

[式中、

R_1 はコレステロール又はその類似体であり、

Y_1 、 Y_2 及び Y_5 は独立にO、S又は NR_4 であり、

Y_3 及び Y_4 は独立にO、S又は NR_5 であり、

L_1 は、一つ又は複数の炭素が NR_6 、O、S又はC(=Y)(YはO、S又は NR_4 である)で置き換えられている、置換、飽和又は不飽和、分岐又は直鎖の $C_{3 \sim 50}$ アルキルを有するスペーサーであり、

(a)、(c)及び(e)は独立に0又は1であり、

(b)は0又は正の整数であるが、但し、(b)が0であるとき、(a)及び(c)は両方が同時に正の整数であることはなく、

(d)は0又は正の整数であり、

XはC又はPであり、

Q_1 はH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L_{11})_{d1}-R_{11}$ であり、

Q_2 はH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L_{12})_{d2}-R_{12}$ であり、

Q_3 は(=O)、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L_{13})_{d3}-R_{13}$ であるが、但し、

(i)XがCであるとき、 Q_3 は(=O)ではなく、

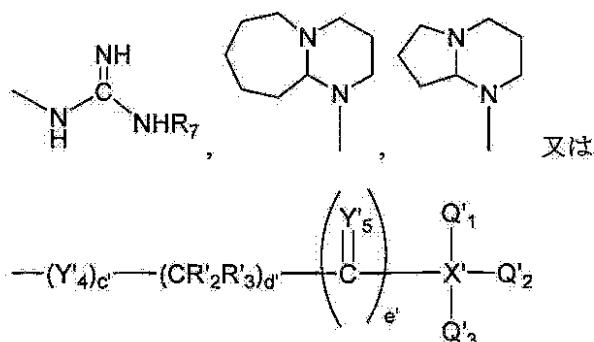
(ii)XがPであるとき、(e)は0であり、

L_{11} 、 L_{12} 及び L_{13} は独立に選択される二官能性スペーサーであり、

(d1)、(d2)及び(d3)は独立に0又は正の整数であり、

R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は独立に水素、 NH_2 、

【化2】



であり、

Y'_4 はO、S又は NR'_5 であり、

Y'_5 は独立にO、S又は NR'_4 であり、

(c')及び(e')は独立に0又は1であり、

(d')は0又は正の整数であり、

X'はC又はPであり、

Q'_1 はH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L'_{11})_{d'1}-R'_{11}$ であり、

Q'_2 はH、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L'_{12})_{d'2}-R'_{12}$ であり、

Q'_3 は(=O)、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 NH_2 又は $-(L'_{13})_{d'3}-R'_{13}$ であるが、但し、

(i) X' がCであるとき、 Q'_3 は(=O)ではなく、

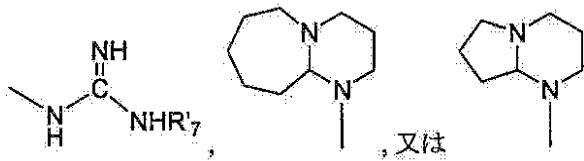
(ii) X' がPであるとき、(e')は0であり、

L'_{11} 、 L'_{12} 及び L'_{13} は独立に選択される二官能性スペーサーであり、

(d'1)、(d'2)及び(d'3)は独立に0又は正の整数であり、

R'_{11} 、 R'_{12} 及び R'_{13} は独立に水素、 NH_2 、

【化3】

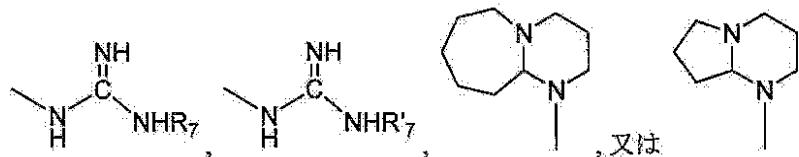


であり、

$R_{2\sim 7}$ 、 $R'_{2\sim 5}$ 及び $R'_{7\sim}$ は水素、アミノ、置換アミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 19}$ 分岐アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル、 $C_{2\sim 6}$ 置換アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ 置換アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル及び置換 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキルの中から独立に選択されるが、

但し、 $Q_{1\sim 3}$ 及び $Q'_{1\sim 3}$ の少なくとも一つは、

【化4】



を含む]。

【請求項2】

L_1 が、 $(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e$ の一部分と結合している場合、
 $-(CR_{21}R_{22})_{t1}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-(CR_{21}R_{22})_{t1}Y_7-(CR_{23}R_{24})_{t2}-(Y_8)_{e2}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-(CR_{21}R_{22}CR_{23}R_{24}Y_7)_{t3}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-(CR_{21}R_{22}CR_{23}R_{24}Y_7)_{t3}(CR_{25}R_{26})_{t4}-(Y_8)_{e2}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-(CR_{21}R_{22}CR_{23}R_{24}Y_7)_{t3}(CR_{25}R_{26})_{t4}-(Y_8)_{e2}-[C(=Y_6)]_{e1}-(CR_{27}R_{28})_{t1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-[(CR_{21}R_{22}CR_{23}R_{24})_{t5}Y_7]_{t6}(CR_{25}R_{26})_{t4}-(Y_8)_{e2}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、
 $-(CR_{21}R_{22})_{t1}-[(CR_{23}R_{24})_{t2}Y_7]_{t7}(CR_{25}R_{26})_{t4}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$ 、及び
 $-(CR_{21}R_{22})_{t1}-[(CR_{23}R_{24})_{t2}Y_7]_{t7}(CR_{25}R_{26})_{t4}-(Y_8)_{e2}-[C(=Y_6)]_{e1}-(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e-$

