

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7526168号
(P7526168)

(45)発行日 令和6年7月31日(2024.7.31)

(24)登録日 令和6年7月23日(2024.7.23)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	9/127(2006.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
請求項の数 23 (全184頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-515185(P2021-515185)	(73)特許権者	513084469
(86)(22)出願日	令和1年9月19日(2019.9.19)		モデルナティエックス インコーポレイ
(65)公表番号	特表2022-501359(P2022-501359		テッド
	A)		ModernaTX, Inc.
(43)公表日	令和4年1月6日(2022.1.6)		アメリカ合衆国02142マサチューセ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/051888		ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
(87)国際公開番号	WO2020/061284		ト325
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)	(74)代理人	100188558
審査請求日	令和4年9月16日(2022.9.16)		弁理士 飯田 雅人
(31)優先権主張番号	62/745,184	(74)代理人	100195796
(32)優先日	平成30年10月12日(2018.10.12)		弁理士 塩尻 一尋
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	エドワード・ジェー・ヘネシー
	米国(US)		アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0
(31)優先権主張番号	62/733,278		2090・ウェストウッド・オルダー・
(32)優先日	平成30年9月19日(2018.9.19)		ロード・266
最終頁に続く		最終頁に続く	

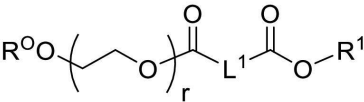
(54)【発明の名称】 PEG脂質及びそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)のPEG脂質：

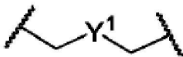
【化1】



(I),

、またはその医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子（LNP）であって、式中、
L¹は、結合、任意に置換されるC₁₋₂アルキレン、任意に置換されるC₁₋₃ヘテロアルキレン、任意に置換されるC₂₋₃アルケニレン、任意に置換されるC₂₋₃アルキニレン、または以下の式のリンカー：

【化2】



であり、

Y¹は、-CR₂-、-O-、-NR^N-、または-S-であり、

R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であり、

R の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、

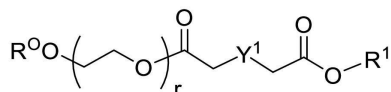
r は、2及び100を含めた2～100の整数である、 LNP 。

【請求項2】

前記PEG脂質が、以下の式を有するか：

10

【化3】



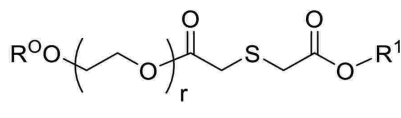
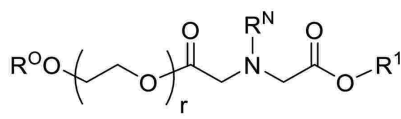
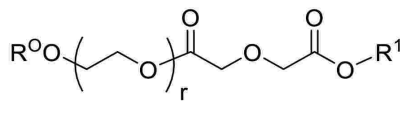
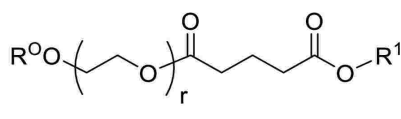
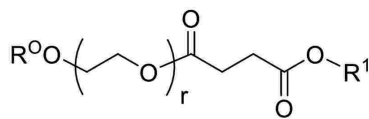
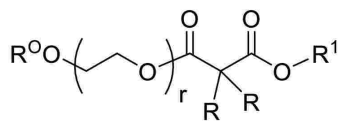
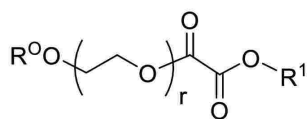
、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の LNP 。

【請求項3】

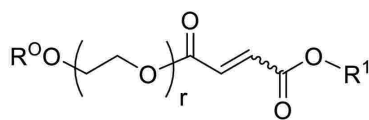
前記PEG脂質が、以下の式の一つを有するか：

【化4】

20



、または



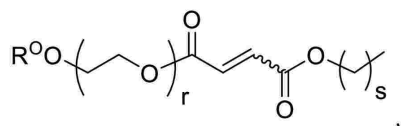
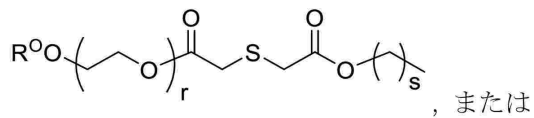
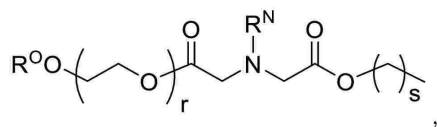
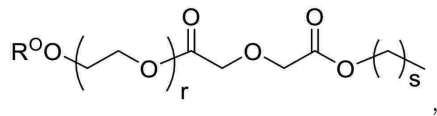
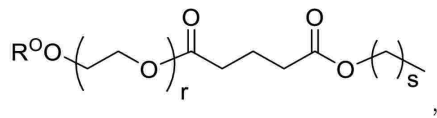
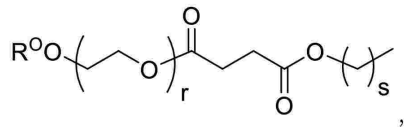
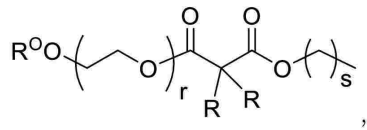
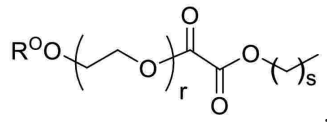
、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の LNP 。

【請求項4】

50

前記PEG脂質が、以下の式の一つを有するか：

【化5】



、またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

s は、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である、請求項 1 に記載の L N P。

【請求項 5】

前記PEG脂質が、以下の式の一つを有するか：

10

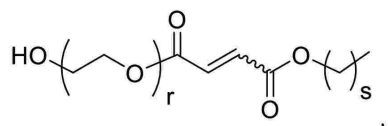
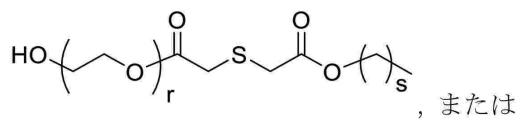
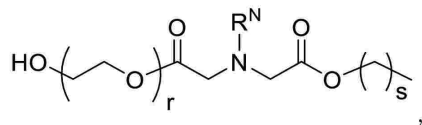
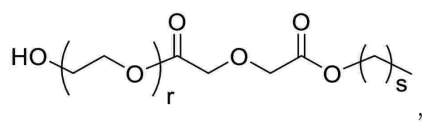
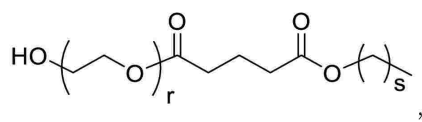
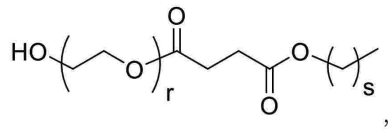
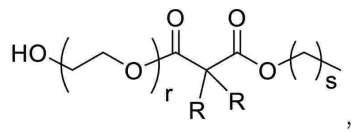
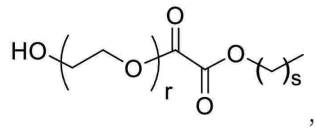
20

30

40

50

【化 6】



、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 4 に記載の L N P。

【請求項 6】

前記 P E G 脂質が、以下：

10

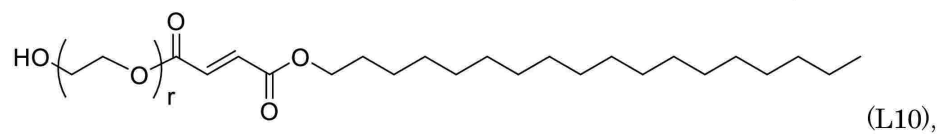
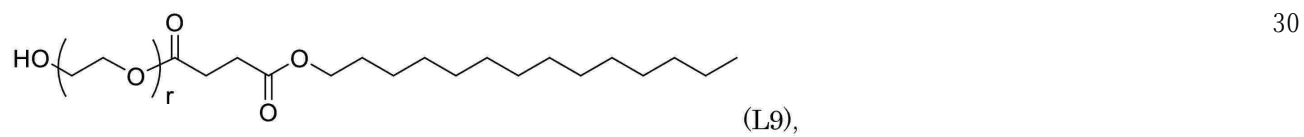
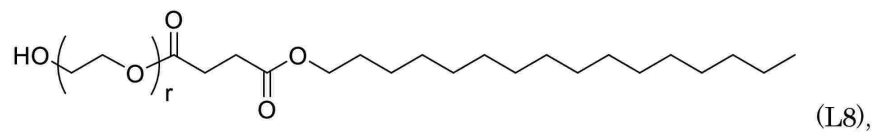
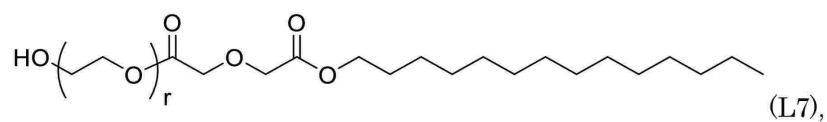
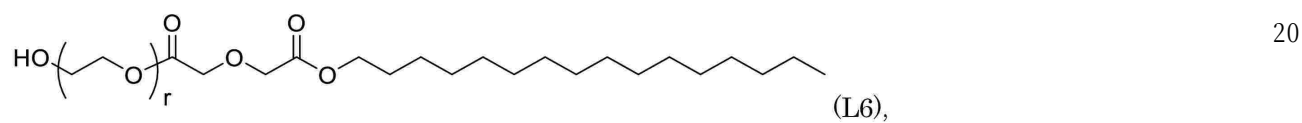
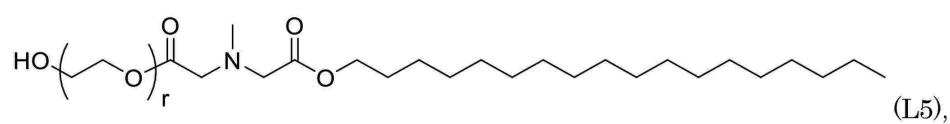
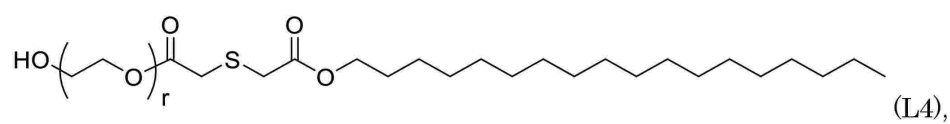
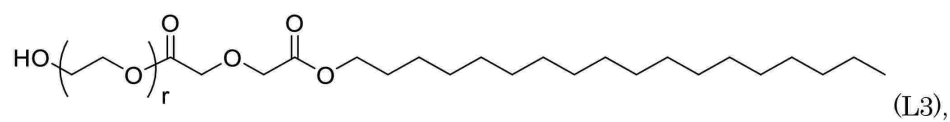
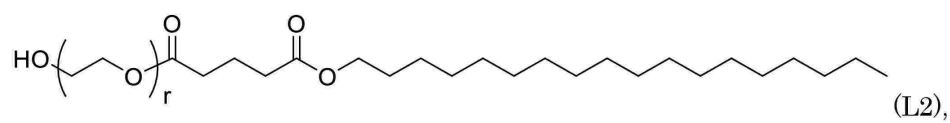
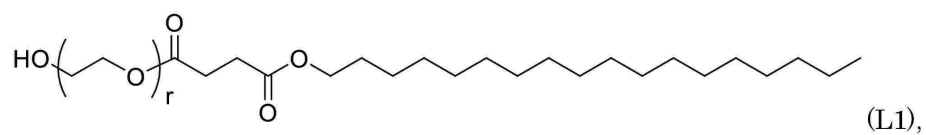
20

30

40

50

【化 7】



10

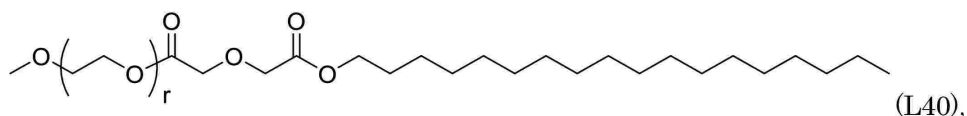
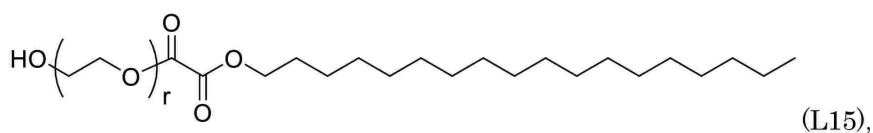
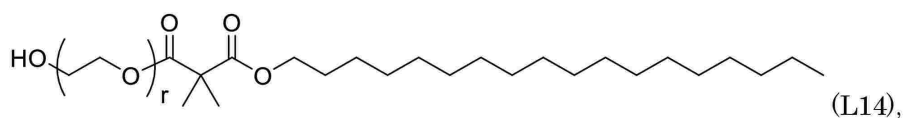
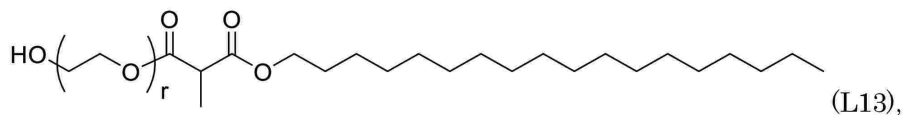
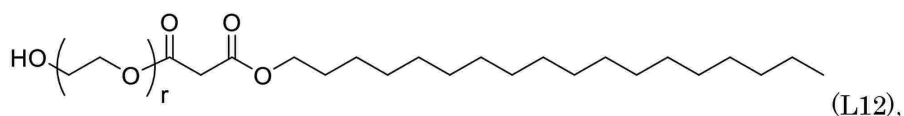
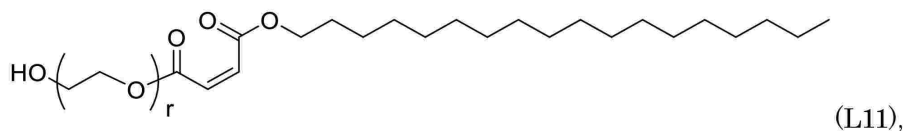
20

30

40

50

【化 8】



、およびその医薬的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の LNP。

【請求項 7】

R^O が水素である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 8】

R^1 が、未置換の C_{10-20} アルキルである、請求項 1 ～ 3 および 7 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 9】

s が、12、13、14、15、16、17、または 18 である、請求項 4、5、7 および 8 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 10】

R^N が水素またはメチルである、請求項 1 ～ 5 および 7 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 11】

r が、35 及び 55 を含めた 35 ～ 55 の整数である、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 12】

前記 PEG 脂質を約 0.15 ～ 1.5 % 含む、または

前記 PEG 脂質を約 1 ～ 2 % 含む、または

前記 PEG 脂質を約 1.5 % 含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の LNP。

【請求項 13】

さらに、イオン性アミノ脂質を含む、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の LNP であって、任意に

前記イオン性アミノ脂質が、式 (X) の化合物：

10

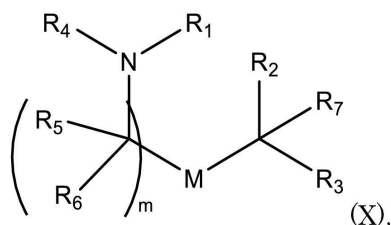
20

30

40

50

【化 9】



、またはその塩であり、式中、

R_1 は、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R''M'$ からなる群から選択され、

R_2 及び R_3 は、独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R^*OR''$ からなる群から選択されるか、または R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロ環もしくは炭素環を形成し、

R_4 は、 C_{3-6} 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び未置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、 Q は、炭素環、ヘテロ環、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(R)R_8$ 、 $-O(CH_2)_nOR$ 、 $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)R$ 、 $-N(OR)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR_9)R$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、及び $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ から選択され、各 n は、独立して、1、2、3、4、及び 5 から選択され、

各 R_5 は、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R_6 は、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

M 及び M' は、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、

R_7 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

R_8 は、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R_9 は、 H 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

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

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

各 R'' は、独立して、 C_{3-14} アルキル及び C_{3-14} アルケニルからなる群から選択され、

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

各 Y は、独立して、 C_{3-6} 炭素環であり、

各 X は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、及び I からなる群から選択され、

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される、または

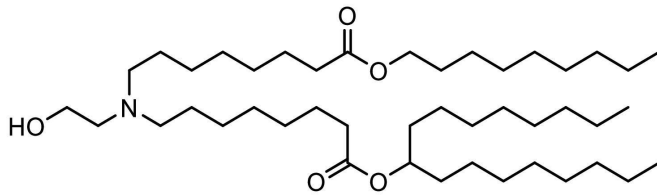
20

30

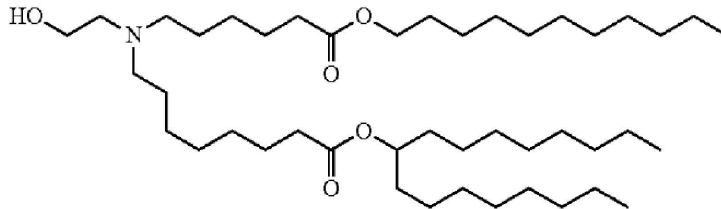
40

50

前記イオン性アミノ脂質が、構造：
【化 1 0】



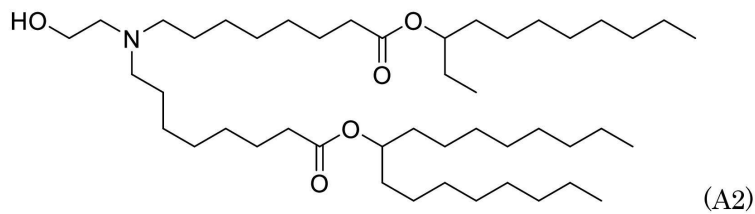
化合物（B）、もしくは
【化 1 1】



化合物（C）

のもの、またはその医薬的に許容される塩である、または
前記イオン性アミノ脂質が、構造：

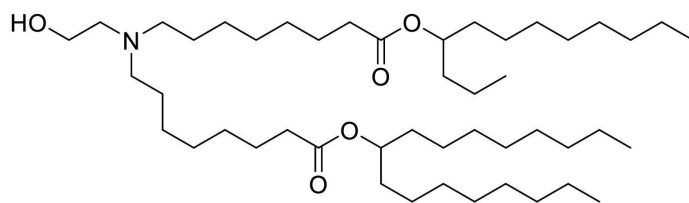
【化 1 2】



(A2)

、もしくは

【化 1 3】



(A3),

のもの、またはその医薬的に許容される塩である、または
前記イオン性アミノ脂質が、

10

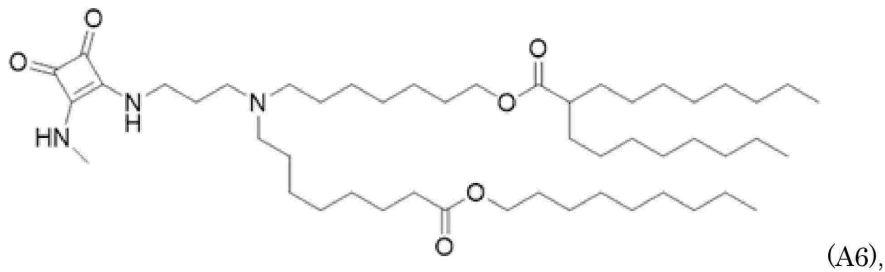
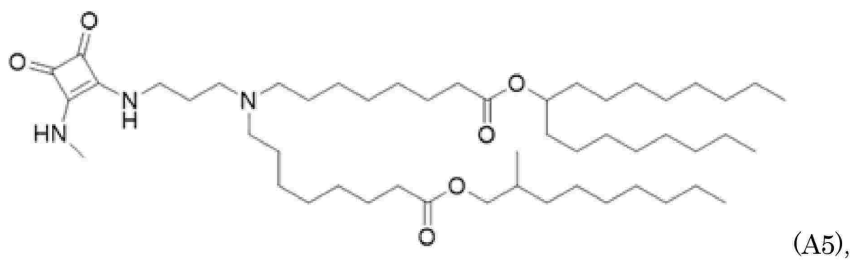
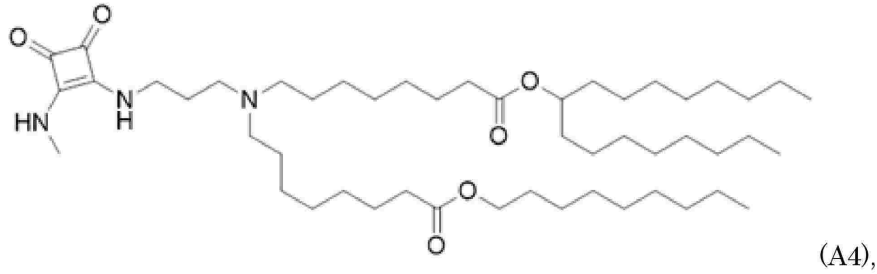
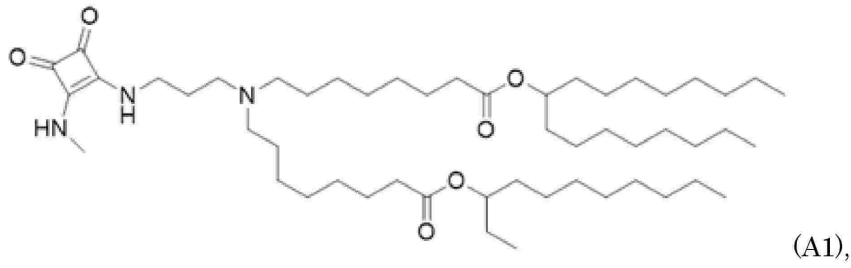
20

30

40

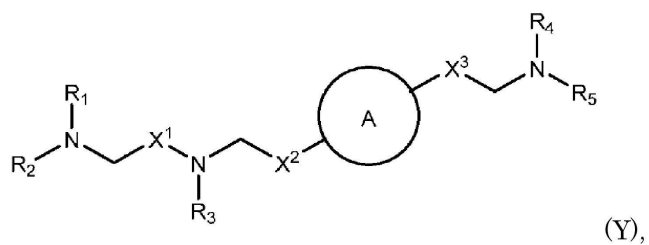
50

【化 1 4】



、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される、または前記イオン性アミノ脂質が、式（Y）のもの：

【化 1 5】



、またはその塩であり、式中、環 A は、

10

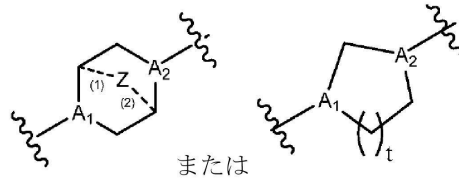
20

30

40

50

【化 1 6】



であり、

A_1 及び A_2 は、各々独立して、CH 及び N から選択され、

Z は、 CH_2 であるか、または存在せず、ここで、Z が CH_2 の場合、破線 (1) 及び (2) は、各々単結合を表し、Z が存在しない場合、破線 (1) 及び (2) はともに存在せず、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、独立して、 C_5-20 アルキル、 C_5-20 アルケニル、 $-R''MR'$ 、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R^*OR''$ からなる群から選択され、

各 M は、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立して、結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CHR-$ 、 $-CHY-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-OC(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(S)-$ 、及び $-CH(SH)-$ からなる群から選択され、

各 Y は、独立して、 C_3-6 炭素環であり、

各 R^* は、独立して、 C_1-12 アルキル及び C_2-12 アルケニルからなる群から選択され、

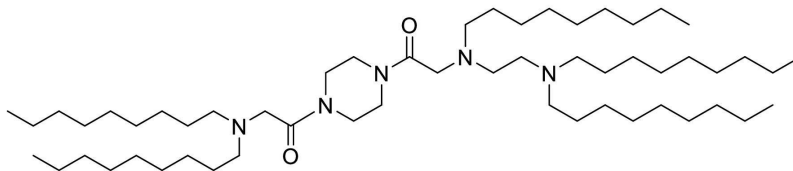
各 R は、独立して、 C_1-3 アルキル及び C_3-6 炭素環からなる群から選択され、

各 R' は、独立して、 C_1-12 アルキル、 C_2-12 アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R'' は、独立して、 C_3-12 アルキル及び C_3-12 アルケニルからなる群から選択される、または

前記イオン性アミノ脂質が、構造：

【化 1 7】



化合物 (A)

のもの、またはその医薬的に許容される塩である、LNP。

【請求項 1 4】

前記イオン性アミノ脂質が、他の脂質に対してモル比約 25~65% で存在する、または前記イオン性アミノ脂質が、他の脂質に対してモル比約 40% 以下で存在する、または前記イオン性アミノ脂質が、他の脂質に対してモル比約 25~40% 以下で存在する、請求項 1 3 に記載の LNP。

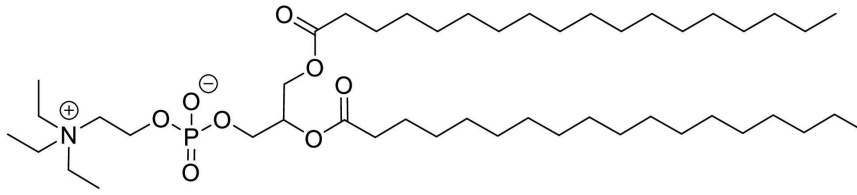
【請求項 1 5】

さらに、ヘルパー脂質を含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の LNP であって、任意に

前記ヘルパー脂質が、DSPC またはその類似体である、または

前記ヘルパー脂質が、D S P Cである、または
前記ヘルパー脂質が、構造：

【化 1 8】



10

のもの、またはその医薬的に許容される塩である、または
前記ヘルパー脂質が、D O P Eである、または
前記ヘルパー脂質が、オレイン酸またはその類似体である、L N P。

【請求項 1 6】

前記ヘルパー脂質が、他の脂質に対してモル比約 1 0 ～ 4 0 % で存在する、または
前記ヘルパー脂質が、他の脂質に対してモル比約 3 0 % で存在する、または
前記ヘルパー脂質が、他の脂質に対してモル比約 2 0 % で存在する、請求項 1 5 に記載の
L N P。

【請求項 1 7】

さらに、構造脂質を含む、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の L N P であって、任意に

20

前記構造脂質が、ステロールである、または
前記構造脂質が、コレステロールである、L N P。

【請求項 1 8】

前記構造脂質が、他の脂質に対してモル比約 3 0 ～ 5 0 % で存在する、または
前記構造脂質が、他の脂質に対してモル比約 3 8 . 5 % で存在する、請求項 1 7 に記載の
L N P。

【請求項 1 9】

前記 L N P が、P E G 脂質、イオン性アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含む、
請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の L N P。

30

【請求項 2 0】

記 L N P が、モル比約 2 5 ～ 6 5 % のイオン性アミノ脂質、約 0 . 1 5 ～ 1 5 % の前記 P
E G 脂質、約 3 0 ～ 5 0 % の構造脂質、及び約 1 0 ～ 4 0 % のヘルパー脂質を含む、請求
項 1 9 に記載の L N P。

【請求項 2 1】

さらに、治療薬を含む、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の L N P であって、任意に
前記治療薬が、核酸である、または
前記治療薬が、R N A である、または
前記治療薬が、m R N A である、L N P。

40

【請求項 2 2】

さらに、対象における免疫応答を阻害する薬剤を含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項
に記載の L N P。

【請求項 2 3】

ヒト血清中で約 6 時間後、1 5 % を超える P E G 放出を示す、または
ヒト血清中で約 6 時間後、5 0 % を超える P E G 放出を示す、または
ヒト血清中で約 6 時間後、8 0 % を超える P E G 放出を示す、または
ヒト血清中で約 6 時間後、9 0 % を超える P E G 放出を示す、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか
1 項に記載の L N P。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法第119条(e)の定めにより、2018年9月19日に出願された米国仮特許出願第U.S.S.N. 62/733, 278号、及び2018年10月12日に出願された米国仮特許出願第U.S.S.N. 62/745, 184号の優先権を主張する。これらの各々の全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ポリエチレングリコール単位を含む脂質(PEG脂質)は、例えば、消費財、医薬組成物、化粧品組成物、及び薬物送達において幅広い用途を有する。特に、PEG脂質は、薬剤(例えば、治療薬)のカプセル化及び送達用の脂質ナノ粒子(LNP)の成分として有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】米国仮特許出願第U.S.S.N. 62/733, 278号

【文献】米国仮特許出願第U.S.S.N. 62/745, 184号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

活性薬剤、例えば、小分子薬物、タンパク質、ペプチド、及び核酸の効果的なインビボ送達は、継続的な医療の課題を象徴する。いくつかの薬剤及び／または粒子は、免疫系によって認識され、有効性が低下する。この問題に対処するため、ある特定の製剤には、薬剤を覆い隠すまたはマスクすると考えられているPEG脂質等のポリマーが組み込まれており、それによってその抗原性及び免疫原性が低下する。しかしながら、これらの「ステルス」製剤でさえ、例えば、活性を失うことなく数日間にわたって繰り返し頻繁に投与することができない等の制限がある。さらに、いくつかの薬剤または製剤は、インビボで投与された際、1つ以上の細胞または因子と相互作用する場合があります、潜在的にそれらの機能を阻害し、最終的には副作用をもたらす。かかる副作用は、該薬剤の投与頻度及び／または投薬量を制限する場合や、インビボでの使用を全く不可能にする場合もある。

【0005】

理想的な物理的特性及び生物学的性能を達成するLNPの製剤化は困難である。脂質成分の構造、脂質成分の選択及び比率、カプセル化された薬剤に対する脂質成分の比率等を含め、いくつかの要因がLNPの特性及び性能を決定する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、1つには、医薬組成物、化粧品組成物、及び薬物送達システムに有用な、例えば、脂質ナノ粒子(LNP)製剤で用いる化合物(すなわち、PEG脂質)を提供する。本開示はまた、本明細書に記載のPEG脂質を含むLNP製剤、及びその使用方法を提供する。例えば、本明細書に提供するLNPは、薬剤(例えば、核酸等の治療薬)の対象への送達に有用である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、対象への投与後、たとえ感受性があつたとしても、加速血中クリアランス(ABC)の影響を受けにくい。

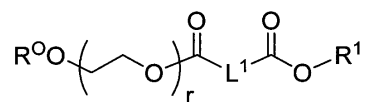
【0007】

本明細書に提供するPEG脂質及びLNPは、ある特定の実施形態では、既存のPEG脂質及びLNP製剤と比較して、増加したPEG放出を示す。本明細書で使用される、「PEG放出」とは、PEG脂質からのPEG基の切断を指す。多くの場合、PEG脂質からのPEG基の切断は、血清によって引き起こされるエステラーゼ切断を介して、または加水分解によって生じる。本明細書に提供するPEG脂質は、ある特定の実施形態では、LNPからのPEG放出の速度を制御するように設計されている。

【 0 0 0 8 】

本明細書に提供するのは、PEG脂質を含むLNPである。1つの態様では、本明細書に提供するのは、式(I)のPEG脂質：

【化1】



(I)

10

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子(LNP)であり、式中、R⁰、L¹、R¹、及びrは、本明細書で定義される通りである。

【 0 0 0 9 】

ある特定の実施形態では、式(I)のPEG脂質は：

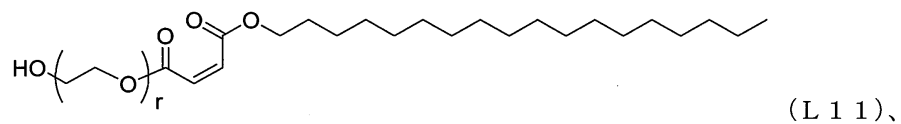
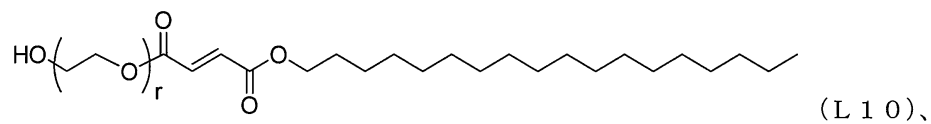
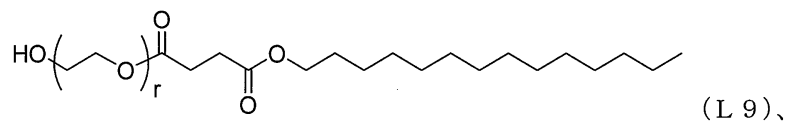
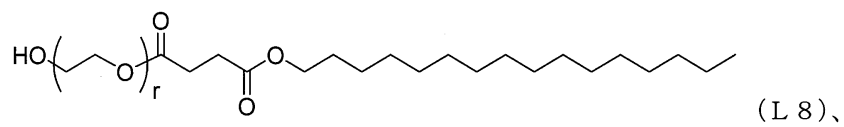
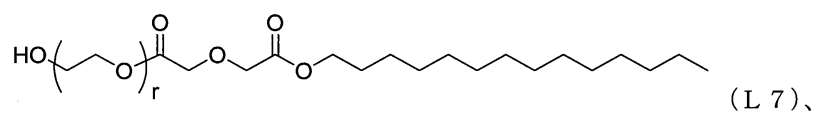
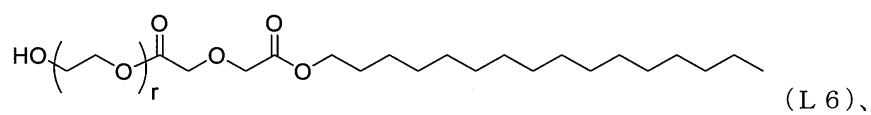
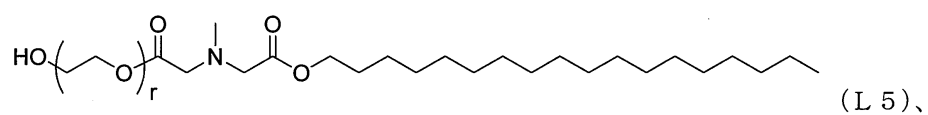
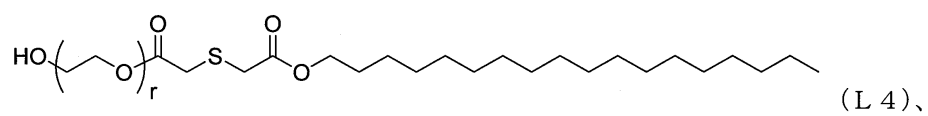
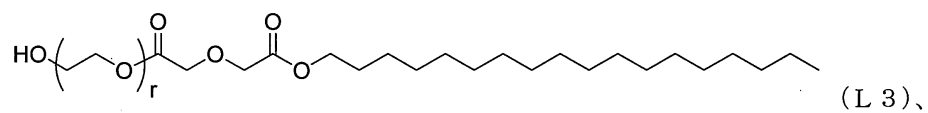
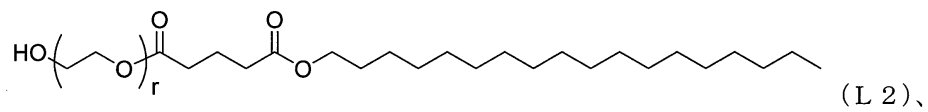
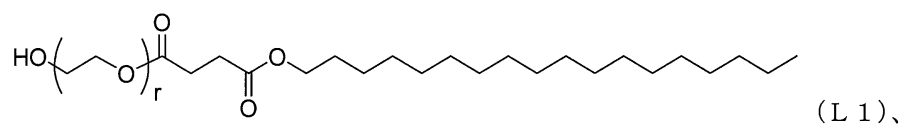
20

30

40

50

【化 2 - 1】



10

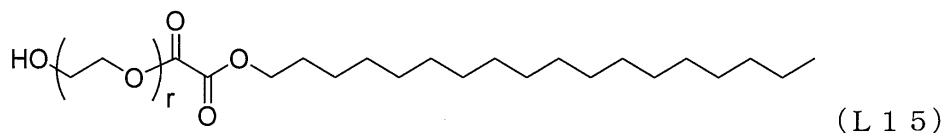
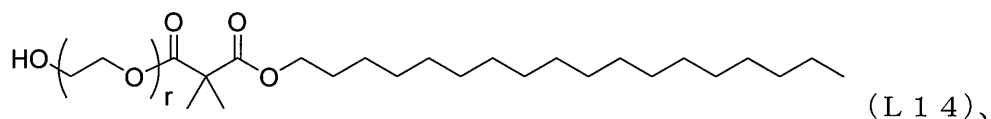
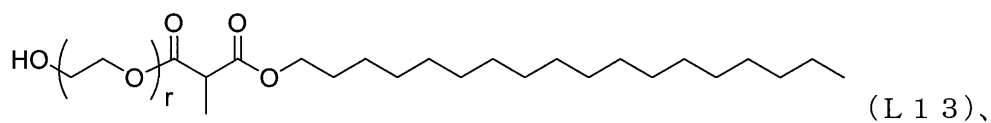
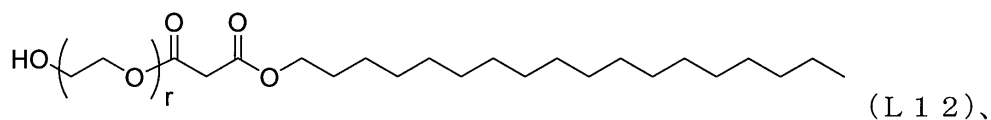
20

30

40

50

【化 2 - 2】



10

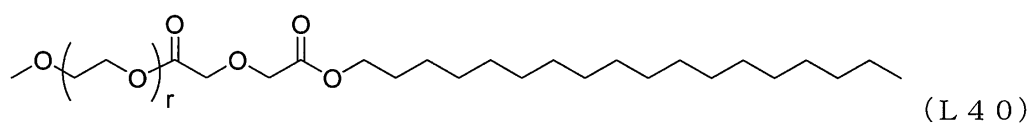
20

、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択され、式中、 r は、本明細書で定義される通りである。

【0010】

ある特定の実施形態では、式 (I) の PEG 脂質は、以下の式のもの：

【化 3】



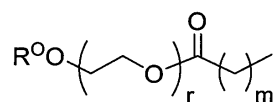
30

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 r は、本明細書で定義される通りである。

【0011】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (II) の PEG 脂質：

【化 4】



(II)

40

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (LNP) であり、式中、 R

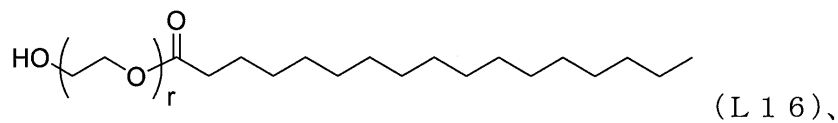
50

〇、 r 、及び m は、本明細書で定義される通りである。

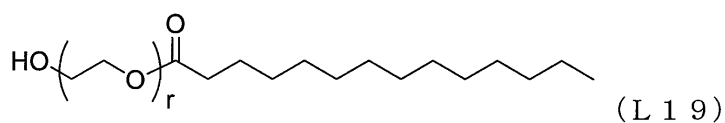
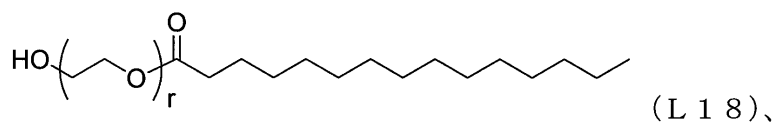
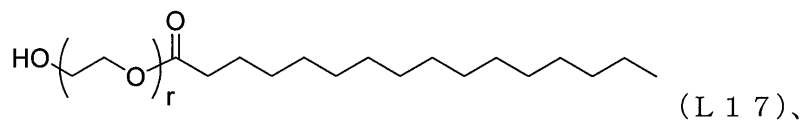
【0012】

ある特定の実施形態では、式（II）のPEG脂質は：

【化5】



10



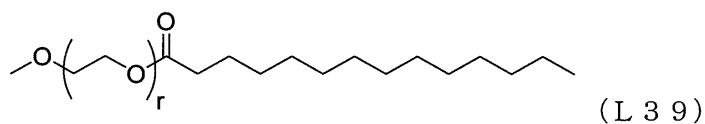
20

、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択され、式中、 r は、本明細書で定義される通りである。

【0013】

ある特定の実施形態では、式（II）の化合物は、以下の式のもの：

【化6】



30

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、 r は、本明細書で定義される通りである。

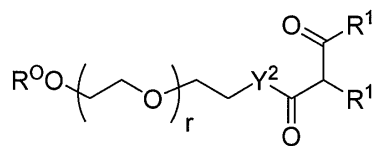
40

【0014】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式（III）のPEG脂質：

50

【化 7】



(I I I)

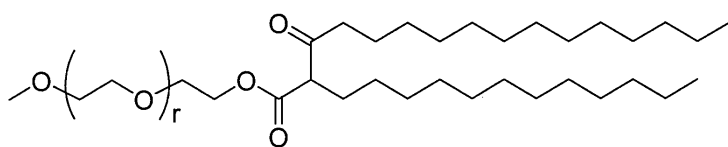
10

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子（LNP）であり、式中、R⁰、Y²、R¹、及びrは、本明細書で定義される通りである。

【0015】

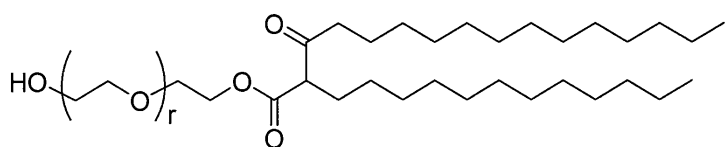
ある特定の実施形態では、式（I I I）のPEG脂質は：

【化 8】

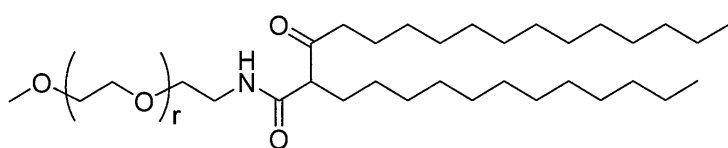


(L 2 0)、

20

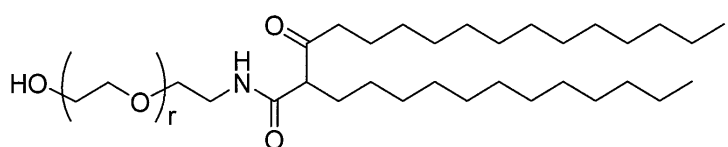


(L 2 1)、



(L 2 2)、

30



(L 2 3)

40

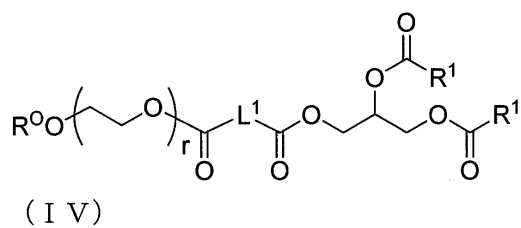
、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択され、式中、rは、本明細書で定義される通りである。

【0016】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式（I V）のPEG脂質：

50

【化 9】



10

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子（LNP）であり、式中、 R^0 、 L^1 、 R^1 、及び r は、本明細書で定義される通りである。

【 0 0 1 7 】

ある特定の実施形態では、式（I V）のPEG脂質は：

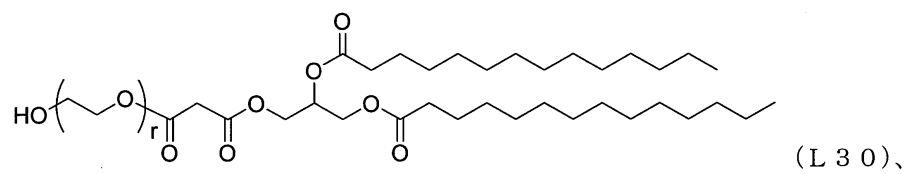
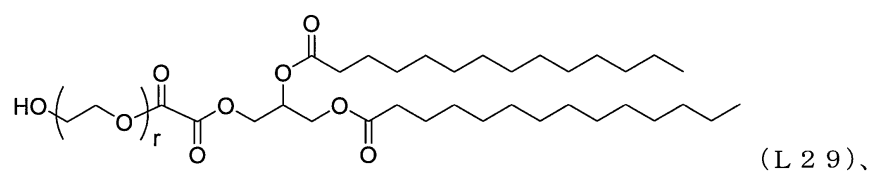
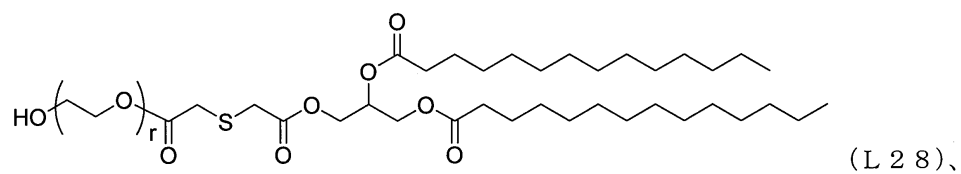
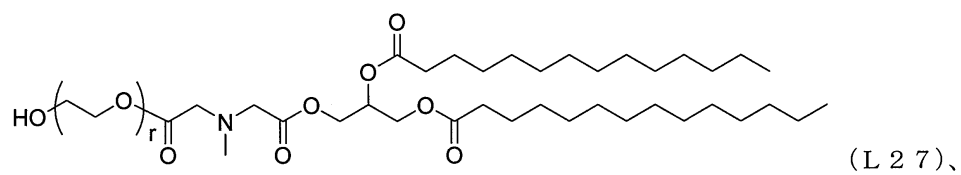
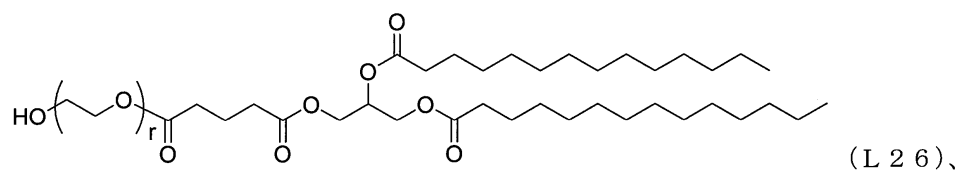
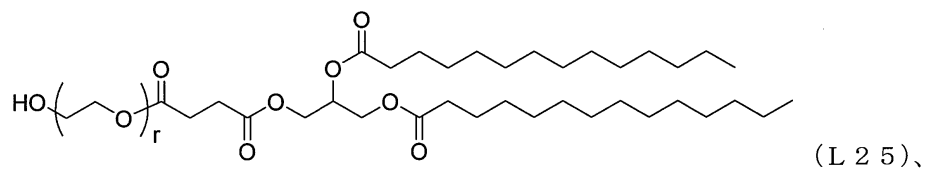
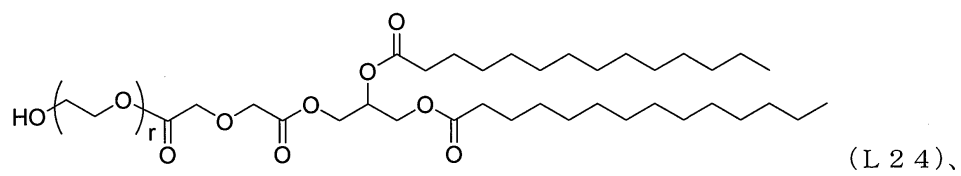
20

30

40

50

【化 10 - 1】



10

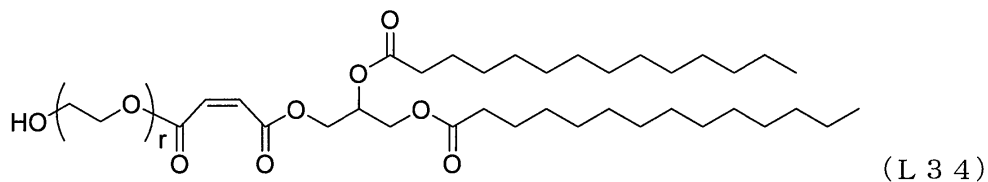
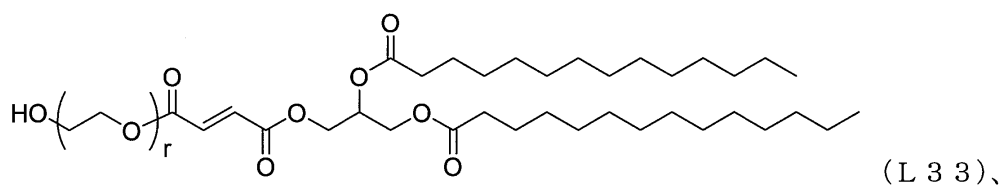
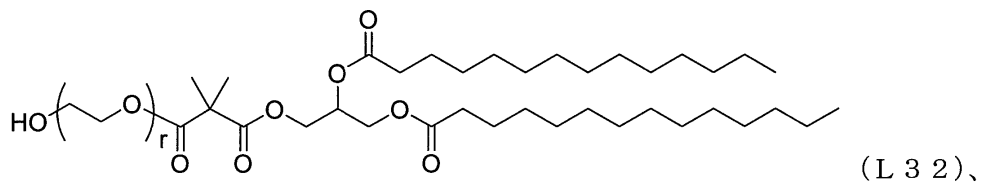
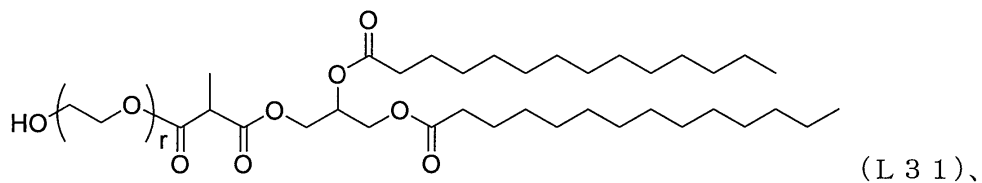
20

30

40

50

【化 10 - 2】



、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択され、式中、 r は、本明細書で定義される通りである。

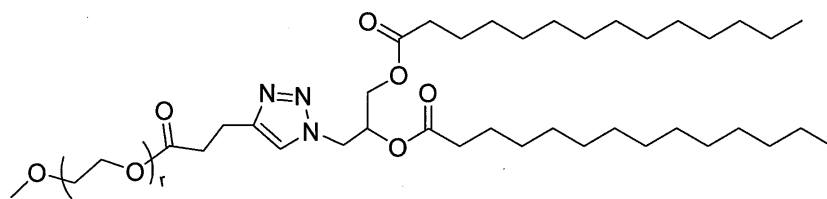
【0018】

同様に本明細書に提供するのは、式 (I)、(II)、(III)、及び (IV) の化合物 (PEG 脂質) ならびにそれらの医薬的に許容される塩である。

【0019】

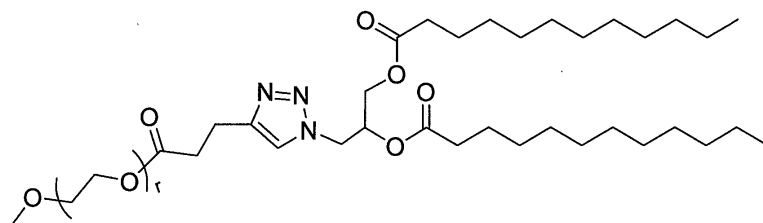
同様に本明細書に提供するのは、以下の化合物 (PEG 脂質) 及びそれらを含む LNP である：

【化 1 1】



(Compound 394-M)、

10



(Compound 396A)

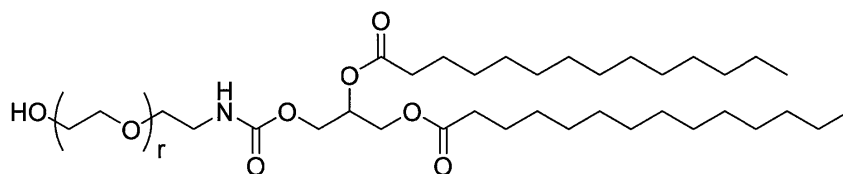
20

、及びそれらの医薬的に許容される塩。

【0020】

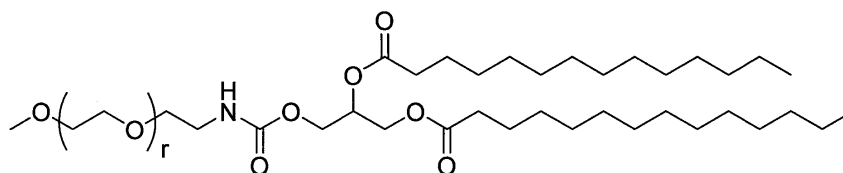
同様に本明細書に提供するのは、以下の化合物（PEG脂質）及びそれらを含むLNPである：

【化 1 2】



(L41)、

30



(L42)

40

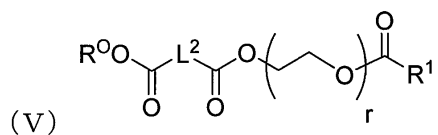
、及びそれらの医薬的に許容される塩。

【0021】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式（V）の化合物（PEG脂質）及びそれらを含む脂質ナノ粒子（LNP）である：

50

【化 1 3】



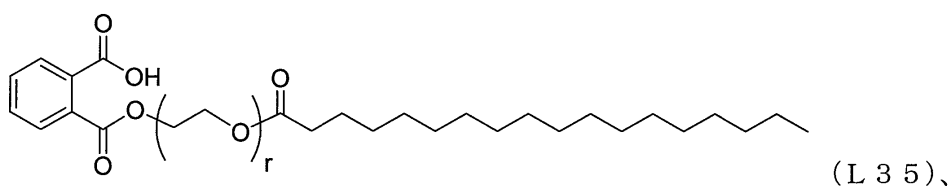
10

、及びそれらの医薬的に許容される塩。式中、 R^0 、 L^2 、 r 、及び R^1 は、本明細書で定義される通りである。

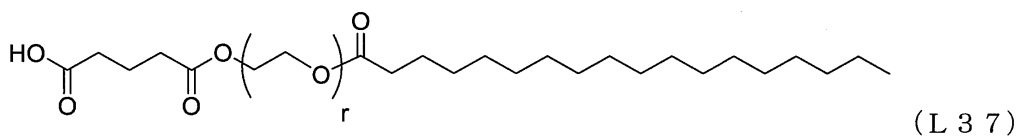
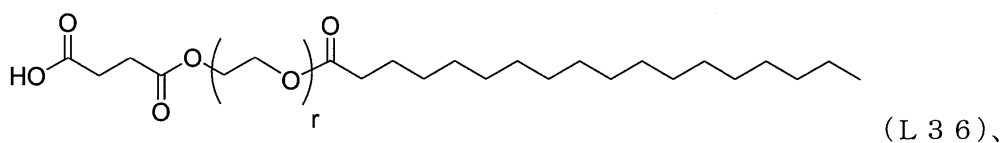
【0022】

ある特定の実施形態では、式(V)の化合物(PEG脂質)は：

【化 1 4】



20



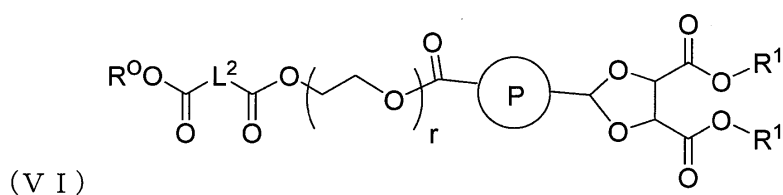
30

及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0023】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式(VI)の化合物(PEG脂質)及びそれらを含む脂質ナノ粒子(LNP)である：

【化 1 5】



40

、及びそれらの医薬的に許容される塩。式中、 R^0 、 L^2 、 r 、環P、及び R^1 は、本明細

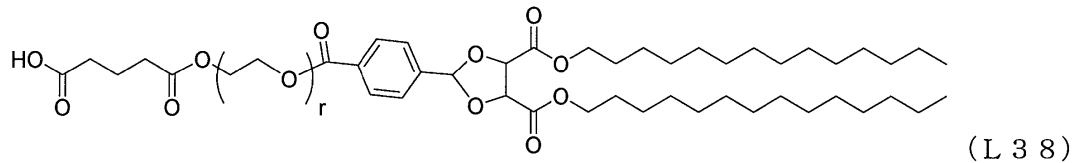
50

書で定義される通りである。

【0024】

ある特定の実施形態では、式(VI)の化合物(PEG脂質)は、以下：

【化16】



10

、またはその医薬的に許容される塩である。

【0025】

PEG脂質に加えて、本明細書に記載のLNP製剤は、PEG脂質以外の脂質を含み得る。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、さらに、イオン性アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び／または構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、本明細書に提供するPEG脂質、イオン性アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含む。PEG脂質、イオン性アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質のいくつかの非限定的な例を本明細書に提供する。本明細書に提供するLNPは、治療薬の送達に有用であり、従って、1つ以上の薬剤（例えば、治療薬）を含み得る（例えば、カプセル化し得る）。治療薬の例もまた、本明細書に提供する。

20

【0026】

本明細書に記載のPEG脂質及びLNPは、最先端の製剤と比較して、改善された物理的及び生物学的特性を有する場合がある。脂質ナノ粒子(LNP)は、対象への投与後に自然免疫応答を誘発するのが一般的である。いくつかの例では、ホスファチジルコリン等のLNPの成分は、天然のIgM及び／またはIgG分子の産生を誘導する場合があり、これは、B1細胞、例えば、B1a及び／またはB1b細胞の活性化によって媒介され得る。これらの生物学的メカニズムは、加速血中クリアランス(ABC)及び用量制限毒性、例えば、急性期反応(APR)、ならびに補体活性化関連仮性アレルギー(CARPA)を含めたLNPが引き起こす免疫応答の一因となり得る。免疫系による認識、ひいてはクリアランス(例えば、ABC)の影響を受けにくいLNP製剤が開発された。いくつかの最先端のLNP製剤は、クリアランスプロファイルが改善されており、いくつかの例では、毒性プロファイルが改善されている。血中クリアランスの影響を受けにくいLNP製剤のいくつかの例については、2017年6月15日に公開された国際公開第WO2017/099823号を参照されたい。その全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

