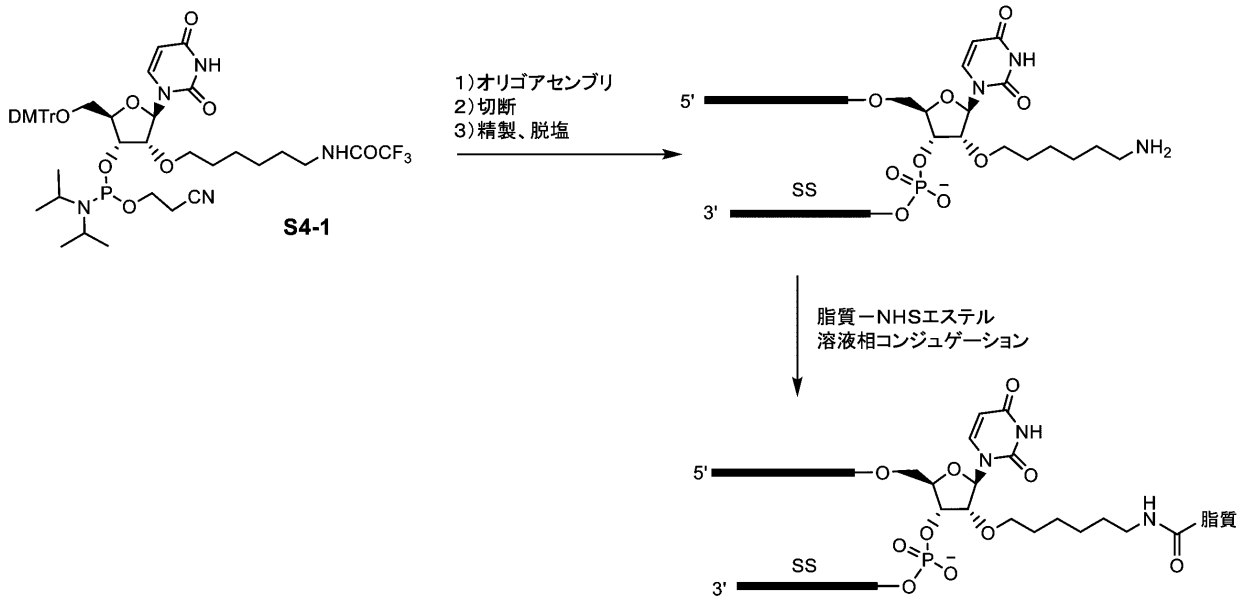
【０２７６】

例えば、内部位置での組み込みは、それぞれのヌクレオチドの２’位でアミンリンカーで誘導体化されたホスホラミダイトモノマーを用いて行った。スキーム４は、ウリジンベースのホスホラミダイトモノマーＳ４－１を用いてこれを説明する。Ｓ４－１を内部位置に組み込み、アセンブリ、切断、精製、及び脱塩プロセスを完了した後、ペンダントアミンを有する遊離オリゴヌクレオチドを溶液相中で対応する脂質－ＮＨＳエステルとカップリングした。

【０２７７】

【化７２】

スキーム４



【０２７８】

末端／内部位置でのバイオコンジュゲーションを、ＮａＨＣＯ$_3$（ｐＨ８．４）の０．１Ｍ溶液中の脱保護及び脱塩オリゴヌクレオチドの０．１５ｍＭ溶液と、ＤＭＦ中の対応する脂質－ＮＨＳエステルの１．５ｍＭ溶液を用いて６０℃で実行した。オリゴヌクレオチドの溶液（０．２５ｍＬ）に、脂質－ＮＨＳエステルのＤＭＦ溶液（０．６ｍＬ）を添加し、得られた混合物を６３℃で加熱した。進行をＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｃ－８カラム、Ａ：５０ｍＭのＴＥＡＡ、Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配５～１００％Ｂ、３０℃）によってモニターした。反応は、通常１時間未満で９０％超完了した。反応混合物を水で希釈し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｃ－８　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｗａｔｅｒｓカラム；Ａ：５０ｍＭのＮａＯＡｃ、Ｂ：ＭｅＣＮ；５～１００％Ｂ勾配、６０℃）によって精製した。脂質コンジュゲートオリゴヌクレオチドの単離収率は、６０～７０％であった。

【０２７９】

二本鎖形成

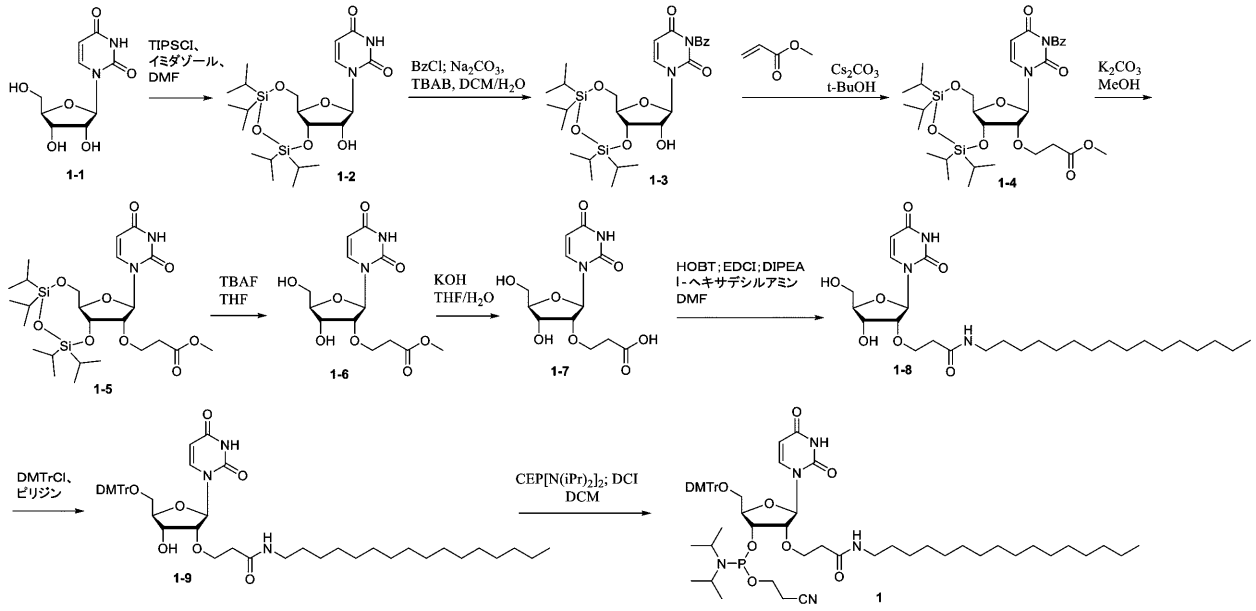
二重鎖形成のために、等モル量のセンス鎖及びアンチセンス鎖を混合し、室温で３０分間維持した。二本鎖の完全性を変性及び非変性ＨＰＬＣ分析によって確認した。

【０２８０】

実施例１．

【０２８１】

【化７３】



【０２８２】

１－２の調製

本発明は１－１（７２．０ｇ、２９５．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（７２０ｍＬ）に、窒素の不活性雰囲気下で、ＴＩＰＤＳＣｌ$_2$（１１１．０ｇ、３５４．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、イミダゾール（５０．１ｇ、７３７．５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１４時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２．５Ｌ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、１－２（１１５．０ｇ、２３６ｍｍｏｌ、収率：８０％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８３】

１－３の調製

１－２（４５ｇ、９２．５ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３９ｇ、３７０ｍｍｏｌ）、及びテトラブチルアンモニウムブロミド（１．２ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ／Ｈ$_2$Ｏ（１．０／２．０Ｌ）の２相溶液に溶解し、次いで、ＢｚＣｌ（１６ｍＬ、１３８．７ｍｍｏｌ）を激しく撹拌しながら混合物に添加した。２がＴＬＣ上で消失するまで、３０℃で激しい撹拌を続けた。次いで、混合物を分液漏斗に移した。有機層を回収し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ３／１）によって精製した。これにより、１－３（２９．０ｇ、収率５３．０％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．００（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏと交換），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，３Ｈ），４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，１Ｈ），１．０９－０．９９（ｍ，２８Ｈ）。

【０２８４】

１－４の調製

１－３（１０．５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、メタクリル酸メチル（３０．５ｇ、３５６ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ溶液（５０ｍＬ）に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．９ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で４時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈した。混合物をＨ$_2$Ｏで２回洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。蒸発した残渣をカラ

ムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ６／１）によって精製し、１－４（８．７ｇ、収率７２％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８５】

１－５の調製

１－４（８．７ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（８７ｍＬ）に、K_2CO_3（３．５ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。次いで、それをＥｔＯＡｃ／水（１／１）で希釈し、有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製して（C_{18}カラム、移動相CH_3CN及びH_2O（０．５％NH_4HCO_3）、勾配５０％～１００％ＭｅＣＮ）、１－５（６．１ｇ、８２％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８６】

１－６の調製

１－５（６．１ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（６０ｍＬ）に、ＴＢＡＦ（１２．７ｍＬ、１２．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ中０－５％ＭｅＯＨ）によって精製した。これにより、１－６（３．２ｇ、収率９０％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３２（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．０３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ）。

【０２８７】

１－７の調製

１－６（３．２ｇ、９．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O溶液（３０／１５ｍＬ）に、ＫＯＨ（１．６ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。溶液をH^+交換樹脂でＰＨ７に中和し、濾過し、濃縮して１－７を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２８８】

１－８の調製

１－７（３．０ｇ、９．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３０ｍＬ）に、ＥＤＣＩ（１．８ｇ、９．６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１．３ｇ、９．６ｍｍｏｌ）、ヘキサデカン－１－アミン（２．３ｇ、９．６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２．５ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で２４時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。混合物をH_2O及び５％クエン酸で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで沈殿させることによって精製して、１－８（４．７ｇ、２ステップで収率７８％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３２（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．８１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５－５．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ，D_2Oと交換），４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．５４（ｍ，６Ｈ），３．００（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．１７（ｍ，２８Ｈ），０．８７－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０２８９】

１－９の調製

１－８（３．２ｇ、５．９ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（３０ｍＬ）に、ＤＭＴｒＣｌ（２．４ｇ、７．１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。蒸発した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ２／１

～１／２）によって精製し、１－９（３．３ｇ、収率６２％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏと交換），７．８７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏと交換），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，９Ｈ），６．９１－６．８９（ｍ，４Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏと交換），４．２４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．１７（ｍ，２８Ｈ），０．８７－０．８１（ｍ，３Ｈ）。

【０２９０】

１の調製

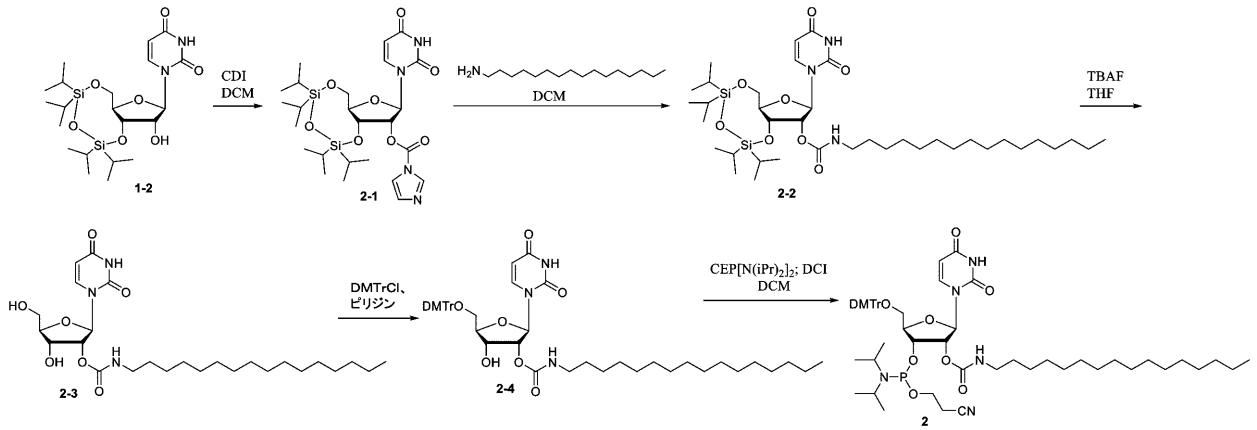
１－９（２．９ｇ、３．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３０ｍＬ）に、ＤＣＩ（４１８ｍｇ，２．９ｍｍｏｌ）及び$(CH_2)_2OP[N(iPr)_2]_2$（１．２ｇ，４．１ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$雰囲気下で添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。次いで、溶液をＤＣＭで希釈し、Ｈ$_{2}$Ｏで洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュ分取ＨＰＬＣ（Ｃ$_{18}$カラム；０．５％NH_4HCO_3、CH_3CNを含む移動相Ｈ$_{2}$Ｏ；勾配０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、化合物１（２．６ｇ、７１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ１０４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３８（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２１（ｍ，９Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，４Ｈ），５．８０（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２３（ｄｄ，Ｊ＝１９．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．４６（ｍ，１２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１７（ｍ，２８Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，１２Ｈ），０．８６－０．８３（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１４９．２２，１４８．６９。

【０２９１】

実施例２．

【０２９２】

【化７４】



【０２９３】

２－１の調製

１－２（９．７ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に、ＣＤＩ（３．５ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を精製せずに次工程に使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９４】

２－２の調製

２－１（１１．５ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）に、無水Ｄ

ＣＭ（１００ｍＬ）中のヘキサデカン－１－アミン（４．８ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌し、次いで、H_2Oでクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機相をH_2O及び５％のクエン酸で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。蒸発させた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ１／１中０～２０％アセトン）によって精製して、２－２（２ステップで１１．１ｇ、収率７０％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．４１（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．６６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３３－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２２（ｍ，２８Ｈ），１．０５－０．９６（ｍ，２４Ｈ），０．８７－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０２９５】

２－３の調製

２－２（４．７ｇ、６．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）に、ＴＨＦ中の１ＭのＴＢＡＦ（７．４ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを添加し、混合物をH_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。残渣をＥｔＯＡｃから沈殿させることによって精製して、２－３（３．１ｇ、収率９２％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３３（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．１９（ｍ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．０１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．１７（ｍ，２８Ｈ），０．８７－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０２９６】

２－４の調製

２－３（３．１ｇ、６．０ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（３０ｍＬ）に、N_2雰囲気下で、ＤＭＴｒＣｌ（２．２ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　２／１～１／２）によって精製して、２－４（３．１ｇ、収率６０％）を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８１２Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３９（ｓ，１Ｈ，D_2Oと交換），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，１０Ｈ），６．９１－６．８９（ｍ，４Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ，D_2Oと交換），５．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３２－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．１５（ｍ，２８Ｈ），０．８６－０．８３（ｍ，３Ｈ）。

【０２９７】

２の調製

２－４（１．９ｇ，２．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）に、N_2雰囲気下で、ＤＣＩ（２３４ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）及びＣＮ（CH_2）$_2$ＯＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］（８４３ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。次いで、溶液をＤＣＭで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ２／１～１／２）によって精製して、化合物２（２．１ｇ、収率８６％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１０１２［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．２５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２

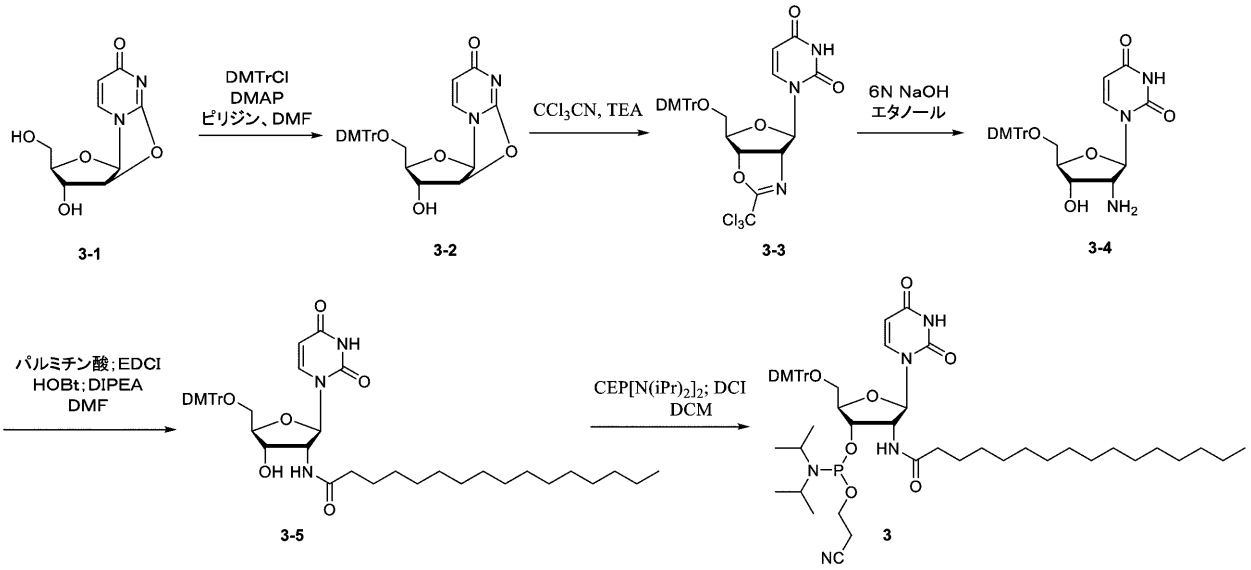
１（ｍ，１０Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，４Ｈ），５．９７（ｍ，１Ｈ），５．４２－５．３２（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．３４（ｍ，１２Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．１９（ｍ，２８Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，１２Ｈ），０．８６－０．８３（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１４９．６４，１４９．６０。

【０２９８】

実施例３．

【０２９９】

【化７５】



【０３００】

３－３の調製

３－１（３１．０ｇ、１３７．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＴｒＣｌ（５１．０ｇ、１５０．８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．２ｇ、触媒量）のピリジン（１１０ｍＬ）及びＤＭＦ（７８ｍＬ）の混合物中の懸濁液を室温で１５時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣をジクロロメタンと水とに分配した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。蒸発させた残渣をトルエンと共蒸発させて、化合物３－２を粘着性油として得た。ＣＣｌ$_3$ＣＮ（１４０．０ｇ）及びＴＥＡ（３ｍＬ）を添加し、溶液を９０℃で１６時間加熱した。黒色の反応混合物を濃縮し、残留油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　１００／１～２０／１）によって精製して、化合物３－３を泡状物として得た（８９．１ｇ、収率９７％）。ＭＳ：ｍ／ｚ６７０［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０３０１】

３－４の調製

３－３（８９．１ｇ、１３２．８ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（３６０ｍＬ）に、６ＮのＮａＯＨ溶液（１８０ｍＬ）を添加し、反応物を７０℃で１６時間還流し、次いで冷却し、濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウムとの間で分液した。水相をジクロロメタンで洗浄し、組み合わせた硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１％ＴＥＡ／ＭｅＯＨ３０／１～１０／１を含有するＤＣＭ）によって精製して、化合物３－４（４２．０ｇ、７７．１ｍｍｏｌ、３工程で収率５６．２％）を白色泡状物として得た。ＭＳ：５４４ｍ／ｚ［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．１９（ｍ，９Ｈ），６．９７－６．８３（ｍ，４Ｈ），５．７９－５．６１（ｍ，２Ｈ），５．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，

Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．４２－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．６０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３０２】

３－５の調製

３－４（４．２ｇ、７．７ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ溶液（４２ｍＬ）に、パルミチン酸（２．０ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．５ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１．１ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２．０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌した後、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ、２０％～１００％）によって精製し、３－５（４．８ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率７９％、純度９８％）を固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７８２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．１６（ｍ，９Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｔｄ，Ｊ＝７．１，４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２６Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０３】

３の調製

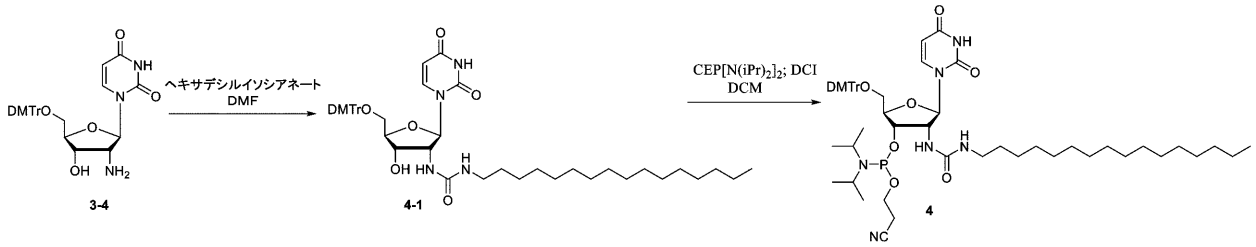
３－５（２．７ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（３０ｍＬ）懸濁液に、Ｎ$_{2}$雰囲気下で、ＣＮ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$］（１．３ｇ、４．４ｍｍｏｌ）及びＤＣＩ（３４１ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２．５時間撹拌した。次いで、溶液を水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。合わせた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ５／１～１／３）によって精製して、化合物３（２．４ｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率７０％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９８２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．４１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．１３（ｍ，９Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，４Ｈ），５．９８－５．９１（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔｄ，Ｊ＝８．５，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，７Ｈ），３．６３－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１４．２，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２７Ｈ），１．１５－０．９１（ｍ，１２Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１４８．８８，１４７．４８。

