(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510229
(P2025-510229A)
(43)公表日　令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 207/12	*(2006.01)*	C07D	207/12	4C076
C07D 207/16	*(2006.01)*	C07D	207/16	4C084
C07D 211/60	*(2006.01)*	C07D	211/60	4C085
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	4C086
A61K 9/1276	*(2025.01)*	A61K	9/1276	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全316頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-556647(P2024-556647)
(86)(22)出願日　令和5年3月24日(2023.3.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月25日(2024.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/016300
(87)国際公開番号　WO2023/183616
(87)国際公開日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(31)優先権主張番号　63/323,948
(32)優先日　令和4年3月25日(2022.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524155747
セイル バイオメディシンズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02141 ケンブリッジ ファースト ストリート 140 スイート 601
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
(74)代理人　100123766
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規のイオン化脂質および脂質ナノ粒子ならびにそれらを使用する方法

(57)【要約】
【課題】新規のイオン化脂質および脂質ナノ粒子ならびにそれらを使用する方法を提供する。
【解決手段】本開示は、治療剤の送達に使用され得る、新規のイオン化脂質および脂質組成物、ならびにこれらのイオン化脂質を含む医薬組成物に関する。
【選択図】図１

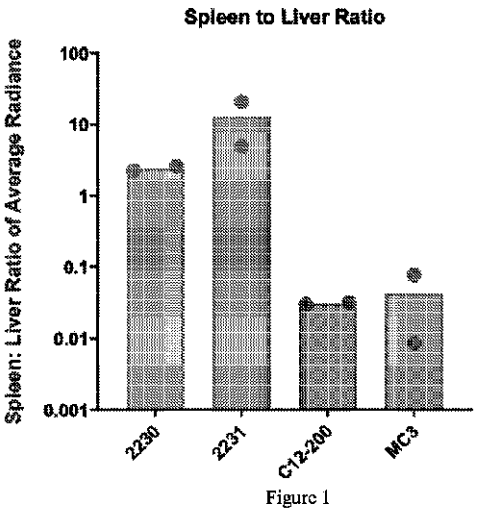
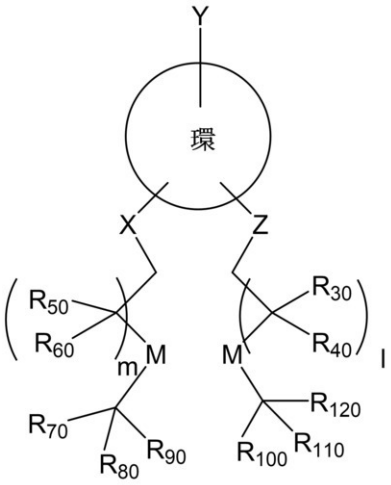


Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】

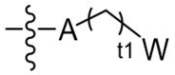


（Ｉ）、

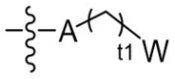
の化合物、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体であって、
式中、
【化２】

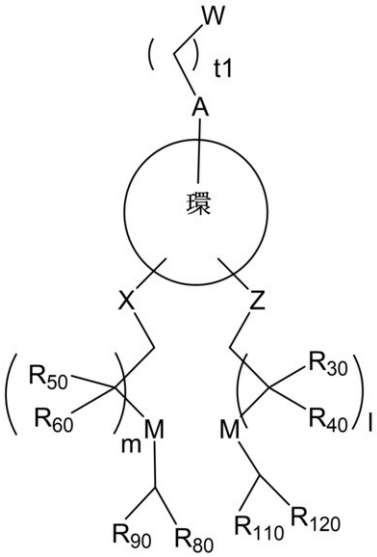


は、環状または複素環部分であり、
Ｙは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または
【化３】

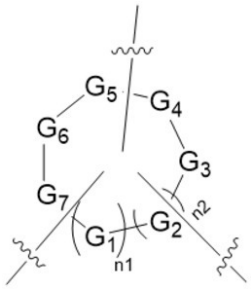


であり、
Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、
ＸおよびＺは各々独立して、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、
各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、
各Ｍは独立して、生分解性部分であり、
Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、
ｌおよびｍは各々、１～１０の整数であり、
ｔ１は、０～１０の整数であり、ならびに
Ｗは、ヒドロキシル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アミノカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロシリルもしくはヘテロアリールである、化合物、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれ

かの立体異性体。
【請求項２】
Ｙが、ヒドロキシルまたは
【化４】


である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
構造：
【化５】


（ＩＡ－２）、を有する、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
【化６】


は、式
【化７】


、
の構造を有し、
式中、
G_1、G_2、G_3、G_4、G_5、G_6、およびG_7は各々独立して、Ｃ（Ｒ’）（Ｒ’’）、Ｏ、またはＮであり、但し、G_1－G_7の二つ以下はＯまたはＮであり、

Ｒ’およびＲ’’は各々独立して、存在しない、Ｈ、アルキルであるか、または二つの隣接するＧからの二つのＲ’は共に、第二の５～７員の環状環もしくは複素環を形成し、ならびに

n_1およびn_2は各々独立して、０または１である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項５】

【化８】



が、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、シクロヘキサン、シクロペンタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、およびジオキサンからなる群から選択される、請求項４に記載の化合物。

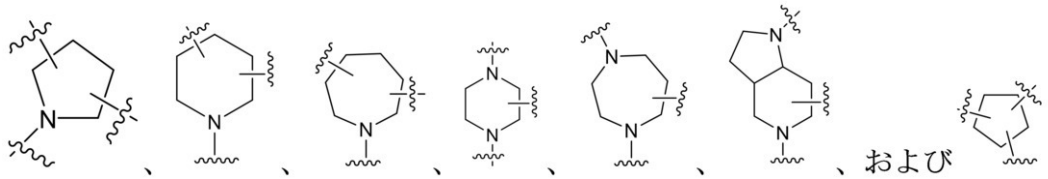
【請求項６】

【化９】



が、

【化１０】



からなる群から選択される、請求項４に記載の化合物。

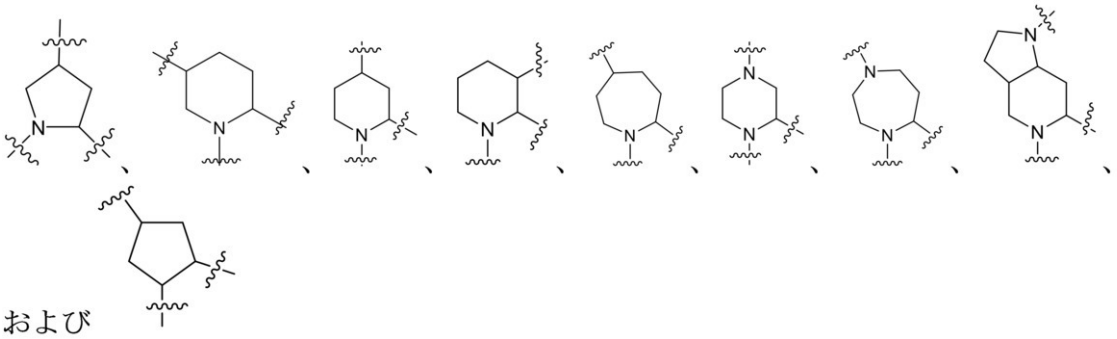
【請求項７】

【化１１】



が、

【化１２】

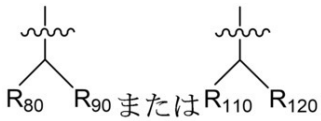


からなる群から選択される、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

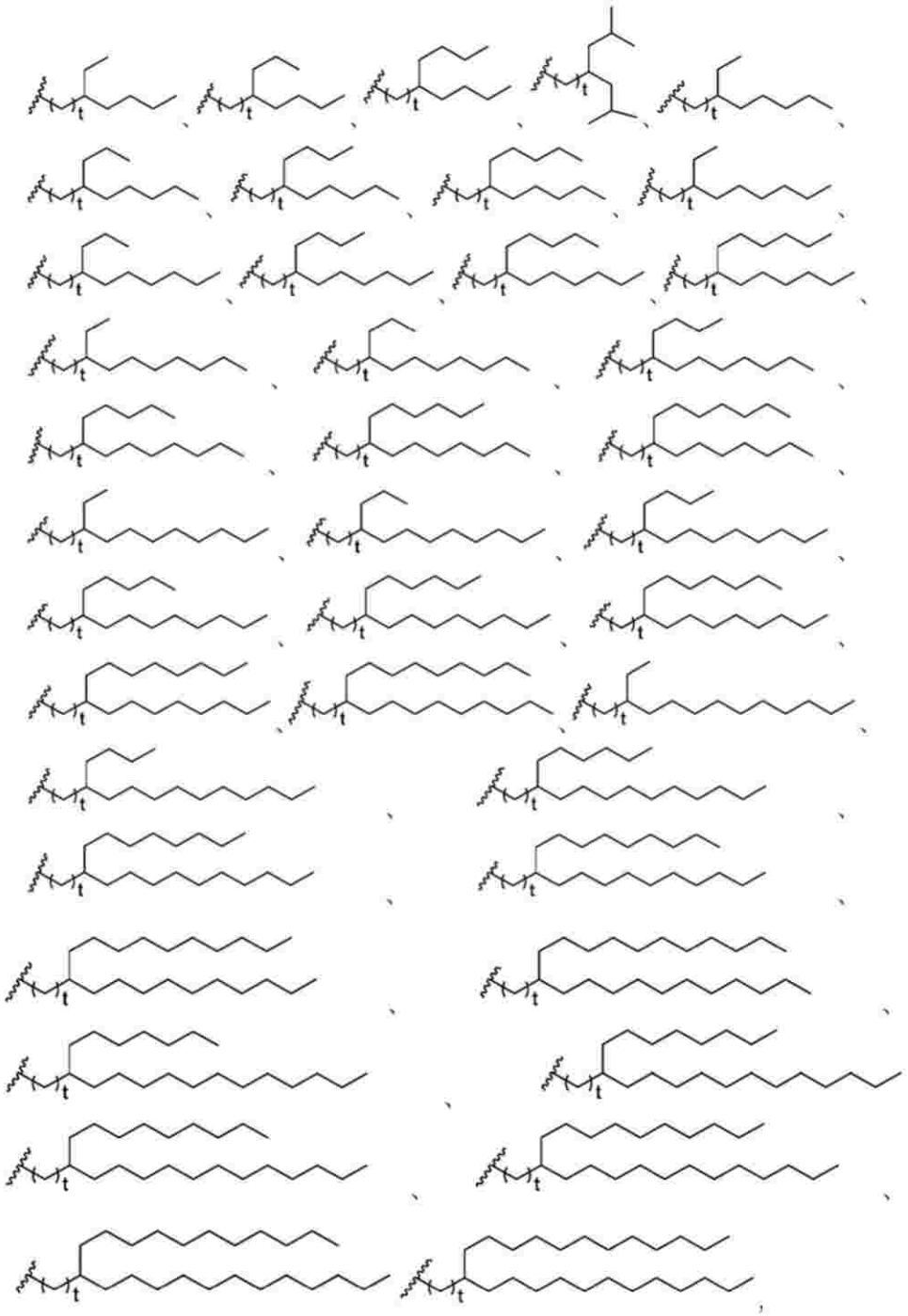
Ｘが、存在しない、－Ｏ、－または－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項９】
Ｚが、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－である、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項１０】
R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}の各々が、ＨまたはC_1－C_4分岐または非分岐アルキルである、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項１１】
R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}の各々が、Ｈである、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルであり、ならびに
R_{100}は、Ｈであり、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルであり、但し、R_{80}およびR_{90}の少なくとも一つは、Ｈではなく、R_{110}およびR_{120}の少なくとも一つは、Ｈではない、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項１３】
【化１３】



は独立して、

【化１４】



からなる群から選択され、式中、ｔは、０、１、２、３、４、または５である、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

ｌが、３～７の整数である、請求項１または３に記載の化合物。

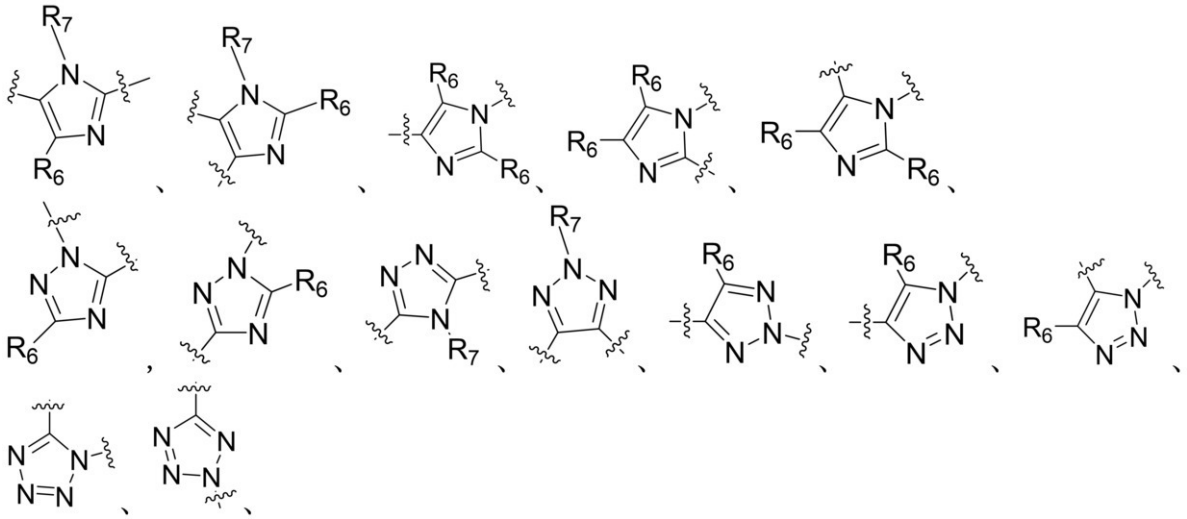
【請求項１５】

ｍが、１～５の整数である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項１６】

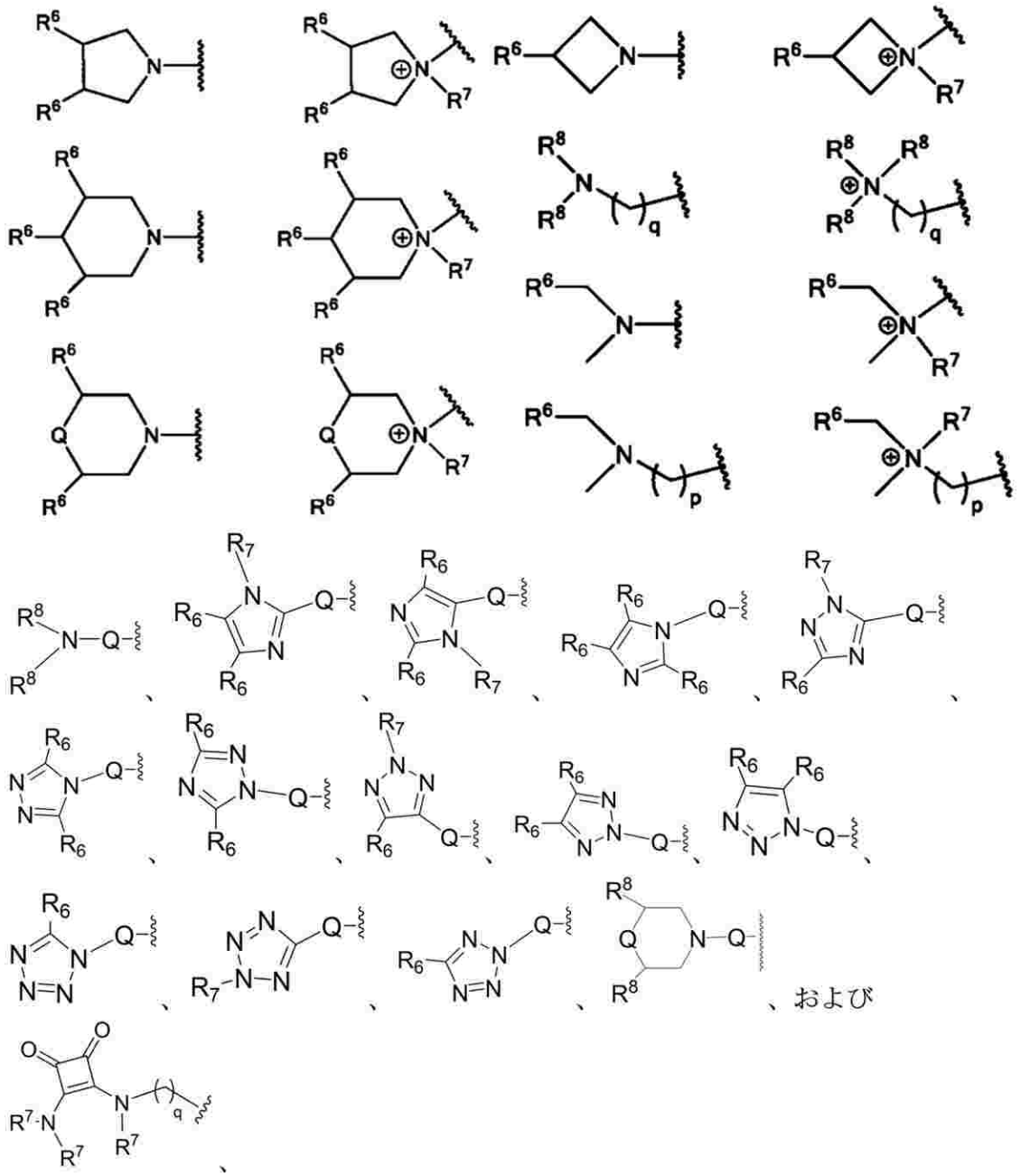
Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ$_{13}$）－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－、または－Ｃ（Ｏ－Ｒ$_{13}$）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、Ｒ$_{13}$は、分岐または非分岐Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$アルキルであり、ｒは、１、２、３、

４、または５である、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｍが、－ＯＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である、請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】
Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、
【化１５】



－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、式中、Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、チオールアルキル、またはN^{+}（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、Ｒ^{7}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項１９】
ｔ１が、０、１、２、３、または４である、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化１６】



式中、

各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、

各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に環を形成してもよく、

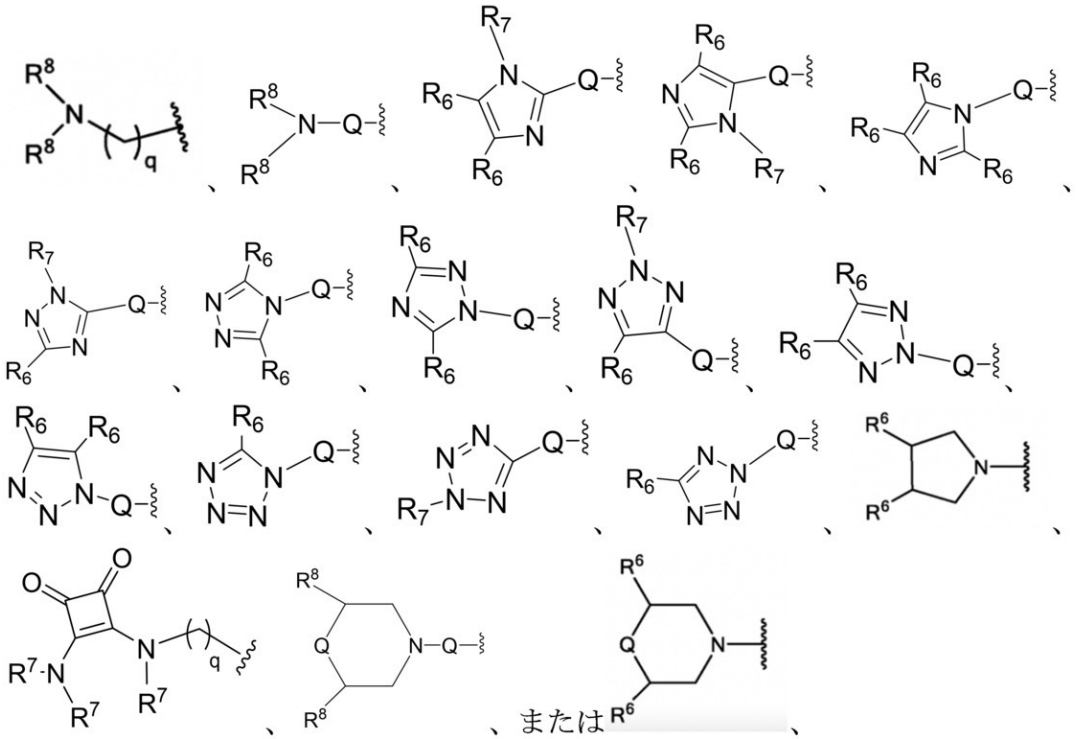
各ｑは独立して、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

各ｐは独立して、０、１、２、３、４、または５である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｗは、ＯＨ、

【化１７】



であり、

式中、

ｑは、０であり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、もしくはヒドロキシアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に一つ以上のアルキル基で任意選択的に置換される５員環を形成し、

各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－Ｑ－アルキレン－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$であり、

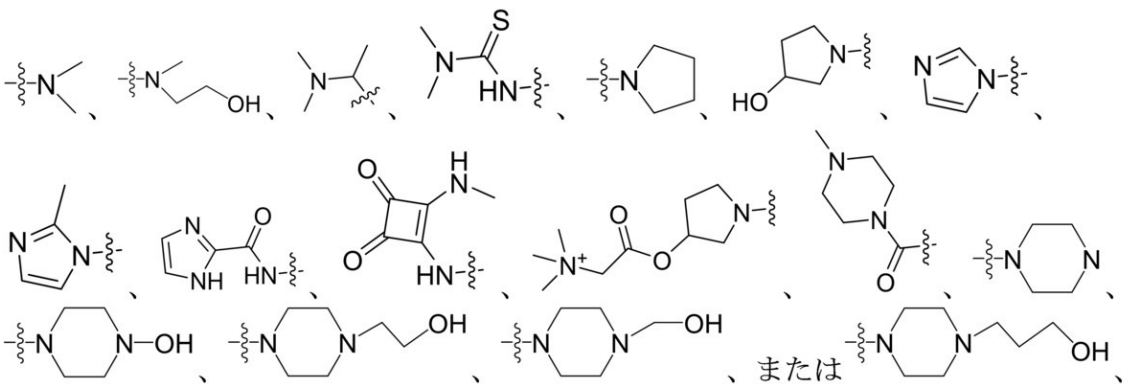
各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、ならびに