30

【0027】

別の態様では、本開示は、1つ以上の治療薬を対象に送達するための方法を提供し、該方法は、該対象に対して、本明細書に提供するLNPを投与することを含み、該LNPは、該目的の1つ以上の治療薬をカプセル化する。

40

【0028】

いくつかの例では、1つ以上の治療薬を送達するための方法は、
 (i) 薬剤の初回用量を対象に投与すること、
 (ii) 該薬剤の2回目以降の用量を該対象に投与することであるとともに、該2回目以降の投与を、初回または前回の投与から2週間以内に施すこと、及び
 (iii) ステップ(ii)を1回以上繰り返すことを含み得る。
 ある特定の実施形態では、該薬剤は、ABCを促進しないLNPとともに製剤化される。

50

ある特定の実施形態では、2回目及びそれ以降の投与後の該薬剤の半減期は、初回投与後の該薬剤の半減期の少なくとも50%以上である。ある特定の実施形態では、2回目及びそれ以降の投与後の該薬剤の活性または血中濃度は、初回投与後の該薬剤の活性または血中濃度の少なくとも50%以上である。

【0029】

本発明のある特定の実施形態の詳細は、下記の通り、発明を実施するための形態に記載する。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、定義、実施例、図面、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0030】

本明細書の一部を構成する添付の図面は、本発明のいくつかの実施形態を説明し、その記載とともに、本発明の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0031】

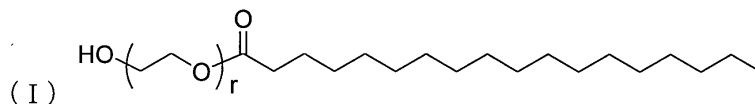
【図1】ヒト血清中のPEG脂質のPEG放出を示す。LNP結合PEGパーセント(%)を様々な時点で測定した。

【図2】ヒト血清中、6時間後のLNP結合PEGパーセント(%)のグラフを示す。

【図3】様々な製剤のPEG脂質について、ヒト血清中、6時間後のLNP結合PEGパーセント(%)の表を示す。

【図4】PEG脂質(L19)、(L18)、(L17)、及び(L16)のPEG放出データを比較した視覚表示である。参考のため、化合物(I)の構造を示す：

【化17】



。

【図5】ヒト血清中、イオン性アミノ脂質-PEG脂質製剤のPEG放出を示す。LNP結合PEGパーセント(%)を、様々な組み合わせについて、ヒト血清中、6時間後に測定した。

【図6】図5の表に示すデータのグラフ表示である。

【図7】様々なイオン性アミノ脂質-PEG脂質製剤について、様々な時点で測定したLNP結合PEGパーセント(%)を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本開示は、1つには、医薬組成物、化粧品組成物、及び薬物送達システムに有用な、例えば、脂質ナノ粒子(LNP)製剤で用いる化合物(すなわち、PEG脂質)を提供する。本開示はまた、本明細書に記載のPEG脂質を含むLNP、及びその使用方法を提供する。例えば、本明細書に提供するLNPは、薬剤(例えば、治療薬)の対象への送達に有用である。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、既存のLNP製剤と比較して、増加したPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、対象への投与後、たとえ感受性があったとしても、加速血中クリアランス(ABC)の影響を受けにくい。

【0033】

PEG脂質を含む脂質ナノ粒子(LNP)

本明細書に提供するものは、PEG脂質を含む脂質ナノ粒子(LNP)製剤である。「PEG脂質」とは、ポリエチレングリコール単位で修飾された脂質である。本明細書に記載

のいくつかのPEG脂質は、PEG鎖の末端にヒドロキシル基を含むように修飾される（「PEG-OH脂質」または「ヒドロキシ-PEG化脂質」）。本明細書に記載のいくつかのPEG脂質は、PEG鎖の末端に $-OR^O$ 基を含むように修飾され、ここで、 R^O は、本明細書で定義される通りである。

【0034】

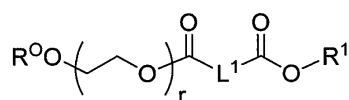
ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、PEG脂質を含む既存のLNP製剤と比較して、増加したPEG放出を示す。本明細書で使用される、「PEG放出」とは、PEG脂質からのPEG基の切断を指す。多くの場合、PEG脂質からのPEG基の切断は、血清によって引き起こされるエステラーゼ切断または加水分解によって生じる。本明細書に提供するPEG脂質は、ある特定の実施形態では、PEG放出の速度を制御するように設計されている。

10

【0035】

1つの態様では、本明細書に提供するものは、式(I)のPEG脂質：

【化18】



(I)

20

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子(LNP)であり、式中、 L^1 は、結合、任意に置換される C_{1-3} アルキレン、任意に置換される C_{1-3} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-3} アルケニレン、任意に置換される C_{2-3} アルキニレンであり、

R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^O は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

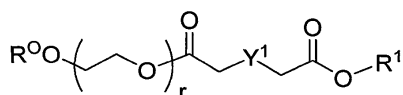
30

r は、2及び100を含めた2~100の整数である。

【0036】

ある特定の実施形態では、式(I)のPEG脂質は、以下の式のもの：

【化19】



40

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Y^1 は、結合、 $-CR_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、または $-S-$ であり、

R の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、

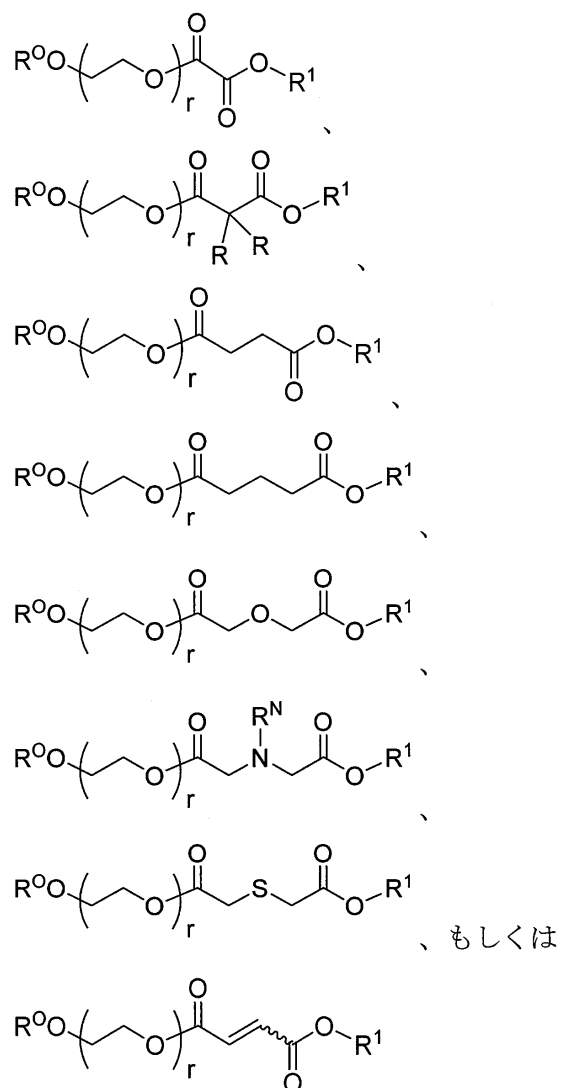
R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基である。

【0037】

ある特定の実施形態では、式(I)のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

50

【化 20】



10

20

30

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
Rの各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルである。

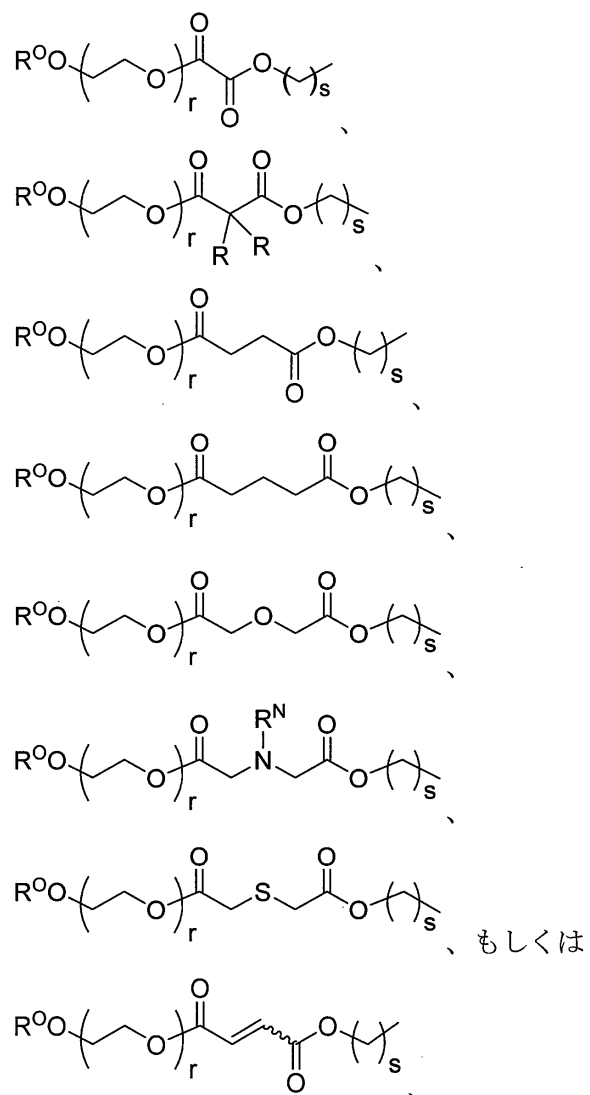
【0038】

ある特定の実施形態では、式(I)のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

40

50

【化 2 1】



10

20

30

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
 s は、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である。

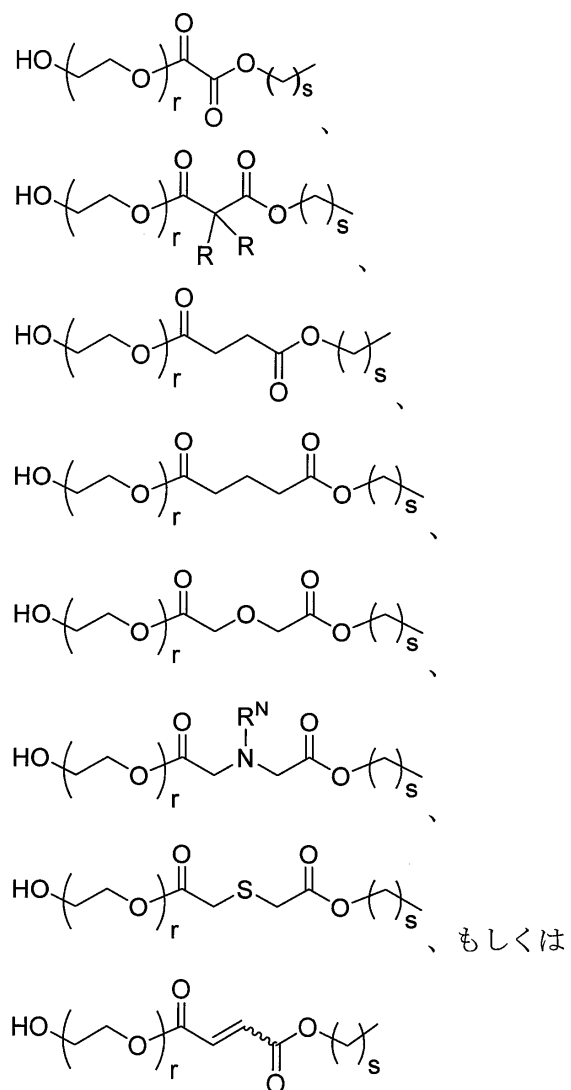
【0039】

ある特定の実施形態では、式 (I) の PEG 脂質は、以下の式のうちの 1 つのもの：

40

50

【化 2 2】



10

20

30

、またはその医薬的に許容される塩である。

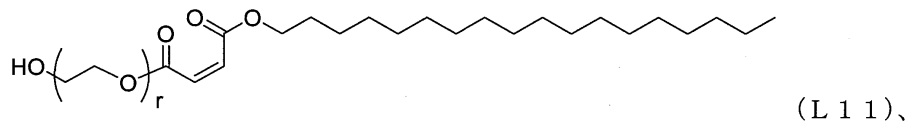
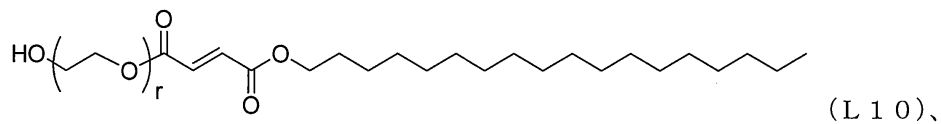
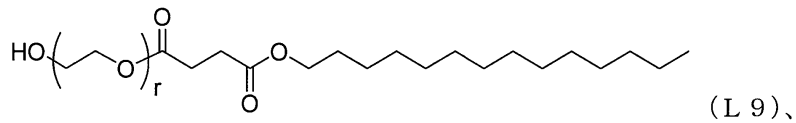
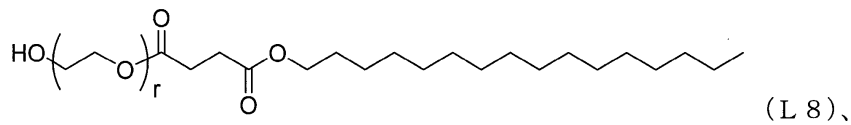
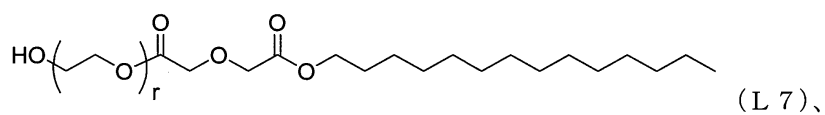
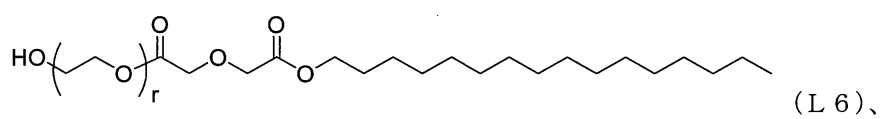
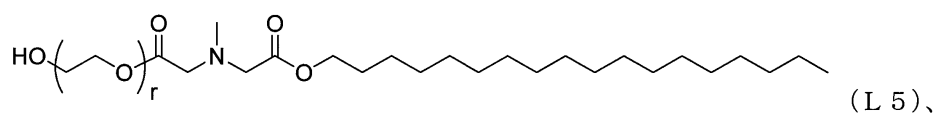
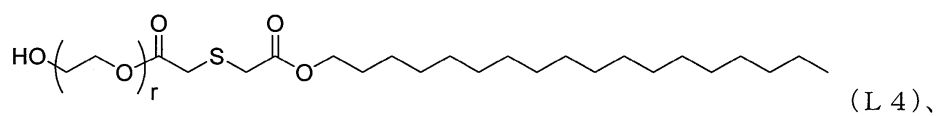
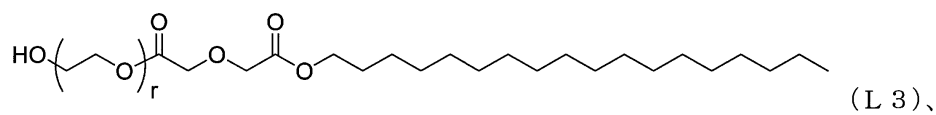
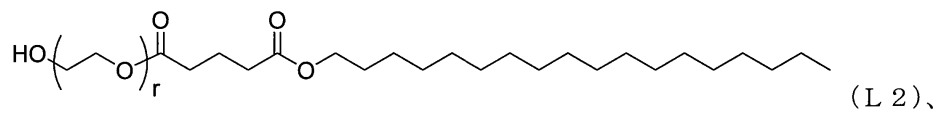
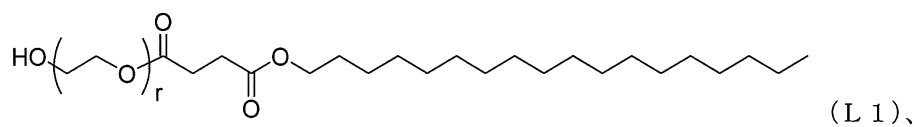
【0040】

ある特定の実施形態では、式（I）のPEG脂質は：

40

50

【化 2 3 - 1】



10

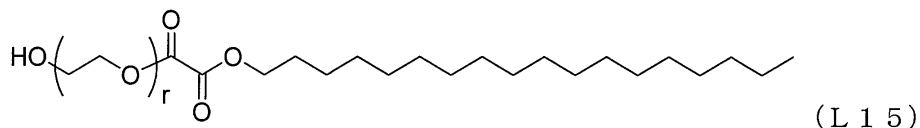
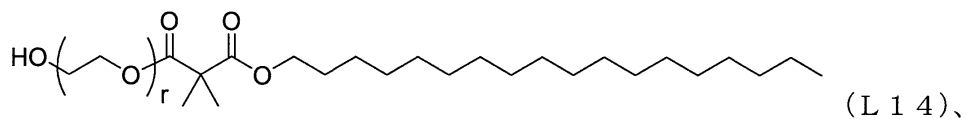
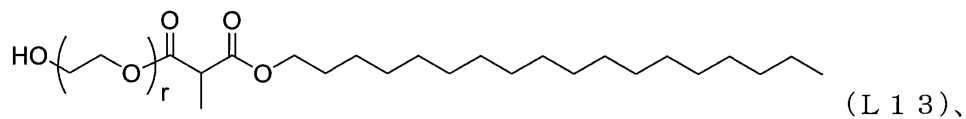
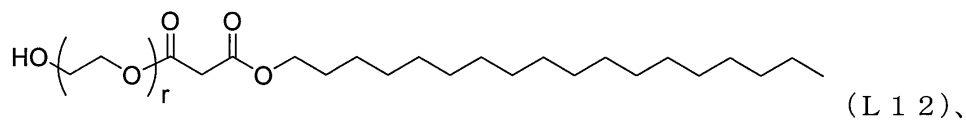
20

30

40

50

【化 2 3 - 2】



10

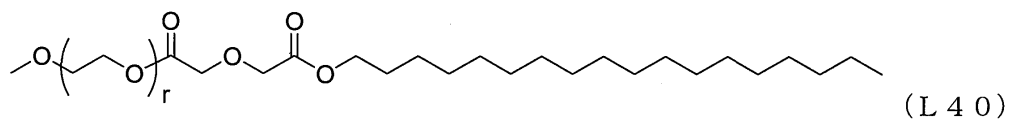
、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

20

【0041】

ある特定の実施形態では、式 (I) の PEG 脂質は、以下の式のもの：

【化 2 4】



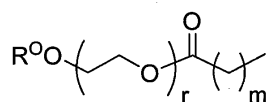
30

、またはその医薬的に許容される塩である。

【0042】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (II) の PEG 脂質：

【化 2 5】



(II)

40

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (LNP) であり、式中、 R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

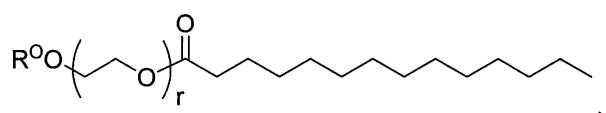
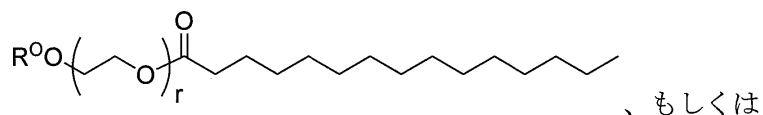
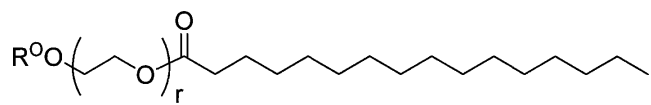
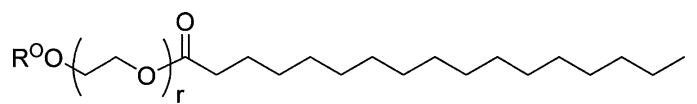
r は、2 及び 100 を含めた 2 ~ 100 の整数であり、

m は、5 及び 15 を含めた 5 ~ 15 の整数、または 19 及び 30 を含めた 19 ~ 30 の整数である。

【0043】

50

ある特定の実施形態では、式 (I I) の P E G 脂質は、以下の式のうちの 1 つのもの：
【化 2 6】



10

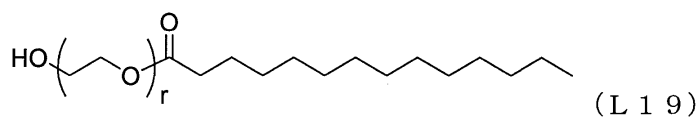
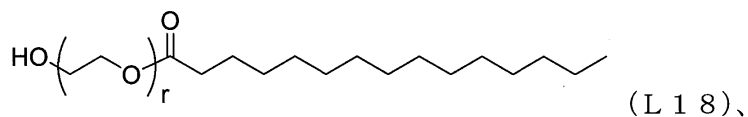
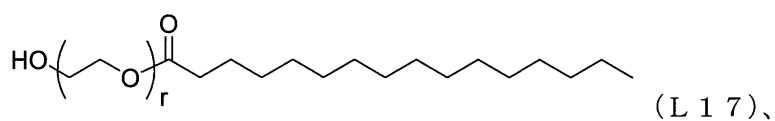
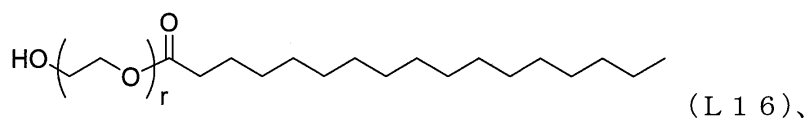
20

、またはその医薬的に許容される塩である。

【0044】

ある特定の実施形態では、式 (I I) の P E G 脂質は：

【化 2 7】



30

40

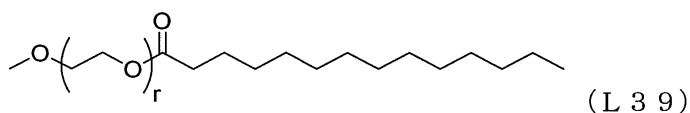
、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0045】

ある特定の実施形態では、式 (I I) の化合物は、以下の式のもの：

50

【化 2 8】



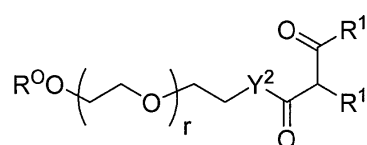
、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【 0 0 4 6】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (I I I) の P E G 脂質：

【化 2 9】



(I I I)

20

、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (L N P) であり、式中、

Y^2 は、 ---O--- 、 $\text{---NR}^N\text{---}$ 、または ---S--- であり、

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される $\text{C}_5\text{---}30$ アルキル、任意に置換される $\text{C}_5\text{---}30$ アルケニル、または任意に置換される $\text{C}_5\text{---}30$ アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であり、

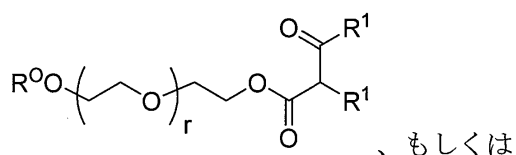
30

r は、2 及び 100 を含めた 2 ~ 100 の整数である。

【 0 0 4 7】

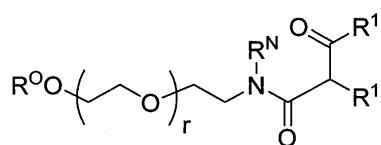
ある特定の実施形態では、式 (I I I) の P E G 脂質は、以下の式のうちの 1 つのもの：

【化 3 0】



、もしくは

40



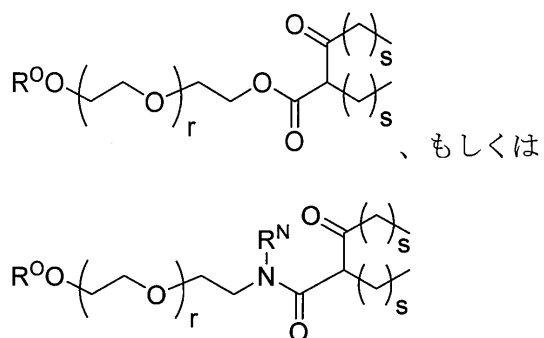
、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 4 8】

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の P E G 脂質は、以下の式のうちの 1 つのもの：

50

【化 3 1】



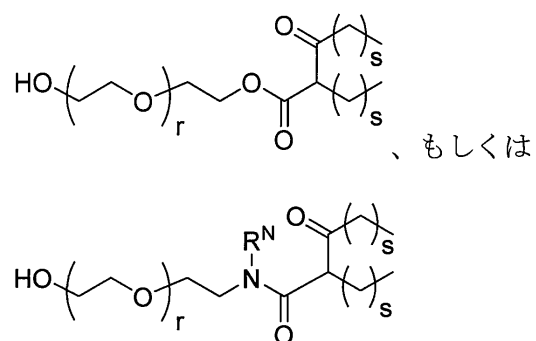
10

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
 s の各場合は、独立して、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である。

【0049】

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の P E G 脂質は、以下の式のうちの 1 つのもの：

【化 3 2】



30

、またはその医薬的に許容される塩である。

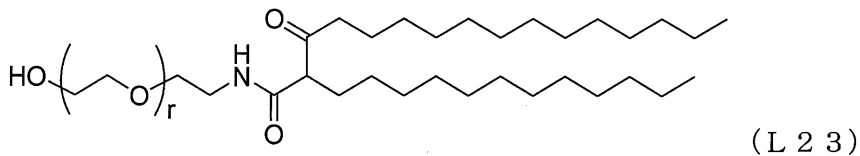
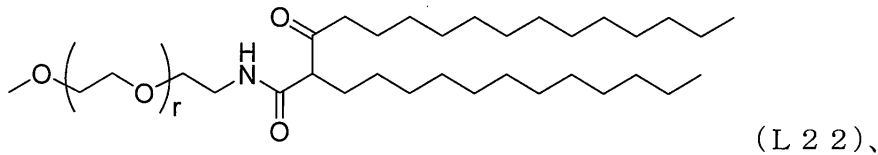
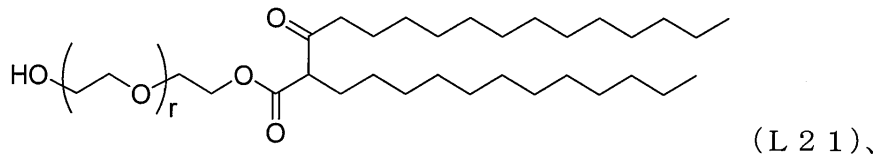
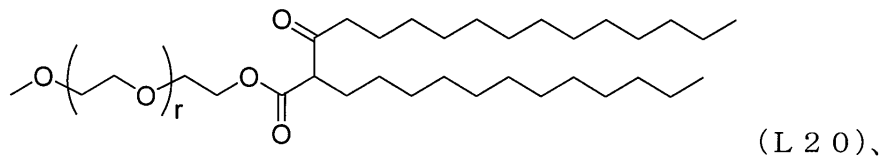
【0050】

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の P E G 脂質は：

40

50

【化 3 3】

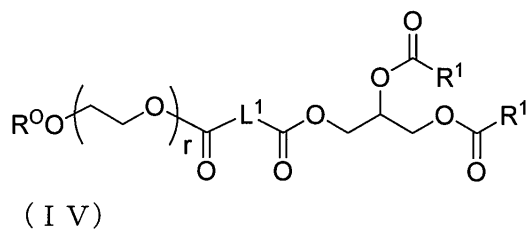


、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 5 1】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (I V) の P E G 脂質：

【化 3 4】



、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (L N P) であり、式中、
 L^1 は、結合、任意に置換される $C_1 - 3$ アルキレン、任意に置換される $C_1 - 3$ ヘテロアルキレン、任意に置換される $C_2 - 3$ アルケニレン、任意に置換される $C_2 - 3$ アルキニレンであり、

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される $C_5 - 30$ アルキル、任意に置換される $C_3 - 30$ アルケニル、または任意に置換される $C_5 - 30$ アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

r は、2 及び 100 を含めた 2 ~ 100 の整数であるが、

L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 はメチルではない。

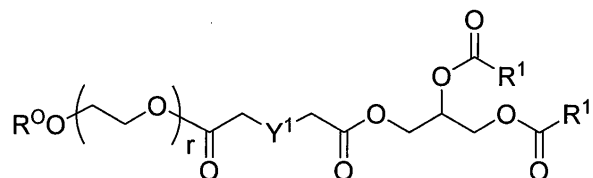
【 0 0 5 2】

ある特定の実施形態では、 L^1 が、任意に置換される C_2 または C_3 アルキレンの場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が、任意に置換される C_2 または C_3 アルキレンの場合、 R^0 は水素である。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 は水素である。

【0053】

ある特定の実施形態では、式（IV）のPEG脂質は、以下の式のもの：

【化35】



、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Y^1 は、結合、 $-CR_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、または $-S-$ であり、

R の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、

R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であるが、

Y^1 が結合または $-CH_2-$ の場合、 R^0 はメチルではない。

【0054】

ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CR_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CR_2-$ の場合、 R^0 は水素である。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2-$ の場合、 R^0 は水素である。

【0055】

ある特定の実施形態では、式（IV）のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

10

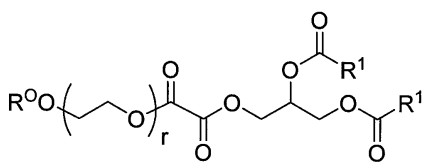
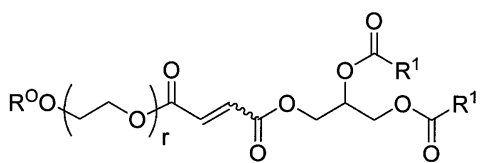
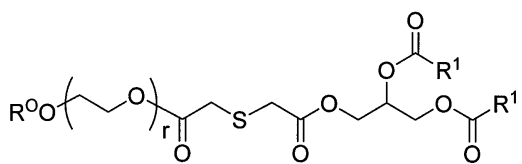
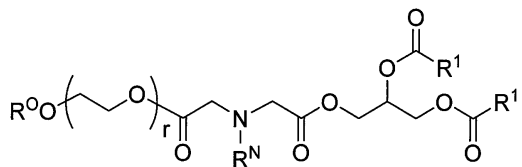
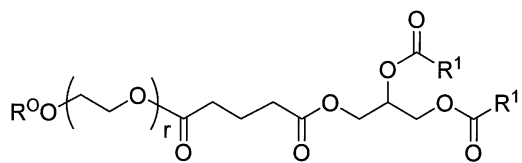
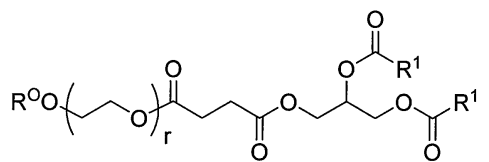
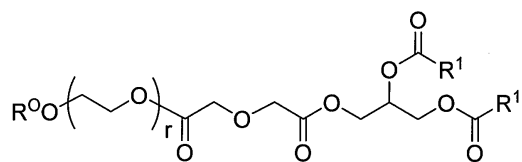
20

30

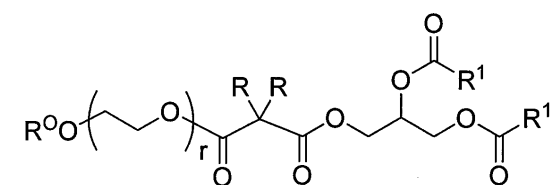
40

50

【化 3 6 - 1】



【化 3 6 - 2】



10

20

30

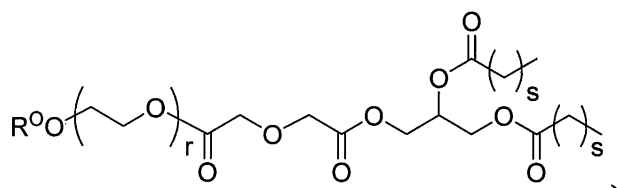
40

50

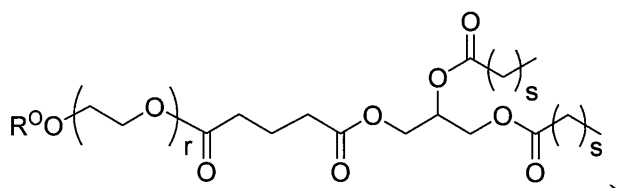
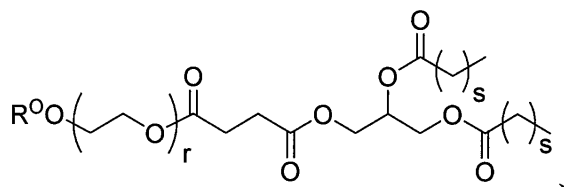
、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
Rの各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルである。

【 0 0 5 6 】

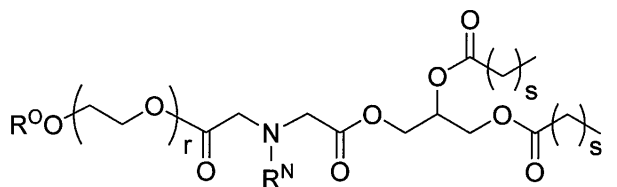
ある特定の実施形態では、式（I V）のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：
【化 3 7 - 1 】



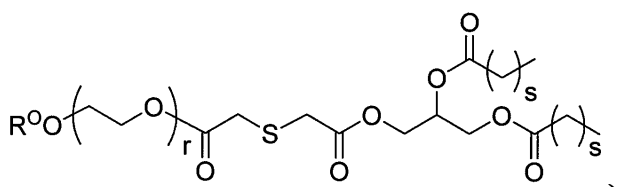
10



20



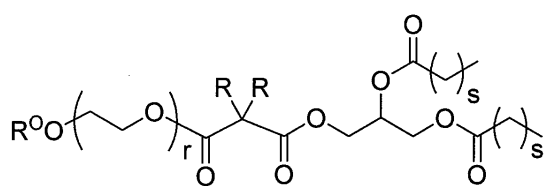
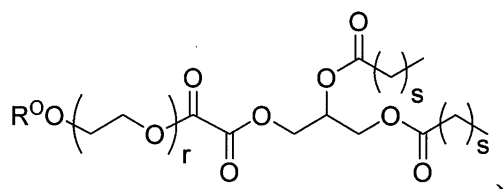
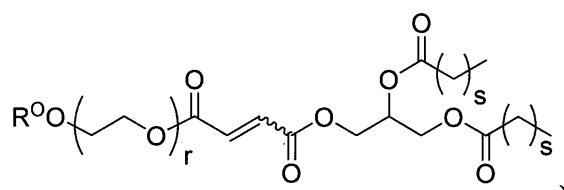
30



40

50

【化 3 7 - 2】



、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
 Rの各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、
 各sは、独立して、5及び25を含めた5～25の整数である。

【0057】

ある特定の実施形態では、式（IV）のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

10

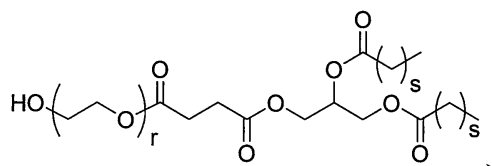
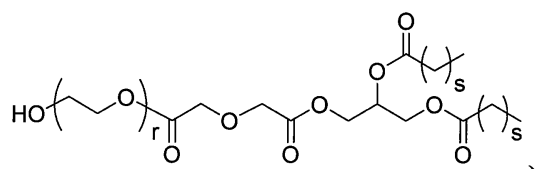
20

30

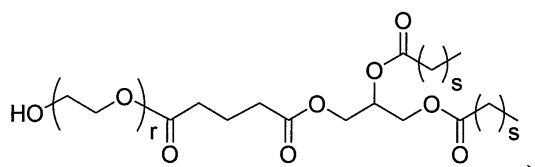
40

50

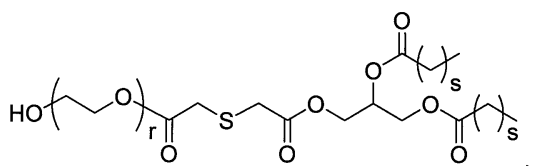
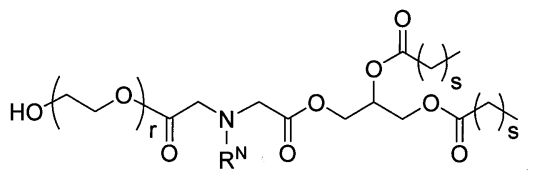
【化 3 8 - 1】



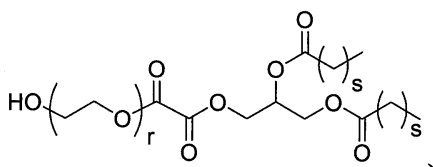
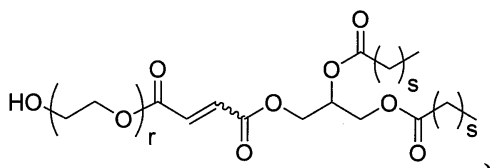
10



20



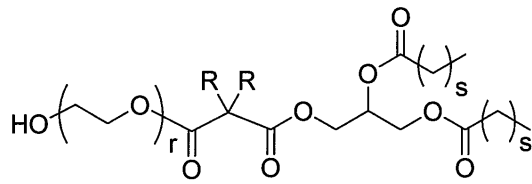
30



40

50

【化 3 8 - 2】



、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 5 8】

ある特定の実施形態では、式 (I V) の P E G 脂質は：

10

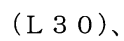
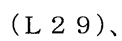
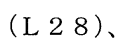
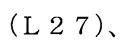
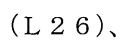
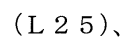
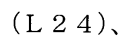
20

30

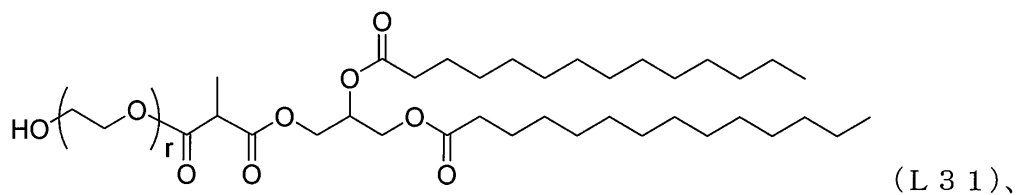
40

50

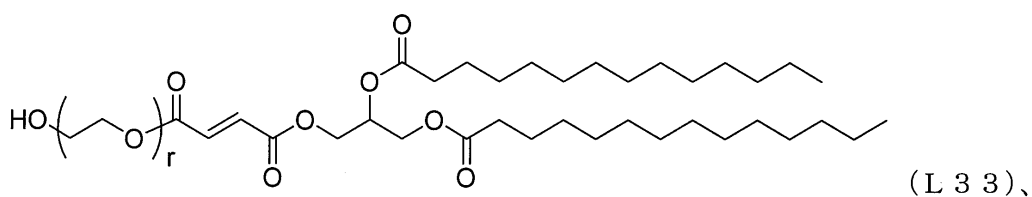
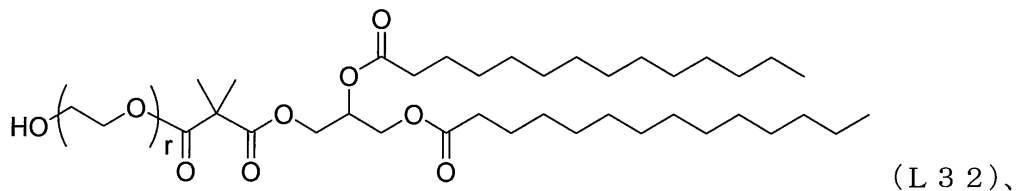
【化 3 9 - 1】



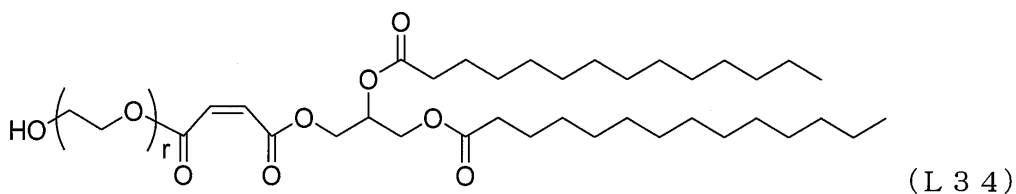
【化 3 9 - 2】



10



20



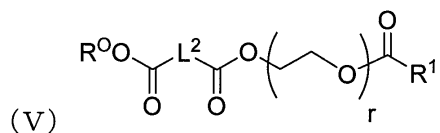
30

、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 5 9】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (V) の P E G 脂質：

【化 4 0】



40

、及びそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (L N P) であり、式中、
 L^2 は、結合、任意に置換される C_{1-6} アルキレン、任意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-6} アルケニレン、任意に置換される C_{2-6} アルキニレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、もしくは任意に置換されるカルボシクリレン、またはそれらの組み合わせであり、

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

50

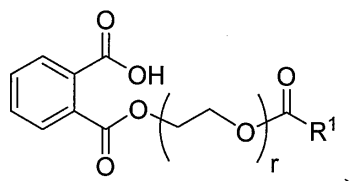
R^O は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

r は、2及び100を含めた2～100の整数である。

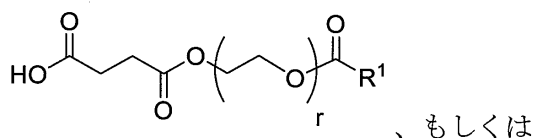
【0060】

ある特定の実施形態では、式(V)のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

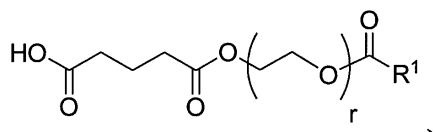
【化41】



10



、もしくは



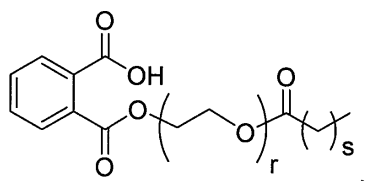
20

、またはその医薬的に許容される塩である。

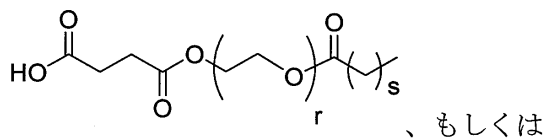
【0061】

ある特定の実施形態では、式(V)のPEG脂質は、以下の式のうちの1つのもの：

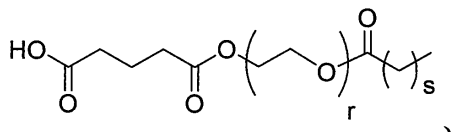
【化42】



30



、もしくは



40

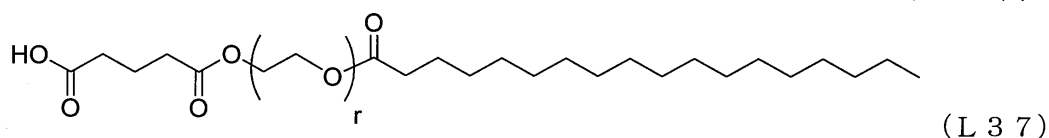
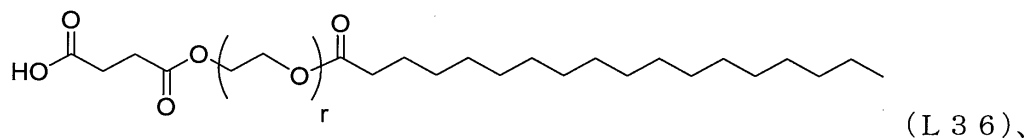
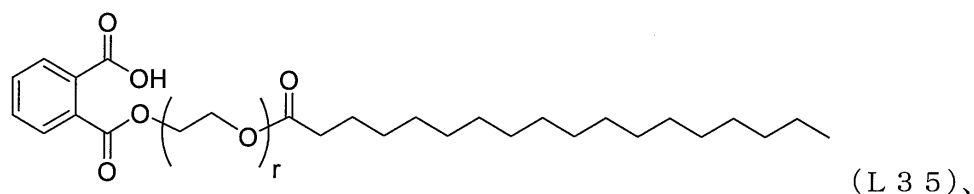
またはその医薬的に許容される塩である。

【0062】

ある特定の実施形態では、式(V)のPEG脂質は：

50

【化 4 3】

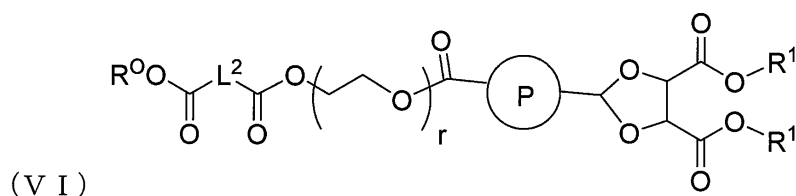


、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 3】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (V I) の P E G 脂質：

【化 4 4】



、及びそれらの医薬的に許容される塩を含む脂質ナノ粒子 (L N P) であり、式中、
 L^2 は、結合、任意に置換される C_{1-6} アルキレン、任意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-6} アルケニレン、任意に置換される C_{2-6} アルキニレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、もしくは任意に置換されるカルボシクリレン、またはそれらの組み合わせであり、

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

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{3-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

r は、2 及び 100 を含めた 2 ~ 100 の整数である。

【 0 0 6 4】

ある特定の実施形態では、式 (V I) の P E G 脂質は、以下の式のもの：

10

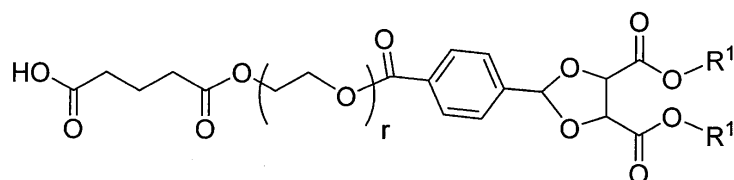
20

30

40

50

【化 4 5】



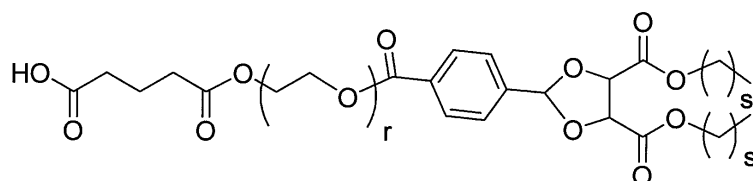
10

、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 6 5】

ある特定の実施形態では、式 (V I) の P E G 脂質は、以下の式のもの：

【化 4 6】



20

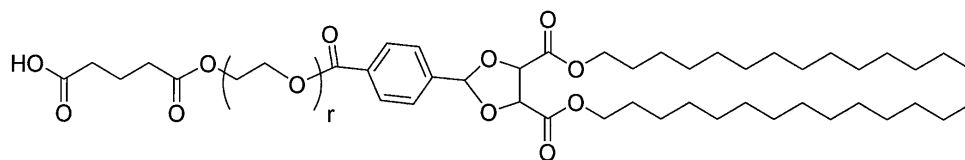
、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

各 s は、独立して、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である。

【 0 0 6 6】

ある特定の実施形態では、式 (V I) の P E G 脂質は、以下の式のもの：

【化 4 7】



(L 3 8)

30

、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 6 7】

本明細書に提供する L N P は、ある特定の実施形態では、P E G 脂質を含む既存の L N P 製剤と比較して、増加した P E G 放出を示す。本明細書で使用される、「P E G 放出」とは、P E G 脂質からの P E G 基の切断を指す。多くの場合、P E G 脂質からの P E G 基の切断は、血清によって引き起こされるエステラーゼ切断または加水分解によって生じる。本明細書に提供する P E G 脂質は、ある特定の実施形態では、P E G 放出の速度を制御するように設計されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する L N P は、ヒト血清中で約 6 時間後、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90

50

%、95%、または98%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、ヒト血清中で約6時間後、50%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、ヒト血清中で約6時間後、60%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、ヒト血清中で約6時間後、70%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、該LNPは、ヒト血清中で約6時間後、80%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、該LNPは、ヒト血清中で約6時間後、90%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するLNPは、ヒト血清中で約6時間後、90%を超えるPEG放出を示す。

【0068】

本明細書に提供するPEG脂質に加えて、該LNPは、1つ以上のさらなる脂質成分を含み得る。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、該LNP中に、他の脂質に対してモル比0.15~15%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比0.15~5%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比1~5%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比0.15~2%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比1~2%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比約1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、または2%で存在する。ある特定の実施形態では、該PEG脂質は、他の脂質に対してモル比約1.5%で存在する。

【0069】

本明細書に提供するLNPは、該PEG脂質成分に加えて、任意の脂質（複数可）を含み得る。本明細書で一般的に定義される通り、「脂質」という用語は、疎水性または両親媒性を有する分子を指す。脂質は、天然に存在するものでも合成のものでもよい。脂質のクラスの例としては、脂肪、ワックス、ステロール含有代謝物、ビタミン、脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、サッカロ脂質、ポリケチド、及びプレノール脂質が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例では、いくつかの脂質の両親媒性により、水性媒体中でリポソーム、小胞、または膜が形成される。

【0070】

ある特定の実施形態では、例えば、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載のPEG脂質、イオン性アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含み得る。

【0071】

PEG脂質及びイオン性アミノ脂質を含む脂質ナノ粒子（LNP）

ある特定の実施形態では、該LNPは、イオン性アミノ脂質（すなわち、カチオン性脂質）を含む。

【0072】

本明細書に提供するものは、本明細書に記載のPEG脂質成分、及びイオン性アミノ脂質を含むLNPである。ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に記載のPEG脂質成分、及び式（X）の化合物を含む。式（X）の化合物は、以下の式：

10

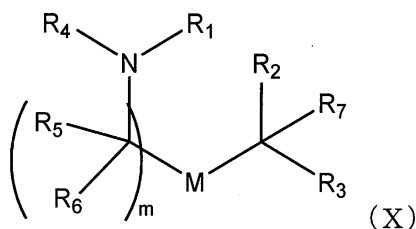
20

30

40

50

【化 48】



10

、またはその塩もしくは異性体を有し、式中、

R_1 は、 C_{5-30} アルキル、 C_{5-20} アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R''M'$ 、 R' からなる群から選択され、

R_2 及び R_3 は、独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、 C_{2-14} アルケニル、 $-R^*YR''$ 、 $-Y-R''$ 、及び $-R^*OR''$ からなる群から選択されるか、または R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロ環もしくは炭素環を形成し、

R_4 は、 C_{3-6} 炭素環、 $-(CH_2)_nQ$ 、 $-(CH_2)_nCHQR$ 、 $-CHQR$ 、 $-CQ(R)_2$ 、及び未置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、 Q は、炭素環、ヘテロ環、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_nN(R)_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-CX_3$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CXH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(R)R_8$ 、 $-O(CH_2)_nOR$ 、 $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)R$ 、 $-N(OR)S(O)_2R$ 、 $-N(OR)C(O)OR$ 、 $-N(OR)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(S)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-N(OR)C(=CHR_9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR_9)N(R)_2$ 、 $-C(=NR_9)R$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、及び $-C(R)N(R)_2C(O)OR$ から選択され、各 n は、独立して、1、2、3、4、及び 5 から選択され、

20

30

各 R_5 は、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

各 R_6 は、独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

M 及び M' は、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、

R_7 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、及び H からなる群から選択され、

40

R_8 は、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

R_9 は、 H 、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} 炭素環及びヘテロ環からなる群から選択され、

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

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

各 R'' は、独立して、 C_{3-14} アルキル及び C_{3-14} アルケニルからなる群から選択され、

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

50

れ、

各 Y は、独立して、C₃ - 6 炭素環であり、

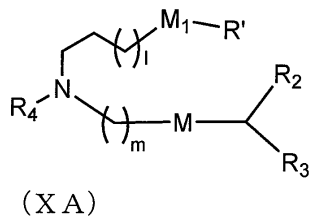
各 X は、独立して、F、Cl、Br、及び I からなる群から選択され、

m は、5、6、7、8、9、10、11、12、及び 13 から選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (XA) のもの：

【化 49】



10

、またはその塩もしくは異性体であり、式中、I は、1、2、3、4、及び 5 から選択され、m は、5、6、7、8、及び 9 から選択され、M₁ は、結合または M' であり、R₄ は

、未置換 C₁ - 3 アルキル、または - (CH₂)_n Q であり、ここで、Q は、OH、-NH

C(S)N(R)₂、-NHC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)S

(O)₂R、-N(R)R₈、-NHC(=NR₉)N(R)₂、-NHC(=CHR₉)

N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、ヘテロアリールまたは

ヘテロシクロアルキルであり、M 及び M' は、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-

、-C(O)N(R')-、-P(O)(OR')O-、-S-S-、アリール基、及びヘ

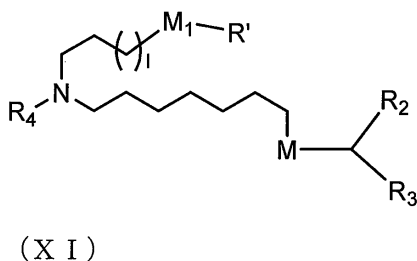
テロアリール基から選択され、R₂ 及び R₃ は、独立して、H、C₁ - 14 アルキル、及び

C₂ - 14 アルケニルからなる群から選択される。

【0074】

ある特定の実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (XI) のもの：

【化 50】



30

またはその塩もしくは異性体であり、式中、I は、1、2、3、4、及び 5 から選択され

、M₁ は、結合または M' であり、R₄ は、未置換 C₁ - 3 アルキル、または - (CH₂)_n

Q であり、ここで、n は、2、3、または 4 であり、Q は、OH、-NHC(S)N(R)

(R)₂、-NHC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)S(O)₂R、-N

(R)R₈、-NHC(=NR₉)N(R)₂、-NHC(=CHR₉)N(R)₂、-O

C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアル

キルであり、M 及び M' は、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R')

-、-P(O)(OR')O-、-S-S-、アリール基、及びヘテロアリール基か

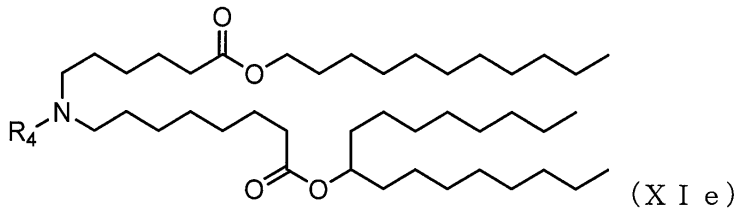
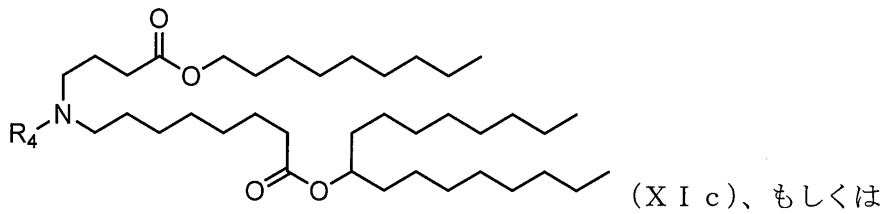
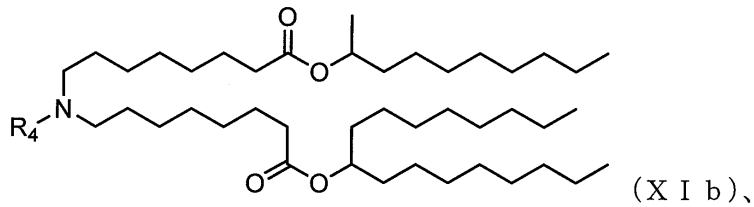
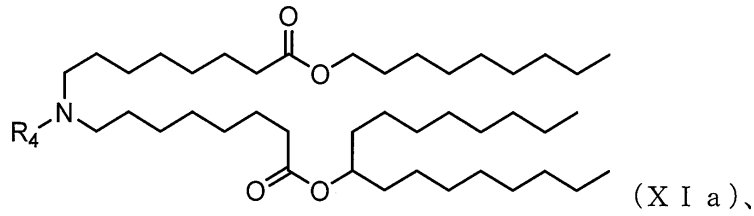
50

ら選択され、 R_2 及び R_3 は、独立して、 H 、 C_{1-14} アルキル、及び C_{2-14} アルケニルからなる群から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (XI a)、(XI b)、(XI c)、もしくは (XI e) のもの：

【化51】



、またはその塩もしくは異性体であり、 R_4 は、本明細書に記載の通りである。

【0076】

ある特定の実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (XI d) のもの：

10

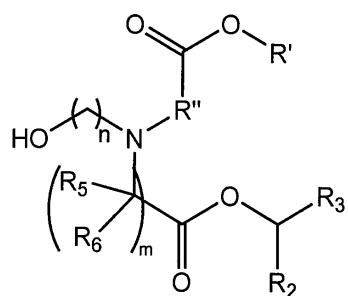
20

30

40

50

【化 5 2】



(I I d)

10

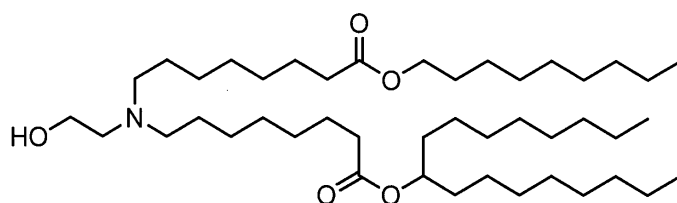
、またはその塩もしくは異性体であり、式中、 n は、2、3、または4であり、 m 、 R' 、 R'' 、及び $R_2 \sim R_6$ は、本明細書に記載の通りである。例えば、 R_2 及び R_3 の各々は、独立して、 C_{5-14} アルキル及び C_{5-14} アルケニルからなる群から選択され得る。

【0077】

ある特定の実施形態では、式(X)の化合物は、以下の構造：

【化 5 3】

20



化合物 (B)

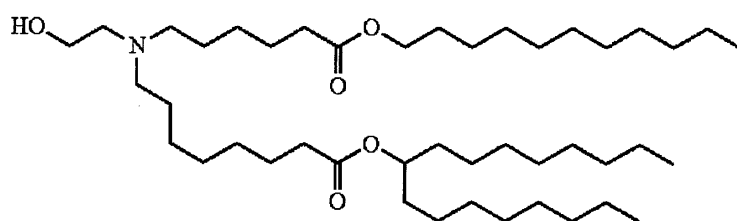
30

、またはその塩を有する。ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に記載のPEG脂質成分、及び化合物(B)を含む。