【０３０４】

実施例４．

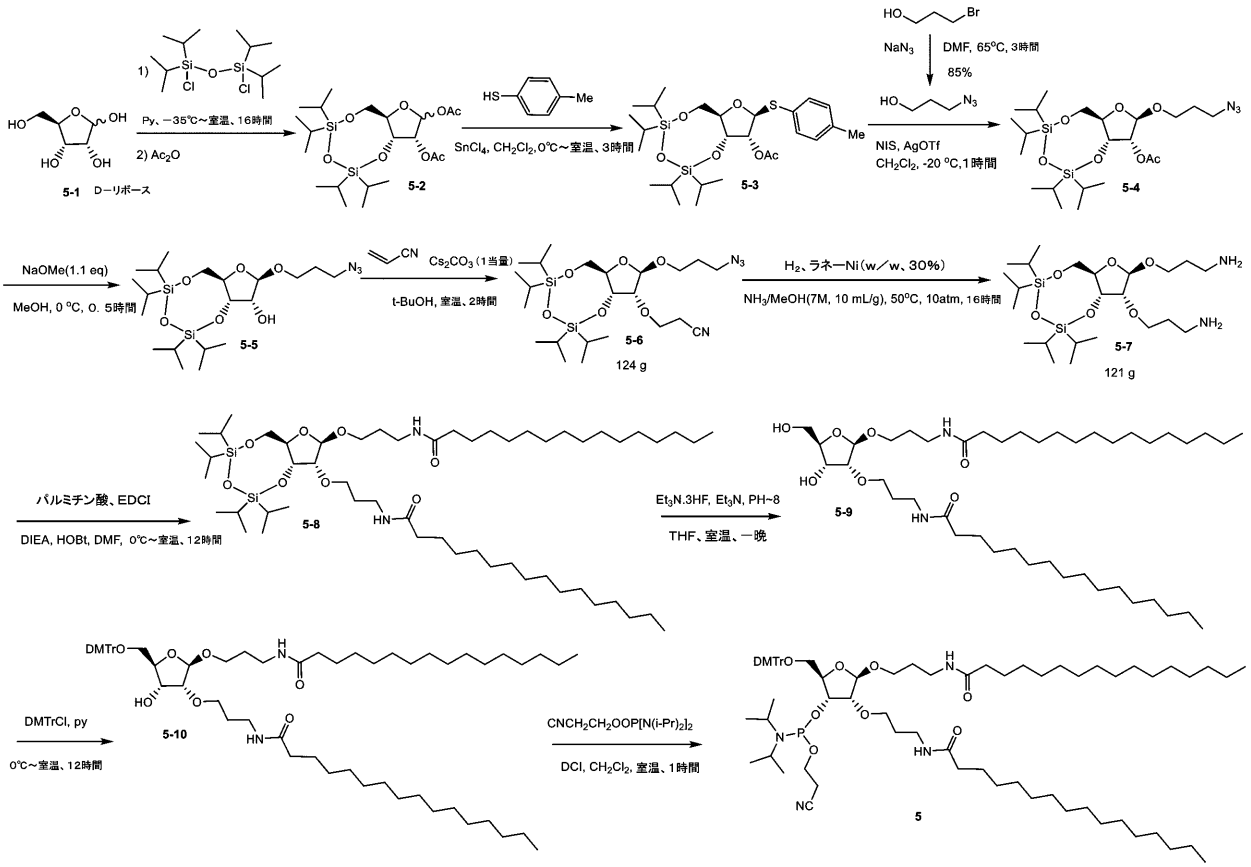
【０３０５】

【化７６】



【０３０６】
４－１の調製
３－４（２．１ｇ、３．９ｍｍｏｌ）及びヘキサデシルイソシアネート（１．１ｇ、３．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）を３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ１００／１～１０／１）によって精製して、４－１（２．７ｇ、３．２ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ８１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３０（ｓ，１Ｈ，D_2O），７．６３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２１（ｍ，９Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，４Ｈ），６．２７（ｔ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ、D_2Oと交換）、５．９８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ、D_2Oと交換），５．８６（ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ、D_2Oと交換），５．４１－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．１５（ｍ，２９Ｈ），０．８５（ｍ，３Ｈ）。
【０３０７】
４の調製
４－１（２．１ｇ，２．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、ＤＣＩ（３１３ｍｇ，２．２ｍｍｏｌ）及び$CN(CH_2)_2OP[N(iPr)_2]$（９３２ｍｇ，３．１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈し、H_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　２／１～１／２）によって精製して、化合物４（２．３ｇ、収率８６％ｙｉｅｌｄ）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１０１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．４１（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２１（ｍ，９Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，４Ｈ），６．２６（ｄｔ，Ｊ＝３７．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，１Ｈ），５．８７－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．４７（ｍ，１０Ｈ），３．３１－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，２９Ｈ），１．１５－０．９９（ｍ，１２Ｈ），０．８６－０．８３（ｍ，３Ｈ）；^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１４８．９４，１４７．０４。
【０３０８】
実施例５．
【０３０９】

【化７７】



【０３１０】

５－２の調製

（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２，３，４－トリオール（１００ｇ、６６６ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１０００ｍＬ）に、Ａｒ下で、テトライソプロピル１，３－ジクロロジシロキサンを－３５℃で添加した。反応混合物を温め、室温で１６時間撹拌した。次いで、無水酢酸（３３０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で更に６時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（３００ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。水性残渣をＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）で希釈し、水（２×５００ｍＬ）、２Ｎの塩酸（２×２００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×４００ｍＬ）、水（２×５００ｍＬ）、及び飽和ブライン（２×４００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（５０：１～２０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１６０ｇ（５０％）の５－２を黄色液体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９９．３０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３１１】

５－３の調製

５－２（１６０ｇ、３３６ｍｍｏｌ）、ｐ－チオクレゾール（５０ｇ、４０３ｍｍｏｌ、１．２当量）の無水ジクロロメタン溶液（１６００ｍＬ）に、アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン中の四塩化スズ溶液（１Ｍ、７４ｍＬ）を０℃で滴下添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応物をトリメチルアミン（５０ｍＬ）でクエンチし、濃縮させた。粗残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００：１～８０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１００ｇ（５５％）の５－３を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５６３．２０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），５．３８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８２（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ），２

．０９（ｓ，３Ｈ），１．１２－０．９５（ｍ，２８Ｈ）。
【０３１２】
５－４の調製
５－３（８０ｇ，１４８ｍｍｏｌ）及び３－アジド－１－プロパノール（３７．４ｇ，３７０．２ｍｍｏｌ，２．５当量）のジクロロメタン溶液（８００ｍＬ）に、Ａｒ下で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（３６．７ｇ，１６２．９ｍｍｏｌ，１．１当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銀（３．８ｇ，１４．８ｍｍｏｌ，０．１当量）を－２０℃で添加した。得られた溶液を－２０℃で３０分間撹拌し、トリメチルアミン（３０ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（５０：１～２０：１）を用いシリカゲルカラム上で精製して、５２ｇ（収率６８％）の５－４を黄色油として得た。ＭＳ：５４０．４０ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．２２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９６（ｍ，２８Ｈ）。
【０３１３】
５－５の調製
５－４（３４ｇ、６５．８ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（３４０ｍＬ）に、Ａｒ雰囲気下、０℃で、ＮａＯＭｅのＭｅＯＨ溶液（５Ｍ、１９．７ｍＬ）を添加した。得られた溶液を０℃で１時間撹拌し、次いで氷酢酸でクエンチし、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル／酢酸エチル（４０：１～１０：１）で溶出して、２４．５ｇ（収率７８％）の５－５を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９８．２５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。
【０３１４】
５－６の調製
５－５（２５ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール溶液（２５０ｍＬ）に、Ａｒ下で、アクリロニトリル（５６．４ｇ、１０５２．６ｍｍｏｌ、２０当量）及び炭酸セシウム（１７．２ｇ、５２．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（３０：１～８：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２０ｇ（収率７４％）の５－６を黄色油として得た。ＭＳ：５４６．４０ｍ／ｚ［Ｍ＋ＮＨ$_{4}^{+}$］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ４．８６（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．８４－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，２８Ｈ）。
【０３１５】
５－７の調製
５－６（１０ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）のメタノール中７ＭのＮＨ$_{3}$の溶液１００ｍＬに、ラネーＮｉ（５０％、５ｇ）を添加した。混合物を５ａｔｍの水素圧下、５０℃で２４時間水素化した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、７．６ｇ（収率７７％）の５－７を黄色固体として得た。これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ＥＳＩ）：５０７．３０。
【０３１６】
５－８の調製
５－７（５．６ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）及びパルミチン酸（６．２ｇ、２４．４ｍｍｏｌ、２．２当量）のジクロロメタン溶液（５６ｍＬ）に、０℃、Ａｒ下で、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（５．３ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、２．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．２ｇ、５５．３ｍｍｏｌ、５．０当量）、及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３．７３ｇ、２７．６５ｍｍ

ｏｌ、２．５当量）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（４００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上に適用し、ジクロロメタン／メタノール（１００：１～８０：１）で溶出して、６．０ｇ（５５％）の５－８を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９８３．９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．２４（ｄ，Ｊ＝２４．１Ｈｚ，２Ｈ），４．８３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｓ，４８Ｈ），１．０９－１．０２（ｍ，２８Ｈ），０．９０－０．８５（ｍ，６Ｈ）。

【０３１７】

５－９の調製

トリエチルアミントリヒドロフルオリド（２．９５ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ溶液（６０ｍＬ）に、Ａｒ下で、トリエチルアミン（３．６９ｇ、３６．６ｍｍｏＬ）を添加し、室温で１０分間撹拌した。５－８（６ｇ、６．１ｍｍｏＬ）の無水ＴＨＦ溶液（６０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、これをジクロロメタン（３００ｍＬ）で希釈し、水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。残渣を１０ｍＬのジクロロメタンで溶解し、撹拌しながら２００ｍＬのアセトニトリルにゆっくりと注いだ。固体を濾過により回収した。３ｇ（収率６６％）の５－９を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７４２．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１８】

５－１０の調製

５－９（２．８ｇ、３．７８ｍｍｏＬ）のピリジン溶液（６０ｍＬ）に、アルゴン下、０℃で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１．５４ｇ、１．５３ｍｍｏＬ、１．２当量）を添加し、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物をメタノール（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（１００：１～６０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３．１ｇ（収率７９％）の５－１０を明黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１０４１．７５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５５－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．１４－５．８４（ｍ，２Ｈ），５．０３－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，４Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．２６（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｓ，４８Ｈ），０．９３－０．８１（ｍ，６Ｈ）。

【０３１９】

５の調製

５－１０（３．１ｇ、３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３１ｍＬ）に、Ａｒ下で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（１．１ｇ、３．６ｍｍｏＬ、１．２当量）、４，５－ジシアノイミダゾール（３８６ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、室温で４０分間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタン（５００ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取フラッシュ

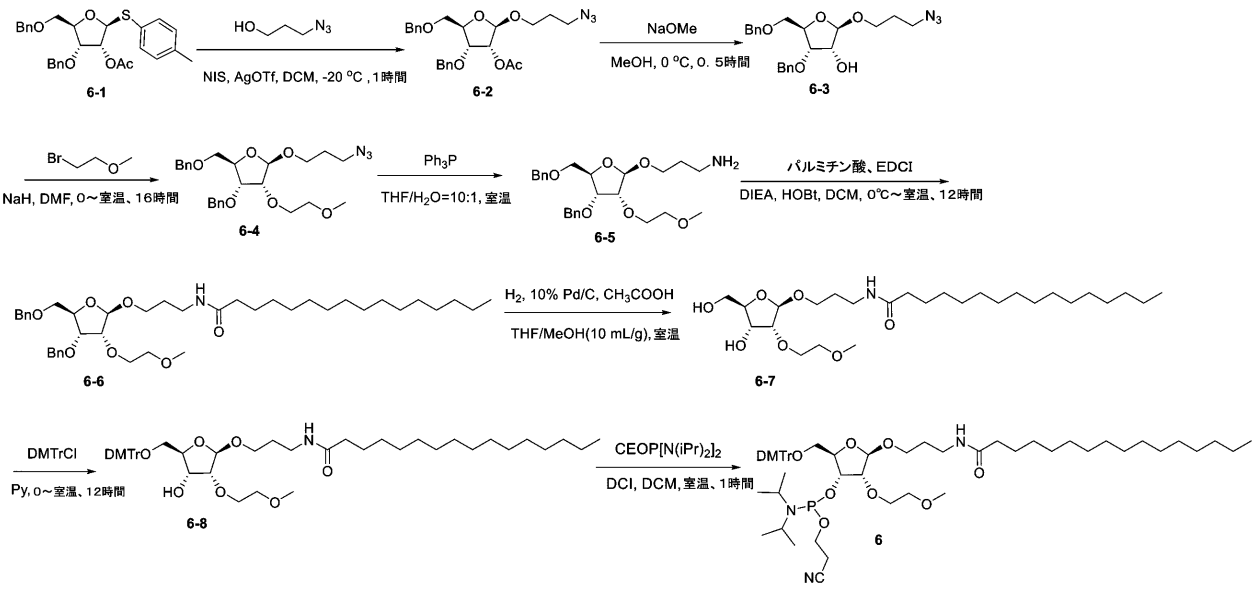
（Ｃ１８カラム；移動相、水及びテトラヒドロフラン、勾配３０％～１００％ＴＨＦ）によって精製して、２．１７ｇ（収率６０％）の化合物５を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１２６５．９５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．７２－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．７Ｈｚ，４Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，９Ｈ），３．６３－３．４０（ｍ，６Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，４８Ｈ），１．１２－１．０４（ｍ，９Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１４８．８６，１４８．５７。

【０３２０】

実施例６．

【０３２１】

【化７８】



【０３２２】

６－２の調製

６－１（４５ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）及び３－アジドプロパン－１－オール（２３．８ｇ、２３５ｍｍｏｌ、２．５当量）のジクロロメタン溶液（４５０ｍＬ）に、－２０℃でＡｒ下、ＮＩＳ（２３．３ｇ、１０３．６ｍｍｏｌ、１．１当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銀（２．４ｇ、９．４ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。得られた溶液を－２０℃で１時間撹拌し、次いで、２０ｍＬのトリメチルアミンでクエンチし、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル／酢酸エチル（１００：１～１０：１）で溶出して、２５ｇ（収率５８％）の６－２を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４７３．３０［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３２３】

６－３の調製

６－２（２５ｇ、５４．９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（２５０ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃でＮａＯＭｅのメタノール溶液（５Ｍ、１３．２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次いで、氷酢酸でクエンチし、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／酢酸エチル（１００：１～８：１）で溶出して、２０

ｇ（収率８８％）の化合物６－３を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４３１．３０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３２４】

６－４の調製

中の６－３（２０ｇ、４８．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２００ｍＬ）に、０℃で、水素化ナトリウム（油中６０％分散液、９．６８ｇ、２４２ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加し、０℃で３０分間撹拌した。１－ブロモ－２－メトキシエタン（１３．３ｇ、９６．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を２００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、次いで、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、ジクロロメタン／メタノール（１００：１～８０：１）で溶出させて、１６ｇ（７０％収率）の６－４を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４８９．３０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４０－７．２２（ｍ，１０Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．４２（ｍ，４Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｓ，５Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，２Ｈ）。

【０３２５】

６－５の調製

６－４（１６ｇ、３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフランと水の混合物（１０：１）３２０ｍＬの溶液に、トリフェニルホスフィン（１７．８ｇ、６７．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュ分取ＨＰＬＣ；Ｃ１８カラム；移動相、水（０．０５％NH_4HCO_3を含有）、及びＭｅＣＮ（勾配２０％～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、１３ｇ（収率８６％）の６－５を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ）：４４６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２６】

６－６の調製

６－５（１３ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）及びパルミチン酸（１１．２ｇ、４３．８ｍｍｏｌ、１．５当量）のジクロロメタン溶液（１３０ｍＬ）に、Ａｒ下０℃で、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（８．４ｇ、４３．８ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１．３ｇ、８７．６ｍｍｏｌ、３当量）、及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（５．９１ｇ、４３．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで、ジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（１００：１～６０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１１ｇ（５５％収率）の６－６を黄色油として得た。ＭＳｍ／ｚ７０６．４５＝［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３２７】

６－７の調製

６－６（１１ｇ、１６．１０ｍｍｏＬ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ溶液（１：１、１１０ｍＬ）に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、１．１ｇ）及び酢酸（５ｍＬ）を添加し、H_2雰囲気下で８時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（２０：１～４：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、７．５ｇ（収率９２％）の６－７を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ）：５２６．４０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３２８】

６－８の調製

６－７（７．５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（７５ｍＬ）に、アルゴン下で、０℃で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（６．０４ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ

（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上に適用し、ジクロロメタン／メタノール（１００：１～４０：１）で溶出して、８ｇ（収率６６％）の６－８を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８０４．４５［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．７４－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１５（ｍ，６Ｈ），６．９２－６．８３（ｍ，４Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．７９－３．５８（ｍ，９Ｈ），３．５３－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，４Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．６４－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，２４Ｈ），０．９５－０．８０（ｍ，３Ｈ）。

【０３２９】

６の調製

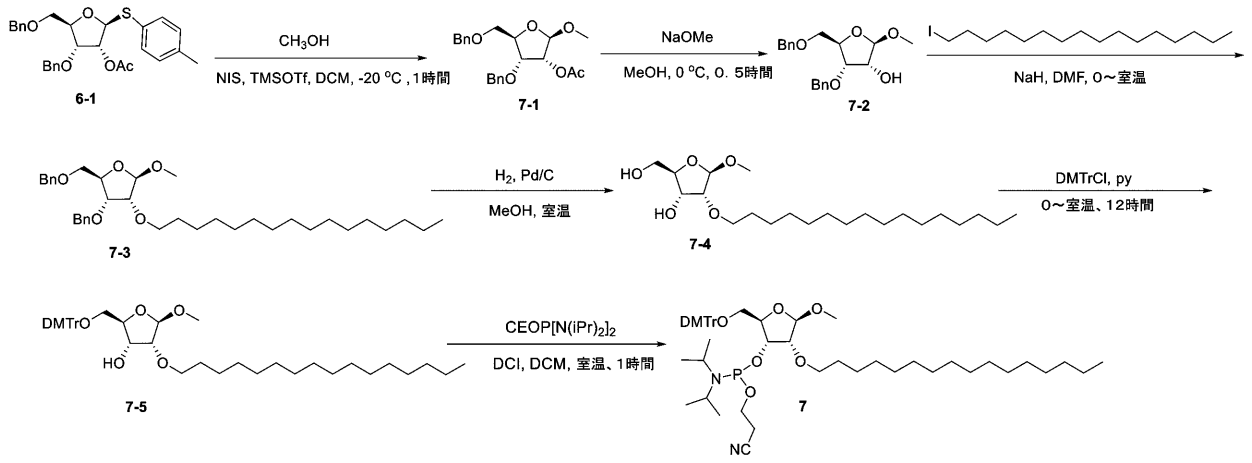
６－８（８ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８０ｍＬ）中の溶液に、Ａｒ下で、３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（４．２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．４当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（１．４ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いでジクロロメタン（８０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム；移動相、水（０．０５％NH_4HCO_3を含有する）及びＴＨＦ；勾配２０％～１００％ＴＨＦ）によって精製して、５．０７ｇ（収率４９％）の化合物６を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１００６．８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．１３（ｍ，７Ｈ），６．９５－６．８１（ｍ，４Ｈ），５．０１－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６３（ｍ，１１Ｈ），３．５７－３．３８（ｍ，６Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，３Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，２４Ｈ），１．１３－１．０１（ｍ，９Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８７－０．８１（ｍ，３Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１４８．９２，１４８．４１。

【０３３０】

実施例７．

【０３３１】

【化７９】



【０３３２】
７－１の調製
６－１（６ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（１８０ｍＬ）に、－２０℃、N_2下で、ＭｅＯＨ（４ｇ、１２５．３ｍｍｏｌ、１０当量）、ＮＩＳ（３．１ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（５５７ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。得られた溶液を－２０℃で１時間撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（３×６００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：５０～１：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４ｇ（収率７２％）の７－１を黄色油として得た。

【０３３３】
７－２の調製
７－１（６ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（１００ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、ＮａＯＭｅ（１ｇ、１８．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、０℃で０．５時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタン（３００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）で、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに適用し、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０～５：１）で溶出して、４．５ｇ（８４％）の７－２を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３８６．１７［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３３４】
７－３の調製
７－２（４．５ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（９０ｍＬ）に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％、２．６ｇ）を０℃で添加し、得られた混合物を１５分間撹拌した。１－ヨードヘキサデカン（９．２１ｇ、２６．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：５０～１：１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、５．５ｇ（収率７４％）の７－３を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５６８．４１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４７－７．２０（ｍ，１０Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．３９（ｍ，４Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），１．６０－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２７Ｈ），０．９５－０．７７（ｍ，３Ｈ）。

【０３３５】
７－４の調製
７－３（５．５ｇ、９．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（５５０ｍＬ）に１０％Ｐｄ／Ｃ（２．２５ｇ）を添加し、得られた混合物をH_2下で１６時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、３ｇ（収率８０％）の７－４を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ３８８．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３３６】
７－５の調製
７－４（３．２ｇ、８．２ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（６４ｍＬ）に、N_2下で、４，４’－（クロロ（フェニル）メチレン）ビス（メトキシベンゼン）（２．９３ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：５０～１：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４．１ｇ（７２％）の７－５を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６９０．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４７－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，４Ｈ），４．８０（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．８６（ｍ

，２Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．６３－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２６Ｈ），０．８７－０．８４（ｍ，３Ｈ）。

【０３３７】

７の調製

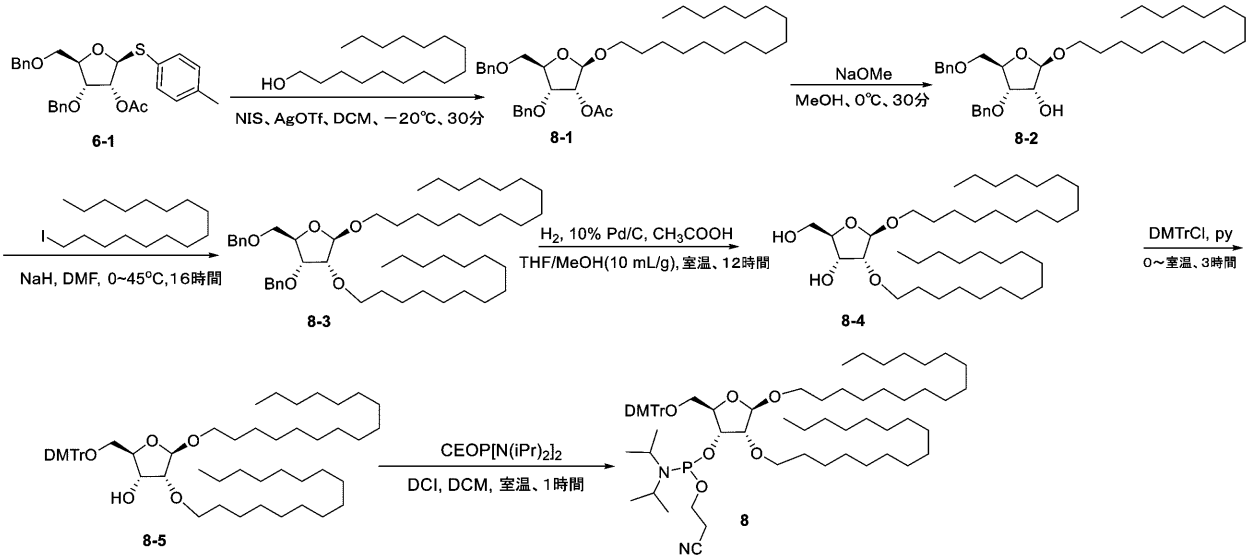
７－５（３ｇ、４．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）に、３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（１．７ｇ、５．６ｍｍｏｌ、１．３当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（５６４ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、得られた溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、それをジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）で、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：５０～１：１０）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、１．９ｇ（４８％）の化合物７を明黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８９１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．４９－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．１４（ｍ，７Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．９Ｈｚ，４Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，９Ｈ），３．６２－３．４４（ｍ，５Ｈ），３．２５－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｓ，２７Ｈ），１．１３－１．０３（ｍ，８Ｈ），０．９５－０．８２（ｍ，７Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１４８．８７，１４８．５。