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである、請求項１または３に記載の化合物。

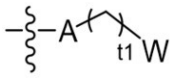
【請求項２２】

Ｗが、ＯＨ、

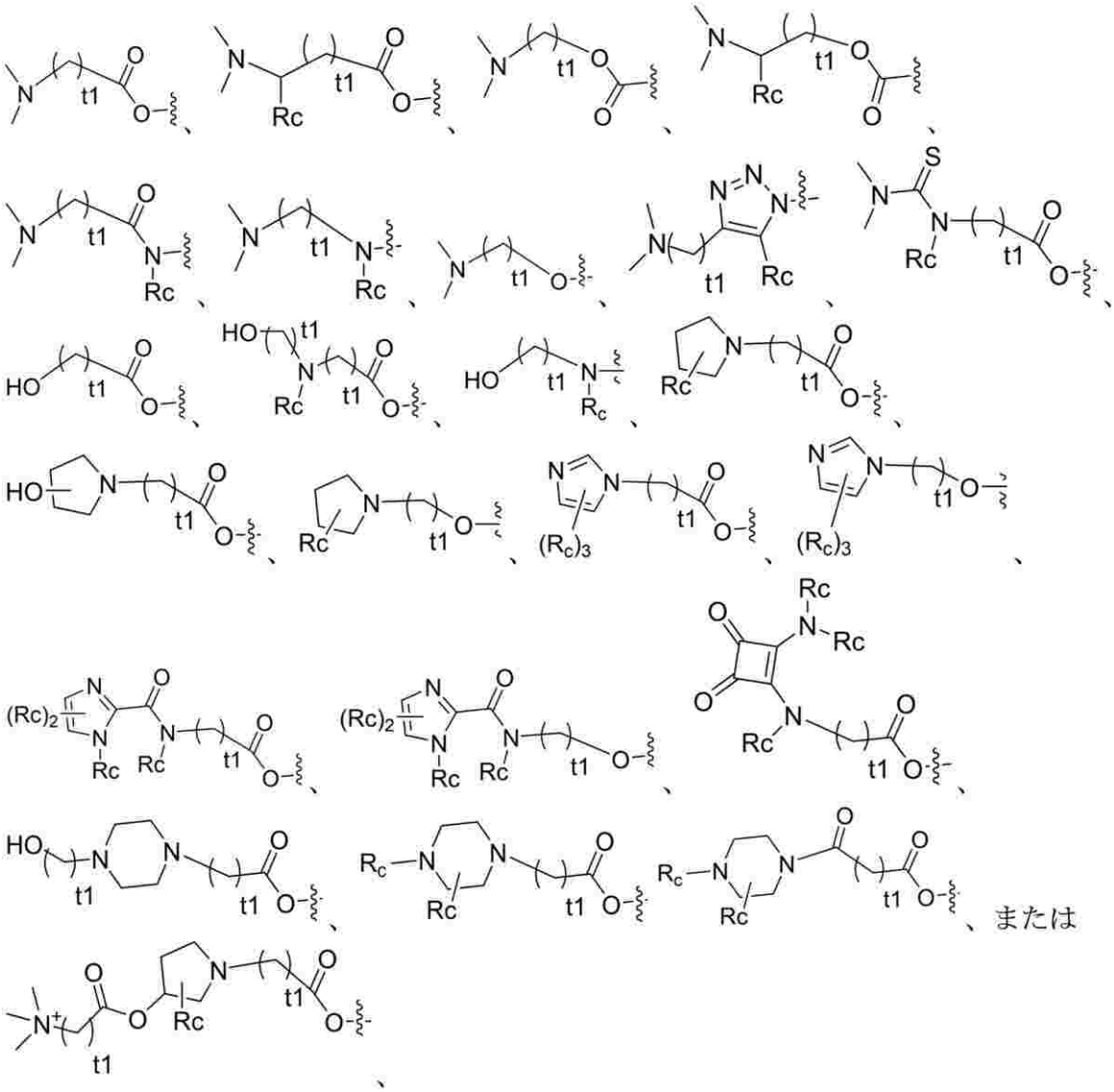
【化１８】



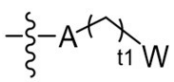
である、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｙまたは
【化１９】



が、
ＯＨ、
【化２０】



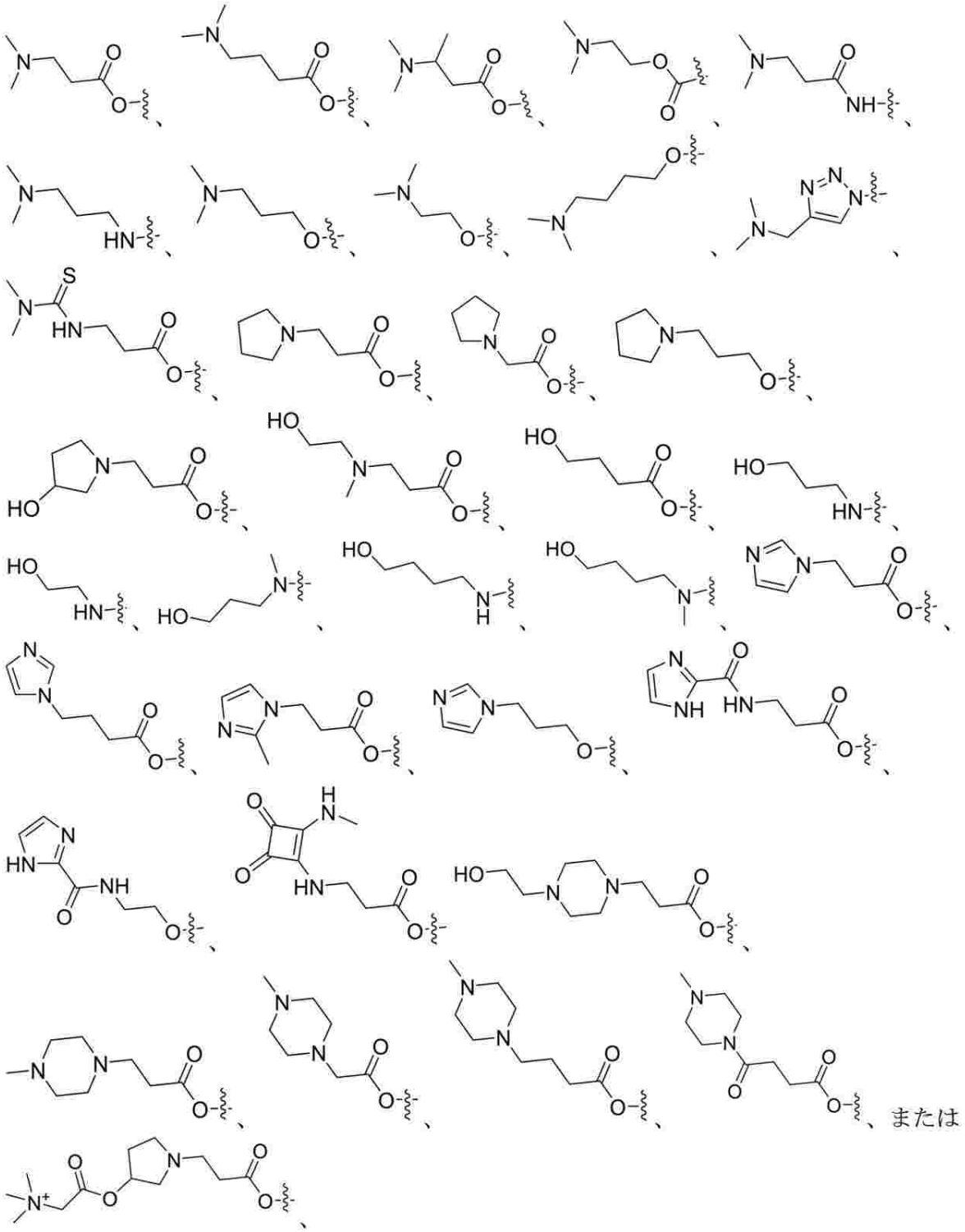
であり、
式中、各Ｒᶜは独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり、各ｔ１は独立して、１、２、３、または４である、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｙまたは
【化２１】



が、

ＯＨ、

【化２２】



、または

である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項２５】

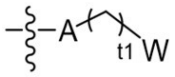
Ｘは、存在しない、－Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－であり、

Ｚは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－であり、

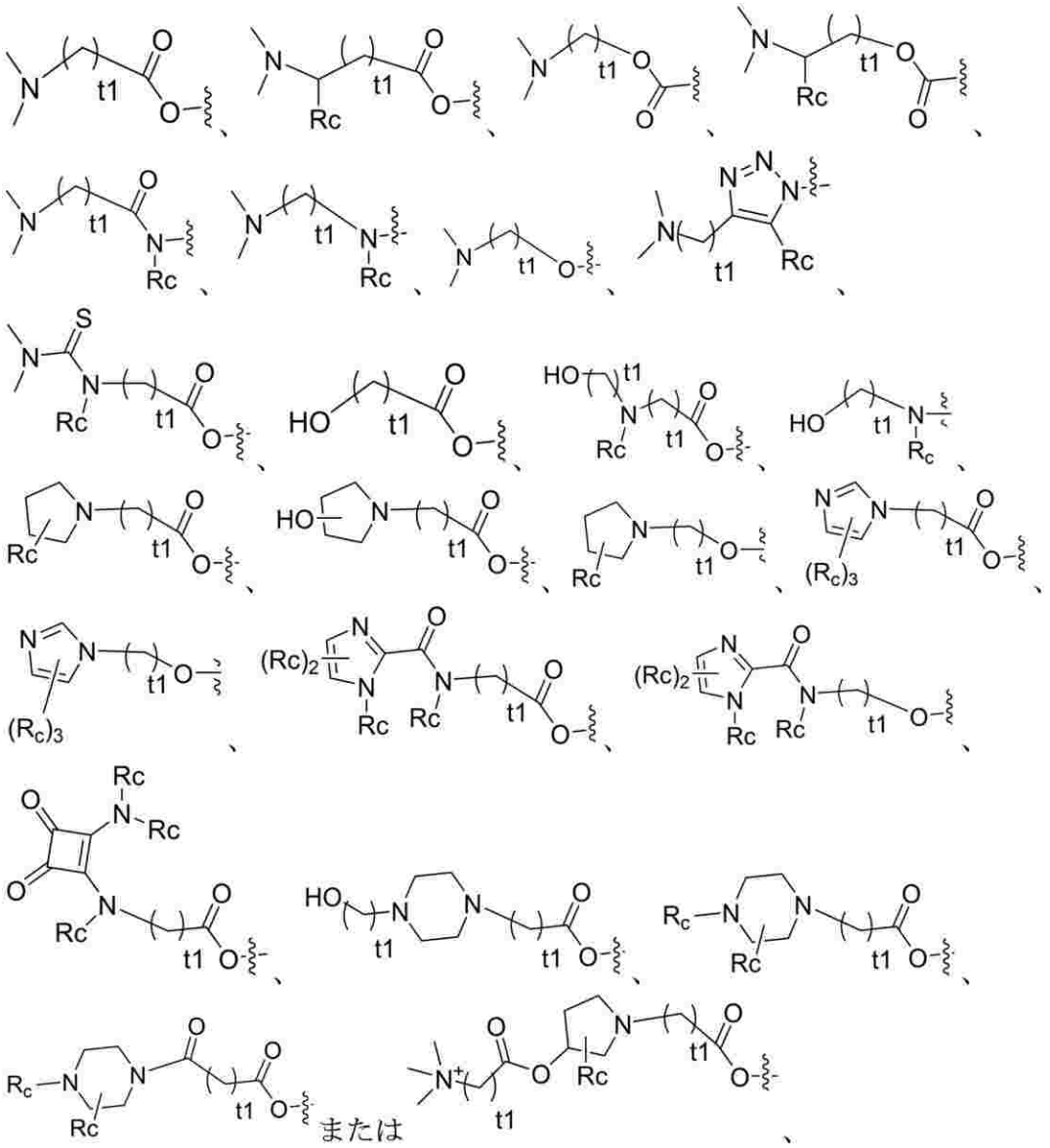
Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、

Ｙまたは

【化２３】

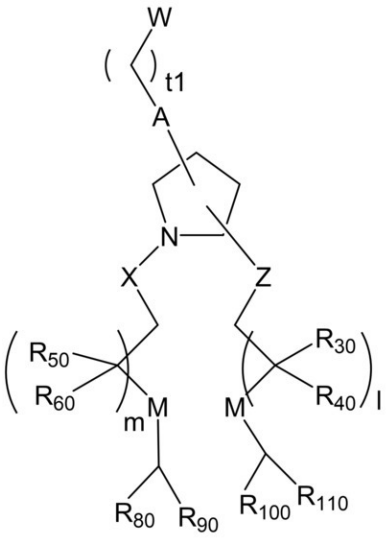


は、
ＯＨ、
【化２４】



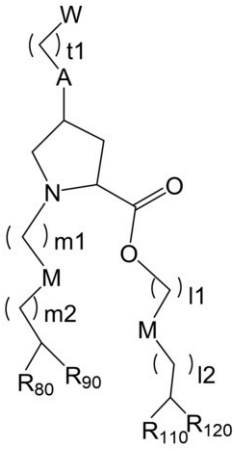
であり、
各Ｒ^{c}は独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり、
各ｔ１は独立して、１、２、３、または４であり、
Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、およびＲ$_{60}$の各々は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$分岐もしくは非分岐アルキルであり、
Ｒ$_{70}$はＨであり、Ｒ$_{80}$およびＲ$_{90}$は各々独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$分岐もしくは非分岐アルキルであり、
Ｒ$_{100}$は、Ｈであり、Ｒ$_{110}$およびＲ$_{120}$は各々独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$分岐または非分岐アルキルであり、但し、Ｒ$_{80}$およびＲ$_{90}$の少なくとも一つは、Ｈではなく、Ｒ$_{110}$およびＲ$_{120}$の少なくとも一つは、Ｈではなく、
ｌは、３～７であり、ならびに
ｍは、１～５である、請求項１または３に記載の化合物。

【請求項２６】
式：
【化２５】

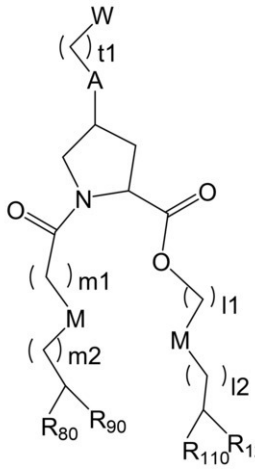


（ＩＩＡ－１）、

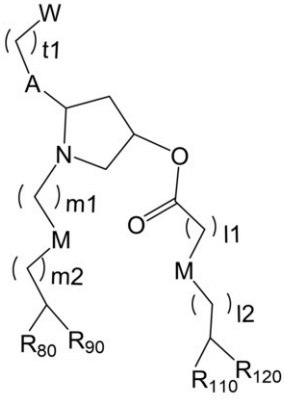
を有する、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
式：
【化２６】



（ＩＶＡ－１）、



（ＩＶＡ－２）、または



（ＩＶＡ－３）、

を有し、
式中、
各ｍ１は独立して、３～６の整数であり、
各ｌ１は独立して、４～８の整数であり、

ｍ２およびｌ２は各々独立して、０～３の整数であり、

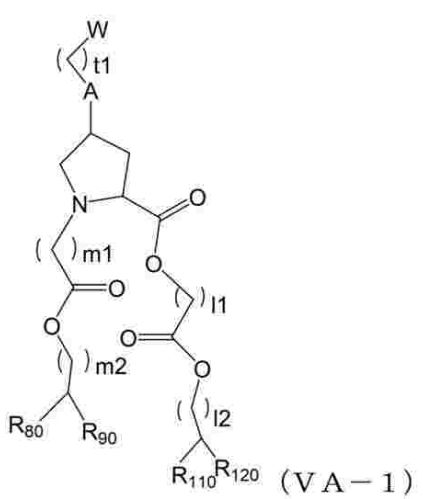
R_{80}およびR_{90}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{80}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{90}は、非置換C_5－C_{11}アルキルであり、ならびに

R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{110}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{120}は、非置換C_5－C_{11}アルキルである、請求項２６に記載の化合物。

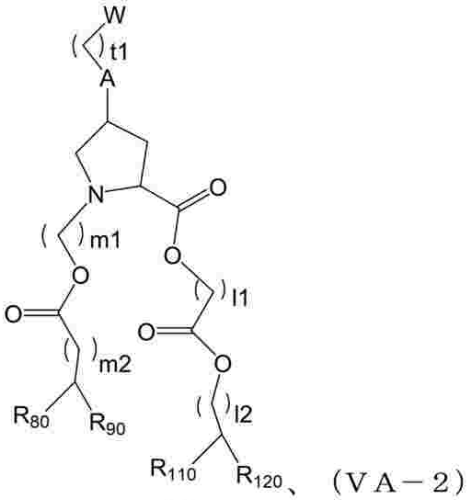
【請求項２８】

式：

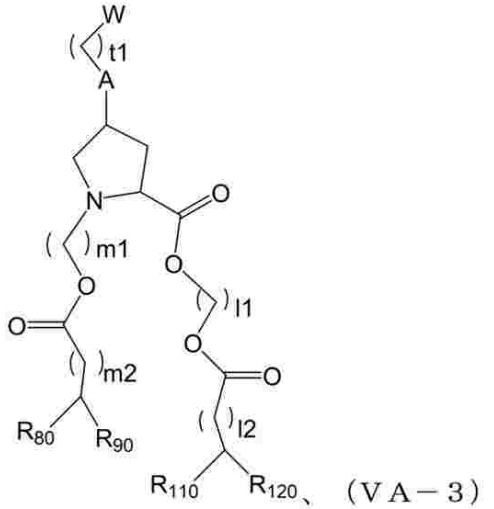
【化２７】



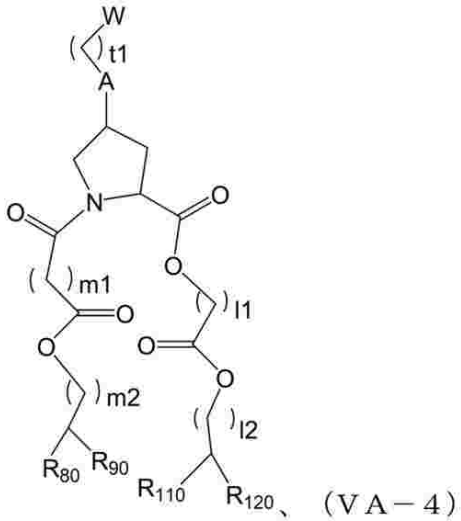
（ＶＡ－１）



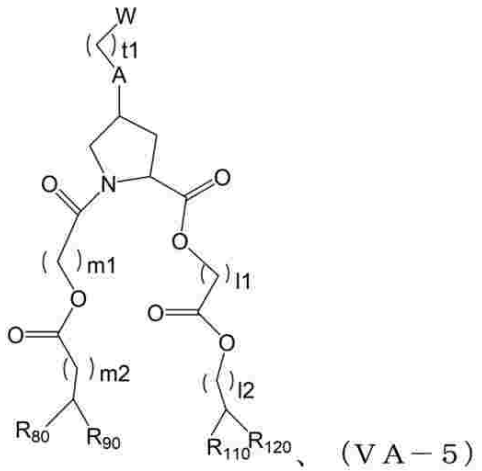
、（ＶＡ－２）



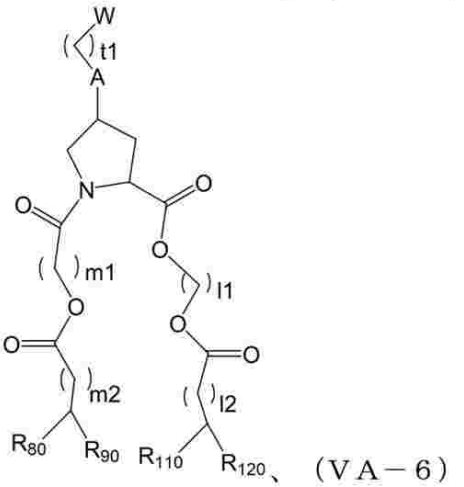
、（ＶＡ－３）



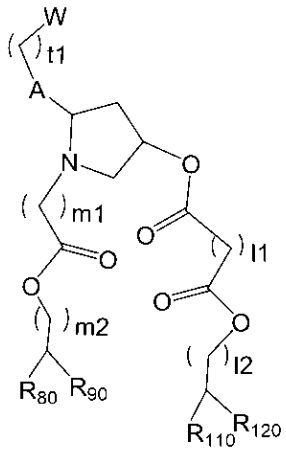
、（ＶＡ－４）



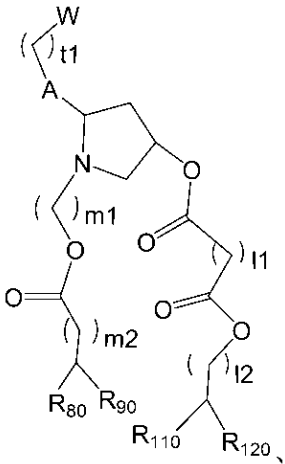
、（ＶＡ－５）



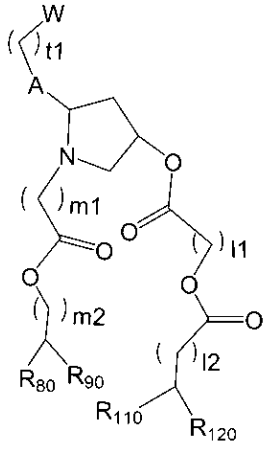
、（ＶＡ－６）



、（ＶＡ－７）

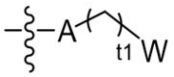


、（ＶＡ－８）、または



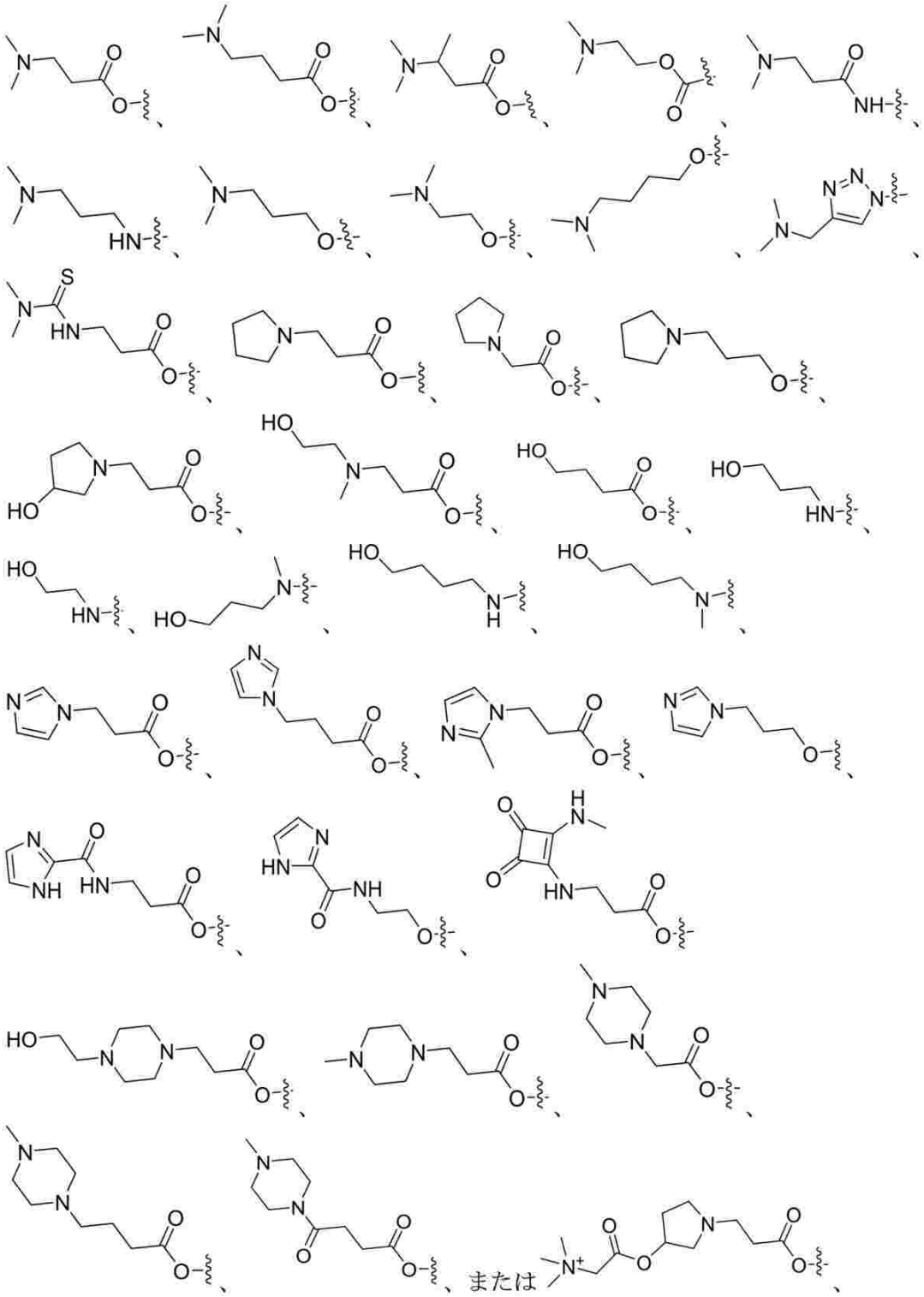
（ＶＡ－９）、

を有し、
式中、
【化２８】



は、
ＯＨ、

【化２９】



である、請求項２７に記載の化合物。

【請求項２９】

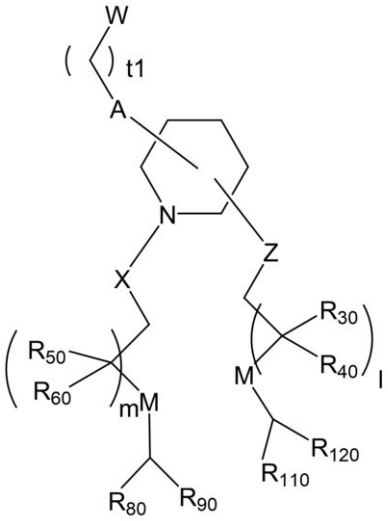
R_{80}は、Ｈまたは非置換C_1－C_2アルキルであり、R_{90}は、非置換C_6－C_{10}アルキルであり、ならびに