【0078】

ある特定の実施形態では、式(X)の化合物は、構造：

【化 5 4】



化合物 (C)

40

、またはその塩を有する。ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に記載のPEG

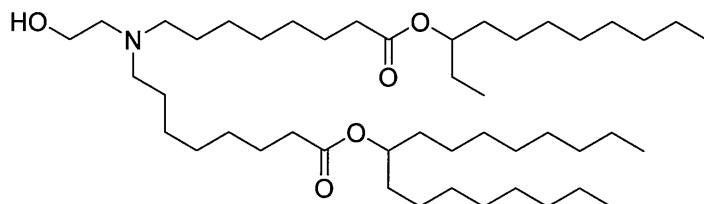
50

G 脂質成分、及び化合物（C）を含む。

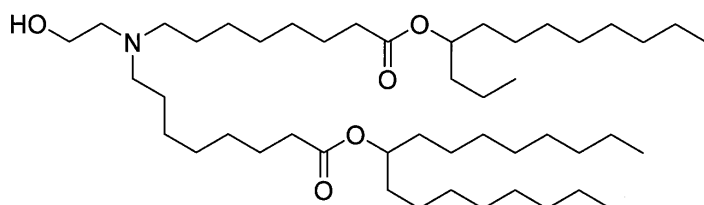
【0079】

ある特定の実施形態では、式（X）の化合物は、

【化55】



(A2)、及び



(A3)

、ならびにそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に記載のPEG脂質成分、及び化合物（A2）を含む。ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に記載のPEG脂質成分、及び化合物（A3）を含む。

【0080】

ある特定の実施形態では、式（X）の化合物は、

10

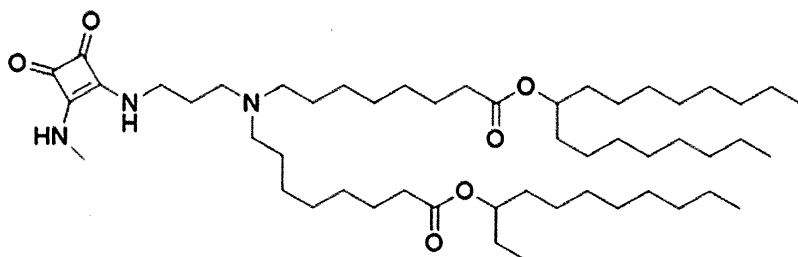
20

30

40

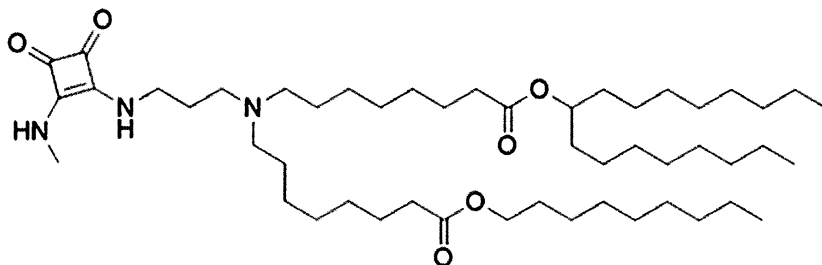
50

【化 5 6】



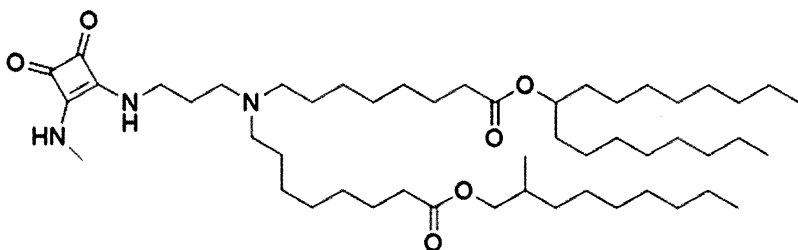
(A 1)、

10

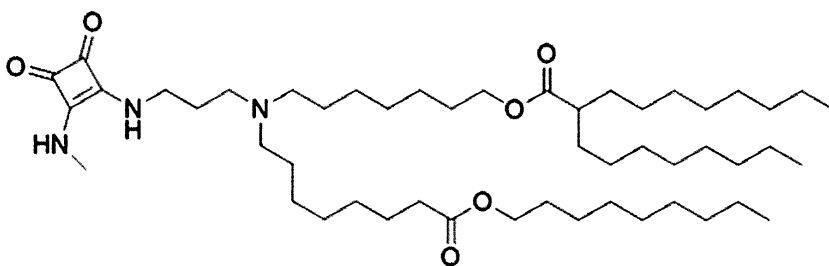


(A 4)、

20



(A 5)、及び



(A 6)

30

、ならびにそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び前述の式 (X) の化合物のうちの 1 つを含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び化合物 (A 1) を含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び化合物 (A 4) を含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び化合物 (A 5) を含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び化合物 (A 6) を含む。

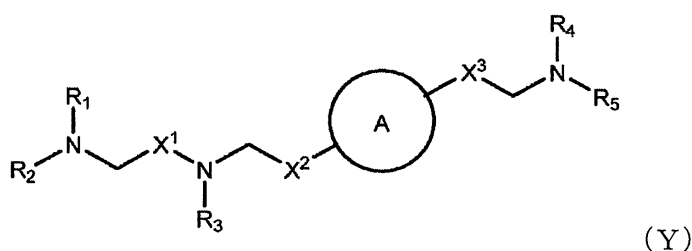
40

【0081】

ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び式 (Y) の化合物を含む。式 (Y) の化合物は、以下の式：

50

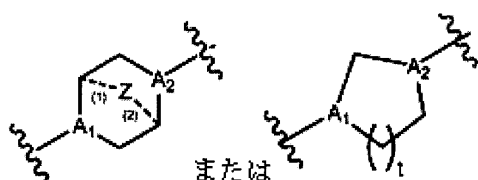
【化 5 7】



10

、またはその塩を有し、式中、
環 A は、

【化 5 8】



20

であり、

A_1 及び A_2 は、各々独立して、CH 及び N から選択され、

Z は、 CH_2 であるか、または存在せず、ここで、Z が CH_2 の場合、破線 (1) 及び (2) は、各々単結合を表し、Z が存在しない場合、破線 (1) 及び (2) はともに存在せず、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、及び R_5 は、独立して、 C_5-20 アルキル、 C_5-20 アルケニル、 $-R''MR'$ 、 $-R''YR''$ 、 $-YR''$ 、及び $-R''OR''$ からなる群から選択され、

各 M は、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され、

30

X_1 、 X_2 、及び X_3 は、独立して、結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CHR-$ 、 $-CHY-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-OC(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(S)-$ 、及び $-CH(SH)-$ からなる群から選択され、

各 Y は、独立して、 C_3-6 炭素環であり、

各 R^* は、独立して、 C_1-12 アルキル及び C_2-12 アルケニルからなる群から選択され、

40

各 R は、独立して、 C_1-3 アルキル及び C_3-6 炭素環からなる群から選択され、

各 R' は、独立して、 C_1-12 アルキル、 C_2-12 アルケニル、及び H からなる群から選択され、

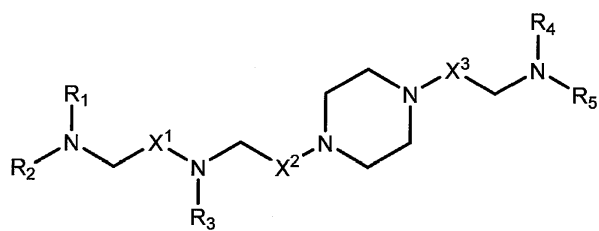
各 R'' は、独立して、 C_3-12 アルキル及び C_3-12 アルケニルからなる群から選択される。

【0082】

ある特定の実施形態では、式 (Y) の化合物は、式 (Ya1)、(Ya2)、(Ya3)、(Ya4)、(Ya5)、もしくは (Ya6) のうちの 1 つのもの：

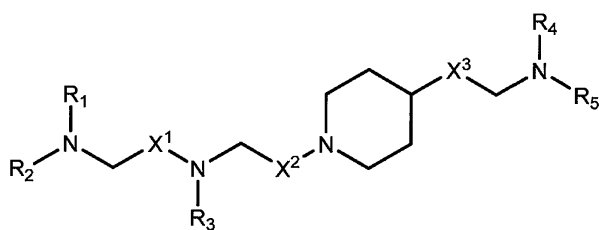
50

【化 5 9】

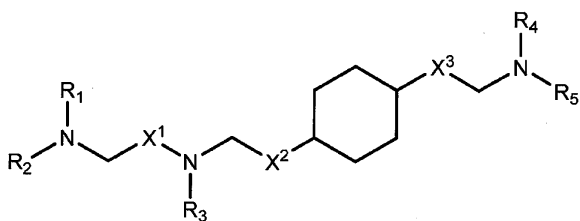


(Y a 1)、

10

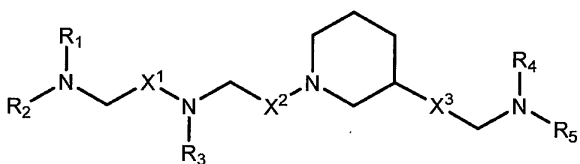


(Y a 2)、

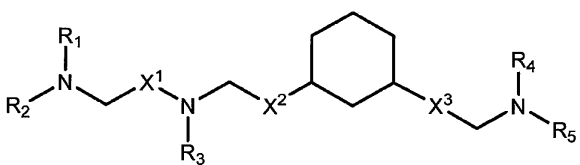


(Y a 3)、

20

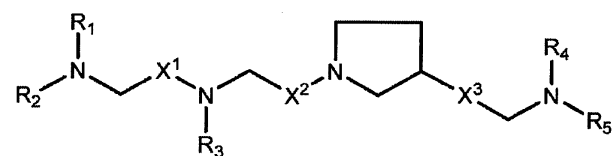


(Y a 4)、



(Y a 5)、もしくは

30



(Y a 6)

40

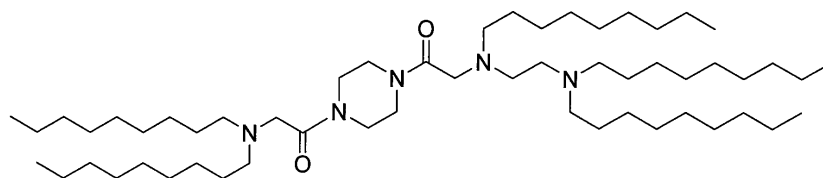
、またはその塩もしくは立体異性体である。

【0083】

ある特定の実施形態では、式 (Y) の化合物は、構造：

50

【化 60】



化合物 (A)

10

のもの、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、該 L N P は、本明細書に記載の P E G 脂質成分、及び化合物 (A) を含む。

【0084】

イオン性アミノ脂質（例えば、式 (X) 及び (Y) の化合物等）のさらなる例は、例えば、2017年3月23日に公開された国際公開第WO2017/049245号、及び国際公開第WO2017/112865号に見出すことができる。これら各々の全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0085】

ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約25～65%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約25～50%で存在する。

20

【0086】

ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約40%以下で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約35%以下で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約30%以下で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約25～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約25～35%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約30～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約35～45%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約40～50%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約45～55%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、または45%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約30%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約40%で存在する。

30

40

【0087】

イオン性アミノ脂質（「カチオン性脂質」とも呼ばれる）の例を本明細書に提供する。イオン性／カチオン性脂質は、一般に、生理的 pH で正または部分正電荷を有し得る脂質である。ある特定の実施形態では、本発明において有用なイオン性アミノ脂質は、2017年3月23日に公開された国際公開第WO2017/049245号、または国際公開第WO2017/112865号に見出すことができる。これら各々の全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0088】

ある特定の実施形態では、カチオン性及び／またはイオン性脂質は、3-（ジドデシルアミノ）-N1,N1,4-トリドデシル-1-ピペラジンエタンアミン（KL10）、

50

N1-〔2-〔ジドデシルアミノ〕エチル〕N1, N4, N4-トリデシル-1, 4-ピペラジンジエタンアミン (KL22)、14, 25-ジトリデシル-15, 18, 21, 24-テトラアザ-オクタトリアコンタン (KL25)、1, 2-ジリノレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DLin-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノメチル-〔1, 3〕-ジオキソラン (DLin-K-DMA)、ヘプタトリアコンタ-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル-4-〔ジメチルアミノ〕ブタノエート (DLin-MC3-DMA)、2, 2-ジリノレイル-4-〔2-ジメチルアミノエチル〕-〔1, 3〕-ジオキソラン (DLin-KC2-DMA)、1, 2-ジオレイルオキシ-N, N-ジメチルアミノプロパン (DODMA)、2-〔{8-〔(3β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ} オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-〔(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ} プロパン-1-アミン (オクチル-CLinDMA)、(2R)-2-〔{8-〔(3β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ} オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-〔(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ} プロパン-1-アミン (オクチル-CLinDMA (2R))、及び (2S)-2-〔{8-〔(3β)-コレスト-5-エン-3-イルオキシ} オクチル} オキシ)-N, N-ジメチル-3-〔(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ} プロパン-1-アミン (オクチル-CLinDMA (2S)) からなる非限定的な群から選択され得る。これらに加えて、カチオン性脂質はまた、環状アミン基を含む脂質であり得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0089】

1つの実施形態では、該カチオン性脂質は、国際公開第WO2012040184号、第WO2011153120号、第WO2011149733号、第WO2011090965号、第WO2011043913号、第WO2011022460号、第WO2012061259号、第WO2012054365号、第WO2012044638号、第WO2010080724号、第WO201021865号、第WO2008103276号、第WO2013086373号及び第WO2013086354号、米国特許第7, 893, 302号、第7, 404, 969号、第8, 283, 333号、及び第8, 466, 122号、ならびに米国特許公開第US20100036115号、第US20120202871号、第US20130064894号、第US20130129785号、第US20130150625号、第US20130178541号及び第US20130225836号に記載のカチオン性脂質が挙げられ得るが、これらに限定されない。これら各々の内容は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0090】

別の実施形態では、該カチオン性脂質は、国際公開第WO2012040184号、第WO2011153120号、第WO2011149733号、第WO2011090965号、第WO2011043913号、第WO2011022460号、第WO2012061259号、第WO2012054365号、第WO2012044638号及び第WO2013116126号ならびに米国特許公開第US20130178541号及び第US20130225836号に記載の式Aから選択され得るが、これらに限定されない。これら各々の内容は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。さらに別の実施形態では、該カチオン性脂質は、国際公開第WO2008103276号の式CLI-CLXXIX、米国特許第7, 893, 302号の式CLI-CLXXIX、米国特許第7, 404, 969号の式CLI-CLXXXXII及び米国特許公開第US20100036115号の式I-VI、米国特許公開第US20130123338号の式Iから選択され得るが、これらに限定されない。これらの各々は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0091】

非限定的な例として、該カチオン性脂質は、(20Z, 23Z)-N, N-ジメチルノナコサ-20, 23-ジエン-10-アミン、(17Z, 20Z)-N, N-ジメチルヘ

10

20

30

40

50

キサコサ-17, 20-ジエン-9-アミン、(1Z, 19Z)-N5N-ジメチルペン
 タコサ-16, 19-ジエン-8-アミン、(13Z, 16Z)-N, N-ジメチルドコ
 サ-13, 16-ジエン-5-アミン、(12Z, 15Z)-N, N-ジメチルヘンイコ
 サ-12, 15-ジエン-4-アミン、(14Z, 17Z)-N, N-ジメチルトリコサ
 -14, 17-ジエン-6-アミン、(15Z, 18Z)-N, N-ジメチルテトラコサ
 -15, 18-ジエン-7-アミン、(18Z, 21Z)-N, N-ジメチルヘプタコサ
 -18, 21-ジエン-10-アミン、(15Z, 18Z)-N, N-ジメチルテトラコ
 サ-15, 18-ジエン-5-アミン、(14Z, 17Z)-N, N-ジメチルトリコサ
 -14, 17-ジエン-4-アミン、(19Z, 22Z)-N, N-ジメチルオクタコサ
 -19, 22-ジエン-9-アミン、(18Z, 21Z)-N, N-ジメチルヘプタコサ
 -18, 21-ジエン-8-アミン、(17Z, 20Z)-N, N-ジメチルヘキサコサ
 -17, 20-ジエン-7-アミン、(16Z, 19Z)-N, N-ジメチルペンタコサ
 -16, 19-ジエン-6-アミン、(22Z, 25Z)-N, N-ジメチルヘントリア
 コンタ-22, 25-ジエン-10-アミン、(21Z, 24Z)-N, N-ジメチルト
 リアコンタ-21, 24-ジエン-9-アミン、(18Z)-N, N-ジメチルヘプタコ
 サ-18-エン-10-アミン、(17Z)-N, N-ジメチルヘキサコサ-17-エン
 -9-アミン、(19Z, 22Z)-N, N-ジメチルオクタコサ-19, 22-ジエン
 -7-アミン、N, N-ジメチルヘプタコサ-10-アミン、(20Z, 23Z)-N
 -エチル-N-メチルノナコサ-20, 23-ジエン-10-アミン、1-[(11Z,
 14Z)-1-ノニルイコサ-11, 14-ジエン-1-イル] ピロリジン、(20Z)
 -N, N-ジメチルヘプタコス-20-エン-10-アミン、(15Z)-N, N-ジメ
 チルエプタコス-15-エン-10-アミン、(14Z)-N, N-ジメチルノナコス
 -14-エン-10-アミン、(17Z)-N, N-ジメチルノナコス-17-エン-10
 -アミン、(24Z)-N, N-ジメチルトリトリアコンタ-24-エン-10-アミン
 、(20Z)-N, N-ジメチルノナコス-20-エン-10-アミン、(22Z)-N
 , N-ジメチルヘントリアコンタ-22-エン-10-アミン、(16Z)-N, N-ジ
 メチルペンタコス-16-エン-8-アミン、(12Z, 15Z)-N, N-ジメチル
 2-ノニルヘンイコス-12, 15-ジエン-1-アミン、(13Z, 16Z)-N, N
 -ジメチル-3-ノニルドコサ-13, 16-ジエン-1-アミン、N, N-ジメチル
 1-[(1S, 2R)-2-オクチルシクロプロピル] エプタデカン-8-アミン、1-
 [(1S, 2R)-2-ヘキシルシクロプロピル]-N, N-ジメチルノナデカン-10
 -アミン、N, N-ジメチル-1-[(1S, 2R)-2-オクチルシクロプロピル] ノ
 ナデカン-10-アミン、N, N-ジメチル-21-[(1S, 2R)-2-オクチルシ
 クロプロピル] ヘンイコサ-10-アミン、N, N-ジメチル-1-[(1S, 2S)
 -2-{ [(1R, 2R)-2-ペンチルシクロプロピル] メチル} シクロプロピル] ノ
 ナデカン-10-アミン、N, N-ジメチル-1-[(1S, 2R)-2-オクチルシク
 ロプロピル] ヘキサデカン-8-アミン、N, N-ジメチル-[(1R, 2S)-2-ウ
 ンデシルシクロプロピル] テトラデカン-5-アミン、N, N-ジメチル-3-{7-[
 (1S, 2R)-2-オクチルシクロプロピル] ヘプチル} ドデカン-1-アミン、1-
 [(1R, 2S)-2-ヘプチルシクロプロピル]-N, N-ジメチルオクタデカン-9
 -アミン、1-[(1S, 2R)-2-デシルシクロプロピル]-N, N-ジメチルペン
 タデカン-6-アミン、N, N-ジメチル-1-[(1S, 2R)-2-オクチルシクロ
 プロピル] ペンタデカン-8-アミン、R-N, N-ジメチル-1-[(9Z, 12Z)
 -オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-3-(オクチルオキシ) プロパン
 -2-アミン、S-N, N-ジメチル-1-[(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12
 -ジエン-1-イルオキシ]-3-(オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、1-{2-
 [(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-1-[(オ
 クチルオキシ) メチル] エチル} ピロリジン、(2S)-N, N-ジメチル-1-[(9
 Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ]-3-[(5Z)-オ
 クタ-5-エン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、1-{2-[(9Z, 12Z

10

20

30

40

50

) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] - 1 - [(オクチルオキシ) メチル] エチル} アゼチジン、(2S) - 1 - (ヘキシルオキシ) - N, N-ジメチル-3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、(2S) - 1 - (ヘプチルオキシ) - N, N-ジメチル-3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、N, N-ジメチル-1 - (ノニルオキシ) - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、N, N-ジメチル-1 - [(9Z) - オクタデカ-9-エン-1-イルオキシ] - 3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、(2S) - N, N-ジメチル-1 - [(6Z, 9Z, 12Z) - オクタデカ-6, 9, 12-トリエン-1-イルオキシ] - 3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、(2S) - 1 - [(11Z, 14Z) - イコサ-11, 14-ジエン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチル-3 - (ペンチルオキシ) プロパン-2-アミン、(2S) - 1 - (ヘキシルオキシ) - 3 - [(11Z, 14Z) - イコサ-11, 14-ジエン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチルプロパン-2-アミン、1 - [(11Z, 14Z) - イコサ-11, 14-ジエン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチル-3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、1 - [(13Z, 16Z) - ドコサ-13, 16-ジエン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチル-3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、(2S) - 1 - [(13Z, 16Z) - ドコサ-13, 16-ジエン-1-イルオキシ] - 3 - (ヘキシルオキシ) - N, N-ジメチルプロパン-2-アミン、(2S) - 1 - [(13Z) - ドコサ-13-エン-1-イルオキシ] - 3 - (ヘキシルオキシ) - N, N-ジメチルプロパン-2-アミン、1 - [(13Z) - ドコサ-13-エン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチル-3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、1 - [(9Z) - ヘキサデカ-9-エン-1-イルオキシ] - N, N-ジメチル-3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、(2R) - N, N-ジメチル-H (1-メチルオクチル) オキシ] - 3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、(2R) - 1 - [(3, 7-ジメチルオクチル) オキシ] - N, N-ジメチル-3 - [(9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イルオキシ] プロパン-2-アミン、N, N-ジメチル-1 - (オクチルオキシ) - 3 - ({8 - [(1S, 2S) - 2 - {[(1R, 2R) - 2-ペンチルシクロプロピル] メチル} シクロプロピル] オクチル} オキシ) プロパン-2-アミン、N, N-ジメチル-1 - {[8 - (2-オクチルシクロプロピル) オクチル] オキシ} - 3 - (オクチルオキシ) プロパン-2-アミン、及び(11E, 20Z, 23Z) - N, N-ジメチルノナコサ-11, 20, 2-トリエン-10-アミン、ならびにそれらの医薬的に許容される塩及び立体異性体から選択され得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0092】

1つの実施形態では、該脂質は、切断可能な脂質、例えば、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012170889号に記載のものでよい。別の実施形態では、該脂質は、カチオン性脂質、例えば、これらに限定されないが、参照することによりその内容が全体として本明細書に組み込まれる米国特許出願第US20130064894号の式(I)でよい。1つの実施形態では、該カチオン性脂質は、当技術分野で既知の方法及び／または、その各々の内容が、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際公開第WO2013086354号に記載の方法によって合成され得る。別の実施形態では、該カチオン性脂質は、トリアルキルカチオン性脂質であり得る。トリアルキルカチオン性脂質の非限定的な例、ならびに該トリアルキルカチオン性脂質を作製及び使用する方法は、国際特許公開第WO2013126803号に記載されており、その内容は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。

【0093】

いくつかの実施形態では、LNPは、脂質KL52（参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国出願公開第2012/0295832号に開示のアミノ脂質）を含む。LNP投与の活性及び／または安全性（ALT／AST、白血球数及びサイトカ

イン誘導のうちの1つ以上を調べることによって測定される)は、かかる脂質を組み込むことによって改善される可能性がある。KL52を含むLNPは、静脈内に及び／または1回以上投与され得る。いくつかの実施形態では、KL52を含むLNPの投与により、MC3を含むLNPと比較して、同等のまたは改善されたmRNA及び／またはタンパク質の発現がもたらされる。

【0094】

非限定的な例として、該LNPは、カチオン性ペプチドまたはポリペプチド、例えば、これらに限定されないが、ポリリジン、ポリオルニチン及び／またはポリアルギニン、ならびに各々が参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際公開第WO2012013326号または米国特許公開第US20130142818号に記載のカチオン性ペプチドが挙げられ得る。

【0095】

他のLNP成分

PEG脂質及び／またはイオン性アミノ脂質に加えて、本明細書に記載のLNPは、さらに、1つ以上のさらなる脂質成分を含み得る。

【0096】

ある特定の実施形態では、該LNPは、さらにヘルパー脂質を含む。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約10～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約10～20%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約15～25%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約20～30%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約25～35%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約30～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該イオン性アミノ脂質は、他の脂質に対してモル比約15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、または35%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約10%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約20%で存在する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、他の脂質に対してモル比約30%で存在する。

【0097】

ヘルパー脂質の例を本明細書に提供する。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、リン脂質である。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、DSPCまたはその類似体である。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、DSPCである。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、DOPEである。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、オレイン酸またはその類似体である。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、オレイン酸である。

【0098】

本発明において有用なヘルパー脂質としては、中性及び／または非カチオン性脂質（例えば、生理的pHで中性または非カチオン性脂質である脂質）が挙げられる。ヘルパー脂質は、「非カチオン性」脂質とも呼ばれ得る。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、リン脂質である。

【0099】

本発明において有用なヘルパー脂質の例を含む他の実施形態については、その全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる2017年6月15日に公開された国際公開第WO2017/099823号を参照されたい。

【0100】

本明細書で定義されるリン脂質は、リン酸基を含む任意の脂質である。リン脂質は、非カチオン性脂質のサブセットである。ナノ粒子組成物の脂質成分は、1つ以上のリン脂質、例えば、1つ以上の（ポリ）不飽和脂質を含み得る。リン脂質は、1つ以上の脂質二重

10

20

30

40

50

層に集合し得る。一般に、リン脂質は、リン脂質部分及び1つ以上の脂肪酸部分を含み得る。リン脂質部分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、2-リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アルファ-リノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸からなる非限定的な群から選択され得る。分岐、酸化、環化、及びアルキンを含む修飾及び置換を有する天然種を含めた非天然種もまた企図される。例えば、リン脂質は、1つ以上のアルキン（例えば、1つ以上の二重結合が三重結合で置き換えられているアルケニル基）で官能化または架橋され得る。適切な反応条件下で、アルキン基は、アジドへの曝露時に銅触媒による付加環化を受ける可能性がある。かかる反応は、ナノ粒子組成物の脂質二重層を機能化して膜透過または細胞認識を促進するのに、またはナノ粒子組成物を標的化もしくは画像化部分（例えば、色素）等の有用な成分に結合するのに有用であり得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0101】

該組成物及び方法において有用なヘルパー脂質、特にリン脂質は、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (D LPC)、1, 2-ジミリストイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DP PC)、1, 2-ジウンデカノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオ-オクタデセニル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 ジエテル PC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (OChem s PC)、1-ヘキサデシル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 L y s o PC)、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME16.0 PE)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-*r a c*-(1-グリセロール)ナトリウム塩 (DOPG)、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、DSPCを含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、DOPEを含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、DSPC及びDOPEを両方含む。

【0102】

ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、脂肪酸である。該脂肪酸は、飽和でも不飽和でもよい。不飽和脂肪酸の例としては、ミリストレイン酸、パルミツール酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、アルファ-リノエライジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、ドコサヘキサン酸、またはそれらの任意のシス/トランス二重結合異性体が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、該脂質は、オレイン酸である。ある特定の実施形態では、該脂質は、オレイン酸の異性体である（例えば、その二重結合は、オレイン酸と比較して脂肪族鎖に沿った異なる位置にある）。ある特定の実施形態では、該脂質は、オレイン酸の類似体である（例えば、その脂肪族鎖は、オレイン酸の脂肪族鎖よりも1~1

0炭素長い、または1～10炭素短い)。飽和脂肪酸の例としては、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、及びセロチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、オレイン酸類似体は、オレイン酸のカルボン酸部分が異なる基で置き換えられている化合物である。

【0103】

ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、脂肪酸のグリシン誘導体(例えば、N-パリティルグリシン(*palitoylglycine*)またはN-オレオグリシン)である。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、グリセロ脂質(例えば、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド)である。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、モノグリセリドである。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、ジグリセリドである。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、トリグリセリドである。ある特定の実施形態では、該ヘルパー脂質は、糖部分(例えば、単糖、二糖、多糖)を含む。

【0104】

ある特定の実施形態では、該LNPは、さらに構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約30～50%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約30～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約35～45%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約40～50%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約30～35%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約35～40%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約40～45%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約45～50%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約35%、35.5%、36%、36.5%、37%、37.5%、38%、38.5%、39%、39.5%、40%、40.5%、41%、41.5%、または42%で存在する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、他の脂質に対してモル比約38.5%で存在する。

【0105】

構造脂質の例を本明細書に提供する。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、ステロールである。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、コレステロールである。

【0106】

本発明において有用な構造脂質の非限定的な例を本明細書に提供する。該脂質ナノ粒子に構造脂質を組み込むことで、粒子内の他の脂質の凝集の軽減が促される可能性がある。構造脂質は、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソル酸、アルファートコフェロール、ホパノイド、フィトステロール、ステロイド、及びそれらの混合物からなる群から選択することができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、該構造脂質は、ステロールである。本明細書で定義される通り、「ステロール」は、ステロイドアルコールからなるステロイドの亜群である。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、ステロイドである。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、コレステロールである。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、コレステロールの類似体である。ある特定の実施形態では、該構造脂質は、アルファートコフェロールである。

【0107】

本発明において有用なヘルパー脂質及び構造脂質の例を含む他の実施形態については、その全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる2017年6月15日に公開された国際公開第WO2017/099823号を参照されたい。

【0108】

ある特定の実施形態では、該LNPは、本明細書に提供するPEG脂質成分、イオン性

アミノ脂質、ヘルパー脂質、及び構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、25～65%のイオン性アミノ脂質、約0.15～15%の本明細書に提供する P E G 脂質、約30～50%の構造脂質、及び約10～40%のヘルパー脂質を含む。

【0109】

本開示に適用可能な多くの他の脂質及び L N P 成分は、例えば、2017年6月15日に公開された国際公開第 W O 2 0 1 7 / 0 9 9 8 2 3 号に見出すことができ、その全内容は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0110】

治療薬の送達方法

同様に本明細書に提供するのは、1つ以上の治療薬を対象に送達するための方法であり、該方法は、該対象に対して、本明細書に記載の L N P を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該 L N P は、該目的の1つ以上の治療薬をカプセル化する。

【0111】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の L N P は、クリアランスの影響を受けにくい場合があり、ひいては、インビボ半減期が長い場合がある。これは、特に、該組成物が慢性的な投与を含めた反復投与を目的としている場合であり、さらにより具体的には、かかる反復投与が数日または数週間以内に行われる場合である。重要なことには、これらの組成物は、観察される加速血中クリアランス (A B C) 現象の影響を受けにくい、またはこれを完全に回避する。 A B C は、ある特定の外的に投与された薬剤が、2回目及びそれ以降の投与後に血中から急速に除去される現象である。本現象は、1つには、脂質付加された薬剤、リポソーム、または他の脂質系送達媒体、及び脂質でカプセル化された薬剤を含むがこれらに限定されない、様々な脂質含有組成物で観察されている。 A B C に対するこの耐性により、これらの化合物及び組成物は、数日または1～2週間を含めた短期間内の反復使用等の、インビボでの反復使用に特に適したものになる。この安定性の向上及び／または半減期の延長は、1つには、これらの組成物が、 B 1 a 及び／または B 1 b 細胞及び／または従来の B 細胞、 p D C 、及び／または血小板を活性化できないことによる。 B 1 a 細胞は通常、血中 I g M の形で天然抗体を分泌する役割を果たす。 I g M は多反応性であり、これは、様々な抗原に結合することができることを意味するが、各々に対する親和性は比較的低い。

【0112】

インビボ投与された脂質ナノ粒子等の一部の脂質付加された薬剤または脂質含有製剤は、 A B C を誘発し、 A B C の対象となることが分かった。また、 L N P の初回用量の投与後に、自然免疫応答の生成に関与する1つ以上の細胞（本明細書ではセンサーと呼ばれる）がかかる薬剤に結合し、活性化され、その後、 A B C 及び毒性を促進する免疫因子（本明細書ではエフェクターと呼ばれる）のカスケードを開始することも分かった。例えば、 B 1 a 及び B 1 b 細胞は、 L N P に結合し、活性化され（単独で、または他のセンサー、例えば p D C 及び／またはエフェクター、例えば I L 6 の存在下）、 L N P に結合する天然の I g M を分泌する。対象における既存の天然の I g M もまた L N P を認識してこれに結合し、それによって補体結合を誘発する可能性がある。初回用量の投与後、天然の I g M の産生は、該 L N P の投与から1～2時間以内に始まる。通常、約2～3週間までに、該天然の I g M は、 I g M の自然の半減期により、その系から除去される。天然の I g G は、 L N P の投与後約96時間から産生される。ナイーブな設定で投与された場合、該薬剤は、 B 1 a 細胞もしくは B 1 b 細胞または天然の I g G の活性化後に産生される天然の I g M によって比較的妨げられずにその生物学的効果を発揮することができる。天然の I g M 及び天然の I g G は非特異的であるため、抗 P E G I g M 及び抗 P E G I g G とは異なる。

【0113】

A B C に関連するメカニズムのさらなる詳細については、2017年6月15日に公開された国際公開第 W O 2 0 1 7 / 0 9 9 8 2 3 号を参照されたい。その全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0114】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のLNPは、既存のLNP製剤と比較して、加速血中クリアランス(ABC)に対する感受性が低い。本明細書に記載の通り、本開示は、ある特定の実施形態では、ABCを促進しない化合物及び組成物を提供する。これらは、さらに、B1a及び／またはB1b細胞、血小板、及び／またはpDCを活性化することができないとして、ならびに任意に従来のB細胞も活性化することができないとして特徴づけられ得る。これらの脂質ナノ粒子は、特に、反復投与を必要とする用途、特に、短期間に(例えば、1～2週間以内に)行われる反復投与に望ましい。これは、例えば、該薬剤が、規則的な短い間隔で対象に投与される核酸ベースの治療薬の場合である。

【0115】

本明細書に提供するLNPは、いくつかの例では、CD5(+)媒介免疫応答を引き起こさない可能性がある。本明細書で使用される、CD5(+)媒介免疫応答とは、B1a及び／またはB1b細胞によって媒介される免疫応答である。かかる応答としては、ABC応答、急性期反応、天然のIgM及び／またはIgGの誘導等が挙げられ得る。

【0116】

本明細書に提供するLNPは、いくつかの例では、CD19(+)媒介免疫応答を引き起こさない可能性がある。本明細書で使用される、CD19(+)媒介免疫応答とは、従来のCD19(+)、CD5(-)B細胞によって媒介される免疫応答である。かかる応答としては、IgMの誘導、IgGの誘導、メモリーB細胞の誘導、ABC応答、タンパク質がLNP内にカプセル化され得る抗タンパク質反応等を含めた抗薬物抗体(ADA)反応が挙げられ得る。

【0117】

B1a細胞は、自然免疫に関与するB細胞のサブセットである。これらの細胞は、血中IgMの原料であり、天然の抗体または天然の血清抗体と呼ばれる。天然のIgM抗体は、多くの抗原に対する親和性が弱いという特徴があるため、複数の抗原に結合するそれらの能力を示す「多特異性」または「多反応性」と呼ばれる。B1a細胞は、IgGを産生することができない。さらに、それらはメモリー細胞に発達しないため、適応免疫応答に寄与しない。しかしながら、それらは、活性化後にIgMを分泌することができる。分泌されたIgMは、通常、約2～3週間で除去され、その時点で該免疫系は、すでに投与された抗原に対して比較的ナイーブになる。この期間の後(例えば、最初の曝露から約3週間後)に同じ抗原が提示された場合、該抗原は、急速には除去されない。しかしながら、重要なことには、該抗原がその期間内(例えば、2週間以内、1週間以内、または数日以内等)に提示された場合、該抗原は急速に除去される。この連続投与間の先延ばしが、ある特定の脂質含有治療薬または診断薬の使用に適さなくしている。

【0118】

ヒトでは、B1a細胞は、CD19(+)、CD20(+)、CD27(+)、CD43(+)、CD70(-)、及びCD5(+)である。マウスでは、B1a細胞は、CD19(+)、CD5(+)、及びCD45B細胞アイソフォームB220(+)である。通常、B1a細胞を他の従来のB細胞と区別するのはCD5の発現である。B1a細胞は、高レベルのCD5を発現する場合があります。これを基にして、低レベルまたは検出できないレベルのCD5を発現するB-1b細胞等の他のB-1細胞と区別され得る。CD5は、汎T細胞表面糖タンパク質である。B1a細胞は、脂肪酸トランスロカーゼとしても知られるCD36も発現する。CD36は、クラスBスカベンジャー受容体ファミリーの成員である。CD36は、酸化低密度リポタンパク質、天然リポタンパク質、酸化リン脂質、及び長鎖脂肪酸を含めた多くのリガンドに結合することができる。

【0119】

B1b細胞は、自然免疫に関与するB細胞の別のサブセットである。これらの細胞は、血中の天然のIgMの別の原料である。PSを含めたいくつかの抗原は、B1bの活性化を通してT細胞とは無関係の免疫を誘導することが可能である。CD27は、通常、抗原活性化に応答してB1b細胞で上方制御される。B1a細胞と同様、B1b細胞は、通常

10

20

30

40

50

、脾臓や腹腔等の特定の体の部位にあり、血中にはごく少量である。該 B 1 b が分泌した天然の I g M は通常、約 2 ～ 3 週間で除去され、その時点で該免疫系は、すでに投与された抗原に対して比較的ナイーブになる。この期間の後（例えば、最初の曝露から約 3 週間後）に同じ抗原が提示された場合、該抗原は、急速には除去されない。しかしながら、重要なことには、該抗原がその期間内（例えば、2 週間以内、1 週間以内、または数日以内等）に提示された場合、該抗原は急速に除去される。この連続投与間の先延ばしが、ある特定の脂質含有治療薬または診断薬を使用に適さなくしている。

【0120】

いくつかの実施形態では、B 1 a 及び／または B 1 b 細胞の活性化を遮断することが望ましい。B 1 a 及び／または B 1 b 細胞の活性化を遮断するための 1 つの方法は、脂質ナノ粒子のどの成分が B 細胞の活性化を促進するかを特定し、それらの成分を中和することを含む。本明細書では、少なくとも P E G 及びホスファチジルコリン（P C）が、B 1 a 及び B 1 b 細胞の他の細胞との相互作用及び／または活性化に寄与することが分かった。P E G は、B 1 細胞及び血小板の間の凝集の促進に関与する可能性があり、これが活性化につながり得る。P C（L N P のヘルパー脂質）もまた、おそらく B 細胞表面の C D 3 6 受容体との相互作用を介した B 1 細胞の活性化に関与している。多くの粒子が P E G - 脂質代替物を有し、P E G レス、及び／または P C 置換脂質（例えば、オレイン酸またはその類似体）が設計及び試験されている。本明細書に記載の通り、本明細書に提供する P E G 脂質を利用することは、L N P による天然の I g M の産生及び／または B 細胞の活性化を減少させることによる A B C の防止に有用である。従って、本発明は、B 細胞の誘因を排除する設計の結果として、A B C が減少した L N P を包含する。

【0121】

B 1 a 及び／または B 1 b 細胞の活性化を遮断する別の方法は、L N P が誘導する免疫応答を阻害する薬剤の使用を含む。これらのタイプの薬剤を以下に詳細に論じる。いくつかの実施形態では、これらの薬剤は、B 1 a / B 1 b 細胞と該 L N P または血小板または p D C 間の相互作用を遮断する。例えば、該薬剤は、該相互作用を物理的に遮断する抗体または他の結合剤であり得る。この例は、C D 3 6 または C D 6 に結合する抗体である。該薬剤は、活性化後または活性化前に B 1 a / B 1 b 細胞のシグナル伝達を防止または無効にする化合物でもあり得る。例えば、B 細胞と L N P または他の免疫細胞との相互作用の結果である B 1 a / B 1 b シグナル伝達カスケードにおける 1 つ以上の成分を遮断することが可能である。他の実施形態では、該薬剤は、活性化後の B 1 a / B 1 b 細胞によって産生される 1 つ以上のエフェクターに作用し得る。これらのエフェクターとしては、例えば、天然の I g M 及びサイトカインが挙げられる。

【0122】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の複数の P E G 脂質を含む L N P は、既存の L N P 製剤と比較して、B 細胞（例えば、B 1 a、B 1 b 細胞）の結合及び／または活性化が低い。

【0123】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の複数の P E G 脂質を含む L N P は、既存の L N P 製剤と比較して、I g M 結合が低い。

【0124】

いくつかの例では、1 つ以上の治療薬を送達するための方法は、
（i）薬剤の初回用量を対象に投与すること、
（i i）該薬剤の 2 回目以降の用量を該対象に投与することであるととも、該 2 回目以降の投与を、初回または前回の投与から 2 週間以内に施すこと、及び
（i i i）ステップ（i i）を 1 回以上繰り返すことを含み得る。
ある特定の実施形態では、該薬剤は、A B C を促進しない L N P とともに製剤化される。

【0125】

対象に薬剤を送達するための別の方法は、
（i）薬剤の初回用量を対象に投与すること、

10

20

30

40

50

(i i) 該薬剤の 2 回目以降の用量を該対象に投与することであるとともに、該 2 回目以降の投与を、初回または前回の投与から 2 週間以内に施すこと、及び

(i i i) ステップ (i i) を 1 回以上繰り返すことを含み、

ここで、2 回目及びそれ以降の投与後の該薬剤の半減期は、初回投与後の該薬剤の半減期の少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれ以上である。

【 0 1 2 6 】

対象に薬剤を送達するためのさらに別の方法は、

(i) 薬剤の初回用量を対象に投与すること、

(i i) 該薬剤の 2 回目以降の用量を該対象に投与することであるとともに、該 2 回目以降の投与を、初回または前回の投与から 2 週間以内に施すこと、及び

(i i i) ステップ (i i) を 1 回以上繰り返すことを含み、

ここで、2 回目及びそれ以降の投与後の該薬剤の活性または血中濃度は、初回投与後の該薬剤の活性または血中濃度の少なくとも 50 %、60 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 % またはそれ以上である。

【 0 1 2 7 】

2 回目以降の投与は、初回または前回の投与から 1 週間以内、または 6 日以内、または 5 日以内、または 4 日以内、または 3 日以内、または 2 日以内、または 1 日以内に投与され得る。薬剤は、2 回以上、3 回以上、4 回以上等投与され得る。薬剤の投与は、従って、1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回、またはそれ以上繰り返してもよい。該薬剤は、その意図された目的に応じて、慢性的または急性的に投与され得る。

【 0 1 2 8 】

生物活性剤の 2 回目及びそれ以降の投与は、該 2 回目以降の投与後、少なくとも 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、または 7 日間、初回投与の活性の少なくとも 50 % の活性、または初回投与の少なくとも 60 %、または初回投与の少なくとも 70 %、または初回投与の少なくとも 75 %、または初回投与の少なくとも 80 %、または初回投与の少なくとも 85 %、または初回投与の少なくとも 90 %、または初回投与の少なくとも 95 %、またはそれ以上を維持し得る。

【 0 1 2 9 】

本明細書に記載の方法のいずれかにおける初回投与と 2 回目の投与の間隔は、2 週間以内、例えば、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 日未満であり得る。いくつかの例では、該対象は、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて、1 日 1 回、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または 21 日に 1 回投与される。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【 0 1 3 0 】

該生物活性剤が mRNA (治療用 mRNA またはワクチン抗原をコードする mRNA) である場合、該 mRNA をカプセル化する LNP の ABC を低減する方法は、初回用量、及び／または 2 回目の用量 (ならびに後続の用量) に、少量の LNP を使用して行うことができる。該低用量は、0.3 mg / kg 以下、例えば、0.2 mg / kg、または 0.1 mg / kg であり得る。いくつかの例では、初回用量、2 回目の用量、またはその両方は、0.1 ~ 0.3 mg / kg に及ぶ。

【 0 1 3 1 】

同様に本明細書に提供するのは、特に、該生物活性剤が治療薬である場合に、該生物活性剤から恩恵を受ける状態を有するまたは有するリスクのある対象の治療方法である。代替的に、方法は、対象の診断方法であってもよく、その場合、該生物活性剤は、診断薬である。

【 0 1 3 2 】

LNP 製剤及び特性

本明細書に記載の脂質ナノ粒子（LNP）の形成は、当技術分野で既知の任意の方法によって達成され得る。例えば、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国公開第2012/0178702号に記載の通り。脂質ナノ粒子組成物及びそれらの作製方法の非限定的な例は、例えば、Semple et al. (2010) Nat. Biotechnol. 28:172-176、Jayarama et al. (2012), Angew. Chem. Int. Ed., 51:8529-8533、及びMaier et al. (2013) Molecular Therapy 21, 1570-1578（これらの各々の内容は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0133】

1つの実施形態では、該LNP製剤は、各々の内容が参照することにより全体として本明細書に組み込まれる国際公開第WO2011/127255号またはWO2008/103276号に記載の方法によって製剤化され得る。非限定的な例として、WO2011/127255及び／またはWO2008/103276に記載のLNP製剤。これらの各々は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる。1つの実施形態では、本明細書に記載のLNP製剤は、ポリカチオン性組成物を含み得る。非限定的な例として、該ポリカチオン性組成物は、参照することによりその内容が全体として本明細書に組み込まれる米国特許公開第US20050222064号の式1～60から選択され得る。

【0134】

1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、その各々が参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許公開第US2013/0156845号、及び国際公開第WO2013/093648号または第WO2012/024526号に記載の方法によって製剤化され得る。

【0135】

本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許公開第US20130164400号に記載のシステム及び／または方法により、無菌環境で作製され得る。

【0136】

1つの実施形態では、該LNP製剤は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国特許第8,492,359号に記載の核酸脂質粒子等のナノ粒子に製剤化され得る。

【0137】

ナノ粒子組成物は、任意に、1つ以上のコーティングを含み得る。例えば、ナノ粒子組成物は、コーティングを有するカプセル、フィルム、または錠剤に製剤化され得る。本明細書に記載の組成物を含むカプセル、フィルム、または錠剤は、任意の有用なサイズ、引張強度、硬度、または密度を有し得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、かかるLNPは、マイクロ流体ミキサーを含む方法を使用して合成される。例示的なマイクロ流体ミキサーとしては、Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria) 製のものが挙げられるがこれらに限定されないスリットインターデジタルマイクロミキサー及び／またはスタガードヘリンボーンマイクロミキサー (SHM) (Zhigaltsev, I. V. et al., Bottom-up design and synthesis of limit size lipid nanoparticle systems with aqueous and triglyceride cores using millisecond microfluidic mixingが公開されている (Langmuir. 2012. 28:3633-40、Belliveau, N. M. et al., Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA. Molecular Therapy-Nucle

10

20

30

40

50

ic Acids. 2012. 1:e37、Chen, D. et al., Rapid discovery of potent siRNA-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation. J Am Chem Soc. 2012. 134(16):6948-51、これらの各々は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる)が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0139】

いくつかの実施形態では、SHMを含むLNPの生成方法は、さらに、少なくとも2つの投入された流れを混合することを含み、ここでは、混合は、微細構造が誘導するカオス的移流(MICA)によって生じる。本方法によれば、流体の流れは、ヘリンボーンパターンに存在する流路を介して流れ、これが旋回流を引き起こし、互いの周りに流体を保持する。本方法は、流体混合用の表面を含むこともあり、該表面は、流体の循環の間に向きを変える。SHMを用いたLNPの生成方法としては、各々が参照することにより全体として本明細書に組み込まれる米国出願公開第2004/0262223号及び第2012/0276209号に開示のものが挙げられる。

【0140】

1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、マイクロミキサー、例えば、限定されないが、Institut fur Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz Germany製Slit Interdigital Microstructured Mixer(SIMM-V2)またはStandard Slit Interdigital Micro Mixer(SSIMM)またはCaterpillar(CPMM)またはImpinging-jet(IJMM)を用いて製剤化され得る。

【0141】

1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、マイクロ流体技術を用いて創出される(Whitesides, George M. The Origins and the Future of Microfluidics. Nature, 2006 442:368-373、及びAbraham et al. Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295:647-651参照、これらの各々は、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる)。非限定的な例として、制御されたマイクロ流体製剤化は、低レイノルズ数でマイクロ流路内の定常圧力駆動流の流れを混合するための受動的 method を含む(例えば、Abraham et al. Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295:647-651参照、参照することにより全体として本明細書に組み込まれる)。

【0142】

1つの実施形態では、本発明のmRNAは、Harvard Apparatus(Holliston, MA)またはDolomite Microfluidics(Royston, UK)製のもの等であるがこれらに限定されないマイクロミキサーチップを用いて創出される脂質ナノ粒子に製剤化され得る。マイクロミキサーチップは、分割及び再結合機構による2つ以上の流体の流れの急速混合に使用され得る。

【0143】

1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、直径約10~約100nm、例えば、これらに限定されないが、約10~約20nm、約10~約30nm、約10~約40nm、約10~約50nm、約10~約60nm、約10~約70nm、約10~約80nm、約10~約90nm、約20~約30nm、約20~約40nm、約20~約50nm、約20~約60nm、約20~約70nm、約20~約80nm、約20~約90nm、約20~約100nm、約30~約40nm、約30~約50nm、約30~約60nm、約30~約70nm、約30~約80nm、約30~約90nm、約30~約100nm、約40~約50nm、約40~約60nm、約40~約70nm、約40~約80nm、約40~約90nm、約40~約100nm、約50~約60nm、約50~約70nm

m、約50～約80nm、約50～約90nm、約50～約100nm、約60～約70nm、約60～約80nm、約60～約90nm、約60～約100nm、約70～約80nm、約70～約90nm、約70～約100nm、約80～約90nm、約80～約100nm及び／または約90～約100nmを有し得る。1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、直径約10～500nmを有し得る。1つの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、直径100nm超、150nm超、200nm超、250nm超、300nm超、350nm超、400nm超、450nm超、500nm超、550nm超、600nm超、650nm超、700nm超、750nm超、800nm超、850nm超、900nm超、950nm超または1000nm超を有し得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子（例えば、脂質ナノ粒子）は、平均径10～500nm、20～400nm、30～300nm、または40～200nmを有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子（例えば、脂質ナノ粒子）は、平均径50～150nm、50～200nm、80～100nm、または80～200nmを有する。

【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、直径0.1μm未満から100nmまで、例えば、限定されないが、0.1μm未満、1.0μm未満、5μm未満、10μm未満、15μm未満、20μm未満、25μm未満、30μm未満、35μm未満、40μm未満、50μm未満、55μm未満、60μm未満、65μm未満、70μm未満、75μm未満、80μm未満、85μm未満、90μm未満、95μm未満、100μm未満、125μm未満、150μm未満、175μm未満、200μm未満、225μm未満、250μm未満、275μm未満、300μm未満、325μm未満、350μm未満、375μm未満、400μm未満、425μm未満、450μm未満、475μm未満、500μm未満、525μm未満、550μm未満、575μm未満、600μm未満、625μm未満、650μm未満、675μm未満、700μm未満、725μm未満、750μm未満、775μm未満、800μm未満、825μm未満、850μm未満、875μm未満、900μm未満、925μm未満、950μm未満、975μmを有し得る。

20

【0146】

別の実施形態では、LNPは、直径約1nm～約100nm、約1nm～約10nm、約1nm～約20nm、約1nm～約30nm、約1nm～約40nm、約1nm～約50nm、約1nm～約60nm、約1nm～約70nm、約1nm～約80nm、約1nm～約90nm、約5nm～約100nm、約5nm～約10nm、約5nm～約20nm、約5nm～約30nm、約5nm～約40nm、約5nm～約50nm、約5nm～約60nm、約5nm～約70nm、約5nm～約80nm、約5nm～約90nm、約10～約50nm、約20～約50nm、約30～約50nm、約40～約50nm、約20～約60nm、約30～約60nm、約40～約60nm、約20～約70nm、約30～約70nm、約40～約70nm、約50～約70nm、約60～約70nm、約20～約80nm、約30～約80nm、約40～約80nm、約50～約80nm、約60～約80nm、約20～約90nm、約30～約90nm、約40～約90nm、約50～約90nm、約60～約90nm及び／または約70～約90nmを有し得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

30

40

【0147】

ナノ粒子組成物は、比較的均一であり得る。多分散性指数を使用して、ナノ粒子組成物の均一性、例えば、該ナノ粒子組成物の粒度分布を示してもよい。小さい（例えば、0.3未満の）多分散性指数は、通常、狭い粒度分布を示す。ナノ粒子組成物は、多分散性指数約0～約0.25、例えば、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0

50

． 2 2、 0． 2 3、 0． 2 4、 または 0． 2 5 を有し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の多分散性指数は、約 0． 1 0 ～ 約 0． 2 0 であり得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【 0 1 4 8 】

ナノ粒子組成物のゼータ電位を使用して、該組成物の運動電位を示してもよい。例えば、ゼータ電位は、ナノ粒子組成物の表面電荷を表し得る。比較的低い正または負の電荷を有するナノ粒子組成物が一般に望ましく、より高い電荷を有する種は、細胞、組織、及び体内の他の要素と不必要に相互作用する可能性がある。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物のゼータ電位は、約 -10 mV ～ 約 $+20\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～ 約 $+15\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～ 約 $+10\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～ 約 $+5\text{ mV}$ 、約 -10 mV ～ 約 0 mV 、約 -10 mV ～ 約 -5 mV 、約 -5 mV ～ 約 $+20\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～ 約 $+15\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～ 約 $+10\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～ 約 $+5\text{ mV}$ 、約 -5 mV ～ 約 0 mV 、約 0 mV ～ 約 $+20\text{ mV}$ 、約 0 mV ～ 約 $+15\text{ mV}$ 、約 0 mV ～ 約 $+10\text{ mV}$ 、約 0 mV ～ 約 $+5\text{ mV}$ 、約 $+5\text{ mV}$ ～ 約 $+20\text{ mV}$ 、約 $+5\text{ mV}$ ～ 約 $+15\text{ mV}$ 、または約 $+5\text{ mV}$ ～ 約 $+10\text{ mV}$ であり得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【 0 1 4 9 】

治療薬のカプセル化効率は、調製後にナノ粒子組成物にカプセル化されたまたはこれと会合した治療薬の量を最初に提供された量と比較して表す。カプセル化効率は、高い（例えば、100%に近い）ことが望ましい。カプセル化効率は、例えば、該ナノ粒子組成物を含む溶液における該治療薬の量を、1つ以上の有機溶媒または界面活性剤での該ナノ粒子組成物の破壊前後で比較することによって測定され得る。蛍光を使用して、溶液中の遊離の治療薬（例えば、核酸）の量が測定され得る。本明細書に記載のナノ粒子組成物の場合、治療薬のカプセル化効率は、少なくとも50%、例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%であり得る。いくつかの実施形態では、該カプセル化効率は、少なくとも80%であり得る。ある特定の実施形態では、該カプセル化効率は、少なくとも90%であり得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、ポリダイバーシティ（polydiversity）値 0． 4 未満を有する。いくつかの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、中性 pH で正味の中性電荷を有する。いくつかの実施形態では、該脂質ナノ粒子は、平均径 50 ～ 200 nm を有する。

【 0 1 5 1 】

脂質ナノ粒子製剤の特性は、該カチオン性脂質成分の選択、該カチオン性脂質の飽和度、該非カチオン性脂質成分の選択、該非カチオン性脂質の飽和度、該構造脂質成分の選択、該 PEG 化の性質、すべての成分の比及びサイズ等の生物物理パラメータが挙げられるがこれらに限定されない要因の影響を受け得る。PEG 脂質成分の純度もまた、LNP の特性及び性能にとって重要である。

【 0 1 5 2 】

ある特定の実施形態では、脂質ナノ粒子（LNP）がリン脂質を含み、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、または核酸をカプセル化する場合、該 LNP は、N/P 比を有する。「N/P 比」とは、ナノ粒子中の正電荷を有するポリマーアミン（例えば、リン脂質上のホスファチジルコリン基からの窒素）（「N」）と、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、または核酸剤中のリン酸基（「P」）との比を指す。LNP の N/P 比は、その正味の表面電荷、サイズ、安定性、インビボ活性等の多くの特性に影響を与え得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の LNP は、N/P 比 1． 0 及び 10． 0 を含めた 1． 0 ～ 10． 0 を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の LNP は、N/P 比 約 1． 0、1． 5、2． 0、2． 5、3． 0、3． 5、4． 0、4． 5、5． 0、5． 5、6． 0、6． 5、7． 0、7． 5、8． 0、8． 5、9． 0、9． 5、または

10.0を有する。ある特定の実施形態では、該N/P比は、1.0及び5.0を含めた1.0～5.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、2.0及び5.0を含めた2.0～5.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、2.0及び4.0を含めた2.0～4.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、約2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、または4.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、2.5及び3.5を含めた2.5～3.5である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、約2.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、約3.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、約4.0である。ある特定の実施形態では、該N/P比は、約5.0である。

10

【0153】

薬剤及び治療薬

本開示は、様々な薬剤を対象に送達するため、本明細書に提供するLNP及び／または本明細書に提供する様々な併用療法が使用され得ることを企図している。かかる薬剤は、通常、生物活性剤である。生物活性剤は、インビボで効果を発揮する薬剤、好ましくは、例えば、望ましい免疫調節、免疫刺激、免疫阻害、殺細胞、細胞保存、改変された遺伝子発現、タンパク質置換等の有益な効果を発揮する薬剤である。生物活性剤としては、予防薬、治療薬、及び診断薬が挙げられるが、これらに限定されない。生物活性剤としては、免疫調節剤、例えば、免疫賦活剤または免疫抑制剤、抗原、抗体及び抗体断片、例えば、抗原結合抗体断片、アジュバント、サイトカイン、例えば、インターロイキン、抗細菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、抗がん剤、抗炎症剤等が挙げられる。