[式中、

Y_6 はO、 NR_{29} 又はSであり、

$Y_{7\sim 8}$ は独立にO、 NR_{29} 又はSであり、

$R_{21\sim 29}$ は水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 12}$ 分岐アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ 置換アルキル、 $C_{3\sim 8}$ 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、置換 $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、フェノキシ及び $C_{1\sim 6}$ ヘテロアルコキシからなる群から独立に選択され、

(t1)、(t2)、(t3)、(t4)、(t5)、(t6)及び(t7)は各々独立に0又は正の整数であり、

各(c)、(e)、(e1)及び(e2)は独立に0又は1であり、

全ての他の変数は上に定義されたとおりである]

からなる群から独立に選択される、請求項1に記載のカチオン性脂質。

【請求項3】

L_1 が、 $(Y_4)_c-(CR_2R_3)_d-C(=Y_5)_e$ の一部分と結合している場合、
 $-(CH_2)_4-C(=O)-$ 、
 $-(CH_2)_5-C(=O)-$ 、
 $-(CH_2)_6-C(=O)-$ 、

-CH₂CH₂O-CH₂O-C(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂O-C(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₃-CH₂O-C(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₂-C(=O)-、
 -CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-C(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-C(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-C(=O)-CH₂NHC(=O)-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂O-C(=O)-、
 -CH₂-O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-C(=O)-、
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-C(=O)-、
 -CH₂-O-CH₂CH₂O-CH₂C(=O)-、
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-CH₂C(=O)-、
 -(CH₂)₄-C(=O)NH-、
 -(CH₂)₅-C(=O)NH-、
 -(CH₂)₆-C(=O)NH-、
 -CH₂CH₂O-CH₂O-C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂O-C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₃-CH₂O-C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂C(=O)-NH-、
 -CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-C(=O)-NH-、
 -CH₂-O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-C(=O)-NH-、
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-C(=O)-NH-、
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-CH₂C(=O)-NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-、
 -(CH₂CH₂O)₃-、
 -CH₂CH₂O-CH₂O-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-、
 -(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₂NH-、
 -CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-、
 -(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-、
 -CH₂-O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂NH-、
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-、
 -CH₂-O-CH₂CH₂O-、 及び
 -CH₂-O-(CH₂CH₂O)₂-

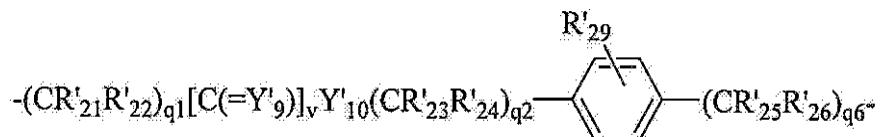
からなる群から独立に選択される、請求項1に記載のカチオン性脂質。

【請求項4】

L₁₁ ~ L₁₃ 及び L'₁₁ ~ L'₁₃ が、

-(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_v(CR'₂₃R'₂₄)_{q₂}-、
 -(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_vY'₁₀(CR'₂₃R'₂₄)_{q₂}-、
 -(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_v(CR'₂₃R'₂₄)_{q₂}-Y'₁₁-(CR'₂₃R'₂₄)_{q₃}-、
 -(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_vY'₁₀(CR'₂₃R'₂₄)_{q₂}-Y'₁₁-(CR'₂₃R'₂₄)_{q₃}-、
 -(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_v(CR'₂₃R'₂₄CR'₂₅R'₂₆Y'₁₂)_{q₄}(CR'₂₇CR'₂₈)_{q₅}-、
 -(CR'₂₁R'₂₂)_{q₁}(Y'₈)_v · [C(=Y'₉)]_vY'₁₀(CR'₂₃R'₂₄CR'₂₅R'₂₆Y'₁₂)_{q₄}(CR'₂₇CR'₂₈)_{q₅}-、 及び

【化5】



[式中、

Y'_{8} 及び $Y'_{10 \sim 12}$ は独立に O、NR'30 又は S であり、

Y'_{9} は独立に O、NR'31 又は S であり、

$R'_{21 \sim 31}$ は水素、C_{1 ~ 6}アルキル、C_{3 ~ 12}分岐アルキル、C_{3 ~ 8}シクロアルキル、C_{1 ~ 6}置換アルキル、C_{3 ~ 8}置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、置換C_{1 ~ 6}ヘテロアルキル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、フェノキシ及びC_{1 ~ 6}ヘテロアルコキシからなる群から独立に選択され、

(q1)、(q2)、(q3)、(q4)、(q5) 及び (q6) は独立に 0 又は 約 1 ~ 約 10 の正の整数であり、

(v) 及び (v') は独立に 0 又は 1 である]

からなる群から独立に選択される、請求項1に記載のカチオン性脂質。

【請求項5】

$L'_{11 \sim 13}$ 及び $L'_{11 \sim 13}$ が、

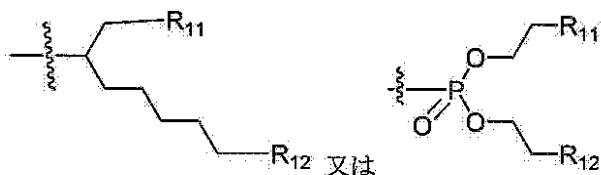
- (CH₂)₄-、
- (CH₂)₃-、
- O(CH₂)₂-
- C(=O)O(CH₂)₃-、
- C(=O)NH(CH₂)₃-、
- C(=O)(CH₂)₂-、
- C(=O)(CH₂)₃-、
- CH₂-C(=O)-O(CH₂)₃-、
- CH₂-C(=O)-NH(CH₂)₃-、
- CH₂-OC(=O)-O(CH₂)₃-、
- CH₂-OC(=O)-NH(CH₂)₃-、
- (CH₂)₂-C(=O)-O(CH₂)₃-、
- (CH₂)₂-C(=O)-NH(CH₂)₃-、
- CH₂C(=O)O(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、
- CH₂C(=O)NH(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、
- (CH₂)₂C(=O)O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-、及び
- (CH₂)₂C(=O)O(CH₂CH₂O)₂CH₂CH₂-