R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである、請求項２７または２８に記載の化合物。

【請求項３０】

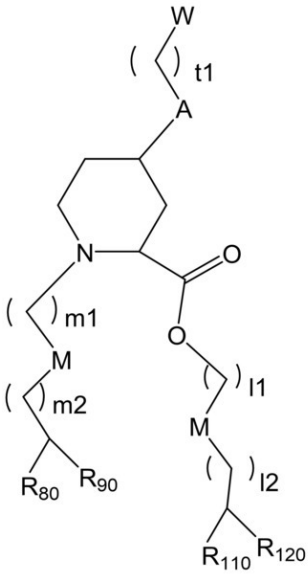
R_{80}、R_{90}、R_{110}、およびR_{120}が各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである、請求項２７に記載の化合物。

【請求項３１】
式：
【化３０】

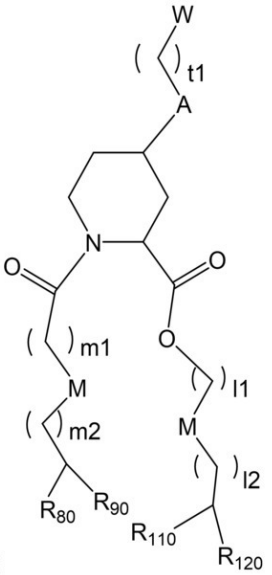


（ＩＩＩＣ－１）、

を有する、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
式：
【化３１】



（ＩＶＣ－１）または

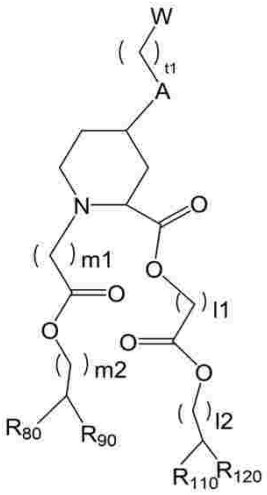


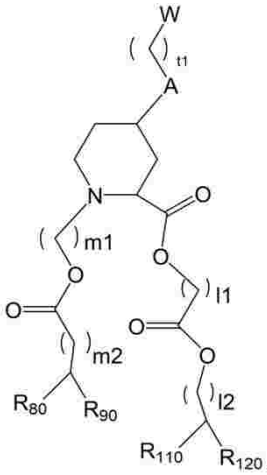
（ＩＶＣ－２）、

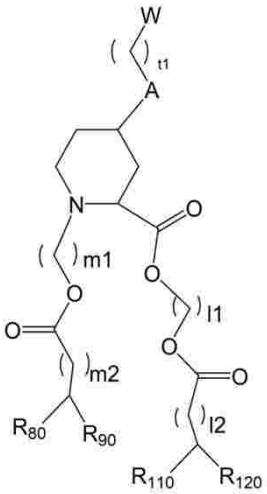
を有し、
式中、
各ｍ１は独立して、３～６の整数であり、
各ｌ１は独立して、４～８の整数であり、
ｍ２およびｌ２は各々独立して、０～３の整数であり、
R_{80}およびR_{90}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{80}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{90}は、非置換C_5－C_{11}アルキルであり、ならびに
R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{110}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{120}は、非置換C_5－C_{11}アルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】

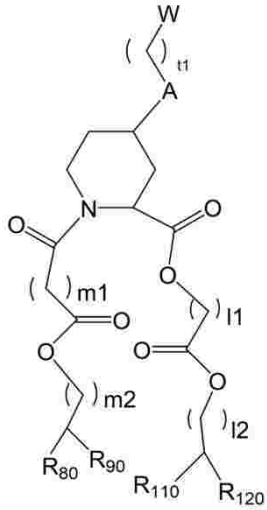
式：

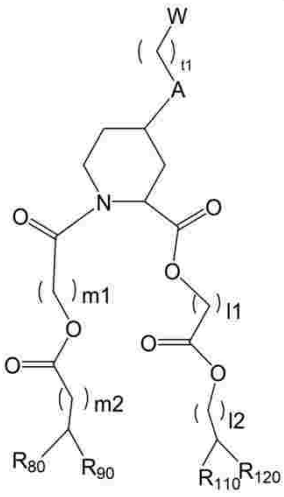
【化３２】

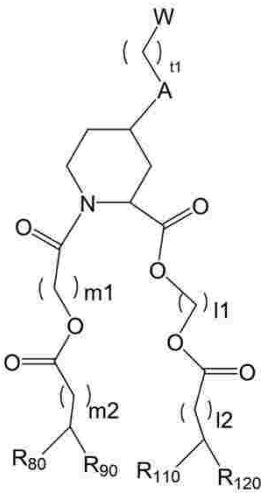

（ＶＣ－１）


、（ＶＣ－２）、


（ＶＣ－３）、


（ＶＣ－４）、

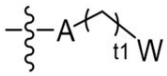

（ＶＣ－５）、


（ＶＣ－６）、

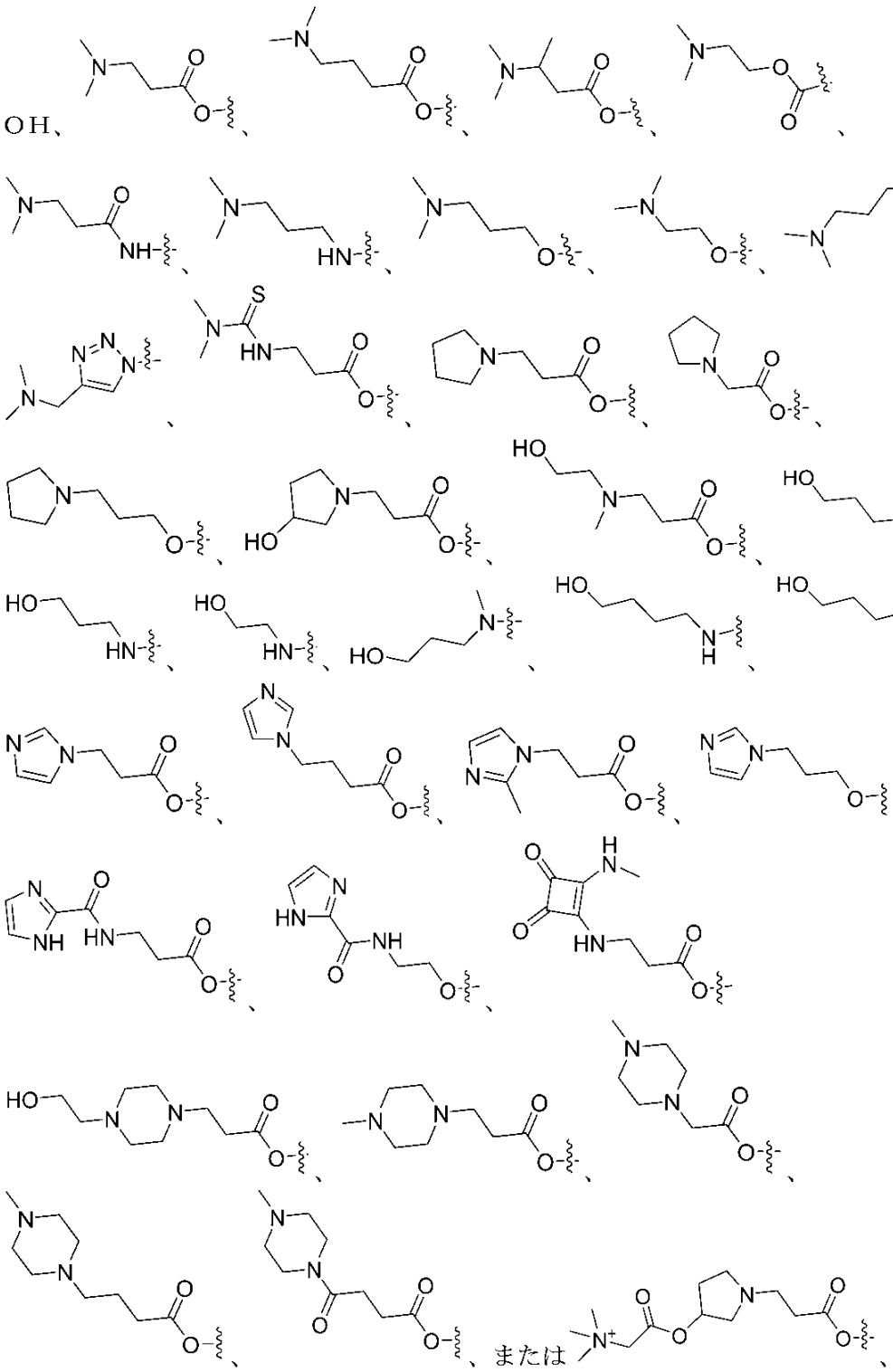
を有し、

式中、

【化３３】



は、



である、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】

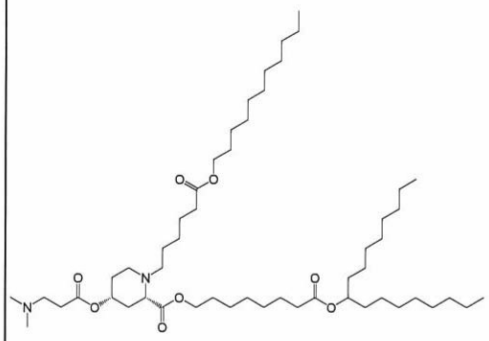
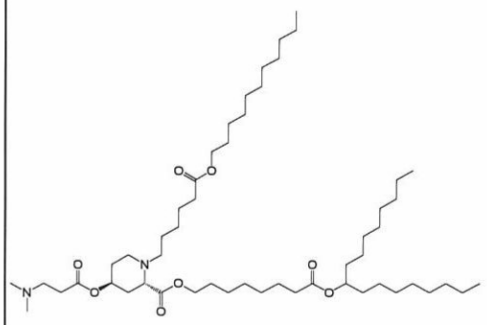
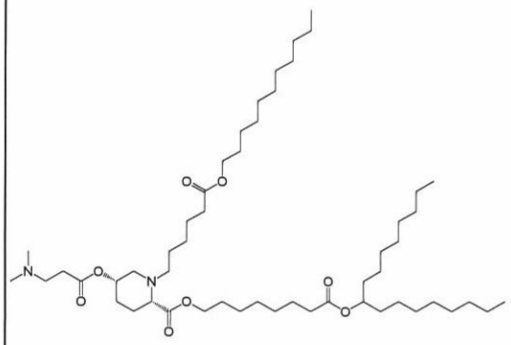
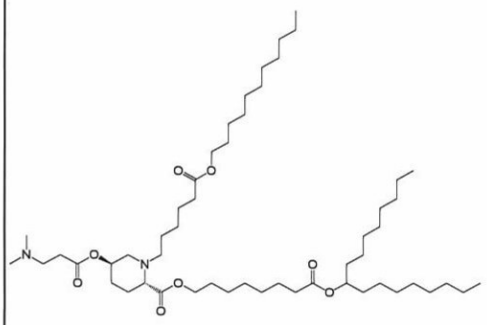
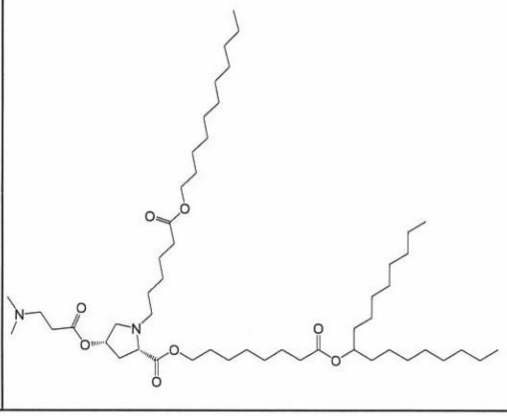
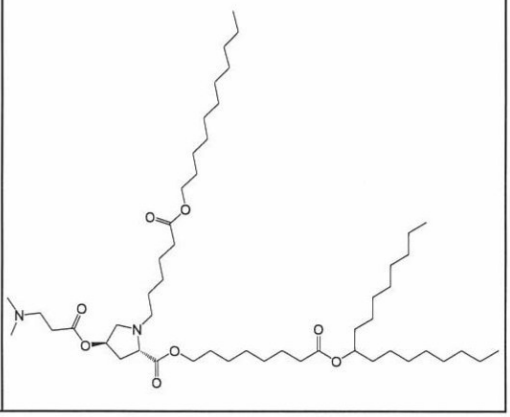
R_{80}は、Ｈまたは非置換C_1－C_2アルキルであり、R_{90}は、非置換C_6－C_{10}アルキルであり、ならびに

R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである、請求項３２または３３に記載の化合物。

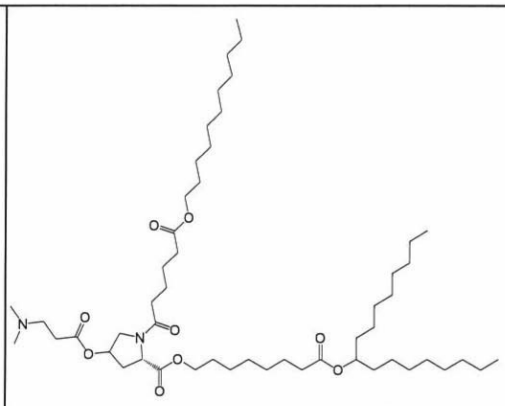
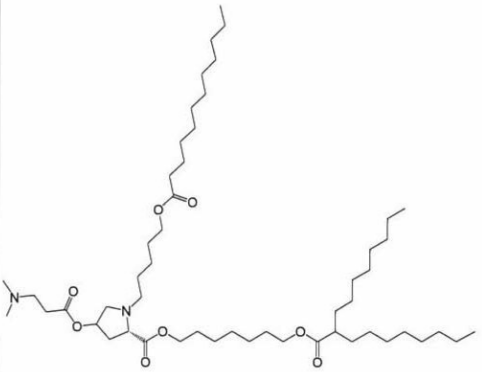
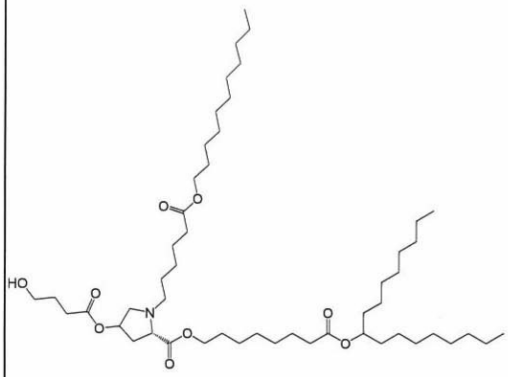
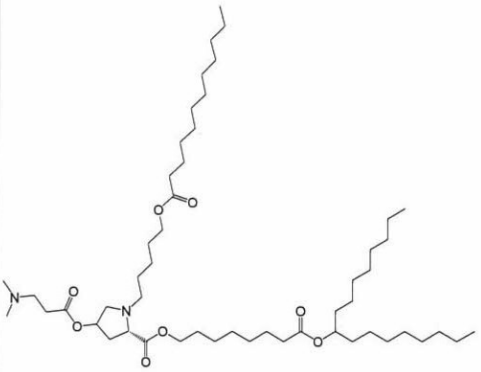
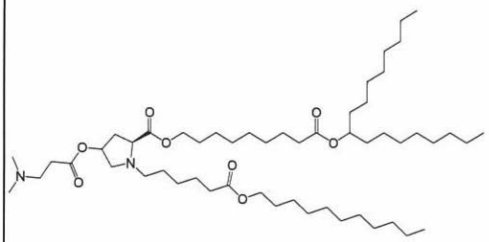
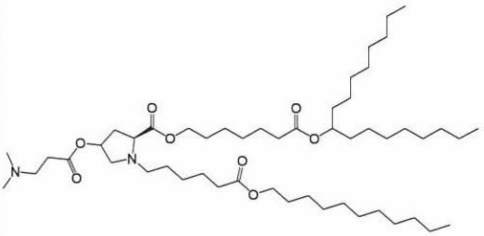
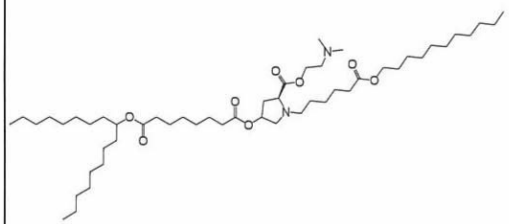
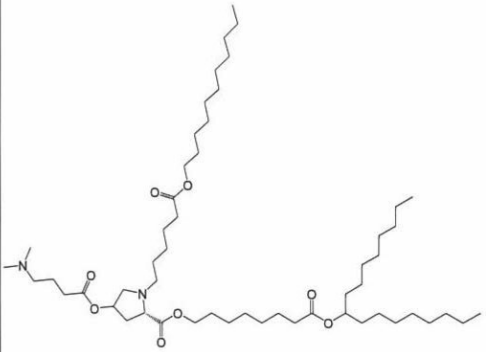
【請求項３５】

R_{80}、R_{90}、R_{110}、およびR_{120}が各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである、請求項３２または３３に記載の化合物。

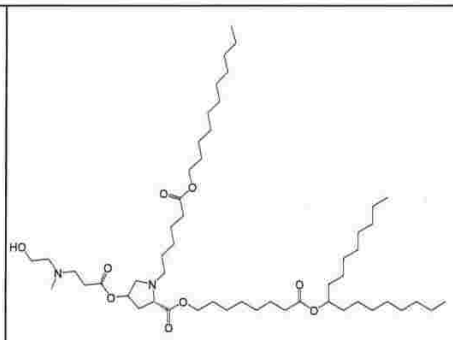
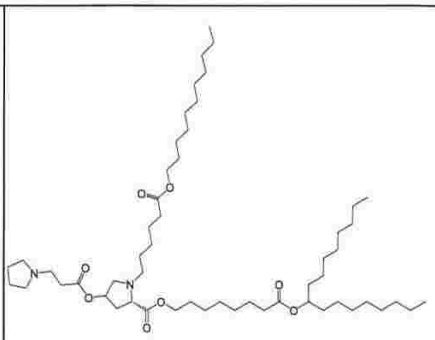
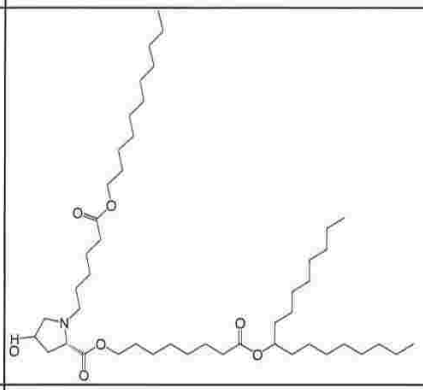
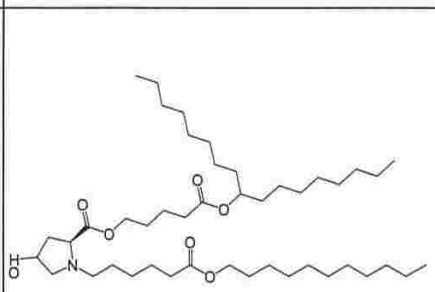
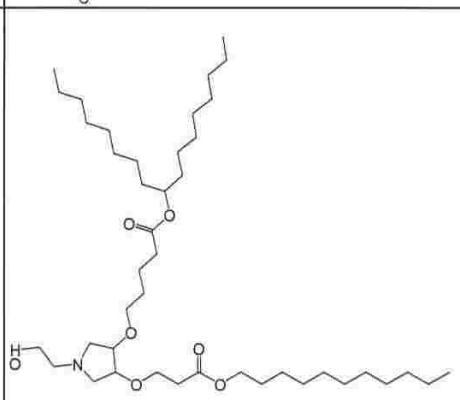
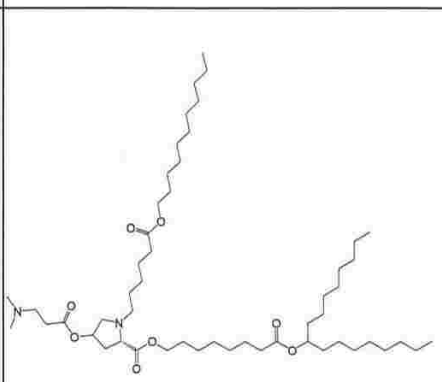
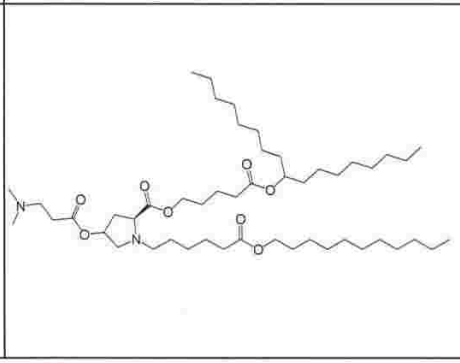
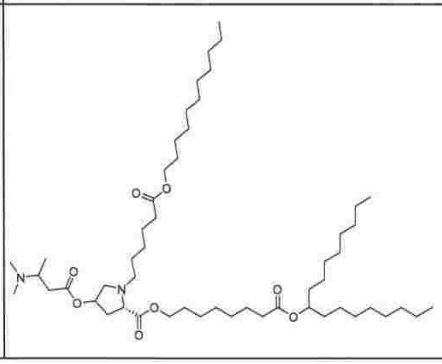
【請求項３６】
前記化合物のプロトン化形態のｐＫａが、約４．５～約８．０である、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
前記化合物のプロトン化形態のｐＫａが、約４．６～約７．８である、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
以下の構造の一つを有する、請求項１または３に記載の化合物。
【表１－１】