【０３３８】

実施例８．

【０３３９】

【化８０】



【０３４０】

８－１の調製

６－１（７２ｇ、１５０．６ｍｍｏｌ）及び１－ヘキサデカノール（４４ｇ、１８０．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）のジクロロメタン溶液（７２０ｍＬ）溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（３７ｇ、１５１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銀（４ｇ、１５．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）を－２０℃で添加した。得られた溶液を－２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を１５ｍＬのトリメチルアミンでクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に

適用し、石油エーテル／酢酸エチル（５０：１～２０：１）で溶出して、７０ｇ（７９％）の８－１を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６１９．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４６－７．１８（ｍ，１０Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．６１－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｔ，Ｊ＝９．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２６Ｈ），０．９５－０．８８（ｍ，４Ｈ）。

【０３４１】

８－２の調製

８－１（７０ｇ、１１７．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液をアルゴンの不活性雰囲気で、７００ｍＬのメタノールに溶解し、混合物をメタノール中５Ｍのナトリウムメタノレートの溶液３５ｍＬに０℃で添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を４０ｍＬの３Ｍの塩酸でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を適用し、石油エーテル／酢酸エチル（８０：１～５０：１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、５１ｇ（７８％）の８－２を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５７７．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３４２】

８－３の調製

８－２（５１ｇ、９２．１ｍｍｏｌ）の５１０ｍＬのＤＭＦ溶液に、水素化ナトリウム（１１ｇ、４６０ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、１－ヨードヘキサデカン（４７ｇ、１３８ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を２００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液によってクエンチし、３０００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、２×１８００ｍＬの水、１×１８００ｍＬのチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００：１～８０：１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、４９ｇ（７６％）の８－３を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７９６．８５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３４３】

８－４の調製

８－３（４９ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）の３９２ｍＬのテトラヒドロフラン及び９８ｍＬのメタノールの溶液に、水素雰囲気下で、１０％Ｐｄ／Ｃ（４９ｇ）及び酢酸（５０ｍＬ）を室温で添加し、１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。３２ｇ（収率８６％）の８－４を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ６３０．６５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３４４】

８－５の調製

８－４（３０ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）の３００ｍＬのピリジン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２０ｇ、５８．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を１５０ｍＬのメタノールでクエンチし、２５００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×２０００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び２×２０００ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、０．０５％ＴＥＡを含む石油エーテル／酢酸エチル（６０：１～３０：１）で溶出した。３９．１ｇ（収率８８％）の８－５を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８９９．６０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．４Ｈｚ，４Ｈ），５．０２（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８２

（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，６Ｈ），３．７８－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，５２Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３４５】

８の調製

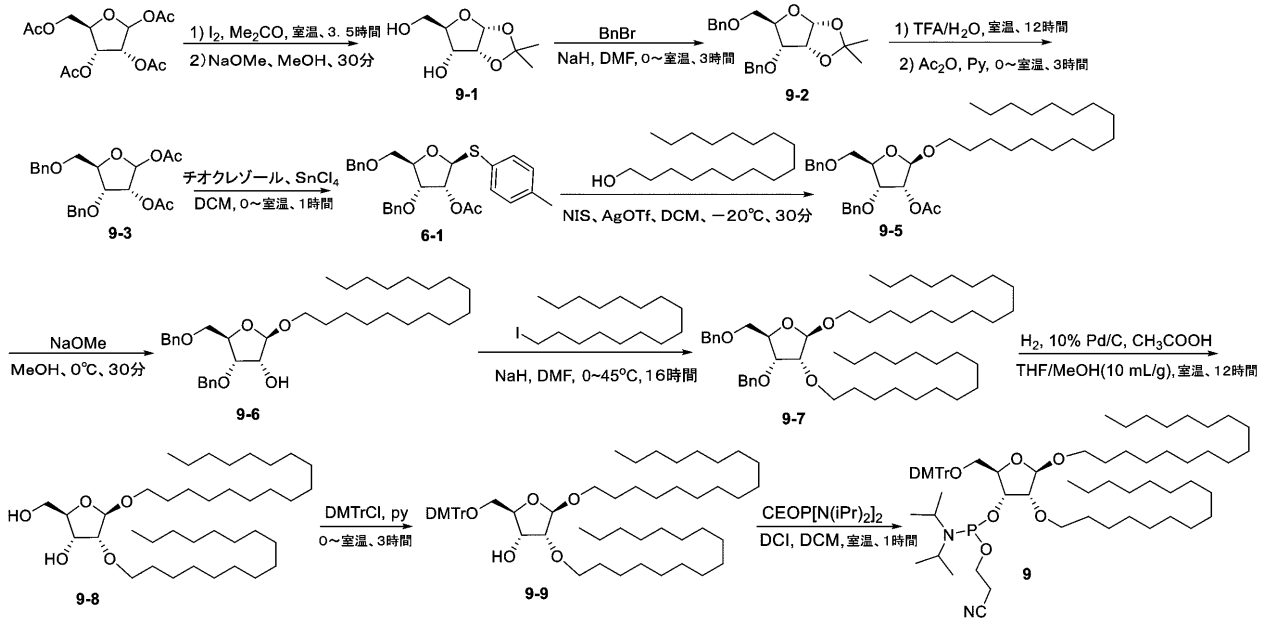
８－５（３５ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）の３５０ｍＬのジクロロメタン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（１４ｇ、４６．７ｍｍｏｌ、１．２当量）、４，５－ジシアノイミダゾール（５ｇ、４２．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、５００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、３×２０００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び３×２０００ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、０．０５％ＴＥＡを含むヘキサン／酢酸エチル（８０：１～３０：１）で溶出して、２１ｇ（５１％収率）の化合物８を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１０１．８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．０Ｈｚ，４Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．３Ｈｚ，４Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，９Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，５Ｈ），３．４５－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｑ，Ｊ＝６．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，５２Ｈ），１．１９－１．１３（ｍ，８Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，７Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１４９．８４，１４９．３８。

【０３４６】

実施例９．

【０３４７】

【化８１】



【０３４８】

９－１の調製

（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アセトキシメチル）テトラヒドロフラン－２，３，４－トリイルトリアセテート（１００ｇ、３１４．２ｍｍｏＬ）の１０００ｍＬのアセトン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下、０℃でヨウ素を添加した。得られた溶液を室温で３．５時間撹拌した。反応混合物を２０００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、２×５００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び２×５００ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を７００ｍＬのメタノールに溶解し、０℃に冷却した。次いで、メタノール中５Ｍナトリウムメタノレート５４ｍＬを加え、アルゴンの不活性雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を９０ｍＬの３Ｎ塩酸でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、ジクロロメタン／メタノール（１２０：１～４０：１）で溶出して、３７ｇ（６２％）の９－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１８９．０５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【０３４９】

９－２の調製

９－１（２２ｇ、１１５．８ｍｍｏＬ）の無水ＤＭＦ溶液（２２０ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、水素化ナトリウム（８．３４ｇ、３４７．４ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃でゆっくり添加し、続いて、臭化ベンジル（４９．５ｇ、２８９．５ｍｍｏＬ、２．５当量）を０℃で滴下添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、５００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、２×１５０ｍＬの水及び２×１５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／酢酸エチル（８０：１～２０：１）で溶出して、３５．２ｇ（収率８２％）の９－２を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３９３．２５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．３０－７．０５（ｍ，１０Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，６．１Ｈｚ，３Ｈ），３．９４－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）。

【０３５０】

９－３の調製

１５０ｍＬのトリフルオロ酢酸及び１５０ｍＬの水中の９－２（３０ｇ、８１．１ｍｍｏＬ）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を３００ｍＬのピリジンに溶解し、０℃に冷却した。次に６０ｍＬの無水酢酸を添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を６０ｍＬの水でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル１０００ｍＬで希釈し、２×５００ｍＬの水、１×２００ｍＬの２Ｎの塩酸、１×４００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液、２×５００ｍＬの水、及び２×４００ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／酢酸エチル（２０：１～８：１）で溶出して、２１．５ｇ（６４％）の９－３を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４３７．２０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３５１】

６－１の調製

９－３（２１．５ｇ、５１．９ｍｍｏＬ）及び（７．７ｇ、６２．３ｍｍｏＬ、１．２当量）のジクロロメタン溶液（２１５ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、ジクロロメタン中の１０ｍＬの１Ｍの塩化第二スズ五水和物を０℃で添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬのトリメチルアミンでクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／酢酸エチル（６０：１～２０：１）で溶出して、１６ｇ（６４％）の６－１を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９６．２０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３５２】

９－５の調製

６－１（５ｇ，１０．５ｍｍｏｌ）及び１－ヘプタデカノール（３．２ｇ，１２．６ｍｍｏｌ，１．２当量）のジクロロメタン溶液（５０ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（２．６ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１．１当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銀（２７０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、０．１当量）を－２０℃で添加した。得られた溶液を－２０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を１ｍＬのトリメチルアミンでクエンチし、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（５０：１～２０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４．３ｇ（収率６７％）の９－５を明黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６３３．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０３５３】

９－６の調製

９－５（４．３０ｇ、７．１ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（４３ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、５Ｍのナトリウムメタノレートのメタノール溶液１．４ｍＬを添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌し、次いで、反応物を塩酸（３Ｍ、２ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（８０／１～５０／１）で溶出して、３．２ｇ（８０％）の９－６を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５９１．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．３６－７．２４（ｍ，１０Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２８Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０３５４】

９－７の調製

４０ｍＬのＤＭＦ中の９－６（４ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（８５０ｍｇ、３５．２ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、１－ヨードヘキサデカン（３．７ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を１０ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、３００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、２×１５０ｍＬの水、１×１５０ｍＬの飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液の溶液、並びに１×１５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル／酢酸エチル（１００：１～８０：１）で溶出して、４．１ｇ（７４％）の９－７を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８１０．８５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$$^{+}$］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３９－７．２９（ｍ，１０Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５３（ｍ，４Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．５０（ｍ，６Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，５５Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３５５】

９－８の調製

９－７（４．１ｇ、５．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン３２ｍＬ及びメタノール８ｍＬ溶液に、水素雰囲気下で、１０％Ｐｄ／Ｃ（４１０ｍｇ）及び酢酸（４ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を１２時間撹拌し、次いで、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、２．３ｇ（７３％）の９－８を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ６３０．６５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３５６】

９－９の調製

９－８（２．１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の２１ｍＬのピリジン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１．５８ｇ、４．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。得られた溶液を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を１０ｍＬのメタノールでクエンチし、２００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×１５０ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び２×１５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、０．０５％ＴＥＡを含む石油エーテル／酢酸エチル（６０：１～３０：１）で溶出して、２．３ｇ（収率７３％）の９－９を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９１３．６０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_2Cl_2）：δ７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，４Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．７８－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，５５Ｈ），０．９５－０．９０（ｍ，６Ｈ）。

【０３５７】

９の調製

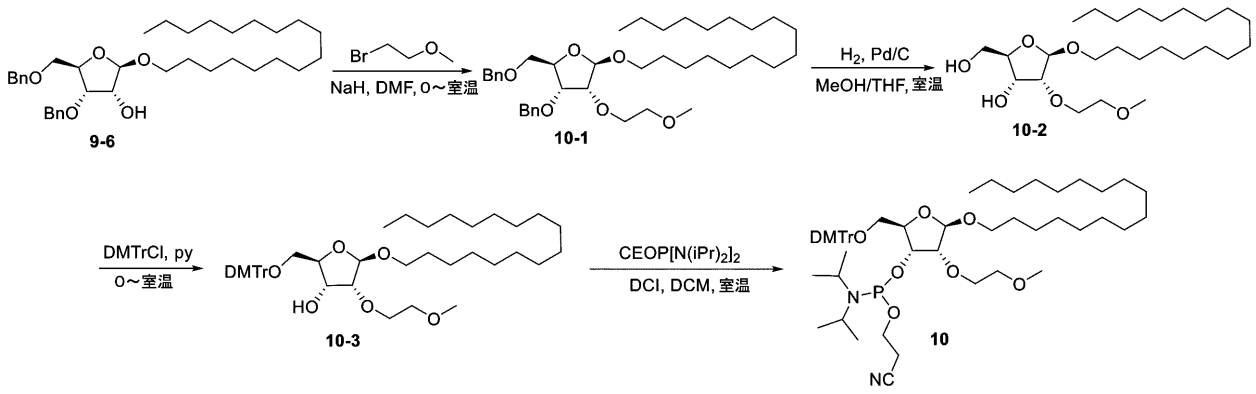
９－９（２．３ｇ、２．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２３ｍＬ）に、アルゴン下で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（９１０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（３３０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加し、室温で１時間撹拌した。得られた溶液を５００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、３×３００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び３×３００ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を０．０５％ＴＥＡを含むヘキサン／酢酸エチル（８０：１～３０：１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．０４ｇ（７３％収率）の化合物９を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１１５．８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_2Cl_2）：δ７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．５４（ｍ，４Ｈ），４．９０－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，６Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．３５－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１４（ｍ，５４Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，９Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８４－０．７６（ｍ，６Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（CD_2Cl_2）：δ１４９．６７，１４９．３９。

【０３５８】

実施例１０．

【０３５９】

【化８２】



【０３６０】

１０－１の調製

９－６（５ｇ、８．８ｍｍｏｌ）の５０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、水素化ナトリウム（油中６０％分散液、１．７ｇ、４３．９ｍｍｏＬ、５．０当量）を０℃で添加し、０℃で３０分間撹拌した。次いで、１－ブロモ－２－メトキシエタン（２．４ｇ、１７．４ｍｍｏＬ、２．０当量）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、次いで、２×２００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を２×１００ｍＬの水及び１００ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗蒸発残渣をジクロロメタン／メタノール（１００／１～８０／１）を用いるシリカゲルカラム上で精製して、５ｇ（収率９０％）の化合物１０－１を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６４９．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．３９－７．２３（ｍ，１０Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．４３（ｍ，４Ｈ），４．０４（ｔｄ，Ｊ＝６．４，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．３０（ｄｔ，Ｊ＝９．５，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２８Ｈ），０．８９－０．８０（ｍ，３Ｈ）。

【０３６１】

１０－２の調製

１０－１（５ｇ、７．９ｍｍｏＬ）のメタノール（５０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）に、水素雰囲気下で、１０％Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ）及び酢酸（５ｍＬ、８７．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で８時間撹拌し、次いで濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（２０／１～４／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、（２．７ｇ、収率７６％）の１０－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４６９．３０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ４．８１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝６．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，２８Ｈ），０．９１－０．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０３６２】

１０－３の調製

１０－２（２．７ｇ、６．０ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（２７ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．４ｇ、７．２ｍｍｏＬ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を

１０ｍＬのメタノールでクエンチし、１００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液及び２×１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（４０／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラムで精製した。３．５ｇ（収率７７％）の１０－３を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７４７．４５［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４９－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．１４（ｍ，７Ｈ），６．９４－６．８０（ｍ，４Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，７Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．６，４．２，１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄｔ，Ｊ＝９．５，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝２０．９Ｈｚ，２８Ｈ），０．９０－０．７８（ｍ，３Ｈ）。

【０３６３】

１０の調製

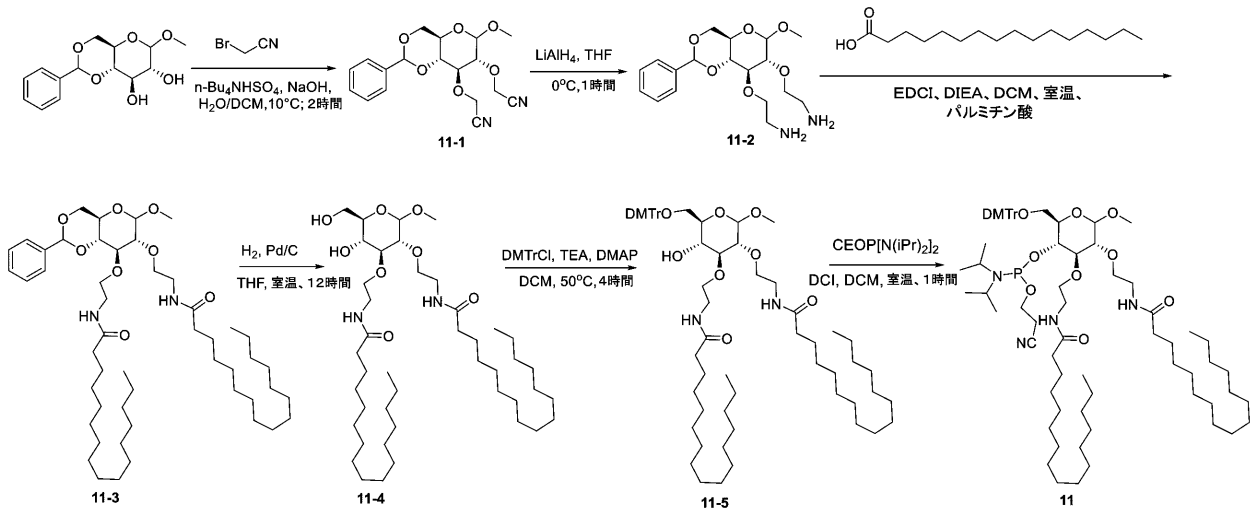
１０－３（２．５ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の２４ｍＬのジクロロメタン溶液に、３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（１．１３ｇ、３．９６ｍｍｏＬ、１．２当量）、４，５－ジシアノイミダゾール（４２７ｍｇ、３．６３ｍｍｏＬ、１．１当量）を室温で添加した。溶液を２５℃で４５分間撹拌した。得られた混合物を１００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×１００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液及び２×１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（２０／１～６／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製した。生成物を含有する画分を濃縮して、２．０ｇ（収率６３％）の化合物１０を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９４９．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４４（ｔｄｄ，Ｊ＝５．０，４．３，３．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．０３－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．６０（ｍ，１１Ｈ），３．６０－３．３４（ｍ，６Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，３Ｈ），３．１５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝１０．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｔｄ，Ｊ＝５．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．０１（ｍ，３７Ｈ），０．９２－０．８２（ｍ，６Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１４８．６７，１４８．３３。

【０３６４】

実施例１１．

【０３６５】

【化８３】



【０３６６】

１１－１の調製

（４ａＲ，７Ｒ，８Ｒ，８ａＳ）－６－メトキシ－２－フェニルヘキサヒドロピラノ［３，２－ｄ］［１，３］ジオキシン－７，８－ジオール（４８ｇ，１７０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（４８０ｍＬ）に、０℃で、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（１１．５ｇ、３４．０ｍｍｏｌ、０．２当量）、１ＭのＮａＯＨ（８５０ｍＬ）、及びブロモアセトニトリル（６１．３ｇ、５１０．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ジクロロメタン（４００ｍＬ）で希釈し、水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（８０／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３０．１ｇ（収率５０％）の１１－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３６１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．５３－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，３Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４５（ｍ，４Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）。

【０３６７】

１１－２の調製

１１－１（２０ｇ、５５．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２００ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、$LiAlH_4$（４．２ｇ、１１１．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃでクエンチした。固体をろ別した。濾液をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（５０／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、１６．２ｇ（収率７９％）の１１－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３６９．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６８】

１１－３の調製

１１－２（１０ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（２００ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、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（１１．４ｇ、５９．６ｍｍｏｌ、２．２当量）、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール（１８．３ｇ、１３５．５ｍｍｏｌ、５．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．７ｇ、５９．６ｍｍｏｌ、２．２当量）、及びパルミチン酸（２０．８ｇ、８１．３ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（８０／１

～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、８．２ｇ（収率３６％）１１－３を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８４５．７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６９】

１１－４の調製

１１－３（８．２ｇ、９．７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（１６４ｍＬ）に、室温、Ｈ$_{2}$下で、１０％Ｐｄ／Ｃ（８００ｍｇ）を添加した。混合物を３０℃で１２時間撹拌し、次いで、濾過し、濃縮した。粗生成物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮した。１１－４（４．５ｇ、収率６１％）を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７５７．７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７０】

１１－５の調製

１１－４（４．５ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$溶液（１８０ｍＬ）に、室温、Ａｒ下で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２．２ｇ、６．５３ｍｍｏｌ、１．１０当量）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１．７ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１４６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を５０℃で４時間撹拌し、メタノールでクエンチした。次いで、混合物をジクロロメタンで希釈し、ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（６０／１～３０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３．２ｇ（５０％）の１１－５を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１０８１．８５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），５．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．７０－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．３１－２．９７（ｍ，９Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｓ，４Ｈ），１．２３（ｓ，４８Ｈ），０．９０－０．７９（ｍ，６Ｈ）。

【０３７１】

１１の調製

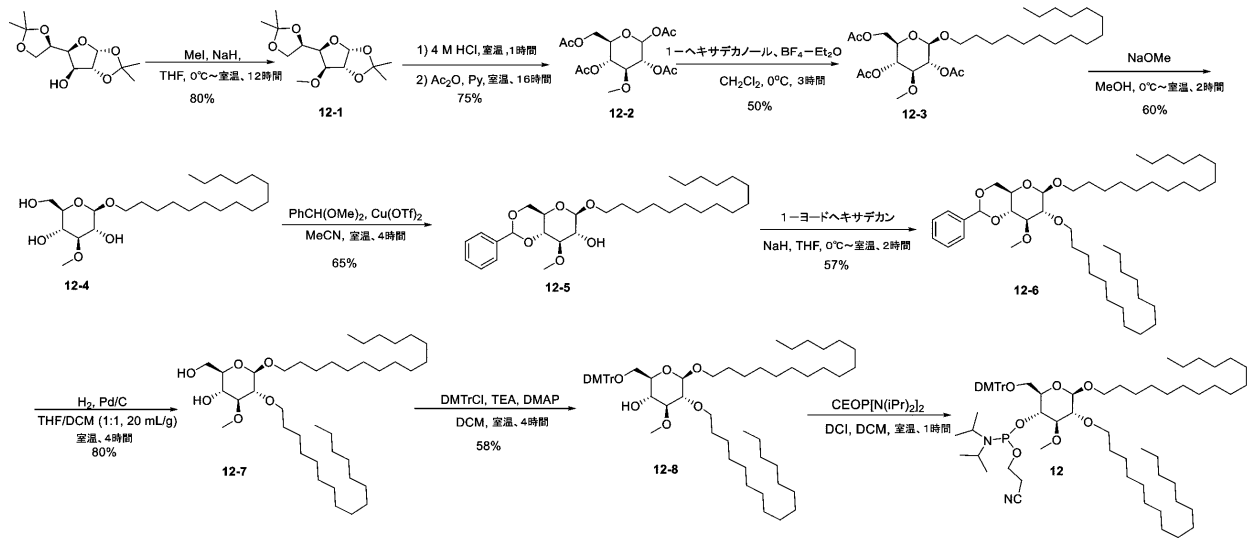
１１－５（３ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）に、Ａｒ下室温で、２－シアノエチル３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（１．２ｇ、３．９６ｍｍｏｌ、１．４当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（４０１ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を以下の条件でフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、Ｃ１８；移動相、水（０．０５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$を含有）、及びテトラヒドロフラン（１０分で２０％テトラヒドロフラン～最大１００％、及び５分間１００％保持）。水層を分離し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１．９４１３ｇ（５３％）の化合物１１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１２５９．９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．８９－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．９３－６．８１（ｍ，４Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．３４（ｍ，１９Ｈ），３．３２－３．１１（ｍ，８Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，４８Ｈ），１．０９－０．９１（ｍ，１０Ｈ），０．８９－０．７６（ｍ，８Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４９．１７，１４８．１５。