からなる群から独立に選択される、請求項1に記載のカチオン性脂質。

【請求項6】

X(Q₁)(Q₂)(Q₃)部分が、

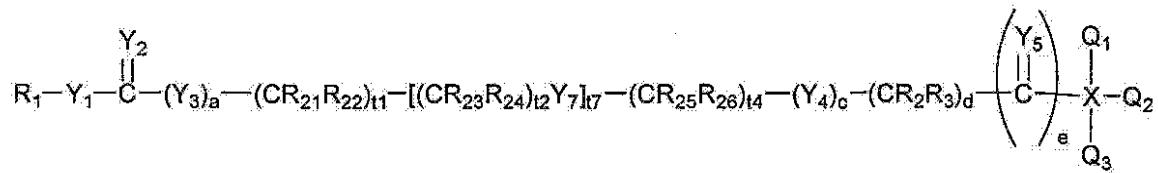
【化6】



である、請求項1に記載の化合物。

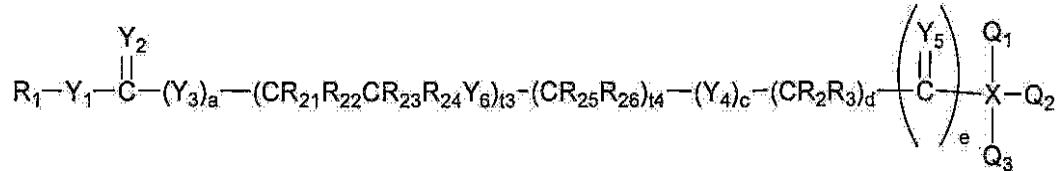
【請求項7】

式(1a)
【化7】



又は

【化8】



[式中、

Y_6 及び Y_7 は独立にO、S又は NR_{29} 、好ましくはO又はNHであり、

$R_{21} \sim _{26}$ 及び R_{29} は水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ 分岐アルキル、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ 置換アルキル、 $C_{3 \sim 8}$ 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、置換 $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、フェノキシ及び $C_{1 \sim 6}$ ヘテロアルコキシの中から独立に選択され、

(t1)、(t2)、(t3)、(t4)及び(t7)は独立に0又は正の整数であり、

(t1)が2以上であるとき、 R_{21} 及び R_{22} は各発生時に独立に同一又は異なり、

(t2)及び(t7)が独立に2以上であるとき、 R_{23} 、 R_{24} 及び Y_7 は各発生時に独立に同一又は異なり、

(t3)が2以上であるとき、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 及び Y_6 は各発生時に独立に同一又は異なり、

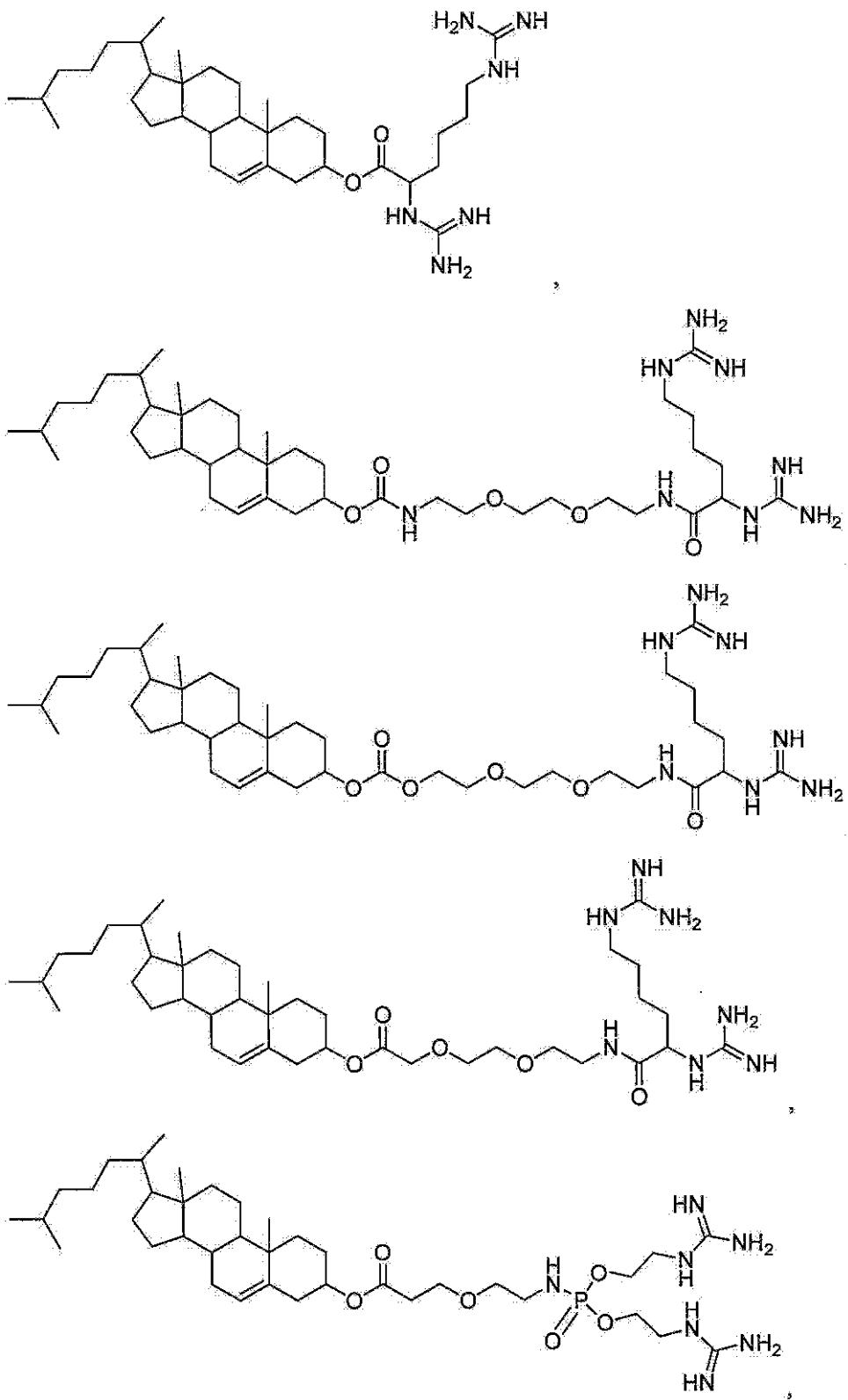
(t4)が2以上であるとき、 R_{25} 及び R_{26} は各発生時に独立に同一又は異なり、