2310		2309	
2308		2307	
2306		2305	

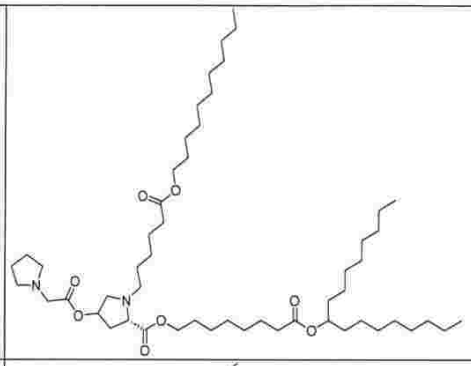
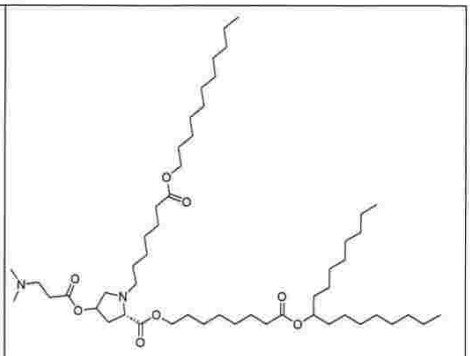
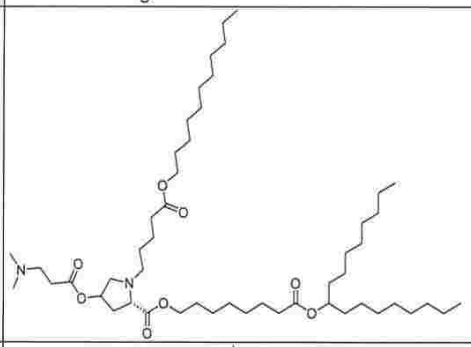
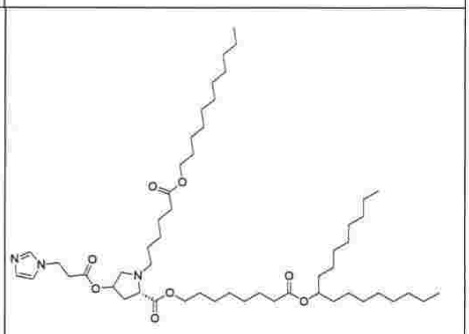
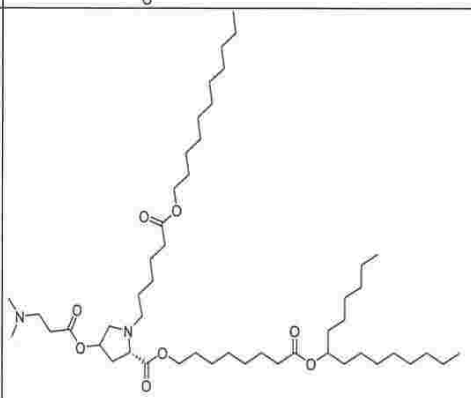
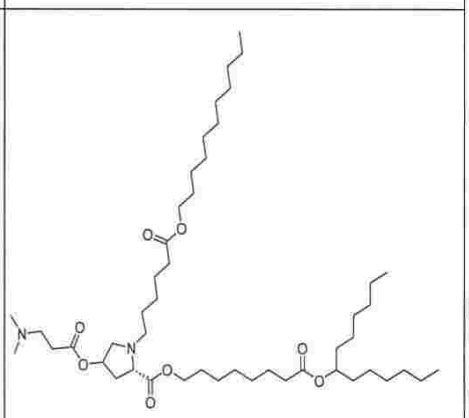
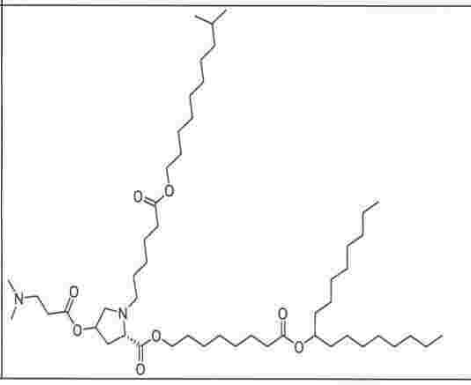
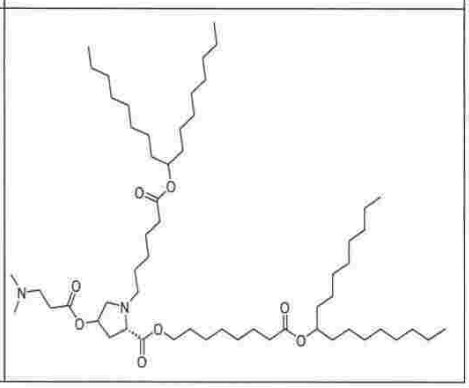
【表１－２】

2304		2298	
2297		2296	
2295		2294	
2293		2292	

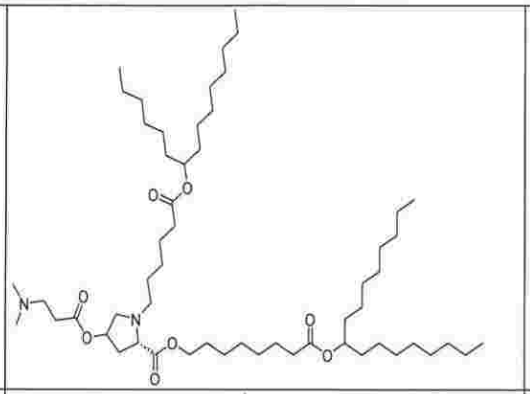
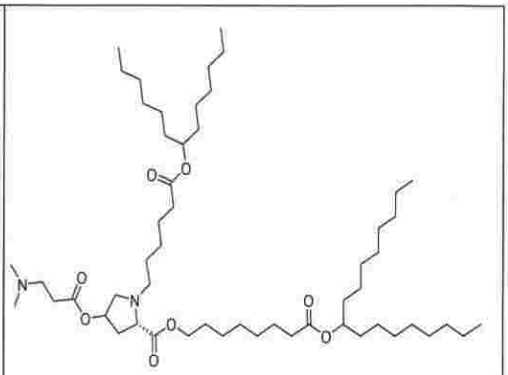
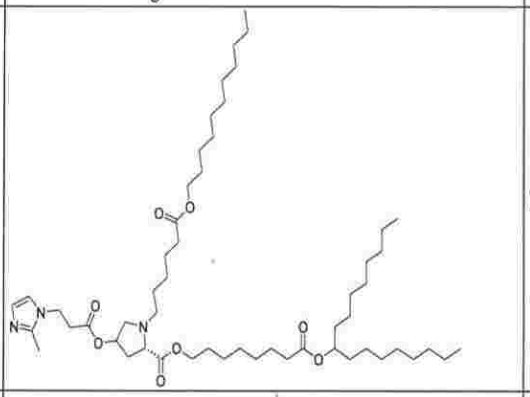
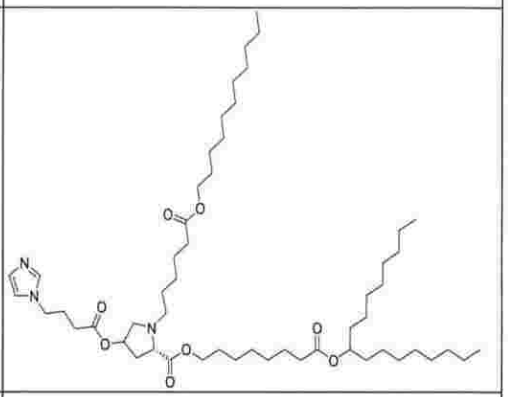
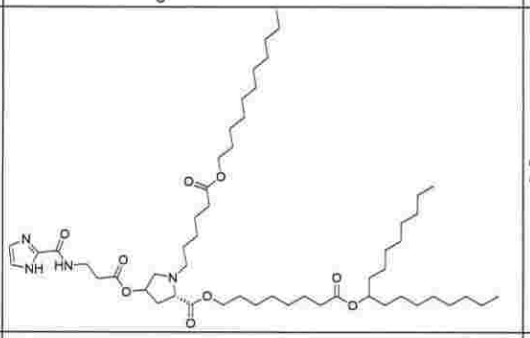
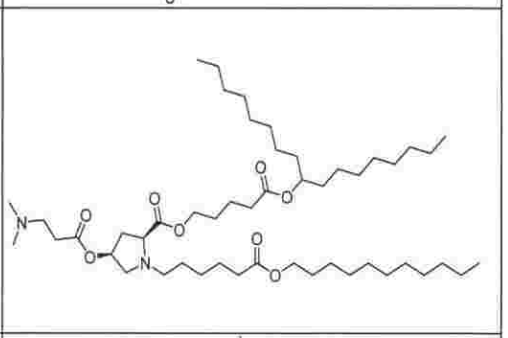
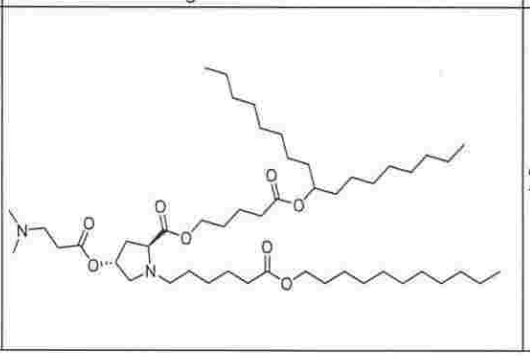
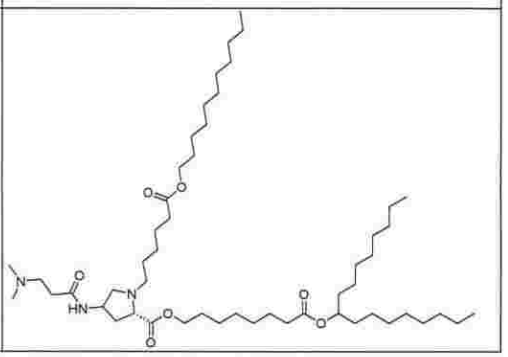
【表１－３】

2291		2290	
2270		2260	
2240		2231	
2230		2329	

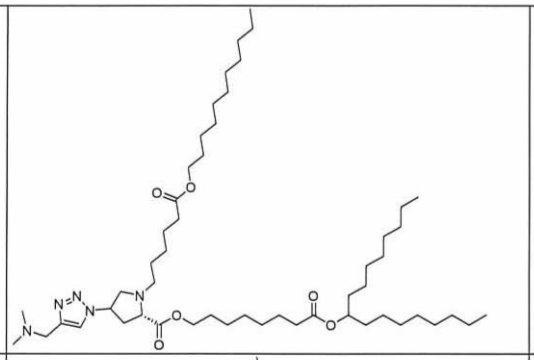
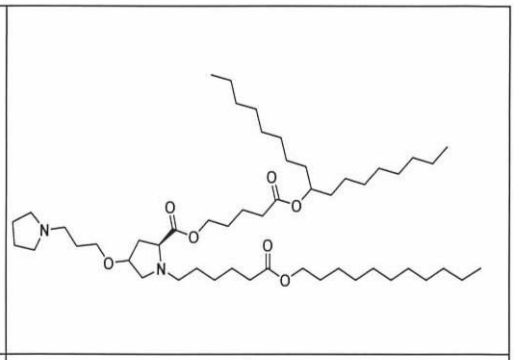
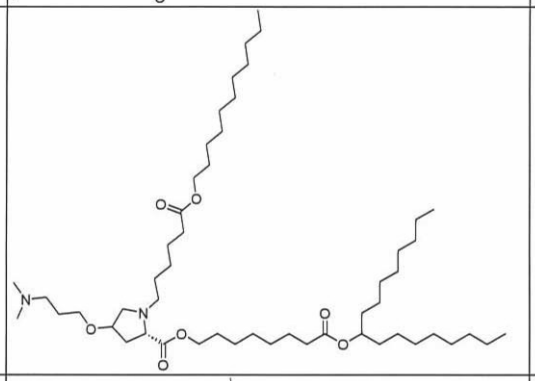
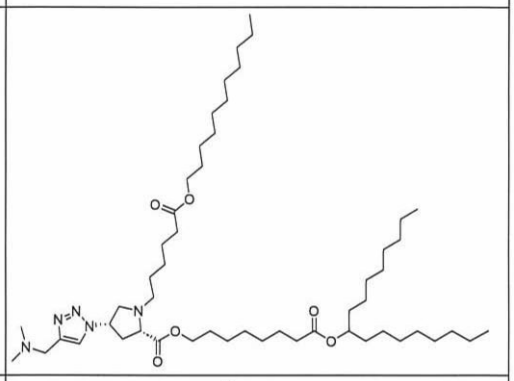
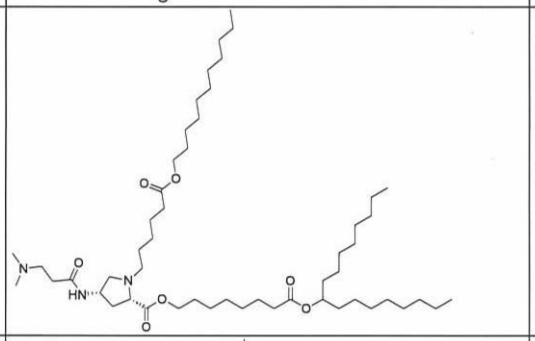
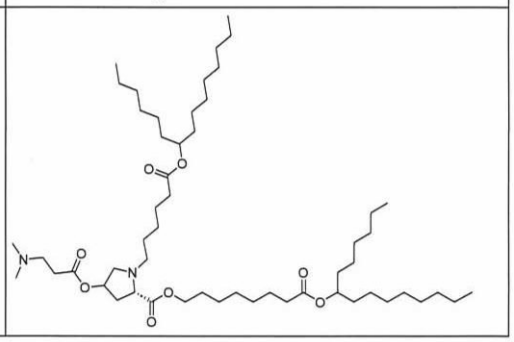
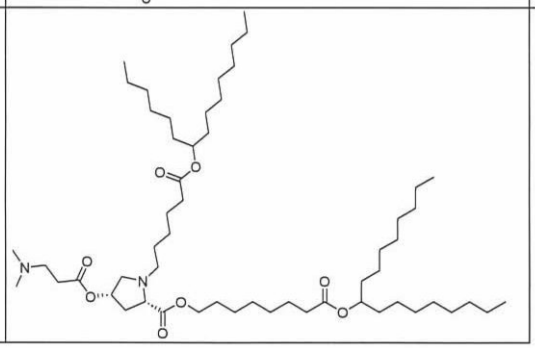
【表１－４】

2336		2337	
2338		2339	
2340		2341	
2342		2343	

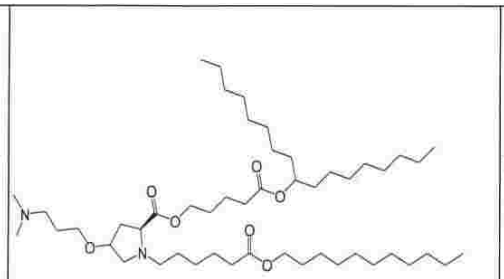
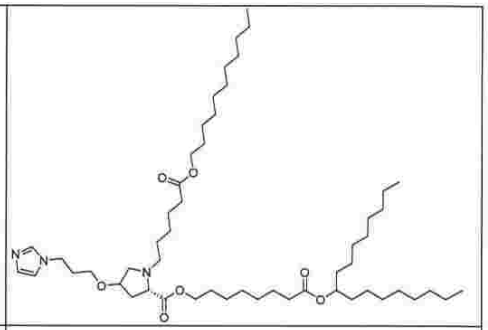
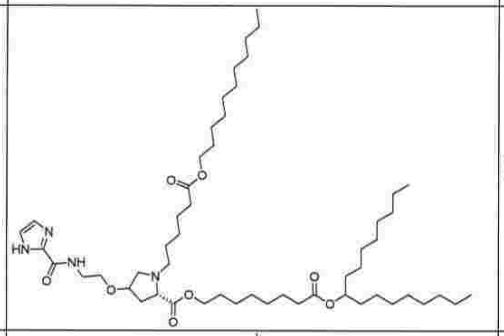
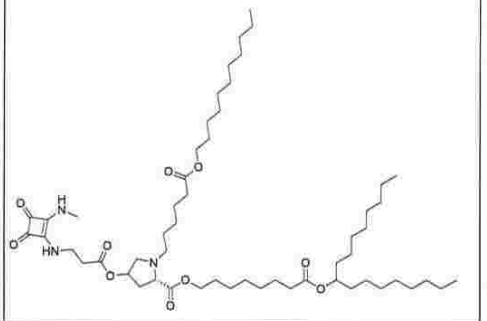
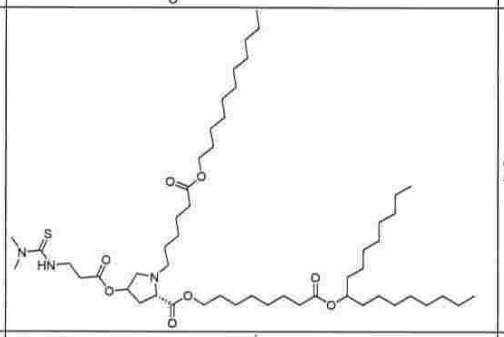
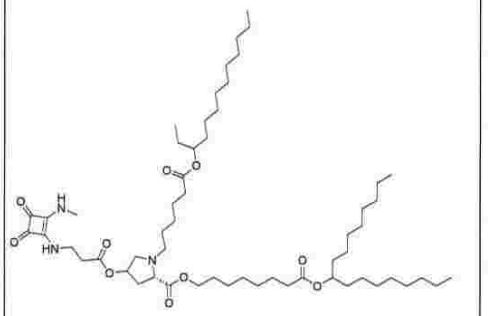
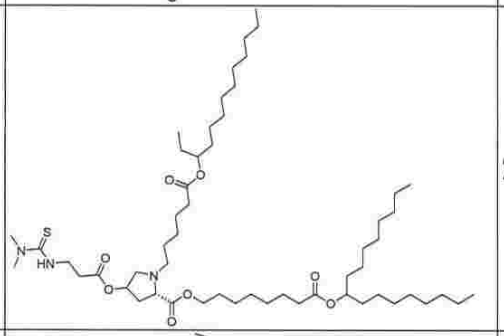
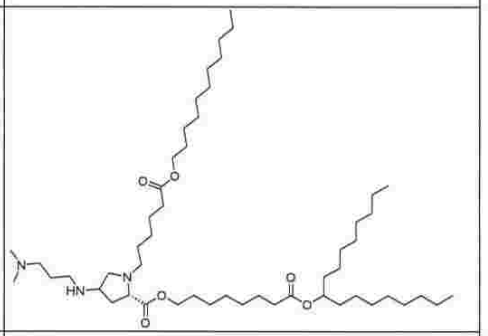
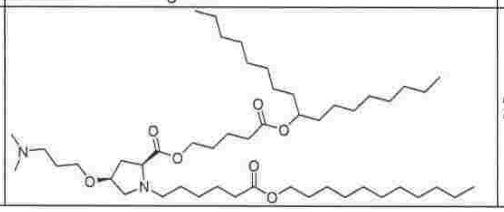
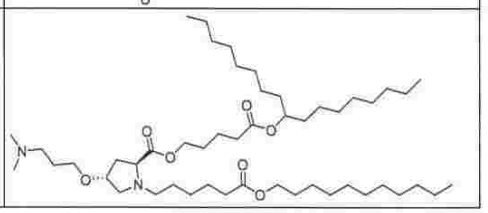
【表１－５】