20

【0154】

かかる薬剤は、限定されないが、核酸、タンパク質またはペプチド、小有機化合物、炭水化物及び／または多糖類等であり得る。それらは、細胞、特に、かかる核酸もしくはタンパク質が欠損している、またはかかる核酸もしくはタンパク質の変異型を有する細胞において、核酸及び／またはタンパク質を発現するために使用され得る。それらは、細胞または生物に固有ではない核酸またはタンパク質を導入及び発現するために使用される場合があり、例えば、免疫付与またはワクチン接種プロトコルとの関連で行われ得る。この点で、該核酸またはタンパク質は、それが投与される対象に対して異物でよく（例えば、かかる対象において天然に存在しない、または全く天然に存在しない）、それは、かかる核酸またはタンパク質に対する免疫応答を誘導及び／または強化するために該対象に投与される。本明細書に提供する核酸は、かかる目的のために使用され得る。

30

【0155】

他の生物活性剤は、単独で使用される場合も、かかる核酸またはタンパク質と一緒に使用される場合もあり、かかる核酸またはタンパク質と一緒に製剤化されることを含み、本開示のLNPに製剤化されることを含む。

【0156】

本明細書で使用される、「核酸」という用語は、核酸塩基及び酸性部分を含む化合物、例えば、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはヌクレオチドのポリマーを指す。通常、高分子核酸、例えば、3つ以上のヌクレオチドを含む核酸分子は、隣接するヌクレオチドがホスホジエステル結合を介して互いに連結されている線状分子である。いくつかの実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基（例えば、ヌクレオチド及び／またはヌクレオシド）を指す。いくつかの実施形態では、「核酸」は、3つ以上の個々のヌクレオチド残基を含むオリゴヌクレオチド鎖を指す。本明細書で使用される、「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、同義で使用される場合があり、ヌクレオチドのポリマー（例えば、少なくとも3つのヌクレオチドのストリング）を指す。いくつかの実施形態では、「核酸」は、RNAならびに一本鎖及び／または二本鎖DNAを包含する。核酸配列は、特に明記しない限り、5'から3'の向きで示される。

40

【0157】

核酸には、ヌクレオチドのポリマーを含む任意の化合物及び／または物質が含まれる。

50

これらのポリマーはポリヌクレオチドと呼ばれる。核酸は、例えば、リボ核酸（RNA）、デオキシリボ核酸（DNA）、トレオース核酸（TNA）、グリコール核酸（GNA）、ペプチド核酸（PNA）、ロックド核酸（LNA、 β -D-リボ構成を有するLNA、 α -L-リボ構成を有する α -LNA（LNAのジアステレオマー）、2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ-LNA、及び2'-アミノ官能化を有する2'-アミノ- α -LNA）、エチレン核酸（ENA）、シクロヘキセニル核酸（CeNA）またはそれらのキメラもしくは組み合わせでもよいし、これらを含んでもよい。

【0158】

核酸は、例えば、ゲノム、転写物、mRNA、tRNA、rRNA、siRNA、snRNA、プラスミド、コスミド、染色体、クロマチド、または他の天然に存在する核酸分子との関連で、天然に存在するものでもよい。他方では、核酸分子は、天然に存在しない分子、例えば、組み換えDNAもしくはRNA、人工染色体、改変ゲノム、もしくはその断片、または合成DNA、RNA、DNA/RNAハイブリッドであり得るか、または天然に存在しないヌクレオチドもしくはヌクレオシドを含む。核酸は、天然源から精製することも、組み換え発現系を用いて製造し、任意に精製することも、化学的に合成することもできる。

【0159】

さらに、「核酸」、「DNA」、「RNA」という用語、及び／または同様の用語は、核酸類似体、すなわち、ホスホジエステル骨格以外を有する類似体を含む。

【0160】

適切な場合、例えば、化学的に合成された分子の場合、核酸は、ヌクレオシド類似体、例えば、化学的に修飾された塩基または糖、及び骨格修飾を有する類似体を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、天然のヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン）、ヌクレオシド類似体（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロロ-ピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-シチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、O(6)-メチルグアニン、及び2-チオシチジン）、化学的に修飾された塩基、生物学的に修飾された塩基（例えば、メチル化塩基）、挿入された塩基、修飾された糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース、及びヘキソース）、及び／または修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート及び5'-N-ホスホルアミダイト結合）であるか、またはこれらを含む。

【0161】

「ヌクレオシド」は、糖分子（例えば、ペントースもしくはリボース）またはその誘導体を、有機塩基（例えば、プリンもしくはピリミジン）またはその誘導体（本明細書では「核酸塩基」とも呼ばれる）と組み合わせて含む化合物を指す。「ヌクレオチド」は、リン酸基を含むヌクレオシドを指す。修飾ヌクレオチドは、1つ以上の修飾または非天然ヌクレオシドを含めるため、任意の有用な方法で、例えば、化学的に、酵素的に、または組み換え的に合成され得る。ポリヌクレオチドは、連結されたヌクレオシドの領域（複数可）を含み得る。かかる領域は、可変骨格結合を有し得る。該結合は、標準的なホスホジエステル結合であってよく、この場合、該ポリヌクレオチドは、ヌクレオチドの領域を含む。

【0162】

修飾ヌクレオチドの塩基対合は、標準的なアデノシン-チミン、アデノシン-ウラシル、またはグアノシン-シトシン塩基対だけでなく、非標準または修飾塩基を含むヌクレオチド及び／または修飾ヌクレオチド間で形成される塩基対も包含し、ここで、水素結合供与体と水素結合受容体の配置により、非標準塩基と標準塩基間、または2つの相補的非標準塩基構造間の水素結合が可能になる。かかる非標準塩基対合の一例は、修飾ヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドイノシンとアデニン、シトシンまたはウラシル間の塩基対合である。塩基／糖またはリンカーの任意の組み合わせが、本開示のポリヌクレオチドに組み込まれ得る。

【0163】

当業者には、特に断りのない限り、本出願に記載のポリヌクレオチド配列が、代表的なDNA配列において「T」を列挙するが、配列がRNAを表す場合、「T」は「U」で置き換えられることが理解されよう。

【0164】

本明細書に記載の治療薬において有用なポリヌクレオチド（例えば、RNAポリヌクレオチド、例えば、mRNAポリヌクレオチド）の修飾としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：2-メチルチオ-N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、2-メチルチオ-N6-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6-トレオニルカルバモイルアデノシン、N6-グリシニルカルバモイルアデノシン、N6-イソペンテニルアデノシン、N6-メチルアデノシン、N6-トレオニルカルバモイルアデノシン、1,2'-O-ジメチルアデノシン、1-メチルアデノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-リボシルアデノシン（リン酸）、2-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン、2-メチルチオ-N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-リボシルアデノシン（リン酸）、イソペンテニルアデノシン、N6-(cis-ヒドロキシイソペンテニル)アデノシン、N6,2'-O-ジメチルアデノシン、N6,2'-O-ジメチルアデノシン、N6,N6,2'-O-トリメチルアデノシン、N6,N6-ジメチルアデノシン、N6-アセチルアデノシン、N6-ヒドロキシノルバリルカルバモイルアデノシン、N6-メチル-N6-トレオニルカルバモイルアデノシン、2-メチルアデノシン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデノシン、7-デアザ-アデノシン、N1-メチル-アデノシン、N6,N6-(ジメチル)アデニン、N6-cis-ヒドロキシイソペンテニル-アデノシン、 α -チオ-アデノシン、2-(アミノ)アデニン、2-(アミノプロピル)アデニン、2-(メチルチオ)-N6-(イソペンテニル)アデニン、2-(アルキル)アデニン、2-(アミノアルキル)アデニン、2-(アミノプロピル)アデニン、2-(ハロ)アデニン、2-(ハロ)アデニン、2-(プロピル)アデニン、2'-アミノ-2'-デオキシ-ATP、2'-アジド-2'-デオキシ-ATP、2'-デオキシ-2'-a-アミノアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-a-アジドアデノシンTP、6-(アルキル)アデニン、6-(メチル)アデニン、6-(アルキル)アデニン、6-(メチル)アデニン、7-(デアザ)アデニン、8-(アルケニル)アデニン、8-(アルキニル)アデニン、8-(アミノ)アデニン、8-(チオアルキル)アデニン、8-(アルケニル)アデニン、8-(アルキル)アデニン、8-(アルキニル)アデニン、8-(アミノ)アデニン、8-(ハロ)アデニン、8-(ヒドロキシル)アデニン、8-(チオアルキル)アデニン、8-(チオール)アデニン、8-アジド-アデノシン、アザアデニン、デアザアデニン、N6-(メチル)アデニン、N6-(イソペンチル)アデニン、7-デアザ-8-アザ-アデノシン、7-メチルアデニン、1-デアザアデノシンTP、2'-フルオロ-N6-Bz-デオキシアデノシンTP、2'-OMe-2'-アミノ-ATP、2'-O-メチル-N6-Bz-デオキシアデノシンTP、2'-a-エチニルアデノシンTP、2'-アミノアデニン、2'-アミノアデノシンTP、2'-アミノ-ATP、2'-a-トリフルオロメチルアデノシンTP、2'-アジドアデノシンTP、2'-b-エチニルアデノシンTP、2'-ブロモアデノシンTP、2'-b-トリフルオロメチルアデノシンTP、2'-クロロアデノシンTP、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-a-メルカプトアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-a-チオメトキシアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-アミノアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-アジドアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-ブロモアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-クロロアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-フルオロアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-ヨードアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-メルカプトアデノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-チオメトキシアデノシンTP、2'-フルオロアデノシンTP

、 2-ヨードアデノシンTP、2-メルカプトアデノシンTP、2-メトキシーアデニン
 、 2-メチルチオアデニン、2-トリフルオロメチルアデノシンTP、3-デアザ-3-
 ブロモアデノシンTP、3-デアザ-3-クロロアデノシンTP、3-デアザ-3-フル
 オロアデノシンTP、3-デアザ-3-ヨードアデノシンTP、3-デアザアデノシン
 TP、4'-アジドアデノシンTP、4'-カルボサイクリックアデノシンTP、4'-エチ
 ニルアデノシンTP、5'-ホモアデノシンTP、8-アザ-ATP、8-ブロモアデ
 ノシンTP、8-トリフルオロメチルアデノシンTP、9-デアザアデノシンTP、2-
 アミノプリン、7-デアザ-2, 6-ジアミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2, 6-
 ジアミノプリン、7-デアザ-8-アザ-2-アミノプリン、2, 6-ジアミノプリン、
 7-デアザ-8-アザ-アデニン、7-デアザ-2-アミノプリン、2-チオシチジン、
 3-メチルシチジン、5-ホルミルシチジン、5-ヒドロキシメチルシチジン、5-メチ
 ルシチジン、N4-アセチルシチジン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルシチ
 ジン、5, 2'-O-ジメチルシチジン、5-ホルミル-2'-O-メチルシチジン、リシ
 ジン、N4, 2'-O-ジメチルシチジン、N4-アセチル-2'-O-メチルシチジン、
 N4-メチルシチジン、N4, N4-ジメチル-2'-OMe-シチジンTP、4-メチル
 シチジン、5-アザ-シチジン、プソイドイソ-シチジン、ピロロ-シチジン、 α -チ
 オ-シチジン、2-(チオ)シトシン、2'-アミノ-2'-デオキシ-CTP、2'-アジ
 ド-2'-デオキシ-CTP、2'-デオキシ-2'-a-アミノシチジンTP、2'-デオキ
 シ-2'-a-アジドシチジンTP、3-(デアザ)-5-(アザ)シトシン、3-(メチ
 ル)シトシン、3-(アルキル)シトシン、3-(デアザ)-5-(アザ)シトシン、3-
 (メチル)シチジン、4, 2'-O-ジメチルシチジン、5-(ハロ)シトシン、5-(
 メチル)シトシン、5-(プロピニル)シトシン、5-(トリフルオロメチル)シトシン
 、 5-(アルキル)シトシン、5-(アルキニル)シトシン、5-(ハロ)シトシン、5-
 (プロピニル)シトシン、5-(トリフルオロメチル)シトシン、5-ブロモ-シチジ
 ン、5-ヨード-シチジン、5-プロピニルシトシン、6-(アゾ)シトシン、6-アザ
 -シチジン、アザシトシン、デアザシトシン、N4-(アセチル)シトシン、1-メチル
 -1-デアザ-プソイドイソシチジン、1-メチル-プソイドイソシチジン、2-メトキ
 シ-5-メチル-シチジン、2-メトキシ-シチジン、2-チオ-5-メチル-シチジン
 、 4-メトキシ-1-メチル-プソイドイソシチジン、4-メトキシ-プソイドイソシチ
 ジン、4-チオ-1-メチル-1-デアザ-プソイドイソシチジン、4-チオ-1-メチ
 ル-プソイドイソシチジン、4-チオ-プソイドイソシチジン、5-アザ-ゼブラリン、
 5-メチル-ゼブラリン、ピロロ-プソイドイソシチジン、ゼブラリン、(E)-5-(
 2-ブロモ-ビニル)シチジンTP、2, 2'-アンヒドロ-シチジンTP塩酸塩、2'-
 フルオロ-N4-Bz-シチジンTP、2'-フルオロ-N4-アセチル-シチジンTP、
 2'-O-メチル-N4-アセチル-シチジンTP、2'-O-メチル-N4-Bz-シチ
 ジンTP、2'-a-エチニルシチジンTP、2'-a-トリフルオロメチルシチジンTP
 、 2'-b-エチニルシチジンTP、2'-b-トリフルオロメチルシチジンTP、2'-デオ
 キシ-2', 2'-ジフルオロシチジンTP、2'-デオキシ-2'-a-メルカプトシチジ
 ンTP、2'-デオキシ-2'-a-チオメトキシシチジンTP、2'-デオキシ-2'-b-
 アミノシチジンTP、2'-デオキシ-2'-b-アジドシチジンTP、2'-デオキシ-2'-
 b-ブロモシチジンTP、2'-デオキシ-2'-b-クロロシチジンTP、2'-デオキ
 シ-2'-b-フルオロシチジンTP、2'-デオキシ-2'-b-ヨードシチジンTP、2'-
 デオキシ-2'-b-メルカプトシチジンTP、2'-デオキシ-2'-b-チオメトキシ
 シチジンTP、2'-O-メチル-5-(1-プロピニル)シチジンTP、3'-エチニル
 シチジンTP、4'-アジドシチジンTP、4'-カルボサイクリックシチジンTP、4'-
 エチニルシチジンTP、5-(1-プロピニル)アラ-シチジンTP、5-(2-クロロ
 -フェニル)-2-チオシチジンTP、5-(4-アミノ-フェニル)-2-チオシチジ
 ンTP、5-アミノアリル-CTP、5-シアノシチジンTP、5-エチニルアラ-シチ
 ジンTP、5-エチニルシチジンTP、5'-ホモ-シチジンTP、5-メトキシシチジン
 TP、5-トリフルオロメチル-シチジンTP、N4-アミノ-シチジンTP、N4-ベ

10

20

30

40

50

ンゾイルーシチジンTP、プソイドイソシチジン、7-メチルグアノシン、N2, 2'-O-
 ジメチルグアノシン、N2-メチルグアノシン、ワイオシン、1, 2'-O-ジメチルグ
 アノシン、1-メチルグアノシン、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-リボシルグア
 ノシン（リン酸）、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-リボシルグアノシン（リン酸）
 、7-アミノメチル-7-デアザグアノシン、7-シアノ-7-デアザグアノシン、アル
 ケオシン、メチルワイオシン、N2, 7-ジメチルグアノシン、N2, N2, 2'-O-
 トリメチルグアノシン、N2, N2, 7-トリメチルグアノシン、N2, N2-ジメチル
 グアノシン、N2, 7, 2'-O-トリメチルグアノシン、6-チオ-グアノシン、7-デア
 ザ-グアノシン、8-オキソ-グアノシン、N1-メチル-グアノシン、 α -チオ-グ
 アノシン、2-（プロピル）グアニン、2-（アルキル）グアニン、2'-アミノ-2'-
 デオキシ-GTP、2'-アジド-2'-デオキシ-GTP、2'-デオキシ-2'-a-アミ
 ノグアノシンTP、2'-デオキシ-2'-a-アジドグアノシンTP、6-（メチル）グ
 アニン、6-（アルキル）グアニン、6-（メチル）グアニン、6-メチル-グアノシン
 、7-（アルキル）グアニン、7-（デアザ）グアニン、7-（メチル）グアニン、7-
 （アルキル）グアニン、7-（デアザ）グアニン、7-（メチル）グアニン、8-（アル
 キル）グアニン、8-（アルキニル）グアニン、8-（ハロ）グアニン、8-（チオアル
 キル）グアニン、8-（アルケニル）グアニン、8-（アルキル）グアニン、8-（アル
 キニル）グアニン、8-（アミノ）グアニン、8-（ハロ）グアニン、8-（ヒドロキシ
 ル）グアニン、8-（チオアルキル）グアニン、8-（チオール）グアニン、アザグアニ
 ン、デアザグアニン、N-（メチル）グアニン、N-（メチル）グアニン、1-メチル-
 6-チオ-グアノシン、6-メトキシ-グアノシン、6-チオ-7-デアザ-8-アザ-
 グアノシン、6-チオ-7-デアザ-グアノシン、6-チオ-7-メチル-グアノシン、
 7-デアザ-8-アザ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシン、N2, N2-
 ジメチル-6-チオ-グアノシン、N2-メチル-6-チオ-グアノシン、1-Me-
 GTP、2'-フルオロ-N2-イソブチル-グアノシンTP、2'-O-メチル-N2-
 イソブチル-グアノシンTP、2'-a-エチニルグアノシンTP、2'-a-トリフルオ
 ロメチルグアノシンTP、2'-b-エチニルグアノシンTP、2'-b-トリフルオロメ
 チルグアノシンTP、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオログアノシンTP、2'-デオキ
 シ-2'-a-メルカプトグアノシンTP、2'-デオキシ-2'-a-チオメトキシグアノ
 シンTP、2'-デオキシ-2'-b-アミノグアノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-ア
 ジドグアノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-ブロモグアノシンTP、2'-デオキシ-
 2'-b-クロログアノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-フルオログアノシンTP、2'-
 デオキシ-2'-b-ヨードグアノシンTP、2'-
 デオキシ-2'-b-メルカプトグアノシンTP、2'-デオキシ-2'-b-チオメトキ
 シグアノシンTP、4'-アジドグアノシンTP、4'-カルボサイクリックグアノシンT
 P、4'-エチニルグアノシンTP、5'-ホモ-グアノシンTP、8-ブロモ-グアノシ
 ンTP、9-デアザグアノシンTP、N2-イソブチル-グアノシンTP、1-メチルイ
 ノシン、イノシン、1, 2'-O-ジメチルイノシン、2'-O-メチルイノシン、7-メ
 チルイノシン、2'-O-メチルイノシン、エポキシキューオシン、ガラクトシル-キュー
 オシン、マンノシルキューオシン、キューオシン、アリルアミノ-チミジン、アザチミジ
 ン、デアザチミジン、デオキシ-チミジン、2'-O-メチルウリジン、2-チオウリジン
 、3-メチルウリジン、5-カルボキシメチルウリジン、5-ヒドロキシウリジン、5-
 メチルウリジン、5-タウリノメチル-2-チオウリジン、5-タウリノメチルウリジン
 、ジヒドロウリジン、プソイドウリジン、（3-（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）
 ）ウリジン、1-メチル-3-（3-アミノ-5-カルボキシプロピル）プソイドウリジ
 ン、1-メチルプソイドウリジン、1-メチル-プソイドウリジン、2'-O-メチルウリ
 ジン、2'-O-メチルプソイドウリジン、2'-O-メチルウリジン、2-チオ-2'-O-
 メチルウリジン、3-（3-アミノ-3-カルボキシプロピル）ウリジン、3, 2'-O-
 ジメチルウリジン、3-メチル-プソイド-ウリジンTP、4-チオウリジン、5-（
 カルボキシヒドロキシメチル）ウリジン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウリジン

10

20

30

40

50

メチルエステル、5, 2'-O-ジメチルウリジン、5, 6-ジヒドロウリジン、5-ア
 ミノメチル-2-チオウリジン、5-カルバモイルメチル-2'-O-メチルウリジン、5
 -カルバモイルメチルウリジン、5-カルボキシヒドロキシメチルウリジン、5-カルボ
 キシヒドロキシメチルウリジンメチルエステル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2'
 -O-メチルウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カル
 ボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウ
 リジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン、5-カルバモイルメチルウリジン
 TP、5-メトキシカルボニルメチル-2'-O-メチルウリジン、5-メトキシカルボニ
 ルメチル-2-チオウリジン、5-メトキシカルボニルメチルウリジン、5-メチルウリ
 ジン)、5-メトキシウリジン、5-メチル-2-チオウリジン、5-メチルアミノメチ
 ル-2-セレノウリジン、5-メチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-メチルアミ
 ノメチルウリジン、5-メチルジヒドロウリジン、5-オキシ酢酸-ウリジンTP、5-
 オキシ酢酸-メチルエステル-ウリジンTP、N1-メチル-プソイド-ウリジン、ウリ
 ジン-5-オキシ酢酸、ウリジン-5-オキシ酢酸メチルエステル、3-(3-アミノ-
 3-カルボキシプロピル)-ウリジンTP、5-(イソペンテニルアミノメチル)-2
 -チオウリジンTP、5-(イソペンテニルアミノメチル)-2'-O-メチルウリジン
 TP、5-(イソペンテニルアミノメチル)ウリジンTP、5-プロピニルウラシル、
 α-チオ-ウリジン、1-(アミノアルキルアミノ-カルボニルエチレニル)-2-(チ
 オ)-プソイドウラシル、1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-2, 4
 -(ジチオ)プソイドウラシル、1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-
 4-(チオ)プソイドウラシル、1-(アミノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-
 プソイドウラシル、1-(アミノカルボニルエチレニル)-2-(チオ)-プソイドウラ
 シル、1-(アミノカルボニルエチレニル)-2, 4-(ジチオ)プソイドウラシル、1
 -(アミノカルボニルエチレニル)-4-(チオ)プソイドウラシル、1-(アミノカル
 ボニルエチレニル)-プソイドウラシル、1置換2-(チオ)-プソイドウラシル、1置
 換2, 4-(ジチオ)プソイドウラシル、1置換4-(チオ)プソイドウラシル、1置換
 プソイドウラシル、1-(アミノアルキルアミノ-カルボニルエチレニル)-2-(チオ
)-プソイドウラシル、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)プソ
 イドウリジンTP、1-メチル-3-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)プソイド
 -UTP、1-メチル-プソイド-UTP、2-(チオ)プソイドウラシル、2'-デオキシ
 シウリジン、2'-フルオロウリジン、2-(チオ)ウラシル、2, 4-(ジチオ)プソイ
 ドウラシル、2'-メチル、2'-アミノ、2'-アジド、2'-フルオロ-グアノシン、2'
 -アミノ-2'-デオキシ-UTP、2'-アジド-2'-デオキシ-UTP、2'-アジド-
 デオキシウリジンTP、2'-O-メチルプソイドウリジン、2'-デオキシウリジン、2'
 -フルオロウリジン、2'-デオキシ-2'-a-アミノウリジンTP、2'-デオキシ-2'
 -a-アジドウリジンTP、2-メチルプソイドウリジン、3-(3-アミノ-3-カル
 ボキシプロピル)ウラシル、4-(チオ)プソイドウラシル、4-(チオ)プソイドウラ
 シル、4-(チオ)ウラシル、4-チオウラシル、5-(1, 3-ジアゾール-1-アル
 キル)ウラシル、5-(2-アミノプロピル)ウラシル、5-(アミノアルキル)ウラシ
 ル、5-(ジメチルアミノアルキル)ウラシル、5-(グアニジニウムアルキル)ウラシ
 ル、5-(メトキシカルボニルメチル)-2-(チオ)ウラシル、5-(メトキシカルボ
 ニル-メチル)ウラシル、5-(メチル)-2-(チオ)ウラシル、5-(メチル)-2
 , 4-(ジチオ)ウラシル、5-(メチル)-4-(チオ)ウラシル、5-(メチルアミ
 ノメチル)-2-(チオ)ウラシル、5-(メチルアミノメチル)-2, 4-(ジチオ)
 ウラシル、5-(メチルアミノメチル)-4-(チオ)ウラシル、5-(プロピニル)ウ
 ラシル、5-(トリフルオロメチル)ウラシル、5-(2-アミノプロピル)ウラシル、
 5-(アルキル)-2-(チオ)プソイドウラシル、5-(アルキル)-2, 4(ジチオ)
 プソイドウラシル、5-(アルキル)-4-(チオ)プソイドウラシル、5-(アルキ
 ル)プソイドウラシル、5-(アルキル)ウラシル、5-(アルキニル)ウラシル、5-
 (アリルアミノ)ウラシル、5-(シアノアルキル)ウラシル、5-(ジアルキルアミノ

10

20

30

40

50

アルキル) ウラシル、5 - (ジメチルアミノアルキル) ウラシル、5 - (グアニジニウムアルキル) ウラシル、5 - (ハロ) ウラシル、5 - (1, 3 - ジアゾール - 1 - アルキル) ウラシル、5 - (メトキシ) ウラシル、5 - (メトキシカルボニルメチル) - 2 - (チオ) ウラシル、5 - (メトキシカルボニル - メチル) ウラシル、5 - (メチル) - 2 - (チオ) ウラシル、5 - (メチル) - 2, 4 - (ジチオ) ウラシル、5 - (メチル) - 4 - (チオ) ウラシル、5 - (メチル) - 2 - (チオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) - 2, 4 - (ジチオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) - 4 - (チオ) プソイドウラシル、5 - (メチル) プソイドウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 2 - (チオ) ウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 2, 4 - (ジチオ) ウラシル、5 - (メチルアミノメチル) - 4 - (チオ) ウラシル、5 - (プロピニル) ウラシル、5 - (トリフルオロメチル) ウラシル、5 - アミノアリル - ウリジン、5 - ブロモ - ウリジン、5 - ヨード - ウリジン、5 - ウラシル、6 - (アゾ) ウラシル、6 - (アゾ) ウラシル、6 - アザ - ウリジン、アリルアミノ - ウラシル、アザウラシル、デアザウラシル、N3 - (メチル) ウラシル、プソイド - UTP - 1 - 2 - エタン酸、プソイドウラシル、4 - チオ - プソイド - UTP、1 - カルボキシメチル - プソイドウリジン、1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、1 - プロピニル - ウリジン、1 - タウリノメチル - 1 - メチル - ウリジン、1 - タウリノメチル - 4 - チオ - ウリジン、1 - タウリノメチル - プソイドウリジン、2 - メトキシ - 4 - チオ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - プソイドウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロプソイドウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオ - プソイドウリジン、4 - メトキシ - プソイドウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - プソイドウリジン、4 - チオ - プソイドウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、(±) 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) プソイドウリジンTP、(2R) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) プソイドウリジンTP、(2S) - 1 - (2 - ヒドロキシプロピル) プソイドウリジンTP、(E) - 5 - (2 - ブロモ - ビニル) アラ - ウリジンTP、(E) - 5 - (2 - ブロモ - ビニル) ウリジンTP、(Z) - 5 - (2 - ブロモ - ビニル) アラ - ウリジンTP、(Z) - 5 - (2 - ブロモ - ビニル) ウリジンTP、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - プソイド - UTP、1 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル) プソイドウリジンTP、1 - (2, 2 - ジエトキシエチル) プソイドウリジンTP、1 - (2, 4, 6 - トリメチルベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (2, 4, 6 - トリメチル - ベンジル) プソイド - UTP、1 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) プソイド - UTP、1 - (2 - アミノ - 2 - カルボキシエチル) プソイド - UTP、1 - (2 - アミノ - エチル) プソイド - UTP、1 - (2 - ヒドロキシエチル) プソイドウリジンTP、1 - (2 - メトキシエチル) プソイドウリジンTP、1 - (3, 4 - ビス - トリフルオロメトキシベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (3 - アミノ - 3 - カルボキシプロピル) プソイド - UTP、1 - (3 - アミノ - プロピル) プソイド - UTP、1 - (3 - シクロプロピル - プロパ - 2 - イニル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - アミノ - 4 - カルボキシブチル) プソイド - UTP、1 - (4 - アミノ - ベンジル) プソイド - UTP、1 - (4 - アミノ - ブチル) プソイド - UTP、1 - (4 - アミノ - フェニル) プソイド - UTP、1 - (4 - アジドベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - ブロモベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - クロロベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - フルオロベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - ヨードベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - メタンスルホニルベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - メトキシベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - メトキシ - ベンジル) プソイド - UTP、1 - (4 - メトキシ - フェニル) プソイド - UTP、1 - (4 - メチルベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - メチル - ベンジル) プソイド - UTP、1 - (4 - ニトロベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - ニトロ - ベンジル) プソイド - UTP、1 - (4 - ニトロ - フェニル) プソイド - UTP、1 - (4 - チオメトキシベンジル) プソイドウリジンTP、1 - (4 - トリフルオロメト

10

20

30

40

50

キシベンジル) プソイドウリジンTP、1-(4-トリフルオロメチルベンジル) プソイドウリジンTP、1-(5-アミノペンチル) プソイド-UTP、1-(6-アミノヘキシル) プソイド-UTP、1,6-ジメチル-プソイド-UTP、1-[3-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-プロピオニル] プソイドウリジンTP、1-{3-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-プロピオニル} プソイドウリジンTP、1-アセチルプソイドウリジンTP、1-アルキル-6-(1-プロピニル)-プソイド-UTP、1-アルキル-6-(2-プロピニル)-プソイド-UTP、1-アルキル-6-アリル-プソイド-UTP、1-アルキル-6-エチニル-プソイド-UTP、1-アルキル-6-ホモアリル-プソイド-UTP、1-アルキル-6-ビニル-プソイド-UTP、1-アリルプソイドウリジンTP、1-アミノメチル-プソイド-UTP、1-ベンゾイルプソイドウリジンTP、1-ベンジルオキシメチルプソイドウリジンTP、1-ベンジル-プソイド-UTP、1-ビオチニル-PEG2-プソイドウリジンTP、1-ビオチニルプソイドウリジンTP、1-ブチル-プソイド-UTP、1-シアノメチルプソイドウリジンTP、1-シクロブチルメチル-プソイド-UTP、1-シクロブチル-プソイド-UTP、1-シクロヘプチルメチル-プソイド-UTP、1-シクロヘプチル-プソイド-UTP、1-シクロヘキシルメチル-プソイド-UTP、1-シクロヘキシル-プソイド-UTP、1-シクロオクチルメチル-プソイド-UTP、1-シクロオクチル-プソイド-UTP、1-シクロペンチルメチル-プソイド-UTP、1-シクロペンチル-プソイド-UTP、1-シクロプロピルメチル-プソイド-UTP、1-シクロプロピル-プソイド-UTP、1-エチル-プソイド-UTP、1-ヘキシル-プソイド-UTP、1-ホモアリルプソイドウリジンTP、1-ヒドロキシメチルプソイドウリジンTP、1-イソプロピル-プソイド-UTP、1-Me-2-チオ-プソイド-UTP、1-Me-4-チオ-プソイド-UTP、1-Me-アルファ-チオ-プソイド-UTP、1-メタンスルホニルメチルプソイドウリジンTP、1-メトキシメチルプソイドウリジンTP、1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル) プソイド-UTP、1-メチル-6-(4-モルホリノ)-プソイド-UTP、1-メチル-6-(4-チオモルホリノ)-プソイド-UTP、1-メチル-6-(置換フェニル) プソイド-UTP、1-メチル-6-アミノ-プソイド-UTP、1-メチル-6-アジド-プソイド-UTP、1-メチル-6-プロモ-プソイド-UTP、1-メチル-6-ブチル-プソイド-UTP、1-メチル-6-クロロ-プソイド-UTP、1-メチル-6-シアノ-プソイド-UTP、1-メチル-6-ジメチルアミノ-プソイド-UTP、1-メチル-6-エトキシ-プソイド-UTP、1-メチル-6-エチルカルボキシレート-プソイド-UTP、1-メチル-6-エチル-プソイド-UTP、1-メチル-6-フルオロ-プソイド-UTP、1-メチル-6-ホルミル-プソイド-UTP、1-メチル-6-ヒドロキシアミノ-プソイド-UTP、1-メチル-6-ヒドロキシ-プソイド-UTP、1-メチル-6-ヨード-プソイド-UTP、1-メチル-6-イソプロピル-プソイド-UTP、1-メチル-6-メトキシ-プソイド-UTP、1-メチル-6-メチルアミノ-プソイド-UTP、1-メチル-6-フェニル-プソイド-UTP、1-メチル-6-プロピル-プソイド-UTP、1-メチル-6-tert-ブチル-プソイド-UTP、1-メチル-6-トリフルオロメトキシ-プソイド-UTP、1-メチル-6-トリフルオロメチル-プソイド-UTP、1-モルホリノメチルプソイドウリジンTP、1-ペンチル-プソイド-UTP、1-フェニル-プソイド-UTP、1-ピバロイルプソイドウリジンTP、1-プロパルギルプソイドウリジンTP、1-プロピル-プソイド-UTP、1-プロピニル-プソイドウリジン、1-p-トリル-プソイド-UTP、1-tert-ブチル-プソイド-UTP、1-チオメトキシメチルプソイドウリジンTP、1-チオモルホリノメチルプソイドウリジンTP、1-トリフルオロアセチルプソイドウリジンTP、1-トリフルオロメチル-プソイド-UTP、1-ビニルプソイドウリジンTP、2,2'-アンヒドロ-ウリジンTP、2'-プロモ-デオキシウリジンTP、2'-F-5-メチル-2'-デオキシ-UTP、2'-OMe-5-Me-UTP、

10

20

30

40

50

2'-OMe-プソイド-UTP、2'-a-エチニルウリジンTP、2'-a-トリフルオ
 ロメチルウリジンTP、2'-b-エチニルウリジンTP、2'-b-トリフルオロメチル
 ウリジンTP、2'-デオキシ-2'、2'-ジフルオロウリジンTP、2'-デオキシ-2'
 -a-メルカプトウリジンTP、2'-デオキシ-2'-a-チオメトキシウリジンTP、
 2'-デオキシ-2'-b-アミノウリジンTP、2'-デオキシ-2'-b-アジドウリジン
 TP、2'-デオキシ-2'-b-ブロモウリジンTP、2'-デオキシ-2'-b-クロロウ
 リジンTP、2'-デオキシ-2'-b-フルオロウリジンTP、2'-デオキシ-2'-b-
 ヨードウリジンTP、2'-デオキシ-2'-b-メルカプトウリジンTP、2'-デオキシ
 -2'-b-チオメトキシウリジンTP、2'-メトキシ-4-チオ-ウリジン、2'-メトキシ
 ウリジン、2'-O-メチル-5-(1-プロピニル)ウリジンTP、3-アルキル-プ
 ソイド-UTP、4'-アジドウリジンTP、4'-カルボサイクリックウリジンTP、4'
 -エチニルウリジンTP、5-(1-プロピニル)アラ-ウリジンTP、5-(2-フラ
 ニル)ウリジンTP、5-シアノウリジンTP、5-ジメチルアミノウリジンTP、5'-
 ホモ-ウリジンTP、5-ヨード-2'-フルオロ-デオキシウリジンTP、5-フェニル
 エチニルウリジンTP、5-トリジュウテロメチル-6-ジュウテロウリジンTP、5-
 トリフルオロメチル-ウリジンTP、5-ビニルアラウリジンTP、6-(2,2,2-
 トリフルオロエチル)-プソイド-UTP、6-(4-モルホリノ)-プソイド-UTP
 、6-(4-チオモルホリノ)-プソイド-UTP、6-(置換-フェニル)-プソイド
 -UTP、6-アミノ-プソイド-UTP、6-アジド-プソイド-UTP、6-ブロモ
 -プソイド-UTP、6-ブチル-プソイド-UTP、6-クロロ-プソイド-UTP、
 6-シアノ-プソイド-UTP、6-ジメチルアミノ-プソイド-UTP、6-エトキシ
 -プソイド-UTP、6-エチルカルボキシレート-プソイド-UTP、6-エチル-プ
 ソイド-UTP、6-フルオロ-プソイド-UTP、6-ホルミル-プソイド-UTP、
 6-ヒドロキシアミノ-プソイド-UTP、6-ヒドロキシ-プソイド-UTP、6-ヨ
 ード-プソイド-UTP、6-イソ-プロピル-プソイド-UTP、6-メトキシ-プソ
 イド-UTP、6-メチルアミノ-プソイド-UTP、6-メチル-プソイド-UTP、
 6-フェニル-プソイド-UTP、6-フェニル-プソイド-UTP、6-プロピル-プ
 ソイド-UTP、6-tert-ブチル-プソイド-UTP、6-トリフルオロメトキシ
 -プソイド-UTP、6-トリフルオロメチル-プソイド-UTP、アルファ-チオ-プ
 ソイド-UTP、プソイドウリジン-1-(4-メチルベンゼンスルホン酸)TP、プソ
 イドウリジン-1-(4-メチル安息香酸)TP、プソイドウリジンTP-1-[3-(
 2-エトキシ)]プロピオン酸、プソイドウリジンTP-1-[3-{2-(2-[2-
 (2-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸、プソイドウリ
 ジンTP-1-[3-{2-(2-[2-{2-(2-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ}]
 -エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸、プソイドウリジンTP-1-[3-{2-
 (2-[2-エトキシ]-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸、プソイドウリジン
 TP-1-[3-{2-(2-エトキシ)-エトキシ}]プロピオン酸、プソイドウリジン
 TP-1-メチルホスホン酸、プソイドウリジンTP-1-メチルホスホン酸ジエチル
 エステル、プソイド-UTP-N1-3-プロピオン酸、プソイド-UTP-N1-4-
 ブタン酸、プソイド-UTP-N1-5-ペンタン酸、プソイド-UTP-N1-6-ヘ
 キサン酸、プソイド-UTP-N1-7-ヘプタン酸、プソイド-UTP-N1-メチル
 -p-安息香酸、プソイド-UTP-N1-p-安息香酸、ワイプトシン、ヒドロキシワ
 イプトシン、イソワイオシン、ペルオキシワイプトシン、不完全修飾型(undermo
 d i f i e d)ヒドロキシワイプトシン、4-デメチルワイオシン、2,6-(ジアミノ
)プリン、1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、1,
 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノチアジン-1-イル、1,3-(ジアザ)-
 2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、1,3,5-(トリアザ)-2,6-(ジ
 オキサ)-ナフタレン、2-(アミノ)プリン、2,4,5-(トリメチル)フェニル、
 2'-メチル、2'-アミノ、2'-アジド、2'-フルオロ-シチジン、2'-メチル、2'-
 アミノ、2'-アジド、2'-フルオロ-アデニン、2'-メチル、2'-アミノ、2'-アジ

10

20

30

40

50

ド、2'-フルオロ-ウリジン、2'-アミノ-2'-デオキシリボース、2'-アミノ-6-クロロプリン、2'-アザ-イノシニル、2'-アジド-2'-デオキシリボース、2'-フルオロ-2'-デオキシリボース、2'-フルオロ-修飾塩基、2'-O-メチル-リボース、2'-オキソ-7'-アミノピリドピリミジン-3-イル、2'-オキソ-ピリドピリミジン-3-イル、2'-ピリジノン、3-ニトロピロール、3-(メチル)-7-(プロピニル)イソカルボスチリリル、3-(メチル)イソカルボスチリリル、4-(フルオロ)-6-(メチル)ベンゾイミダゾール、4-(メチル)ベンゾイミダゾール、4-(メチル)インドリル、4,6-(ジメチル)インドリル、5-ニトロインドール、5置換ピリミジン、5-(メチル)イソカルボスチリリル、5-ニトロインドール、6-(アザ)ピリミジン、6-(アゾ)チミン、6-(メチル)-7-(アザ)インドリル、6-クロロプリン、6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノチアジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノチアジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(アザ)インドリル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノチアジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノチアジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(プロピニル)イソカルボスチリリル、7-(プロピニル)イソカルボスチリリル、プロピニル-7-(アザ)インドリル、7-デアザ-イノシニル、7-置換1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、7-置換1,3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、9-(メチル)-イミジゾピリジニル、アミノインドリル、アントラセニル、ビス-オルト-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、ビス-オルト-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、ジフルオロトリル、ヒポキサンチン、イミジゾピリジニル、イノシニル、イソカルボスチリリル、イソグアニシン(Isoguanisine)、N2-置換プリン、N6-メチル-2'-アミノ-プリン、N6-置換プリン、N-アルキル化誘導体、ナフタレニル、ニトロベンゾイミダゾリル、ニトロイミダゾリル、ニトロインダゾリル、ニトロピラゾリル、ヌブラリン(Nubularine)、O6-置換プリン、O-アルキル化誘導体、オルト-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、オルト-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、オキソホルミシンTP、パラ-(アミノアルキルヒドロキシ)-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、パラ-置換-6-フェニル-ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、ペンタセニル、フェナントラセニル、フェニル、プロピニル-7-(アザ)インドリル、ピレニル、ピリドピリミジン-3-イル、ピリドピリミジン-3-イル、2'-オキソ-7'-アミノ-ピリドピリミジン-3-イル、ピロロ-ピリミジン-2-オン-3-イル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、スチルベンジル、置換1,2,4-トリアゾール、テトラセニル、ツベルシジン、キサンチン、キサントシン-5'-TP、2-チオーゼブラリン、5-アザ-2-チオーゼブラリン、7-デアザ-2'-アミノ-プリン、ピリジン-4-オンリボヌクレオシド、2'-アミノ-リボシド-TP、ホルミシンATP、ホルミシンB-TP、ピロロシンTP、2'-OH-アラ-アデノシンTP、2'-OH-アラ-シチジンTP、2'-OH-アラ-ウリジンTP、2'-OH-アラ-グアノシンTP、5

10

20

30

40

50

ー（２－カルボメトキシビニル）ウリジンＴＰ、及びＮ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノナデシル）アデノシンＴＰ。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、前述の修飾核酸塩基のうちの少なくとも２つ（例えば、２つ、３つ、４つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）中の修飾核酸塩基は、プソイドウリジン（ ψ ）、Ｎ１－メチルプソイドウリジン（ $m1\psi$ ）、Ｎ１－エチルプソイドウリジン、２－チオウリジン、４’－チオウリジン、５－メチルシトシン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、２－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、２－チオ－５－アザ－ウリジン、２－チオ－ジヒドロプソイドウリジン、２－チオ－ジヒドロウリジン、２－チオ－プソイドウリジン、４－メトキシ－２－チオ－プソイドウリジン、４－メトキシ－プソイドウリジン、４－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、４－チオ－プソイドウリジン、５－アザ－ウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、５－メチルウリジン）、５－メトキシウリジン及び２’－Ｏ－メチルウリジンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、前述の修飾核酸塩基のうちの少なくとも２つ（例えば、２つ、３つ、４つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）中の修飾核酸塩基は、１－メチル－プソイドウリジン（ $m1\psi$ ）、５－メトキシ－ウリジン（ $m5U$ ）、５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）、プソイドウリジン（ ψ ）、 α －チオ－グアノシン及び α －チオ－アデノシンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチドは、前述の修飾核酸塩基のうちの少なくとも２つ（例えば、２つ、３つ、４つまたはそれ以上）の組み合わせを含む。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、プソイドウリジン（ ψ ）及び５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、１－メチル－プソイドウリジン（ $m1\psi$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、１－メチル－プソイドウリジン（ $m1\psi$ ）及び５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、２－チオウリジン（ $s2U$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、２－チオウリジン及び５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、メトキシ－ウリジン（ $m5U$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、５－メトキシ－ウリジン（ $m5U$ ）及び５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、２’－Ｏ－メチルウリジンを含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、ｍＲＮＡポリヌクレオチド）は、２’－Ｏ－メチルウリジン及び５－メチル－シチジン（ $m5C$ ）を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡポリヌクレオチド、例えば、

、mRNAポリヌクレオチド)は、N6-メチル-アデノシン(m6A)を含む。いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド(例えば、RNAポリヌクレオチド、例えば、mRNAポリヌクレオチド)は、N6-メチル-アデノシン(m6A)及び5-メチル-シチジン(m5C)を含む。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0169】

いくつかの実施形態では、該ポリヌクレオチド(例えば、RNAポリヌクレオチド、例えば、mRNAポリヌクレオチド)は、特定の修飾について均一に修飾される(例えば、完全に修飾される、すなわち、全配列を通して修飾される)。例えば、ポリヌクレオチドは、5-メチル-シチジン(m5C)で均一に修飾され得る。つまり、当該mRNA配列のすべてのシトシン残基が5-メチル-シチジン(m5C)で置き換えられる。同様に、ポリヌクレオチドは、上記のいずれかの修飾残基で置き換えることにより、当該配列に存在する任意のタイプのヌクレオシド残基に関して均一に修飾され得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0170】

いくつかの実施形態では、該修飾核酸塩基は、修飾シトシンである。修飾シトシンを有する核酸塩基及びヌクレオシドの例としては、N4-アセチル-シチジン(ac4C)、5-メチル-シチジン(m5C)、5-ハロ-シチジン(例えば、5-ヨード-シチジン)、5-ヒドロキシメチル-シチジン(hm5C)、1-メチル-プソイドイソシチジン、2-チオ-シチジン(s2C)、2-チオ-5-メチル-シチジンが挙げられる。

【0171】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾ウリジンである。修飾ウリジンを有する核酸塩基及びヌクレオシドの例としては、5-シアノウリジンまたは4'-チオウリジンが挙げられる。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0172】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾アデニンである。修飾アデニンを有する核酸塩基及びヌクレオシドの例としては、7-デアザ-アデニン、1-メチル-アデノシン(m1A)、2-メチル-アデニン(m2A)、N6-メチル-アデノシン(m6A)、及び2,6-ジアミノプリンが挙げられる。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0173】

いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾グアニンである。修飾グアニンを有する核酸塩基及びヌクレオシドの例としては、イノシン(I)、1-メチル-イノシン(m1I)、ワイオシン(imG)、メチルワイオシン(mimG)、7-デアザ-グアノシン、7-シアノ-7-デアザ-グアノシン(preQ0)、7-アミノメチル-7-デアザ-グアノシン(preQ1)、7-メチル-グアノシン(m7G)、1-メチル-グアノシン(m1G)、8-オキソ-グアノシン、7-メチル-8-オキソ-グアノシンが挙げられる。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0174】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、メッセンジャーRNA(mRNA)として機能する。「メッセンジャーRNA」(mRNA)は、(少なくとも1つの)ポリペプチド(アミノ酸の天然、非天然、または修飾ポリマー)をコードする任意のポリヌクレオチドを指し、インビトロ、インビボ、インサイチュまたはエキソビボで、コードされたポリペプチドを生成するために翻訳され得る。mRNA分子の主要成分としては、通常、少なくとも1つのコード領域、5'非翻訳領域(UTR)、3'UTR、5'キャップ、及びポリAテールが挙げられる。ポリヌクレオチドは、mRNAとして機能し得るが、核酸ベースの治療法を使用した効果的なポリペプチド発現の既存の問題を克服するのに役立つ機能的及び/または構造的設計特性において、野生型mRNAと区別され得る。

【0175】

本明細書に提供するmRNAは、少なくとも1つの目的のポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つ(1つ以上)のリボ核酸(RNA)

ポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、mRNAのRNAポリヌクレオチドは、2～10、2～9、2～8、2～7、2～6、2～5、2～4、2～3、3～10、3～9、3～8、3～7、3～6、3～5、3～4、4～10、4～9、4～8、4～7、4～6、4～5、5～10、5～9、5～8、5～7、5～6、6～10、6～9、6～8、6～7、7～10、7～9、7～8、8～10、8～9または9～10個のポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、mRNAのRNAポリヌクレオチドは、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90または100個のポリペプチドをコードする。いくつかの実施形態では、mRNAのRNAポリヌクレオチドは、少なくとも100個または少なくとも200個のポリペプチドをコードする。

【0176】

いくつかの実施形態では、該核酸は、治療用mRNAである。本明細書で使用される、「治療用mRNA」という用語は、治療用タンパク質をコードするmRNAを指す。治療用タンパク質は、疾患を治療したり、疾患の兆候や症状を改善したりするために、宿主細胞または対象における様々な効果を媒介する。例えば、治療用タンパク質は、欠損しているまたは異常なタンパク質を置き換える場合も、内因性タンパク質の機能を増強する場合も、細胞に新しい機能を与える（例えば、内因性細胞活性を阻害または活性化する場合も、別の治療用化合物のための送達剤として作用する場合もある（例えば、抗体薬物複合体）。治療用mRNAは、以下の疾患及び状態の治療に有用であり得る：細菌感染症、ウイルス感染症、寄生虫感染症、細胞増殖障害、遺伝性疾患、及び自己免疫疾患。

【0177】

従って、本発明の構造は、治療薬としても使用される場合もあれば、予防薬としても使用される場合もある。それらを医薬で用いるために提供する。例えば、本明細書に記載の構造のmRNAは、対象に投与することができ、そこで、該ポリヌクレオチドは、インビボで翻訳され、治療用ペプチドを産生する。ヒト及び他の哺乳類の疾患または状態の診断、治療または予防のための組成物、方法、キット、及び試薬を提供する。本発明の活性治療薬としては、構造、構造を含む細胞、または該構造に含まれるポリヌクレオチドから翻訳されるポリペプチドが挙げられる。

【0178】

該構造は、細胞、組織、または生物における翻訳のために誘導され得る。かかる翻訳は、インビボでも、エキソビボでも、培養中でも、インビトロでもよい。該細胞、組織または生物は、各々がペプチドをコードする少なくとも1つの翻訳可能領域を有するmRNAポリヌクレオチドを含む組成物の有効量と接触される。

【0179】

該構造の「有効量」は、少なくとも部分的に、標的組織、標的細胞タイプ、投与手段、ポリヌクレオチドの物理的特性（例えば、サイズ、及び修飾ヌクレオシドの程度）ならびに該核酸の他の成分、ならびに他の決定要因に基づいて提供される。一般に、該核酸の有効量は、細胞内でペプチド産生を誘導または強化する。

【0180】

本発明のmRNAは、生物製剤、抗体、ワクチン、治療用タンパク質もしくはペプチド、細胞浸透性ペプチド、分泌タンパク質、原形質膜タンパク質、細胞質もしくは細胞骨格タンパク質、細胞内膜結合タンパク質、核タンパク質、ヒト疾患に関連するタンパク質、標的化部分または治療指標が特定されていないが研究及び発見の分野で有用性があるヒトゲノムによってコードされるタンパク質が挙げられるがこれらに限定されないいくつかの標的カテゴリーのいずれかから選択される目的のポリペプチドをコードするように設計され得る。「治療用タンパク質」とは、細胞に投与された場合に、治療的、診断的、及び／または予防的効果を有し、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発するタンパク質を指す。

【0181】

本明細書に開示するmRNAは、1つ以上の生物製剤をコードし得る。本明細書で使用される、「生物製剤」は、本明細書に提供する方法によって生成されるポリペプチド系の

10

20

30

40

50

分子であり、重篤なまたは生命を脅かす疾患または病状を治療、治癒、軽減、予防、または診断するために使用され得る。生物製剤としては、本発明によれば、アレルゲンエキス（例えば、アレルギー注射及び検査用）、血液成分、遺伝子治療薬、移植に使用されるヒト組織または細胞生産物、ワクチン、モノクローナル抗体、サイトカイン、成長因子、酵素、血栓溶解剤、及び免疫調節剤がとりわけ挙げられるが、これらに限定されない。

【0182】

本発明によれば、現在販売されている、または開発中の1つ以上の生物製剤は、本発明のmRNAによってコードされ得る。理論に拘束されることを望むものではないが、既知の生物製剤のコード化ポリヌクレオチドを本発明のmRNAに組み込むことは、少なくとも部分的に、構築物の設計の特異性、純度及び／または選択性により、治療効果を改善する。

10

【0183】

本明細書に開示するmRNAは、1つ以上の抗体またはその断片をコードし得る。「抗体」という用語は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、一本鎖分子）、ならびに抗体断片を含む。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書では「抗体」と同義で使用される。本明細書で使用する「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体集団から得られる抗体を指す。すなわち、該集団を構成する個々の抗体は、微量で存在する可能性のある自然発生する変異及び／または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位に対する。

20

【0184】

本明細書におけるモノクローナル抗体は特に、重鎖及び／または軽鎖の一部が、特定の種由来の抗体、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同である一方、当該鎖（複数可）の残部が、別の種由来の抗体、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同である「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、ならびに、所望の生物活性を示す限り、かかる抗体の断片を含む。本明細書における目的のキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、サル等）由来の可変ドメインの抗原結合配列及びヒト定常領域の配列を含む「霊長類化」抗体が挙げられるが、これに限定されない。

30

【0185】

「抗体断片」は、無傷の抗体の一部、好ましくは、無傷の抗体の抗原結合及び／または可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片、ダイアボディ、線状抗体、ナノボディ、一本鎖抗体分子及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0186】

免疫グロブリンの5つのクラス、すなわち、IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMのいずれかは、本発明のmRNAによってコードされる場合があり、それぞれ、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ及びミューに指定される重鎖を含む。同様に含まれるのは、サブクラスであるガンマ及びミューをコードするポリヌクレオチド配列である。従って、抗体のサブクラスのいずれかは、部分的に、または全体的にコードされる場合があり、以下のサブクラスを含む：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2。本発明によれば、現在販売されている、または開発中の1つ以上の抗体もしくは断片は、本発明のmRNAによってコードされ得る。

40

【0187】

本発明のmRNAにおいてコードされる抗体は、血液、心臓血管、CNS、中毒（抗毒素を含む）、皮膚病、内分泌、胃腸、医用画像、筋骨格、腫瘍、免疫、呼吸、感覚、及び抗感染等であるがこれらに限定されない多くの治療分野における状態または疾患を治療するために使用され得る。

【0188】

50

1つの実施形態では、本明細書に開示するmRNAは、モノクローナル抗体及び／またはそのバリエーションをコードし得る。抗体のバリエーションとしては、置換型バリエーション、保存アミノ酸置換、挿入バリエーション、欠失バリエーション及び／または共有結合性誘導体を挙げることができるが、これらに限定されない。1つの実施形態では、本明細書に開示するmRNAは、免疫グロブリンFc領域をコードし得る。別の実施形態では、該mRNAは、バリエーションの免疫グロブリンFc領域をコードし得る。

【0189】

本明細書に開示するmRNAは、1つ以上のワクチン抗原をコードし得る。本明細書で使用される、「ワクチン抗原」は、特定の疾患または感染性因子に対する免疫を改良する生物学的製剤である。本発明によれば、現在販売されている、または開発中の1つ以上のワクチン抗原は、本発明のmRNAによってコードされ得る。本発明のmRNAにおいてコードされるワクチン抗原は、がん、アレルギー、及び感染性疾患等であるがこれらに限定されない多くの治療分野における状態または疾患の治療に使用され得る。

【0190】

本発明のmRNAは、1つ以上の抗菌性ペプチド（AMP）または抗ウイルス性ペプチド（AVP）をコードするように設計され得る。AMP及びAVPは、微生物、無脊椎動物、植物、両生類、鳥類、魚類、及び哺乳類等であるがこれらに限定されない広範囲の動物から単離され、特徴づけられている。本明細書に記載の抗菌性ポリペプチドは、細胞融合及び／または1つ以上のエンベロープウイルス（例えば、HIV、HCV）によるウイルスの進入を遮断し得る。例えば、該抗菌性ポリペプチドは、領域、例えば、ウイルスエンベロープ・タンパク質の膜貫通サブユニット、例えば、HIV-1 gp120またはgp41の少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、または60アミノ酸の連続配列に対応する合成ペプチドを含んでも、これからなってもよい。HIV-1 gp120またはgp41のアミノ酸及びヌクレオチド配列は、例えば、Kuiken et al., (2008). "HIV Sequence Compendium," Los Alamos National Laboratoryに記載されている。

【0191】

いくつかの実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、対応するウイルスタンパク質配列に対して少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、100%の配列相同性を有し得る。いくつかの実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、対応するウイルスタンパク質配列に対して少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、または100%の配列相同性を有し得る。

【0192】

他の実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、領域、例えば、カプシド結合タンパク質の結合ドメインの少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、または60アミノ酸の連続配列に対応する合成ペプチドを含んでも、これからなってもよい。いくつかの実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、該カプシド結合タンパク質の対応する配列に対して、少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、または100%の配列相同性を有し得る。

【0193】

本明細書に記載の抗菌性ポリペプチドは、プロテアーゼ二量体化を遮断し、機能タンパク質へのウイルスプロタンパク質の開裂（例えば、HIV Gag-polプロセッシング）を阻害する場合があります。それにより、1つ以上のエンベロープウイルス（例えば、HIV、HCV）の放出を防ぐ。いくつかの実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、対応するウイルスタンパク質配列に対して少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、100%の配列相同性を有し得る。

【0194】

他の実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、領域、例えば、プロテアーゼ結合タンパク質の結合ドメインの少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、4

5、50、55、または60アミノ酸の連続配列に対応する合成ペプチドを含んでも、これからなってもよい。いくつかの実施形態では、該抗菌性ポリペプチドは、該プロテアーゼ結合タンパク質の対応する配列に対して、少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、100%の配列相同性を有し得る。