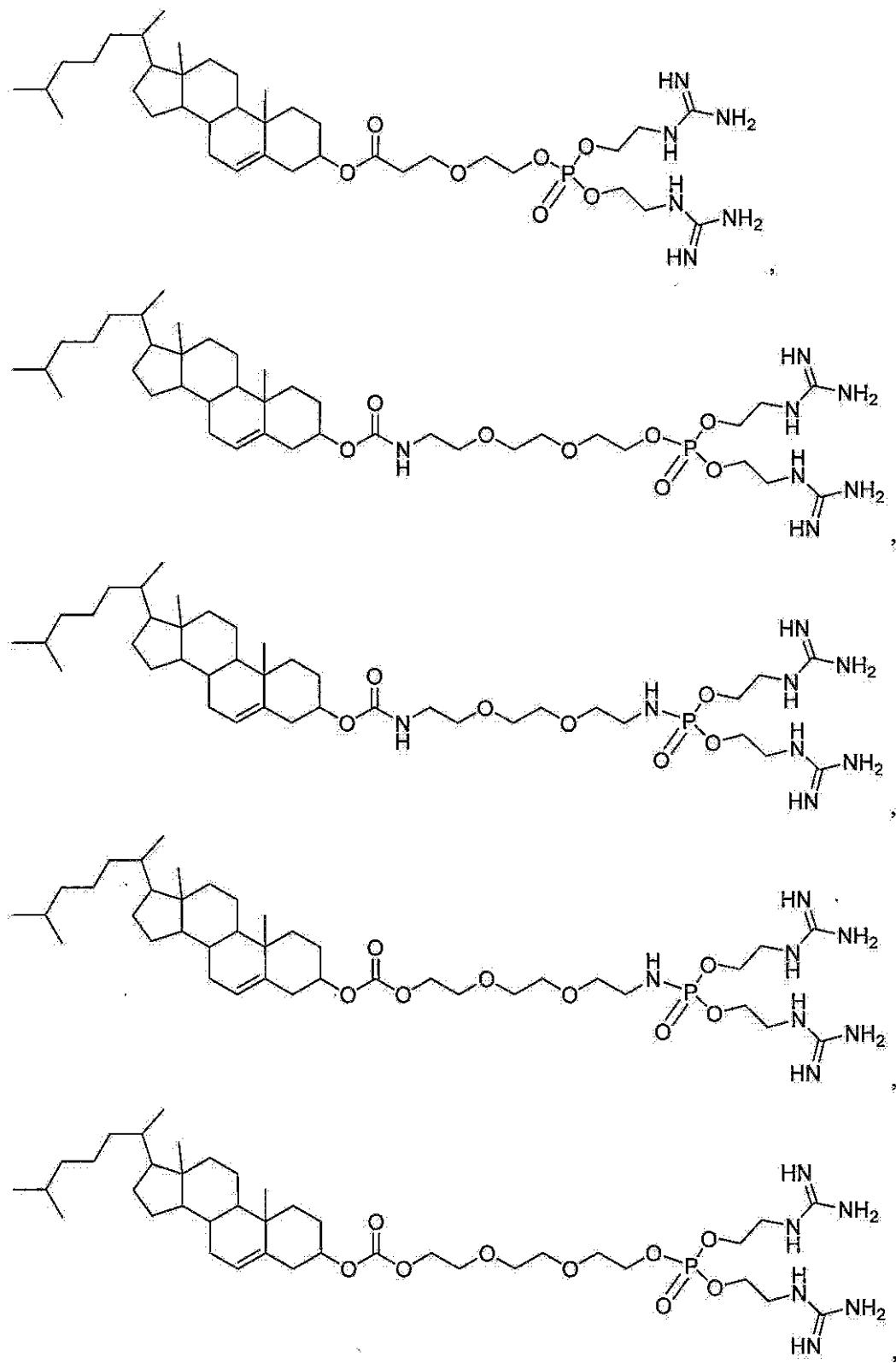
全ての他の変数は上に定義されたとおりである]