2344		2345	
2348		2349	
2352		2371	
2372		2373	

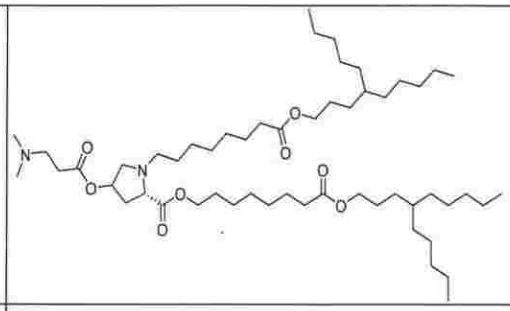
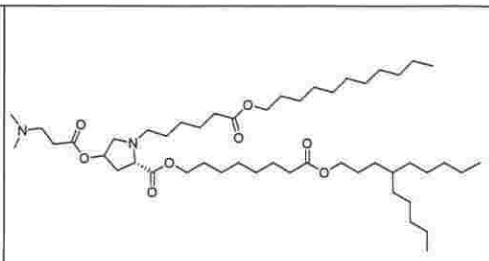
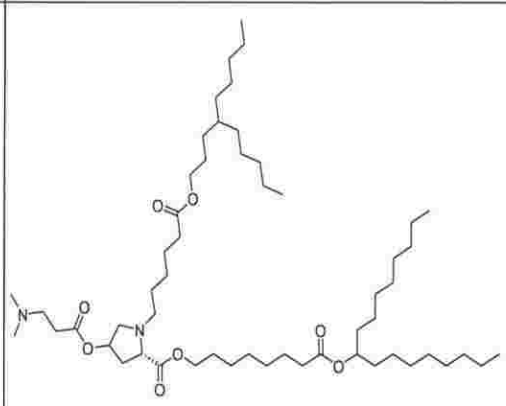
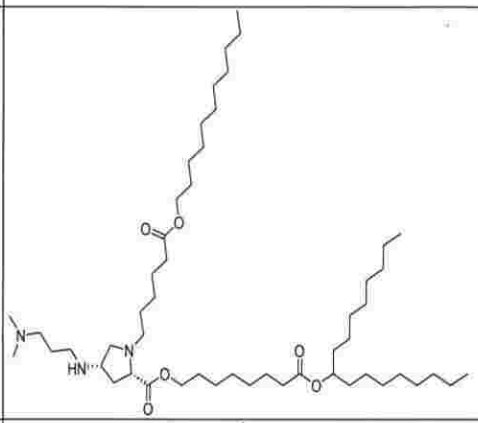
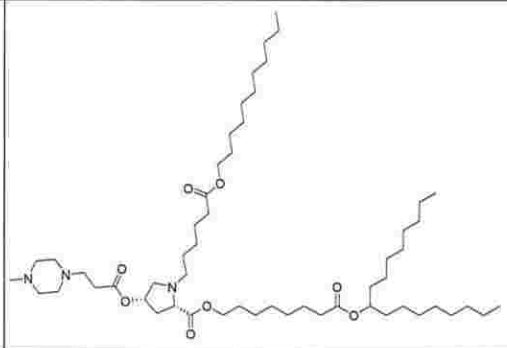
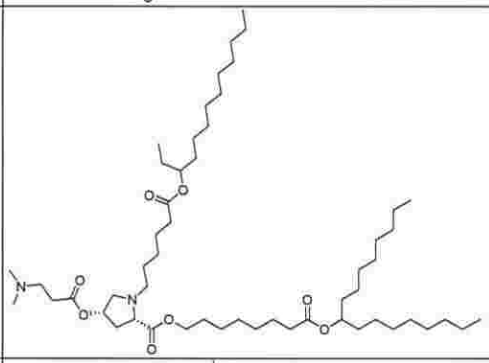
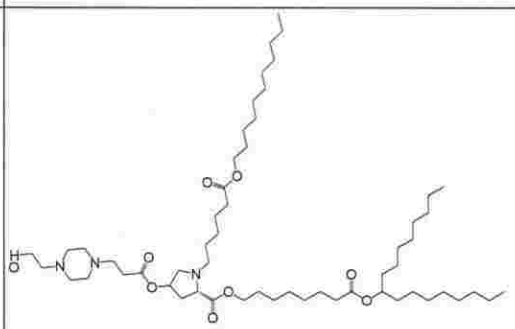
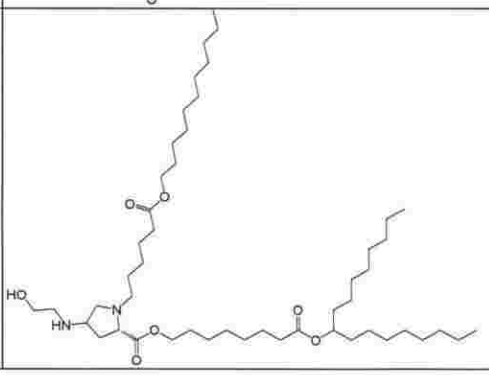
【表１－６】

2375		2376	
2377		2436	
2437		2440	
2452			

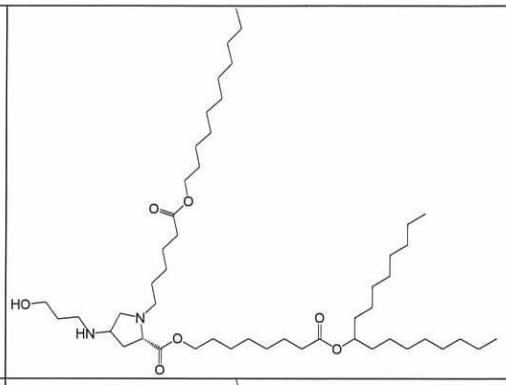
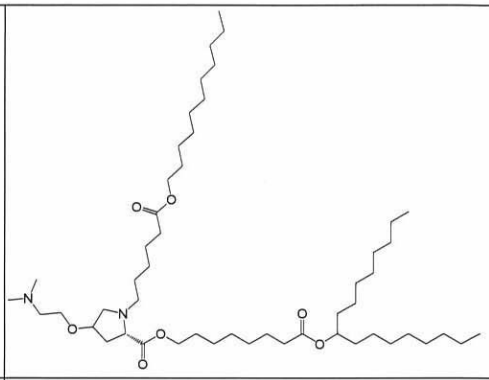
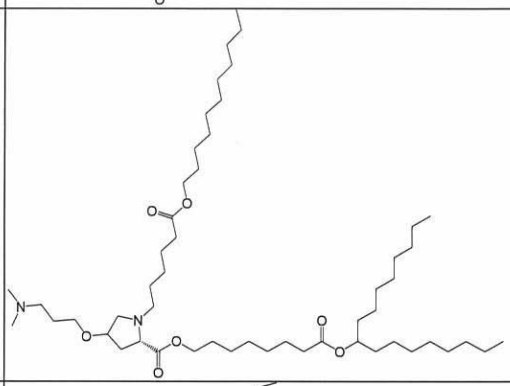
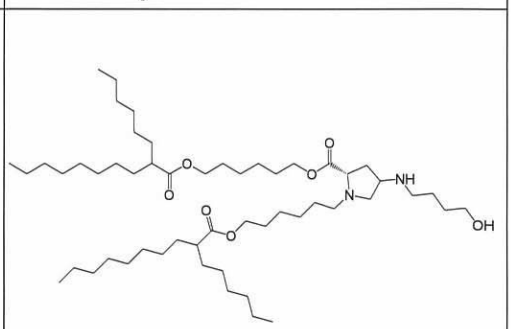
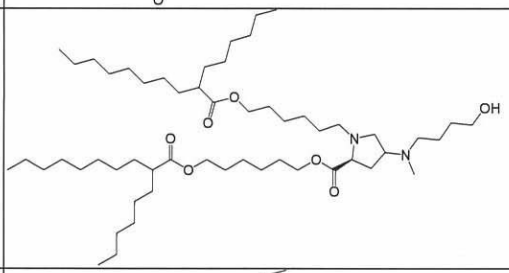
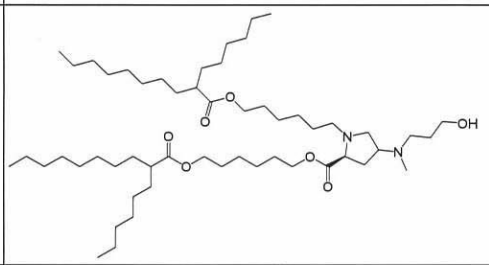
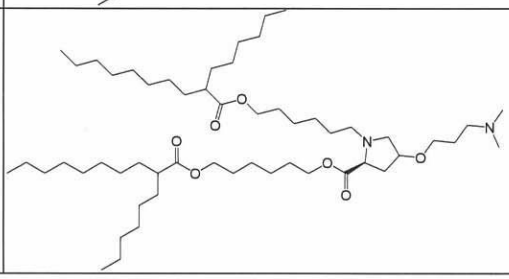
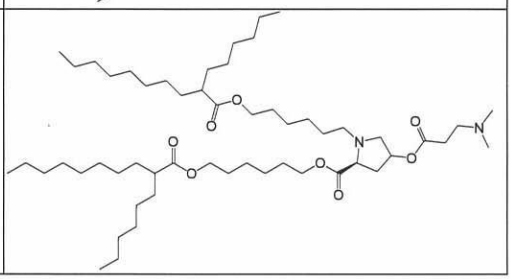
【表１－７】

2232		2350	
2351		2359	
2360		2363	
2364		2374	
2422		2423	

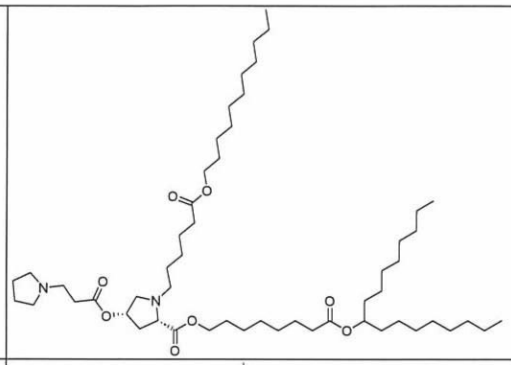
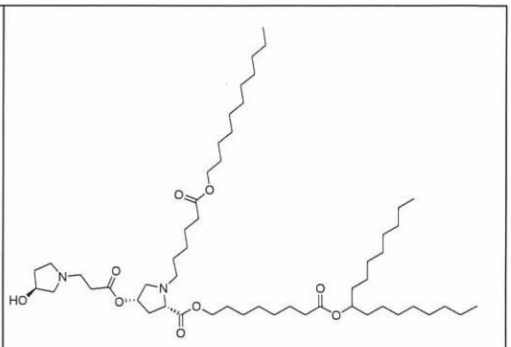
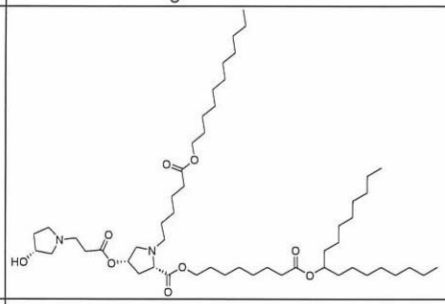
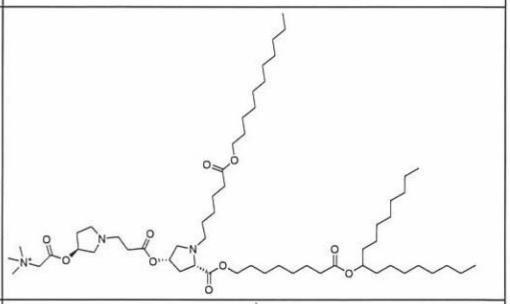
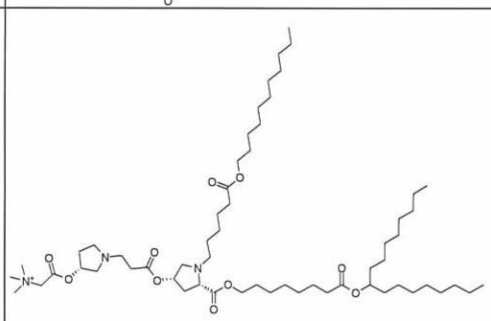
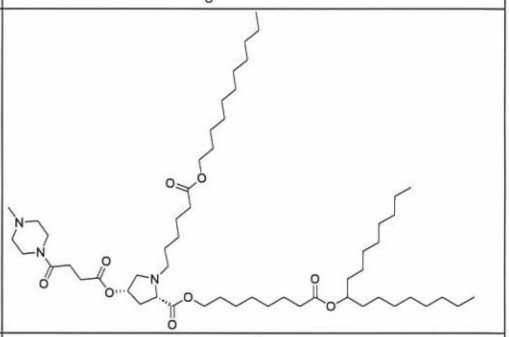
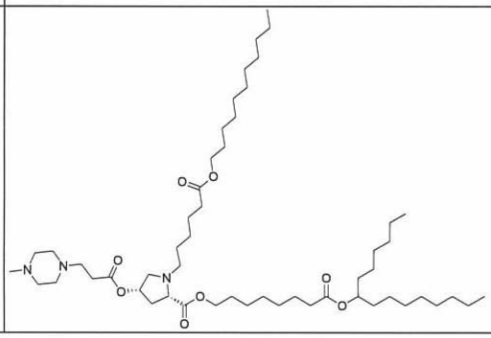
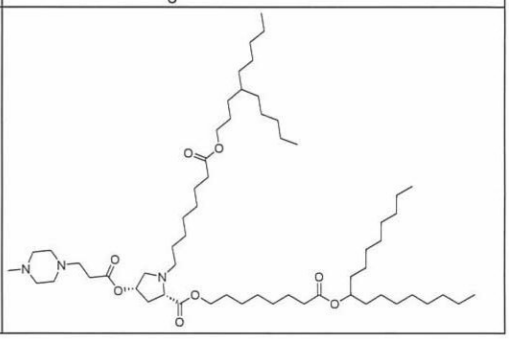
【表１－８】

2429		2430	
2431		2438	
2451		2455	
1		2	

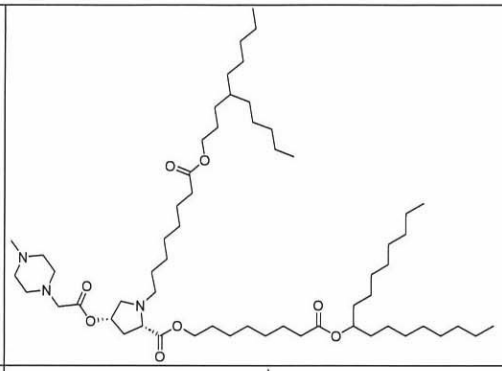
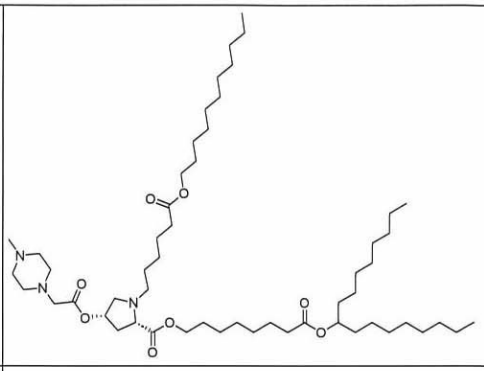
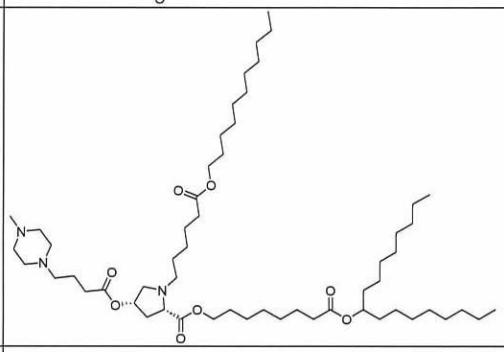
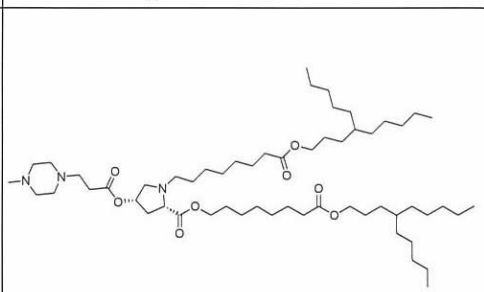
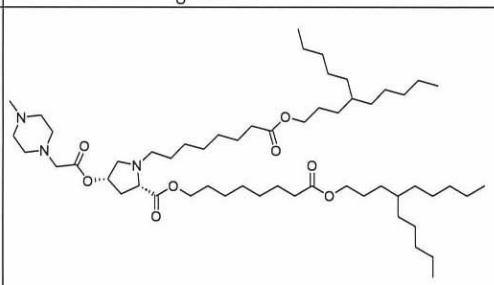
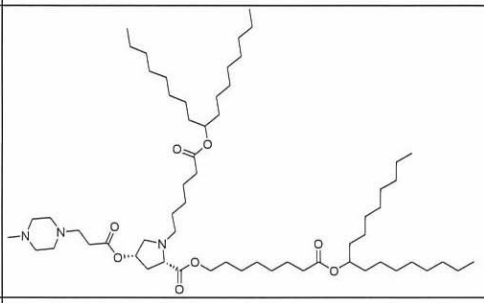
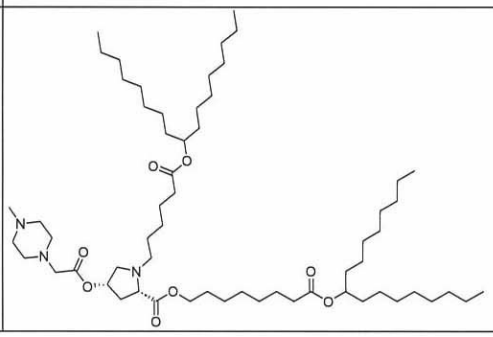
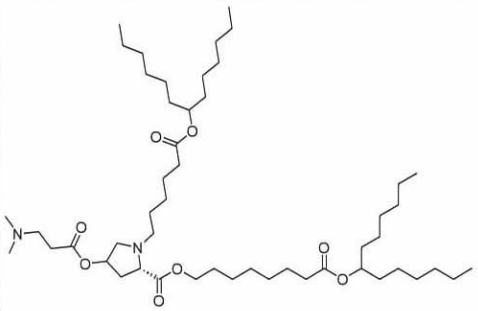
【表１－９】

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

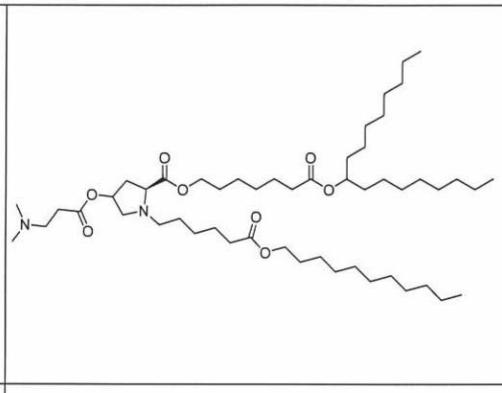
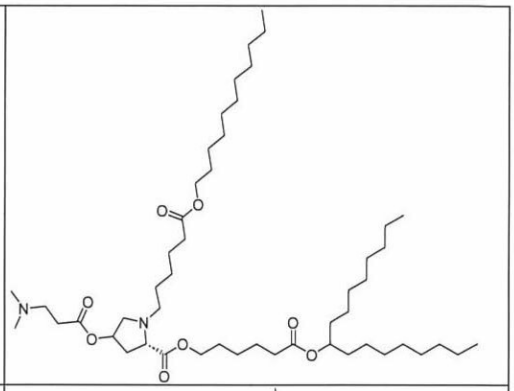
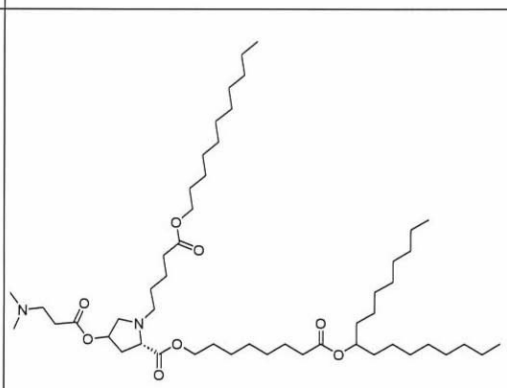
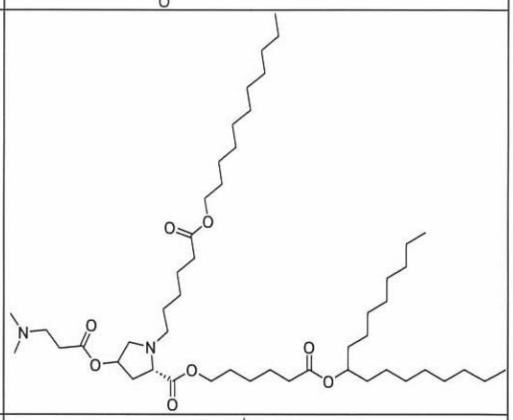
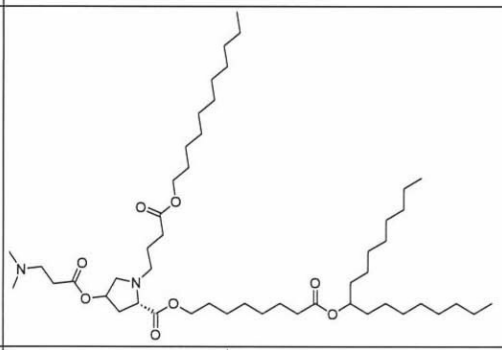
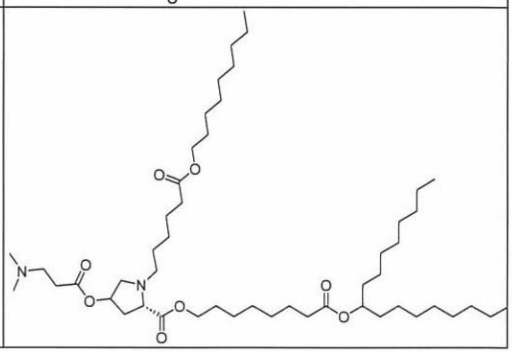
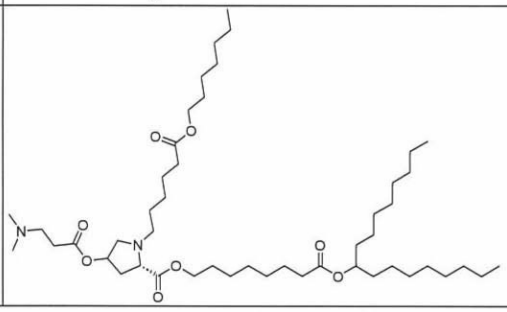
【表１－１０】

11.		12.	
13.		14.	
15.		16.	
17.		18.	

【表１－１１】

19.		20.	
21.		22.	
23.		24.	
25.		26.	

【表１－１２】

27.		28.	
29.		30.	
31.		32.	
33.			