【0195】

該mRNAワクチン抗原または抗菌性ポリペプチドが治療し得る感染性疾患の非限定的なリストを以下に示す：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、マイコバクテリア感染症につながるHIV、エイズ関連悪液質、エイズ関連サイトメガロウイルス感染症、HIV関連腎症、リポジストロフィー、エイズ関連クリプトコッカス髄膜炎、エイズ関連好中球減少症、*Pneumocystis jirovecii*（*Pneumocystis carinii*）感染症、エイズ関連トキソプラズマ症、A、B、C、D、もしくはE型肝炎、ヘルペス、带状疱疹（水痘）、風疹（風疹ウイルス）、黄熱病、デング熱等（フラビウイルス）、流感（インフルエンザウイルス）、出血性感染症（マールブルグもしくはエボラウイルス）、細菌感染症、例えば、レジオネラ症（*Legionella*）、胃潰瘍（*Helicobacter*）、コレラ（*Vibrio*）、*E. coli*感染症、ブドウ球菌感染症、サルモネラ感染症もしくは連鎖球菌感染症、破傷風（*Clostridium tetani*）、原虫感染症（マラリア、睡眠病、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、すなわち、マラリア原虫、トリパノソーマ、リーシュマニア、及びトキソプラズマによって引き起こされる感染症）、ジフテリア、ハンセン病、麻疹、百日咳、狂犬病、破傷風、結核、腸チフス、水痘、下痢性感染症、例えば、アメーバ症、*Clostridium difficile*関連の下痢（CDAD）、クリプトスポリジア症、ランブル鞭毛虫症、サイクロスポーラ症及びロタウイルス胃腸炎、脳炎、例えば、日本脳炎、西部ウマ脳炎及びダニ媒介脳炎（TBE）、真菌性皮膚疾患、例えば、カンジダ症、爪真菌症、頭部白癬／頭皮白癬、体白癬／体部白癬、頑癬／いんきんたむし、スポロトリウム症及び足白癬／水虫、髄膜炎、例えば、*Haemophilus influenza* b型（Hib）、髄膜炎、ウイルス、髄膜炎菌感染症及び肺炎球菌感染症、顧みられない熱帯病、例えば、アルゼンチン出血熱、リーシュマニア症、線虫／回虫感染症、ロスリバーウイルス感染症及び西ナイルウイルス（WNV）疾患、非HIV STD、例えば、トリコモナス症、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症、性行為感染クラミジア症、軟性下疳及び梅毒、非腐敗性細菌感染症、例えば、蜂巣炎、ライム病、MRSA感染症、シュドモナス、ブドウ球菌感染症、ボタン熱、レプトスピラ症、リウマチ熱、ボツリヌス中毒症、リケッチア病及び乳様突起炎、寄生虫感染症、例えば、囊虫症、エキノコックス症、吸虫／ジストマ感染症、旋毛虫症、バベシア症、ハイポデルマ症、裂頭条虫症及びトリパノソーマ症、呼吸器感染症、例えば、アデノウイルス感染症、アスペルギルス感染症、トリ（H5N1）インフルエンザ、インフルエンザ、RSV感染症、重症急性呼吸器症候群（SARS）、副鼻腔炎、レジオネラ症、コクシジオイデス症及びブタ（H1N1）インフルエンザ、敗血症、例えば、菌血症、敗血症／敗血症性ショック、未熟児における敗血症、尿路感染症、例えば、膣感染症（細菌性）、膣感染症（真菌性）及び淋菌感染症、ウイルス性皮膚疾患、例えば、B19パルボウイルス感染症、イボ、性器ヘルペス、口腔顔面ヘルペス、带状疱疹、内耳感染症、胎児サイトメガロウイルス症候群、食品由来疾病、例えば、ブルセラ症（*Brucella*種）、*Clostridium perfringens*（イブシロントキシン）、*E. coli* O157:H7（*Escherichia coli*）、サルモネラ症（*Salmonella*種）、細菌性赤痢（*Shigella*）、ビブリオ症及びリステリア症、バイオテロリズム及び潜在的流行病、例えばエボラ出血熱、ラッサ熱、マールブルグ出血熱、ペスト、炭疽ニパウイルス病、ハンタウイルス、天然痘、鼻疽（*Burkholderia mallei*）、類鼻疽（*Burkholderia pseudomallei*）、オウム病（*Chlamydia psittaci*）、Q熱（*Coxiella burnetii*）、野兔病（*Fancisella tularensis*）、風疹、おたふく風邪ならびにポリオ。

【0196】

本明細書に開示するmRNAは、1つ以上の有効性が認められた、もしくは「試験中の」治療用タンパク質またはペプチドをコードし得る。本発明によれば、現在販売されている、または開発中の1つ以上の治療用タンパク質またはペプチドは、本発明のmRNAによってコードされ得る。本発明のmRNAにおいてコードされる治療用タンパク質及びペプチドは、血液、心臓血管、CNS、中毒（抗毒素を含む）、皮膚病、内分泌、遺伝、尿生殖器、胃腸、筋骨格、腫瘍、及び免疫、呼吸、感覚ならびに抗感染等であるがこれらに限定されない多くの治療分野における状態または疾患を治療するために使用され得る。

【0197】

本明細書に開示するmRNAは、1つ以上の細胞透過性ポリペプチドをコードし得る。本明細書で使用される、「細胞透過性ポリペプチド」またはCPPは、分子の細胞取り込みを促進し得るポリペプチドを指す。本発明の細胞透過性ポリペプチドは、1つ以上の検出可能な標識を含んでもよい。該ポリペプチドは、部分的に標識されてもよいし、全体にわたって完全に標識されてもよい。該mRNAは、該検出可能な標識を完全にまたは部分的にコードする場合もあれば、全くコードしない場合もある。該細胞透過性ペプチドはまた、シグナル配列を含んでもよい。本明細書で使用される、「シグナル配列」とは、タンパク質翻訳の過程で新生タンパク質のアミノ末端で結合するアミノ酸残基の配列を指す。該シグナル配列は、該細胞透過性ポリペプチドの分泌をシグナル伝達するために使用され得る。

10

【0198】

1つの実施形態では、該mRNAはまた、融合タンパク質をコードし得る。該融合タンパク質は、荷電タンパク質を治療用タンパク質に作動可能に連結することによって創出され得る。本明細書で使用される、「作動可能に連結される」とは、該治療用タンパク質及び該荷電タンパク質が、細胞に導入された際に該複合体の発現を可能にする方法で接続されることを指す。本明細書で使用される、「荷電タンパク質」は、正、負、または全体として中性の電荷を有するタンパク質を指す。好ましくは、該治療用タンパク質は、融合タンパク質の形成において、該荷電タンパク質に共有結合され得る。表面電荷の合計または表面アミノ酸に対する比は、およそ0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、または0.9でよい。

20

【0199】

該mRNAによってコードされる細胞透過性ポリペプチドは、翻訳後に複合体を形成し得る。該複合体は、該細胞透過性ポリペプチドに連結された、例えば、共有結合された荷電タンパク質を含み得る。

30

【0200】

1つの実施形態では、該細胞透過性ポリペプチドは、第一のドメイン及び第二のドメインを含み得る。該第一のドメインは、過荷電ポリペプチドを含み得る。該第二のドメインは、タンパク質結合パートナーを含み得る。本明細書で使用される、「タンパク質結合パートナー」としては、抗体及びその機能的断片、骨格タンパク質、またはペプチドが挙げられるがこれに限定されない。該細胞透過性ポリペプチドはさらに、該タンパク質結合パートナーのための細胞内結合パートナーを含み得る。該細胞透過性ポリペプチドは、該mRNAが導入され得る細胞から分泌可能であり得る。該細胞透過性ポリペプチドはまた、該第一の細胞を透過することが可能であり得る。

40

【0201】

1つの実施形態では、該mRNAは、タンパク質結合パートナーを含み得る細胞透過性ポリペプチドをコードし得る。該タンパク質結合パートナーとしては、抗体、過荷電抗体または機能的断片を挙げることができるがこれに限定されない。該mRNAは、該タンパク質結合パートナーを含む細胞透過性ポリペプチドが導入される細胞に導入され得る。

【0202】

本開示のいくつかの実施形態は、少なくとも1つの抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する少なくとも1つのリボ核酸（RNA）ポリヌクレオチドを含む治療用mRNAを提供し、該RNAのRNAポリヌクレオチドは、少なくとも

50

1つの化学的修飾を含む。いくつかの実施形態では、該化学的修飾は、プソイドウリジン、N1-メチルプソイドウリジン、N1-エチルプソイドウリジン、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザープソイドウリジン、2-チオ-1-メチル-プソイドウリジン、2-チオ-5-アザウリジン、2-チオ-ジヒドロプソイドウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-プソイドウリジン、4-メトキシ-2-チオ-プソイドウリジン、4-メトキシ-プソイドウリジン、4-チオ-1-メチル-プソイドウリジン、4-チオ-プソイドウリジン、5-アザウリジン、ジヒドロプソイドウリジン、5-メチルウリジン、5-メトキシウリジン、及び2'-O-メチルウリジンから選択される。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0203】

本開示の前述のポリヌクレオチドのいずれかは、いくつかの実施形態では、コドン最適化される。コドン最適化方法は、当技術分野で知られており、本明細書に示す通りに使用され得る。コドン最適化は、いくつかの実施形態では、標的及び宿主有機体におけるコドン頻度を一致させ、適切な折り畳みを確保するため、GC含量にバイアスをかけてmRNAの安定性を高め、もしくは二次構造を低減するため、遺伝子構成もしくは発現を損ない得るタンデムリピートコドンもしくは塩基の連続を最小にするため、転写及び翻訳調節領域をカスタマイズするため、タンパク質輸送配列を挿入もしくは除去するため、コードされるタンパク質の翻訳後修飾部位（例えば、グリコシル化部位）を除去／付加するため、タンパク質ドメインを付加、除去、もしくは入れ替えるため、制限酵素認識部位を挿入もしくは削除するため、リボソーム結合部位及びmRNA分解部位を修飾するため、翻訳速度を調節し、タンパク質の様々なドメインを正確に折り畳むため、または、該ポリヌクレオチド内の問題のある二次構造を低減もしくは取り除くために使用され得る。コドン最適化ツール、アルゴリズム及びサービスは、当技術分野で知られており、非限定的な例としては、GeneArt (Life Technologies)、DNA2.0 (Mentis Park CA) からのサービス、及び／または独自方法が挙げられる。いくつかの実施形態では、該オープンリーディングフレーム (ORF) 配列は、最適化アルゴリズムを用いて最適化される。

【0204】

いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して95%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して90%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して85%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して80%未満の配列同一性を共有する。いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して75%未満の配列同一性を共有する。

【0205】

いくつかの実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型mRNA配列）に対して65%～85%（例えば、約67%～約85%もしくは約67%～約80%）の配列同一性を共有する。いくつかの

実施形態では、コドン最適化配列は、自然発生または野生型配列（例えば、目的のポリペプチドもしくはタンパク質（例えば、抗原タンパク質もしくはポリペプチド）をコードする自然発生または野生型 mRNA 配列）に対して 65%～75 または約 80% の配列同一性を共有する。

【0206】

いくつかの実施形態では、コドン最適化 RNA は、例えば、G/C レベルが高められたものでよい。核酸分子の G/C 含量は、RNA の安定性に影響を与え得る。グアニン（G）及び/またはシトシン（C）残基の量が増加した RNA は、大量のアデニン（A）及びチミン（T）またはウラシル（U）ヌクレオチドを含む核酸より機能的に安定であり得る。WO 02/098443 は、翻訳領域における配列の修飾によって安定化された mRNA を含む医薬組成物を開示している。遺伝暗号の縮退のため、該修飾は、得られるアミノ酸を変更することなく RNA の安定性をさらに高めるものに既存のコドンを置換することによって機能する。該方法は、該 RNA のコード領域に限定される。

【0207】

本明細書で使用される、ポリペプチドに言及する場合のアミノ酸系の実施形態に関して「部位」という用語は、「アミノ酸残基」及び「アミノ酸側鎖」と同意語として用いられる。本明細書で使用される、ポリヌクレオチドに言及する場合のヌクレオチド系の実施形態に関して「部位」という用語は、「ヌクレオチド」と同意語として用いられる。ある部位は、当該ポリペプチドもしくはポリヌクレオチド系分子内で修飾、操作、変更、誘導体化、または変化され得るペプチド、もしくはポリペプチド、またはポリヌクレオチド内の位置を表す。

【0208】

本明細書で使用される、ポリペプチドもしくはポリヌクレオチドを指す場合の「末端（termini）」または「末端（terminus）」という用語は、それぞれ、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの端を指す。かかる端は、該ポリペプチドもしくはポリヌクレオチドの最初または最後の部位のみに限定されず、当該末端領域の追加のアミノ酸またはヌクレオチドも含み得る。ポリペプチド系分子は、N 末端（遊離のアミノ基（NH₂）を備えたアミノ酸で終端される）及び C 末端（遊離のカルボキシル基（COOH）を備えたアミノ酸で終端される）の両方を有することを特徴とし得る。タンパク質は、いくつかの場合では、ジスルフィド結合によって、または非共有結合力によって一緒にされた複数のポリペプチド鎖で構成される（マルチマー、オリゴマー）。これらのタンパク質は、複数の N 及び C 末端を有する。代替的に、ポリペプチドの末端は、それらが場合によっては、非ポリペプチド系部分、例えば、有機コンジュゲートで開始または終端するように修飾され得る。

【0209】

当業者には認められるように、タンパク質断片、機能タンパク質ドメイン、及び相同タンパク質もまた、目的のポリペプチドの範囲内であると見なされる。例えば、本明細書に提供するのは、アミノ酸長が 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、または 100 を超える、比較タンパク質の任意のタンパク質断片（比較ポリペプチド配列より少なくとも 1 アミノ酸残基短いそれ以外は同一であるポリペプチド配列を意味する）である。別の例では、本明細書に記載の配列のいずれかに対して 40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または 100% 同一の 20、30、40、50、または 100 アミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質を、本開示に従って使用することができる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、本明細書に提供するかまたは参照する配列のいずれかに示す通り、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える突然変異を含む。別の例では、本明細書に記載の配列のいずれかに対して 80% 超、90%、95%、または 100% 同一の 20、30、40、50、または 100 アミノ酸のストレッチを含む任意のタンパク質であって、本明細書に記載の配列のいずれかに対して 80%、75%、70%、65%、または 60% 未満同一の 5、10、15、20、25、または 30 アミノ酸のストレッチを有するタンパク質を本開示に従って

使用することができる。

【0210】

本開示において有用なポリペプチドまたはポリヌクレオチド分子は、比較分子（例えば、比較ポリペプチドまたは比較ポリヌクレオチド）と、例えば、当技術分野において記載されている分子（例えば、人工的に作り出されるまたは設計される分子または野生型分子）と、ある特定の配列相同性または同一性を共有し得る。当技術分野で知られる「同一性」という用語は、2つ以上のポリペプチドまたはポリヌクレオチドの配列間の関係を指し、該配列を比較して決定される。当技術分野では、同一性はまた、それらの間の配列相関性の程度も意味し、2つ以上のアミノ酸残基または核酸残基のストリング間の一致数によって決定される。同一性は、特定の数学的モデルまたはコンピュータプログラム（例えば、「アルゴリズム」）によって対処される、ギャップアラインメント（もしあれば）を有する2つ以上の配列の小さい方の間の完全な一致のパーセントを測定する。関連するペプチドの同一性は、既知の方法で容易に計算することができる。ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に適用される「%同一性」は、当該配列を整列させ、必要に応じてギャップを導入して最大パーセント同一性を達成した後の第二の配列のアミノ酸配列または核酸配列における残基と同一の、アミノ酸または核酸の候補配列における残基（アミノ酸残基または核酸残基）のパーセンテージと定義される。該アラインメントのための方法及びコンピュータプログラムは、当技術分野で周知である。同一性は、パーセント同一性の計算に依存するが、該計算に導入されるギャップ及びペナルティによって値が異なり得ることが理解される。一般に、特定のポリヌクレオチドまたはポリペプチドのバリエーションは、特定の比較ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに対して、本明細書に記載の当業者に知られる配列アラインメントプログラム及びパラメータによって決定される、少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%であるが100%未満の配列同一性を有する。かかるアラインメント用のツールとしては、BLASTスイート（Stephen F. Altschul, et al (1997), “Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs”, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402）のものが挙げられる。別のよく知られたローカルアラインメント技術は、Smith-Waterman algorithm (Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981) “Identification of common molecular subsequences.” J. Mol. Biol. 147:195-197) を基にしている。動的計画法に基づく一般的なグローバルアラインメント技術は、Needleman-Wunschアルゴリズム (Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970) “A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins.” J. Mol. Biol. 48:443-453.) である。さらに最近では、Fast Optimal Global Sequence Alignment Algorithm (FOGSA) が開発され、これは、その称するところでは、Needleman-Wunschアルゴリズムを含めた他の最適グローバルアラインメント法よりも速く、ヌクレオチド及びタンパク質配列のグローバルアラインメントを生じる。他のツールは、とりわけ以下の「同一性」の定義において、本明細書に記載する。

【0211】

本明細書で使用される、「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）間及び／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。一致する残基のアラインメントによって決定される類似性または同一性の閾値を共有するポリマー分子（例えば、核酸分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）及び／またはポリペプチド分子）を相同と呼ぶ。相同性は、分子間の関係

を示す定性的な用語であり、定量的な類似性または同一性を基にすることができる。類似性または同一性は、2つの比較配列間の配列の一致の程度を決める定量的な用語である。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が、少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%同一または類似である場合に互いに「相同」と見なされる。「相同」という用語は、必然的に、少なくとも2つの配列（ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列）間の比較を指す。2つのポリヌクレオチド配列は、それらがコードするポリペプチドが、少なくとも20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチについて、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはさらに99%である場合に相同と見なされる。いくつかの実施形態では、相同ポリヌクレオチド配列は、少なくとも4〜5個の独自に特定されるアミノ酸のストレッチをコードする能力を特徴とする。60ヌクレオチド長未満のポリヌクレオチド配列については、相同性は、少なくとも4〜5個の独自に特定されるアミノ酸のストレッチをコードする能力によって決定される。2つのタンパク質配列は、該タンパク質が、少なくとも20アミノ酸の少なくとも1つのストレッチについて、少なくとも50%、60%、70%、80%、または90%同一である場合に相同であると見なされる。

【0212】

相同性は、比較配列が共通の起源から進化中に枝分かれしたことを暗示する。「ホモログ」という用語は、共通の祖先配列からの系統が、第二のアミノ酸配列または核酸配列と関連する第一のアミノ酸配列または核酸配列（例えば、遺伝子（DNAもしくはRNA）またはタンパク質配列）を指す。「ホモログ」という用語は、種形成事象によって分離された遺伝子及び／またはタンパク質間の関係、または遺伝子複製事象によって分離された遺伝子及び／またはタンパク質間の関係に適用され得る。「オルソログ」は、種形成によって共通の祖先遺伝子（またはタンパク質）から進化した異なる種における遺伝子（またはタンパク質）である。通常、オルソログは、進化の過程で同じ機能を保持する。「パラログ」は、ゲノム内の複製によって関連付けられる遺伝子（またはタンパク質）である。オルソログは、進化の過程で同じ機能を保持するが、パラログは、たとえ本来の機能と関連していたとしても新たな機能を進化させる。

【0213】

「同一性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、ポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。DNA分子及び／またはRNA分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。2つのポリ核酸配列間のパーセント同一性の計算は、例えば、最適な比較目的のために2つの配列を整列させることによって行うことができる（例えば、最適アラインメントのためにギャップを第一及び第二の核酸配列の一方または両方に導入してもよいし、非同一致配列を比較目的のために無視してもよい）。ある特定の実施形態では、比較目的のために整列させた配列の長さは、比較配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%である。対応するヌクレオチド位置でのヌクレオチドを次に比較する。第一の配列における位置が、第二の配列の対応する位置と同じヌクレオチドで占められている場合、該分子はその位置で同一である。2つの配列間のパーセント同一性は、ギャップ数、及び、該2つの配列の最適アラインメントのために導入される必要がある各ギャップの長さを考慮に入れて、該配列によって共有される同一位置の数の関数である。配列の比較及び2つの配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成することができる。例えば、2つの核酸配列間のパーセント同一性は、各々が参照することにより本明細書に組み込まれる、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988, Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York

k, 1993、Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987、Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994、及びSequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991に記載のもの等の方法を用いて決定することができる。例えば、2つの核酸配列間のパーセント同一性は、PAM120重み付け残基表、ギャップ長ペナルティ12及びギャップペナルティ4を用いたALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれた、Meyers及びMillerのアルゴリズム（CABIOS, 1989, 4:11-17）を用いて決定することができる。2つの核酸配列間のパーセント同一性は、代替的に、NWSgapdna.CMPマトリックスを用いたGCGソフトウェアパッケージのGAPプログラムを用いて決定することができる。配列間のパーセント同一性を決定するために一般的に使用される方法としては、参照することにより本明細書に組み込まれる、Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988)に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。同一性を決定するための技術は、公開されているコンピュータプログラムに体系化されている。2つの配列間の相同性を決定するための例示的なコンピュータソフトウェアとしては、GCGプログラムパッケージ、Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1), 387 (1984)、BLASTP、BLASTN、及びFASTA Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215, 403 (1990)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0214】

免疫調節剤は、免疫賦活剤でも免疫抑制剤でもよい。免疫賦活剤は、単独であるか別の薬剤との併用であるかにかかわらず、それが投与される対象において免疫応答を刺激する（既存の免疫応答を高めることを含む）薬剤である。例としては、抗原、アジュバント（例えば、TLRリガンド、例えば、イミキモド、イミダゾキノリン、非メチル化CpGジヌクレオチドを含む核酸、モノホスホリルリピドAまたは他のリポ多糖誘導体、一本鎖または二本鎖RNA、フラジェリン、ムラミルジペプチド）、インターロイキン（例えば、IL-2、IL-7、IL-15（もしくはこれらサイトカインのスーパーアゴニスト／変異型）、IL-12、IFN-ガンマ、IFN-アルファ、GM-CSF、FLT3リガンド等）を含めたサイトカイン、免疫賦活抗体（例えば、抗CTLA-4、抗CD28、抗CD3、もしくはこれら分子の一本鎖／抗体断片）等が挙げられる。

【0215】

免疫抑制剤は、単独であるか別の薬剤との併用であるかにかかわらず、それが投与される対象において免疫応答を阻害する薬剤である。例としては、ステロイド、レチノイン酸、デキサメタゾン、シクロホスファミド、抗CD3抗体または抗体断片、及び他の免疫抑制剤が挙げられる。

【0216】

アジュバントは、免疫応答を高める薬剤である。該アジュバントは、制限なく、ミョウバン（例えば、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム）、QS21等のQ.saponariaの木の樹皮から精製されるサポニン（HPLC分別による21番目のピークに溶出する糖脂質、Antigenics, Inc., Worcester, Mass.）、ポリ[ジ（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン]（PCPPポリマー、Virus Research Institute, USA）、Flt3リガンド、リーシュマニア延長因子（精製リーシュマニアタンパク質、Corixa Corporation, Seattle, Wash.）、ISCOMS（混合サポニン、脂質を含み、抗原を保持することができる細孔を有するウイルスサイズの粒子を形成する免疫賦活性複合体、CSL, Melbourne, Australia）、Pam3Cys、SB-AS4（ミョ

ウバン及びMPLを含むSmithKline Beechamアジュバントシステム#4、SBB, Belgium)、CRL1005等のミセルを形成する非イオン性ブロックコポリマー（これらは、両側にポリオキシエチレン鎖が配置された疎水性ポリオキシプロピレンの直鎖を含む、Vaxcel, Inc., Norcross, Ga.）、ならびにMontanide IMS（例えば、IMS 1312、可溶性免疫賦活薬と混合された水性ナノ粒子、Seppic）でよい。

【0217】

アジュバントはTLRリガンドでよい。TLR3を介して作用するアジュバントとしては、制限なく、二本鎖RNAが挙げられる。TLR4を介して作用するアジュバントとしては、制限なく、リポ多糖誘導体、例えば、モノホスホリルリピドA（MPLA、Ribi ImmunoChem Research, Inc., Hamilton, Mont.）及びムラミルジペプチド（MDP、Ribi）ならびにトレオニルムラミルジペプチド（t-MDP、Ribi）、OM-174（リピドAに関連するグルコサミン二糖、OMP Pharma SA, Meyrin, Switzerland）が挙げられる。TLR5を介して作用するアジュバントとしては、制限なく、フラジェリンが挙げられる。TLR7及び／またはTLR8を介して作用するアジュバントとしては、一本鎖RNA、オリゴリボヌクレオチド（ORN）、合成低分子量化合物、例えば、イミダゾキノリンアミン（例えば、イミキモド、レシキモド）が挙げられる。TLR9を介して作用するアジュバントとしては、ウイルスもしくは細菌起源のDNA、または合成オリゴデオキシヌクレオチド（ODN）、例えば、CpG ODNが挙げられる。別のアジュバントのクラスは、ホスホロチオエートを含む分子、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド類似体及びホスホロチオエート骨格結合を含む核酸である。

【0218】

該抗原は、制限なく、がん抗原、自己抗原、微生物抗原、アレルゲン、または環境抗原であり得る。該抗原は、本質的にペプチド、脂質、または炭水化物でもよいが、そのように限定されない。

【0219】

がん抗原は、がん細胞によって優先的に発現される抗原（すなわち、それはがん細胞において非がん細胞よりも高レベルで発現される）であり、いくつかの例では、それはがん細胞によってのみ発現される。該がん抗原は、がん細胞内で、または該がん細胞の表面で発現され得る。該がん抗原は、MART-1/Melan-A、gp100、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質（ADAbp）、FAP、シクロフィリンb、結腸直腸関連抗原（CRC）-C017-1A/GA733、がん胎児抗原（CEA）、CAP-1、CAP-2、etv6、AML1、前立腺特異抗原（PSA）、PSA-1、PSA-2、PSA-3、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、T細胞受容体/CD3-ゼータ鎖、及びCD20でよい。該がん抗原は、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2（MAGE-B2）、MAGE-Xp3（MAGE-B3）、MAGE-Xp4（MAGE-B4）、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5）からなる群から選択され得る。該がん抗原は、GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9からなる群から選択され得る。該がん抗原は、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、チロシナーゼ、p53、MUCファミリー、HER2/neu、p21ras、RCAS1、α-フェトブロテイン、E-カドヘリン、α-カテニン、β-カテニン、γ-カテニン、p120ctn、gp100Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、大腸腺腫症タンパク質（APC）、フォドリン、コネクシン37、Ig-イディオタイプ、p15、gp75、GM2ガングリオシド、GD2ガングリオシド、ヒトパピローマウイルスタンパク質、腫瘍抗原のSmadファミリー、lmp-1、P1A、EBVコード核抗原（

EBNA) - 1、脳グリコーゲンホスホリラーゼ、SSX-1、SSX-2 (HOM-HEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1及びCT-7、CD20、ならびにc-erbB-2からなる群から選択され得る。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

【0220】

微生物抗原は、微生物種、例えば、制限なく、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫及びマイコバクテリア種由来の抗原である。従って、微生物抗原としては、細菌抗原、ウイルス抗原、真菌抗原、寄生虫抗原、及びマイコバクテリア抗原が挙げられる。細菌、ウイルス、真菌、寄生虫及びマイコバクテリア種の例を本明細書に提供する。該微生物抗原は、微生物種の一部であってもよいし、微生物全体であってもよい。

【0221】

抗がん剤は、短期間のみだとしても、がんに関連する症状を全体的にまたは部分的に阻害することを含め、がんの発生または進行を少なくとも部分的に阻害する薬剤である。いくつかの抗がん剤は、DNA損傷剤として分類することができ、これらには、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、ランプトテシン、トポテカン、テニポシド、ミトキサントロン）、DNAアルキル化剤（例えば、シスプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、コラUMBシル、ブスルファン、チオテパ、カルムスチン、ロムスチン、カルボプラチン、ダカルバジン、プロカルバジン）、DNA鎖切断誘発剤（例えば、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC）、微小管阻害薬（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン）、代謝拮抗剤（例えば、シタラビン、メトトレキサート、ヒドロキシ尿素、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン、フルダラビン、ペントスタチン、クロロデオキシアデノシン）、アントラサイクリン、ピンカルカロイド、またはエピドフィロトキシンが含まれる。

【0222】

抗がん剤の例としては、制限なく、アシビシン、アクリラルビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アムボマイシン、アメタントロン酢酸塩、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、ビスアントレン塩酸塩、ビスナフィドジメシラート、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ボルテゾミブ (VELCADE)、ブレキナルナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン (白金含有レジメン)、カルムスチン、カルビシン塩酸塩、カルゼレシン、セデフィンゴル、クロラムシル、シロレマイシン、シスプラチン (白金含有レジメン)、クラドリビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、ドキソルマプラチン、デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル (TAXOTERE)、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロモスタノロン、ズアゾマイシン、エダトレキセート、エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルビシン、エルプロゾール、エルロチニブ (TARCEVA)、エソルビシン、エストラムスチン、エタニダゾール、エトポシド、エトプリン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フルロシタビン、ホスキドン、フォストリエシン、ゲフィチニブ (IRESSA)、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC)、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベクター-Ia、インターフェロンガンマー-Ib、イプロプラチン、イリノテカン、ランレオチド、レナリドマイド (REVLIMID、REVIMID)、レトロゾール、ロイプロリド、リアロゾール、ロメトレキソール、ロムスチン、ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、メクロレタミン、メゲストロール、メレンゲストロ

10

20

30

40

50

ール、メルファラン、メノガリル、メルカプトブリン、メトトレキサート、メトブリン、メツレデパ、メチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペメトレキセド (ALIMTA)、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペントモン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、イセチオン酸ピリトレキシム、ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマー、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、シトグルシド、スパルホサート、スパルソマイシン、スピログエルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌア、タリソマイシン、タムスロシン、タキソール、タキソテル、テコガラシ、テガフル、テロキサントロン、テモポルフィン、テモゾロミド (TEMODAR)、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、サリドマイド (THALOMID) 及びその誘導体、チアミプリン、チオグアニン、チオデパ、チアゾフリン、チラパザミン、トポテカン、トレミフェン、トレストロン、トリシリピン、トレメトレキサート、トリプトレリン、ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネピジン、ビングリシナート、ビンロイロシン、ビノレルビン、ビンロシジン、ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾルビシンが挙げられる。

10

20

【0223】

該抗がん剤は、制限なく、チロシンキナーゼ阻害剤、CDK阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤、またはEGFR阻害剤を含めた酵素阻害剤であり得る。該チロシンキナーゼ阻害剤は、制限なく、ゲニステイン (4', 5, 7-トリヒドロキシイソフラボン)、チルホスチン25 (3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)、メチレン]ープロパンジニトリル、ハービマイシンA、ダイゼイン (4', 7-ジヒドロキシイソフラボン)、AG-126、trans-1-(3'-カルボキシ-4'-ヒドロキシフェニル)-2-(2'', 5''-ジヒドロキシフェニル)エタン、またはHDBA (2-ヒドロキシ-5-(2, 5-ジヒドロキシベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ安息香酸)でよい。該CDK阻害剤は、制限なく、p21、p27、p57、p15、p16、p18、またはp19でよい。該MAPキナーゼ阻害剤は、制限なく、KY12420 (C₂₃H₂₄O₈)、CNI-1493、PD98059、または4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-5-(4-ピリジル)1H-イミダゾールでよい。該EGFR阻害剤は、制限なく、エルロチニブ (TARCEVA)、ゲフィチニブ (IRESSA)、WHI-P97 (キナゾリン誘導体)、LFM-A12 (レフルノミド代謝産物類似体)、ABX-EGF、ラパチニブ、カネルチニブ、ZD-6474 (ZACTIMA)、AEE788、及びAG1458でよい。

30

【0224】

該抗がん剤は、VEGF阻害剤でよく、制限なく、ベバシズマブ (AVASTIN)、ラニズマブ (LUCENTIS)、ペガブタニブ (MACUGEN)、ソラフェニブ、スニチニブ (SUTENT)、バタラニブ、ZD-6474 (ZACTIMA)、アネコルタブ (RETAANE)、乳酸スクアラミン、及びセマフォリンを含む。

40

【0225】

該抗がん剤は、抗体または抗体断片でよく、制限なく、ベバシズマブ (AVASTIN)、トラスツズマブ (HERCEPTIN)、アレムツズマブ (CAMPATH、B細胞慢性リンパ性白血病の治療に適応される)、ゲムツズマブ (MYLOTARG、hP67・6、抗CD33、急性骨髄性白血病等の白血病の治療に適応される)、リツキシマブ (RITUXAN)、トシツモマブ (BEXXAR、抗CD20、B細胞悪性腫瘍の治療に適応される)、MDX-210 (HER-2/neuがん遺伝子タンパク質産物及び免疫グロブリンG (IgG) に対するI型Fc受容体 (Fcガンマリ) に同時に結合する二

50

重特異性抗体)、オレゴボマブ (OVAREX、卵巣癌の治療に適応される)、エドレコ
ロマブ (PANOREX)、ダクリズマブ (ZENAPAX)、パリビズマブ (SYNA
GIS、RSV感染症等の呼吸器疾患の治療に適応される)、イブリツモマブチウキセタ
ン (ZEVALLIN、非ホジキンリンパ腫の治療に適応される)、セツキシマブ (ERB
ITUX)、MDX-447、MDX-22、MDX-220 (抗TAG-72)、IOR-C5、IOR-T6 (抗CD1)、IOR EGF/R3、セロゴバブ (ONCOS
CINT OV103)、エプラツズマブ (LYMPHOCIDE)、ペムツモマブ (T
HERAGYN)、及びグリオマブーH (脳癌、メラノーマの治療に適応される) が挙げ
られるがこれらに限定されない抗体または抗体断片を含む。

【0226】

本明細書では造影剤と呼ばれる場合がある診断薬は、シグナルを直接または間接的に発
し、それにより、インビボでのその検出を可能にする薬剤である。診断薬、例えば、コン
トラスト剤及び放射性薬剤は、医用画像技術、例えば、核医学検査及び磁気共鳴画像法 (M
RI) を用いて検出することができる。磁気共鳴画像法 (MRI) 用の造影剤としては
、Gd (DOTA)、酸化鉄または金ナノ粒子が挙げられ、核医学用の造影剤としては、
201Tl、ガンマ放射性核種99mTcが挙げられ、陽電子放出断層撮影 (PET) 用の
造影剤としては、陽電子放出同位体、(18)F-フルオロデオキシグルコース ((18)
FDG)、(18)F-フルオライド、銅64、ガドアミド、及びPb (II) の放射
性同位体、例えば、203Pb、及び11In、インビボ蛍光イメージング用の造影剤、
例えば、蛍光色素または色素コンジュゲートナノ粒子が挙げられる。他の実施形態では、
送達される薬剤は、診断薬にコンジュゲートされるか、融合されるか、混合されるか、ま
たは結合される。

【0227】

該化合物及び組成物は、本明細書で企図する薬剤の送達から恩恵を受けやすい任意の対
象のタイプに実質的に投与され得る。ヒト対象は、本発明のいくつかの実施形態では、好
ましい対象である。対象には、動物、例えば、ペット (例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、フ
エレット等)、家畜または農場動物 (例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ニワトリ及び他の家
禽)、ウマ、例えば、サラブレッドのウマ、実験動物 (例えば、マウス、ラット、ウサギ
等) 等も含まれる。対象には、魚類及び他の水生動物種も含まれる。

【0228】

該薬剤が送達される対象は、正常な対象でよい。代替的に、該対象は、1つ以上の特定
の薬剤の局所的送達から診断することができる、または恩恵を受ける可能性がある状態を
有していてもよいし、その進行のリスクがあってもよい。かかる状態としては、がん (例
えば、固形腫瘍がん)、感染症 (特に、体内の特定の領域または組織に限局される感染症
)、自己免疫疾患、アレルギーまたはアレルギー状態、喘息、移植片拒絶反応等が挙げら
れる。いくつかの実施形態では、該対象は、遺伝子欠陥と診断されており、核酸ベースの
治療薬を投与されている。

【0229】

薬剤は、全身的に投与されても局所的に投与されてもよい。薬剤は、有効量で投与され
得る。有効量は、医学的に望ましい結果を提供するのに十分な該薬剤の用量である。該有
効量は、治療される特定の状態、治療される対象の年齢及び健康状態、状態の重症度、治
療期間、併用または混合療法 (もしあれば) の性質、具体的な投与経路、ならびに医療従
事者の知識及び見解の範囲内の同様の因子によって異なる。一般に、最大投与量、すなわ
ち、健全な医学的判断に従う最大の安全量が使用されることが好ましい。

【0230】

本発明は、医薬組成物を提供する。医薬組成物は、薬剤を含み、送達媒体、ナノ粒子等
を好ましくは医薬的に許容される担体中に含んでもよい無菌の組成物である。「医薬的に
許容される担体」という用語は、ヒトまたは本発明が企図する他の対象に対する投与に適
した1つ以上の相溶性のある固体もしくは液体充填剤、希釈剤、または封入物質を意味す
る。「担体」という用語は、投与を容易にするために細胞、ナノ粒子及び薬剤 (複数可)

が混合される有機もしくは無機の天然または合成成分を意味する。医薬組成物の成分は、それらの所望の医薬的効率を実質的に損なう相互作用が起きないようにする方法で混合される。

【0231】

該化合物及び組成物は、それらを全身的に送達することが望ましい場合、注射による、例えば、ボラス注入または持続注入による非経口投与用に製剤化され得る。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器に含んでもよい。医薬非経口製剤は、成分の水溶液を含む。水性注射懸濁液は、該懸濁液の粘度を高める物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含んでもよい。代替的に、成分の懸濁液は、油性の懸濁液、例えば、当技術分野で知られるもの、または、本開示に基づいて当業者に容易に明らかになるものとして調製され得る。

10

【0232】

本開示はさらに、通常当該対象の治療に適応される薬剤を含めた1つ以上の第二の薬剤と一緒にLNPの使用を企図する。

【0233】

いくつかの例では、該LNPは、該第二の薬剤と実質的に同時に投与され得る。実質的に同時にとは、LNPが第二の薬剤の投与と時間的に接近して、例えば、1時間で、30分以内に、10分以内に、または5分以内に対象に投与されることを意味する。

【0234】

いくつかの例では、該第二の薬剤（複数可）は、該LNPの前に投与され得る。例えば、該第二の薬剤（複数可）は、該LNPの投与前の24時間以内、または18時間以内、または12時間以内、または6時間以内、または3時間以内、または2時間以内に投与され得る。該第二の薬剤（複数可）は、LNP投与の18～24時間前、またはLNP投与の12～18時間前、またはLNP投与の6～12時間前、またはLNP投与の2～6時間前に投与され得る。

20

【0235】

LNP投与の2時間以上前に1つ以上の第二の薬剤を投与されている対象は、かかる薬剤（複数可）で予備投薬治療を受けたと呼ばれ得る。LNP投与の前1時間以内に1つ以上の第二の薬剤を投与されている対象は、かかる薬剤（複数可）で同時投薬治療を受けたと呼ばれ得る。

30

【0236】

いくつかの例では、該第二の薬剤（複数可）は、当該対象に対して持続して、必要に応じて、または一定のスケジュール（例えば、毎日、2日に1回等）で投与され得る。

【0237】

他の例では、該第二の薬剤は、該LNPの投与の前または後に投与され得る。

【0238】

かかる第二の薬剤としては、抗ヒスタミン剤、抗血小板薬、及び抗ステロイド性抗炎症薬を挙げることができるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、該LNPは、コルチコステロイド、例えば、これに限定されないがデキサメタゾンとともに製剤化されず、対象は、これによる予備投薬治療も同時投薬治療も受けない。

40

【0239】

ある特定の実施形態では、抗炎症及び抗血小板作用を有する単一の第二の薬剤が用いられる。かかる薬剤の一例はアスピリンである。

【0240】

ある特定の実施形態では、アスピリン、クロピドログレル（Plavix（登録商標））、及び抗ヒスタミン剤、例えば、これに限定されないが、ジフェンヒドラミン（ベナドリル）、フェキソフェナジン（アレグラ）、ロラタジン（クラリチン）、またはセチリジンの組み合わせが用いられる。1つ以上の第二の薬剤は、LNPの投与あたり1回投与され得る一方、他のものはより頻繁に投与され得る。例えば、クロピドログレル（Plavix（登録商標））は、LNPの投与あたり1回投与され得る一方、アスピリン及び／ま

50

たは抗ヒスタミン剤は毎日投与され得る。

【0241】

抗ヒスタミン剤には、H1受容体アンタゴニスト及びH1受容体逆アゴニストが含まれる。H1受容体アンタゴニストの例としては、アクリバスチン、アリメマジン、酒石酸アリメマジン、アンタゾリン、アステミゾール、アザタジン、マレイン酸アザタジン、アゼラスチン、バミピン、ベンズキナミド、ベポタスチン、ベシル酸ベポタスチン、ピラスチン、プロマジン、プロムフェニラミン、ブクリジン、カルビノキサミン、クロルフェノキサミン、クロルシクリジン、シンノペンタゾン、ヒスタピロジン、クロロジフェンヒドラミン、クロロピラミン、クロロフェナミン、クロルプロマジン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、クロシニジン、シクリジン、シプロヘブタジン、デスロラタジン、デプトロピン、デクスクロルフェニラミン、デクスプロムフェニラミン、ジメンヒドリナート、ジメチンデン、ジメトチアジン、ジフェンヒドラミン（ベネドリル）、ジフェニルピラリン、ドキシセピン、ドキシラミン、エバスチン、エフレチリジン、エンブラミン、エメダスチン、エピナスチン、フェキソフェナジン（アレグラ）、フルナリジン、ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、イソチペンジル、ケトチフェン、レボカバスチン（第2世代）、ロラタジン（クラリチン）、メブヒドロリン、メクロジン、メピラミン、メキタジン、メトジラジン、ミルタザピン、ミゾラスチン、ニアブラジン、オロパタジン、オルフェナドリン、オキサトミド、オキソメマジン、ペミロラスト、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトロキサキン、ピメチキセン、ピプリンヒドリナート、プロメタジン、プロピオマジン、ピロブタミン、クエチアピン、キフェナジン、ルパタジン、セタスチン、テルフェナジン、テニルジアミン、チエチルペラジン、トンジルアミン、トルプロパミン、トリメトベンズアミン、トリペレナミン、トリプロリジン及びトリトクアリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

H1受容体逆アゴニストの例としては、ピラミン、セチリジン、レボセチリジン、及びデスロラタジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0243】

抗血小板薬としては、活性化阻害剤、凝集阻害剤、接着アンタゴニスト、抗凝固薬（血小板を直接標的としない）、及び血小板算定または数を低減する薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0244】

活性化阻害剤の例としては、（1）トロンビン受容体PAR-1阻害剤、例えば、SCH 530348（ボラパクサル）、E-5555（アトパキサール）、SCH 79797、FR171113、RWJ 56110、BMS-200661、RWJ-58259、SCH 205831、Pipal-7ペプデュシン、P1pal-12ペプデュシン、（2）トロンビン受容体PAR-4阻害剤、例えば、ML 354、tcY-NH₂、P4pal-10ペプデュシン、P4pal-i1ペプデュシン、（3）FSLRY-NH₂（PAR-2ペプチドアンタゴニスト）、（4）Tx A₂受容体アンタゴニスト、例えば、AH 23, 848、SQ 29, 548、またはR 68, 070、S-1452、イオサルタン、セラトロダスト、（5）トロンボキサン受容体アンタゴニスト、例えば、テルトロバン、（6）ADP P2Y₁₂受容体阻害剤、例えば、チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、カングレロル、エリノグレル、AZD 6140、AR-C 69931、CoA、（7）ADP P2Y₁受容体阻害剤、例えば、A2P5P、A3P5P、MRS 2179、MRS 2279、MRS 2500、バルミトイル-CoA（P2Y₁₂にも作用する）、及びThalji et al. 2010によるSAR研究からの他の化合物、（8）5-HT_{2A}アンタゴニスト、例えば、R-1012444、ナフチドロフリル、サルボグレラート、AT-1015、（9）トロンボキサンシンターゼ阻害剤、例えば、ダゾキシベン、CS-518（TXA₂シンターゼ阻害剤）、SB 203580、U63557A、イミダゾ（1, 5-2）ピリジン-5-ヘキサン酸、（10）COX-1阻害剤、例えば、アスピリン、NCX-4016、リドグレ

ル、S 1 8 8 8 6、ピコタミド、ラマトロバン (T X A 2 受容体アンタゴニストでもある)、S C - 5 6 0、F R 1 2 2 0 4 7、モフェゾラク、P 6、T F A P、イブプロフェン及びナプロキセン (C o x - 2 阻害剤でもある)、(11) C O X - 2 阻害剤、例えば、トリフルサル (C O X - 1 及び P D E 阻害剤でもある)、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、セレコキシブ、メロキシカム、ならびに (12) P I 3 K 阻害剤、例えば、A Z D 6 4 8 2 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0245】

凝集阻害剤の例としては、(1) G P I a / I I a 阻害剤、例えば、E M S 1 6、(2) G P V I 阻害剤、例えば、モノクローナル抗体及び m A b 1 2 A 5 の F a b 断片、(3) G P I I b / I I I a 阻害剤、例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、(4) P D E 阻害剤、例えば、ジピリダモール (アデノシン再取り込み阻害剤でもある)、シロスタゾール (c A M P の増加及び P K A 活性化をもたらす P D E 3 阻害剤)、ならびに (5) A D P 受容体アンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。他の血小板凝集阻害剤としては、アスピリン、クロピドログレル (P l a v i x (登録商標))、アスピリン / プラバスタチン、シロスタゾール、プラスグレール、アスピリン / ジピリダモール、チカグレロル、カングレロル、エリノグレール、ジピリダモール、及びチクロピジンが挙げられる。

【0246】

接着アンタゴニスト (フィブリノゲンに対する) の例としては、C 1 q T N F 関連タンパク質-1、D Z - 6 9 7 b、R G 1 2 9 8 6 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0247】

非血小板型抗凝固薬の例としては、ワルファリン、X a 因子阻害剤、例えば、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ベトリキサバン、ダレキサバン、オタミキサバン、トロンビン阻害剤、例えば、ビバリルジン、ヒルジン、ダビガトラン、レピルジン、デシルジン、アルガトロバン、メラガトラン、ダビガトラン、C D S O 3、F D S O 3、S D S O 3、及び S i d h u らの論文によって報告された追加の硫酸ベンゾフランアロステリック阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0248】

血小板算定または数を低減する薬剤の例としては、(1) c A M P ホスホジエステラーゼ阻害剤 (例えば、アナグレリド)、6, 7-ジクロロ-1, 5-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] キナゾリン-2 (3H)-オンまたは 6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロイミダゾ [2, 1-b] キナゾリン-2-オン (米国特許第 3, 932, 407 号、第 4, 146, 718 号、R E 31, 617、H a e m a t o l o g i c a 1 9 9 2 7 7 : 4 0 - 3)、(2) 血小板もしくは巨核細胞が特異的に発現する細胞表面受容体に対する抗体、例えば、糖タンパク質 I I b / I I I a 受容体抗体、(3) ほとんどの化学療法抗がん剤、例えば、ブスルファン (B r . J . H a e m a t o l . 1 9 8 6 6 2 : 2 2 9 - 3 7)、ヒドロキシ尿素 (N E n g l J M e d 1 9 9 5 3 3 2 : 1 1 3 2 - 6)、ヘプスルファン、リン 3 2 (B r J R a d i o l 1 9 9 7 7 0 : 1 1 6 9 - 7 3)、ピポプロマン (S c a n d J . H a e m a t o l 1 9 8 6 3 7 : 3 0 6 - 9)、シクロホスファミド (J C e l l P h y s i o l 1 9 8 2 1 1 2 : 2 2 2 - 8)、ある特定のアルキル化剤及びある特定の代謝拮抗剤、(4) サイトカイン、成長因子及びインターロイキン、例えば、アルファ-インターフェロン (C a n c e r I m m u n o l I m m u n o t h e r 1 9 8 7 2 5 : 2 6 6 - 7 3)、ガンマ-インターフェロン、形質転換成長因子-ベータ、好中球活性化ペプチド-2 及びその類似体 (米国特許第 5, 472, 944 号)、マクロファージ炎症性タンパク質及びその類似体 (米国特許第 5, 306, 709 号)、(5) 血小板もしくは巨核細胞のいずれかが分泌する化合物、例えば、血小板第 4 因子 (米国特許第 5, 185, 323 号)、形質転換成長因子-ベータ、巨核細胞が産生する 12~17 k D の糖タンパク質、トロンビン及びトロンボスポンジンならびにそのアミノ (1~174 アミノ酸) 末端断片 (J L a b C l i n M e d 1 9 9 7 1 2 9 : 2 3 1 - 8)、ならびに (6) 抗ケロイド剤、例えば

10

20

30

40

50

、トラニラスト（リザベン）（J Dermatol 1998 25:706-9）、フォルスコリン及び脾臓抗成熟因子（米国特許第4,088,753号）を含めた他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0249】

抗血小板薬はまた、抗血栓薬、血栓溶解薬、直接トロンビン阻害薬、糖タンパク質ⅠⅡb／ⅠⅡⅢa受容体阻害薬、細胞接着分子に結合し、白血球がかかる分子に付着する能力を阻害する薬剤、カルシウムチャネル遮断薬、ベータアドレナリン受容体遮断薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、及びアンジオテンシン系阻害薬としても特徴づけられ得る。

【0250】

抗血栓薬は、複数の潜在的機序を介して血栓形成を防止する薬剤として定義され、それらとしては、血栓溶解薬、抗凝固薬、及び血小板機能の阻害薬が挙げられる。

10

【0251】

血栓溶解薬は、通常は酵素作用によるフィブリンの溶解を介して、血栓（例えば、血塊）を溶解する薬剤と定義される。血栓溶解薬の例としては、アンクロド、アニストレプラゼ、乳酸ビソブリン、ブリノラーゼ、ハーゲマン因子（即ち、第ⅩⅠⅠ因子）断片、モルシドミン、プラスミノゲン活性化因子、例えば、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（TPA）及びウロキナーゼ、ならびにプラスミン及びプラスミノゲンが挙げられるが、これらに限定されない。抗凝固薬にはまた、第Ⅹa因子、TFPI因子、第ⅤⅠⅠa因子、第ⅠⅩc因子、第Ⅴa因子、第ⅤⅠⅠⅠa因子の阻害薬、ならびに他の凝固因子の阻害薬が含まれる。

20

【0252】

抗凝固薬は、血塊の形成に必須の因子の産生、沈着、開裂及び／または活性化に悪影響を与えることによって凝固経路を阻害する薬剤である。抗凝固薬としては、ビタミンKアンタゴニスト、例えば、クマリン及びクマリン誘導体（例えば、ワルファリンナトリウム）、グリコサミノグリカン、例えば、未分画の形態及び低分子量の形態の両方のヘパリン、アルデパリンナトリウム、ビバリルジン、プロミンジオン、クマリン、ダルテパリンナトリウム、デシルジン、ジクマロール、リアポラートナトリウム、メシル酸ナファモスタット、フェンプロクモン、スルファチド、及びチンザパリンナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0253】

他の「抗凝固」及び／または「血栓溶解」薬としては、プラスミノゲン、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、アニソイル化プラスミノゲン-ストレプトキナーゼ活性化剤複合体、プロウロキナーゼ（Pro-UK）、rTPA（アルテプラゼまたはアクチバゼ、rは組み換えを意味する）、rPro-UK、アボキナーゼ、エミナーゼ、ストレプターゼ、塩酸アナグレリド、ビバリルジン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、塩酸ダゾキシベン、硫酸エフェガトラン、エノキサパリンナトリウム、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、チンザパリンナトリウム、レタプラゼ、トリフェナグレール、ワルファリン、デキストランが挙げられる。

30

【0254】

さらに他の抗凝固薬としては、アンクロド、抗凝固剤クエン酸デキストロース溶液、抗凝固剤クエン酸リン酸デキストロースアデニン溶液、抗凝固剤クエン酸リン酸デキストロース溶液、抗凝固剤ヘパリン溶液、抗凝固剤クエン酸ナトリウム溶液、アルデパリンナトリウム、プロムインジオン、デシルジン、ジクマロール、ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム、リアポラートナトリウム、メシル酸ナファモスタット、フェンプロクモンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0255】

血塊溶解剤としては、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、及びニモジピンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0256】

血小板機能阻害薬は、成熟血小板がそれらの正常な生理学的役割（すなわち、それらの

50

正常機能)を果たす能力を損なう薬剤である。血小板は、通常、複数の生理学的過程、例えば、接着、例えば、細胞実体及び非細胞実体に対するもの、凝集、例えば、血塊を形成する目的のもの、ならびに成長因子(例えば、血小板由来成長因子(PDGF))及び血小板粒子状成分等の因子の放出に関与する。血小板機能阻害剤の1つの下位カテゴリーは、血小板凝集の阻害剤であり、これは、血小板がそれら自体で、または他の細胞及び非細胞成分と物理的に会合する能力を低減または中断し、それにより、血小板が血栓を形成する能力をなくす化合物である。

【0257】

血小板機能の有用な阻害剤の例としては、アカデシン、アナグレリド、アニパミル、アルガトロバン、アスピリン、クロピドグレル、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、非ステロイド系抗炎症薬及び合成化合物FR-122047、ダナパロイドナトリウム、塩酸ダゾキシベン、ジアデノシン5', 5'-'-P1, P4-四リン酸(Ap4A)類似体、ジフィブロチド、塩酸ジラゼブ、1, 2-及び1, 3-グリセリルジニトレート、ジピリダモール、ドーパミン及び3-メトキシチラミン、硫酸エフェガトラン、エノキサパリンナトリウム、グルカゴン、糖タンパク質IIb/IIaアンタゴニスト、例えば、Ro-43-8857及びL-700, 462、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、イロprost、イソカルバサイクリンメチルエステル、イソソルビド-5-モノニトレート、イタジグレル、ケタンセリン及びBM-13. 177、ラミフィバン、リファリジン、モルシドミン、ニフェジピン、オキサグレラート、PGE、血小板活性化因子アンタゴニスト、例えば、レキシパファント、プロスタサイクリン(PGI2)、ピラジン、ピリジノールカルバメート、Reopro(すなわち、アブシキシマブ)、スルフィンピラゾン、合成化合物BN-50727、BN-52021、CV-4151、E-5510、FK-409、GU-7、KB-2796、KBT-3022、KC-404、KF-4939、OP-41483、TRK-100、TA-3090、TFC-612及びZK-36374、2, 4, 5, 7-テトラチアオクタン、2, 4, 5, 7-テトラチアオクタン2, 2-ジオキシド、2, 4, 5-トリチアヘキサン、テオフィリン、ペントキシフィリン、トロンボキサン及びトロンボキサンシンテターゼ阻害剤、例えば、ピコタミド及びスロトロバン、チクロピジン、チロフィバン、トラピジル及びチクロピジン、トリフェナグレル、トリリノレイン、3-置換5, 6-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアジン、及び糖タンパク質IIb/IIaに対する抗体、ならびに米国特許第5, 440, 020号に開示のもの、ならびに抗セロトニン薬、クロピドグレル、スルフィンピラゾン、アスピリン、ジピリダモール、クロフィブラート、ピリジノールカルバメート、PGE、グルカゴン、抗セロトニン薬、カフェイン、テオフィリン、ペントキシフィリン、チクロピジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0258】

「直接トロンビン阻害剤」としては、ヒルジン、ヒルゲン、ヒルログ、アルガトロバン、PPACK、トロンビンアブタマーが挙げられる。

【0259】

「糖タンパク質IIb/IIa受容体阻害剤」は、抗体及び非抗体の両方であり、Reopro(アブシキシマブ)、ラミフィバン、チロフィバンを含むが、これらに限定されない。

【0260】

「カルシウムチャネル遮断薬」は、様々な疾患の抑制において重要な治療価値を有する化学的に多様なクラスの化合物である(Fleckenstein, Cir. Res. v. 52, (suppl. 1), p. 13-16 (1983)、Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983)、McCall, D., Curr Pract Cardiol, v. 10, p. 1-11 (1985))。カルシウムチャネル遮断薬は、細胞のカルシウムチャネルを調整することによって細胞内へのカルシウムの進入を妨害または減速する薬物の混成群である(Remington, The

Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, Eaton, PA, p. 963 (1995))。ほとんどの現在入手可能な本発明に照らして有用なカルシウムチャネル遮断薬は、薬物の3つの主要な化学基、すなわち、ジヒドロピリジン、例えば、ニフェジピン、フェニルアルキルアミン、例えば、ベラパミル、及びベンゾチアゼピン、例えば、ジルチアゼムのうちの1つに属する。本発明に照らして有用な他のカルシウムチャネル遮断薬としては、アムリノン、アムロジピン、ベンシクラン、フェロジピン、フェンジリン、フルナリジン、イスラジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシレン、ガロパミル、チアパミル及びチアパミル類似体（例えば、1993 RO-11-2933）、フェニトイン、バルビツレート、ならびにペプチドダイノルフィン、オメガ-コノトキシン、及びオメガ-アガトキシン等、及び／またはそれらの医薬的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0261】

「ベータ-アドレナリン受容体遮断薬」は、狭心症、高血圧、及び心不整脈におけるカテコールアミンの心臓血管への影響に拮抗する薬物のクラスである。ベータ-アドレナリン受容体遮断薬としては、アテノロール、アセブトロール、アルプレノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ブニトロロール、カルテオロール、セリプロロール、ヘドロキサロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノール、メチンドール、メトプロロール、メトリゾラノロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、プラクトロール、プラクトロール、ソタロール、ナドロール、チプレノロール、トマロロール、チモロール、ブプラノロール、ペンブトロール、トリメプラノール、2-(3-(1,1-ジメチルエチル)-アミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-3-ピリデンカルボニトリル (pyridenecarbonitril) HCl、1-ブチルアミノ-3-(2,5-ジクロロフェノキシ)-2-プロパノール、1-イソプロピルアミノ-3-(4-(2-シクロプロピルメトキシエチル)フェノキシ)-2-プロパノール、3-イソプロピルアミノ-1-(7-メチルインダン-4-イルオキシ)-2-ブタノール、2-(3-tert-ブチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピルチオ)-4-(5-カルバモイル-2-チエニル)チアゾール、7-(2-ヒドロキシ-3-tert-ブチルアミンプロポキシ)フタリドが挙げられるが、これらに限定されない。上記に示した化合物は、異性体混合物として、またはそれらのそれぞれの左旋性もしくは右旋性型で 사용할ことができる。