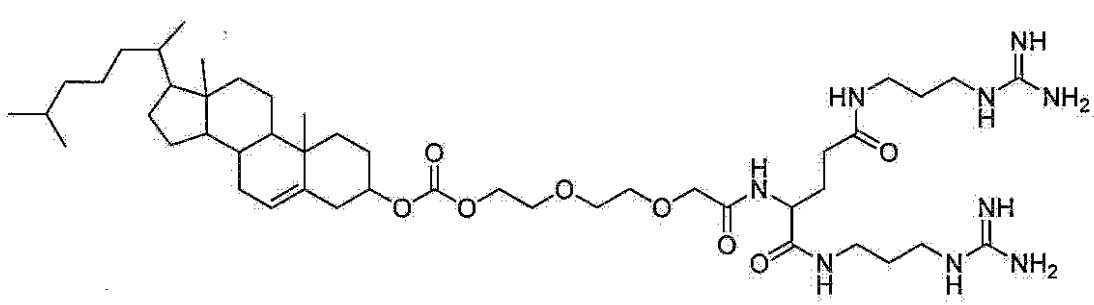
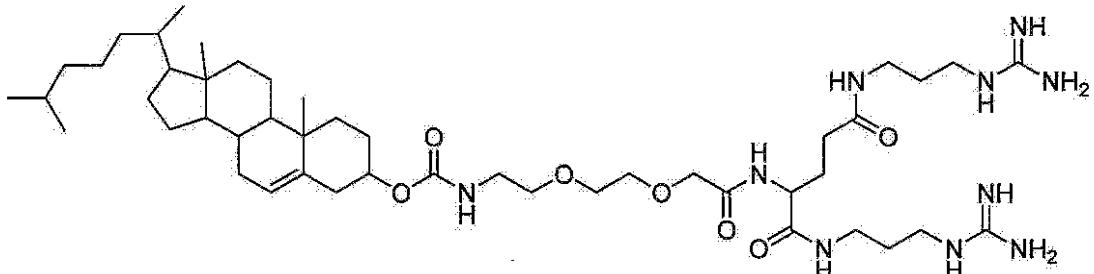
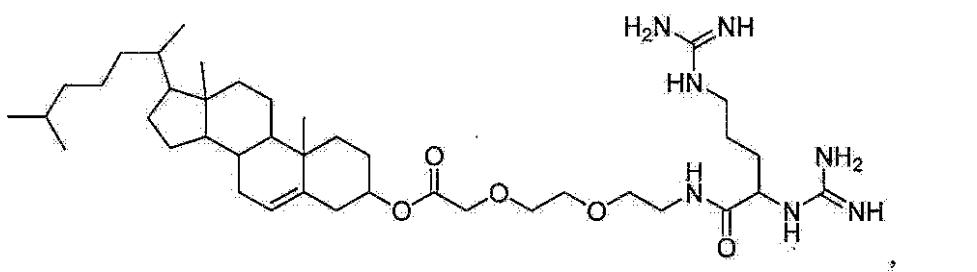
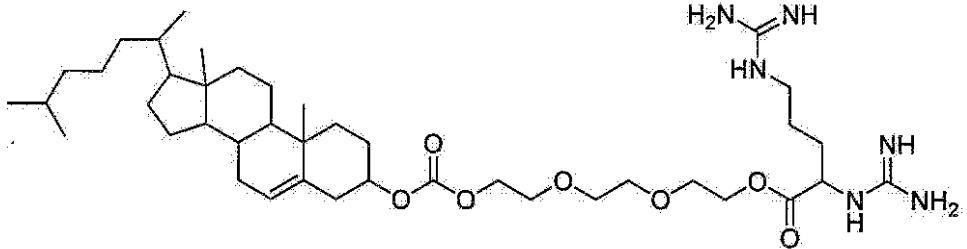
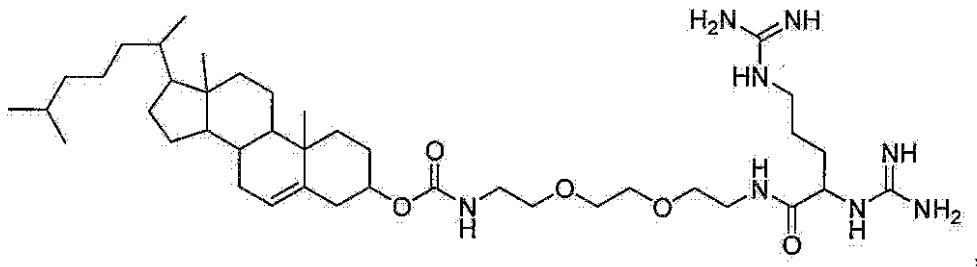
を有する、請求項1に記載のカチオン性脂質。