【請求項３９】

請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物を含む脂質組成物であって、前記脂質組成物が、ＬＮＰである、脂質組成物。

【請求項４０】

第二の脂質をさらに含む、請求項３９に記載の脂質組成物。

【請求項４１】

前記脂質組成物が、約１：１の比率の前記化合物と前記第二の脂質を含む、請求項４０に記載の脂質組成物。

【請求項４２】

前記第二の脂質が、カチオン性脂質、アニオン性脂質、イオン化脂質、または双性イオン性脂質である、請求項４０に記載の脂質組成物。

【請求項４３】
ステロールおよびＰＥＧ脂質をさらに含む、請求項３９に記載の脂質組成物。
【請求項４４】
ステロール、ＰＥＧ脂質、リン脂質、および／または中性脂質をさらに含む、請求項３９に記載の脂質組成物。
【請求項４５】
請求項３９～４４のいずれか一項に記載の脂質組成物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項４６】
治療剤をさらに含む、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
前記治療剤が、核酸分子である、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
前記核酸分子がＲＮＡまたはＤＮＡである、請求項４７に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
前記核酸分子がＲＮＡであり、前記ＲＮＡがｍＲＮＡを含む、請求項４８に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
前記治療剤が、タンパク質または小分子薬剤である、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
前記医薬組成物がワクチンである、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
治療剤を対象に送達する方法であって、前記方法が、前記対象に請求項４５～５１のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５３】
治療剤を、それを必要とする対象の膵臓、脾臓、または肺に送達するための方法であって、前記対象に請求項４５～５１のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【請求項５４】
前記治療剤の５０％、３０％、または１０％未満が、肝臓に送達される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記治療剤の５０％、７０％、または９０％超が、前記対象の膵臓、脾臓および／または肺に送達される、請求項５３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年３月２５日に出願された米国仮特許出願第６３／３２３，９４８号に対する優先権の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
イオン化可能なアミン含有脂質から形成される脂質ナノ粒子（「ＬＮＰ」）は、コードＲＮＡ（すなわち、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、ガイドＲＮＡ）および非コードＲＮＡ（すなわち、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ）などの生物活性剤を細胞内に送達するための治療用貨物ビヒクルとして機能することができる。ＬＮＰは、細胞膜全体にわたるオリゴヌクレオチド剤の送達を促進することができ、構成成分および組成物を生細胞内に導入するために使用することができる。
【０００３】
細胞に送達することが特に困難である生物活性剤としては、タンパク質、核酸をベース

とする薬物、およびそれらの誘導体、特にｍＲＮＡまたはガイドＲＮＡなどの比較的大きなオリゴヌクレオチドを含む薬物が挙げられる。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系の構成成分の送達など、有望なｍＲＮＡ治療または編集技術を細胞内に送達するための組成物は、特に関心を集めている。

【０００４】

最近の世界的流行病の出現に伴い、メッセンジャーＲＮＡ治療は、ウイルス感染性疾患および一つ以上のタンパク質の欠損に関連する疾患を含めた様々な疾患の治療のための益々重要な選択肢になってきた。ＲＮＡ成分を安定化および／または送達することができる、インビトロおよびインビボ送達に有用な特性を有する組成物もまた、特に注目されてきている。

【０００５】

したがって、当該技術分野では、治療薬送達のための脂質ナノ粒子または他の脂質送達機構を開発するための新規の脂質化合物が必要とされ続けている。本発明は、その必要に応える。

【発明の概要】

【０００６】

本明細書では、脂質ナノ粒子組成物を形成するために、中性脂質、コレステロール、およびポリマーコンジュゲートされた脂質などの少なくとも一つの他の脂質成分と組み合わせて使用することができる新規のイオン化脂質を開示する。脂質ナノ粒子組成物は、インビトロおよび／またはインビボでの治療用核酸の細胞内送達を促進するために使用され得る。

【０００７】

本明細書では、脂質ナノ粒子組成物の形成に有用なイオン化可能なアミン含有脂質を開示する。かかるＬＮＰ組成物は、細胞へのコードＲＮＡおよび非コードＲＮＡの送達などの核酸貨物の送達に有利な特性を有し得る。また、本開示の脂質ナノ粒子を使用する、感染性実体および／またはタンパク質の不足によって引き起こされる様々な疾患または病態の治療方法も提供する。

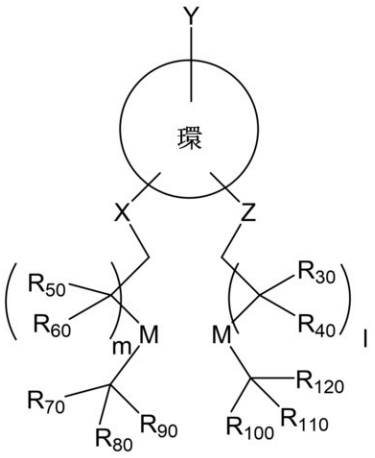
【０００８】

例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）を含む、様々な式のイオン化脂質が以下に開示される。

【０００９】

本発明の一態様は、式（Ｉ）：

【化１】



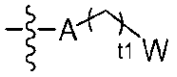
（Ｉ）、

の化合物、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体に関し、式中、

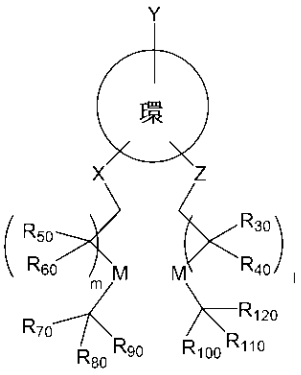
【化２】



は、環状または複素環部分であり、
Ｙは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または
【化３】



であり、
Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、
ＸおよびＺは各々独立して、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－；
－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、
各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、
各Ｍは独立して、生分解性部分であり、
Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、
ｌおよびｍは各々、１～１０の整数であり、
ｔ１は、０～１０の整数であり、ならびに
Ｗは、ヒドロキシル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アミノカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロシリルもしくはヘテロアリールである。
【００１０】
一部の実施形態では、式（Ｉ）：
【化４】



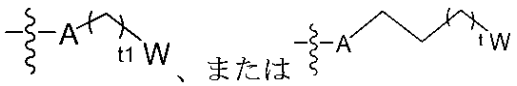
（Ｉ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体が、開示され、式中、

【化５】

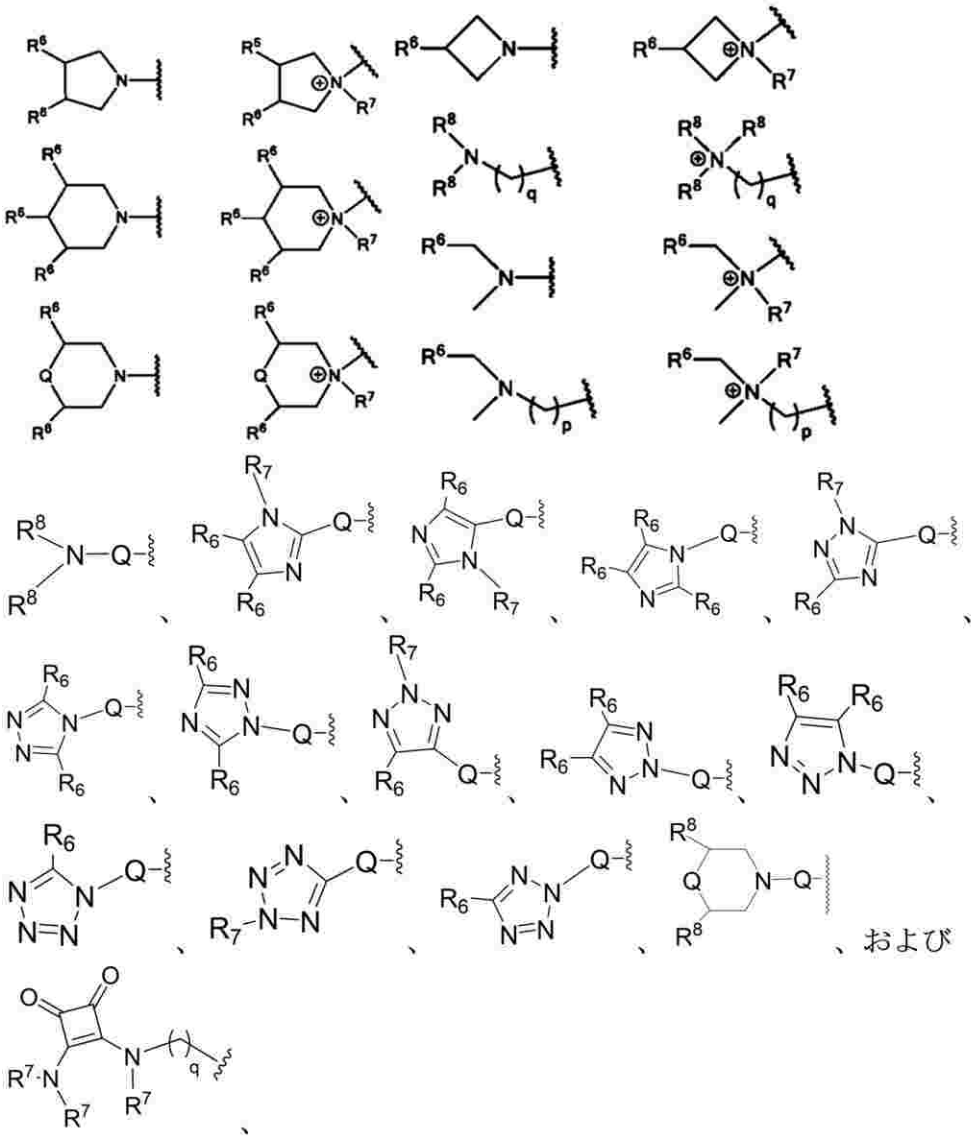


は、環状または複素環部分であり、
Ｙは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、
【化６】



であり、
Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、
ＸおよびＺは各々独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－；－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、
各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、
各Ｍは独立して、生分解性部分であり、
Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、
ｌおよびｍは各々、１～１０の整数であり、
ｔは、０、１、２、または３であり、
ｔ１は、０～１０の整数であり、ならびに
Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化７】



式中

各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、

Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に環を形成してもよく、

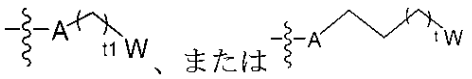
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

ｐは、０、１、２、３、４、または５である。

【００１１】

一部の実施形態では、Ｙは、ヒドロキシル、

【化８】

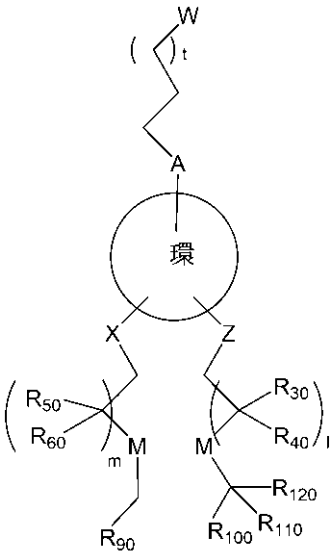


である。

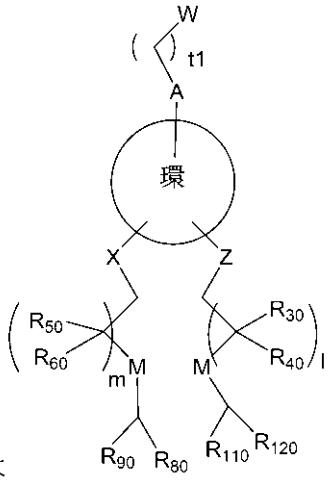
【００１２】

一部の実施形態では、式（ＩＡ－１）または（ＩＡ－２）：

【化９】



（ＩＡ－１）または



（ＩＡ－２）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体が開示され、

式中

【化１０】



は、環状または複素環部分であり、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、

Ｘは、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

Ｚは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－；－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニルであり、

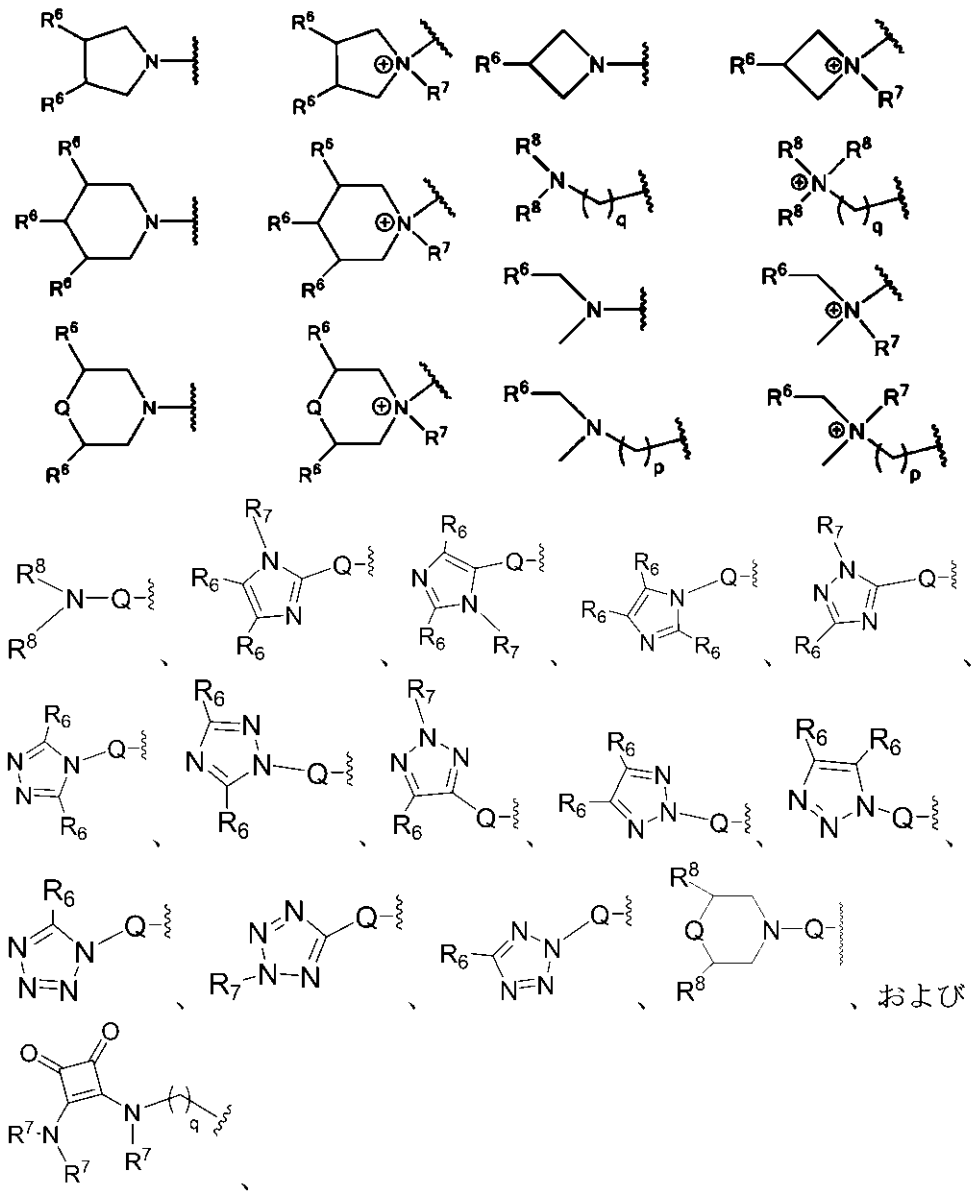
Ｒ$_{90}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、ならびに

ｔは、０、１、２、または３であり、

ｔ１は、０～１０の整数であり、

ｌは、１～１０の整数であり、

ｍは、１～１０の整数であり、ならびに
Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、
【化１１】



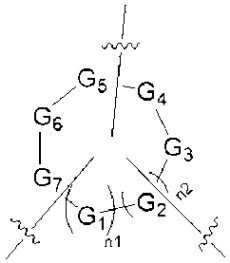
式中
Ｑは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、
各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、
各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に環を形成してもよく
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに
ｐは、０、１、２、３、４、または５である。
【００１３】
一部の実施形態では、

【化１２】



は、式

【化１３】



の構造を有し、式中、

G_1、G_2、G_3、G_4、G_5、G_6、およびG_7は各々独立して、Ｃ（Ｒ’）（Ｒ’’）、Ｏ、またはＮであり、但し、G_1－G_7の二つ以下はＯまたはＮである、

Ｒ’およびＲ’’は各々独立して、存在しない、Ｈ、アルキルであるか、または二つの隣接するＧからの二つのＲ’は共に、第二の５～７員の環状環もしくは複素環を形成し、ならびに

n_1およびn_2は各々独立して、０または１である。

【００１４】

一部の実施形態では、

【化１４】



は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、シクロヘキサン、シクロペンタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、およびジオキサンから選択される。

【００１５】

一部の実施形態では、

【化１５】



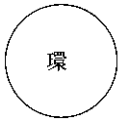
は、５～７員の単環式環である。一部の実施形態では、

【化１６】



は、５～７員の単環式シクロアルカン環である。一部の実施形態では、

【化１７】



は、５～７員の単環式複素環である。
【００１６】
一部の実施形態では、
【化１８】



は、二環式または三環式環であり、すなわち、縮合環などの二つ以上の環を含む。
【００１７】
一部の実施形態では、Ｘは、存在しない、－Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－である。
【００１８】
一部の実施形態では、Ｚは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－である。
【００１９】
一部の実施形態では、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、ＨまたはC_1－C_4分岐もしくは非分岐アルキルである。
【００２０】
一部の実施形態では、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、Ｈである。
【００２１】
一部の実施形態では、R_{70}およびR_{80}は各々、Ｈであり、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。
【００２２】
一部の実施形態において、R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。
【００２３】
一部の実施形態では、R_{100}は、Ｈであり、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。
【００２４】
一部の実施形態では、ｌは、３～１０、３～７、または４～７である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、または７である。
【００２５】
一部の実施形態では、ｍは、４～１０、５～８、１～７、３～７、または１～５である。一部の実施形態では、ｍは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施

形態では、mは、３、４、または５である。一部の実施形態では、mは、５、６、７、または８である。

【００２６】

一部の実施形態では、Mは、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（$Ｒ^{7}$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｒ^{7}$）－、－Ｃ（Ｏ－$Ｒ_{13}$）－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$ＣＨ_{2}$）$_{r}$-、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｒ^{7}$）（$ＣＨ_{2}$）$_{r}$－、または－Ｃ（Ｏ－$Ｒ_{13}$）－Ｏ－（$ＣＨ_{2}$）$_{r}$－であり、式中、各$Ｒ^{7}$は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、$Ｒ_{13}$は、分岐または非分岐$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$アルキルであり、ｒは、１、２、３、４、または５である。

【００２７】

本発明の別の態様は、例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）のいずれか一つなどの、本明細書に開示される任意の式の脂質化合物を含む脂質組成物に関し、脂質組成物は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）である。一部の実施形態では、脂質組成物は、第二の脂質をさらに含む。一部の実施形態では、脂質組成物は、約１：１の比の化合物と第二の脂質とを含む。一部の実施形態では、第二の脂質は、カチオン性脂質、アニオン性脂質、イオン化脂質、または双性イオン性脂質である。

【００２８】

また、薬学的に許容される賦形剤および本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物が本明細書に開示され、脂質組成物は、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）のイオン化脂質から選択される一つ以上の脂質化合物を含む。医薬組成物は、治療剤をさらに含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、中性脂質、荷電脂質、ステロイド、およびポリマーコンジュゲートされた脂質から選択される一つ以上の成分をさらに含む。かかる組成物は、治療剤の送達のための脂質ナノ粒子の形成に有用であり得る。

【００２９】

本開示の別の態様は、治療剤を必要とする対象（例えば、患者）に、治療剤を送達する方法を提供し、当該対象（例えば、患者）に、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、ならびに／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに治療剤を含む脂質ナノ粒子組成物を含む医薬組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、および（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＣ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、ならびに／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに治療剤を含む脂質ナノ粒子組成物を調製することをさらに含む。

【００３０】

本開示の別の態様は、対象への治療剤の肝外（例えば、膵臓、脾臓、または肺への）への送達を提供し、当該対象に、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、ならびに／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに治療剤を含む脂質ナノ粒子組成物を含む医薬組成物を投与することを含む。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の脾臓対肝臓比を有する。一部

の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも５の脾臓対肝臓比を有する。

【００３１】

本開示のこれらの態様および他の態様は、以下の詳細な説明を参照すると明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００３２】

【図１】図１は、実施例７に記載されるように、各脂質ナノ粒子組成物についてインビボ生物発光撮像によって決定されたＥＰＯレベルに基づいて、例示的な脂質化合物（ＬＮＰ２２３０，ＬＮＰ ２２３１）を含む様々な例示的な脂質ナノ粒子組成物の平均放射輝度（ｐ／ｓ／ｃｍ^2／ｓｒ）の脾臓：肝臓比を、それぞれＣ１２－２００およびＭＣ３を含む脂質ナノ粒子組成物との比較で表す。

【発明を実施するための形態】

【００３３】

定義

本明細書で使用される場合、以下の用語は、別途指定されない限り、それらに帰する意味を有する。

【００３４】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および学術用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【００３５】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の言及を含む。

【００３６】

文脈が別途必要としない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通して、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」ならびにその変化形、例えば「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、開放かつ包括的な意味、すなわち、「含むが、限定されない」として解釈されるべきである。

【００３７】

「所望のタンパク質の発現を誘発する」という語句は、所望のタンパク質の発現を増加させる核酸の能力を指す。タンパク質の発現の程度を調べるために、試験試料（例えば、所望のタンパク質を発現する培養中の細胞の試料）または試験哺乳動物（例えば、ヒトもしくは動物などの哺乳動物）モデル、例えば齧歯類（例えば、マウス）もしくは非ヒト霊長類（例えば、サル）モデルを、核酸（例えば、本開示の脂質と組み合わせた核酸）と接触させる。試験試料または試験動物における所望のタンパク質の発現を、核酸と接触していないか、または核酸が投与されていない対照試料（例えば、所望のタンパク質を発現する培養中の細胞の試料）または対照哺乳動物（例えば、ヒトもしくは動物などの哺乳動物）モデル、例えば齧歯類（例えば、マウス）もしくは非ヒト霊長類（例えば、サル）モデルにおける所望のタンパク質の発現と比較する。所望のタンパク質が対照試料または対照哺乳動物中に存在する場合、対照試料または対照哺乳動物中の所望のタンパク質の発現には、１．０の値が割り当てられ得る。一部の実施形態では、試験試料または試験哺乳動物における所望のタンパク質発現の、対照試料または対照哺乳動物における所望のタンパク質発現のレベルに対する比が、１超、例えば、約１．１、１．５、２．０、５．０または１０．０である場合、所望のタンパク質の発現の誘発が達成される。所望のタンパク質が対照試料または対照哺乳動物中に存在しない場合、所望のタンパク質の発現の誘発は、試験試料または試験哺乳動物中に任意の測定可能なレベルの所望のタンパク質が検出されたときに達成される。当業者であれば、試料中のタンパク質発現レベルを決定するための適切なアッセイ、例えばドットブロット、ノーザンブロット、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、ＥＬＩＳＡ、免疫沈降、酵素機能、および表現型アッセイ、または適切な条