【0262】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は、最近同定されたシクロオキシゲナーゼの型である。「シクロオキシゲナーゼ」は、アラキドン酸から様々なプロスタグランジン及びトロンボキサンを産生するほとんどの組織に存在する酵素複合体である。非ステロイド系抗炎症薬は、それらの抗炎症性、鎮痛及び解熱作用のほとんどを発揮し、シクロオキシゲナーゼ (プロスタグランジン G/H シンターゼ及び／またはプロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼとしても知られる) の阻害を介して、ホルモンが誘発する子宮収縮及びある特定のタイプのがんの増殖を阻害する。当初は、シクロオキシゲナーゼの1つの型のみ、すなわち、「構成酵素」またはシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) が知られていた。それは、最初はウシ精囊で識別された。

【0263】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) は、最初はニワトリ、マウス及びヒト源からクローニングされ、配列決定され、特徴づけられた (例えば、米国特許第5,543,297号、1996年8月6日発行、Cromlishら、Merck Frosst Canada, Inc., Kirkland, CA, 発明の名称: "Human cyclooxygenase-2 cDNA and assays for evaluating cyclooxygenase-2 activity" 参照)。

【0264】

複数の選択的「COX-2 阻害剤」が当技術分野で知られている。これらとしては、す

10

20

30

40

50

べてMerck Frosst Canada, Inc. (Kirkland, CA) に譲渡された、米国特許第5, 474, 995号“Phenyl heterocycles as cox-2 inhibitors”、米国特許第5, 521, 213号“Diaryl bicyclic heterocycles as inhibitors of cyclooxygenase-2”、米国特許第5, 536, 752号“Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 550, 142号“Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 552, 422号“Aryl substituted 5, 5 fused aromatic nitrogen compounds as anti-inflammatory agents”、米国特許第5, 604, 253号“N-benzylindol-3-yl propanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors”、米国特許第5, 604, 260号“5-methanesulfonamido-1-indanones as an inhibitor of cyclooxygenase-2”、米国特許第5, 639, 780号“N-benzyl indol-3-yl butanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors”、米国特許第5, 677, 318号“Diphenyl-1, 2-3-thiadiazoles as anti-inflammatory agents”、米国特許第5, 691, 374号“Diaryl-5-oxygenated-2-(5H)-furanones as COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 698, 584号“3, 4-diaryl-2-hydroxy-2, 5-dihydrofuran s as prodrugs to COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 710, 140号“Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 733, 909号“Diphenyl stilbenes as prodrugs to COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 789, 413号“Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors”、米国特許第5, 817, 700号“Bisaryl cyclobutenes derivatives as cyclooxygenase inhibitors”、米国特許第5, 849, 943号“Stilbene derivatives useful as cyclooxygenase-2 inhibitors”、米国特許第5, 861, 419号“Substituted pyridines as selective cyclooxygenase-2 inhibitors”、米国特許第5, 922, 742号“Pyridinyl-2-cyclopenten-1-ones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors”、米国特許第5, 925, 631号“Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors”に記載のCOX-2阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。さらなるCOX-2阻害剤はまた、米国特許第5, 643, 933号、G. D. Searle & Co. (Skokie, IL) に譲渡された、発明の名称“Substituted sulfonylphenyl heterocycles as cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase inhibitors”にも記載されている。アスピリンは、COX-2阻害剤の一例である。

【0265】

上記で示した複数のCOX-2阻害剤は、選択的COX-2阻害剤のプロドラッグであり、インビボでの活性かつ選択的なCOX-2阻害剤への変換により、それらの作用を発揮する。上記で示したCOX-2阻害剤のプロドラッグから形成される活性かつ選択的なCOX-2阻害剤は、1995年1月5日公開のWO95/00501、1995年7月13日公開のWO95/18799、及び1995年12月12日に発行された米国特許第5, 474, 995号に詳細に記載されている。米国特許第5, 543, 297号、発明の名称：“Human cyclooxygenase-2 cDNA and assa

10

20

30

40

50

ys for evaluating cyclooxygenase-2 activity”の教示を前提とすると、当業者には、薬剤が選択的COX-2阻害剤であるか、COX-2阻害剤の前駆体、ひいては本発明の一部であるかを判断することが可能である。

【0266】

非ステロイド系抗炎症薬としては、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、アスピリン、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、メフェナム酸、ナブメトン、トルメチンナトリウム、及びケトロラクトロメタミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0267】

ある特定の実施形態では、該LNPは、LNPによって誘発される免疫応答を阻害する1つ以上の第二の薬剤を含んでもよく、該第二の薬剤は、例えば、センサーへの結合を阻害するか、またはセンサーの活性を阻害し、例えば、天然のIgMの産生、天然のIgGの産生、B1a細胞の活性化、B1b細胞の活性化、及び／または血小板及びまたは樹状細胞の活性化、または任意のエフェクターの活性もしくは産生を阻害する。該第二の薬剤は、代替的に、LNPによって誘発される免疫応答を阻害する薬剤と呼ばれる。いくつかの例では、該第二の薬剤は、LNPに結合する天然のIgMの産生を阻害する場合もあれば、かかる天然のIgMを中和する場合もある。他の例では、該第二の薬剤は、B1a細胞の活性化を阻害する場合もあれば、B1a細胞を除去する場合もある。例えば、かかる第二の薬剤は、CD36が挙げられるがこれに限定されないB1a細胞の表面受容体を阻害し得る。代替的にまたはさらに、該第二の薬剤は、IgMのその標的に対する結合を妨害し得る。他の実施形態では、該第二の薬剤は、該LNPに結合する天然のIgGの産生を阻害する場合もあれば、かかる天然のIgGを中和する場合もあり、IgGのその標的に対する結合を妨害する場合もある。他の例では、該第二の薬剤は、B1b細胞の活性化を阻害する場合もあれば、B1b細胞を除去する場合もある。

【0268】

いくつかの実施形態では、該第二の薬剤は、LNPによる天然のIgM、IgGの産生、及び／またはB1a及び／またはB1b細胞の活性化を阻害する薬剤であり得る。かかる薬剤は、B1a細胞（例えば、CD36及びC5a）またはB1b細胞の表面受容体のアンタゴニスト、例えば、該表面受容体に結合し、その同族リガンド（例えば、ある特定のLNPにおけるホスファチジルコリン等の脂質成分）に対するその結合を妨害する抗体または小分子阻害剤でよい。

【0269】

他の実施形態では、該第二の薬剤は、LNPによる血小板及び／または補体系（古典経路または第二経路）の活性化を阻害する薬剤でよい。かかる薬剤は、CD36アンタゴニスト、TLRアンタゴニスト、または該補体カスケードにおける任意の成分のアンタゴニストでよい。かかるアンタゴニストは、当該標的の1つに対して特異的なアンタゴニスト抗体でよい。いくつかの例では、該アンタゴニストは、補体系の1つ以上のセリンプロテアーゼ成分を標的とするプロテアーゼ阻害剤でよい。他のCD36アンタゴニストとしては、サルビアノール酸もしくはその代謝産物（例えば、RA及びDSS）、3-シンナモイルインドール、13-ペンチルベルベリン、ヘキサレリン、またはDHA等のある特定の脂肪酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0270】

本開示は、本明細書に提供するLNPのいずれかとの1つ以上の前述の第二の薬剤の使用を企図すると理解されたい。

【0271】

化合物

別の態様では、本発明は、化合物（すなわち、PEG脂質）を提供する。本明細書に提供する化合物は、例えば、治療薬の送達のための医薬及び化粧品製剤／組成物に有用である。特に、本明細書に提供する化合物は、脂質ナノ粒子（LNP）製剤に使用することが

10

20

30

40

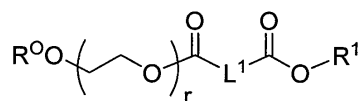
50

できる。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する化合物は、既存のPEG脂質と比較して、増加したPEG放出を示す。

【0272】

1つの態様では、本明細書に提供するものは、式(I)の化合物：

【化61】



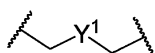
(I)

10

、及びそれらの医薬的に許容される塩であり、式中、

L^1 は、結合、任意に置換される C_1 アルキレン、任意に置換される C_3 アルキレン、任意に置換される C_{2-3} アルケニレン、または式：

【化62】



20

のリンカーであり、

Y^1 は、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、または $-\text{S}-$ であり、

R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

R^{N} は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であり、

30

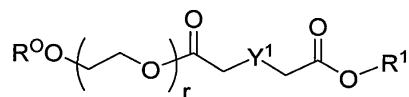
Rの各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、

rは、2及び100を含めた2～100の整数である。

【0273】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の式のもの：

【化63】



40

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Y^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}}-$ 、または $-\text{S}-$ であり、

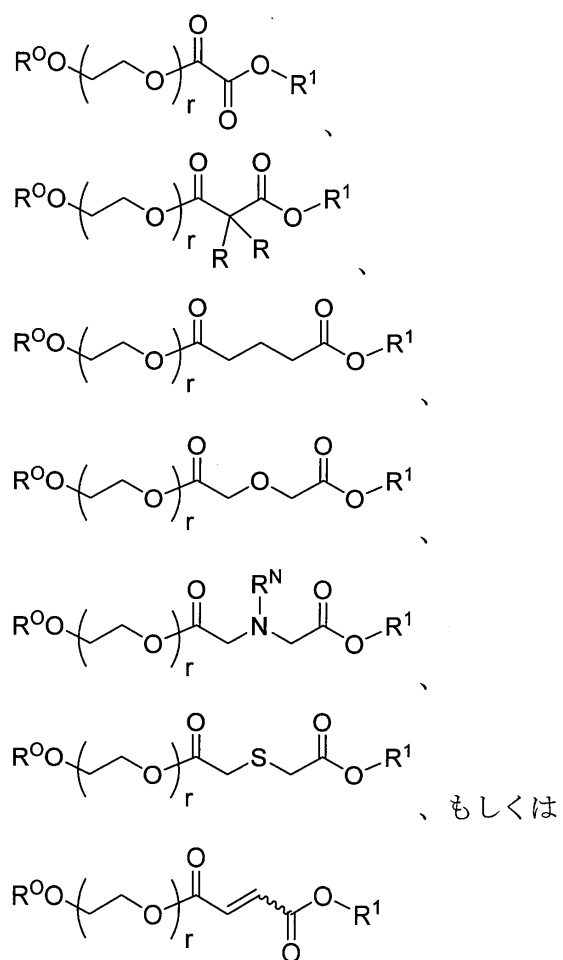
R^{N} は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基である。

【0274】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の式のうちの1つのもの：

50

【化 6 4】



10

20

30

、またはその医薬的に許容される塩である。

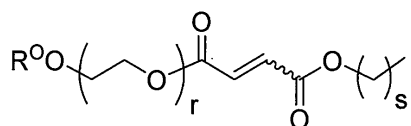
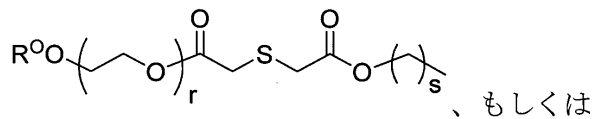
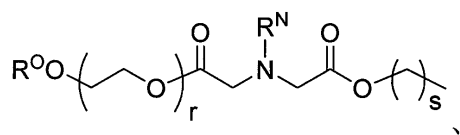
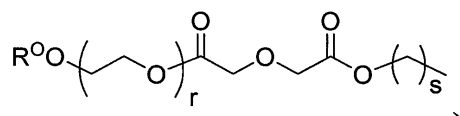
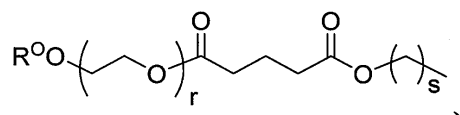
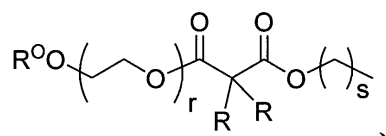
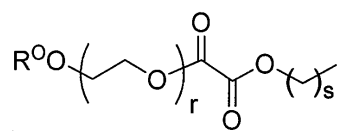
【 0 2 7 5】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、以下の式のうちの1つのもの：

40

50

【化 6 5】



、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
s は、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である。

【 0 2 7 6】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：

10

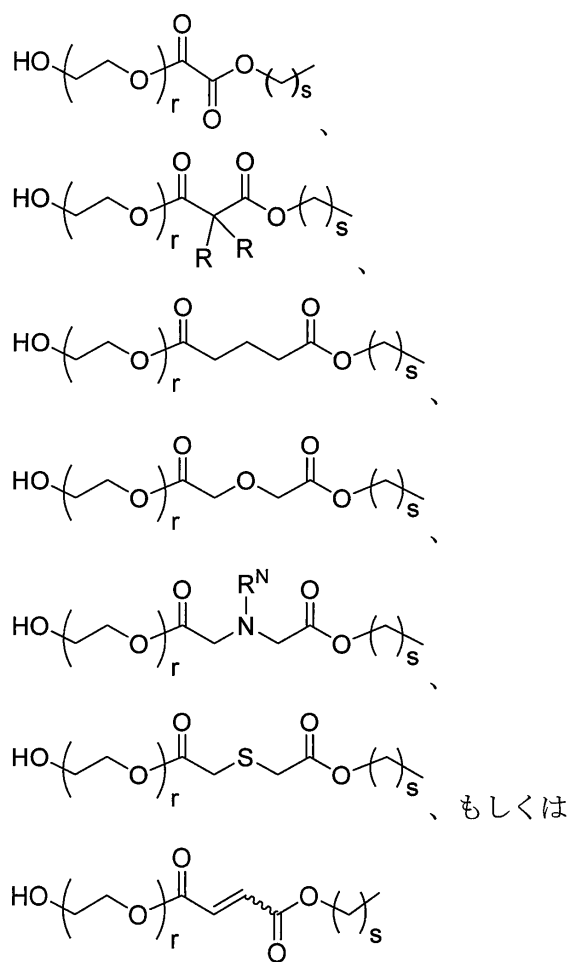
20

30

40

50

【化 6 6】



10

20

30

、またはその医薬的に許容される塩である。

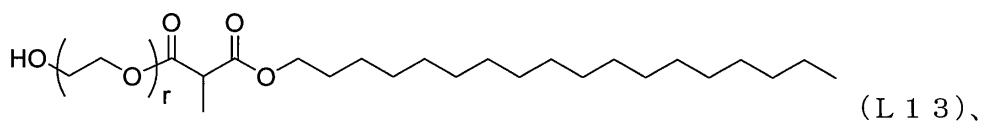
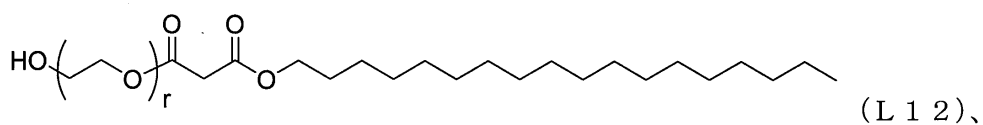
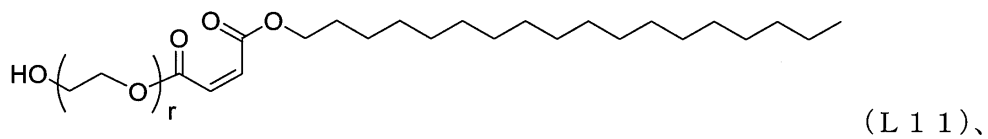
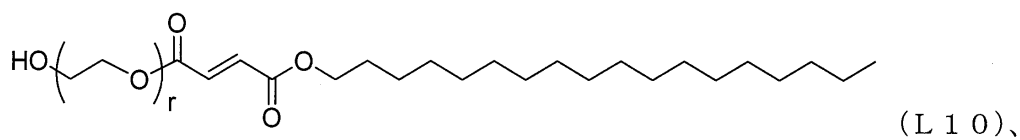
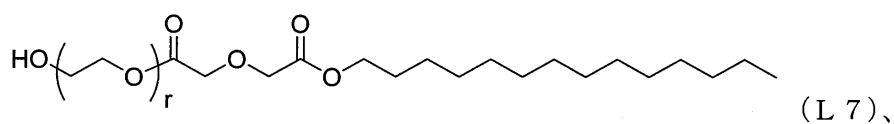
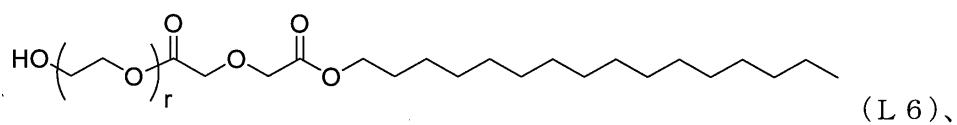
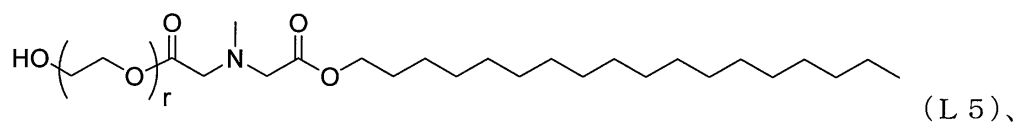
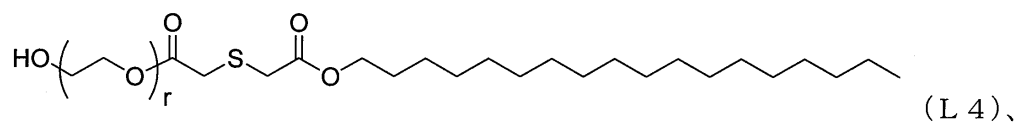
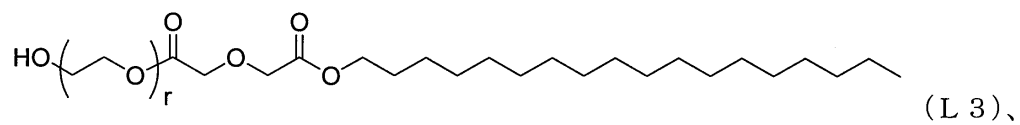
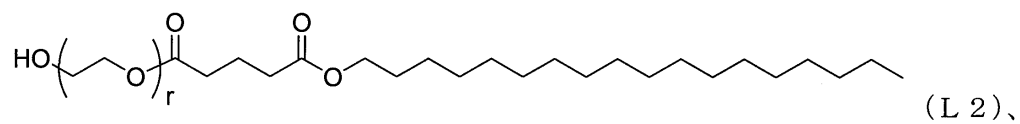
【 0 2 7 7】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、

40

50

【化 6 7 - 1】



10

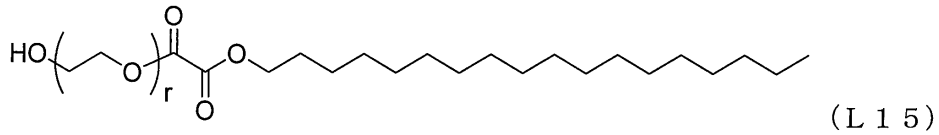
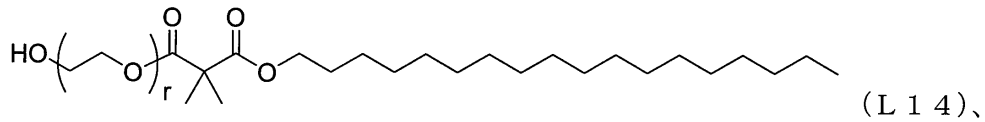
20

30

40

50

【化 6 7 - 2】



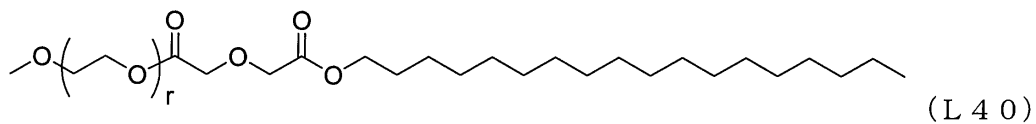
10

、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 2 7 8】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式のもの：

【化 6 8】



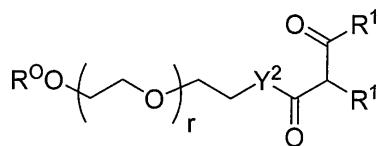
20

、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 2 7 9】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (I I I) の化合物：

【化 6 9】



(I I I)

30

、及びそれらの医薬的に許容される塩であり、式中、

Y² は、-O-、-NR^N-、または-S-であり、R¹ の各場合は、独立して、任意に置換される C₅-30 アルキル、任意に置換される C₅-30 アルケニル、または任意に置換される C₅-30 アルキニルであり、R⁰ は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であり、

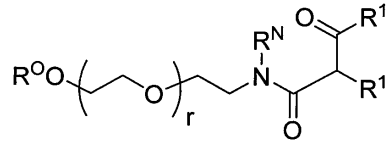
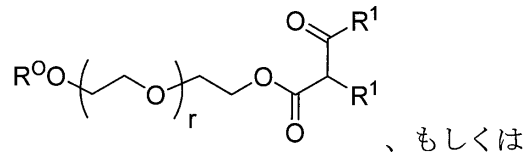
r は、2 及び 100 を含めた 2 ~ 100 の整数である。

【 0 2 8 0】

40

50

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：
【化 7 0】

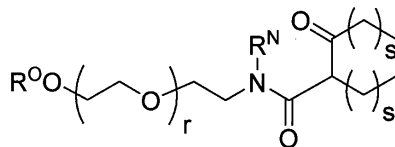
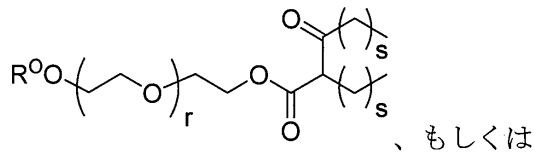


10

、またはその医薬的に許容される塩である。

【0 2 8 1】

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：
【化 7 1】



30

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
s の各場合は、独立して、5 及び 25 を含めた 5 ~ 25 の整数である。

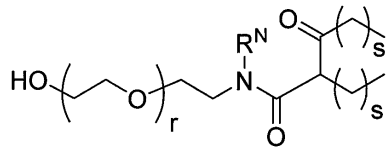
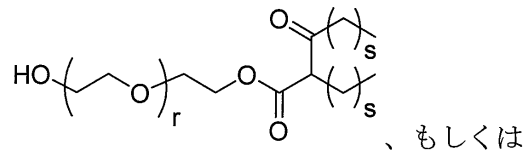
【0 2 8 2】

ある特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：

40

50

【化 7 2】



10

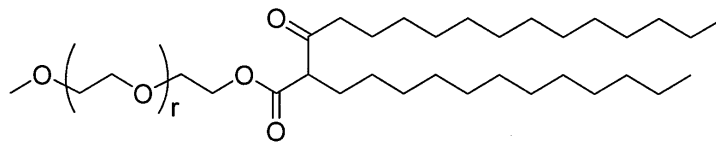
、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 2 8 3】

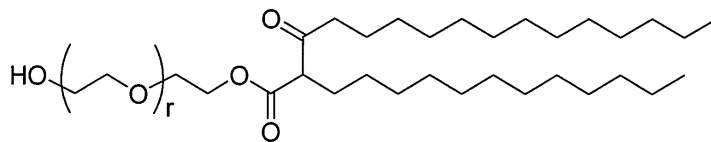
ある特定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、

【化 7 3】

20

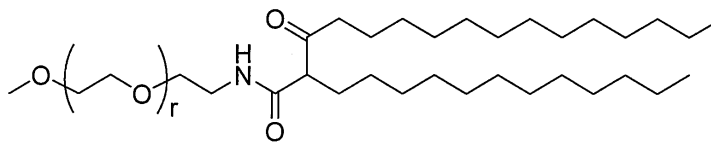


(L 2 0)、

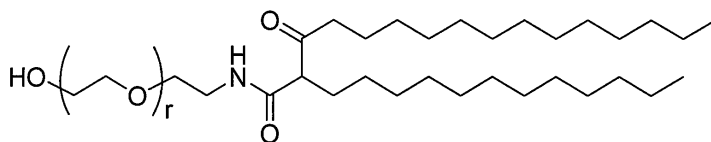


(L 2 1)、

30



(L 2 2)、



(L 2 3)

40

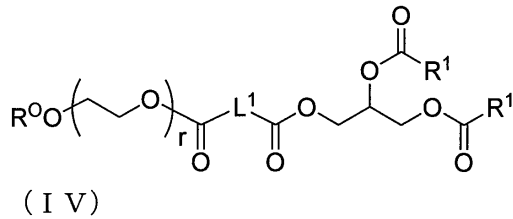
、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 2 8 4】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (I V) の化合物：

50

【化 7 4】



10

、及びそれらの医薬的に許容される塩であり、式中、

L^1 は、結合、任意に置換される C_{1-3} アルキレン、任意に置換される C_{1-3} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-3} アルケニレン、任意に置換される C_{2-3} アルキニレンであり、

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{3-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

r は、2及び100を含めた2～100の整数であるが、

L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 はメチルではない。

20

【0285】

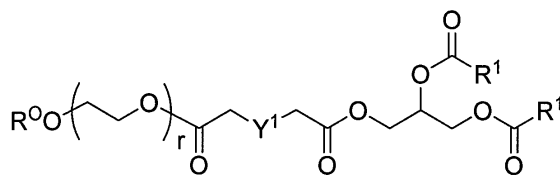
ある特定の実施形態では、 L^1 が C_2 または C_3 アルキレンの場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が C_2 または C_3 アルキレンの場合、 R^0 は水素である。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 L^1 が $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、 R^0 は水素である。

【0286】

ある特定の実施形態では、式(IV)の化合物は、式：

【化 7 5】

30



のもの、

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

40

Y^1 は、結合、 $-CR_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、または $-S-$ であり、

R の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルであり、

R^N は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基であるが、

Y^1 が結合または $-CH_2-$ の場合、 R^0 はメチルではない。

【0287】

ある特定の実施形態では、 Y^1 が結合または $-CR_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 Y^1 が結合または $-CR_2-$ の場合、 R^0 は水素である。ある特定の実施形態では、 Y^1 が結合または $-CH_2-$ の場合、 R^0 は、任意に置換されるアルキルではない。ある特定の実施形態では、 Y^1 が結合または $-CH_2-$

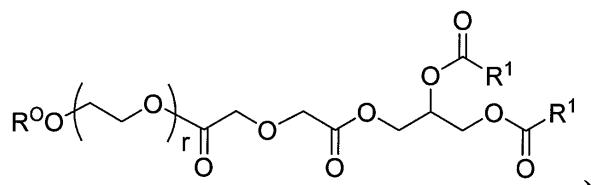
50

ーの場合、 R^O は水素である。

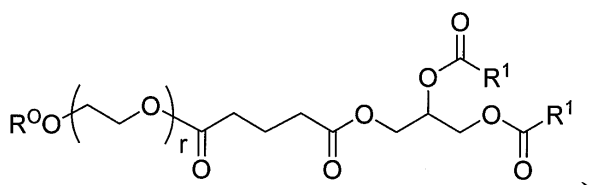
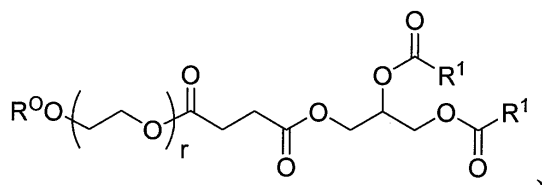
【 0 2 8 8 】

ある特定の実施形態では、式（ⅠⅤ）の化合物は、以下の式のうちの1つのもの：

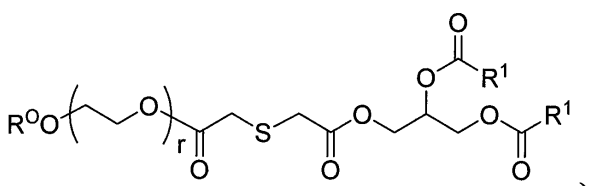
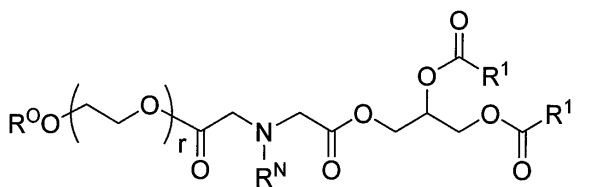
【化 7 6 - 1】



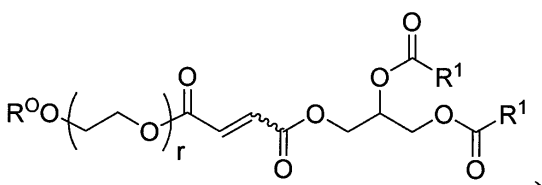
10



20

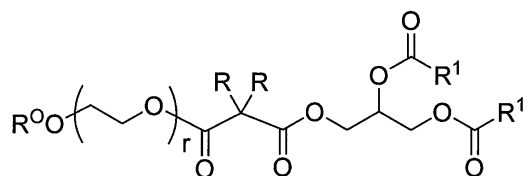
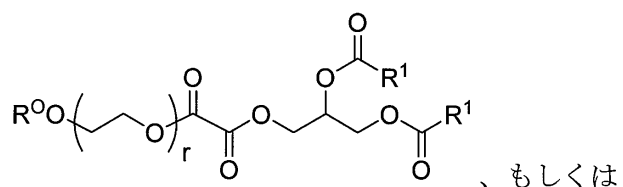


30



40

【化 7 6 - 2】



10

、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
R の各場合は、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルである。

【 0 2 8 9】

ある特定の実施形態では、式 (I V) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：

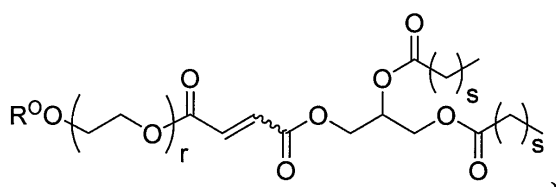
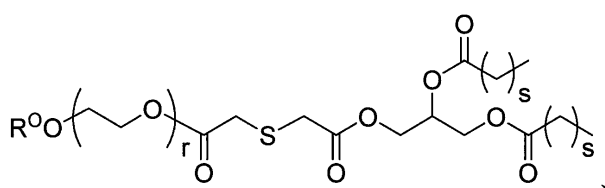
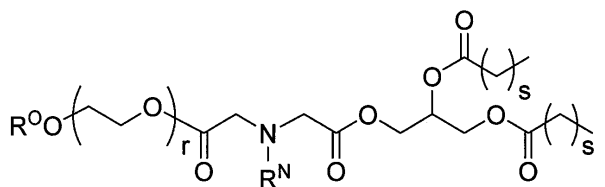
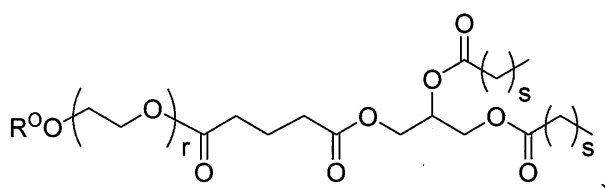
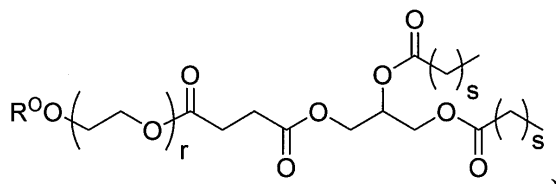
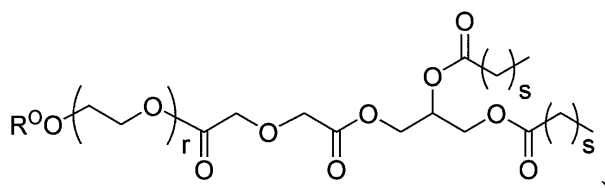
20

30

40

50

【化 7 7 - 1】



10

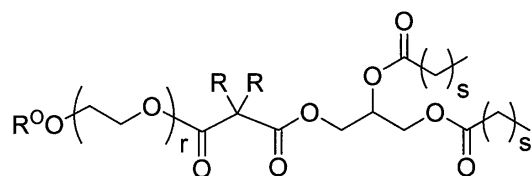
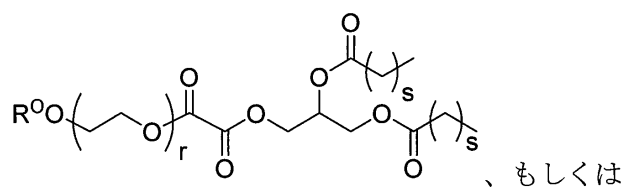
20

30

40

50

【化 7 7 - 2】



10

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
各 s は、独立して、5 及び 25 を含めた 5 ～ 25 の整数である。

【 0 2 9 0】

ある特定の実施形態では、式 (I V) の化合物は、以下の式のうちの 1 つのもの：

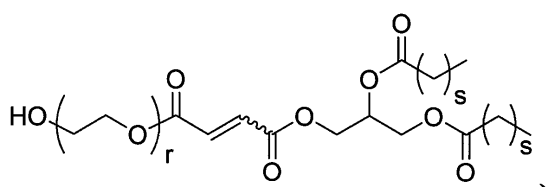
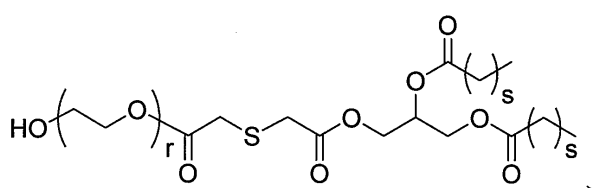
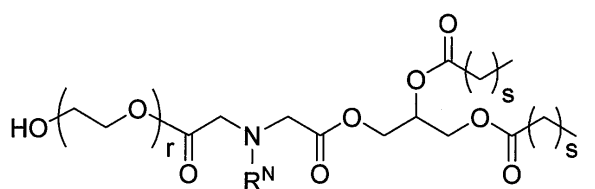
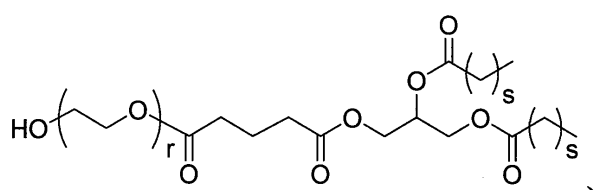
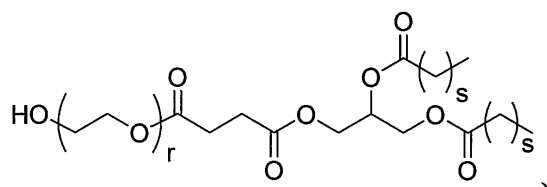
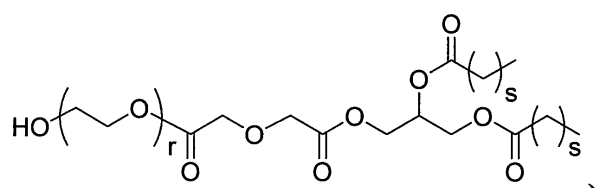
20

30

40

50

【化 7 8 - 1】



10

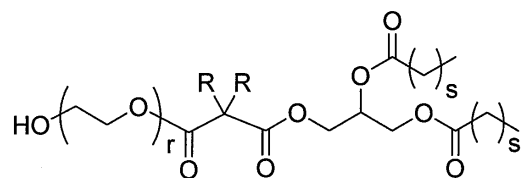
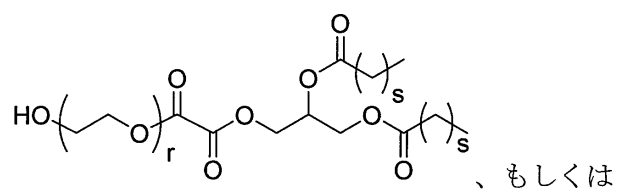
20

30

40

50

【化 7 8 - 2】



10

、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 2 9 1】

ある特定の実施形態では、式（I V）の化合物は、

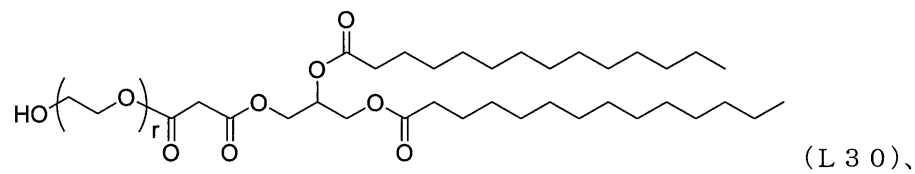
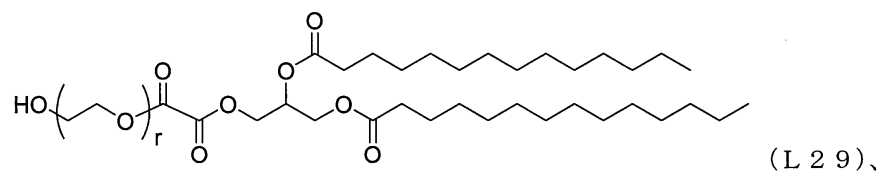
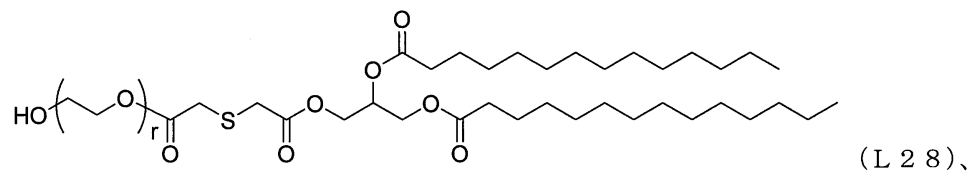
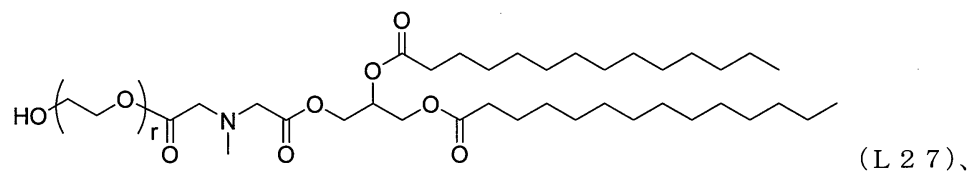
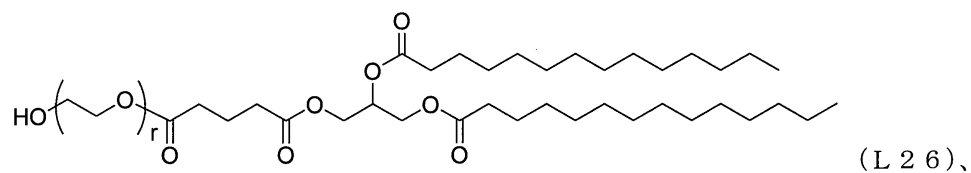
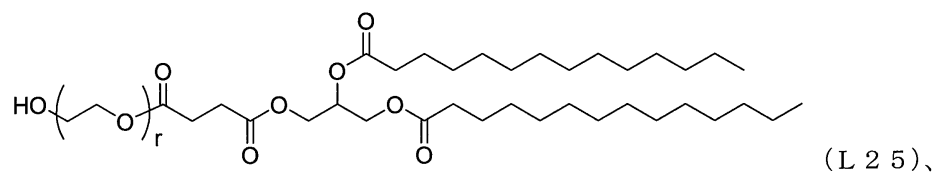
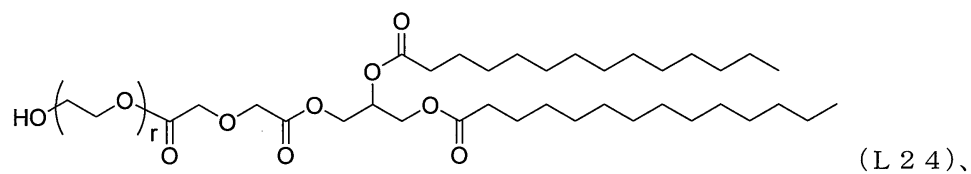
20

30

40

50

【化 7 9 - 1】



10

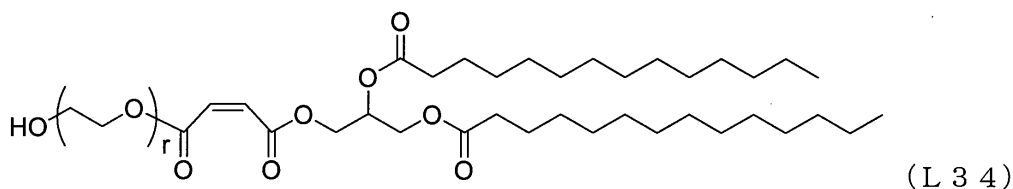
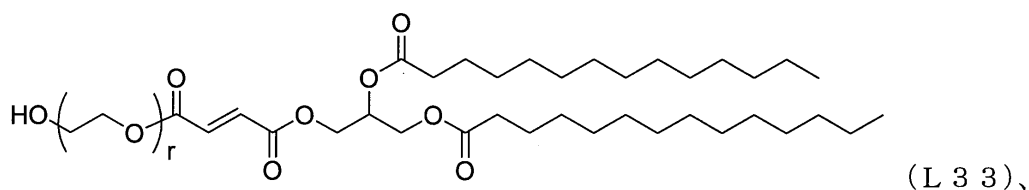
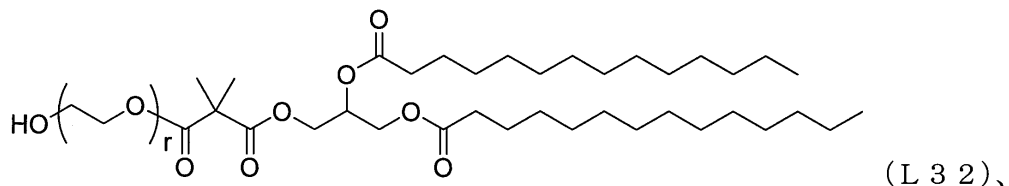
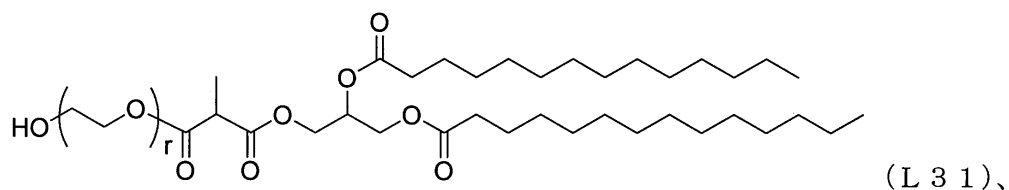
20

30

40

50

【化 7 9 - 2】

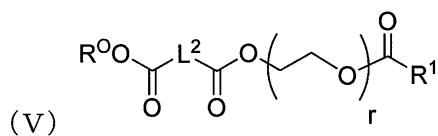


、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 2 9 2】

同様に本明細書に提供するのは、式 (V) の化合物：

【化 8 0】



、及びそれらの医薬的に許容される塩であり、式中、

L^2 は、結合、任意に置換される C_{1-6} アルキレン、任意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-6} アルケニレン、任意に置換される C_{2-6} アルキニレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、もしくは任意に置換されるカルボシクリレン、またはそれらの組み合わせであり、

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基

r は、 2 及び 100 を含めた $2 \sim 100$ の整数である。

ある特定の実施形態では、式（V）の化合物は、以下の式のうちの1つのもの：

10



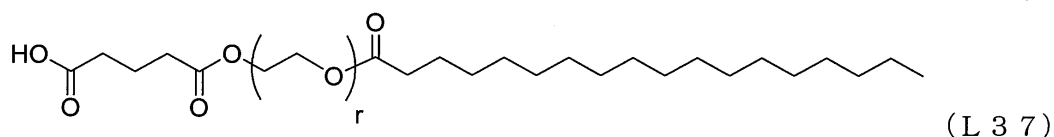
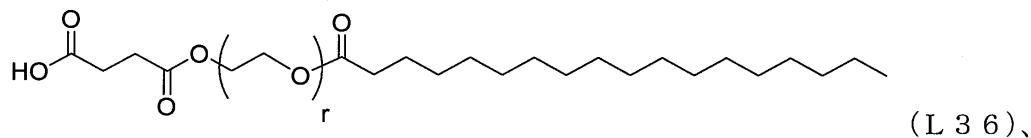
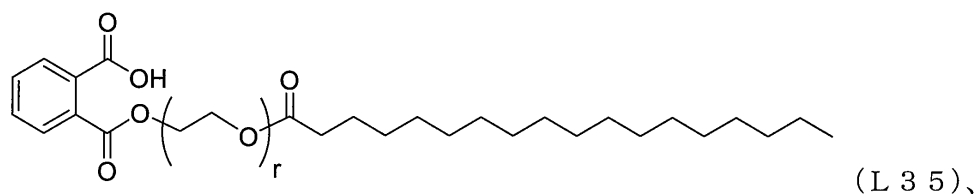
ある特定の実施形態では、式（V）の化合物は、以下の式のうちの1つのもの：

30



ある特定の実施形態では、式 (V) の化合物は、

【化 8 3】

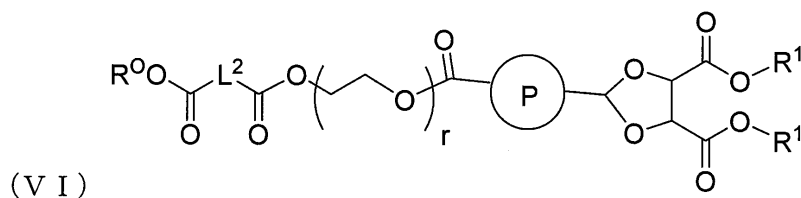


、及びそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0296】

別の態様では、本明細書に提供するのは、式 (V I) の化合物：

【化 8 4】



、及びそれらの医薬的に許容される塩であり、式中、

L^2 は、結合、任意に置換される C_{1-6} アルキレン、任意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-6} アルケニレン、任意に置換される C_{2-6} アルキニレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、もしくは任意に置換されるカルボシクリレン、またはそれらの組み合わせであり、

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

R^1 の各場合は、独立して、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{3-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルであり、

R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基であり、

r は、2 及び 100 を含めた 2 ～ 100 の整数である。

【0297】

ある特定の実施形態では、式 (V I) の化合物は、以下の式のもの：

10

20

30

40

50

、またはその医薬的に許容される塩である。

ある特定の実施形態では、式 (V I) の化合物は、以下の式のもの：

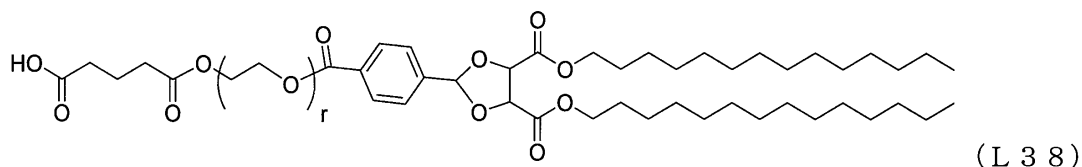
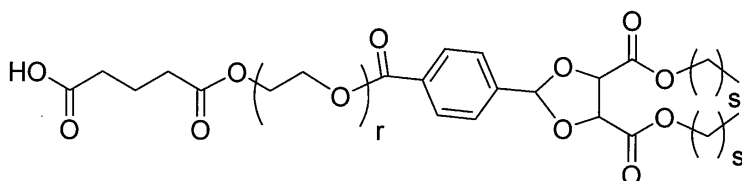
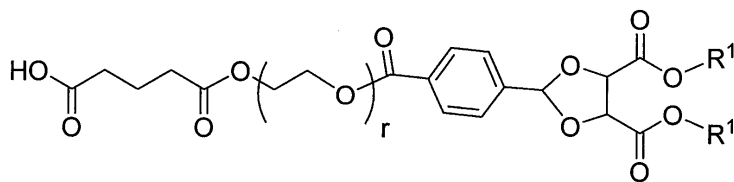
、またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

【 0 2 9 9 】

ある特定の実施形態では、式 (V I) の化合物は、以下の式のもの：

またはその医薬的に許容される塩である。

本明細書に提供するPEG脂質の多分散性指数(PDI)を測定することができる。「多分散性指数」は、混合物中の分子のサイズの不均一性の尺度を指し、「不均一性指数」または「分散度」とも呼ばれる。言い換えれば、それは、所与のポリマーサンプルの分子量分布の尺度である。PDIは、次式に基づいて計算される： $PDI = M_w / M_n$ 、ここで、 M_w は、重量平均分子量であり、 M_n は、数平均分子量である。ポリマーの混合物中のポリマー鎖(例えば、PEG鎖)が均一な鎖長に近づく、PDIは1の値に近づく。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.01、1.02、1.03、1.04、1.05、1.06、1.07、1.08、1.09、1.1、またはそれ以下のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数の



(L 3 8)

PEG脂質は、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、またはそれ以下のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.0及び1.10を含めた1.0～1.10のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.02及び1.10を含めた1.02～1.10のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.0及び1.04を含めた1.0～1.04のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.02及び1.04を含めた1.02～1.04のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.10以下のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、1.04以下のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、約1.04のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、約1.03のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、約1.02のPDIを有する。ある特定の実施形態では、本明細書に提供する複数のPEG脂質は、約1.01のPDIを有する。

【0301】

本明細書に提供するPEG脂質は、ある特定の実施形態では、既存のPEG脂質と比較して、増加したPEG放出を示す。本明細書で使用される、「PEG放出」とは、PEG脂質からのPEG基の切断を指す。多くの場合、PEG脂質からのPEG基の切断は、血清によって引き起こされるエステラーゼ切断によって生じる。本明細書に提供するPEG脂質は、ある特定の実施形態では、PEG放出の速度を制御するように設計されている。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するPEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または98%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するPEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、50%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するPEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、60%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するPEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、70%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、PEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、80%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、PEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、90%を超えるPEG放出を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に提供するPEG脂質は、ヒト血清中で約6時間後、90%を超えるPEG放出を示す。

【0302】

前述の化合物のいずれかが、本明細書に記載のLNPのPEG脂質成分として使用され得る。

【0303】

以下の可変要素の定義は、本明細書に記載のすべての化合物（例えば、PEG脂質）及びLNP製剤に適用される。

【0304】

ある特定の実施形態では、 L^2 は、結合、任意に置換される C_{1-6} アルキレン、任意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-6} アルケニレン、任意に置換される C_{2-6} アルキニレン、任意に置換されるアリーレン、任意に置換されるヘテロアリーレン、任意に置換されるヘテロシクリレン、もしくは任意に置換されるカルボシクリレン、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、 L^2 は、任意に置換されるアリーレンである。ある特定の実施形態では、 L^2 は、未置換のアリーレンである。ある特定の実施形態では、 L^2 は、任意に置換されるフェニレンである。ある特定の実施形態では、 L^2 は、式：

10

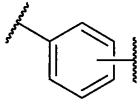
20

30

40

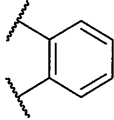
50

【化 8 8】



のものである。ある特定の実施形態では、 L^2 は、式：

【化 8 9】



のものである。

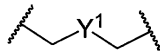
【0 3 0 5】

ある特定の実施形態では、 L^2 は L^1 である。

【0 3 0 6】

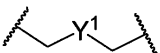
ある特定の実施形態では、 L^1 は、結合、任意に置換される C_{1-3} アルキレン、任意に置換される C_{1-3} ヘテロアルキレン、任意に置換される C_{2-3} アルケニレン、または任意に置換される C_{2-3} アルキニレンである。 L^1 は、結合、任意に置換される C_1 アルキレン、任意に置換される C_3 アルキレン、任意に置換される C_{2-3} アルケニレン、または式：

【化 9 0】



のリンカーである。ある特定の実施形態では、 L^1 は結合である。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_{1-3} アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_{1-3} ヘテロアルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_{2-3} アルケニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_{2-3} アルキニレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_1 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、任意に置換される C_3 アルキレンである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、式：

【化 9 1】



のリンカーである。ある特定の実施形態では、 L^1 は、以下の式のうちの1つのものである：

10

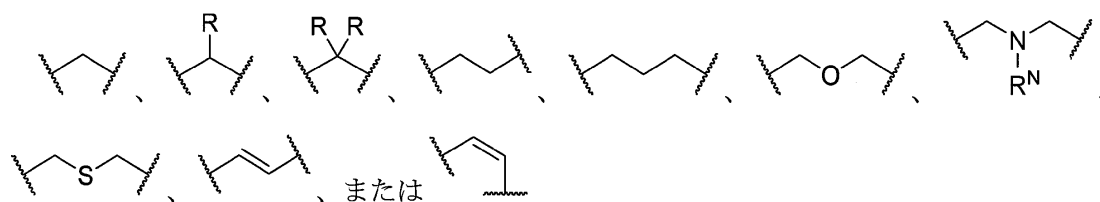
20

30

40

50

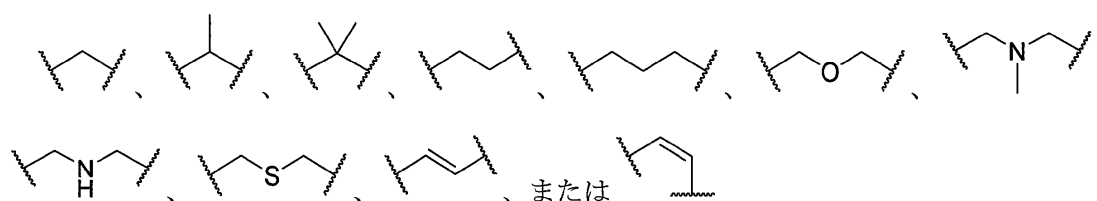
【化 9 2】



10

。ある特定の実施形態では、 L^1 は、以下の式のうちの1つのものである：

【化 9 3】



20

。

【0307】

ある特定の実施形態では、 R^0 は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または酸素保護基である。ある特定の実施形態では、 R^0 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^0 は、任意に置換される C_{1-6} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^0 は、任意に置換される C_{1-4} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^0 は、未置換の C_{1-4} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^0 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、及び*tert*-ブチルからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、 R^0 はメチルである。

30

【0308】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキル、任意に置換される C_{5-30} アルケニル、または任意に置換される C_{5-30} アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、分岐でも非分岐でもよい。ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_{5-30} アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_{10-20} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、未置換の C_{10-20} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換される C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、または C_{25} アルキル鎖である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、未置換の C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、または C_{25} アルキル鎖である。

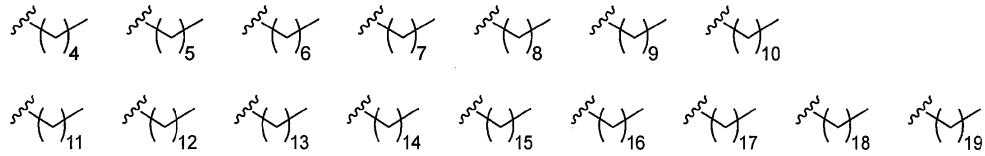
40

【0309】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、以下の式のうちの1つの未置換非分岐アルキル鎖である：

50

【化 9 4】



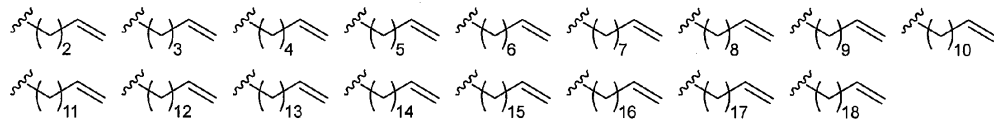
10

。

【0 3 1 0】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、以下の式のうちの 1 つの未置換非分岐アルケニル鎖である：

【化 9 5 - 1】



20

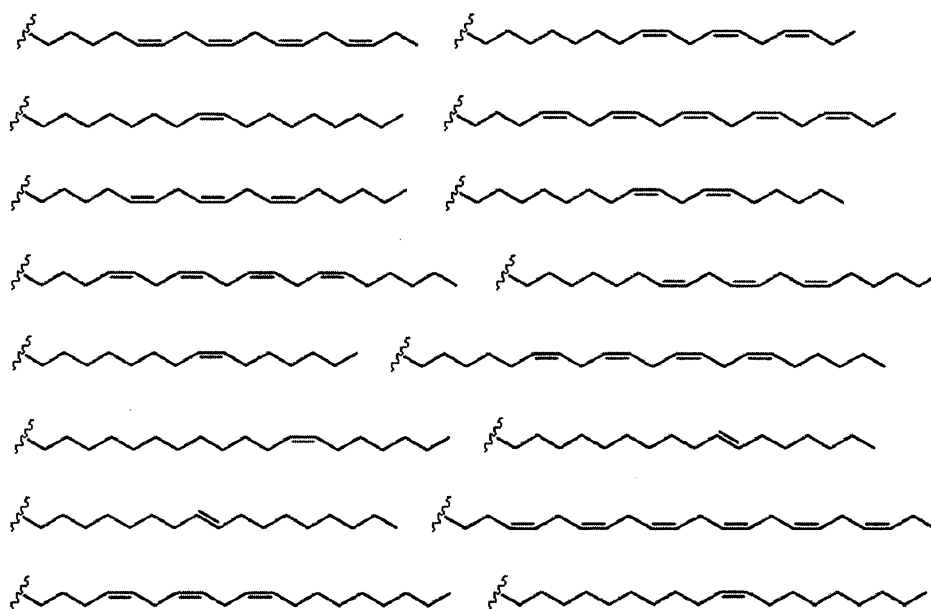
- $(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_3CH_3$
- $(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$
- $(CH_2)_4CH=CH(CH_2)_8CH_3$
- $(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$
- $(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$
- $(CH_2)_7CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$
- $(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$
- $(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH_3$
- $(CH_2)_{11}CH=CH(CH_2)_7CH_3$
- $(CH_2)_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH-CH_2CH_3$