【０３７２】

実施例１２．

【０３７３】

【化８４】



【０３７４】

１２－１の調製

Ｎ$_2$下、０℃のテトラヒドロフラン（８００ｍＬ）中のジアセトン－Ｄ－グルコース（８０ｇ、３０７．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１８．４ｇ、４６１．５３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。得られた溶液を２０分間撹拌し、ヨードメタン（６５．４ｇ、４６１．５３ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加し、室温で一晩撹拌した。反応物を０℃で飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、６７．２ｇ（収率８０％）の１２－１を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ２７５．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７５】

１２－２の調製

１２－１（７０ｇ、２５５．４７４ｍｍｏｌ）の４ＭのＨＣｌ溶液（７００ｍＬ）を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＮ$_2$下０℃で、ピリジン（５５０ｍＬ）に溶解し、無水酢酸（２７０ｍＬ）を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、６９ｇ（７５％収率）の１２－２を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３６３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７６】

１２－３の調製

１２－２（５０ｇ、１３８．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（７５０ｍＬ）に、０℃、Ｎ$_2$下で、１－ヘキサデカノール（５０．１ｇ、２０７．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた溶液を２０分間撹拌し、三フッ化ホウ素エーテラート（５８．８ｇ、４１４．３６ｍｍｏｌ、３当量）を滴下添加し、室温で３時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３７．５ｇ（収率５０％）の１２－３を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５６２．５０［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ５．１３－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．３１（ｍ，６Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，８Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２８Ｈ），０．８７（ｍ，３Ｈ）。

【０３７７】

１２－４の調製
１２－３（３５ｇ、６４．３３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（３５０ｍＬ）を、N_2下、０℃で、ナトリウムメトキシド（１２．８ｇ、３２１．６９ｍｍｏｌ、５当量）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを酢酸で７に調整し、次いで、濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（１００／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、１６ｇ（収率６０％）の１２－４を白色固体として得た。ＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋NH_4］$^+$（ＥＳＩ）：４３６．４０。

【０３７８】
１２－５の調製
１２－４（１８ｇ、４３．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）のクロロホルム溶液（１８０ｍＬ）に、N_2下、０℃で、（ジメトキシメチル）ベンゼン（７．８５ｇ、５１．６７ｍｍｏｌ、１．２当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）（７７９ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１４．１ｇ（収率６５％）の１２－５を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５０７．５０［Ｍ＋NH_4］$^+$。

【０３７９】
１２－６の調製
１２－５（１３ｇ、２５．６９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中溶液に、０℃、N_2下で、水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液）（１．５ｇ、３８．５３ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌し、１－ヨードヘキサデカン（１８ｇ、５１．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１０．７ｇ（収率５７％）の１２－６を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７３１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８０】
１２－７の調製
１２－６（１１ｇ、１５．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）及びジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、１０％のパラジウム担持活性炭（１１ｇ）を室温で添加した。反応混合物を５サイクルのH_2でフラッシュした後、得られた溶液を室温で４時間撹拌し、次いで、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５～１／３）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、７．７ｇ（収率８０％）の１２－７を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６６０．６０［Ｍ＋NH_4］$^+$。

【０３８１】
１２－８の調製
１２－７（７．７ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン溶液（１００ｍＬ）に、N_2下、０℃で、トリエチルアミン（１．８ｇ、１７．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－ジメチルアミノピリジン（１４６．３ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、０．１当量）、及び１－［クロロ（４－メトキシフェニル）ベンジル］－４－メトキシベンゼン（４．８ｇ、１４．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した後、メタノールでクエンチして、ジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（３０／１～５／１、０．５％トリエチルアミン含有）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１２－８を９４％純度で得た。更に純度を高めるために、ジクロロメタン（１ｍＬ／ｇ）で溶解して再結晶し、アセトニトリル（２０ｍＬ／ｇ）に滴下添加し、次いで、濾過し、６ｇ（収率５８％）の純度９７％の１２－８を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９４３．５５［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ７．５０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，２Ｈ），

６．８９－６．７８（ｍ，４Ｈ），４．３３－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｓ，５０Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３８２】

１２の調製

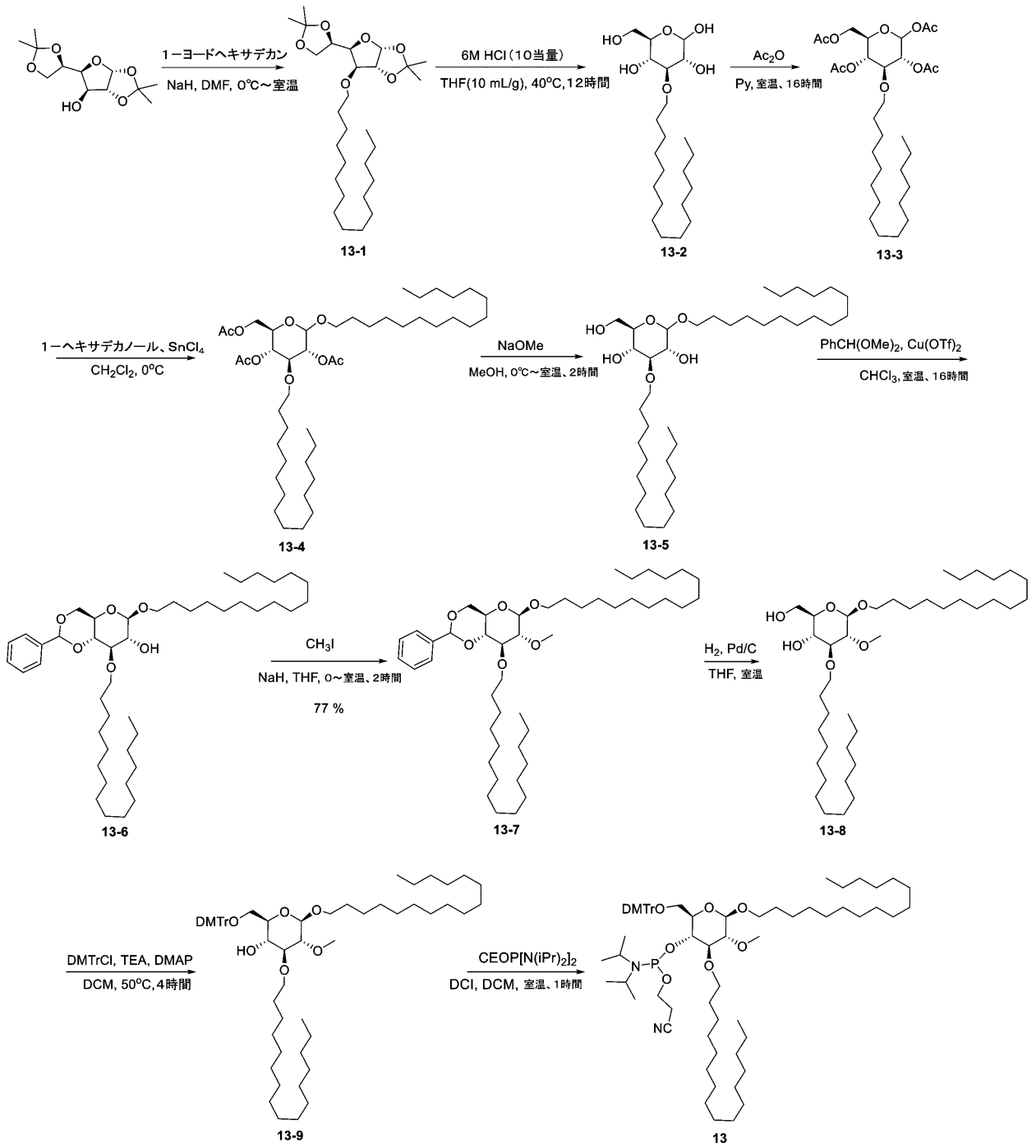
１２－８（６ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（６０ｍＬ）に、N_2ビス（ジイソプロピルアミノ）（２－シアノエトキシ）ホスフィン（２．２ｇ、７．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（８００ｍｇ、６．７７ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加し、１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2OS_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュ分取ＨＰＬＣで以下の条件を用いて精製した：Ｃ－１８カラム、移動相、水（０．０４％NH_4HCO_3を含有）、及びＴＨＦ、勾配３０～１００％ＴＨＦ。画分をジクロロメタンで希釈し、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（３０／１～５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．８２９１ｇ（３９％収率）の化合物１２を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１４５．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４６－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，３Ｈ），６．８２－６．７７（ｍ，４Ｈ），４．３４－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．６２－３．１２（ｍ，１５Ｈ）。２．５４－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍｍ，４），１．６９－１．２５（ｍ，５２Ｈ），１．０７－１０．２（ｍ，１０Ｈ），０．９０－０．８１（ｍ，８Ｈ）。^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．６０，１４９．８３。

【０３８３】

実施例１３．

【０３８４】

【化８５】



【０３８５】

１３－１の調製

（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－５－（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－オール（８０ｇ、３０７．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ溶液（８００ｍＬ）に、０℃、N_2下で、水素化ナトリウム（６０％、２４．６ｇ、６１５．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、１５分間撹拌した。１－ヨードヘキサデカン（１６２ｇ、４６１．４ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で反応混合物に添加し、２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／７０～１／２０）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１１０ｇ（収率７５％）の１３－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４８５

．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８６】

１３－２の調製

１３－１（１１０ｇ、２２７．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１１００ｍＬ）溶液に、０℃で、６ＭのＨＣｌ（３７８ｍＬ、２．２７ｍｏｌ、１０当量）を添加した。得られた溶液を４０℃で１２時間撹拌し、次いで、ピリジン（２０１ｍＬ、２．５ｍｏｌ、１１当量）でクエンチした。得られた溶液を濃縮し、乾燥ピリジンと共蒸発させて、１１０ｇ（粗）の１３－２を黄色油として得た。これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＭＳ：ｍ／ｚ４２２．３５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３８７】

１３－３の調製

１３－２（１１０ｇ、粗）のピリジン溶液（１１００ｍＬ）に、０℃、Ｎ$_{2}$下で、無水酢酸（５５０ｍＬ）を添加し、１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水でクエンチし、濃縮した。次いで、それを酢酸エチルで希釈し、水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２０／１～８／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１００ｇ（２工程で収率７０％）の１３－３を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５９０．４５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３８８】

１３－４の調製

１３－３（１００ｇ、１０４．８ｍｍｏｌ）及び１－ヘキサデカノール（５５．３ｇ、１５７．２ｍｍｏＬ、１．５当量）のジクロロメタン溶液（２１５ｍＬ）に、Ａｒ下０℃で、ジクロロメタン（３１４ｍＬ）中１Ｍの塩化スズ（ＩＶ）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物をトリメチルアミンでクエンチし、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（６０／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、５１ｇ（収率６４％）の化合物１３－４を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７７２．６５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．０８－４．９８（ｍ，２Ｈ），４．７８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．９１（ｍ，Ｊ＝１０．３，５．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，９Ｈ），１．６１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，５２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３８９】

１３－５の調製

１３－４（５０ｇ、６６．２６ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（５００ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、５Ｍのナトリウムメタノレートのメタノール溶液（２０ｍＬ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を３Ｍの塩酸（２０ｍＬ）でクエンチし、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５０／１～１／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２５ｇ（収率８０％）の１３－５を淡黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６４６．６０［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３９０】

１３－６の調製

１３－５（２５ｇ、３９．８０ｍｍｏｌ）のクロロホルム溶液（２５０ｍＬ）に、０℃、Ｎ$_{2}$下で、ベンズアルデヒドジメチルアセタール（９ｇ、５９．７１ｍｍｏｌ、１．５当量）及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（ＩＩ）（２．８ｇ、７．９６ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物をトリメチルアミンでクエンチし、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２０／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、１７ｇ（６５％）の１３－６を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／

ｚ７１７．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，３Ｈ），５．５７（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．３２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１５．４，７．４Ｈｚ，４Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，５２Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，６Ｈ）。

【０３９１】

１３－７の調製

１３－６（１７ｇ、２３．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１７０ｍＬ）に、０℃、Ｎ$_{2}$下で、水素化ナトリウム（６０％、１．９ｇ、４７．４８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、１５分間撹拌した。ヨードメタン（５ｇ、３５．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応混合物に添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２０／１～８／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１２ｇ（収率７７％）の１３－７を黄色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７３１．５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９２】

１３－８の調製

１３－７（１２ｇ、２３．２８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（１２０ｍＬ）に、室温で、１０％Ｐｄ／Ｃ（１２ｇ）を添加し、５サイクルのＨ$_{2}$でフラッシュした。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、濾過し、濃縮して、白色固体として９ｇ（収率８０％）の１３－８を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６６０．６５［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０３９３】

１３－９の調製

１３－８（９ｇ、１３．９９ｍｍｏＬ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$溶液（５００ｍＬ）に、０℃、Ａｒ下で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（５．６ｇ、１６．８ｍｍｏＬ、１．２当量）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（３．９ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３４０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間、５０℃で撹拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、ジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（４０／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、６ｇ（収率７５％）の１３－９を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９４３．６５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７７（ｍ，４Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．６２（ｍ，１０Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，６Ｈ），３．３８－３．２０（ｍ，３Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，５２Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９４】

１３の調製

１３－９（６ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）溶液に、Ａｒ下、室温で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（２．３ｇ、７．６２ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（８２４ｍｇ、６．９８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、１時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を以下の条件を用いて分取フラッシュで精製した：Ｃ－１８カラム、移動相、水及びテトラヒドロフラン、勾配３０％～１００％ＴＨＦ。生成物を含有する画分を等体積のジクロロメタンで希釈し、水層を分離し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、

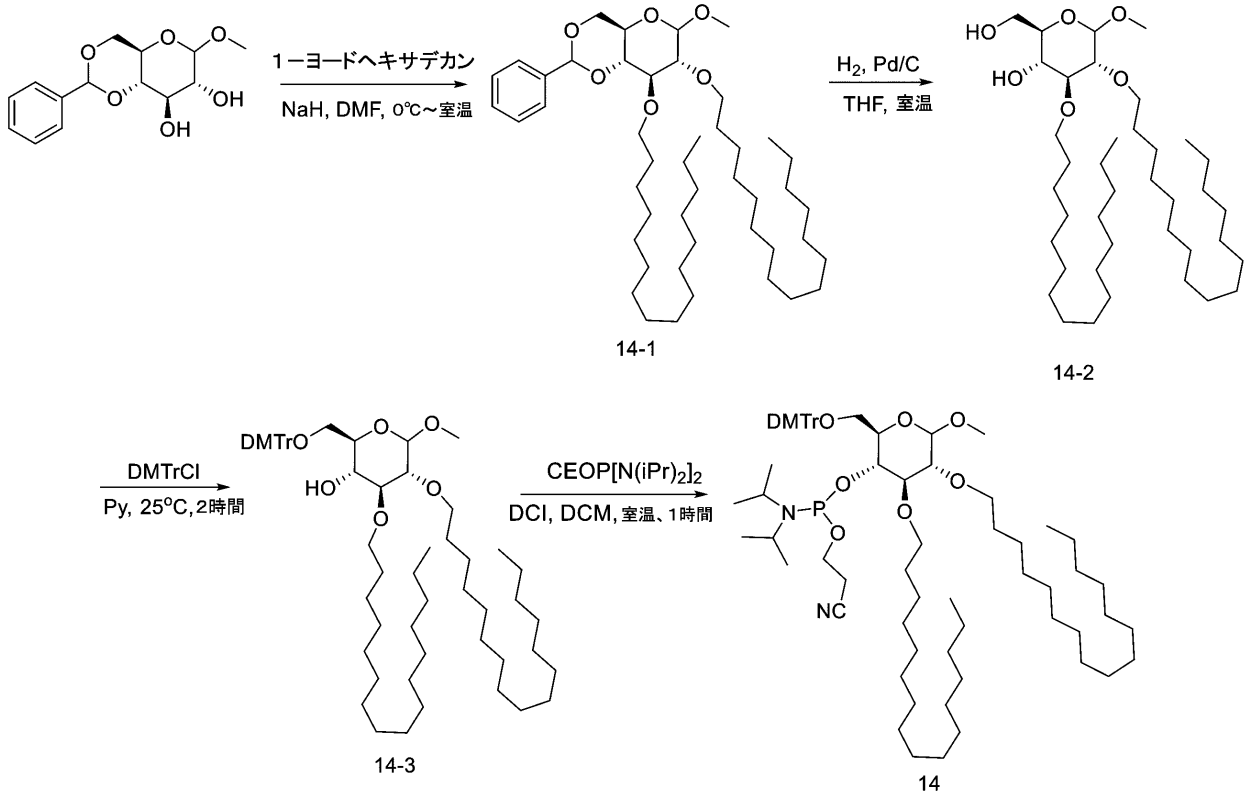
濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（１０／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．０ｇ（収率３０％）の化合物１３を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１４５．９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．８Ｈｚ，４Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．７６－３．５３（ｍ，６Ｈ），３．５０（ｓ，４Ｈ），３．３９－３．１８（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝１０．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ），１．３３－１．１７（ｍ，５０Ｈ），１．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．６Ｈｚ，１０Ｈ），０．８７（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，８Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１５０．６９，１４９．５７。

【０３９５】

実施例１４．

【０３９６】

【化８６】



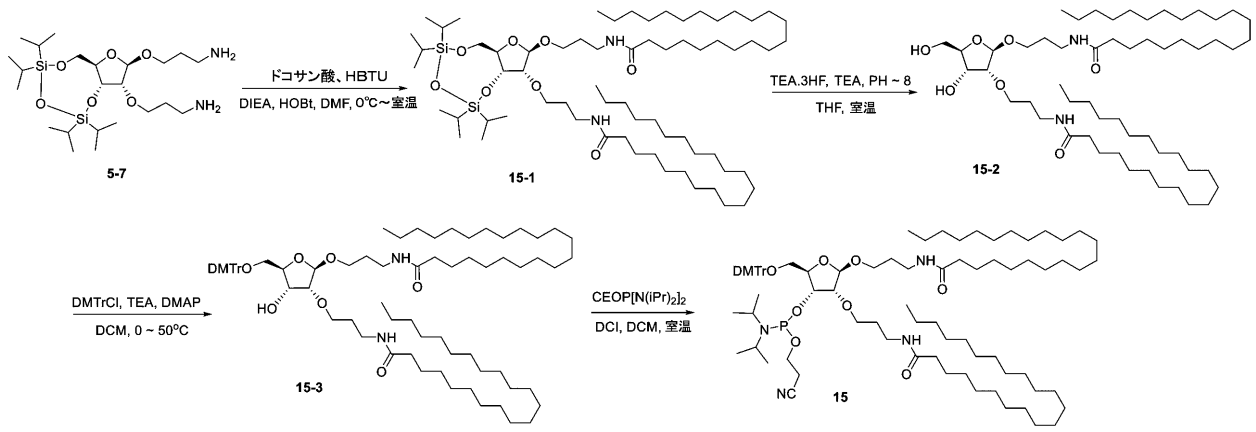
【０３９７】

１４－１の調製

（４ａＲ，７Ｒ，８Ｒ，８ａＳ）－６－メトキシ－２－フェニルヘキサヒドロピラノ［３，２－ｄ］［１，３］ジオキシン－７，８－ジオール（５ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に、０℃、Ｎ$_{2}$下で、水素化ナトリウム（６０％、３ｇ、７０．９２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、１５分間撹拌した。１－ヨードヘキサデカン（１２ｇ、３５．４６ｍｍｏｌ、２．０当量）を反応混合物に添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及び飽和ブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５０～１／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、５ｇ（収率５０％）の１４－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７３１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９８】
１４－２の調製
１４－１（５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）に、室温で、１０％パラジウム担持活性炭（ｗｔ／ｗｔ＝１００％、５ｇ）を添加し、H_2で５サイクルフラッシュした。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、濾過し、濃縮して、３．５ｇ（収率８０％）の１４－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６４３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３９９】
１４－３の調製
１４－２（３．５ｇ、５．４５ｍｍｏｌ、１当量）のピリジン溶液（４０ｍＬ）に、N_2下、０℃で、４，４’－（クロロ（フェニル）メチレン）ビス（メトキシベンゼン）（２．３ｇ、７．０８ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５０～２／１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、４ｇ（収率７８％）の１４－３を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９４３．７０［Ｍ－Ｈ］$^-$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．６Ｈｚ，４Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，６Ｈ），３．６３－３．３７（ｍ，６Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，３Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｑ，Ｊ＝７．５，６．４Ｈｚ，４Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，５２Ｈ），０．８６－０．７１（ｍ，６Ｈ）。
【０４００】
１４の調製
１４－３（４ｇ，４．２３ｍｍｏｌ，１．０当量）のジクロロメタン溶液（４０ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（１．５ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（５４９ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液及び飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を以下の条件で分取フラッシュで精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水、及びテトラヒドロフラン（１５分で３０％テトラヒドロフラン～最大１００％、及び５分間１００％保持）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。残渣を等体積のジクロロメタンで希釈した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（１０／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．２１６９ｇ（収率５０％）の化合物１４を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１４５．８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８０（ｍ，４Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，７Ｈ），３．７３－３．５０（ｍ，１０Ｈ），３．４３－３．０９（ｍ，５Ｈ），２．５８－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，５２Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１０Ｈ），０．９５－０．８３（ｍ，８Ｈ）。^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１５０．６１，１４９．２１。
【０４０１】
実施例１５．
【０４０２】