件下で蛍光もしくは発光を生じることができるレポータータンパク質に基づくアッセイを理解するであろう。

【００３８】

「標的遺伝子の発現を阻害する」という語句は、標的遺伝子の発現をサイレンシング、低減、または阻害する核酸の能力を指す。遺伝子サイレンシングの程度を調べるために、試験試料（例えば、標的遺伝子を発現する培養中の細胞の試料）または試験哺乳動物（例えば、ヒトもしくは動物などの哺乳動物）モデル、例えば齧歯類（例えば、マウス）もしくは非ヒト霊長類（例えば、サル）モデルを、標的遺伝子の発現をサイレンシング、低減、または阻害する核酸と接触させる。試験試料または試験動物における標的遺伝子の発現を、核酸と接触していないか、または核酸が投与されていない対照試料（例えば、標的遺伝子を発現する培養中の細胞の試料）または対照哺乳動物（例えば、ヒトもしくは動物などの哺乳動物）モデル、例えば齧歯類（例えば、マウス）もしくは非ヒト霊長類（例えば、サル）モデルにおける標的遺伝子の発現と比較する。対照試料または対照哺乳動物における標的遺伝子の発現には、１００％の値が割り当てられ得る。一部の実施形態では、標的遺伝子の発現のサイレンシング、阻害、または低減は、対照試料または対照哺乳動物における標的遺伝子発現のレベルに対する試験試料または試験哺乳動物における標的遺伝子発現のレベルが、約９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または０％である場合に達成される。言い換えれば、核酸は、核酸と接触していないか、または核酸が投与されていない対照試料または対照哺乳動物における標的遺伝子発現のレベルに対して、試験試料または試験哺乳動物における標的遺伝子の発現を少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％サイレンシング、低減、または阻害することができる。標的遺伝子発現のレベルを決定するための適切なアッセイとしては、限定されないが、例えば、ドットブロット、ノーザンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、ＥＬＩＳＡ、免疫沈降、酵素機能などの当業者に公知の技術を使用したタンパク質またはｍＲＮＡレベルの検査、ならびに当業者に公知の表現型アッセイが挙げられる。

【００３９】

治療用核酸などの活性剤または治療剤の「有効量」または「治療有効量」は、所望の効果、例えば、核酸の非存在下で検出された正常な発現レベルに対して標的配列の発現を増加または阻害させるのに十分な量である。標的配列の発現の増加は、核酸の非存在下で存在しない発現産物の場合に、任意の測定可能なレベルが検出されたときに達成される。核酸と接触する前に発現産物がある程度のレベルで存在する場合、対照に対する、ｍＲＮＡなどの核酸を用いて得られた値の増加倍数が約１．０５、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、７５、１００、２５０、５００、７５０、１０００、５０００、１００００またはそれ以上である場合、発現の増加が達成される。標的遺伝子または標的配列の発現の阻害は、対照に対する、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの核酸を用いて得られた値が約９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または０％である場合に達成される。標的遺伝子または標的配列の発現を測定するための適切なアッセイとしては、例えば、ドットブロット、ノーザンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション、ＥＬＩＳＡ、免疫沈降、酵素機能、適切なレポータータンパク質の蛍光または発光などの当業者に公知の技術を使用したタンパク質またはＲＮＡレベルの検査、ならびに当業者に公知の表現型アッセイが挙げられる。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「核酸」という用語は、一本鎖または二本鎖形態のいずれかの少なくとも二つのデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドを含有するポリマーを指し、ＤＮＡ、ＲＮＡ、およびそれらのハイブリッドを含む。ＤＮＡは、アンチセ

ンス分子、プラスミドＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ＰＣＲ産物、またはベクターの形態であってもよい。ＲＮＡは、小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、アンチセンスＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｍｉｃＲＮＡ、多価ＲＮＡ、ダイサー基質ＲＮＡまたはウイルスＲＮＡ（ｖＲＮＡ）、およびそれらの組合せの形態であってもよい。核酸としては、既知のヌクレオチド類似体または修飾された骨格残基もしくは結合を含有する核酸であって、合成、天然、および非天然であり、参照核酸と類似の結合特性を有する核酸が挙げられる。こうした類似体の例としては、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、ホスホン酸メチル、キラル－メチルホスホネート、２’－０－メチルリボヌクレオチド、およびペプチド－核酸（ＰＮＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。特に限定されない限り、この用語は、参照核酸と類似の結合特性を有する天然ヌクレオチドの既知の類似体を含有する核酸を包含する。別途示唆がない限り、特定の核酸配列はまた、その保守的に修飾された変異体（例えば、縮重コドン置換）、対立遺伝子、オルソログ、一塩基変異多型、および相補配列、ならびに明示的に示された配列も暗黙的に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、一つ以上の選択された（またはすべての）コドンの三位が混合塩基残基および／またはデオキシイノシン残基で置換される配列を生成することによって達成され得る（Ｂａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．，１９：５０８１（１９９１）、Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６０：２６０５－２６０８（１９８５）、Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ，８：９１－９８（１９９４））。「ヌクレオチド」は、糖デオキシリボース（ＤＮＡ）またはリボース（ＲＮＡ）、塩基、およびリン酸基を含有する。ヌクレオチドは、リン酸基を介してひとまとめに連結される。

【００４１】

「塩基」としては、プリンおよびピリミジン（それらは、天然化合物のアデニン、チミン、グアニン、シトシン、ウラシル、イノシン、および天然類似体をさらに含む）、ならびにプリンおよびピリミジンの合成誘導体（それらは、これらに限定されないが、新しい反応性基、例えば、これらに限定されないが、アミン、アルコール、チオール、カルボキシレート、およびハロゲン化アルキルなどを配置する修飾を含む）が挙げられる。

【００４２】

「遺伝子」という用語は、ポリペプチドまたは前駆体ポリペプチドの産生に必要な部分長または全長のコード配列を含む核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ）配列を指す。

【００４３】

本明細書で使用される場合、「遺伝子産物」は、ＲＮＡ転写物またはポリペプチドなどの遺伝子の産物を指す。

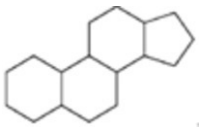
【００４４】

「脂質」という用語は、脂肪酸のエステルを含むがこれに限定されない有機化合物の群を指し、一般的に水にはあまり溶解しないが、多くの有機溶媒には溶解することを特徴とする。それらは通常、少なくとも三つのクラス：（１）脂肪および油ならびにワックスを含む「単純脂質」、（２）リン脂質および糖脂質を含む「複合脂質」、ならびに（３）ステロイドなどの「誘導脂質」に分けられる。

【００４５】

「ステロイド」は、以下の炭素骨格：

【化１９】



を含む化合物である。ステロイドの非限定的な例は、コレステロールである。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、示される構造の全ての異性体および同位体、それらの全ての薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物、ならび

に全ての結晶形態（例えば、結晶多形体）、結晶形態混合物、またはそれらの無水物もしくは水和物を含むことを意味する。

【００４７】

「同位体」とは、核内の異なる数のニュートロンから生じる、同じ原子数であるが異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体は、トリチウム（３Ｈ）および重水素（２Ｈ）を含む。

【００４８】

「異性体」　本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、幾何学的異性体、非対称炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含み得る。例えば、化合物は、一つ以上の立体中心を含有することができ、したがって、幾何学的異性体（例えば、幾何Ｅ／Ｚ異性体を引き起こす二重結合）、エナンチオマー、ジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち、（＋）または（－））またはシス／トランス異性体）、および糖異性体などの（Ｒ）－または（Ｓ）－、またはアミノ酸などの（Ｄ）－または（Ｌ）－などの絶対立体化学の観点から定義され得る他の立体異性体配置を生じさせることができる。本開示は、全てのそのような可能な異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学的に活性な（＋）および（－）、（Ｒ）および（Ｓ）、または（Ｄ）および（Ｌ）異性体は、キラル合成もしくはキラル試薬を使用して調製され得る、または従来の技術、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用して分解することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分解が挙げられる。化合物のエナンチオマー混合物および立体異性混合物、ならびにそれらをそれらの成分エナンチオマーまたは立体異性体に分解する手段は周知である。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、別途指定されない限り、化合物がＥおよびＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型が含まれることも意図される。

【００４９】

「結晶多形」、「多形」、または「結晶形態」という用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が、異なる結晶充填配置で結晶化することができる結晶構造を意味し、その全てが、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学特性および電気特性、安定性および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の要因により、一つの結晶形態が支配的になり得る。化合物の結晶多形体は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。本明細書に開示される化合物の結晶化は、溶媒和物を生成し得る。

【００５０】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、一つ以上の溶媒分子を有する本開示のイオン化脂質化合物の一つ以上の分子を含む凝集体を指す。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物であってもよい。あるいは、溶媒は、有機溶媒であってもよい。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「イオン化脂質」は、荷電させることができる脂質を指す。一部の実施形態では、イオン化脂質は、一つ以上の正に荷電したアミン基を含む。一部の実施形態では、イオン化脂質は、ｐＨに応じて正に荷電した形態または中性の形態で存在できるようにイオン化可能である。イオン化脂質のイオン化は、異なるｐＨ条件下でイオン化脂質を含む脂質ナノ粒子の表面電荷に影響を与える。脂質ナノ粒子の表面電荷は、順に、その血漿タンパク質吸収、血液クリアランス、および組織分布（Ｓｅｍｐｌｅ，Ｓ．Ｃ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ　Ｒｅｖ　３２：３－１７（１９９８））ならびに核酸の細胞内送達に影響し得るエンドソーム溶解性非二重層構造（Ｈａｆｅｚ，Ｉ．Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ　８：１１８８－１１９６（２０

０１））を形成するその能力に影響し得る。

【００５２】

「ポリマーコンジュゲートされた脂質」という用語は、脂質部分およびポリマー部分の両方を含む分子を指す。ポリマーコンジュゲートされた脂質の非限定的な例は、ＰＥＧ化脂質である。「ＰＥＧ化脂質」という用語は、脂質部分およびポリエチレングリコール部分の両方を含む分子を指す。ＰＥＧ化脂質は、当該技術分野において公知であり、例えば、ｌ－（モノメトキシ－ポリエチレングリコール）－２，３－ジミリストイルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）などを含む。本明細書で使用される場合、「ＰＥＧ脂質」および「ＰＥＧ化脂質」という用語は、交換可能であり、ポリエチレングリコール成分を含む脂質を指す。

【００５３】

「中性脂質」という用語は、選択されたｐＨで非荷電性または中性の双性イオン形態のいずれかで存在する任意の脂質を指す。生理学的ｐＨにおいて、かかる脂質としては、これらに限定されないが、ホスホチジルコリン、例えば、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－５ｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、ｌ，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、ｌ，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、ホスファチジルエタノールアミン、例えばｌ，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、セラミド、およびステロイド、例えばステロール、ならびにそれらの誘導体が挙げられる。中性脂質は、合成であってもよく、または天然由来であってもよい。

【００５４】

本明細書で用いられる「リン脂質」は、リン酸部分と、不飽和脂肪酸鎖などの一つ以上の炭素鎖とを含む脂質を指す。リン脂質は、一つ以上の多重（例えば、二重または三重）結合（例えば、一つ以上の不飽和）を含み得る。特定のリン脂質は、膜への融合を促進し得る。例えば、カチオン性リン脂質は、膜（例えば、細胞膜または細胞内膜）の一つ以上の負に荷電したリン脂質と相互作用し得る。リン脂質の膜への融合は、脂質含有組成物の一つ以上の要素が膜を通過することを可能にし、例えば、一つ以上の要素の細胞への送達を可能にし得る。

【００５５】

本明細書で使用される「リポソーム」という用語は、外側脂質層膜（例えば、単層リポソームとして知られる単一の脂質二重層、または多層リポソームとして知られる複数の脂質二重層）を含む組成物を指し、これは、貨物を含み得る内部水性空間を囲む。例えば、Ｃｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｈ，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，５５９：３９９－４２０（１９８７）を参照のこと。当該文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。単層リポソームは、概して、約２０～約４００ナノメートル（ｎｍ）、約５０～約３００ｎｍ、約１００～約２００ｎｍ、または約３００～約４００ｎｍの範囲の直径を有する。多層リポソームは、通常、約１～約１０μｍの範囲の直径を有し、水相の層と交互に２～数百の同心脂質二重層を含み得る。

【００５６】

「脂質ナノ粒子」という用語は、およそナノメートル（例えば、１～１，０００ｎｍ）の少なくとも一つの寸法を有し、および本明細書に開示される一つ以上の式（Ｉ）の化合物を含む粒子を指す。一部の実施形態では、式（Ｉ）の一つ以上の化合物、その薬学的に許容される塩、および／または前述のいずれかの立体異性体を含む脂質ナノ粒子は、核酸（例えば、ｍＲＮＡ）などの治療剤を、目的の標的部位（例えば、細胞、組織、器官、腫瘍など）に送達するために使用され得る組成物中に含まれる。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（Ｉ）の一つ以上の化合物、その薬学的に許容される塩、および／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに核酸を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（Ｉ）の一つ以上の化合物、その薬学的に許容される塩、および／または前述のい

ずれかの立体異性体、および核酸、ならびに中性脂質、荷電脂質、ステロイド、およびポリマーコンジュゲートされた脂質から選択される一つ以上の他の脂質を含む。一部の実施形態では、核酸などの治療剤は、脂質ナノ粒子の脂質部分中に、または脂質ナノ粒子の一部もしくは全部の脂質部分で覆われた水性空間内に封入されてもよく、それによって、酵素分解、または宿主生物もしくは細胞の機構によって誘発される他の望ましくない効果、例えば有害な免疫応答から保護される。

【００５７】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、約３０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約５０ｎｍ～約１５０ｎｍ、約６０ｎｍ～約１３０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１１０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１００ｎｍ、約８０ｎｍ～約１００ｎｍ、約９０ｎｍ～約１００ｎｍ、約７０～約９０ｎｍ、約８０ｎｍ～約９０ｎｍ、約７０ｎｍ～約８０ｎｍ、または約３０ｎｍ、３５ｎｍ、４０ｎｍ、４５ｎｍ、５０ｎｍ、５５ｎｍ、６０ｎｍ、６５ｎｍ、７０ｎｍ、７５ｎｍ、８０ｎｍ、８５ｎｍ、９０ｎｍ、９５ｎｍ、１００ｎｍ、１０５ｎｍ、１１０ｎｍ、１１５ｎｍ、１２０ｎｍ、１２５ｎｍ、１３０ｎｍ、１３５ｎｍ、１４０ｎｍ、１４５ｎｍ、または１５０ｎｍの平均粒径を有し、実質的に非毒性である。一部の実施形態では、核酸は、脂質ナノ粒子中に存在する場合、水溶液中でヌクレアーゼによる分解に対して耐性がある。核酸を含む脂質ナノ粒子およびその調製方法は、例えば、米国特許公開第２００４／０１４２０２５号、第２００７／００４２０３１号、および国際公開第２０１３／０１６０５８号および国際公開第２０１３／０８６３７３号、第８，５６９，２５６号、第５，９６５，５４２号および米国特許公開第２０１６／０１９９４８５号、第２０１６／０００９６３７号、第２０１５／０２７３０６８号、第２０１５／０２６５７０８号、第２０１５／０２０３４４６号、第２０１５／０００５３６３号、第２０１４／０３０８３０４号、第２０１４／０２００２５７号、第２０１３／０８６３７３号、第２０１３／０３３８２１０号、第２０１３／０３２３２６９号、第２０１３／０２４５１０７号、第２０１３／０１９５９２０号、第２０１３／０１２３３３８号、第２０１３／００２２６４９号、第２０１３／００１７２２３号、第２０１２／０２９５８３２号、第２０１２／０１８３５８１号、第２０１２／０１７２４１１号、第２０１２／００２７８０３号、第２０１２／００５８１８８号、第２０１１／０３１１５８３号、第２０１１／０３１１５８２号、第２０１１／０２６２５２７号、第２０１１／０２１６６２２号、第２０１１／０１１７１２５号、第２０１１／００９１５２５号、第２０１１／００７６３３５号、第２０１１／００６００３２号、第２０１０／０１３０５８８号、第２００７／００４２０３１号、第２００６／０２４００９３号、第２００６／００８３７８０号、第２００６／０００８９１０号、第２００５／０１７５６８２号、第２００５／０１７０５４号、第２００５／０１１８２５３号、第２００５／００６４５９５号、第２００４／０１４２０２５号、第２００７／００４２０３１号、第１９９９／００９０７６号および国際公開第９９／３９７４１号、国際公開第２０１７／１１７５２８号、国際公開第２０１７／００４１４３号、国際公開第２０１７／０７５５３１号、国際公開第２０１５／１９９９５２号、国際公開第２０１４／００８３３４号、国際公開第２０１３／０８６３７３号、国際公開第２０１３／０８６３２２号、国際公開第２０１３／０１６０５８号、国際公開第２０１３／０８６３７３号、国際公開第２０１１／１４１７０５号、および国際公開第２００１／０７５４８号に開示されており、それらの開示全体は、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「サイズ」という用語は、脂質ナノ粒子集団の流体力学的直径を指す。脂質ナノ製剤のサイズの測定を使用して、組成物のサイズおよび集団分布（多分散度指数、ＰＤＩ）を示し得る。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「多分散度指数」は、重量平均モル質量間の比であり、Ｍｎは、システムの粒子サイズ分布の均質性を記述する数平均モル質量である。例えば、０．３未満の小さな値は、狭い粒子サイズ分布を示す。

【００６０】
多分散度指数を使用して、脂質組成物（例えば、リポソームまたはＬＮＰ）の均質性、例えば、リポソームまたはＬＮＰの粒子サイズ分布を示し得る。小さい（例えば、０．３未満）多分散度指数は、概して、狭い粒子サイズ分布を示す。脂質組成物は、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、０．２２、０．２３、０．２４、または０．２５の多分散度指数を有してもよい。一部の実施形態では、脂質組成物の多分散度指数は、約０．１０～約０．２０であってもよい。
【００６１】
本明細書で使用される「見かけのｐＫａ」という用語は、脂質ナノ製剤（例えば、ＬＮＰ）の５０％がプロトン化されるｐＨを指す。これは、脂質ナノ製剤（例えば、ＬＮＰ）がプロトン化され、ヌクレオチド送達においてエンドソーム脱出プロセスを開始するｐＨ範囲の指標として使用することができる。
【００６２】
本明細書で使用される場合、「ゼータ電位」という用語は、例えば、脂質ナノ製剤（例えば、ＬＮＰ組成物）中の脂質の電気運動電位を指す。ゼータ電位は、ＬＮＰ組成物の表面電荷を説明し得る。ゼータ電位は、器官指向性および血清タンパク質との潜在的な相互作用を予測するのに有用である。
【００６３】
脂質組成物（例えば、リポソームまたはＬＮＰ）のゼータ電位は、組成物の電気運動電位を示すために使用され得る。一部の実施形態では、ゼータ電位は、リポソームまたはＬＮＰの表面電荷を記述し得る。正または負の、比較的低い電荷を持つ脂質組成物（例えば、リポソームまたはＬＮＰ）が概して望ましいのは、より高電荷の種は、体内の細胞、組織、および他の要素との望ましくない相互作用の可能性があるからである。一部の実施形態では、リポソームまたはＬＮＰのゼータ電位は、約－１０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約－５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－５ｍＶ～約０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、または約＋５ｍＶ～約＋１０ｍＶであってもよい。
【００６４】
本明細書で使用される場合、脂質によって「封入される」とは、核酸（例えば、ｍＲＮＡ）などの治療剤が、脂質ナノ粒子によって完全にまたは部分的に封入されていることを指す。一部の実施形態では、核酸（例えば、ｍＲＮＡ）は、脂質ナノ粒子中に完全に封入されている。
【００６５】
本明細書で使用される場合、「封入効率」または「封入効率」は、提供される治療剤および／または予防剤の初期総量に対する、脂質組成物（例えば、ＬＮＰまたはリポソーム）に首尾よく組み込まれる（例えば、封入される、またはそうでなければそれに関連付けられる）封入された貨物（例えば、治療剤および／または予防剤）の割合を指す。例えば、最初に提供された計１００ｍｇの治療剤および／または予防剤のうち、９７ｍｇの治療剤および／または予防剤が脂質組成物に封入される場合、封入効率は、９７％として与えられ得る。封入効率により、特定の製剤方法および製剤レシピを使用して、脂質組成物に装填される封入された貨物（例えば、核酸分子）の効率を示すことができる。
【００６６】
タンパク質および／または核酸などの貨物の封入の効率は、提供される初期量に対する、調製後に封入されるまたは脂質組成物（例えば、リポソームまたはＬＮＰ）と関連しているタンパク質および／または核酸の量で示す。封入効率は高いことが望ましい（例えば

、少なくとも７０％、８０％、９０％。９５％、１００％に近い）。封入効率は、例えば、リポソームおよびＬＮＰを含有する溶液中のタンパク質または核酸の量を、リポソームおよびＬＮＰが一つ以上の有機溶媒または界面活性剤で破壊された後と比較することによって測定され得る。アニオン交換樹脂を使用して、溶液中の遊離タンパク質または核酸（例えば、ＲＮＡ）の量を測定してもよい。蛍光を使用して、溶液中の遊離するタンパク質および／または核酸（例えば、ＲＮＡ）の量を測定してもよい。本明細書に記載されるリポソームまたはＬＮＰについて、タンパク質および／または核酸の封入効率は、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。一部の実施形態では、封入効率は、少なくとも８０％であり得る。一部の実施形態では、封入効率は、少なくとも９０％であり得る。一部の実施形態では、封入効率は、少なくとも９５％であり得る。

【００６７】

核酸－脂質ナノ粒子に関連する「血清安定性」とは、遊離ＤＮＡまたはＲＮＡを有意に劣化させるであろう血清またはヌクレアーゼアッセイへの曝露後に、核酸が有意に劣化されないことを意味する。適切なアッセイとしては、例えば、標準血清アッセイ、ＤＮＡｓｅアッセイ、またはＲＮＡｓｅアッセイが挙げられる。

【００６８】

一部の投与技術は、他の薬剤では不可であるが特定の薬剤の全身送達をもたらすことができる。「全身送達」とは、有用な、例えば治療用の、量の薬剤が身体の大部分に送達されることを意味する。脂質ナノ粒子の全身送達は、例えば、静脈内、動脈内、皮下、および腹腔内送達を含めた、当該技術分野で公知の任意の手段によって行うことができる。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子の全身送達は、静脈内送達によるものである。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「局所送達」は、生物内の標的部位への直接的な薬剤の送達を指す。例えば、薬剤は、腫瘍などの疾患部位、炎症部位などの他の標的部位、または肝臓、心臓、膵臓、腎臓などの標的器官への直接注射によって局所的に送達され得る。局所送達はまた、局所適用、または筋肉内、皮下、もしくは皮内注射などの局注技術も含み得る。局所送達は、全身薬理学的効果を妨げない。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「投与方法」は、全身送達および局所送達の両方を含み得る。「全身送達」とは、有用な、例えば治療用の、量の薬剤が身体の大部分に送達されることを意味する。リポソームまたはＬＮＰの全身送達は、例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、皮内、皮下、および腹腔内送達を含む、当該技術分野で公知の任意の手段によって行うことができる。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子の全身送達は、静脈内送達によるものである。本明細書で使用される場合、「局所送達」は、生物内の標的部位への直接的な薬剤の送達を指す。例えば、薬剤は、腫瘍などの疾患部位、炎症部位などの他の標的部位、または肝臓、心臓、膵臓、腎臓などの標的器官への直接注射によって局所的に送達され得る。局所送達はまた、局所適用、または筋肉内、皮下、もしくは皮内注射などの局注技術も含み得る。局所送達は、全身薬理学的効果を妨げない。本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」または「対象のポリペプチド」という用語は、自然に（例えば、単離または精製）または合成的に生成され得るペプチド結合によって典型的には結合されるアミノ酸残基のポリマーを指す。