30

40

50

【化 9 5 - 2】



10

20

。

【0 3 1 1】

ある特定の実施形態では、 r は、2及び100を含めた2～100の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、35及び55を含めた35～55の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、36及び54を含めた36～54の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、37及び53を含めた37～53の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、38及び52を含めた38～52の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、39及び51を含めた39～51の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、40を含めた40からの整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、40及び50を含めた40～50の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、41及び49を含めた41～49の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、42及び48を含めた42～48の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、43及び57を含めた43～57の整数である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、44及び46を含めた44～46の整数である。ある特定の実施形態では、 r は45である。ある特定の実施形態では、 r は、独立して、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、または55である。

30

【0 3 1 2】

ある特定の実施形態では、 Y^1 は、結合、 $-CR_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、または $-S-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は結合である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-CR_2-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-CH_2-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-O-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-NR^N-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-S-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-NMe-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-NH-$ である。ある特定の実施形態では、 Y^1 は $-NAc-$ である。

40

【0 3 1 3】

ある特定の実施形態では、 R は、水素、ハロゲン、または任意に置換されるアルキルである。ある特定の実施形態では、 R は水素である。ある特定の実施形態では、 R はハロゲ

50

ンである。ある特定の実施形態では、Rは、任意に置換されるC₁–6アルキルである。ある特定の実施形態では、Rは、任意に置換されるC₁–4アルキルである。ある特定の実施形態では、Rは、未置換のC₁–4アルキルである。ある特定の実施形態では、Rは、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、及びtert-ブチルからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、Rはメチルである。

【0314】

ある特定の実施形態では、sは、5及び25を含めた5～25の整数である。ある特定の実施形態では、sは、10及び20を含めた10～20の整数である。ある特定の実施形態では、sは5である。ある特定の実施形態では、sは6である。ある特定の実施形態では、sは7である。ある特定の実施形態では、sは8である。ある特定の実施形態では、sは9である。ある特定の実施形態では、sは10である。ある特定の実施形態では、sは11である。ある特定の実施形態では、sは12である。ある特定の実施形態では、sは13である。ある特定の実施形態では、sは14である。ある特定の実施形態では、sは15である。ある特定の実施形態では、sは16である。ある特定の実施形態では、sは17である。ある特定の実施形態では、sは18である。ある特定の実施形態では、sは19である。ある特定の実施形態では、sは20である。ある特定の実施形態では、sは21である。ある特定の実施形態では、sは22である。ある特定の実施形態では、sは23である。ある特定の実施形態では、sは24である。ある特定の実施形態では、sは25である。

【0315】

ある特定の実施形態では、mは、5及び15を含めた5～15の整数である。ある特定の実施形態では、mは、19及び30を含めた19～30の整数である。ある特定の実施形態では、mは5である。ある特定の実施形態では、mは6である。ある特定の実施形態では、mは7である。ある特定の実施形態では、mは8である。ある特定の実施形態では、mは9である。ある特定の実施形態では、mは10である。ある特定の実施形態では、mは11である。ある特定の実施形態では、mは12である。ある特定の実施形態では、mは13である。ある特定の実施形態では、mは14である。ある特定の実施形態では、mは15である。ある特定の実施形態では、mは19である。ある特定の実施形態では、mは20である。ある特定の実施形態では、mは21である。ある特定の実施形態では、mは22である。ある特定の実施形態では、mは23である。ある特定の実施形態では、mは24である。ある特定の実施形態では、mは25である。ある特定の実施形態では、mは26である。ある特定の実施形態では、mは27である。ある特定の実施形態では、mは28である。ある特定の実施形態では、mは29である。ある特定の実施形態では、mは30である。

【0316】

ある特定の実施形態では、Y²は、-O-、-NR^N-、または-S-である。ある特定の実施形態では、Y²は-O-である。ある特定の実施形態では、Y²は-NR^N-である。ある特定の実施形態では、Y²は-S-である。ある特定の実施形態では、Y²は-NMe-である。ある特定の実施形態では、Y²は-NH-である。ある特定の実施形態では、Y²は-NAc-である。

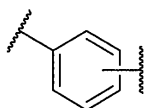
【0317】

ある特定の実施形態では、R^Nは、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアシル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態では、R^Nは水素である。ある特定の実施形態では、R^Nは、任意に置換されるC₁–6アルキルである。ある特定の実施形態では、R^Nは、任意に置換されるC₁–4アルキルである。ある特定の実施形態では、R^Nは、未置換のC₁–4アルキルである。ある特定の実施形態では、R^Nは、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、及びtert-ブチルからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、R^Nはメチルである。

【0318】

ある特定の実施形態では、環Pは、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるヘテロシクリル、または任意に置換されるカルボシクリルである。ある特定の実施形態では、環Pは、任意に置換されるアリールである。ある特定の実施形態では、環Pは、未置換のアリールである。ある特定の実施形態では、環Pは、任意に置換されるフェニルである。ある特定の実施形態では、環Pは、式：

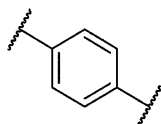
【化96】



10

のものである。ある特定の実施形態では、環Pは、式：

【化97】



20

のものである。

【0319】

化学的定義

特定の官能基及び化学用語の定義を以下にさらに詳細に記載する。化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.、内表紙に従って識別され、特定の官能基は、概してその中に記載の通りに定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の官能基及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及びCaruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載される。

30

40

【0320】

本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことができ、それ故、様々な立体異性体、例えば、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態でもよいし、ラセミ混合物及び1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含めた立体異性体の混合物の形態でもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラルな塩の形成及び結晶化を含めた当技術分野で知られる方法で混合物から単離してもよいし、好ましい異性体を不斉合成によって調製してもよ

50

い。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Eliehl, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、及びWilén, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliehl, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本発明は、さらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、及び代替的に、様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。