【化８７】



【０４０３】

１５－１の調製

５－７（２．５ｇ、５．１ｍｍｏｌ）、ドコサン酸（４．３ｇ、１２．７ｍｍｏＬ、２．５当量）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．９ｇ、３０．４ｍｍｏＬ、６当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２５ｍＬ）に、０℃で、Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－ウロニウム－ヘキサフルオロホスフェート（５．８ｇ、１５．２ｍｍｏＬ、３当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．７ｇ、１２．７ｍｍｏＬ、２．５当量）を添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈した。有機層を水及び飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（１００／１～４０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、３ｇ（収率５２％）１５－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１１９２．０５［Ｍ＋Ｎａ＋H_2O］$^+$。

【０４０４】

１５－２の調製

トリエチルアミン三フッ化水素酸塩（３．６ｇ、２２．６ｍｍｏＬ、１０当量）のテトラヒドロフラン溶液（５２ｍＬ）に、室温で、トリエチルアミン（４．６ｇ、４５．１ｍｍｏＬ、２０当量）及び１５－１（２．６ｇ、２．３ｍｍｏＬ、１当量）を添加した。溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで、メタノール／水（１０：１）で沈殿させ、濾過した。固体をアセトニトリルで洗浄し、１．６ｇ（収率７８％）の１５－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ９０９．８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０５】

１５－３の調製

１５－２（１ｇ、１．１ｍｍｏＬ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）中の溶液に、０℃、N_2下で、４，４’－（クロロ（フェニル）メチレン）ビス（メトキシベンゼン）（４４７ｍｇ、１．３ｍｍｏＬ、１．２当量）、トリメチルアミン（２２２ｍｇ、２．２ｍｍｏＬ、２当量）、及び４－ジメチルアミノピリジン（１３ｍｇ、０．１ｍｍｏＬ、０．１当量）を添加し、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物をアセトニトリルで沈殿させ、濾過した。残渣をジクロロメタン／メタノール（１００／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、６９２ｍｇ（収率５２％）の１５－３を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１２０９．８５［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０４０６】

１５の調製

１５－３（２．８ｇ、２．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（５６ｍＬ）に、３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（０．９ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１．３当量）及び４，５－４，５－ジシアノイミダゾール（３００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、室温で４５分間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を、無水

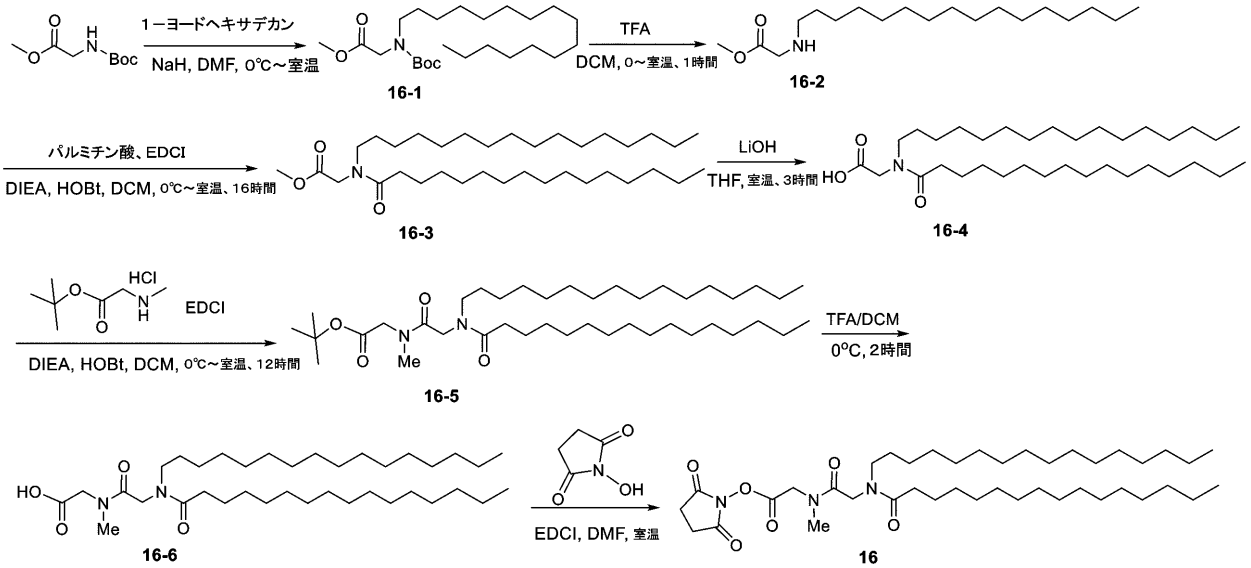
Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＣ１８フラッシュクロマトグラフィー（移動相、水中ＴＨＦ（０．０５％炭酸水素アンモニウム）、２５分間で２０％～１００％の勾配）によって精製した。残渣を等体積のジクロロメタンで希釈した。有機相層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１００／１～１／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．０９ｇ（収率６１％）の化合物１５を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１４１２．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．４９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．８１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，４Ｈ），５．６６－５．４９（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．４１－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，９Ｈ），３．７１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３４（ｍ，８Ｈ），３．１９－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｓ，７２Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，６Ｈ）；^{31}Ｐ－ＮＭＲ（CD_2Cl_2）：δ１４９．８１，１４９．５１。

【０４０７】

実施例１６．

【０４０８】

【化８８】



【０４０９】

１６－１の調製

メチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート（２２ｇ、１１６．４０ｍｍｏｌ）の２２０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、水素化ナトリウム（５ｇ、１２７．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で添加した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、１－ヨードヘキサデカン（４９ｇ、１３９．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、１５００ｍＬの酢酸エチルで希釈し、２×３００ｍＬの水、１×３００ｍＬの飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液、並びに１×３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（７０／１～２０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２２ｇ（収率５２％）の１６－１を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４３６．３５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４１０】

１６－２の調製

１６－１（２２ｇ、５３．１４ｍｍｏｌ）の１１０ｍＬのジクロロメタン溶液に、１１０ｍＬのトリフルオロ酢酸を０℃で添加した。得られた溶液を０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～１／２）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１３ｇ（収率７７％）の１６－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３１４．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１１】

１６－３の調製

１６－２（１３ｇ、４２．１７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１６ｇ、１２２．４０ｍｍｏｌ、３．０当量）の１３０ｍＬのジクロロメタン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、パルミチン酸（１３ｇ、４８．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、次いで、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（１２ｇ、６１．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（９ｇ、６０．７９ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで１０００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×３００ｍＬの水及び２×３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１３ｇ（収率５８％）の化合物１６－３を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５５２．６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．０５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，３Ｈ），３．４０－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，５０Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４１２】

１６－４の調製

１６－３（１３ｇ、２３．９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（１３０ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、５Ｍの水酸化リチウム（２４ｍＬ、１１９．５５ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。混合物を１０００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２Ｍの塩酸でｐＨを６に調整し、次いで２×３００ｍＬの水及び２×３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～１／２）を用いてシリカゲルカラム上に適用し、１１ｇ（収率８３％）の１６－４を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５３８．５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１３】

１６－５の調製

１６－４（１１ｇ、１９．８９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０ｇ、７９．６ｍｍｏｌ、４．０当量）の１００ｍＬのジクロロメタン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、ｔｅｒｔ－ブチルメチルグリシネート（４ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を１０分間撹拌し、次いで、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（６ｇ、２９．７ｍｍｏｌ、１．５当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（４ｇ、２９．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで、１０００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、２×３００ｍＬの水及び２×３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、ヘキサン／酢酸エチル（７０／１～２／１）で精製して、８ｇ（収率５７％）の１６－５を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６６５．６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１４】

１６－６の調製

５０ｍＬのジクロロメタン中の１６－５（８ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、２５ｍＬのトリフルオロ酢酸を０℃で添加した。得られた溶液を０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～１／２）を用いてシリカ

ゲルカラム上で精製して、５ｇ（収率７０％）の１６－６を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ６０９．５５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４１５】

１６の調製

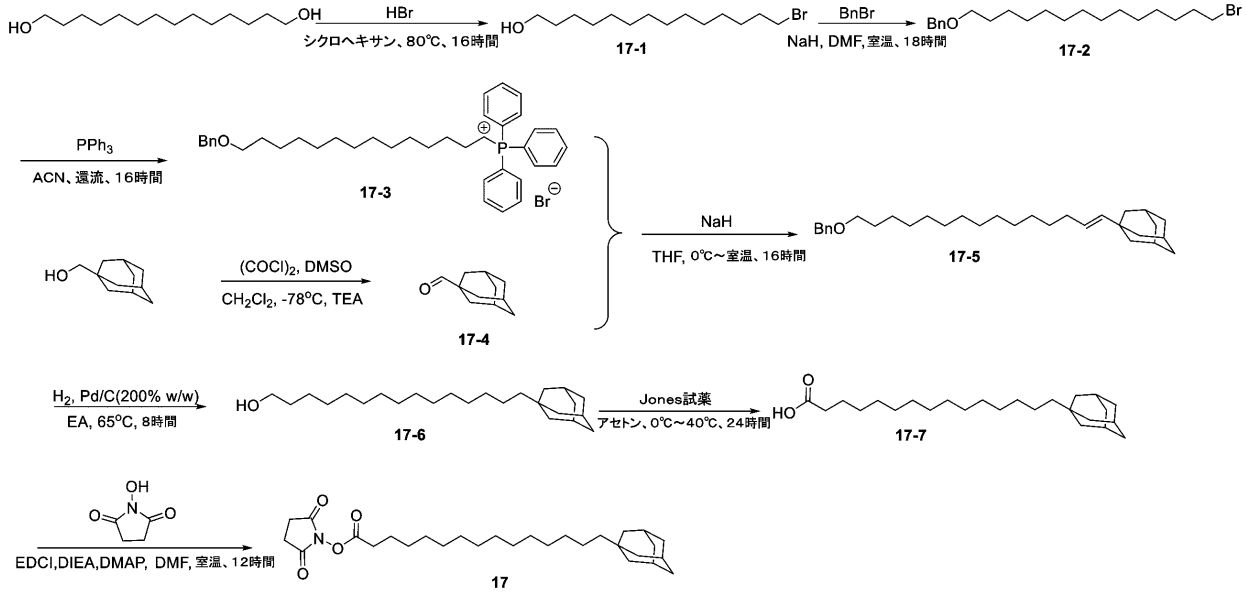
１６－６（４ｇ、６．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の３８ｍＬのＤＭＦ溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（２ｇ、１８．７２ｍｍｏｌ、３．０当量）及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カーボジイミド塩酸塩（２ｇ、９．３６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、次いで、０℃に冷却した。得られた溶液を濾過し、濾過ケーキを冷ＤＭＦ及び冷アセトニトリルで洗浄した。固体をジクロロメタンに溶解し、次いで、濃縮して、１．９ｇ（収率４３％）の化合物１６を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ７０６．７０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．５６（ｄ，Ｊ＝３５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝４２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，４Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２６（ｓ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４１６】

実施例１７．

【０４１７】

【化８９】



【０４１８】

１７－１の調製

テトラデカン－１，１４－ジオール（５４ｇ、２３４．３８８ｍｍｏｌ）の５４０ｍＬのシクロヘキサン溶液に、臭化水素（２０．９ｇ、２５７．８２７ｍｍｏｌ、１．１当量）を室温で添加し、次いで、溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（５００ｍＬ）の添加によってクエンチし、得られた溶液を３×８００ｍＬのジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を２×５００ｍＬの水及び５００ｍＬのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム上に適用し、石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～４／１）で溶出して、４２ｇ（収率６１％）の１７－１を白色固体として得た。

【０４１９】

１７－２の調製

１７－１（２２ｇ，７５．０ｍｍｏｌ）の４４０ｍＬのジメチルホルムアミド溶液に、水素化ナトリウム（３．６ｇ、１５０．０２ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で添加し、こ

の溶液を０℃で３０分間撹拌し、次いで、（ブロモメチル）ベンゼン（１９．２ｇ、１１２．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。この溶液を室温で１８時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液（５００ｍＬ）の添加によってクエンチし、得られた溶液を３×５００ｍＬのジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を２×３００ｍＬの水及び３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～４／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２１．０ｇ（収率７３％）の１７－２を黄色油として得た。

【０４２０】

１７－３の調製

１７－２（５０ｇ、１３０．４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル４００ｍＬの溶液に、トリフェニルホスファン（６８．４ｇ、２６０．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加し、得られた混合物を還流温度で１６時間撹拌した。生成物をｎ－ヘキサンで沈殿させ、濾過した。白色固体としての１７－３の収率は、６４．０ｇ（７６％）であった。ＭＳ：ｍ／ｚ５６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２１】

１７－４の調製

塩化オキサリル（５７２ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）の乾燥テトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に、不活性雰囲気下で、ジメチルスルホキシド（７０４ｍｇ、９．０２ｍｍｏｌ、３．０当量）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）溶液を－８０℃で撹拌しながら滴下添加した。３０分後、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）に溶解した（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メタノール（５００．０ｍｇ、３．００７ｍｍｏｌ、１．０当量）を－８０℃で撹拌しながら滴下添加した。２時間後、トリエチルアミン（１．９ｍＬ、１３．５ｍｍｏｌ、４．５当量）を添加し、－８０℃で３０分間撹拌を続けた。混合物を室温に温め、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を２×２０ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液及び２０ｍＬのブラインで連続的に洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～５０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４５０ｍｇ（収率８８％）の１７－４を白色固体として得た。

【０４２２】

１７－５の調製

１７－３（５０．０ｇ、７７．４３ｍｍｏｌ）の５００ｍＬのテトラヒドロフラン溶液に、水素化ナトリウム（７．４ｇ、３０９．７ｍｍｏｌ、４．０当量）を０℃で添加し、得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、１７－４（１０．２ｇ、６１．９ｍｍｏｌ、０．８当量）を０℃で添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液（１０００ｍＬ）の添加によりクエンチし、３×１５００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を２×１０００ｍＬの水及び１０００ｍＬのブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに適用し、石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～３／１）で溶出して、３１．０ｇ（収率８８％）の１７－５を黄色油として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３０－７．１２（ｍ，５Ｈ），５．１１－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．７１－１．５６（ｍ，１１Ｈ），１．５０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２１Ｈ）。

【０４２３】

１７－６の調製

１７－５（１２．５ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）の２５０ｍＬの酢酸エチル溶液に、パラジウム炭素（２５ｇ）を添加し、得られた混合物を２０気圧の水素下、６５℃で８時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１０

０／１～３／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製した。１７－６（５．２５ｇ、収率５２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．４，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄｔ，Ｊ＝１５．１，１０．８Ｈｚ，７Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，９Ｈ），１．１２（ｓ，２４Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４２４】

１７－７の調製

１７－６（３．５ｇ、９．７ｍｍｏｌ）の７０ｍＬのアセトン溶液に、ジョーンズ試薬（１１．２ｍＬ）を０℃で添加し、得られた混合物を４０℃で２４時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液をアセトニトリルで沈殿させて、２．７ｇ（収率７４％）の１７－７を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．９５（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｑ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，６Ｈ），１．５２－１．３３（ｍ，８Ｈ），１．２４（ｓ，１８Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４２５】

１７の調製

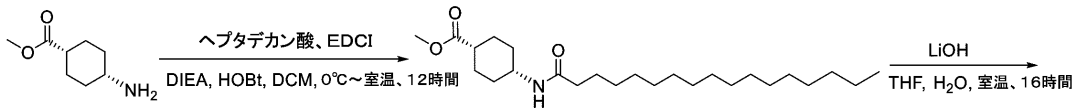
１７－７（３ｇ、８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（６０ｍＬ）に、０℃で、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（１．８ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、２．０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（１９４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．１ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、３．０当量）、及び３－（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン塩酸塩（２．３ｇ、１１．９４ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで、３ｘ５００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を２×５００ｍＬの水及び５００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラム上に適用し、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１００／１～３／１）で溶出して、２．１ｇ（収率５３．３％）の化合物１７を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９１［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ２．８３（ｓ，４Ｈ），２．６２－２．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．５９（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，８Ｈ），１．３３－１．２４（ｍ，１６Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，４Ｈ），１．０４－０．９６（ｍ，２Ｈ）。

【０４２６】

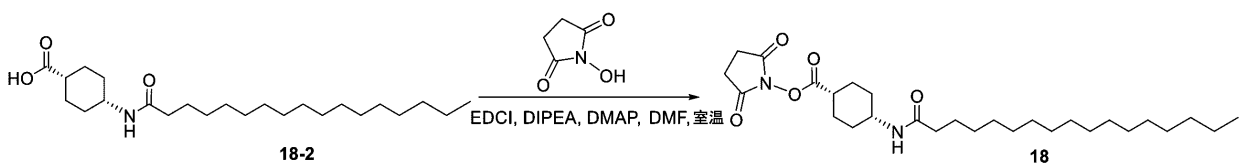
実施例１８．

【０４２７】

【化９０】



18-1



18-2　　18

【０４２８】

１８－１の調製

トランス－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩（５ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．６８ｇ、５１．８ｍｍｏｌ、２．４当量）の９０ｍＬのジクロロメタン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、

ヘプタデカン酸（５．８ｇ、２１．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加し、混合物を１０分間撹拌した。次いで、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（４．９７ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、１．２当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３．５ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で１２時間撹拌し、次いで、２００ｍＬのジクロロメタンで希釈した。有機層を２×１００ｍＬの水及び２×１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、７．１ｇ（収率７９％）の１８－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４１０．５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．３５（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．３９（ｍ，８Ｈ），１．１５（ｓ，２６Ｈ），０．８１－０．７４（ｍ，３Ｈ）。

【０４２９】

１８－２の調製

１８－１（７．１ｇ，１７．４ｍｍｏｌ）の７１ｍＬのテトラヒドロフラン溶液に、アルゴンの不活性雰囲気下で、水酸化リチウム（５Ｍ、４３．４ｍＬ、８７ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、塩酸（２Ｍ）でｐＨ６に中和した。混合物を２００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、次いで、２×１００ｍＬの水及び２×１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～１／２）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、５ｇ（収率７２％）の１８－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ３９６．４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．２９（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｓ，４Ｈ），１．１５（ｓ，２６Ｈ），０．８１－０．７４（ｍ，３Ｈ）。

【０４３０】

１８の調製

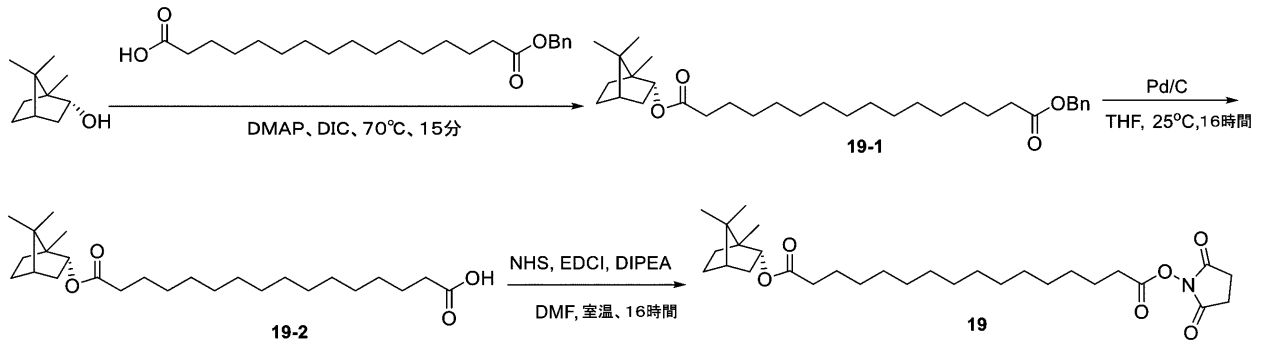
１８－２（５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（２．９ｇ、２５．２ｍｍｏｌ、２．０当量）及び４－ジメチルアミノピリジン（３１０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、０．２当量）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、窒素の不活性雰囲気下で、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（３．６３ｇ、１８．９ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、１００ｍＬのジクロロメタンで希釈した。有機層を２×１００ｍＬの水及び２×１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（７０／１～１／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、残渣をジクロロメタン／ジエチルエーテル（３０／１）から結晶化させて、２．４１ｇ（収率３８％）の化合物１８を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４９３．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$：）δ５．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｓ，２６Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４３１】

実施例１９．

【０４３２】

【化９１】



【０４３３】

１９－１の調製

（－）－ボルネオール（２ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）に、N_2下で、１６－（ベンジルオキシ）－１６－オキソヘキサデカン酸（７．３ｇ、１９．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－ジメチルアミノピリジン（０．４８ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、０．３当量）、及びジシクロヘキシルカルボジイミド（１３．３ｇ、６４．８３ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加し、一晩撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／０～５０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、６．５ｇ（９７％収率）の１９－１を黄色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５３５．２０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４３４】

１９－２の調製

１９－１（６．７ｇ、１３．０６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６７ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム担持活性炭（１．４ｇ）を添加し、５サイクルのH_2でフラッシュした。得られた混合物を１６時間撹拌し、次いで濾過し、固体をテトラヒドロフランで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５０／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４ｇの１９－２（収率７５％）を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４４５．４０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４３５】

１９の調製

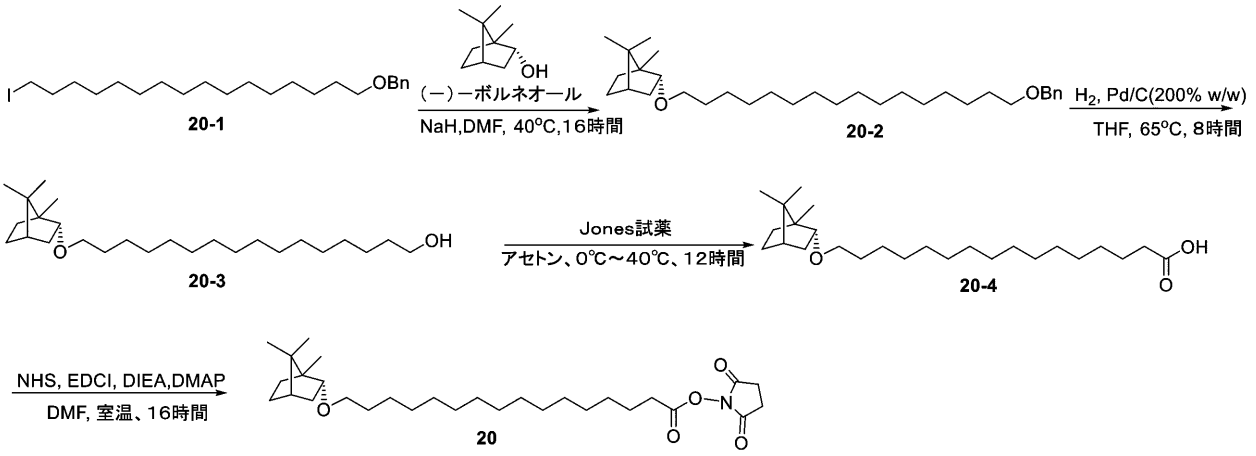
１９－２（５．５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５５ｍＬ）に、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（２．４２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１．８０ｇ、１６．６ｍｍｏｌ、１．２当量）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０４ｇ、３９．１ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、１６時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。蒸発させた残渣をヘキサン／酢酸エチル（１００／０～１５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．１ｇ（収率４０％）の化合物１９をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５４２．２０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．８１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，４Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．３１（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．３４－１．１４（ｍ，２３Ｈ），０．９２－０．７８（ｍ，９Ｈ）。