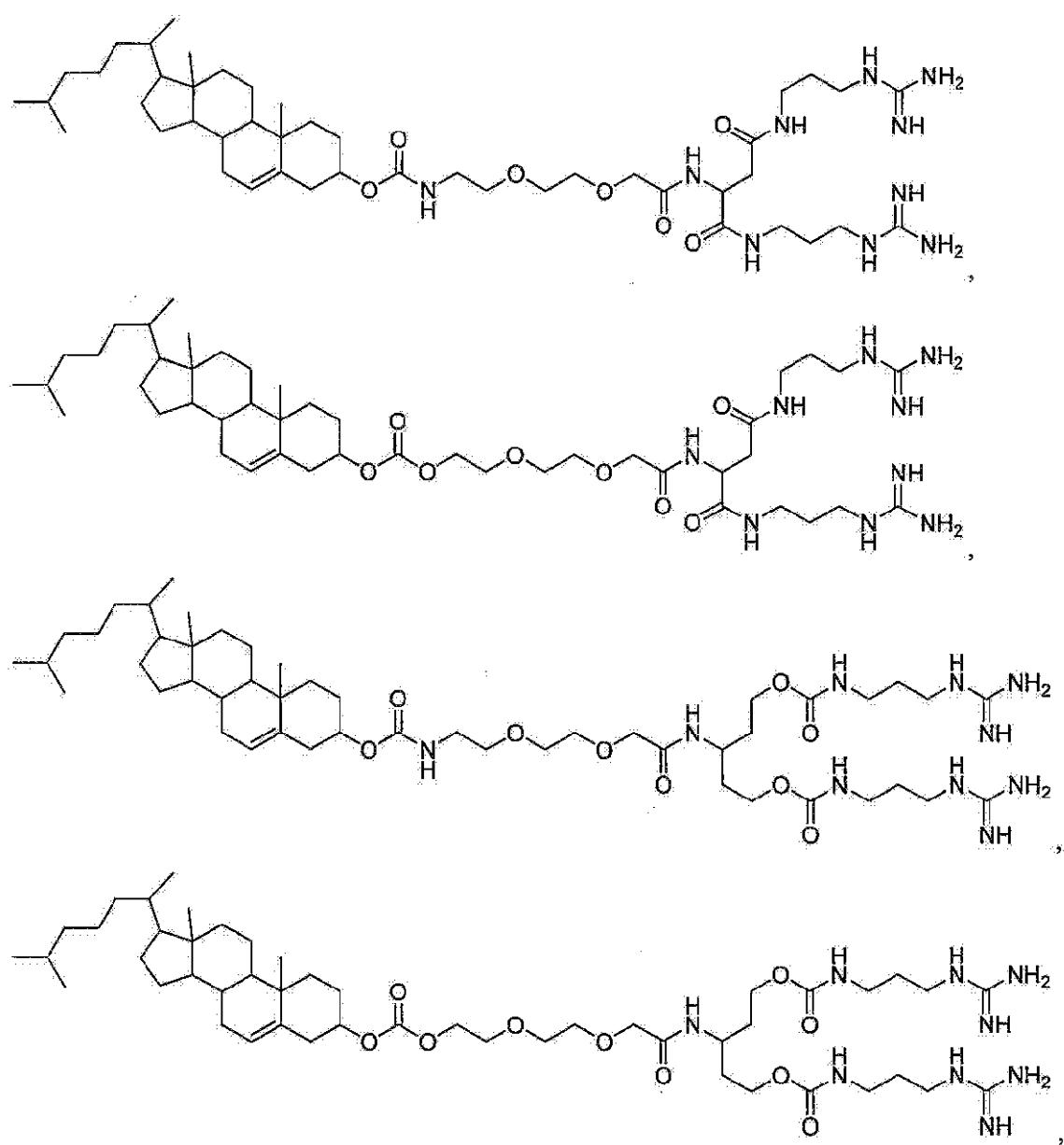
【請求項8】

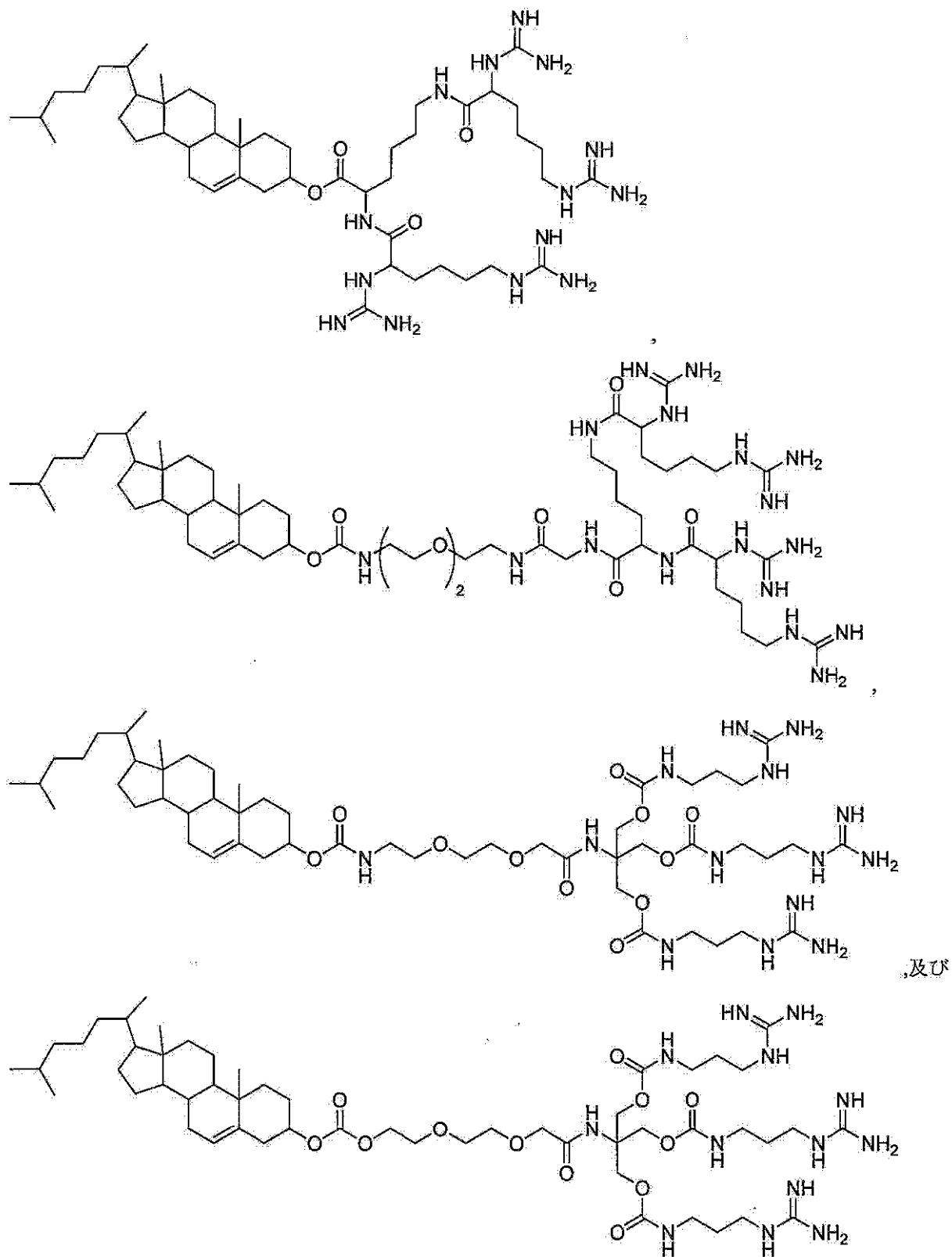
【化 9】











からなる群から選択される、請求項1に記載のカチオン性脂質。

【請求項9】

請求項1に記載の式(1)のカチオン性脂質を含むナノ粒子組成物。

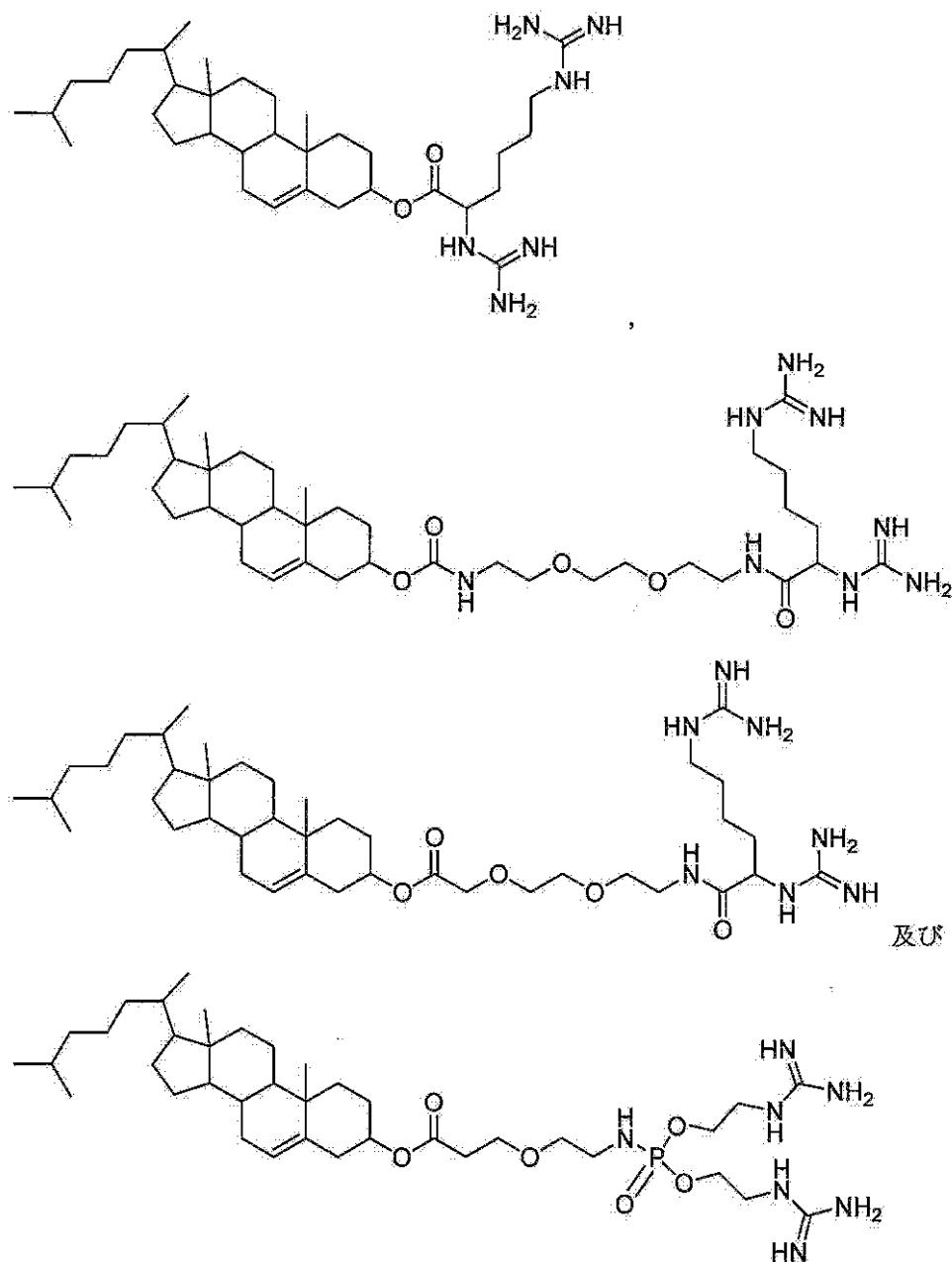
【請求項10】

融合性脂質及びPEG脂質を更に含む、請求項9に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 11】

前記カチオン性脂質が、

【化 10】



からなる群から選択される、請求項10に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 12】

前記融合性脂質が、DOPE、DOGP、POPC、DSPC、EPC及びそれらの組合せからなる群から選択され、前記PEG脂質が、PEG-DSPE、PEG-ジパルミトイルグリセロール、C16mPEG-セラミド及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項10に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 13】

コレステロールを更に含む、請求項10に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 14】

式(1)のカチオン性脂質、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルエタノールアミンに結合したPEG(PEG-PE)及びコレステロール、
式(1)のカチオン性脂質、ジアシル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に結合したPEG(PEG-PE)及びコレステロール、

式(I)のカチオン性脂質、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、ジアシル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に結合したPEG(PEG-PE)及びコレステロール、

式(I)のカチオン性脂質、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、セラミドに結合したPEG(PEG-Cer)及びコレステロール、並びに

式(I)のカチオン性脂質、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルエタノールアミンに結合したPEG(PEG-PE)、セラミドに結合したPEG(PEG-Cer)及びコレステロール