10

【0321】

式中、

【化98】

~~~~~

は、それに対して直接結合する部分の立体化学が特定されていない単結合であり、

【化99】

20

---

は、存在しないかまたは単結合であり、

【化100】

---または---

30

は、単結合もしくは二重結合である。

【0322】

特に明記しない限り、本明細書に示す構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下においてのみが異なる化合物を含むこともまた意図する。例えば、水素の重水素もしくは三重水素による置換、 $^{19}\text{F}$ の $^{18}\text{F}$ による置換、または $^{12}\text{C}$ の $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ による置換以外の本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0323】

値の範囲が記載される場合、各値及び当該範囲内の部分的な範囲を包含することを意図する。例えば、「 $\text{C}_{1-6}$ アルキル」は、 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 、 $\text{C}_{2-6}$ 、 $\text{C}_{2-5}$ 、 $\text{C}_{2-4}$ 、 $\text{C}_{2-3}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 、 $\text{C}_{3-5}$ 、 $\text{C}_{3-4}$ 、 $\text{C}_{4-6}$ 、 $\text{C}_{4-5}$ 、及び $\text{C}_{5-6}$ アルキルを包含することを意図する。

【0324】

「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び炭素環基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、及びヘテロ環基を指す。

【0325】

50

「アルキル」という用語は、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分岐飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C<sub>1-10</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～9個の炭素原子を有する（「C<sub>1-9</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～8個の炭素原子を有する（「C<sub>1-8</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～7個の炭素原子を有する（「C<sub>1-7</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する（「C<sub>1-6</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～5個の炭素原子を有する（「C<sub>1-5</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する（「C<sub>1-4</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1-3</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～2個の炭素原子を有する（「C<sub>1-2</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は1個の炭素原子を有する（「C<sub>1</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2-6</sub>アルキル」）。C<sub>1-6</sub>アルキル基の例としては、メチル（C<sub>1</sub>）、エチル（C<sub>2</sub>）、プロピル（C<sub>3</sub>）（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（C<sub>4</sub>）（例えば、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル）、ペンチル（C<sub>5</sub>）（例えば、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、第三アミル）、及びヘキシル（C<sub>6</sub>）（例えば、*n*-ヘキシル）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、*n*-ヘプチル（C<sub>7</sub>）、*n*-オクチル（C<sub>8</sub>）等が挙げられる。特別の定めのない限り、アルキル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のアルキル」）であるか、または1つ以上の置換基（例えば、F等のハロゲン）で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、該アルキル基は、未置換のC<sub>1-10</sub>アルキル（例えば、未置換のC<sub>1-6</sub>アルキル、例えば、-CH<sub>3</sub>（Me）、未置換のエチル（Et）、未置換のプロピル（Pr、例えば、未置換の*n*-プロピル（*n*-Pr）、未置換のイソプロピル（*i*-Pr）、未置換のブチル（Bu、例えば、未置換の*n*-ブチル（*n*-Bu）、未置換の*tert*-ブチル（*tert*-Buまたは*t*-Bu）、未置換の*sec*-ブチル（*sec*-Bu）、未置換のイソブチル（*i*-Bu））である。ある特定の実施形態では、該アルキル基は、置換C<sub>1-10</sub>アルキル（例えば、置換C<sub>1-6</sub>アルキル、例えば、-CF<sub>3</sub>、Bn）である。

#### 【0326】

「ハロアルキル」という用語は、置換アルキル基であり、この場合、1つ以上の水素原子が、独立して、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードで置換される。いくつかの実施形態では、該ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する（「C<sub>1-8</sub>ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、該ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する（「C<sub>1-6</sub>ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、該ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する（「C<sub>1-4</sub>ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、該ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する（「C<sub>1-3</sub>ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、該ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する（「C<sub>1-2</sub>ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFC<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>2</sub>Cl等が挙げられる。

#### 【0327】

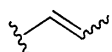
「ヘテロアルキル」という用語は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子）を、親鎖の中（すなわち、隣接する炭素原子間に挿入）及び／または1つ以上の末端位置（複数可）にさらに含むアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-9</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-8</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態

では、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-7</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-6</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-5</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-4</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-3</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1-2</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子及び1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC<sub>1</sub>アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルキル」）。特に明記しない限り、ヘテロアルキル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のヘテロアルキル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルキル基は、未置換のヘテロC<sub>1-10</sub>アルキルである。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC<sub>1-10</sub>アルキルである。

【0328】

「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素原子及び1つ以上の炭素間二重結合（例えば、1、2、3、または4個の二重結合）を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2-9</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2-8</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2-7</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2-6</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2-5</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2-4</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2-3</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルケニル」）。該1つ以上の炭素間二重結合は、内部（例えば、2-ブテニルにおいて）でも末端（例えば、1-ブテニルにおいて）でもよい。C<sub>2-4</sub>アルケニル基の例としては、エテニル（C<sub>2</sub>）、1-プロペニル（C<sub>3</sub>）、2-プロペニル（C<sub>3</sub>）、1-ブテニル（C<sub>4</sub>）、2-ブテニル（C<sub>4</sub>）、プタジエニル（C<sub>4</sub>）等が挙げられる。C<sub>2-6</sub>アルケニル基の例としては、上述のC<sub>2-4</sub>アルケニル基ならびにペンテニル（C<sub>5</sub>）、ペンタジエニル（C<sub>5</sub>）、ヘキセニル（C<sub>6</sub>）等が挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（C<sub>7</sub>）、オクテニル（C<sub>8</sub>）、オクタトリエニル（C<sub>8</sub>）等が挙げられる。特別の定めのない限り、アルケニル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のアルケニル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、該アルケニル基は、未置換のC<sub>2-10</sub>アルケニルである。ある特定の実施形態では、該アルケニル基は、置換C<sub>2-10</sub>アルケニルである。アルケニル基では、立体化学が特定されていないC=C二重結合（例えば、-CH=CHCH<sub>3</sub>または

【化101】



)は、(E)-二重結合でも(Z)-二重結合でもよい。

## 【0329】

「ヘテロアルケニル」という用語は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子）を、親鎖の中（すなわち、隣接する炭素原子間に挿入）及び／または1つ以上の末端位置（複数可）にさらに含むアルケニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-9</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-8</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-7</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-5</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-4</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-3</sub>アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルケニル」）。特に明記しない限り、ヘテロアルケニル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のヘテロアルケニル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルケニル」）。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルケニル基は、未置換のヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニルである。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC<sub>2-10</sub>アルケニルである。

## 【0330】

「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子及び1つ以上の炭素間三重結合（例えば、1、2、3、または4個の三重結合）を有する直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指す（「C<sub>2-10</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2-9</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2-8</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2-7</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2-6</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2-5</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2-4</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2-3</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルキニル」）。該1つ以上の炭素間三重結合は、内部（例えば、2-ブチニルにおいて）でも末端（例えば、1-ブチニルにおいて）でもよい。C<sub>2-4</sub>アルキニル基の例としては、制限なく、エチニル（C<sub>2</sub>）、1-プロピニル（C<sub>3</sub>）、2-プロピニル（C<sub>3</sub>）、1-ブチニル（C<sub>4</sub>）、2-ブチニル（C<sub>4</sub>）等が挙げられる。C<sub>2-6</sub>アルケニル基の例としては、上述のC<sub>2-4</sub>アルキニル基ならびにペンチニル（C<sub>5</sub>）、ヘキシニル（C<sub>6</sub>）等が挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（C<sub>7</sub>）、オクチニル（C<sub>8</sub>）等が挙げられる。特別の定めのない限り、アルキニル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のアルキニル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、該アルキニル基は、未置換のC<sub>2-10</sub>アルキニルである。ある特定の実施形態では、該アルキニル基は、置換C<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

-10 アルキニルである。

【0331】

「ヘテロアルキニル」という用語は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子）を、親鎖の中（すなわち、隣接する炭素原子間に挿入）及び／または1つ以上の末端位置（複数可）にさらに含むアルキニル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-9</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-8</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-7</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-5</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-4</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-3</sub>アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する（「ヘテロC<sub>2-6</sub>アルキニル」）。特に明記しない限り、ヘテロアルキニル基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のヘテロアルキニル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキニル」）。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルキニル基は、未置換のヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニルである。ある特定の実施形態では、該ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC<sub>2-10</sub>アルキニルである。

【0332】

「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、3～14個の環炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素基（「C<sub>3-14</sub>カルボシクリル」）の、該非芳香族環系にヘテロ原子がないラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C<sub>3-10</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C<sub>3-8</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する（「C<sub>3-7</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>3-6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>4-6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>5-6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C<sub>5-10</sub>カルボシクリル」）。例示的なC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基としては、制限なく、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）等が挙げられる。例示的なC<sub>3-8</sub>カルボシクリル基としては、制限なく、上述のC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）等が挙げられる。例示的なC<sub>3-10</sub>カルボシクリル基としては、制限なく、上述のC<sub>3</sub>

-8カルボシクリル基、ならびにシクロノニル(C<sub>9</sub>)、シクロノネニル(C<sub>9</sub>)、シクロデシル(C<sub>10</sub>)、シクロデセニル(C<sub>10</sub>)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C<sub>9</sub>)、デカヒドロナフタレニル(C<sub>10</sub>)、スピロ[4.5]デカニル(C<sub>10</sub>)等が挙げられる。前述の例が示す通り、ある特定の実施形態では、該カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)または多環式(例えば、縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば、二環系(「二環式カルボシクリル」)または三環系(「三環式カルボシクリル」)を含む)のいずれかであり、飽和でもよいし、1つ以上の炭素間二重結合または三重結合を含んでもよい。「カルボシクリル」はまた、上記で定義されるカルボシクリル環が、結合点が該カルボシクリル環上で1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合する環系も含み、かかる場合では、炭素数は、依然として該炭素環式環系における炭素数を指定する。特別の定めのない限り、カルボシクリル基の各場合は、独立して、未置換(「未置換のカルボシクリル」)であるか、または1つ以上の置換基で置換される(「置換カルボシクリル」)。ある特定の実施形態では、該カルボシクリル基は、未置換のC<sub>3-14</sub>カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、該カルボシクリル基は、置換C<sub>3-14</sub>カルボシクリルである。

#### 【0333】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」は、3~14個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である(「C<sub>3-14</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~10個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、4~6個の環炭素原子を有する(「C<sub>4-6</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「C<sub>5-6</sub>シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「C<sub>5-10</sub>シクロアルキル」)。C<sub>5-6</sub>シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)及びシクロヘキシル(C<sub>6</sub>)が挙げられる。C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基の例としては、上述のC<sub>5-6</sub>シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C<sub>3</sub>)及びシクロブチル(C<sub>4</sub>)が挙げられる。C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基の例としては、上述のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C<sub>7</sub>)及びシクロオクチル(C<sub>8</sub>)が挙げられる。特別の定めのない限り、シクロアルキル基の各場合は、独立して、未置換(「未置換のシクロアルキル」)であるか、または1つ以上の置換基で置換される(「置換シクロアルキル」)。ある特定の実施形態では、該シクロアルキル基は、未置換のC<sub>3-14</sub>シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、該シクロアルキル基は、置換C<sub>3-14</sub>シクロアルキルである。

#### 【0334】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」という用語は、環炭素原子及び1~4個の環ヘテロ原子を有する3~14員の非芳香族環系のラジカルを指し、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される(「3~14員のヘテロシクリル」)。1個以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、価数に応じて炭素原子でも窒素原子でもよい。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または多環式(例えば、縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば、二環系(「二環式ヘテロシクリル」)または三環系(「三環式ヘテロシクリル」)のいずれかによく、飽和でもよいし、1つ以上の炭素間二重結合または三重結合を含んでもよい。ヘテロシクリル多環式環系は、1つまたは両方の環に1個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されるヘテロシクリル環が、結合点が該カルボシクリルまたはヘテロシクリル環上のいずれかで1つ以上のカルボシクリル基と縮合する環系、または、上記で定義されるヘテロシクリル環が、結合点が該ヘテロシクリル環上で1つ以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合する環系も含み、かかる場合では、環員数は、依然として該ヘテロシクリル環系における環員数を指定する。特別の定めのない限り、ヘテロ

シクリルの各場合は、独立して、未置換（「未置換のヘテロシクリル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、該ヘテロシクリル基は、未置換の3～14員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、該ヘテロシクリル基は、置換3～14員ヘテロシクリルである。

#### 【0335】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香族環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～10員のヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香族環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員のヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香族環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員のヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、該5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、該5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、該5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。各可能性は、本発明の別々の実施形態を表す。

#### 【0336】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員のヘテロシクリル基としては、制限なく、アジリジン、オキシラニル、及びチイラニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員のヘテロシクリル基としては、制限なく、アゼチジン、オキセタニル、及びチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル基としては、制限なく、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジン、ジヒドロピロリル、及びピロリル-2，5-ジオンが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル基としては、制限なく、ジオキサニル、オキサチオラニル及びジチオラニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル基としては、制限なく、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基としては、制限なく、ペリリジン、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジン、及びチアニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基としては、制限なく、ペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、及びジオキサニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基としては、制限なく、トリアジナニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員のヘテロシクリル基としては、制限なく、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員のヘテロシクリル基としては、制限なく、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、制限なく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジン、デカヒドロ-1，8-ナフチリジン、オクタヒドロピロロ[3，2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1，4]ジアゼピニル、1，4，5，7-テトラヒドロピラノ[3，4-b]ピロリル、5，6-ジヒドロ-4H-フロ[3，2-b]ピロリル、6，7-ジヒドロ-5H-フロ[3，2-b]ピラニル、5，7-ジヒドロ-4H-チエノ[2，3-c]ピラニル、2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン、2，3-ジヒドロフロ[2，3-b]ピリジン、4，5，6，7-テトラ

ヒドロフロ [3, 2-c] ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル等が挙げられる。

#### 【0337】

「アリール」という用語は、6～14個の環炭素原子を有する単環式または多環式（例えば、二環式もしくは三環式） $4n+2$  芳香環系（例えば、環状アレイで共有される6、10、または14個の $\pi$ 電子を有する）の、該芳香環系にヘテロ原子がないラジカルを指す（「 $C_{6-14}$ アリール」）。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「 $C_6$ アリール」、例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「 $C_{10}$ アリール」、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル等のナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「 $C_{14}$ アリール」、例えば、アントラシル）。「アリール」はまた、上記で定義されるアリール環が、結合ラジカルまたは点が該アリール環上で1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合する環系も含み、かかる場合では、炭素原子数は、依然として該アリール環系における炭素原子数を指定する。特別の定めのない限り、アリール基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のアリール」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、該アリール基は、未置換の $C_{6-14}$ アリールである。ある特定の実施形態では、該アリール基は、置換 $C_{6-14}$ アリールである。

#### 【0338】

「ヘテロアリール」という用語は、当該芳香環系に環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～14員の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式） $4n+2$  芳香環系（例えば、環状アレイで共有される6、10、または14個の $\pi$ 電子を有する）のラジカルを指し、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～14員のヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、価数に応じて炭素原子でも窒素原子でもよい。ヘテロアリール多環式環系は、1つまたは両方の環に1個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、上記で定義されるヘテロアリール環が、結合点が該ヘテロアリール環上で1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合する環系を含み、かかる場合では、環員数は、依然として該ヘテロアリール環系における環員数を指定する。「ヘテロアリール」はまた、上記で定義されるヘテロアリール環が、結合点が該アリールまたはヘテロアリール環上のいずれかである1つ以上のアリール基と縮合する環系も含み、かかる場合では、環員数は、該縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系における環員数を指定する。1つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等）の結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）、またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれかにおいてよい。

#### 【0339】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～10員のヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～8員のヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香環系に環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香環系であり、この場合、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される（「5～6員のヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、該5～6員のヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、該5～6員のヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、該5～6員の

ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。特別の定めのない限り、ヘテロアリール基の各場合は、独立して、未置換（「未置換のヘテロアリール」）であるか、または1つ以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、該ヘテロアリール基は、未置換の5～14員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、該ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

#### 【0340】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基としては、制限なく、ピロリル、フラニル、及びチオフェニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基としては、制限なく、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基としては、制限なく、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基としては、制限なく、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基としては、制限なく、ピリジニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基としては、制限なく、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられる。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基としては、制限なく、それぞれ、トリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員のヘテロアリール基としては、制限なく、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられる。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、制限なく、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられる。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、制限なく、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、制限なく、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル及びフェナジニルが挙げられる。

#### 【0341】

「不飽和結合」という用語は、二重または三重結合を指す。「不飽和」または「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む部分を指す。「飽和」という用語は、二重結合も三重結合も含まない部分、すなわち、単結合のみを含む部分を指す。

#### 【0342】

基に末尾「エン」を加えることは、当該基が二価の部分であることを示し、例えば、アルキレンは、アルキルの二価の部分であり、アルケニレンは、アルケニルの二価の部分であり、アルキニレンは、アルキニルの二価の部分であり、ヘテロアルキレンは、ヘテロアルキルの二価の部分であり、ヘテロアルケニレンは、ヘテロアルケニルの二価の部分であり、ヘテロアルキニレンは、ヘテロアルキニルの二価の部分であり、カルボシクリレンは、カルボシクリルの二価の部分であり、ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルの二価の部分であり、アリーレンは、アリールの二価の部分であり、ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールの二価の部分である。

#### 【0343】

基は、明確に特別の定めのない限り、任意に置換される。「任意に置換される」という表現は、置換されるまたは未置換であることを指す。ある特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意に置換される。「任意に置換される」は、置換でも未置換でもよい基を指す（例えば、「置換」もしくは

は「未置換」アルキル、「置換」もしくは「未置換」アルケニル、「置換」もしくは「未置換」アルキニル、「置換」もしくは「未置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「未置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「未置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「未置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「未置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「未置換」アリール、または「置換」もしくは「未置換」ヘテロアリール基)。一般に、「置換」という用語は、基に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば、置換後に安定化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応による等の変換を自然に受けない化合物をもたらす置換基で置換されることを意味する。特に断りのない限り、「置換される」基は、当該基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所定の構造の2か所以上が置換される場合、当該置換基は、各位置で同一または異なるかのいずれかである。「置換される」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基での置換を含むことを企図し、安定化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかを含む。本発明は、安定化合物に至るようなありとあらゆる組み合わせを企図する。本発明の目的のため、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基、及び／または、当該ヘテロ原子の価数を満たし、安定部分の形成をもたらす本明細書に記載の任意の適切な置換基を有し得る。本発明は、いかなる方法によっても、本明細書に記載の例示的な置換基によって限定されることを意図しない。

#### 【0344】

例示的な炭素原子の置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ パーハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、及び5~14員のヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されず、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{dd}$ 基で置換され、 $X^-$ は対イオンであり、または、炭素原子上の2つのジェミナル水素は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、もしくは $=NOR^{cc}$ の基で交換され、 $R^{aa}$ の各場合は、独立して、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ パーハロアルキル、 $C_{2-10}$

0 アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、ヘテロ  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3～14 員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、及び 5～14 員のヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの  $R^{aa}$  基が一緒になって 3～14 員のヘテロシクリルもしくは 5～14 員のヘテロアリール環を形成し、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは 5 個の  $R^{dd}$  基で置換され、

$R^{bb}$  の各場合は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  パーハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、ヘテロ  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3～14 員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、及び 5～14 員のヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの  $R^{bb}$  基が一緒になって 3～14 員のヘテロシクリルもしくは 5～14 員のヘテロアリール環を形成し、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは 5 個の  $R^{dd}$  基で置換され、 $X^-$  は対イオンであり、

$R^{cc}$  の各場合は、独立して、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  パーハロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、ヘテロ  $C_{1-10}$  アルキル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルケニル、ヘテロ  $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3～14 員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$  アリール、及び 5～14 員のヘテロアリールから選択されるか、または 2 つの  $R^{cc}$  基が一緒になって 3～14 員のヘテロシクリルもしくは 5～14 員のヘテロアリール環を形成し、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは 5 個の  $R^{dd}$  基で置換され、

$R^{dd}$  の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  パーハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、ヘテロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロ  $C_{2-6}$  アルケニル、ヘテロ  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  カルボシクリル、3～10 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5～10 員のヘテロアリールから選択され、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは 5 個の  $R^{gg}$  基で置換されるか、または、2 つのジェミナル  $R^{dd}$  置換基が

10

20

30

40

50

一緒になって=Oもしくは=Sを形成することができ、 $X^-$ は対イオンであり、

$R^{ee}$ の各場合は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、3~10員のヘテロシクリル、及び3~10員のヘテロアリールから選択され、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{gg}$ 基で置換され、

$R^{ff}$ の各場合は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3~10員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール及び5~10員のヘテロアリールから選択されるか、または2つの $R^f$ 基が一緒になって3~10員のヘテロシクリルもしくは5~10員のヘテロアリール環を形成し、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{gg}$ 基で置換され、

$R^{gg}$ の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}アルキル)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}アルキル)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}アルキル$ 、 $-SS(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}アルキル$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-SO_2OC_{1-6}アルキル$ 、 $-OSO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-SOC_{1-6}アルキル$ 、 $-Si(C_{1-6}アルキル)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}アルキル)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}アルキル$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}アルキル$ 、 $-P(=O)(OC_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}アルキル)_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ パーハロアルキル、 $C_{2-6}$

アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、3~10員のヘテロシクリル、5~10員のヘテロアリールであるか、または、2つのジェミナル $R^{gg}$ 置換基が一緒になって=Oもしくは=Sを形成することができ、 $X^-$ は対イオンである。

【0345】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、またはヨウ素（ヨード、 $-I$ )を指す。

【0346】

10

20

30

40

50

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を指す。従って、「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」という用語は、親分子に直接結合する酸素原子が、水素以外の基で置換されるヒドロキシル基を指し、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、及び $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を含み、 $X^-$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、及び $R^{cc}$ は、本明細書で定義される通りである。

10

【0347】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。従って、「置換アミノ」という用語は、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある特定の実施形態では、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0348】

「一置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合する窒素原子が、1つの水素及び1つの水素以外の基で置換されるアミノ基を指し、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 、及び $NHP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ から選択される基を含み、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 及び $R^{cc}$ は、本明細書で定義される通りであるが、 $-NH(R^{bb})$ 基の $R^{bb}$ は、水素ではない。

20

【0349】

「二置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合する窒素原子が、2つの水素以外の基で置換されるアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、及び $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ から選択される基を含み、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、及び $R^{cc}$ は、本明細書で定義される通りであるが、ただし、親分子に直接結合する窒素原子は、水素で置換されない。

【0350】

「三置換アミノ」という用語は、親分子に直接結合する窒素原子が、3つの基で置換されるアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_3$ 及び $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を含み、 $R^{bb}$ 及び $X^-$ は、本明細書で定義される通りである。

30

【0351】

「スルホニル」という用語は、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、及び $-SO_2OR^{aa}$ から選択される基を指し、 $R^{aa}$ 及び $R^{bb}$ は、本明細書で定義される通りである。

【0352】

「スルフィニル」という用語は、 $-S(=O)R^{aa}$ 基を指し、 $R^{aa}$ は、本明細書で定義される通りである。

40

【0353】

「アシル」という用語は、一般式 $-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)OR^{X1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)SR^{X1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 、及び $-C(=S)S(R^{X1})$ 、 $-C(=NR^{X1})R^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 、ならびに $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$ を有する基を指し、式中、 $R^{X1}$ は、水素、ハロゲン、置換もしくは未置換のヒドロキシル、置換もしくは未置換のチオール、置換もしくは未置換のアミノ、置換もしくは未置換のアシル、環式もしくは非環式、置換もしくは未置換、分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式、置換もしくは未置換、分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、環式もしくは非環式、置換もしくは未置換、分岐もしくは非分岐の

50

アルキル、環式もしくは非環式、置換もしくは未置換、分岐もしくは非分岐のアルケニル、置換もしくは未置換のアルキニル、置換もしくは未置換のアリール、置換もしくは未置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノもしくはジ脂肪族アミノ、モノもしくはジヘテロ脂肪族アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジヘテロアルキルアミノ、モノもしくはジアリールアミノ、またはモノもしくはジヘテロアリールアミノであるか、あるいは、2つの $R^{X1}$ 基が一緒になって、5～6員のヘテロ環式環を形成する。例示的なアシル基としては、アルデヒド ( $-CHO$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート、及び尿素が挙げられる。アシル置換基としては、安定部分の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれか（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシ、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシ等、これらの各々はさらに置換されていてもいなくてもよい）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0354】

「カルボニル」という用語は、親分子に直接結合する炭素が $sp^2$ 混成であり、酸素、窒素、または硫黄原子で置換される基、例えば、ケトン ( $-C(=O)R^{aa}$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、アルデヒド ( $-CHO$ )、エステル ( $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ )、アミド ( $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ )、及びイミン ( $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ) から選択される基を指し、 $R^{aa}$ 及び $R^{bb}$ は、本明細書で定義される通りである。

#### 【0355】

窒素原子は、価数に応じて置換されても未置換でもよく、第1級、第2級、第3級、及び第4級窒素原子を含むことができる。例示的な窒素原子の置換基としては、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ パーハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、及び5～14員のヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されず、または、N原子に結合する2つの $R^{cc}$ 基が一緒になって3～14員のヘテロシクリルもしくは5～14員のヘテロアリール環を形成し、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{dd}$ 基で置換され、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 及び $R^{dd}$ は、上記で定義される通りである。

#### 【0356】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では、「アミノ保護基」とも呼ばれる）である。窒素保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、

$-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1-10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、及び5～14員のヘテロアリール基が挙げられるがこれらに限定されず、この場合、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換され、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 及び $R^{dd}$ は、本明細書で定義される通りである。窒素保護基は、当技術分野で周知であり、参照することにより本明細書に組み込まれる *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

#### 【0357】

例えば、アミド基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）等の窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0358】

カルバメート基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）等の窒素保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-tert-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート(Ipaoc)、シンナミルカルバメート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート(Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバメート

(M o z)、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンシルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4-メチルチオフエニルカルバメート (M t p c)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (B m p c)、2-ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、及び2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0359】

スルホンアミド基(例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ )等の窒素保護基としては、p-トルエンシルホンアミド(T s)、ベンゼンシルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンシルホンアミド(M t r)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンシルホンアミド(M t b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンシルホンアミド(P m e)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンシルホンアミド(M t e)、4-メトキシベンゼンシルホンアミド(M b s)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンシルホンアミド(M t s)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンシルホンアミド(i m d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-シルホンアミド(P m c)、メタンシルホンアミド(M s)、 $\beta$ -トリメチルシリルエタンシルホンアミド(S E S)、9-アントラセンシルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンシルホンアミド(D N M B S)、ベンジルシルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルシルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0360】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンシルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(D t s)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4,

10

20

30

40

50

4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物 (STABASE)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、4級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン (Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロミウム-またはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び3-ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys) が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0361】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基 (本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも呼ばれる) である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^c)_2$ 、 $-P(R^c)_3^+X^-$ 、 $-P(OR^c)_2$ 、 $-P(OR^c)_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^c)_2$ 、及び $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$  が挙げられるがこれらに限定されず、ここで、 $X^-$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、及び $R^c$ は、本明細書で定義される通りである。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、参照することにより本明細書に組み込まれる *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

#### 【0362】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (p-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロ

チオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS、S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1,4-ジオキササン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS、S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、t-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、p-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート (レブリネート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート (レブリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシシクロトネート、ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2,4,6-トリメチルベンゾエート (メシエート)、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート (Fmoc)、エチルカーボネート、2,2,2-トリクロロエチルカーボネート (Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカーボネート (TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート (Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート (Peoc)、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、t-ブチルカーボネート (BOCまたはBoc)、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-(ジブromoメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェ

ノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、o-(メトキシアシル)ベンゾエート、 $\alpha$ -ナフトエート、ニトレート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネート、及びトシレート(Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

### 【0363】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(「チオール保護基」とも呼ばれる)である。硫黄保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、及び $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ が挙げられるがこれらに限定されず、ここで、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、及び $R^{cc}$ は、本明細書で定義される通りである。硫黄保護基は、当技術分野で周知であり、参照することにより本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

### 【0364】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するため、正電荷を持つ基と会合した負電荷を持つ基である。アニオン性対イオンは、一価(すなわち、1つの形式負電荷を含む)でよい。アニオン性対イオンはまた、多価(すなわち、複数の形式負電荷を含む)、例えば、二価または三価でもよい。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン(例えば、 $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HCO_3^-$ 、 $HSO_4^-$ 、スルホネートイオン(例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネート等)、カルボキシレートイオン(例えば、アセテート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タルトレート、グリコレート、グルコネート等)、 $BF_4^-$ 、 $PF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $AsF_6^-$ 、 $SbF_6^-$ 、 $B[3, 5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 $BPh_4^-$ 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 、ならびにカーボネートアニオン(例えば、 $CB_{11}H_{12}^-$ または $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$ )が挙げられる。多価でありうる例示的な対イオンとしては、 $CO_3^{2-}$ 、 $HPO_4^{2-}$ 、 $PO_4^{3-}$ 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 $SO_4^{2-}$ 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボキシレートアニオン(例えば、タルトレート、シトレート、フマレート、マレエート、マレート、マロネート、グルコネート、スクシネート、グルタレート、アジペート、ピメレート、スベレート、アゼレート、セバケート、サリチレート、フタレート、アルパルテート、グルタメート等)、及びカルボランが挙げられる。

### 【0365】

本明細書で使用される、「少なくとも1つの例」という成句の使用は、1、2、3、4、またはそれより多い例を指すが、範囲、例えば、端点を含めて、1~4、1~3、1~2、2~4、2~3、または3~4の例も包含する。

### 【0366】

これら及び他の例示的な置換基を、全体にわたってより詳細に記載する。本発明は、いかなる方法によっても上記例示的な置換基のリストにより限定されることを意図しない。

### 【0367】

本明細書で使用される、「塩」という用語は、ありとあらゆる塩を指し、医薬的に許容される塩を包含する。

## 【0368】

「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なくヒト及び下等動物の組織と接触する用途に適し、合理的なりスク・ベネフィット比に見合った塩を指す。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Bergeらは、参照することにより本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において医薬的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、適切な無機及び有機酸ならびに塩基由来のものが挙げられる。医薬的に許容される、非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸で形成される、または、イオン交換等の当技術分野で知られる他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。適切な塩基由来の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、及び $N^+(C_{1-4}アルキル)_4^-$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。さらなる医薬的に許容される塩は、適切な場合、対イオン、例えば、ハロゲン化物、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、及びアリールスルホネートを用いて形成される非毒性のアンモニウム、4級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

## 【実施例】

## 【0369】

ヒト血清中のPEG脂質のPEG放出

本明細書に提供するPEG脂質/LNPのPEG放出速度を、ヒト血清中で様々な時点の後、LNP結合PEGパーセント(%)を測定することにより調べた。そのデータを図1~4に要約する。イオン性アミノ脂質-PEG脂質製剤のPEG放出速度もまた、ヒト血清中で様々な時点の後、LNP結合PEGパーセント(%)を測定することにより調べた。このデータを図5~7に要約する。これらのデータは、本明細書に提供するPEG脂質及びLNP製剤が、ある特定のPEG脂質/LNP製剤と比較した場合、PEG放出速度が増加することを示す。

## 【0370】

PEG放出速度は、DOSY NMRによって特定される。例示的な手順を説明すると、次のようになる：(1) 280  $\mu$ Lのヒト血清、40  $\mu$ Lの $D_2O$ 、及び80  $\mu$ LのLNP (0.5 mg/mLの[RNA]で)をエッペンドルフチューブに一緒に加え、(2) ガラスピペットを使用してサンプルをNMR管に入れ、(3) 2D DOSY NMR (ledbpgp2s) 実験を、24時間(各実験は約30分)にわたって繰り返し測定し、(4) DOSY実験から、各時点でのPEGの拡散係数を推定し、(5) 各時点での拡散係数をLNP結合PEGパーセント(%)に変換し(Wilsonらに示される通り)、(6) LNP結合PEGパーセント(%)を時間に対してプロットし、PEG放出速度を示す。さらなる参考に関しては、例えば、Wilson et al. "Real ti

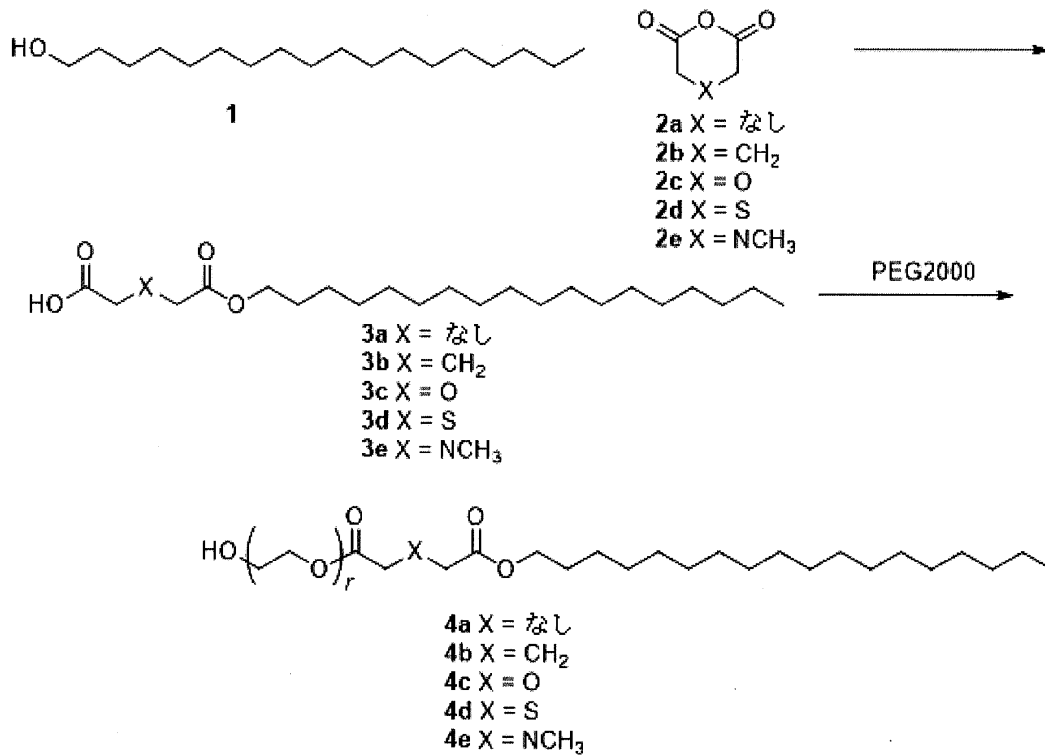
me measurement of PEG shedding from lipid nanoparticles in serum via NMR spectroscopy". Mol Pharm. 2015, 2, 386–392を参照されたい。

【0371】

PEG脂質の合成

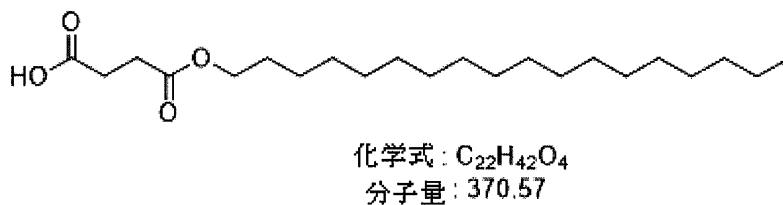
【化102】

スキーム1



化合物3a：4-（オクタデシルオキシ）-4-オキソブタン酸

【化103】



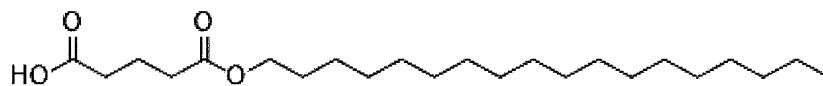
代表的手順1：オクタデカン-1-オール1（1.08 g、4 mmol）及び無水コハク酸2a（400 mg、4 mmol）のトルエン（10 mL）溶液を終夜加熱還流させた。TLCで少量の1が残っていることが示された。この反応混合物を濃縮し、その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>：EtOAc／ジクロロメタン0～100％）により精製して、4-（オクタデシルオキシ）-4-オキソブタン酸（1.0 g、67％）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ pp

m 4.07 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.59–2.69 (m, 4H); 1.54–1.66 (m, 2H); 1.24 (bs, 30H); 0.86 (t, 3H, J = 6.5 Hz).

【0372】

化合物3b：5-(オクタデシルオキシ)-5-オキソペンタン酸

【化104】



化学式:  $C_{23}H_{44}O_4$

分子量: 384.60

10

無水コハク酸の代わりに無水グルタル酸を使用すること以外は代表的手順1と同じである。白色固体、810mg、52%。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 4.05 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 2.43 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 2.38 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 1.95 (五重項, 2H, J = 7.1 Hz); 1.54–1.66 (m, 2H); 1.24 (bs, 30H); 0.86 (t, 3H, J = 6.5 Hz).

20

【0373】

化合物3c：2-(2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸

【化105】



化学式:  $C_{22}H_{42}O_5$

分子量: 386.57

30

無水コハク酸の代わりに無水ジグリコール酸を使用すること以外は代表的手順1と同じである。白色固体、920mg、59%。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 4.26 (s, 2H); 4.25 (s, 2H); 4.19 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 1.60–1.68 (m, 2H); 1.24 (bs, 30H); 0.86 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

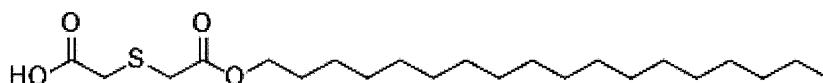
40

【0374】

化合物3d：2-((2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエチル)チオ)酢酸

50

## 【化106】



化学式:  $C_{22}H_{42}O_4S$   
分子量: 402.63

10

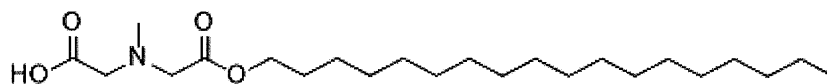
無水コハク酸の代わりに無水チオジグリコール酸を使用すること以外は代表的手順1と同じである。白色固体、980mg、61%。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 4.13 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz); 3.43 (s, 2H); 3.42 (s, 2H); 1.59–1.68 (m, 2H); 1.24 (bs, 30H); 0.86 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz)。

## 【0375】

化合物3e: N-メチル-N-(2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエチル)グリシン

## 【化107】

20



化学式:  $C_{23}H_{45}NO_4$   
分子量: 399.62

無水コハク酸の代わりに無水(N-メチルイミノ)二酢酸を使用すること以外は代表的手順1と同じである。白色固体、1.16g、72%。MS (CI):  $C_{23}H_{45}NO_4$ に対する $m/z$  ( $MH^+$ ) 400.3。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 4.13 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz); 3.46 (s, 2H); 3.36 (s, 2H); 2.54 (s, 3H); 1.58–1.66 (m, 2H); 1.24 (bs, 30H); 0.86 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz)。

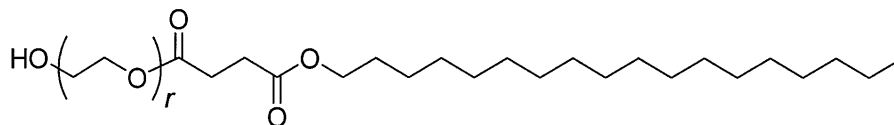
30

## 【0376】

化合物4a: ポリ(エチレングリコール)2000オクタデシルスクシネート

## 【化108】

40



代表的手順2: 4-(オクタデシルオキシ)-4-オキソブタン酸3a (74mg、0.2mmol)、PEG2000 (1.20g、0.6mmol)、EDCI (58mg、0.3mmol) 及びDMAP (5mg、0.04mmol) の混合物 (10mL) を含むジクロロメタン (10mL) を室温で終夜撹拌した。この反応混合物をジクロロメタ

50

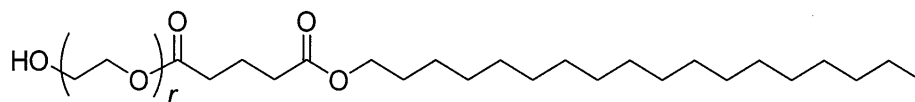
ンで希釈し、1 NのHClで洗浄した。濃縮後、その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>：MeOH／ジクロロメタン0～20％）で精製し、ポリ（エチレングリコール）2000オクタデシルスクシネート（285mg、60％）を白色ワックスとして得た。HPLC／ELSD：RT＝10.36分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 4.22（t，2H，J＝4.9 Hz）；4.05（t，2H，J＝6.8 Hz）；3.62（bs，180H）；2.58－2.67（m，4H）；2.10（bs，2H）；1.55－1.66（m，2H）；1.24（bs，30H）；0.86（t，3H，J＝6.8 Hz）。

【0377】

化合物4b：ポリ（エチレングリコール）2000オクタデシルグルタレート

【化109】

10



20

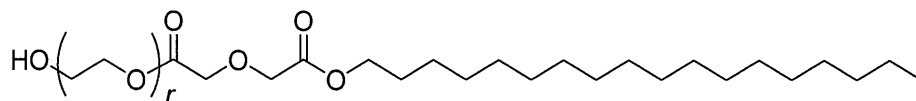
4－（オクタデシルオキシ）－4－オキソブタン酸の代わりに5－（オクタデシルオキシ）－5－オキソペンタン酸を使用すること以外は代表的手順2と同じである。白色固体、240mg、50％。HPLC／ELSD：RT＝11.49分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 4.21（t，2H，J＝4.9 Hz）；4.04（t，2H，J＝6.8 Hz）；3.62（bs，180H）；2.39（t，2H，J＝7.2 Hz）；2.35（t，2H，J＝7.2 Hz）；2.15（bs，2H）；1.93（五重項，2H，J＝7.2 Hz）；1.54－1.63（m，2H）；1.24（bs，30H）；0.86（t，3H，J＝6.8 Hz）。

【0378】

化合物4c：ポリ（エチレングリコール）2000オクタデシル2，2'－オキシジアセテート

【化110】

30



40

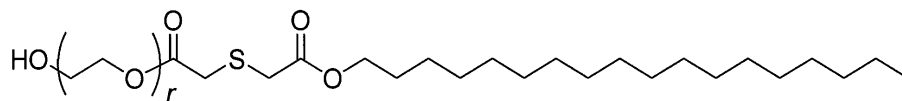
4－（オクタデシルオキシ）－4－オキソブタン酸の代わりに2－（2－（オクタデシルオキシ）－2－オキソエトキシ）酢酸を使用すること以外は代表的手順2と同じである。白色固体、146mg、30％。HPLC／ELSD：RT＝12.72分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 4.31（t，2H，J＝4.9 Hz）；4.25（d，2H，J＝5.8 Hz）；4.22（s，2H）；4.14（t，2H，J＝6.8 Hz）；3.62（bs，180H）；1.55－1.66（m，2H）；1.24（bs，30H）；0.86（t，3H，J＝6.8 Hz）。

50

【0379】

化合物4d：ポリ（エチレングリコール）2000オクタデシル2，2’-チオジアセテート

【化111】



10

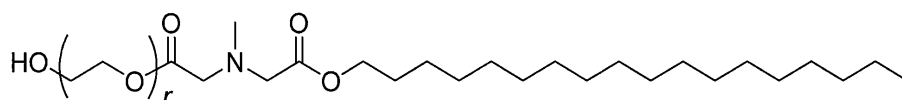
4-（オクタデシルオキシ）-4-オキソブタン酸の代わりに2-（（2-（オクタデシルオキシ）-2-オキソエチル）チオ）酢酸を使用すること以外は代表的手順2と同じである。白色固体、303mg、63%。HPLC／ELSD：RT＝13.30分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 4.27（t，2H，J＝4.9 Hz）；4.10（t，2H，J＝6.6 Hz）；3.62（bs，180H）；3.40（s，2H）；3.38（s，2H）；1.55-1.66（m，2H）；1.24（bs，30H）；0.86（t，3H，J＝6.8 Hz）。

20

【0380】

化合物4e：ポリ（エチレングリコール）2000オクタデシル2，2’-（メチルアザンジイル）ジアセテート

【化112】



30

4-（オクタデシルオキシ）-4-オキソブタン酸の代わりにN-メチル-N-（2-（オクタデシルオキシ）-2-オキソエチル）グリシンを使用すること以外は代表的手順2と同じである。白色固体、74mg、15%。HPLC／ELSD：RT＝8.83分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ ppm 4.26（t，2H，J＝4.7 Hz）；4.09（t，2H，J＝6.6 Hz）；3.62（bs，180H）；3.53（s，2H）；3.49（s，2H）；2.52（s，3H）；1.55-1.66（m，2H）；1.24（bs，30H）；0.86（t，3H，J＝6.8 Hz）。

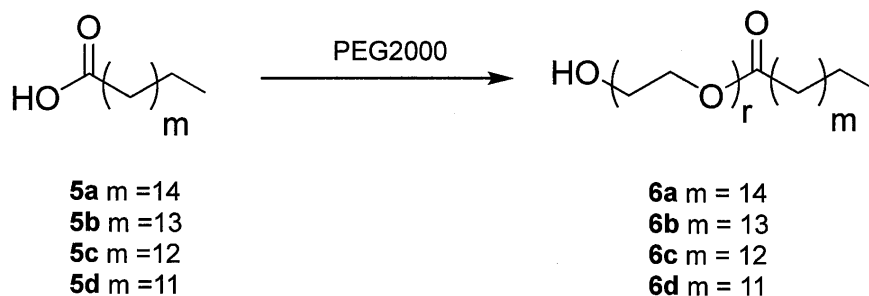
40

【0381】

50

## 【化 1 1 3】

スキーム 2

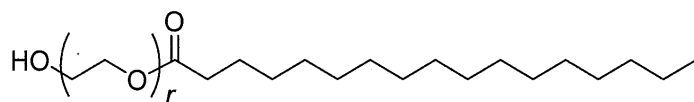


10

## 【0 3 8 2】

化合物 6 a : ポリ (エチレングリコール) 2 0 0 0 - ヘプタデカノエート

## 【化 1 1 4】



20

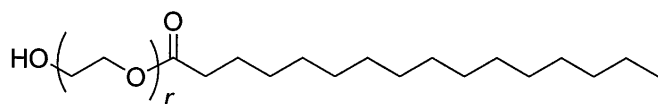
4 - (オクタデシルオキシ) - 4 - オキソブタン酸の代わりにヘプタデカン酸 5 a を使用すること以外は代表的手順 2 と同じである。白色固体、1 3 0 m g 。融点 5 2 ~ 5 4 ° C 。 H P L C / E L S D : R T = 9 . 2 1 分 . : N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) :  $\delta$  p p m 4 . 2 0 ( m , 2 H ) ; 3 . 3 3 - 3 . 8 9 ( m , 1 9 2 H ) ; 2 . 6 7 ( b r . s , 1 H ) ; 2 . 3 0 ( t , 2 H , J = 7 . 5 H z ) ; 1 . 5 9 ( m , 2 H ) ; 1 . 2 3 ( b r . s , 2 6 H ) ; 0 . 8 6 ( t , 3 H , J = 6 . 8 H z ) .

30

## 【0 3 8 3】

化合物 6 b : ポリ (エチレングリコール) 2 0 0 0 - ヘキサデカノエート

## 【化 1 1 5】

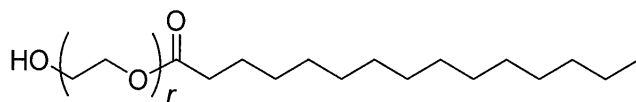


40

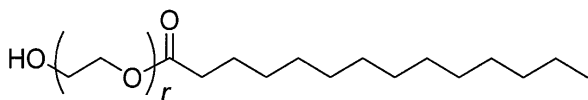
4 - (オクタデシルオキシ) - 4 - オキソブタン酸の代わりにパルミチン酸 5 b を使用すること以外は代表的手順と同じである。白色固体、1 0 1 m g 。融点 5 2 ~ 5 4 ° C 。 H P L C / E L S D : R T = 1 0 . 6 1 分 . : N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) :  $\delta$  p p m 4 . 2 1 ( t , 2 H , J = 4 . 9 H z ) ; 3 . 5 3 - 3 . 8 4 ( m , 1 9 2 H ) ; 2 . 6 6 ( b r . s , 1 H ) ; 2 . 3 1 ( t , 2 H , J = 7 . 8 H z ) ; 1 . 6 2 ( m , 2 H ) , 1 . 2 8 ( b r . s , 2 4 H ) ; 0 . 8 4 ( t , 3 H , J = 6 . 3 H z ) .

## 【0 3 8 4】

50



化合物 6 d : ポリ (エチレングリコール) 2000-テトラデカノエート  
【化 117】

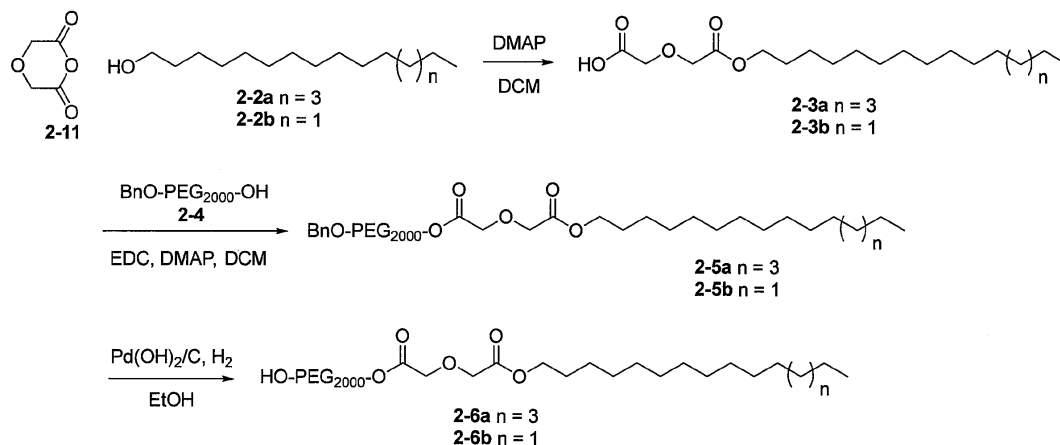


器機情報：HPLC／MS－Agilent 1100、カラム：Agela Technologies Durashell C18 3.5μm、100Å、4.6×50mm、移動相A：水／0.1%トリフルオロ酢酸、移動相B：アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸、流量：1mL／分、勾配：9分間で20%B～100%B間、100%Bで5分まで保持、2分間で100%B～20%B、1分間20%B、その後停止、カラム温度：周囲、検出器：ELSD。

【 0 3 8 7 】

## 【化 1 1 8】

スキーム 4



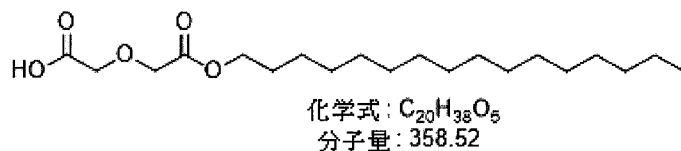
10

## 【0 3 8 8】

化合物 2-3 a : 2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) 酢酸

20

## 【化 1 1 9】



代表的手順 A : 無水ジグリコール酸 2-1 (2.32 g、20 mmol) 及びヘキサデカン-1-オール 2-2 a (2.42 g、10 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、DMAP (3.05 g、25 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらにジクロロメタン (200 mL) を加え、その反応物を 1 M の HCl 溶液 (100 mL) によってクエンチした。その有機層を次いで分離し、1 M の HCl (50 mL × 2) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。このジクロロメタン溶液を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) 酢酸 (3.26 g、91%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.25 (s, 4H); 4.19 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.15-1.41 (m, 26H); 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

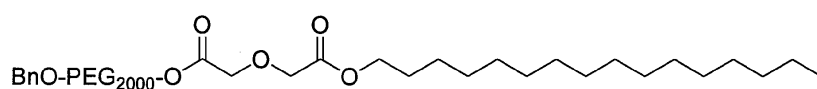
30

## 【0 3 8 9】

化合物 2-5 a : (ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテート

40

## 【化 1 2 0】



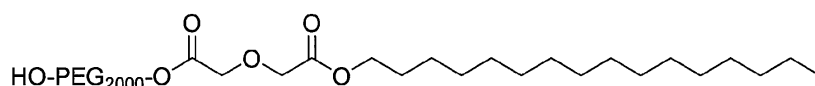
50

代表的手順 B：2-（2-（ヘキサデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）酢酸 2-3 a（343 mg、0.96 mmol）及びベンジル PEG 2000 2-4（1 g、0.48 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液に、EDC（277 mg、1.44 mmol）及び DMAP（59 mg、0.48 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液（100 mL）によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した（50 mL × 2）。合わせた有機層を乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（MeOH／ジクロロメタン 0～10%）で精製して、（ベンジルポリエチレングリコール 2000）2-（2-（ヘキサデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）アセテート（1.02 g、87%）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.33（m, 5H）；4.56（s, 2H）；4.31（m, 2H）；4.27（s, 2H）；4.21（s, 2H）；4.14（t, 2H, J = 8.2 Hz）；3.38-3.85（m, 176H）；1.15-1.31（m, 26H）；0.87（t, 3H, J = 7.0 Hz）。

【0390】

化合物 2-6 a：（ポリエチレングリコール 2000）2-（2-（ヘキサデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）アセテート

【化 121】

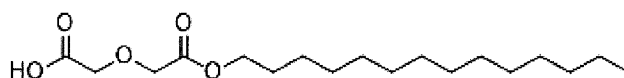


代表的手順 C：（ベンジルポリエチレングリコール 2000）2-（2-（ヘキサデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）アセテート 2-5 a（1.02 g、0.42 mmol）の EtOH（100 mL）溶液に、Pd（OH）<sub>2</sub>/C（200 mg）を加えた。この反応混合物を、水素バルーン下、室温で 6 時間攪拌した。セライトのパッドを通して濾過することにより、固体を除去した。合わせた有機溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（MeOH／ジクロロメタン 0～20%）により精製し、（ポリエチレングリコール 2000）2-（2-（ヘキサデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）アセテート（964 mg、98%）を白色固体として得た。HPLC／ELSD：RT = 9.94 分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 4.31（m, 2H）；4.26（s, 2H）；4.21（s, 2H）；4.14（t, 2H, J = 8.2 Hz），3.38-3.85（m, 176H）；1.63（m, 2H）；1.17-1.35（m, 26H）；0.87（t, 3H, J = 7.0 Hz）。

【0391】

化合物 2-3 b：2-（2-（テトラデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）酢酸

【化 122】



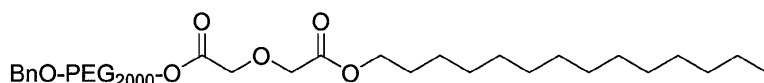
化学式: C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>  
分子量: 330.47

ヘキサデカン-1-オールの代わりにテトラデカン-1-オールを使用すること以外は代表的手順 A と同じである。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 4.26

(s, 2H); 4.25 (s, 2H); 4.19 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.15–1.41 (m, 22H); 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).  
【0392】

化合物2-5b: (ベンジルポリエチレングリコール2000) 2-(2-(テトラデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテート

【化123】



10

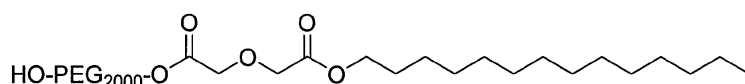
2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) 酢酸の代わりに2-(2-(テトラデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) 酢酸を使用すること以外は代表的手順Bと同じである。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 4.55 (s, 2H); 4.31 (m, 2H); 4.27 (s, 2H); 4.22 (s, 2H); 4.14 (t, 2H, J = 8.2 Hz); 3.38–3.85 (m, 176H); 1.64 (m, 2H); 1.15–1.31 (m, 22H); 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

20

【0393】

化合物2-6b: (ポリエチレングリコール2000) 2-(2-(テトラデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテート

【化124】



30

(ベンジルポリエチレングリコール2000) 2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテートの代わりに(ベンジルポリエチレングリコール2000) 2-(2-(テトラデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテートを使用すること以外は代表的手順Cと同じである。HPLC/ELSD: RT = 8.40分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.30 (m, 2H); 4.26 (s, 2H); 4.21 (s, 2H); 4.14 (t, 2H, J = 8.2 Hz); 3.38–3.85 (m, 176H); 1.63 (m, 2H); 1.17–1.38 (m, 22H); 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

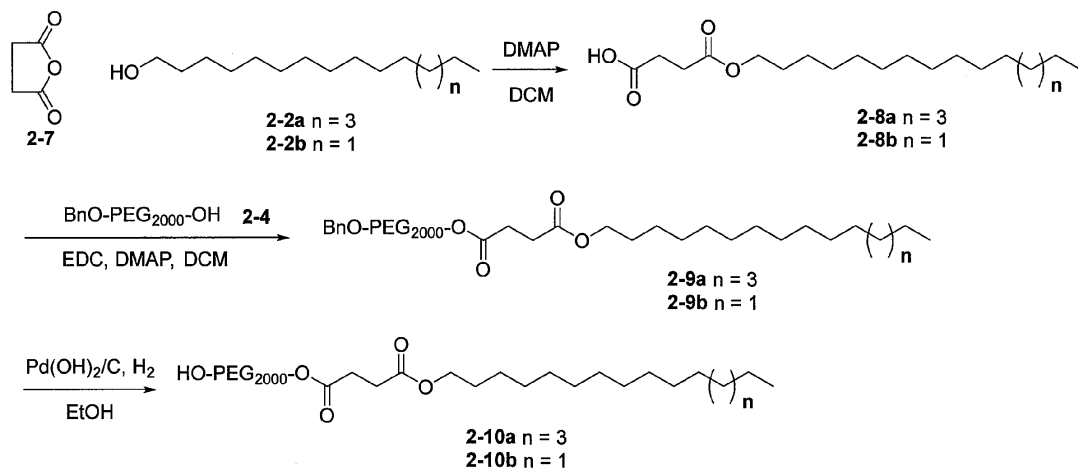
【0394】

40

50

## 【化 1 2 5】

スキーム 5

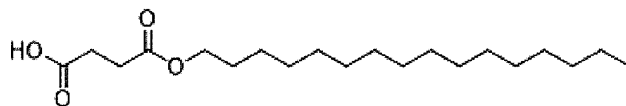


10

化合物 2-8a : 4-(ヘキサデシルオキシ)-4-オキソブタン酸

20

## 【化 1 2 6】



化学式: C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 342.52

30

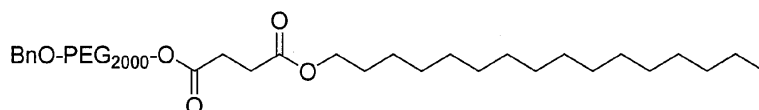
無水ジグリコール酸の代わりに無水コハク酸を使用すること以外は代表的手順 A と同じである。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.08 (t, 2H, J = 6.5 Hz); 2.65 (m, 4H); 1.61 (m, 2H); 1.15-1.41 (m, 26H); 0.87 (t, 3H, J = 7.6 Hz).

## 【0 3 9 5】

化合物 2-9a : (ベンジルポリエチレングリコール 2000) ヘキサデシルスクシネート

## 【化 1 2 7】

40

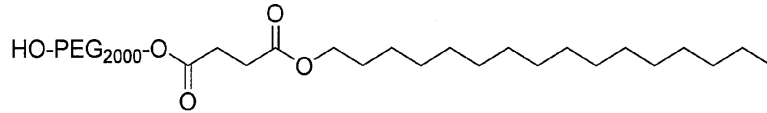


2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸の代わりに 4-(ヘキサデシルオキシ)-4-オキソブタン酸を使用すること以外は代表的手順 B と同じである。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 4.56

50

(s, 2H); 4.23 (m, 2H); 4.06 (t, 2H, J = 9.3 Hz); 3.38–3.85 (m, 176H); 2.63 (m, 4H); 1.59 (m, 2H); 1.24–1.38 (m, 26H); 0.86 (t, 3H, J = 7.0 Hz).  
【0396】

化合物2-10a: (ベンジルポリエチレングリコール2000) ヘキサデシルスクシネート  
【化128】

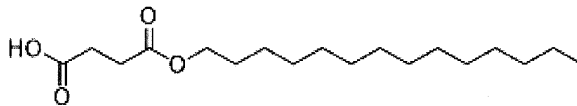


10

(ベンジルポリエチレングリコール2000) 2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) アセテートの代わりに (ベンジルポリエチレングリコール2000) ヘキサデシルスクシネートを使用すること以外は代表的手順Cと同じである。HPLC/ELSD: RT = 10.42分.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.23 (m, 2H); 4.06 (t, 2H, J = 9.2 Hz); 3.38–3.85 (m, 176H); 2.63 (m, 4H); 1.59 (m, 2H); 1.16–1.38 (m, 26H); 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz).  
【0397】

20

化合物2-8b: 4-(テトラデシルオキシ)-4-オキソブタン酸  
【化129】



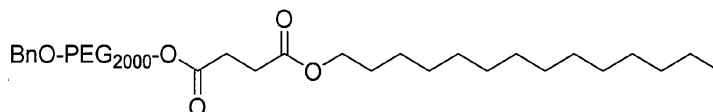
化学式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4$   
分子量: 314.47

30

テトラデカン-1-オール及び無水コハク酸を使用すること以外は代表的手順Aと同じである。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz); 2.65 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 1.15–1.41 (m, 22H); 0.87 (t, 3H, J = 7.14 Hz).  
【0398】

化合物2-9b: (ベンジルポリエチレングリコール2000) テトラデシルスクシネート  
【化130】

40

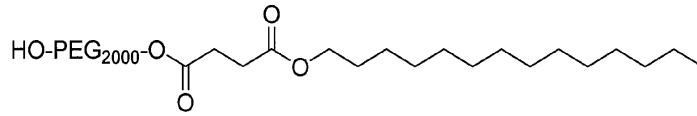


2-(2-(ヘキサデシルオキシ)-2-オキソエトキシ) 酢酸の代わりに 4-(テトラデシルオキシ)-4-オキソブタン酸を使用すること以外は代表的手順Bと同じである。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (m, 5H); 4.56 (s, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.07 (t, 2H, J = 9.3 Hz); 3.38–3.85 (m, 176H); 2.63 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 1.15–1.41 (m, 22H); 0.87 (t, 3H, J = 7.14 Hz).  
【0399】

50

) ; 1.18–1.38 (m, 22H) ; 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz) .  
【0399】

化合物 2-10b : (ポリエチレングリコール 2000) テトラデシルスクシネート  
【化131】



10

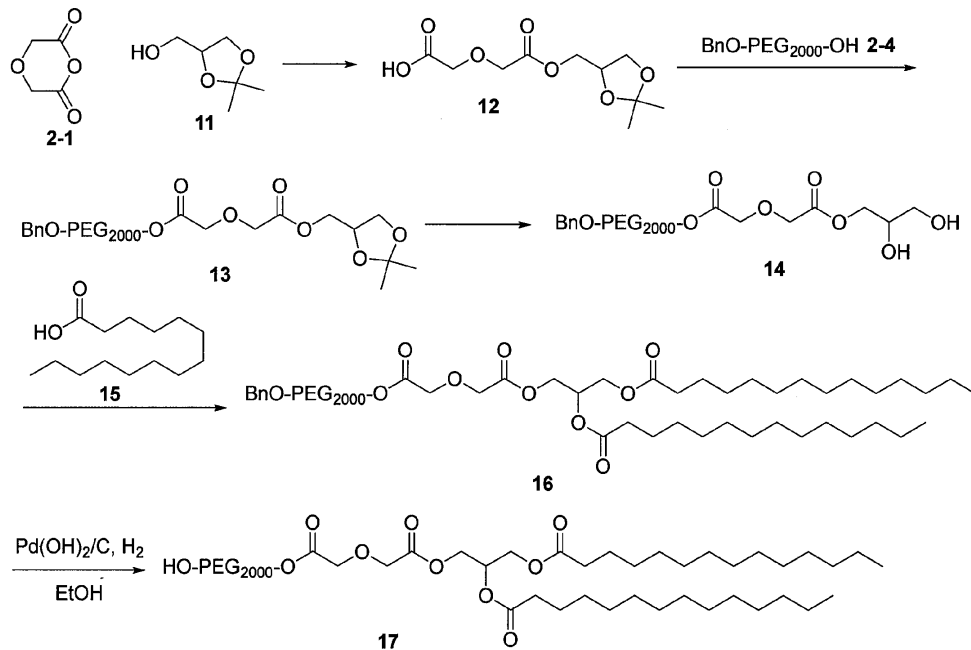
(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2- (2- (ヘキサデシルオキシ) -2-オキソエトキシ) アセテートの代わりに (ベンジルポリエチレングリコール 2000) テトラデシルスクシネートを使用すること以外は手順 C と同じである。HPLC/ELSD: RT = 8.86 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.23 (m, 2H) ; 4.06 (t, 2H, J = 9.2 Hz) ; 3.38–3.85 (m, 172H) ; 2.62 (m, 4H) ; 1.60 (m, 2H) ; 1.16–1.38 (m, 22H) ; 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz) .

【0400】

【化132】

20

スキーム 6



30

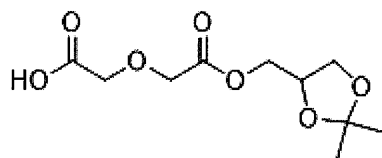
40

【0401】

化合物 12 : 2- (2- ( (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) -2-オキソエトキシ) 酢酸

50

## 【化133】

化学式:  $C_{10}H_{18}O_7$ 

分子量: 248.23

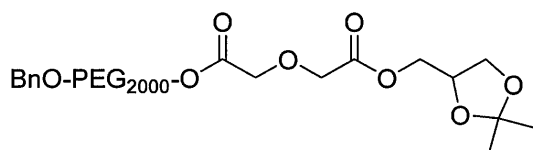
10

無水ジグリコール酸 2-1 (4.64 g、40 mmol) 及びソルケタル 11 (2.64 g、20 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、DMAP (7.32 g、60 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらにジクロロメタン (100 mL) を加えた後、その反応物を 1 M の HCl 溶液 (100 mL) によってクエンチした。その有機層を次いで分離し、ブライン (100 mL) で洗浄した。このジクロロメタン溶液を乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濃縮して、2-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸 (1.83 g、38%) を無色油として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.27-4.29 (m, 6H); 4.18 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 1.43 (s, 3H); 1.36 (s, 3H).

20

## 【0402】

化合物 13: (ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-2-オキソエトキシ)アセテート  
【化134】



30

2-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸 12 (1.1 g、4.4 mmol) 及びベンジル PEG 2000 2-4 (4.5 g、2.2 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、EDC (1.7 g、8.8 mmol) 及び DMAP (270 mg、2.2 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液 (100 mL) によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (50 mL  $\times$  2)。合わせた有機層を乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン 0~10%) で精製して、(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-2-オキソエトキシ)アセテート (4.96 g、97%) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33 (m, 5H); 4.54 (s, 2H); 4.05-4.34 (m, 10H); 3.39-3.85 (m, 176H); 1.41 (s, 3H); 1.34 (s, 3H).

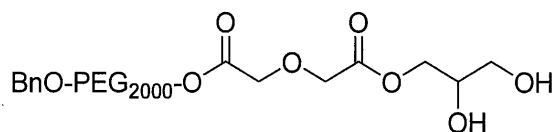
40

## 【0403】

化合物 14: (ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2-(2-(2,3-ジヒ

50

ドロキシプロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート  
【化 1 3 5】



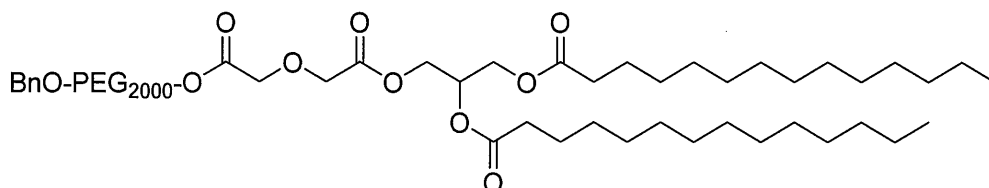
10

(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート 13 (1.94 g、0.84 mol) の 80% HOAc / H<sub>2</sub>O 溶液を 80℃ で 5 時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を除去して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (MeOH / ジクロロメタン 0 ~ 20%) により精製し、(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート (1.56 g、97%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 4.55 (s, 2H); 4.20 - 4.34 (m, 8H); 3.39 - 3.85 (m, 176H)。

20

【0404】

化合物 16: (ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ビス(テトラデカノイルオキシ)プロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート  
【化 1 3 6】



30

(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート 14 (1.18 g、0.51 mmol) 及びテトラデカン酸 15 (465 mg、2.04 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、EDC (783 mg、4.08 mmol) 及び DMAP (124 mg、1.02 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜撹拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液 (50 mL) によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (50 mL × 2)。合わせた有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (MeOH / ジクロロメタン 0 ~ 10%) で精製して、(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ビス(テトラデカノイルオキシ)プロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート (1.22 g、89%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 5.26 (m, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.11 - 4.35 (m, 10H); 3.38 - 3.85 (m, 176H); 2.30 (t, 4H, J = 7.4 Hz); 1.59 (m, 4H); 1.15 - 1.35 (m, 40H); 0.87 (m, 6H)。

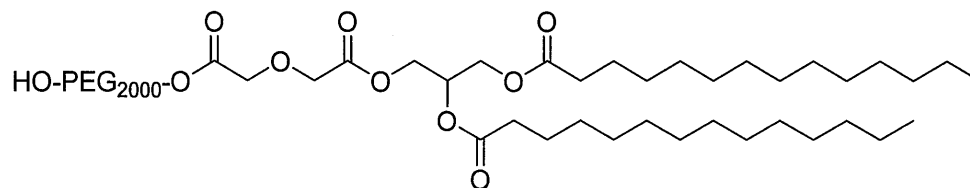
40

【0405】

化合物 17: (ポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ビス(テトラ

50

デカノイルオキシ) プロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート  
【化 1 3 7】



10

(ベンジルポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ビス (テトラデカノイルオキシ) プロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート 16 (458 mg、0.17 mmol) の EtOAc (50 mL) 溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg) を加えた。この反応混合物を、水素バルーン下、室温で終夜攪拌した。その後、セライトのパッドを通して濾過することにより、固体を除去した。その有機溶液を濃縮し、残渣をヘキサンで練和して、(ポリエチレングリコール 2000) 2 - (2 - (2, 3 - ビス (テトラデカノイルオキシ) プロポキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセテート (374 mg、84%) を白色固体として得た。HPLC/ELSD: RT = 17.12 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.26 (m, 1H); 4.11-4.39 (m, 10H); 3.38-3.85 (m, 176H); 2.78 (br. s, 1H); 2.30 (t, 4H, J = 8.7 Hz); 1.59 (m, 4H); 1.15-1.35 (m, 40H); 0.87 (m, 6H).

【0406】

20

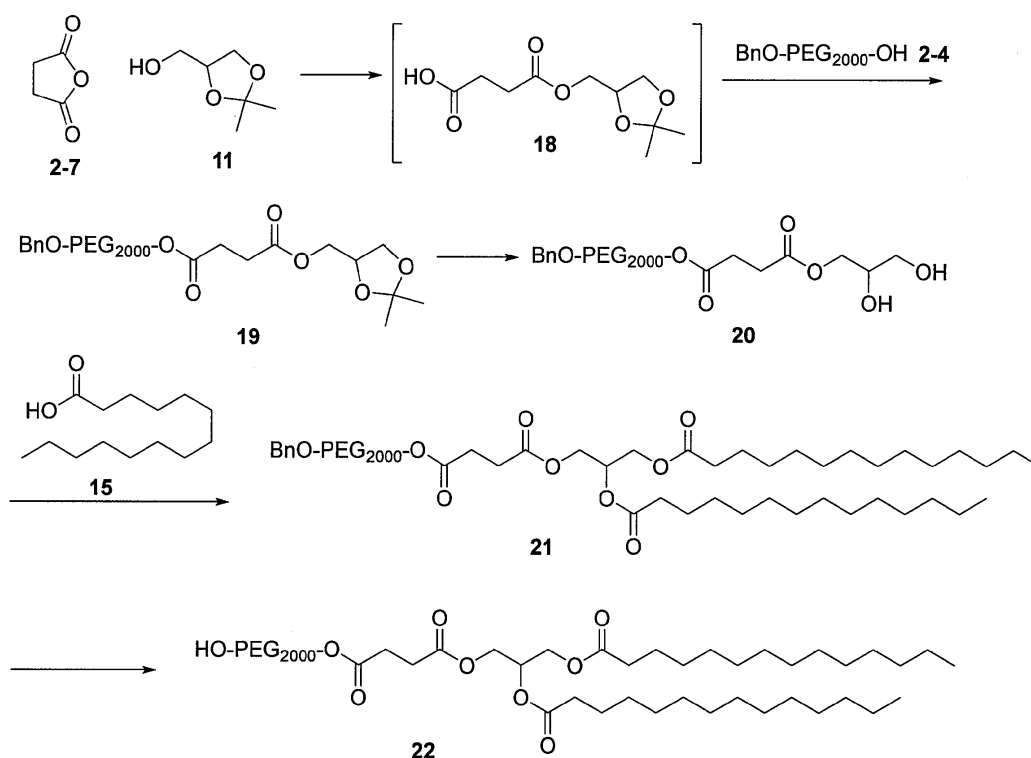
30

40

50

## 【化 1 3 8】

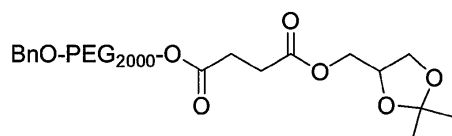
スキーム 7



## 【0 4 0 7】

化合物 19：（ベンジルポリエチレングリコール 2000）（（2，2-ジメチル-1，3-ジオキソラン-4-イル）メチル）スクシネート

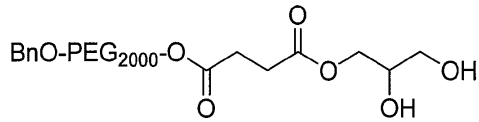
## 【化 1 3 9】



無水コハク酸 2-7（1.0 g、10 mmol）及びソルケタール 11（1.32 g、10 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液に、DMAP（2.44 g、20 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。次に、その反応混合物に、ベンジル PEG 2000 2-4（5.0 g、2.4 mmol）及び EDC（5.8 g、30 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液（100 mL）によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した（50 mL × 2）。合わせた有機層を乾燥し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（MeOH / ジクロロメタン 0 ~ 10 %）で精製して、（ベンジルポリエチレングリコール 2000）（（2，2-ジメチル-1，3-ジオキソラン-4-イル）メチル）スクシネート（4.88 g、88 %）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.33（m，5 H）；4.

5.4 (s, 2H); 4.05–4.34 (m, 6H); 3.39–3.85 (m, 17.6H); 2.65 (s, 4H); 1.41 (s, 3H); 1.34 (s, 3H).  
【0408】

化合物20：（ベンジルポリエチレングリコール2000）（2，3－ジヒドロキシプロピル）スクシネート  
【化140】

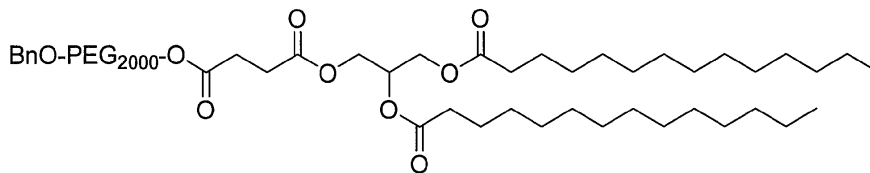


10

（ベンジルポリエチレングリコール2000）（（2，2－ジメチル－1，3－ジオキサラン－4－イル）メチル）スクシネートを使用すること以外は、化合物14を調製する手順と同じである。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 4.55 (s, 2H); 4.17–4.25 (m, 4H); 3.39–3.85 (m, 17.6H); 2.66 (s, 4H).  
【0409】

化合物21：（ベンジルポリエチレングリコール2000）2，3－ビス（テトラデカノイルオキシ）プロピルスクシネート  
【化141】

20

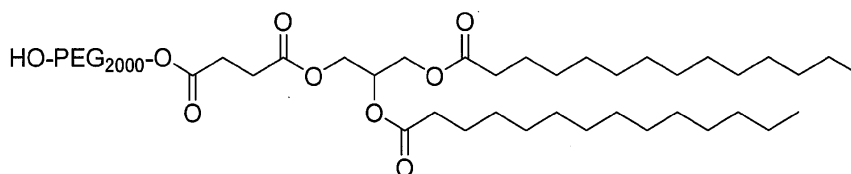


30

（ベンジルポリエチレングリコール2000）（2，3－ジヒドロキシプロピル）スクシネートを使用すること以外は、化合物16を調製する手順と同じである。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 5H); 5.25 (m, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.09–4.35 (m, 6H); 3.38–3.85 (m, 17.6H); 2.63 (s, 4H); 2.30 (m, 4H); 1.59 (m, 4H); 1.15–1.35 (m, 40H); 0.87 (m, 6H).  
【0410】

化合物22：（ポリエチレングリコール2000）2，3－ビス（テトラデカノイルオキシ）プロピルスクシネート  
【化142】

40



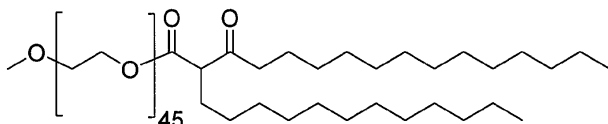
50



し、標題化合物を無色固体として得た (0.318 g、0.13 mmol)。LC/ELSD: RT = 3.67 分。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 4.29 (t, 2H); 3.55–3.96 (m, 167H); 3.46 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.27 (m, 40H); 0.90 (m, 6H)。

【0414】

【化145】



10

テトラデカン酸 (3.00 g、13.14 mmol) の DCM (65 mL) 溶液に、塩化オキサリル (2.3 mL、26.3 mmol) 及び DMF 1 滴を加えた。この反応物を室温で 2 時間攪拌した。次に、揮発性成分を減圧下蒸発させた。その残渣をトルエン (65 mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.6 mL、26.3 mmol) を滴下した。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。この粗製混合物の一部 (約 0.5 g、1.2 mmol の中間体アルキルケテンダイマーを含む) をポリ (エチレングリコール) メチルエーテル (平均  $M_n$  約 2000、0.48 g、0.24 mmol) の熱トルエン (20 mL) 溶液に加えた。この混合物を 85 °C で 2 日間加熱した。冷却後、溶媒を減圧下蒸発させた。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により 0~20% の MeOH を含む DCM で精製し、標題化合物を無色固体として得た (0.208 g、0.09 mmol)。LC/ELSD: RT = 3.75 分。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 4.30 (t, 2H); 3.96–3.32 (m, 124H); 2.53 (m, 2H); 1.85–1.52 (m, 4H); 1.28 (m, 40H); 0.91 (m, 6H)。

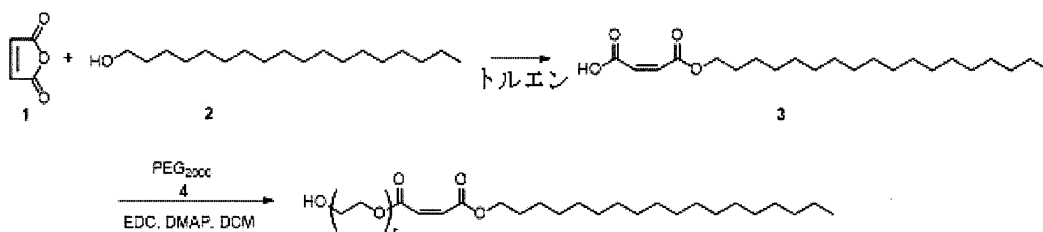
20

【0415】

【化146】

30

スキーム 9



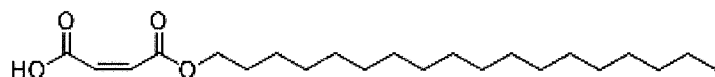
40

#### 無水マレイン酸によるエステル化の手順

ステップ 1. 化合物 3. (Z)-4-(オクタデシルオキシ)-4-オキソブター-2-エン酸

50

## 【化 1 4 7】

化学式:  $C_{22}H_{40}O_4$ 

分子量: 368.6

10

無水マレイン酸 1 (392 mg、4 mmol) 及び 1-オクタデカノール 2 (1.08 g、4 mmol) の混合物を含むトルエン (10 mL) を終夜還流させた。溶媒を真空下除去し、カラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン 0~50%) により精製して、(907 mg、62%) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.35–6.47 (m, 2H); 4.26 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz); 1.60–1.80 (m, 2H); 1.24–1.36 (m, 31H); 0.85 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

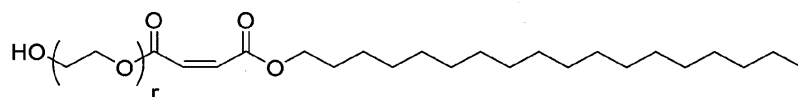
## 【0 4 1 6】

PEG 2000 によるエステル化の手順

ステップ 2. ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマレエート

20

## 【化 1 4 8】



(Z)-4-(オクタデシルオキシ)-4-オキソブター-2-エン酸 3 (73 mg、0.2 mmol) 及び PEG 2000 4 (1.2 g、0.6 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、EDC (115 mg、0.6 mmol) 及び DMAP (154 mg、0.6 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜攪拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液 (20 mL) によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (10 mL  $\times$  2)。合わせた有機層を飽和  $NaHCO_3$  (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン 0~10%) で精製し、ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマレエート (126 mg、26%) を白色粘性物質として得た。HPLC/ELSD: RT = 15.6 分。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.86 (s, 2H); 4.32–4.35 (m, 2H); 4.15–4.18 (m, 2H); 3.35–3.85 (m, 230H); 1.87–1.93 (m, 2H); 1.6–1.72 (m, 2H), 1.24–1.42 (m, 34H), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

30

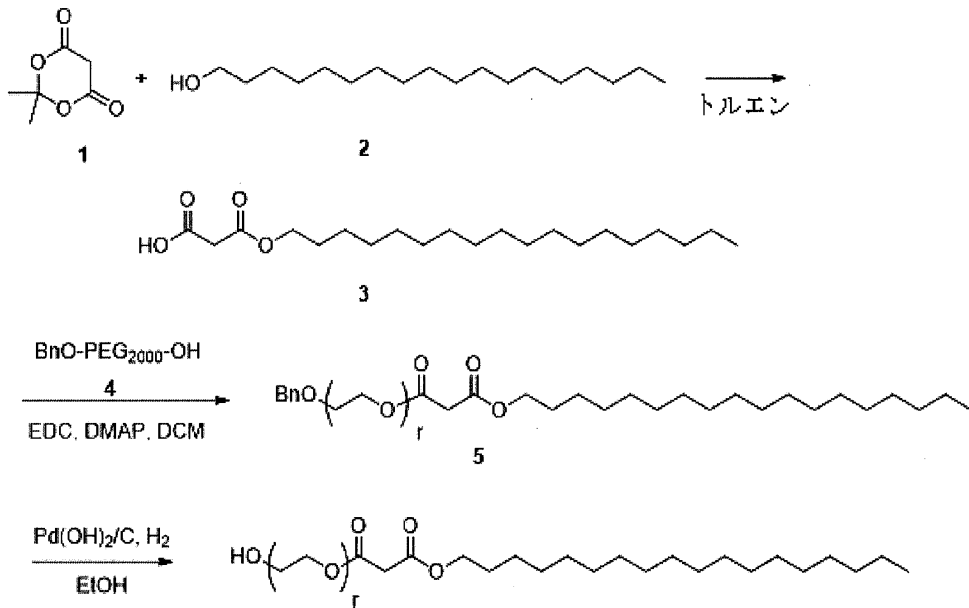
40

## 【0 4 1 7】

50

## 【化 1 4 9】

スキーム 1 0



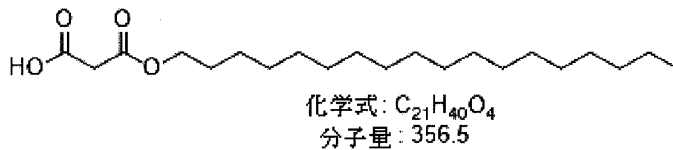
10

20

## メルドラム酸によるエステル化の手順

ステップ 1. 化合物 3. 3-(オクタデシルオキシ)-3-オキソプロパン酸

## 【化 1 5 0】



30

メルドラム酸 1 (1.4 g, 10 mmol) 及び 1-オクタデカノール 2 (2.7 g, 10 mmol) の混合物を含むトルエン (10 ml) を終夜還流させた。溶媒を真空下除去し、さらに精製することなく次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15–4.21 (m, 2H); 3.43 (s, 2H); 1.78–1.85 (m, 2H); 1.21–1.39 (m, 31H); 0.85 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

40

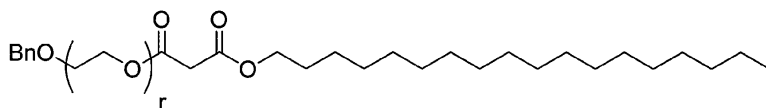
## 【0 4 1 8】

## ベンジル-PEG 2000 によるエステル化の手順

ステップ 2. 化合物 5. ベンジル-ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマレエート

50

## 【化 1 5 1】



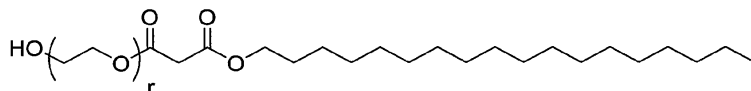
3-(オクタデシルオキシ)-3-オキソプロパン酸 3 (712 mg、2 mmol) 及びベンジル-PEG 2000 4 (1 g、0.6 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、EDC (368 mg、2 mmol) 及び DMAP (244 mg、2 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で終夜撹拌した。その反応混合物を、次いで 1 M の HCl 溶液 (20 mL) によってクエンチした。その有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (10 mL × 2)。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (MeOH/ジクロロメタン 0~10%) で精製して、ベンジル-ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマロネート (220 mg、19%) を白色粘性物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.33 (m, 5 H); 4.55 (s, 2 H); 4.25-4.28 (m, 2 H); 4.11-4.14 (m, 2 H); 3.38-3.85 (m, 171 H); 1.81-1.93 (m, 2 H); 1.5-1.72 (m, 2 H); 1.15-1.42 (m, 34 H); 0.84 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

## 【0 4 1 9】

ベンジル脱保護の手順

ステップ 3. ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマロネート

## 【化 1 5 2】



ベンジル-ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマロネート 5 (200 mg、0.08 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に、Pd/C (10% 湿潤、80 mg) を加えた。この反応混合物を、水素バルーン下、室温で 6 時間撹拌した。セライトのパッドを通して濾過することにより、固体を除去した。合わせた有機溶液を濃縮して、ポリ(エチレングリコール) 2000-オクタデシルマロネート (116、60%) をオフホワイトの粘性物質として得た。HPLC/ELSD: RT = 13.6 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.27-4.3 (m, 2 H); 4.09-4.14 (m, 2 H); 3.56-3.78 (m, 188 H); 3.38-3.42 (m, 2 H); 1.71-1.87 (m, 2 H); 1.58-1.65 (m, 2 H); 1.18-1.39 (m, 34 H); 0.84 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

## 【0 4 2 0】

LCMS 法

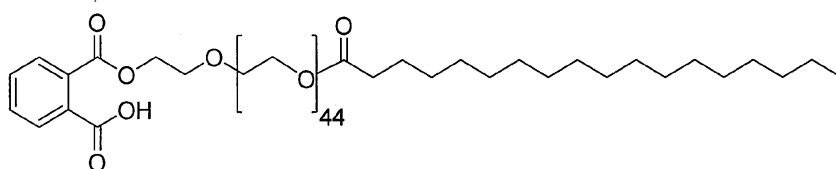
器機情報: HPLC/MS-Agilent 1100、カラム: Agela Technologies Durashell C18 3.5 μm、100 Å、4.6 × 50 mm、移動相 A: 水/0.1% トリフルオロ酢酸、移動相 B: アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸、流量: 1 mL/分、勾配: 9 分間で 20% B~100% B 間、100% B で 10 分間保持、2 分間で 100% B~20% B、1 分間 20% B、その後停止、カラ

△温度：周囲、検出器：E L S D

【0421】

2-（138-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137-ヘキサテトラコンタオキサペンタコンタヘクタノイル）安息香酸

【化153】



10

化学式：C<sub>116</sub>H<sub>220</sub>O<sub>50</sub>

分子量：2414.99

134-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132-テトラテトラコンタオキサテトラトリアコンタヘクタノイルステアレート（0.3 g、0.132 mmol）のDCM（20 mL）溶液に、無水フタル酸（0.49 g、3.309 mmol）及び4-（ジメチルアミノ）ピリジン（8.084 g、0.007 mmol）を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させて固体物質を得た。その固体物質に水を加えたところ、いくつかの白色沈殿が底に生じた。液体を分離し、2 Kの透析カセットに加えた。このカセットをMilli Q水を入れたプラスチックバッグに入れ、シェーカーに置いた。Milli Q水は2日間で3回交換した。この透析カセット内の溶液を40 mLのガラス製バイアルに入れ、凍結乾燥して、2-（138-オキソ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137-ヘキサテトラコンタオキサペンタコンタヘクタノイル）安息香酸を得た（0.246 g、0.102 mmol）。LC/E L S D：RT = 3.16分。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：ppm 7.64（m, 1H）；7.53（m, 1H）；7.35（m, 1H）；7.24（m, 1H）；4.35（m, 2H）, 4.15（m, 2H）；3.90-3.27（m, 176H）；2.25（m, 2H）；1.55（m, 2H）；1.18（m, 28H）；0.81（m, 3H）。

20

30

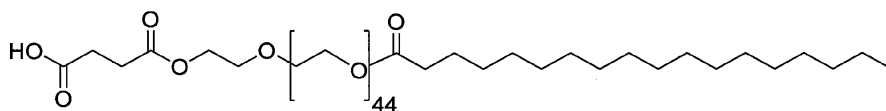
40

【0422】

4, 141-ジオキソ-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137, 140-ヘキサテトラコンタオキサオクタペンタコンタヘクタン酸

50

## 【化154】



化学式：C<sub>112</sub>H<sub>220</sub>O<sub>50</sub>

分子量：2366.94

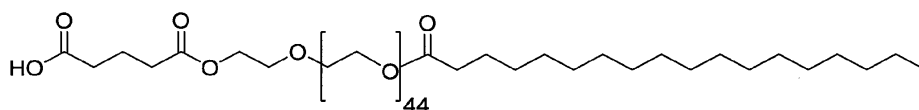
134-ヒドロキシ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75,78,81,84,87,90,93,96,99,102,105,108,111,114,117,120,123,126,129,132-テトラテトラコンタオキサテトラトリアコンタヘキシルステアレート (0.3 g、0.132 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、無水コハク酸 (0.53 g、5.294 mmol) 及び触媒量の 4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加えた。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により、0~20% の MeOH を含む DCM で精製し、4,141-ジオキソ-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140-ヘキサテトラコンタオキサオクタペンタコンタヘキタン酸を得た (0.259 g、0.109 mmol)。

LC/ELSD: RT = 3.10 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 4.23 (m, 4H); 3.94-3.38 (m, 176H); 2.61 (m, 4H); 2.34 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.31 (m, 28H); 0.92 (m, 3H)。

## 【0423】

5,142-ジオキソ-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75,78,81,84,87,90,93,96,99,102,105,108,111,114,117,120,123,126,129,132,135,138,141-ヘキサテトラコンタオキサノナペンタコンタヘキタン酸

## 【化155】



化学式：C<sub>113</sub>H<sub>222</sub>O<sub>50</sub>

分子量：2380.97

134-ヒドロキシ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,

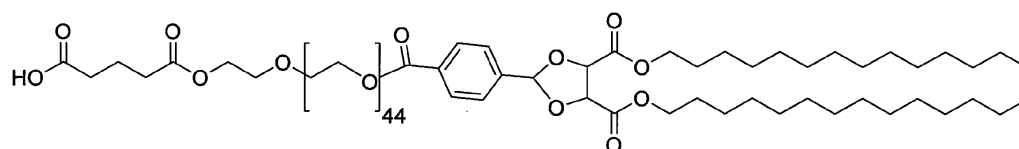
75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132-テトラテトラコンタオキサテトラトリアコンタヘクシルステアレート (0.3 g、0.132 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、無水グルタル酸 (0.604 g、5.294 mmol) 及び触媒量の 4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加えた。この反応物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により、0~20% の MeOH を含む DCM で精製し、5, 142-ジオキソ-6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141-ヘキサテトラコンタオキサノナペンタコンタヘクタン酸を得た (0.225 g、0.094 mmol)。

LC/ELSD: RT = 3.10 分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 4.16 (m, 4H); 3.90-3.26 (m, 176H); 2.43-2.17 (m, 6H); 1.90 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.18 (m, 28H); 0.81 (m, 3H)。

【0424】

ジテトラデシル 2-(4-(136-ヒドロキシ-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサトリアコンタヘクタノイル)フェニル)-1, 3-ジオキサラン-4, 5-ジカルボキシレート

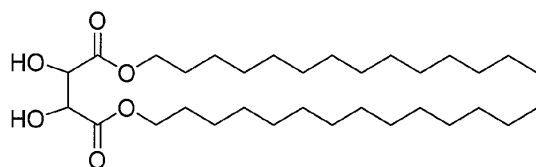
【化156】



【0425】

ステップ 1. ジテトラデシル 2, 3-ジヒドロキシコハク酸

【化157】



化学式: C<sub>32</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 542.84

2, 3-ジヒドロキシコハク酸 (2 g、13.326 mmol) 及びテトラデカン-1-オール (14.285 g、66.628 mmol) のシクロヘキサン (65 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.046 g、0.267 mmol) を加えた。この反応

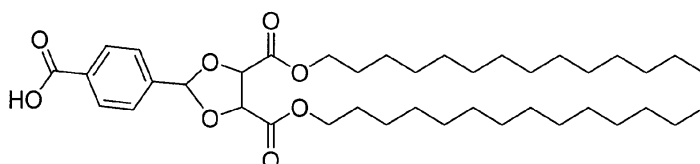
物をディーンスターク装置で18時間還流させた。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO）により、0～100%の酢酸エチルを含むヘキサンで精製して、ジテトラデシル2,3-ジヒドロキシスクシネートを得た（3.41g、13.3mmol、47%）。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 4.55 (m, 2H); 4.29 (m, 4H); 3.13 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.28 (m, 44H); 0.91 (m, 6H)。

【0426】

ステップ2. 4-(4,5-ビス((テトラデシルオキシ)カルボニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル)安息香酸

【化158】



化学式： $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_8$

分子量：674.96

ジテトラデシル2,3-ジヒドロキシスクシネート（0.3g、0.553mmol）のトルエン（10mL）溶液に、4-ホルミル安息香酸（0.091g、0.608mmol）及びp-トルエンスルホン酸（0.01g、0.055mmol）を加えた。この反応物を90℃で16時間攪拌した。揮発性物質を真空下蒸発させた。その残渣をDCMで希釈し、水で抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空下蒸発させた。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO）により、0～100%（20%MeOH、80%DCM、1% $\text{NH}_4\text{OH}$ の溶液）を含むDCMで精製して、所望の生成物である4-(4,5-ビス((テトラデシルオキシ)カルボニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル)安息香酸を得た（0.278g、0.553mmol、75%）。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 8.16 (m, 2H); 7.72 (m, 2H); 6.25 (s, 1H); 4.99 (m, 1H); 4.86 (m, 1H); 4.25 (m, 4H); 1.70 (m, 4H); 1.28 (m, 44H); 0.90 (m, 6H)。

【0427】

ステップ3. ジテトラデシル2-(4-(136-ヒドロキシ-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134-ペンタテトラコンタオキサヘキサトリアコンタヘクタノイル)フェニル)-1,3-ジオキソラン-4,5-ジカルボキシレート

10

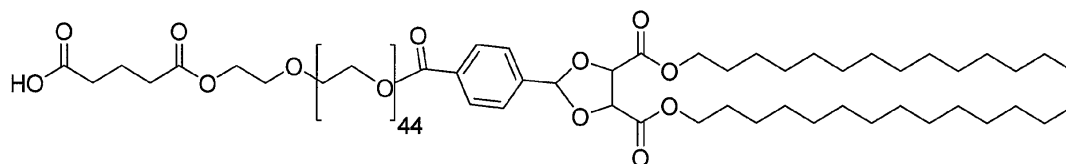
20

30

40

50

## 【化159】

化学式：C<sub>130</sub>H<sub>246</sub>O<sub>53</sub>

分子量：2657.35

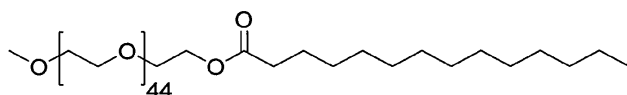
4- {4, 5-ビス [(テトラデシルオキシ) カルボニル] -1, 3-ジオキサラン-2-イル} 安息香酸 (0.15 g、0.222 mmol)、メトキシ-PEG-2K (0.358 g、0.178 mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.005 g、0.044 mmol) のDCM (1 mL) 溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.06 g、0.289 mmol) を加えた。その反応物を室温で16時間攪拌した。固体を濾過し、溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により、0~20%のMeOHを含むDCMで精製した。

LC/ELSD: RT = 3.3分。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: ppm 8.10 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 6.22 (s, 1H); 4.95 (m, 2H); 4.84 (m, 2H); 4.49 (m, 2H); 4.24 (m, 4H); 3.94-3.35 (m, 172H); 1.70 (m, 4H); 1.28 (m, 49H); 0.90 (m, 6H)。

【0428】

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサントリアコンタヘクタン-136-イルテトラデカノエート

【化160】

化学式：C<sub>105</sub>H<sub>210</sub>O<sub>47</sub>

分子量：2224.79

ミリスチン酸 (0.5 g、2.189 mmol)、MeO-PEG-2K (3.39 g、1.68 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.041 g、0.337 mmol) のDCM (8 mL) 溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.452 g、2.189 mmol) を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により、0~20%のMeOHを含むDCMで精製し、0~12%のMeOHを含むDCMでさらに精製し、2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサントリアコン

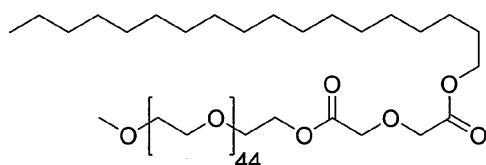
タヘクタン-136-イルテトラデカノエートを得た (0.475 g、0.214 mmol、13%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 4.29 – 3.33 (m, 182H); 2.35 (t, 2H); 1.63 (m, 2H); 1.28 (m, 20H); 0.90 (m, 3H)。

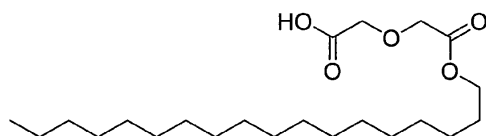
【0429】

2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサトリアコンタヘクタン-136-イル2-(2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエトキシ)アセテートの合成

【化161】



ステップ1. 2-(2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸  
【化162】



化学式:  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_5$

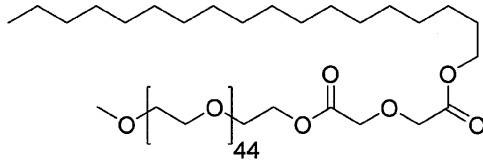
分子量: 386.57

ステアリルアルコール (5.6 g、20.702 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、1,4-ジオキサン-2,6-ジオン (2.884 g、24.843 mmol) 及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.126 g、1.035 mmol) を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ISCO) により、0~20%のMeOHを含むDCMで精製し、2-(2-(オクタデシルオキシ)-2-オキソエトキシ)酢酸を得た (5.35 g、13.84 mmol、67%)。  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ppm 4.26 (m, 6H); 1.69 (m, 2H); 1.31 (m, 31H); 0.90 (m, 3H)。

【0430】

ステップ2. 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサトリアコンタヘクタン-136-イル2-(2-(オクタデシルオキシ)-

2-オキソエトキシ) アセテート  
【化163】



化学式：C<sub>113</sub>H<sub>224</sub>O<sub>50</sub>

分子量：2382.99

〔2-（オクタデシルオキシ）-2-エキソエトキシ〕酢酸（0.3 g、0.776 mmol）、MeO-PEG 2K（1.203 g、0.597 mmol）及び4-（ジメチルアミノ）ピリジン（0.073 g、0.597 mmol）のDCM（3 mL）溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド（0.148 g、0.716 mmol）を加えた。その反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ISCO）により、0～20%のMeOHを含むDCMで精製し、0～12%のMeOHを含むDCMでさらに精製して、2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47, 50, 53, 56, 59, 62, 65, 68, 71, 74, 77, 80, 83, 86, 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134-ペンタテトラコンタオキサヘキサトリアコンタヘクタン-136-イル2-（2-（オクタデシルオキシ）-2-オキソエトキシ）アセテートを得た（0.422 g、0.597 mmol、30%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：ppm 4.38-4.10（m, 8H）；3.96-3.35（m, 178H）；1.72（m, 5H）；1.28（m, 30H）；0.90（m, 3H）。

【0431】

均等物及び範囲

特許請求の範囲では、「a」、「an」、及び「the」等の冠詞は、それとは反対の指示がない限り、または文脈が明らかにそうではないことを示さない限り、1つまたは複数を意味し得る。群の1つ以上の成員間に「または」を含む請求項または説明は、それとは反対の指示がない限り、または文脈が明らかにそうではないことを示さない限り、該群の成員の1つ、複数、またはすべてが、所与の生成物もしくはプロセスに存在し、使用され、または関連する場合に満たされていると見なされる。本発明は、該群の正確に1つの成員が所与の生成物もしくはプロセスに存在し、使用され、または関連する実施形態を含む。本発明は、該群の複数の、またはすべての成員が所与の生成物もしくはプロセスに存在し、使用され、または関連する実施形態を含む。

【0432】

さらに、本発明は、列挙された請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の制限、要素、節、記述用語が別の請求項に導入されるすべての変化形、組み合わせ、及び順序を包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項は、同一の基本請求項に従属する任意の他の請求項に見出される1つ以上の制限を含むように修正され得る。要素が、一覧として、例えば、マーカッシュ群形式で提示される場合、該要素の各亜群も開示され、任意の要素（複数可）を該群から除くことができる。一般に、本発明、または本発明の態様が特定の要素及び／または特徴を含むと見なされる場合、本発明のある特定の実施形態または本発明の態様が、かかる要素及び／または特徴からなる、または本質的になることを理解されたい。簡潔にするため、それらの実施形態は、本明細書では一語一語具体的に記載していない。

## 【0433】

「含む (comprising)」及び「含む (containing)」という用語は、オープンであることを意図しており、さらなる要素またはステップの含有を許容することもまた留意される。範囲が与えられている場合、端点が含まれる。さらに、特に明記しない限り、または文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲で表される値は、本発明の異なる実施形態において規定される範囲内の任意の特定の値または部分的な範囲を、文脈が明らかにそうではないことを示さない限り、該範囲の下限の単位の10分の1までと見なすことができる。

## 【0434】

本出願は、様々な発行特許、公開特許出願、雑誌論文、及び他の刊行物を参照し、これらはすべて、参照することにより本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献のいずれかと本明細書が矛盾する場合は、本明細書が優先するものとする。さらに、先行技術の範囲に入る本発明の任意の特定の実施形態は、請求項の任意の1項以上から明らかに除外され得る。かかる実施形態は、当業者に既知であると見なされるため、除外が明らかに本明細書に記載されていない場合であっても除外され得る。本発明のいずれの特定の実施形態も、先行技術の存在に関連するかどうかに関わらず、あらゆる理由により、任意の請求項から除外することができる。

## 【0435】

当業者には、通常の実験のみを用いて、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの均等物が認識され、または、確認することができるであろう。本明細書に記載の本実施形態の範囲は、上記説明に限定されることを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲に記載される通りである。当業者には、以下の特許請求の範囲に定義する本発明の趣旨からも範囲からも逸脱することなく、本記載に対して様々な変更及び修正が行われ得ることが理解されよう。

10

20

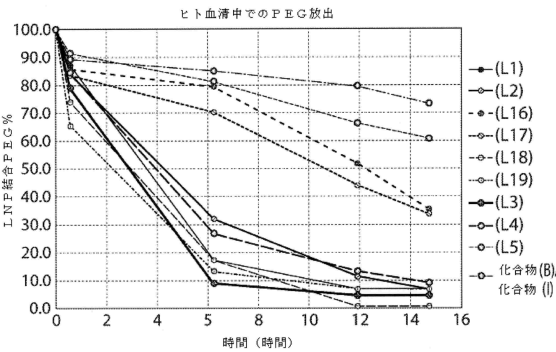
30

40

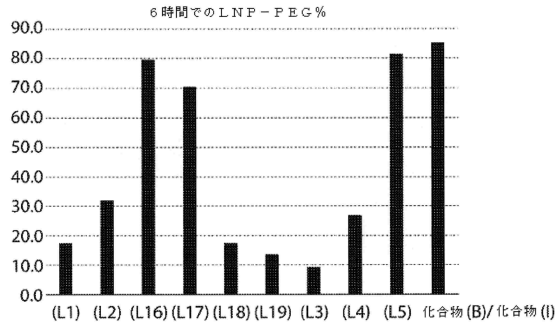
50

【図面】

【図 1】



【図 2】

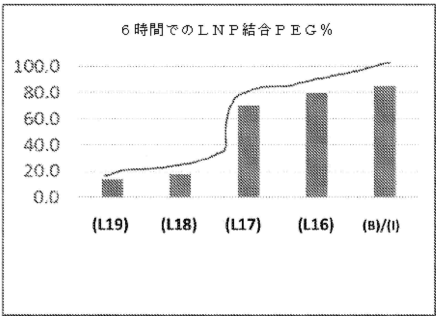


10

【図 3】

| PEG 脂質  | 6 時間での LNP 結合 PEG % |
|---------|---------------------|
| (L3)    | 9.1                 |
| (L19)   | 13.3                |
| (L1)    | 17.4                |
| (L18)   | 17.4                |
| (L4)    | 26.9                |
| (L2)    | 32.0                |
| (L17)   | 70.4                |
| (L16)   | 79.6                |
| (L5)    | 81.3                |
| 化合物 (I) | 85.1                |

【図 4】



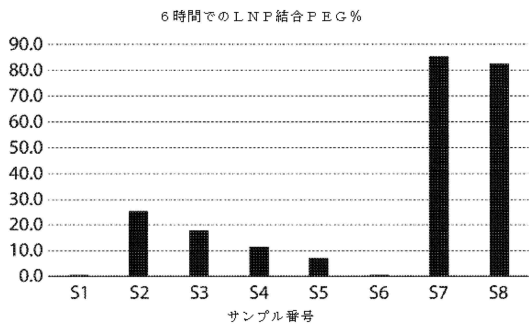
20

【図 5】

| サンプル番号 | イオン性脂質  | PEG 脂質  | 6 時間での LNP 結合 PEG % |
|--------|---------|---------|---------------------|
| S1     | (A1)    | (L19)   | 0.4                 |
| S2     | (A1)    | (L3)    | 25.1                |
| S3     | (A2)    | (L19)   | 17.4                |
| S4     | (A2)    | (L3)    | 11.2                |
| S5     | (A3)    | (L19)   | 6.9                 |
| S6     | (A3)    | (L3)    | 0.4                 |
| S7     | (A1)    | 化合物 (I) | 85.1                |
| S8     | (A2)    | 化合物 (I) | 82.3                |
| S9     | (A3)    | 化合物 (I) | NT*                 |
| S6     | 化合物 (B) | (L19)   | 13.3                |
| S7     | 化合物 (B) | (L3)    | 9.1                 |
| 対照     | 化合物 (B) | 化合物 (I) | 85.1                |

\*NT = 未試験

【図 6】

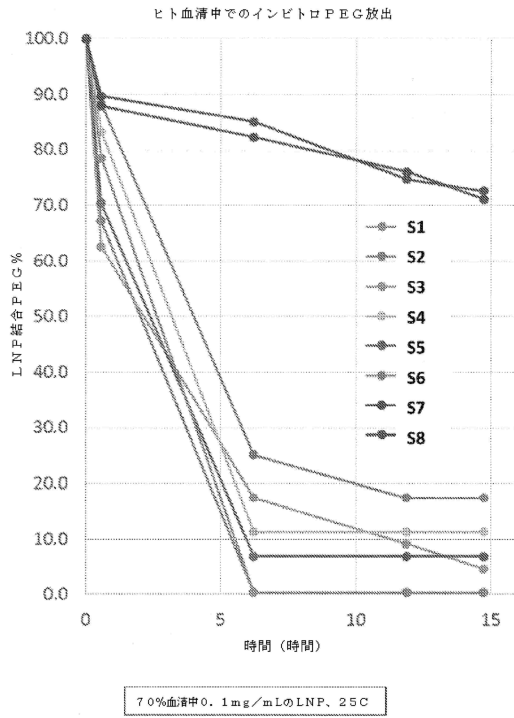


30

40

50

【図 7】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/22

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ケリー・ベネナト

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01776・サドベリー・リンカーン・ロード・415

審査官 春日 淳一

(56)参考文献

国際公開第2017/099823 (WO, A1)

CLAUDIA RICCARDI; ET AL, "DRESSING UP" AN OLD DRUG: AN AMINOACYL LIPID FOR THE FUNCTIONALIZATION OF RU(III)-BASED ANTICANCER AGENTS, ACS BIOMATERIALS SCIENCE & ENGINEERING, 米国, 2017年12月11日, VOL:4,NR:1, PAGE(S):163-174, <http://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00547>AHMED M HUSSEIN; ET AL, SYNTHESIS, QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS AND PROPERTIES OF NONIONIC AND NONIONIC- ANIONIC SURFACTANTS BASED ON FATTY ALKYL SUCCINATE, JOURNAL OF SURFACTANTS AND DETERGENTS, ドイツ, 2014年07月, VOL:17, NR:4, PAGE(S):615-627, <http://dx.doi.org/10.1007/s11743-014-1568-3>

European Journal of Medicinal Chemistry, 2014年, Vol.72, p.110-118

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY (STN)