【０４３６】

実施例２０．

【０４３７】

【化９２】



【０４３８】

２０－２の調製

（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－１，７，７－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール（１６．８ｇ、１０９．０６ｍｍｏｌ、２．０当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５０ｍＬ）溶液に、０℃で、水素化ナトリウム（２．６ｇ、１０９．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２０－１（２５ｇ、５４．５ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加し、溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、４．５ｇ（収率１７％）の２０－２を黄色油として得た。

【０４３９】

２０－３の調製

２０－２（２．３ｇ，４．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（４６ｍＬ）に、炭素担持パラジウム（４．６ｇ）を添加し、混合物をH_2下（２０ａｔｍ圧力）、６５℃で、８時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～６／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１．８ｇ（収率９６％）の２０－３を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．６３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝９．５，３．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．４７（ｍ，７Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２５Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４４０】

２０－４の調製

２０－３（３．４６ｇ、８．８ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（１２１ｍＬ）に、ジョーンズ試薬（１０．５ｍＬ）を０℃で添加し、４０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮し、石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～６／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．８７ｇ（収率８０％）の２０－４を白色固体として。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．２９－１１．３６（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．１３（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２２Ｈ），１．１１（ｄｄｔ，Ｊ＝１７．３，１１．８，４．９Ｈｚ，２Ｈ），０．９７－０．８８（ｍ，１Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４４１】

２０の調製

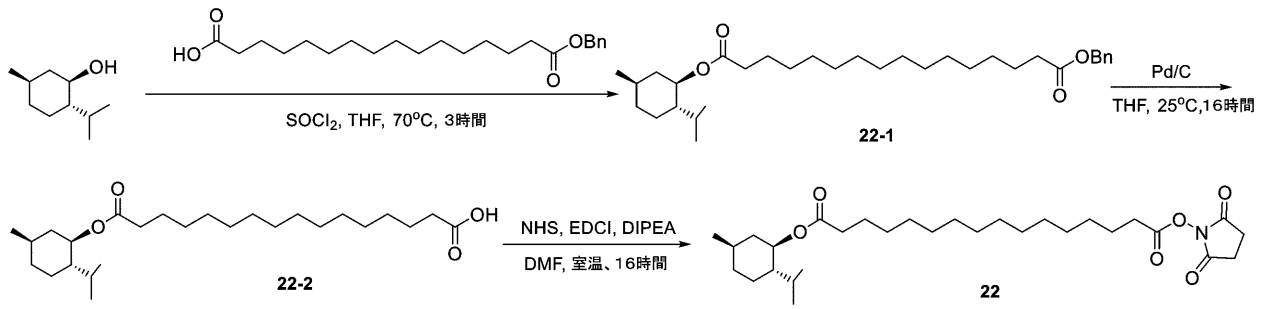
２０－４（３．５ｇ、８．６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（７０ｍＬ）に、０℃で、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（１．９ｇ、１７．１ｍｍｏｌ、２．０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（０．２１ｇ、１．７ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｇ、２５．７ｍｍｏｌ、３．０当量）、及び３－（（（エチルアミン）メチレン）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン塩酸塩（２．４ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１００／１～６／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．０ｇ（収率４４％）の化合物２０をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５２８．４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ３．５８－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，４Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５０（ｍ，７Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２０Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ，１Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４４２】

実施例２１．

【０４４３】

【化９３】



【０４４４】

２２－１の調製

１６－（ベンジルオキシ）－１６－オキソヘキサデカン酸（４．８ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の二塩化スルフリル溶液（４０ｍＬ）を７０℃で１時間撹拌した。次いで、それを室温まで冷却し、濃縮した。粗製物を（１Ｒ，２Ｓ，５Ｒ）－２－イソプロピル－５－メチルシクロヘキサン－１－オール（２ｇ，１２．７９ｍｍｏｌ，１．０当量）のテトラヒドロフラン溶液（１０ｍＬ）に室温で添加し、２時間撹拌した。１ＭのＮａＯＨ溶液でｐＨを７に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル、１００／０～８０／１）上で精製して、５ｇ（収率７８％）の２２－１を無色油として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５３７．５０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４４５】

２２－２の調製

２２－１（５ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）に、N_2下で、１０％パラジウム担持活性炭（１ｇ）を添加した。フラスコを５サイクルのH_2でフラッシュし、H_2下で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／０～４０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３．５ｇ（収率７４％）の化合物２２－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４４７．４０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４４６】

２２の調製

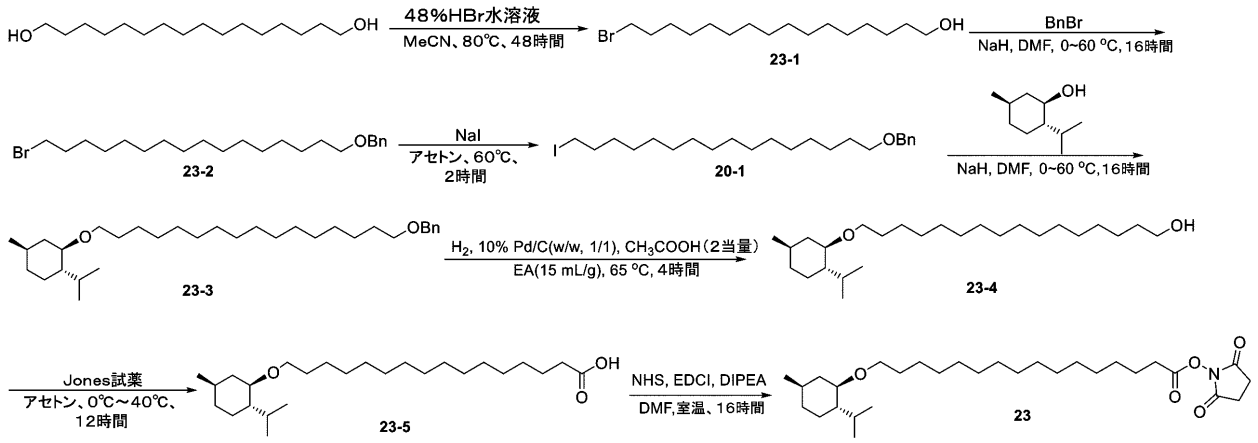
２２－２（５．５ｇ、１１．６５６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（５５ｍＬ）に、１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（２ｇ、１７．４８ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（３．３ｇ、１７．４８ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．５ｇ、３４．９６ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した。次いで、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／エチルアセテート（１００／０～１５／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製し、２．７ｇの化合物２２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５４４．４０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，４Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４９（ｍ，６Ｈ）１．４４－１．２４（ｍ，２２Ｈ），１．１１－０．８３（ｍ，９Ｈ），０．７１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４４７】

実施例２２．

【０４４８】

【化９４】



【０４４９】

２３－１の調製

中の１，１６－ヘキサデカンジオール（６０ｇ、２３２．５６ｍｍｏｌ）のシクロヘキサン溶液（６００ｍＬ）に、臭化水素（４３．２ｍＬ、２５５．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を還流するまで温め、４８時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（６０／１～３０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３５ｇ（４７％収率）の２３－１を白色固体として得た。

【０４５０】

２３－２の調製

２３－１（３５ｇ、１０９．４ｍｍｏｌ）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（７００ｍＬ）に、０℃、Ａｒ下で、水素化ナトリウム（油中６０％分散液、８．７５ｇ、２１８．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、３０分間撹拌した。臭化ベンジル（２８．０６ｇ、１６４．１ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応混合物に０℃で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（５００／１～２００／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３０ｇ（収率６７％）の２３－２を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４２－７．２３（ｍ，５Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝３９．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．３６（ｍ，４Ｈ），１．７８（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．

５２（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２４Ｈ）。

【０４５１】

２０－１の調製

２３－２（３０ｇ、９３．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトン（６００ｍＬ）中混合物に、ヨウ化ナトリウム（２８．１２５ｇ、１８７．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、激しく撹拌しながら２時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～６０／１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、３０ｇ（収率８９．５％）の化合物２０－１を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３５－７．２１（ｍ，５Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６１（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｓ，２４Ｈ）。

【０４５２】

２３－３の調製

Ｌ（－）－メントール（２０．４４ｇ、１３１．０ｍｍｏＬ、２．０当量）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（４０９ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、水素化ナトリウム（油中６０％分散液、５．２４ｇ、１３１．０ｍｍｏＬ、２．０当量）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２０－１（３０ｇ、６５．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で反応混合物に添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（２００／１～１００／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、９．８ｇ（収率３０％）の２３－３を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３９－７．２２（ｍ，５Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｄｔ，Ｊ＝９．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝９．２，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｔｄ，Ｊ＝１０．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｑｄ，Ｊ＝１４．１，７．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，２７Ｈ），０．９４－０．７５（ｍ，１０Ｈ）。

【０４５３】

２３－４の調製

２３－３（７．２ｇ、１４．８１ｍｍｏＬ、１．０当量）の酢酸エチル溶液（１４４ｍＬ）に、Ｈ$_{2}$下で、活性炭担持パラジウム（１０％、１４．４ｇ）及び酢酸（０．８９ｇ、１４．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、６５℃で８時間撹拌した。溶液を濾過し、濃縮し、残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～５０／１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、５．２ｇ（収率８８．６％）の２３－４を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１５．５，６．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝９．２，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｔｄ，Ｊ＝１０．６，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｐｔ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．１４（ｍ，２７Ｈ），１．０４－０．７４（ｍ，１２Ｈ）。

【０４５４】

２３－５の調製

２３－４（５．２ｇ、１３．１３ｍｍｏＬ、１．０当量）のアセトン溶液（１８２ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、Ｊｏｎｅｓ試薬（２．６７Ｍ、１５．７４ｍＬ、４２．０２ｍｍｏＬ、３．２当量）を添加し、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈し、次いで、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（４０／１～８／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、３．５ｇ（収率６５％）の２３－５を水固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ４０９．３０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣ

ｌ$_3$）δ３．６２－２．８２（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．３９（ｍ，６Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２５Ｈ），０．９４－０．６６（ｍ，１１Ｈ）。

【０４５５】

２３の調製

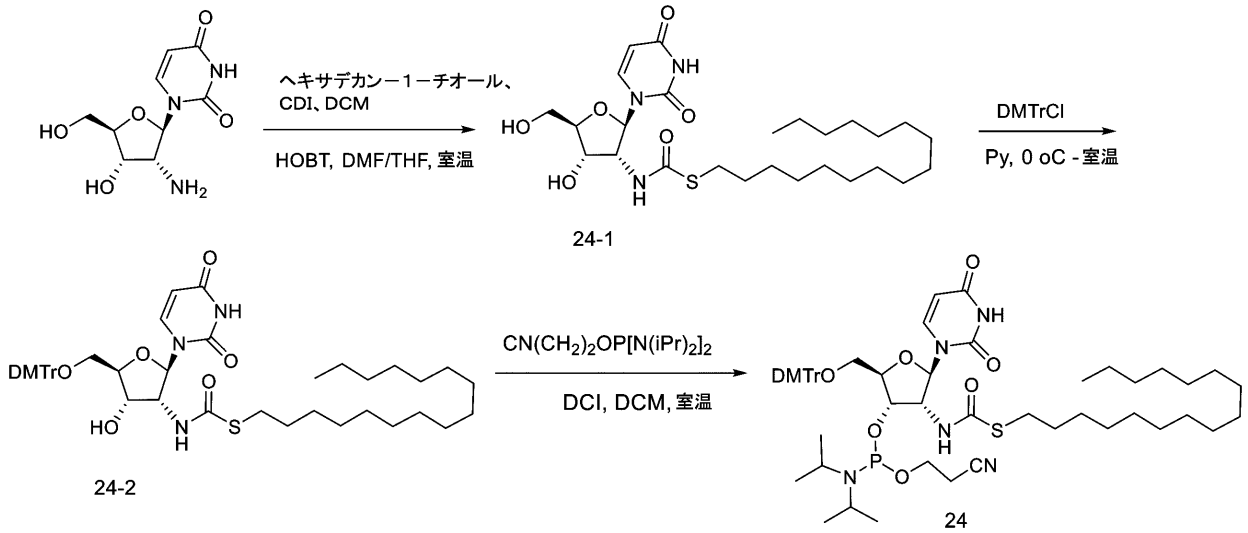
２３－５（３．５ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（１．９６ｇ、１７．０７ｍｍｏｌ、２．０当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（７０ｍＬ）に、Ａｒ下、０℃で、４－ジメチルアミノピリジン（０．２１ｇ、１．７１ｍｍｏｌ、０．２当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｇ、２５．６１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（２．４６ｇ、１２．８１ｍｍｏＬ、１．５当量）を加え、室温で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル（５０／１～６／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．０ｇ（収率４６．９％）の化合物２３を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５０８．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ３．６０（ｄｔ，Ｊ＝９．１，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｔ，Ｊ＝９．１，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｔｄ，Ｊ＝１０．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，４Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｐｄ，Ｊ＝６．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２４Ｈ），１．０４－０．８３（ｍ，８Ｈ），０．８２－０．７３（ｍ，４Ｈ）。

【０４５６】

実施例２３．

【０４５７】

【化９５】



【０４５８】

２４－１の調製

１，１’－カルボニルジイミダゾール（４．８ｇ、１９．６ｍｍｏｌ、１．８当量）の５０ｍＬのジクロロメタン溶液に、窒素の不活性雰囲気下で、ヘキサデカン－１－チオール（６．３８ｇ、２４．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。得られた溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン（１０ｍＬ）で溶解し、次いで、アセトニトリル（１００ｍＬ）に滴下添加した。固体を濾過により回収した。ケーキを２０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド及び２０ｍＬのテトラヒドロフランに溶解した。次いで、２’－アミノ－Ｄ－ウリジン（４ｇ、１６．５ｍ

ｍｏｌ、１．０当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３．３３ｇ、２４．７ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取フラッシュによって精製した：Ｃ１８－カラム、移動相、水及びテトラヒドロフラン（３０％～１００％ＴＨＦ勾配）。生成物を含有する画分を濃縮して、６．９ｇ（収率８０％）の２４－１を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ５２８．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７５－５．５９（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２６Ｈ），０．９２－０．７９（ｍ，３Ｈ）。

【０４５９】

２４－２の調製

４０ｍＬのピリジン中の２４－１（４ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴンの不活性雰囲気を用いて、０℃で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（３．１ｇ、９．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた溶液を２５℃で３時間撹拌した。残渣を３００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を２×１５０ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び２×１５０ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取フラッシュにより以下の条件で精製した：Ｃ１８－カラム、移動相、水及びＴＨＦ、勾配３０％～１００％ＴＨＦ。生成物を含有する画分を合わせ、等体積のジクロロメタンで希釈した。有機層を分離した。水層を３×２００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、３．９ｇ（収率６２％）の２４－２を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ８５２．４５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．１７（ｍ，９Ｈ），６．９６－６．８４（ｍ，４Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．３１－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，２６Ｈ），０．９１－０．７５（ｍ，３Ｈ）。

【０４６０】

２４の調製

２４－２（３．１ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン中溶液（３１ｍＬ）に、アルゴンの不活性雰囲気下で、３－（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノオキシ）プロパンニトリル（１．３５ｇ、４．４８ｍｍｏｌ、１．２当量）、４，５－ジシアノイミダゾール（４８５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。得られた溶液を５００ｍＬのジクロロメタンで希釈し、それぞれ、３００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び３００ｍＬの飽和ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取フラッシュにより以下の条件で精製した：Ｃ１８－カラム、移動相、水及びＴＨＦ、勾配３０％～１００％ＴＨＦ。生成物を含有する画分を合わせ、等体積のジクロロメタンで希釈した。有機層を分離した。水相を３×２００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。粗残渣をヘキサン／酢酸エチル（５／１～２／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．６２４ｇ（６９％収率）の化合物２４を白色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ１０３０．５５＝［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．４３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝３３．８，８．３

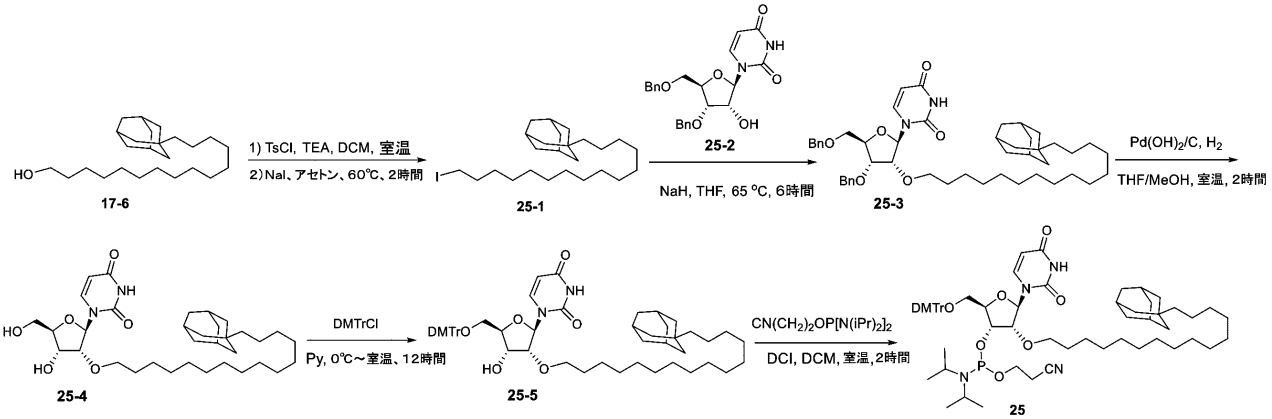
Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．７，２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０Ｈｚ，４Ｈ），５．９４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，９Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，３Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４９．１３，１４７．５７。

【０４６１】

実施例２４．

【０４６２】

【化９６】



【０４６３】

２５－１の調製

１７－６（１４ｇ、３８．６０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１１．７ｇ、１１５．８ｍｍｏｌ、３．０当量）、及びジメチルアミノピリジン（２．４ｇ、１９．３０ｍｍｏｌ、０．５当量）の１４０ｍＬのジクロロメタン溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（８．１ｇ、４２．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を℃で添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応物を５００ｍＬの飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加によりクエンチし、得られた混合物を３×８００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を２×５００ｍＬの水及び５００ｍＬのブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。１５０ｍＬのアセトン中の粗生成物及びヨウ化ナトリウム（２８．９ｇ、１９３．０ｍｍｏｌ、５．０当量）の混合物を激しく撹拌しながら２時間還流し、次いで、室温に冷却し、３×８００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を２×５００ｍＬの水及び５００ｍＬの飽和ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～１０／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１４．２ｇ（収率７８％）の２５－１を無色油として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ３．０９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．４０（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．０５（ｍ，３０Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４６４】

２５－３の調製

２５－２（３．１ｇ、７．４ｍｍｏｌ）の７０ｍＬのテトラヒドロフラン溶液に、０℃で水素化ナトリウム（０．７１ｇ、２９．６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、得られた

混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、２５－１（１３．９ｇ，２９．６ｍｍｏｌ，４．０当量）を０℃で添加し、この反応混合物を６５℃で６時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液（５００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（３×８００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～１／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．４０ｇ（収率４２％）の２５－３を白色固体として得た。ＭＳｍ／ｚ７９１．５０＝［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４６５】

２５－４の調製

２５－３（３．７ｇ、４．８１１ｍｍｏｌ、１．０当量）のメタノール（３７ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（３７ｍＬ）の溶液に、水酸化パラジウム（３．７ｇ）を添加し、H_2雰囲気下で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～３／１）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、２．１ｇ（収率７４％）の２５－４を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３２（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．９，５．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｐ，Ｊ＝２．９，２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，８Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２３Ｈ），１．００（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，４．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４６６】

２５－５の調製

２５－４（１．０ｇ、１．６９８ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１０ｍＬ）に、ジメトキシトリチルクロリド（７４８ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃で添加し、次いで、室温で１２時間撹拌した。得られた溶液を３×１００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。有機層を、２×１００ｍＬの水と１００ｍＬの飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル（１００／１～１／２）を用いてシリカゲルカラム上で精製して、１．３ｇ（収率８５％）の２５－５を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３８（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．１０（ｍ，９Ｈ），６．９５－６．７８（ｍ，４Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｑｔ，Ｊ＝９．２，６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，１０．７，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｑ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．４５（ｍ，８Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４６７】

２５の調製

２５－５（３．３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液（３３ｍＬ）に、２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（１．９ｇ、６．３ｍｍｏｌ、１．７当量）及び４，５－ジシアノイミダゾール（０．５ｇ、４．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、次いで、３×５００ｍＬのジクロロメタンで希釈した。合わせた有機抽出物を２×５００ｍＬの飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１００／１～１／１）を用いてシリカゲルカラムで精製して、２．３８ｇ（収率５７％）の化合物２５を白色固体として得た。ＭＳ：ｍ／ｚ１０９１．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３９（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．

７３（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．１７（ｍ，９Ｈ），６．９５－６．８１（ｍ，４Ｈ），５．８０（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１８－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．４３（ｍ，１２Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．３５（ｍ，１４Ｈ），１．２９－１．０４（ｍ，３３Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１４９．１３，１４８．５３。