の混合物の群から選択される、請求項13に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 15】

前記カチオン性脂質が、ナノ粒子組成物中に存在する総脂質の約10%～約99.9%の範囲のモル比を有する、請求項13に記載のナノ粒子組成物。

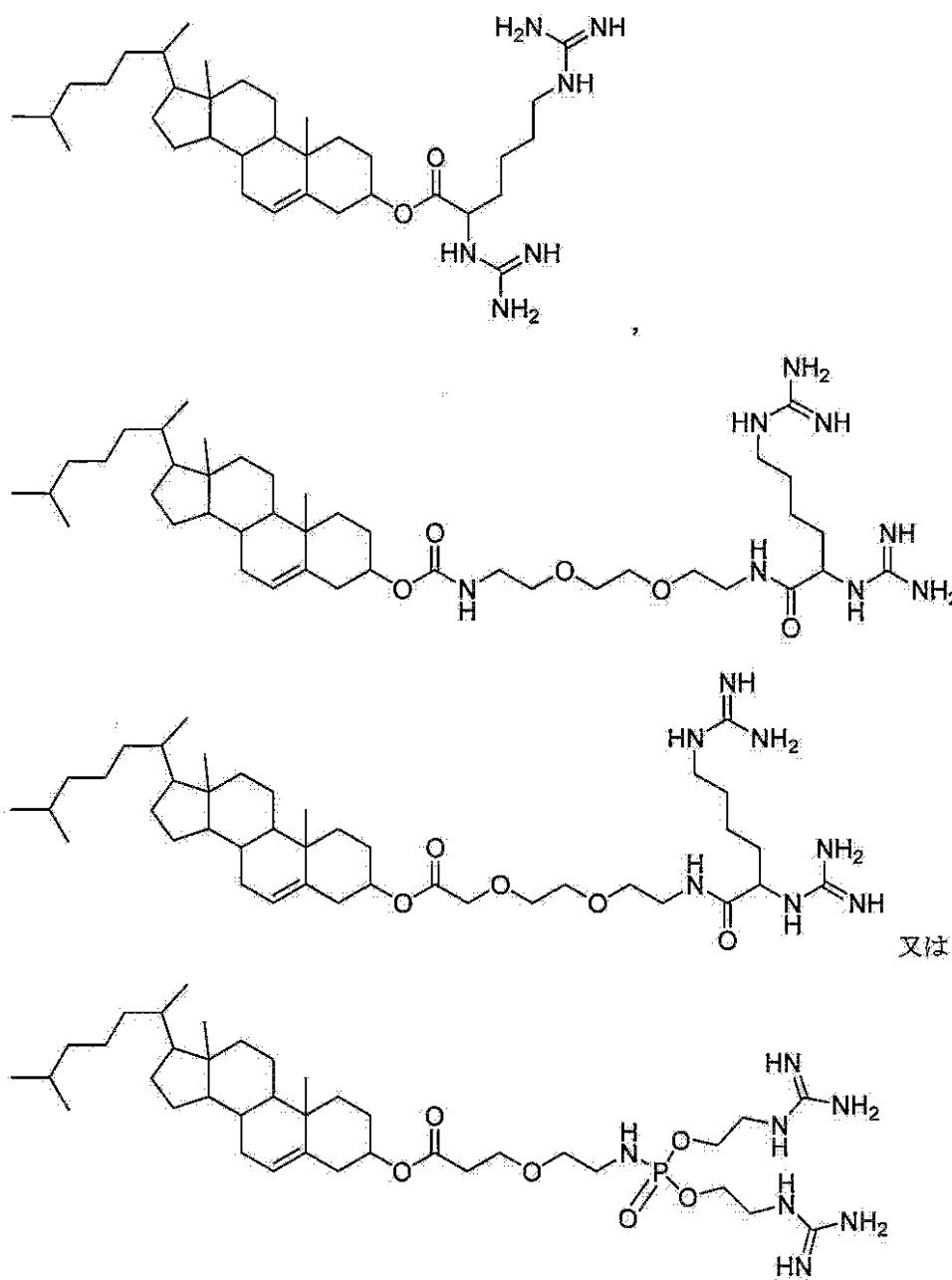
【請求項 16】

カチオン性脂質と、非コレステロール系融合性脂質と、PEG脂質と、コレステロールとのモル比が、ナノ粒子組成物中に存在する総脂質の約15～25%：20～78%：0～50%：2～10%である、請求項13に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 17】

前記カチオン性脂質、DOPE、コレステロール及びC16mPEG-セラミドが、ナノ粒子組成物中に存在する総脂質の約17%:60%:20%:3%のモル比で含まれ、前記カチオン性脂質が、

【化11】



である、請求項13に記載のナノ粒子組成物。

【請求項18】

請求項13に記載のナノ粒子組成物で封入された核酸を含むナノ粒子。

【請求項19】

前記核酸がデオキシヌクレオチド、リボヌクレオチド、ロック核酸(LNA)、低分子干渉RNA(sirRNA)、マイクロRNA(miRNA)、アプタマー、ペプチド核酸(PNA)、ホスホジアミデートモルホリノオリゴヌクレオチド(PMO)、トリシクロ-DNA、二本鎖オリゴヌクレオチド(デコイODN)、触媒RNA(RNAi)、アプタマー、シュピーゲルマー、CpGオリゴマー及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項18に記載のナノ粒子。

【請求項20】

前記核酸が一本鎖又は二本鎖のオリゴヌクレオチドであり、アンチセンスHIF-1 オリゴヌクレオチド、アンチセンススルビシンオリゴヌクレオチド、アンチセンスErbB3オリ

ゴヌクレオチド、カテニンオリゴヌクレオチド及びアンチセンスBcl-2オリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項18に記載のナノ粒子。

【請求項 2 1】

前記オリゴヌクレオチドが、配列番号1、配列番号2及び3、配列番号3、配列番号4、配列番号5及び配列番号6に示される8個以上の連続ヌクレオチドを含む、請求項20に記載のナノ粒子。

【請求項 2 2】

前記カチオン性脂質と前記核酸との電荷比が約1:1～約20:1の範囲である、請求項18に記載のナノ粒子。

【請求項 2 3】

前記ナノ粒子が、約50nm～約150nmの範囲のサイズを有する、請求項18に記載のナノ粒子。

【請求項 2 4】

有効量の請求項18に記載のナノ粒子を含む、遺伝子発現を抑制又はダウンレギュレートする、あるいは癌細胞の増殖又は成長を抑制するための医薬組成物。

【請求項 2 5】

化学療法剤を更に含む、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

有効量の請求項18に記載のナノ粒子を含む、哺乳動物における癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記癌が肝臓への転移性である、請求項26に記載の医薬組成物。