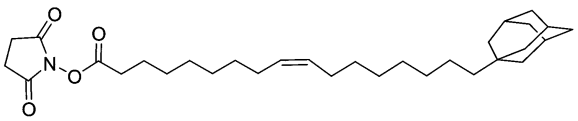
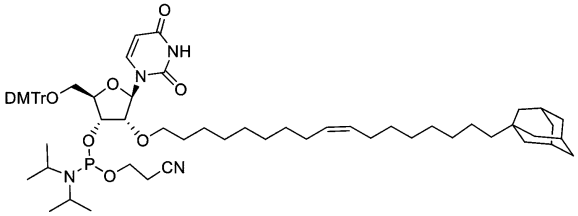
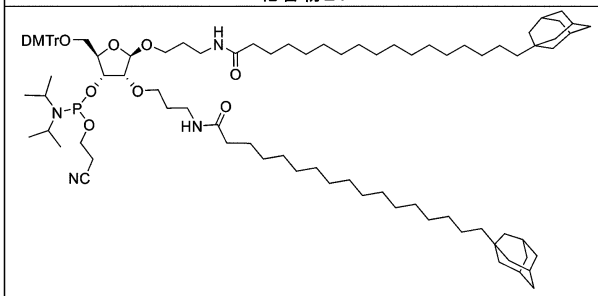
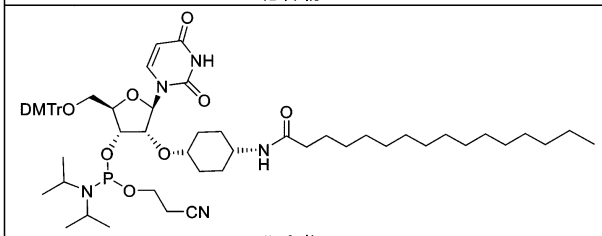
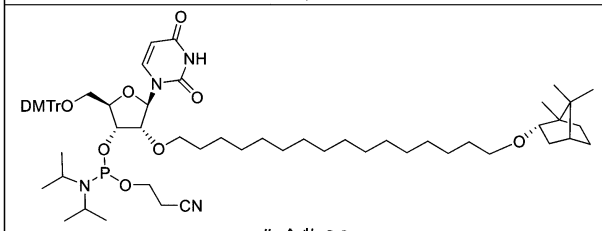
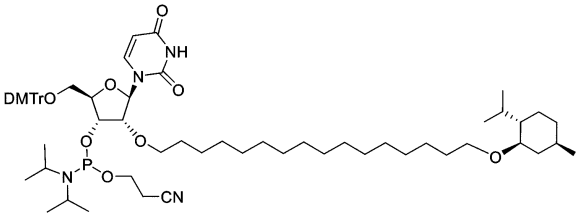
【０４６８】

実施例２５．

以下の化合物を対応する出発物質を使用して、先の実施例で提供された化合物と類似の様式で調製した。

【０４６９】

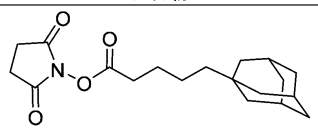
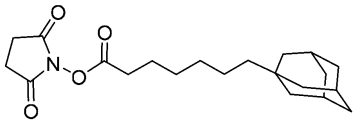
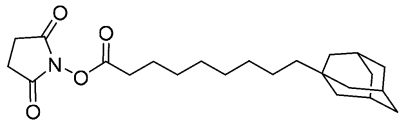
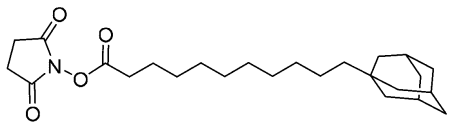
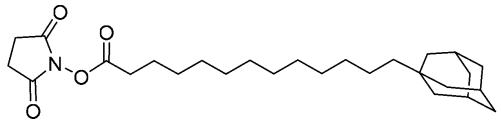
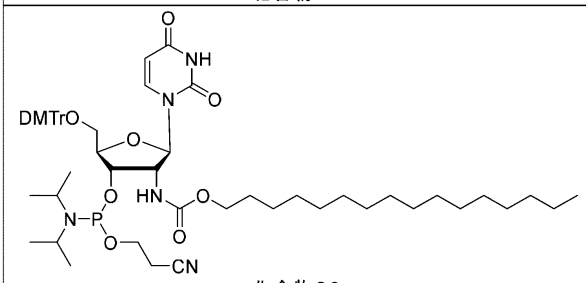
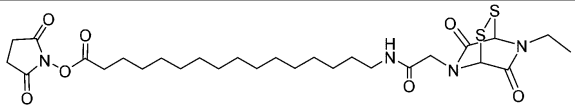
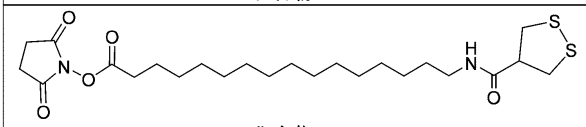
【表３－１】

化合物	特徴付け
 化合物26	^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ22．39，24．58，25．60，27．17，27．24，28．78，28．82，28．92，29．01，29．35，29．64，29．65，29．80，30．67，30．95，32．24，37．35，42．57，44．83，129．70，130．06，168．68，169．17。
 化合物27	MS：m／z1119［M＋H］$^+$；^{31}P－NMR（$CDCl_3$）：δ149．16，148．63。
 化合物28	^{31}P－NMR（$CDCl_3$）：δ149．80，149．61。
 化合物29	MS：m／z1082［M＋H］$^+$；^{31}P－NMR（DMSO－d_6）：δ149．17，148．08。
 化合物30	MS：m／z1124［M＋H］$^+$；^{31}P－NMR（DMSO－d_6）：δ149．12，148．45。
 化合物31	MS：m／z1126［M＋H］$^+$；^{31}P－NMR（DMSO－d_6）：δ149．15，148．65。

【０４７０】

【表３－２】

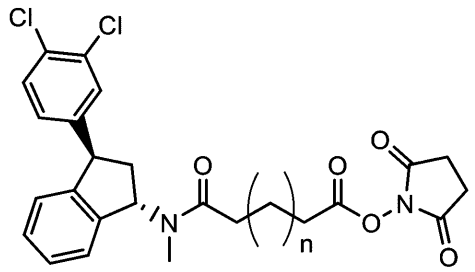
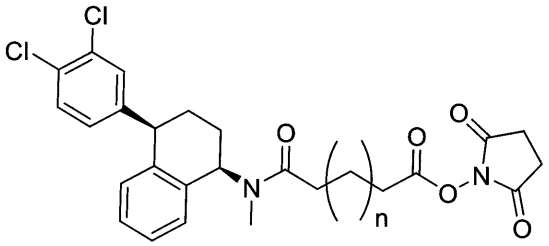
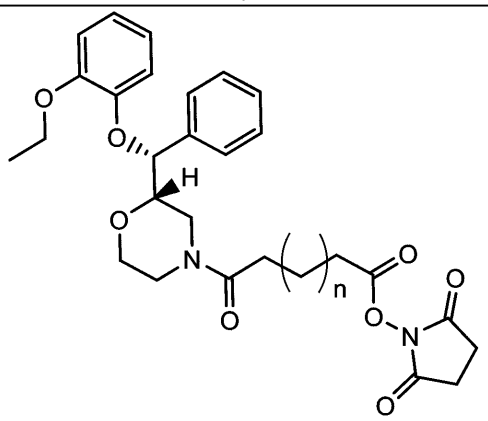
（上記表の続き）

化合物	特徴付け
 化合物32	^{13}C－NMR（CDC_3）δ21．80，25．58，25．60，28．74，31．00，32．20，37．24，42．41，44．11，77．04，77．25，168．72，169．21。
 化合物33	MS：m／z361［M＋H］$^+$；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ22．14，24．59，25．60，28．79，28．88，30．08，30．96，32．21，37．31，42．53，44．64，76．82，77．03，77．24，168．71，169．19。
 化合物34	MS：m／z316［M（acid）＋Na］$^+$；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ22．32，24．58，25．59，28．81，29．10，29．40，30．53，30．95，32．22，37．33，42．55，44．76，76．83，77．04，77．26，168．71，169．21。
 化合物35	MS：m／z430［M＋Na］$^+$；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ22．38，24．58，25．60，28．80，28．82，29．09，29．38，29．57，29．68，30．66，30．95，32．23，37．35，42．56，44．81，76．83，77．04，77．26，168．70，169．19。
 化合物36	MS：m／z468［M＋Na］$^+$；^{13}C－NMR（$CDCl_3$）：δ22．39，24．58，25．59，28．80，28．82，29．10，29．36，29．56，29．65，29．68，29．75，30．69，30．95，32．23，37．35，42．57，44．83，76．84，77．05，77．26，168．70，169．20。
 化合物39	MS：m／z1012［M－H］$^-$，^{31}P－NMR（DMSO－d_6）：δ149．69，149．0。
 化合物40	MS：m／z611［M－H］$^-$。
 化合物41	MS：m／z501［M＋H］$^+$。

【０４７１】

【表３－３】

（上記表の続き）

化合物	特徴付け
 化合物42	n＝1；MS：m／z503[M＋H]$^+$。 n＝12；MS：m／z658[M＋H]$^+$。
 化合物43	n＝1；MS：m／z517[M＋H]$^+$。 n＝12；MS：m／z671[M＋H]$^+$。
 化合物44	n＝1；MS：m／z525[M＋H]$^+$。 n＝12；MS：m／z679[M＋H]$^+$。

【０４７２】

実施例２６．ヒトｉＰＳＣ－ニューロンにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡのノックダウン効率。

本明細書で提供される特定の親油性モノマーとコンジュゲートしたＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ剤を合成し、配列を表３に列挙する。

【０４７３】

表３：異なる脂質（５’から３’）とコンジュゲートしたＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡの修飾されたセンス鎖及びアンチセンス鎖配列

修飾：ｍＮ＝２’ＯＭｅ；ｆＮ＝２’Ｆ；ｐｓ＝ホスホロチオエート；ＶＰ＝ビニルホスホネート；ｉｎｖＡｂ＝逆脱塩基

Ｃｈｏｌ４＝コレステロール－トリエチレングリコール

【０４７４】

【表４－１】

名称	センス鎖	配列番号	アンチセンス鎖	配列番号
M28_Var29	(L2)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	179	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	180
M28_Var30	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmAdTdT(L2)	181	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	182
M28_Var33	(L2)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	187	(VPmU)psfGpsmCmCmUfA(GNA－A)mUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	188
M28_Var34	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmAdTdT(L2)	189	(VPmU)psfGpsmCmCmUfA(GNA－A)mUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	190
M28_Var35	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmAdTdT(Chol4)	191	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	192
M28_Var36	(Chol4)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	193	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	194
M28_Var37	mApsmApsfGmUmG(L1)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	195	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	196
M28_Var38	mApsmApsfGmUmG(L3)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	197	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	198
M28_Var39	mApsmApsfGmUmG(L4)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	199	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	200
M28_Var40	mApsmApsfGmUmG(L7)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	201	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	202
M28_Var41	mApsmApsfGmUmG(L5)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	203	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	204
M28_Var42	mApsmApsfGmUmG(L6)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	205	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	206
M28_Var43	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmAdTdT(L10)	207	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	208
M28_Var44	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA(L9)	209	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	210
M28_Var45	(L9)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	211	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	212
M28_Var46	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA(L8)	213	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	214
M28_Var47	(L9)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA(L9)	215	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	216
M28_Var48	(L8)mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA(L8)	217	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	218
M28_Var49	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA(C7NH－L17)	219	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	220

【０４７５】

【表４－２】

（上記表の続き）

名称	センス鎖	配列番号	アンチセンス鎖	配列番号
M25_Var46	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L20)	221	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	222
M25_Var47	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L18)	223	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	224
M25_Var48	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L16)	225	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	226
M25_Var49	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L17)	227	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	228
M25_Var50	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(L12)	229	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	230
M25_Var51	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(L11)	231	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	232
M25_Var52	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(L24)	233	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	234
M25_Var53	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L15U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	235	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	236
M25_Var54	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L18U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	237	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	238
M25_Var55	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L19U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	239	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	240
M25_Var56	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L17U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	241	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	242
M25_Var57	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L4U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	243	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	244
M25_Var59	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L16U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	247	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	248
M25_Var60	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(C6NH－L20U)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	249	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	250
M25_Var62	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L14)	253	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	254

【０４７６】

【表４－３】

（上記表の続き）

名称	センス鎖	配列番号	アンチセンス鎖	配列番号
M25_Var63	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L15)	255	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	256
M25_Var64	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)(C7NH－L19)	257	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	258
M25_Var66	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L13)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	261	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	262
M25_Var68	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L4)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	263	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	264
M25_Var73	(InvAb)psmAps(L5)mAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	265	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	266
M25_Var74	(InvAb)psmApsmUmAmG(L5)mCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	267	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	268
M25_Var75	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L5)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	269	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	270
M25_Var76	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmG(L5)mUmGmApsmAps(InvAb)	271	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	272
M25_Var77	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmU(L5)mGmApsmAps(InvAb)	273	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	274
M25_Var78	(InvAb)psmAps(L4)mAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	275	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	276
M25_Var79	(InvAb)psmApsmUmAmG(L4)mCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	277	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	278
M25_Var68	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L4)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	279	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	280
M25_Var80	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmG(L4)mUmGmApsmAps(InvAb)	281	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	282
M25_Var81	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmU(L4)mGmApsmAps(InvAb)	283	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	284
M25_Var82	(InvAb)psmAps(L13)mAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	285	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	286
M25_Var83	(InvAb)psmApsmUmAmG(L13)mCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	287	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	288
M25_Var84	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L13)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	289	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	290
M25_Var85	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmG(L13)mUmGmApsmAps(InvAb)	291	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	292

【０４７７】

【表４－４】

（上記表の続き）

名称	センス鎖	配列番号	アンチセンス鎖	配列番号
M25_Var86	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmU(L13)mGmApsmAps(InvAb)	293	(VPmU)psfUpsmCpsmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	294
M28_Var1	mApsmApsfGmUmGmUfGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGmCmA(Chol4)	317	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	318
M28_Var39	mApsmApsfGmUmG(L4)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	319	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	320
M28_Var40	mApsmApsfGmUmG(L7)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	321	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	322
M28_Var41	mApsmApsfGmUmG(L5)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	323	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	324
M28_Var42	mApsmApsfGmUmG(L6)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	325	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	326
M28_Var50	mApsmApsfGmUmG(L13)fGfGfCmUmCfAmUmUmAmGfGpsmCpsmA	327	(VPmU)psfGpsmCmCmUfAmAmUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUpsmGpsmG	328
M96_Var1	(InvAb)psmGpsmAmAmGmA(L4)fCmAfCfGfCmUmGmGmGmAmCmGmUpsmApsmA	329	(VPmU)psfUpsmAmCmGfUmCfCfCmAmGmCmGfUmGfAmUmCmUmUmCpsmCpsmA	330
M96_Var5	(InvAb)psmGpsmAmAmGmAmU(L22)mAfCfGfCmUmGmGmGmAmCmGmUmApsmAps(InvAb)	331	(VPmU)psfUpsmAmCmGmUdCmCmCmAmGmCmGfUmGfAmUmCmUpsmUpsmC	332
M165_Var5	(InvAb)psmCpsmAmAmGmUmC(L22)mAfAfGfAmUmCmGmGmCmUmCmCmApsmAps(InvAb)	333	(VPmU)psfUpsmGmGmAmGdCmCmGmAmUmCmUfUmGfGmAmCmUpsmUpsmG	334
M177_Var1	(InvAb)psmUpsmGmCmAmA(L21)fUmAfGfUfCmUmAmCmAmAmAmCmCpsmApsmA	335	(VPmU)psfUpsmGmGmUfUmUfGfUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmApsmCpsmA	336
M177_Var2	(InvAb)psmUpsmGmCmAmAmA(L4)mAfGfUfCmUmAmCmAmAmAmCmCmApsmAps(InvAb)	337	(VPmU)psfUpsmGpsfGmUfUmUfGmUfAmGfAmCfUmAfUmUfUmGmCpsmA	338
M177_Var3	(InvAb)psmUpsmGmCmAmAmA(L4)mAfGfUfCmUmAmCmAmAmAmCmCmApsmAps(InvAb)	339	(VPmU)psfUpsmGmGmUfUmUfGfUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGpsmCpsmA	340
M177_Var5	(InvAb)psmUpsmGmCmAmAmA(L4)mAfGfUfCmUmAmCmAmAmAmCmCmApsmAps(InvAb)	341	(VPmU)psfUpsmGmGmUmUdTmGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGpsmCpsmA	342
M177_Var6	(InvAb)psmUpsmGmCmAmAmA(L4)mAfGfUfCmUmAmCmAmAmAmCmCmApsmAps(InvAb)	343	(VPmU)psfUpsmGmGmUfUmUfGfUmAmGmAmCfUdAfUmUmUmGpsmCpsmA	344
M25_Var93	(InvAb)psmApsmUmAmG(L4)mCmUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	345	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	346
M25_Var94	(InvAb)psmApsmUmAmGmU(L22)mUmAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	347	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	348
M25_Var95	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmC(L4)mAfCfAfAmAmCmCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	349	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	350
M25_Var98	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmA(L22)mCmAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	351	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	352

【０４７８】

【表４－５】

（上記表の続き）

名称	センス鎖	配列番号	アンチセンス鎖	配列番号
M25_Var99	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmC(L22)mAmGmUmUmGmApsmAps(InvAb)	353	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	354
M25_Var101	(InvAb)psmApsmUmAmGmUmCmUmAfCfAfAmAmCmCmA(L23)mUmUmGmApsmAps(InvAb)	355	(VPmU)psfUpsmCmAmAfCmUfGfGmUmUmUmGfUmAfGmAmCmUpsmApsmU	356

【０４７９】

脂質－ｓｉＲＮＡコンジュゲートのインビトロノックダウン効率を、以下に記載の手順に従ってヒトｉＰＳＣ由来皮質ニューロンにおいて評価した。

【０４８０】

ヒトｉＰＳＣの皮質ニューロンへの分化

ヒトｉＰＳＣ株（Ｓｉｇｍａ＃ｉＰＳＣ００２８）は、２４歳の白人女性ドナー由来の上皮細胞のＯＳＫＭレトロウイルスリプログラミングによって誘導された。ｉＰＳＣは、最初に、いくつか修正を加えた二重ＳＭＡＤ阻害剤プロトコル（Ｓｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，２０１２，Ｎａｔ．Ｐｒｏｃ．７（１０）：１８３６－４６）に従って、皮質神経幹細胞（ＮＳＣ）に分化した。簡単に説明すると、ｉＰＳＣを１０μＭのＲＯＣＫ阻害剤（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｙ０５０３）を補充したｍＴｅＳＲ培地（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　５８５０）中のＭａｔｒｉｇｅｌ（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３５４２３０）でコーティングしたウェル上に５００、０００細胞／ｃｍ^{2}で播種し、３７℃及び５％O_2で培養した。翌日（－１日目）、培地をｍＴｅＳＲと置き換えた。０日目から１２日目まで、細胞培地を、１０μＭのＳＢ４３１４２（Ｔｏｃｒｉｓ１６１４）及び１μＭドルソモルフィン（Ｔｏｃｒｉｓ３０９３）を含む皮質神経誘導培地と毎日交換し、神経維持培地（Neural Maintenance Medium）（１：１ＤＭＥＭ：Ｆ１２　Ｇｌｕｔａｍａｘ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１０５６５１０８）、Ｎｅｕｒｏｂａｓａｌ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　２１１０３０４９）、２．５μｇ／ｍＬのインスリン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｉ９２７８－５ＭＬ）、５０ｕＭの２－メルカプトエタノール（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，３１３５００１０）、０．５％非必須アミノ酸（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１１１４００３５）、０．５％ＧｌｕｔａＭＡＸサプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，１０５６５０１８）、０．５ｍＭピルビン酸ナトリウム（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１１３６００７０）、１％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｓｉｇｍａ　Ｐ４３３３）、０．５％Ｎ２サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１７５０２０４８）、１％Ｂ２７サプリメント（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１７５０４０４４）に補充した。１２日目に、神経上皮シートをニードル及びリフターを使用して３００～５００細胞の大きな凝集体に穏やかに分離し、１６０ｇで２分間の遠心分離によって１５ｍＬファルコン中に凝集塊を収集した。１０μｇ／ｍＬラミニン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｌ２０２０）でコーティングされたウェルへの１／２又は１／３継代のために、６ウェルプレートのウェル当たり２ｍＬの神経誘導培地の総体積で、細胞ペレットを神経誘導培地中に穏やかに再懸濁した。培地を１３日目及び１５日目に、２０ｎｇ／ｍＬのＦＧＦ２（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　２６３４）を補充した神経維持培地に交換した。１７日目に、神経ロゼットをディスパーゼ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　１７１０５０４１）を用いて１／３継代で剥離し、ラミニン被覆ウェルに播種した。更に１週間、１回又は２回の追加のディスパーゼステップを行う。約２５～３０日目に、神経幹細胞をＡｃｃｕｔａｓｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ａ１１１０５０１）で単細胞懸濁液に解離

し、１０％（Ｖ／Ｖ）ＤＭＳＯ及び２０ｎｇ／ｍＬ　ＦＧＦ２を補充した神経維持培地を含有する新たに調製した神経凍結培地中で凍結保存した。神経幹細胞の凍結バイアルは、使用するまで液体窒素中で保存した。

【０４８１】

ｉＰＳＣ－ニューロンを生成するために、神経幹細胞（ＮＳＣ）の凍結バイアルを解凍し、１０μＭのＲＯＣＫ阻害剤及び２０ｎｇ／ｍＬのＦＧＦ２を補充した神経維持培地中のラミニン被覆ウェル上に７０、０００細胞／ｃｍ^{2}で播種した。次の２日間、培地を神経維持培地と毎日置き換えた。解凍後約４日目に、細胞をＡｃｃｕｔａｓｅで解離させ、１０μＭのＲＯＣＫ阻害剤を補充した神経維持培地中のポリ－Ｌ－オルニチン及びラミニンで予めコーティングした９６ウェルプレートにウェル当たり２８，０００細胞で播種した。再播種の翌日、培養培地を、２０ｎｇ／ｍＬのＢＤＮＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　２１２－ＢＤ－０５０／ＣＦ）、２０ｎｇ／ｍＬのＧＤＮＦ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　２１２－ＧＤ－０５０／ＣＦ）、５００μＭのＤＢ－ｃＡＭＰ（Ｓｉｇｍａ　Ｄ０６２７）、及び２０ｍＭアスコルビン酸（Ｓｉｇｍａ　Ａ４４０３）を補充した神経維持培地からなる神経分化培地と交換した。培養物を週に２回、５０％の培地交換で神経分化培地中で分化させた。神経幹細胞（ＮＳＣ）から分化してから２～３週間後に、逆転写及びリアルタイムＰＣＲによるＲＮＡ分析並びにＭＳＤイムノアッセイによるタンパク質分析のために、ニューロンをｓｉＲＮＡで７日間又は１４日間処理した。

【０４８２】

ＭＳＤイムノアッセイ

９６ウェルプレート上で分化したヒトｉＰＳＣニューロンを、ｃＯｍｐｌｅｔｅＴＭ　Ｐｒｏｔｅａｓｅ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びＰｈｏｓＳＴＯＰＴＭ（Ｒｏｃｈｅ）を補充した１００μＬの氷冷ＲＩＰＡ緩衝液（Ｓｉｇｍａ）中で、４℃で３０分間ゆっくりと軌道振盪しながら溶解した。プレートを１，０００×ｇで５分間遠心分離し、細胞溶解物を収集し、標準化された手順に従ってＭＳＤイムノアッセイを使用するタンパク質測定のために異なる（２０、５０、又は１００）倍に希釈した。簡潔には、ＭＳＤプレートを１μｇ／ｍＬでＰＢＳ中に希釈したコーティング抗体３０μＬ／ウェルで、４℃で一晩コーティングした。翌日、プレートを吸収性ティッシュ上で反転させて乾燥させ、その後、ウェル当たり１５０μＬのブロッキング緩衝液０．１％カゼインと共に、３００ｒｐｍで軌道振盪しながら室温で２時間インキュベートした。ブロッキング後、プレートをｃＯｍｐｌｅｔｅＴＭ　Ｐｒｏｔｅａｓｅ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）を補充したＲＩＰＡ緩衝液で希釈した細胞溶解物と共に、４℃でゆっくりと軌道振盪しながら一晩インキュベートした。プレートをＴｉｔｅｒｔｅｋ　Ａｑｕａｍａｘ　４０００を用いて５回洗浄し、吸収性ティッシュ上で逆さにして乾燥させた。その後、０．１％カゼインで希釈した二次抗体又は検出抗体２５μＬをＭＳＤプレートに添加し、室温で２時間インキュベートした。抗体インキュベーション後、プレートを５回洗浄し、ｍｉｌｌｉＱ　Ｈ２Ｏで希釈した１５０μＬ／ウェルの２×ＭＳＤ読取り緩衝液（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）で展開した。ＭＳＤ装置を用いてプレートを直ちに読み取った。タウタンパク質の測定のために、ｈＴａｕ４３抗体（Ｊａｎｓｓｅｎ）を９６ウェルＭＳＤプレートコーティングに使用し、ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧＴＭ標識ｈＴａｕ６０抗体（Ｊａｎｓｓｅｎ）を検出に使用した。ヒストンＨ３タンパクの測定のために、組換えウサギモノクローナル抗体１７Ｈ２Ｌ９（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）をプレートコーティングのために使用し、マウスｍＡｂ　１４２２１　ＢＦ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を一次検出として使用し、ＳＵＬＦＰ－ＴＡＧ標識抗マウス抗体（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）を二次検出として使用した。

【０４８３】

表４～６は、７日間のインキュベーション後のヒトｉＰＳＣニューロンにおけるＭＡＰＴ　ｍＲＮＡのノックダウンにおける、異なる脂質とコンジュゲートしたＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡの効率を要約する。１μＭ、２００ｎＭ、及び４０ｎＭの３つの濃度のｓｉＲＮＡコンジュゲートを試験した。データは、対照に対する残留ＭＡＰＴ　ｍＲＮＡとして示す

。平均±Ｓ．Ｄ．、ｎ＝３。

【０４８４】

【表５】

表４．ヒトｉＰＳＣニューロンにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ　Ｍ２８脂質コンジュゲートのＭＡＰＴ　ｍＲＮＡノックダウン効率。

名称	残留MAPT mRNA／対照					
	1000nM		200nM		40nM	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
M28－Chol	0.024	0.003	0.038	0.005	0.121	0.018
M28_Var1－Chol	0.025	0.002	0.032	0.004	0.067	0.011
M28_Var2－Chol	0.026	0.002	0.053	0.006	0.146	0.009
M28_Var29	0.042	0.004	0.127	0.016	0.568	0.015
M28_Var30	0.030	0.001	0.065	0.009	0.300	0.061
M28_Var33	0.109	0.008	0.429	0.015	／	／
M28_Var34	0.037	0.001	0.164	0.046	0.568	0.024
M28_Var35	0.029	0.003	0.042	0.007	0.124	0.019
M28_Var36	0.034	0.004	0.080	0.006	0.255	0.003
M28_Var37	0.322	0.025	0.645	0.051	0.884	0.049
M28_Var38	0.347	0.041	0.648	0.016	0.913	0.085
M28_Var39	0.305	0.053	0.562	0.059	0.916	0.135
M28_Var40	0.353	0.022	0.651	0.040	0.787	0.025
M28_Var41	0.416	0.053	0.751	0.062	0.887	0.076
M28_Var42	0.428	0.057	0.683	0.111	0.850	0.052
M28_Var43	0.038	0.004	0.168	0.053	0.681	0.144
M28_Var44	0.188	0.011	0.605	0.047	0.884	0.124
M28_Var45	0.403	0.020	0.814	0.166	0.922	0.075
M28_Var46	0.286	0.018	0.723	0.029	0.882	0.057
M28_Var47	0.390	0.022	0.831	0.087	1.002	0.056
M28_Var48	0.450	0.026	0.791	0.050	0.927	0.087
M28_Var49	0.027	0.003	0.072	0.016	0.340	0.018

【０４８５】

【表６】

表５．ヒトｉＰＳＣニューロンにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ　Ｍ２５脂質コンジュゲートのＭＡＰＴ　ｍＲＮＡノックダウン効率。

名称	残留MAPT mRNA／対照					
	1000nM		200nM		40nM	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
M25_Var46	0.187	0.064	0.649	0.040	0.968	0.193
M25_Var47	0.034	0.007	0.039	0.006	0.220	0.067
M25_Var48	0.182	0.015	0.682	0.080	0.708	0.047
M25_Var49	0.679	0.053	0.954	0.095	0.864	0.120
M25_Var50	0.041	0.009	0.218	0.032	0.662	0.062
M25_Var51	0.038	0.004	0.240	0.056	0.728	0.075
M25_Var52	0.068	0.018	0.390	0.054	0.889	0.213
M25_Var53	0.641	0.041	0.841	0.066	1.034	0.052
M25_Var54	0.149	0.036	0.529	0.063	0.882	0.028
M25_Var55	0.718	0.060	0.979	0.084	0.948	0.052
M25_Var56	0.503	0.028	0.878	0.006	1.077	0.034
M25_Var57	0.548	0.056	0.868	0.060	0.929	0.043
M25_Var59	0.626	0.055	0.884	0.118	0.984	0.077
M25_Var60	0.621	0.031	0.897	0.109	1.051	0.180
M25_Var62	0.300	0.034	0.706	0.058	0.910	0.103
M25_Var63	0.331	0.040	0.701	0.031	1.001	0.065
M25_Var64	0.202	0.030	0.718	0.086	0.882	0.106
M25_Var66	0.381	0.032	0.755	0.058	0.925	0.066
M25_Var68	0.590	0.103	0.778	0.087	0.935	0.126

【０４８６】

【表７】

表６．ヒトｉＰＳＣニューロンにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ　Ｍ２５脂質コンジュゲート（脂質歩行）のＭＡＰＴ　ｍＲＮＡノックダウン効率。

名称	残留MAPT mRNA／対照					
	1000nM		200nM		40nM	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
M25_Var73	0.566	0.051	0.801	0.061	0.928	0.046
M25_Var74	0.706	0.017	0.774	0.085	1.003	0.061
M25_Var75	0.532	0.080	0.757	0.025	1.021	0.076
M25_Var76	0.536	0.056	0.819	0.152	1.037	0.160
M25_Var77	0.572	0.073	0.759	0.090	0.841	0.160
M25_Var78	0.608	0.014	0.919	0.159	0.944	0.082
M25_Var79	0.556	0.055	0.763	0.096	0.826	0.063
M25_Var68	0.553	0.044	0.870	0.070	0.986	0.050
M25_Var80	0.502	0.116	0.717	0.059	0.986	0.068
M25_Var81	0.551	0.059	0.749	0.145	0.822	0.091
M25_Var82	0.572	0.060	0.841	0.060	0.911	0.150
M25_Var83	0.662	0.030	0.962	0.064	1.090	0.153
M25_Var84	0.507	0.046	0.721	0.127	0.830	0.081
M25_Var85	0.432	0.026	0.831	0.087	0.891	0.173
M25_Var86	0.577	0.059	0.777	0.147	1.053	0.071

【０４８７】

実施例２７．安定性検討

ｓｉＲＮＡコンジュゲートのインビトロでの安定性を、以下に記載する方法を用いて、マウス脳ホモジェネート、ヒト肝臓リソソーム、及びラット肝臓トリトソームを含む種々のマトリックスにおいて評価した。分析結果を表７及び表８に示す。

【０４８８】

表７及び表８は、４５０ｒｐｍで振盪しながら２４時間インキュベートした後の、３７℃でのマウス脳ホモジェネート（表７及び表１０）、並びにヒト肝臓リソソーム（表８及び表１１）、及びラット肝臓トリトソーム（表１２）におけるｓｉＲＮＡコンジュゲートのアンチセンス鎖及びセンス鎖安定性のＬＣ－ＭＳ測定を要約する。アッセイ条件の厳密度を評価するために、参照化合物ＭＳＣ－２－Ｖをアッセイに追加した。

【０４８９】

【表８】

表７：マウス脳ホモジェネートにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ安定性のＬＣ－ＭＳ測定

名称	安定性%					
	アンチセンス鎖			センス鎖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
M25_Var15-Chol	88.8	7.7	9	64.2	12.7	9
M25_Var49	57.3	2.6	3	55.5	3.2	3
M25_Var84	78.6	5.1	3	98.7	4.7	3
M25_Var68	78.0	4.4	3	86.5	1.0	3

【０４９０】

【表９】

表８：ヒト肝臓トリトソームにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ安定性のＬＣ－ＭＳ測定

名称	安定性%					
	アンチセンス鎖			センス鎖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
M25_Var66	97.4	13.1	3	90.8	7.4	3

【０４９１】

【表１０】

表９：ＩＣＶ注射（１５ｎｍｏｌ　ｓｉＲＮＡコンジュゲート）の７日後のｈＴＡＵ　ＫＩマウスにおける脂質－Ｍ　２８　Ｖａｒコンジュゲートのインビトロノックダウン効率。データは、残留ＭＡＰＴ　ｍＲＮＡ（％）レベルとして示す。群当たりｎ＝６匹のマウス。

名称	残留MAPT mRNA(%)							
	皮質		海馬		小脳		脊髄	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
媒体	100.0	4.6	100.0	10.6	100.0	6.0	100.0	10.6
M28_Var1－Chol	58.6	4.8	35.5	4.8	53.3	6.3	30.8	1.8
M28_Var39	41.0	10.8	28.8	5.9	38,2	6.7	21.4	2.7
M28_Var41	36.7	7.0	25.4	3.6	36.5	7.2	19.9	0.8
M28_Var40	33.2	8.1	23.5	6.1	37.1	7.4	21,3	2.1
M28_Var42	40.2	5.3	26.3	2.3	35.6	1.3	22.8	4.4
M28_Var50	34.9	9.3	26.8	6.4	38.7	14,2	21.0	1.3

【０４９２】

【表１１】

名称	残留MAPT mRNA(%)					
	線条体		中脳		脳幹	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
媒体	100.0	5,7	100.0	7.6	100.0	6.7
M28_Var1－Chol	60.6	9.4	42.0	3.2	41.6	5.2
M28_Var39	39.6	4.1	31.2	3.9	29.7	2.1
M28_Var41	36.4	3.1	27.4	2.2	26,1	2.4
M28_Var40	36.0	7.8	26.3	3.2	29.5	2.7
M28_Var42	40.4	5.6	28.4	3.1	26.2	2.2
M28_Var50	38,2	9,9	29,9	5.9	27.8	5.4

【０４９３】

【表１２】

表１０：マウス脳ホモジェネートにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ安定性のＬＣ－ＭＳ測定。

名称	安定性％					
	アンチセンス鎖			センス鎖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
M96_Var1	53.9	6.2	6	73.2	10.2	6
M96_Var5	89.2	17.7	6	90.0	20,5	6
M165_Var5	87.6	13.1	6	91.6	6,9	6
M177_Var1	74.2	4.3	6	76.3	13.7	6
M177_Var2	89.5	7.4	6	75.4	12.6	6
M177_Var3	88.7	4.5	6	85.7	10,9	6
M177_Var5	90.4	6.6	6	82.7	5.4	6
MSC－2－V	74.1	5.0	6	46.8	8.3	6

【０４９４】

【表１３】

表１１：ヒト肝臓トリトソームにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ安定性のＬＣ－ＭＳ測定。

名称	安定性％					
	アンチセンス鎖			センス鎖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
M96_Var1	100.7	7.9	3	99.1	8.0	3
M96_Var5	95.8	5,7	3	90.1	3.0	3
M165_Var5	94.4	7.5	3	84.3	7.0	3
M177_Var1	103.3	16.2	3	95.8	25,9	3
M177_Var2	101.7	5.9	3	100.1	9,9	3
M177_Var3	104.7	4.6	3	94.8	4.2	3
M177_Var5	87.7	7.2	3	82.7	8.7	3
MSC－2－V	94.6	4.4	3	0.7	0.2	3

【０４９５】

【表１４】

表１２：ラット肝臓トリトソームにおけるＭＡＰＴ　ｓｉＲＮＡ安定性のＬＣ－ＭＳ測定。

名称	安定性％					
	アンチセンス鎖			センス鎖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
M96_Var1	116.3	7.8	3	116.5	8.9	3
M96_Var5	105.9	10.0	3	100.2	5.4	3
M165_Var5	109.0	9.5	3	104.2	12.8	3
M177_Var1	111.3	7.6	3	103.8	8.4	3
M177_Var2	110.3	3.1	3	111.0	8.0	3
M177_Var3	99.4	2.0	3	112.1	25.0	3
M177_Var5	118.3	7.8	3	116.0	11.3	3
MSC－2－V	119.3	5.0	3	1.2	0.4	3

【０４９６】

実施例２８：マウスモデルにおけるｓｉＲＮＡコンジュゲートのインビボノックダウン

効率評価

脂質－ｓｉＲＮＡ結合体のインビボノックダウン効率を以下に記載される手順に従って、脳室内（ＩＣＶ）注射を用いてマウスモデルにおいて評価した。

【０４９７】

１５ｎｍｏｌでのＭ２８＿Ｖａｒ１、Ｍ２８＿Ｖａｒ３９、Ｍ２８＿Ｖａｒ４０、Ｍ２８＿Ｖａｒ４１、Ｍ２８＿Ｖａｒ４２、Ｍ２８＿Ｖａｒ５０の単回ＩＣＶ注射の７日後のｈＴＡＵ　ＫＩマウスからの７つの脳領域（皮質、海馬、脳幹、小脳、線条体、中脳、及び頸髄）におけるＭＡＰＴ　ｍＲＮＡを評価する。結果を表９に示す。データを残留ＭＡＰＴ　ｍＲＮＡ（％）として示す。平均±Ｓ．Ｄ．、ｎ＝６マウス／処置群。

【０４９８】

マウス及び脳室内注射

雄及び雌ＰＳ１９マウス（Ｃ５７ＢＬ６；Ｐｒｎｐ－ＭＡＰＴ＊Ｐ３０１Ｓ）又はｈタウＫＩ（Ｃ５７ＢＬ６；ｈＭＡＰＴ：ノックイン）マウス（２～３ヶ月齢）を異なる処置群に無作為に割り当てる。マウスをイソフルランで麻酔する（誘導：４～５％；維持率：１．８～２．５％）。次いで、それらを電動ドリル及び微量注入ロボット（Ｎｅｕｒｏｓｔａｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ，Ｓｔｅｒｏｄｒｉｖｅ　Ｓｏｆｅｗａｒｅ　ｖ　２０１９）を使用して、座標：ＡＰ：－０．６２ｍｍ、ＭＬ：＋／－１．０５ｍｍの両側脳室に定位的に注射する。ＤＶ：２．２ｍｍ。各注射は、５分間にわたって５μＬの体積で行われ、注射後、針は３ステップで引き抜かれて（１．１ｍｍで６０秒間保持し、５分間保持する。２．３０秒間で更に０．５ｍｍ、５分間待つ。３．非常に遅い速度での脳からの引き抜き）、針管に沿った化合物の逆流を回避する。各ステップの後、逆流の量がチェックされる。注射後の選択された日に、動物を　　殺し、皮質、海馬、脳幹、小脳、線条体、中脳、及び頸髄を含む異なる脳領域を解剖し、急速凍結し、更なる分析まで－８０℃で保存する。

【０４９９】

組織からのＲＮＡ抽出

組織を１．４ｍｍのセラミック球を含有するＬｙｓｉｎｇ　Ｍａｔｒｉｘ　Ｄ（ＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ　６９１３－５００）２ｍＬチューブに回収し、分析まで－８０℃の冷凍庫で保存する。層流下で氷上に組織を置き、チューブ当たり７５０μＬのＴｒｉｚｏｌ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　１５５９６０２６／１５５９６０１８）を直ちに添加する。ＦａｓｔＰｒｅｐ－２４（商標）５Ｇ　Ｇｒｉｎｄｅｒを使用して、速度５ｍ／秒で３０秒の３サイクルで組織を破壊し、均質化する。サイクルの間に、サンプルを氷上で２分間冷却する。均質化後、チューブを短時間回転させ、２０％体積のクロロホルム（７５０μＬのＴｒｉｚｏｌを使用した場合、１５０μＬのクロロホルム）を添加する。１５秒間ボルテックスし、４℃で１５分間、１４，０００×ｇで遠心分離する。上部水相を深い９６ウェルプレートに移し、１容量の７０％エタノールを添加し、よく混合する。次のステップは、製造業者のプロトコルに従ってＲＮｅａｓｙ９６キット（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて実施する。ＲＮｅａｓｙ９６プレートをＳｑｕａｒｅ－Ｗｅｌｌ　Ｂｌｏｃｋホルダーの上に置き、サンプル（Ｔｒｉｚｏｌ／クロロホルム抽出）をＲＮｅａｓｙ９６プレートのウェルに適用し、プレートをＡｉｒＰｏｒｅカバーで密封して汚染を防ぐ。室温で３分間、５６００×ｇで遠心分離し、溶液を廃棄する。１回の８００μＬのＲＷ１緩衝液、ＲＮｅａｓｙ９６プレートに適用される２回の８００μＬのＲＰＥ緩衝液、及び洗浄緩衝液を含む連続洗浄ステップを各ステップについて５６００×ｇで３分間の遠心分離によって除去する。最後の洗浄後、ＲＮｅａｓｙ９６プレートを５６００×ｇで３分間遠心分離して、残留脂質を除去する。ＲＮＡを６０μＬのＲＮａｓｅ非含有水を使用して、室温で３分間、５６００×ｇで遠心分離することによって溶出する。ＲＮＡ濃度をＮａｎｏｄｒｏｐ８０００（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）によって測定する。溶出したＲＮＡを分析まで－８０℃で保存する。

【０５００】

ＲＴ－ｑＰＣＲ

ＲＮＡは、製造者のプロトコルに従って、Ｈｉｇｈ－Ｃａｐａｃｉｔｙ　ｃＤＮＡ　Ｒ

ｅｖｅｒｓｅ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ｋｉｔｓ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して逆転写したものを使用する逆転写のための鋳型として使用する。簡潔には、２０μＬの混合物の最終反応物を２５℃で１０分間インキュベートし、続いて３７℃で２時間逆転写し、８５℃で５分間酵素不活性化する。ｑＰＣＲ反応のために、逆転写されたｃＤＮＡを１０倍に希釈し、２Ｘ ＰｏｗｅｒＵｐ（商標）ＳＹＢＲ（商標）Ｇｒｅｅｎ Ｍａｔｅｒ Ｍｉｘ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ａ２５７４３）及び５００ｎＭのｑＰＣＲプライマーと混合して、反応物の最終容量を１０μＬにする。ｑＰＣＲの実行は、標準的な熱サイクルプロトコルに従って、ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ（商標）１２Ｋ装置（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（商標））を用いて実行される。複数のプライマーを使用してＭＡＰＴ ｍＲＮＡを検出し、マウスハウスキーピング遺伝子ＡＰ３Ｄ１及びＰＡＫ１ＩＰ１を標的とする参照プライマーを遺伝子発現の正規化のために含める。

【０５０１】

上述の実施形態は、単なる例示であることを意図しており、当業者は、特定の化合物、材料、及び手順に対する多数の等価物を日常的な実験のみを用いて認識するか、又は確認することができるであろう。かかる等価物はいずれも、本発明の範囲内であるとみなされ、以下の特許請求の範囲に含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H13/12 C07H15/04 C07H15/12 C07H15/18
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 103 877 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 28 March 1984 (1984-03-28) examples 8-9 claims 1,6,16	1,2, 6-11,13, 15
A	WO 2022/031433 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10) paragraph [0004] - paragraph [0005] compounds II-b, II-c, II-b-1, II-c-1, II-b-2, II-c-2 claims 1-7	1-16, 57-74
A	WO 2020/257194 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) paragraph [0004] - paragraph [0005] examples 1-3	1-16, 57-74

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 June 2023	28/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fanni, Stefano

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/052532

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
8-16(completely); 1-7, 57-74(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2023/052532

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 8-16(completely); 1-7, 57-74(partially)

Compound of formula I according to claim 1, wherein n is 0, oligonucleotides comprising a monomer thereof, and methods according to claims 70-74 involving the said oligonucleotides

---

2. claims: 17-25(completely); 1-7, 57-74(partially)

Compound of formula I according to claim 1, wherein n is 1, oligonucleotides comprising a monomer thereof, and methods according to claims 70-74 involving the said oligonucleotides

---

3. claims: 26-43(completely); 57-74(partially)

Compound of formula III according to claim 1, oligonucleotides comprising a monomer thereof, and methods according to claims 70-74 involving the said oligonucleotides

---

4. claims: 44-56(completely); 57-74(partially)

Compound of formula IV according to claim 44, oligonucleotides comprising a monomer thereof, and methods according to claims 70-74 involving the said oligonucleotides

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/052532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0103877 A1	28-03-1984	DK 427183 A	22-03-1984
		EP 0103877 A1	28-03-1984
		ES 8503356 A1	16-02-1985
		JP S5989698 A	23-05-1984
		KR 840006012 A	21-11-1984
WO 2022031433 A1	10-02-2022	AU 2021321289 A1	02-03-2023
		CA 3187220 A1	10-02-2022
		EP 4192505 A1	14-06-2023
		IL 300283 A	01-04-2023
		KR 20230061389 A	08-05-2023
		TW 202220695 A	01-06-2022
		WO 2022031433 A1	10-02-2022
WO 2020257194 A1	24-12-2020	EP 3983077 A1	20-04-2022
		US 2022307024 A1	29-09-2022
		WO 2020257194 A1	24-12-2020

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12		
A61K 31/7105	*(2006.01)*	A61K	31/7105		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K 48/00	*(2006.01)*	A61K	48/00		

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

弁理士　丸山 智裕

(72)発明者　プラハブ，マリジャ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ジン，イ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ラマセシャン，マヘシュ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，マッキーン ロード １４００

Ｆターム（参考）　4C057　BB02 CC01 DD02 GG04 LL10

4C076　AA95 CC29 DD60 DD63 DD69 EE59

4C084　AA13 NA14 ZC02

4C086　AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 NA14 ZC02