【００７１】

「核酸」は、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列を定義することを意味する。オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの非限定的な例は、ＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、自己増幅ＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、およびｔＲＮＡである。この用語はまた、ＲＮＡ／ＤＮＡハイブリッドを包含する。ヌクレオチドは、典型的には、ホスホジエステル結合によって核酸中で連結されるが、「核酸」という用語はまた、他のタイプの結合または骨格（例えば、とりわけ、ホスホラミド、ホスホロチオエート、ホスホロジチオ

エート、Ｏ－メチルホスホロアミデート、モルホリノ、ロックド核酸（ＬＮＡ）、グリセロール核酸（ＧＮＡ）、トレオース核酸（ＴＮＡ）、およびペプチド核酸（ＰＮＡ）結合または骨格）を有する核酸類似体も包含する。核酸は、一本鎖、二本鎖であってもよく、または一本鎖配列と二本鎖配列の両方の部分を含有してもよい。核酸は、デオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドの任意の組み合わせ、ならびに例えば、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、ウラシル、および修飾塩基または非標準塩基（例えば、ヒポキサンチン、キサンチン、７－メチルグアニン、５，６－ジヒドロウラシル、５－メチルシトシン、および５ヒドロキシメチルシトシンを含む）を含む塩基の任意の組み合わせを含有し得る。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「ＲＮＡ」は、天然または非天然であり得るリボ核酸を指す。例えば、ＲＮＡは、一つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーなどの修飾および／または非天然の構成要素を含み得る。ＲＮＡは、キャップ構造、鎖終結ヌクレオシド、ステムループ、ポリＡ配列、および／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。ＲＮＡは、対象のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有し得る。例えば、ＲＮＡはメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）であってもよい。特定のポリペプチドをコードするｍＲＮＡの翻訳、例えば、哺乳類細胞内部のｍＲＮＡのインビボ翻訳は、コードされたポリペプチドを産生し得る。ＲＮＡは、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、ｍＲＮＡ、およびそれらの混合物からなる非限定的な群から選択されてもよい。

【００７３】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、例えば１～２４個の炭素原子（C_1－C_{24}アルキル）、４～２０個の炭素原子（C_4－C_{20}アルキル）、６～１６個の炭素原子（C_6－C_{16}アルキル）、６～９個の炭素原子（C_6－C_9アルキル）、１～１５個の炭素原子（C_1－C_{15}アルキル）、１～１２個の炭素原子（C_1－C_{12}アルキル）、１～８個の炭素原子（C_1－C_8アルキル）または１～６個の炭素原子（C_1～C_6アルキル）を有し、かつ単結合によって分子の残り部分に結合される、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシル、エテニル、プロパ－ｌ－エニル、ブタ－１－エニル、ペンタ－ｌ－エニル、ペンタ－１，４－ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。本明細書中に別途記載されない限り、アルキル基は任意選択的に置換される。

【００７４】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子の残り部分をラジカル基に連結し、炭素および水素のみからなり、例えば１～２４個の炭素原子（C_1－C_{24}アルキレン）、１～１５個の炭素原子（C_1－C_{15}アルキレン）、１～１２個の炭素原子（C_1－C_{12}アルキレン）、１～８個の炭素原子（C_1－C_8アルキレン）、１～６個の炭素原子（C_1－C_6アルキレン）、２～４個の炭素原子（C_2－C_4アルキレン）、１～２個の炭素原子（C_1－C_2アルキレン）を有する、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレン、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレン、プロピニレン、ｎ－ブチニレンなどの直鎖または分岐二価炭化水素鎖を指す。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を介して分子の残り部分に結合し、単結合または二重結合を介してラジカル基に結合している。分子の残り部分およびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の一個の炭素または任意の二個の炭素を介してもよい。

【００７５】

「アルケニル」という用語は、一つ以上の二重結合を有する直鎖または分岐鎖炭化水素鎖を指す。別段の示唆がない限り、「アルケニル」は概して、C_2－C_8アルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_4アルケニル、またはC_2－C_3アルケニル）を指す

。典型的なアルケニルの例としては、アリル、プロペニル、２－ブテニル、３－ヘキセニル、および３－オクテニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７６】

「アルキニル」という用語は、２～８個の炭素原子を含有し、一つ以上の三重結合を有することを特徴とする、直鎖または分岐鎖炭化水素鎖を指す。別段の示唆がない限り、「アルキニル」は概して、C_2－C_8アルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル、C_2－C_4アルキニル、またはC_2－C_3アルキニル）を指す。典型的なアルキニルの一部の例は、エチニル、２－プロピニル、および３－メチルブチニル、ならびにプロパルギルである。sp^2およびsp^3炭素は、任意選択的に、それぞれアルケニル基およびアルキニル基の結合点として機能し得る。

【００７７】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキル」または「シクリル」という用語は、３～１２個の炭素、例えば、３～８個の炭素、および例えば、３～６個の炭素を有する、飽和および部分不飽和であるが、芳香族ではない環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基はさらに、任意選択的に置換されていてもよい。シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

「ヘテロアリール」または「ヘテロア」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環の場合は１～９個のヘテロ原子を有する芳香族５～８員単環式、８～１２員二環式、または１１～１４員三環式環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳ（例えば、炭素原子および、単環式、二環式、または三環式の場合はＮ、Ｏ、またはＳの１～３個、１～６個、または１～９個のヘテロ原子）から選択され、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基で置換されてもよい。この用語はまた、ヘテロ芳香族環が一つ以上のアリール環、シクロアルキル環、またはヘテロシクリル環に融合される基を含み、ラジカルまたは結合点はヘテロ芳香族環上にある。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンなどが挙げられる。

【００７９】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、「複素環ラジカル」、または「複素環」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、５～８員単環式、８～１２員二環式、または１１～１４員三環式環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳ（例えば、炭素原子およびＮ、Ｏ、またはＳの１～３、１～６、またはＮの１～９個のヘテロ原子、それぞれ単環式、二環式、または三環式の場合）から選択され、各環の０、１、２または３個の原子は、置換基によって置換されてもよい。本明細書で使用される場合、それは概して、非芳香族環または芳香族環の両方を含み得る（例えば、ヘテロアリールによって一般的にカバーされる）。この用語はまた、複素環が一つ以上のアリール環、シクロアルキル環、またはヘテロシクリル環に縮合している基を含む。複素環の環原子に関連して使用される場合、「窒素」という用語は置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の環において、窒

素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルと同様）、ＮＨ（ピロリジニルと同様）、または＋ＮＲ（Ｎ－置換ピロリジニルと同様）であってもよい。

【００８０】

ヘテロシクリル基の例としては、トリゾリル、テトラゾリル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、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、オキサゾリジニル、キヌクリジニルなどが挙げられる。

【００８１】

ヘテロシクリル基の例としてはまた、ピロリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、チオフェニルまたはチエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンなどの典型的なヘテロアリール基が挙げられる。

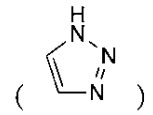
【００８２】

アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルの二価ラジカルは、それぞれアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルラジカルから水素原子を除去することによって（またはそれぞれアルカン、アルケン、アレーン、ヘテロアレン、シクロアルカン、または複素環から二つの水素原子を除去することによって）形成される。

【００８３】

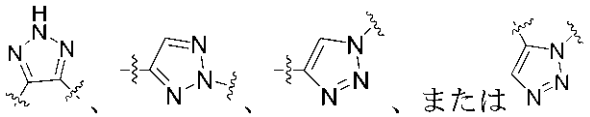
例えば、「二価複素環」または「二価複素環」という用語は、複素環の二価形態、すなわち、複素環ラジカルから水素原子を除去することによって（または複素環から二つの水素原子を除去することによって）形成される二価または二価ラジカルを指す。例えば、複素環の二価または二価形態は、複素環の二つの異なる原子の各々から水素原子を除去することによって形成される。一例として、１，２，３，トリアゾール

【化２０】



の二価または二価形態は、トリアゾール環の二つの異なる原子（炭素原子または窒素原子から）のそれぞれから水素原子を除去することによって形成され、

【化２１】



の構造を有し得る。

【００８４】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカルを指す。

【００８５】

「アミノアルキル」という用語は、アミノで置換されたアルキルを指す。「アルキルア

ミノ」という用語は、アルキルで置換されたアミノを指す。

【００８６】

「アミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－アミノラジカルを指す。

【００８７】

本明細書で使用される「置換」という用語は、任意の上記の基（例えば、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、アミノ、アミノカルボニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール）を意味し、ここで、一つ以上の水素原子は、以下に限定されないが、Ｆ、ＣＩ、Ｂｒ、またはＩなどのハロゲン原子；オキソ基（＝Ｏ）；ヒドロキシル基（－ＯＨ）；アルコキシ、アルコキシアルキル、アラルコキシ、C_1－C_{12}アルキル基などのアルキル；シクロアルキル基；アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アリールオキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アラルコキシカルボニル、スルホニル、アルキルアミノラクタム、アルキルアミノヘテロアリール、アルキルアミノヘテロシル、およびアミノスルホンアミドなどの非水素原子への結合で置換されている。例示的な置換基はまた、－（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ；－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）Ｒ；－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ；－ＯＲ；－Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ；－Ｓ－ＳＲ；－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ；－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ；－ＮＲＲ’；－Ｒ’Ｃ（＝Ｏ）Ｒ；－Ｃ（＝Ｏ）ＲＲ’；－ＲＣ（＝Ｏ）Ｒ’Ｒ”；－ＯＣ（＝Ｏ）ＲＲ’；－ＲＣ（＝Ｏ）ＯＲ’；－Ｒ’Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ”Ｒ；－Ｒ’Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ；および－Ｓ（Ｏ）$_x$ＲＲ’であり、Ｒ、Ｒ’、およびＲ”は、各出現において、独立して、Ｈ、C_1－C_{15}アルキルもしくはシクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意選択的に置換され得るヘテロアリールであり、ｘは、０、１、または２である。一部の実施形態では、置換基は、C_1－C_{12}アルキル基である。一部の実施形態では、置換基は、シクロアルキル基である。一部の実施形態では、置換基は、フルオロなどのハロ基である。一部の実施形態では、置換基は、オキソ基である。一部の実施形態では、置換基は、ヒドロキシル基である。一部の実施形態では、置換基は、ヒドロキシアルキレン基（－Ｒ－ＯＨ）である。一部の実施形態では、置換基は、アルコキシ基（－ＯＲ）である。一部の実施形態では、置換基は、カルボキシル基である。一部の実施形態では、置換基は、アミノ基（－ＮＲＲ’）である。好適な置換基はまた、飽和炭素原子上に二価置換基を含み、限定されるものではないが、以下を含む：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ*２、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ*、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ*、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ*、＝ＮＲ*、＝ＮＯＲ*、－Ｏ（Ｃ（Ｒ*２））２－３Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ*２））２－３Ｓ－、式中、Ｒ*の各独立した発生は、水素、置換もしくは非置換Ｃ１－６アルキル、または非置換５～６員の飽和もしくは部分不飽和環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有するアリール環から選択される。

【００８８】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素の任意のラジカルを指す。

【００８９】

「任意選択の」または「任意選択的に」（例えば、任意選択的に置換される）とは、その後に説明される状況の事象が発生し得る、または発生しないことがあり、説明は、当該事象または状況が発生する事例および発生しない事例を含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換されるアルキル」は、アルキルラジカルが置換されていても置換されていなくてもよく、説明が、置換されているアルキルラジカルおよび置換基を有さないアルキルラジカルの両方を含むことを意味する。

【００９０】
本開示はまた、一つ以上の原子を異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換えることによって同位体で標識した、本明細書で特定される全ての式の薬学的に許容される化合物を包含することも意図する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、および^{125}Ｉが挙げられる。これらの同位体標識化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、または薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性の決定または測定を助ける上で有用であり得る。構造（Ｉ）、（ＩＡ）または（ＩＢ）の特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および／または基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、^{3}Ｈ、および炭素－１４、すなわち、^{14}Ｃは、組み込みの容易さおよび迅速な検出手段の観点から、この目的のために有用であり得る。
【００９１】
重水素、すなわち、^{2}Ｈなどの重同位体による置換は、より高い代謝的安定性から生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または投薬要件の減少をもたらし得、したがって、状況によっては有用であり得る。
【００９２】
^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏおよび^{13}Ｎなどの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出トポグラフィー（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。式（Ｉ）の同位体標識化合物は、概して、当業者に公知の従来の技術によって、または先に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用した、以下に記載される調製例および実施例に記載されるものと同様の方法によって調製することができる。
【００９３】
本開示はまた、開示される化合物のインビボ代謝産物を包含することも意図する。そのような産物は、例えば、主に酵素過程に起因する、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。したがって、本開示の実施形態は、本開示のイオン化脂質を、哺乳動物に、その代謝産物を得るのに十分な期間にわたって投与することを含むプロセスによって生成される化合物を含む。そのような産物は、典型的には、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物またはヒトに、本開示の放射性標識化合物を検出可能な用量で投与し、代謝が発生するのに十分な時間をかけ、その変換産物を尿、血液、または他の生物学的試料から単離することによって特定される。
【００９４】
「薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤」としては、限定されないが、任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動化剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味強化剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられ、これらは、ヒトまたは家畜での使用に許容可能であることが米国食品医薬品局によって承認されている。
【００９５】
「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。
【００９６】
「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩であって、生物学的にも別法でも望ましくないものではなく、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、およびこれらに限定されないが、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、２－オキソ－グ

ルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ｌ－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの有機酸で形成される塩を指す。

【００９７】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩であって、生物学的にも別法でも望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への添加から調製される。無機塩基に由来する塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限定されない。無機塩の非限定的な例は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。有機塩基に由来する塩としては、第一級、第二級、および第三級アミン、天然の置換アミンを含めた置換アミン、環状アミンおよび塩基イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂の塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基の非限定的な例は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【００９８】

本明細書で開示されるイオン化脂質の結晶化は、溶媒和物を生成し得る。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、一つ以上の溶媒分子を有する本開示のイオン化脂質の一つ以上の分子を含む凝集体を指す。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物であってもよい。あるいは、溶媒は、有機溶媒であってもよい。したがって、本開示の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和物形態として存在し得る。本開示の化合物の溶媒和物は、真溶媒和物であってもよく、一方で、他の場合には、本開示の化合物は、単に偶発性の水を保持するか、または水と何らかの偶発性溶媒との混合物であってもよい。

【００９９】

「医薬組成物」は、本開示のイオン化脂質、および哺乳動物、例えばヒトへの生物学的活性のある化合物の送達に当該技術分野で一般的に認められている媒体を含み得る組成物を指す。かかる媒体は、その薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む。

【０１００】

「有効量」または「治療有効量」とは、ヒトなどの哺乳動物に投与されたときに、ヒトなどの哺乳動物において治療を行うのに十分な、本開示のイオン化脂質の量を指す。「治療有効量」を構成する本開示の脂質ナノ粒子の量は、化合物、病態およびその重症度、投与方法、ならびに治療される哺乳動物の年齢に応じて変化するが、当業者が自身の独自の知識および本開示を考慮して定期的に決定することができる。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」は、目的の疾患または病態を有するヒトなどの哺乳動物における目的の疾患または病態の治療を含み、

（ｉ）特に、かかる哺乳動物が病態になる素因があるが、まだその病態を有するとは診断されていない場合、哺乳動物における疾患もしくは病態の発病を防止すること、

（ｉｉ）疾患もしくは病態を阻止すること、すなわち、その発病を停止させること、
（ｉｉｉ）疾患もしくは病態を軽減すること、すなわち、疾患もしくは病態の退縮を引き起こすこと、または
（ｉｖ）疾患もしくは病態から生じる症状を軽減すること、すなわち、基礎疾患もしくは病態に対処することなく痛みを軽減することを含む。本明細書で使用される場合、「疾患」および「病態」という用語は、区別なく使用してもよく、または特定の病もしくは病態が既知の原因物質を有していない場合（その結果、病因は依然と解明されていない）があり、したがって、疾患としてはまだ認識されていないが、望ましくない病態もしくは症候群としてのみ認識されており、ある程度の特異的な一連の症状が医師によって特定されているという点で異なり得る。

【０１０２】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、一つ以上の立体中心を含有してもよく、したがって、絶対立体化学の観点から、アミノ酸の（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－として、または（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体形態を生じさせ得る。本開示は、全てのそのような可能な異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学的に活性な（＋）および（－）、（Ｒ）および（Ｓ）、または（Ｄ）および（Ｌ）異性体は、キラル合成もしくはキラル試薬を使用して調製され得る、または従来の技術、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用して分解することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用したラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分解が挙げられる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、別途指定されない限り、化合物がＥおよびＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型が含まれることも意図される。

【０１０３】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合される同じ原子で構成されるが、互換性がない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を企図し、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である二つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【０１０４】

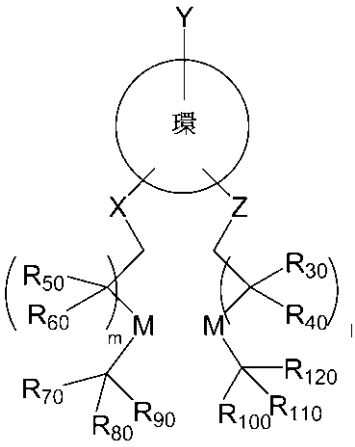
以下の説明において、本開示の様々な実施形態の完全な理解を与えるために、特定の具体的な詳細を記載する。しかしながら、当業者であれば、本開示がこれらの詳細なしに実施され得ることを理解するであろう。

【０１０５】

イオン化脂質化合物

本発明の一態様は、式（Ｉ）：

【化２２】



（Ｉ）、

の化合物、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体に関し、式中、

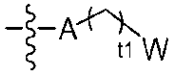
【化２３】



は、環状または複素環部分であり、

Ｙは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または

【化２４】



であり、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、

ＸおよびＺは各々独立して、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、

ｌおよびｍは各々、１～１０の整数であり、

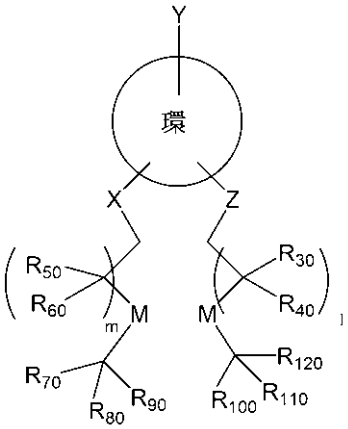
ｔ１は、０～１０の整数であり、ならびに

Ｗは、ヒドロキシル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アミノカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロシリルもしくはヘテロアリールである。

【０１０６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）：

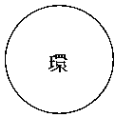
【化２５】



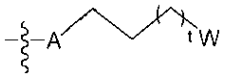
（Ｉ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体が、開示され、式中、

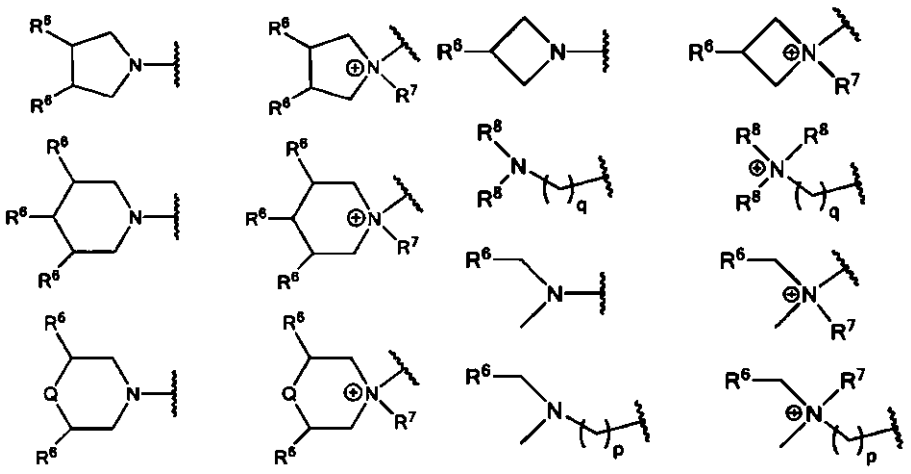
【化２６】



は、環状または複素環部分であり、
Ｙは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、または
【化２７】



であり、
Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－Ｓ－であり、
ＸおよびＺは各々独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－；－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、
各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、
各Ｍは独立して、生分解性部分であり、
Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルもしくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、
ｌおよびｍは各々、１～１０の整数であり、
ｔは、０、１、２、または３であり、ならびに
Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、
【化２８】



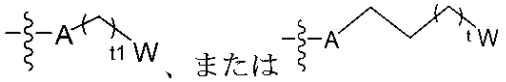
式中
Ｑは、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、
Ｒ^{6} は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、またはチオールアルキルであり、
各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は環を形成してもよく、
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

ｐは、０、１、２、３、４、または５である。

【０１０７】

一部の実施形態では、本明細書に記載の式のいずれかにおいて、Ｙは、ヒドロキシル、

【化２９】



である。

【０１０８】

一部の実施形態では、R_{70}およびR_{80}は各々、Ｈであり、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。

【０１０９】

一部の実施形態では、R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。

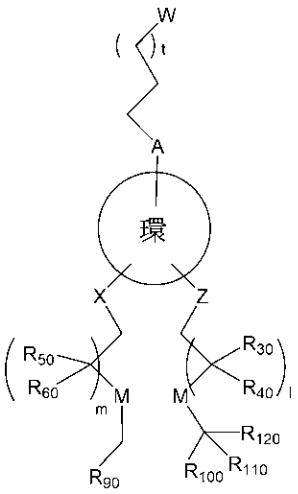
【０１１０】

一部の実施形態では、R_{100}は、Ｈであり、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。

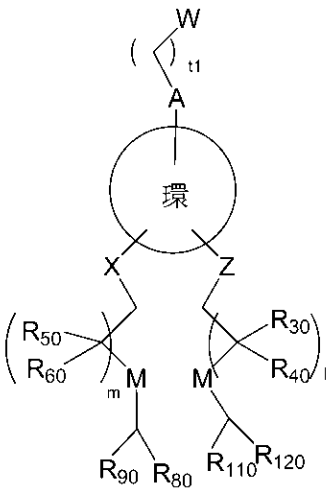
【０１１１】

一部の実施形態では、式（ＩＡ－１）または（ＩＡ－２）：

【化３０】



（ＩＡ－１）または



（ＩＡ－２）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、または前述のいずれかの立体異性体が開示され、式中、

【化３１】



は、環状または複素環部分であり、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、または二価複素環であり、

Ｘは、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

Ｚは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニルであり、

Ｒ$_{90}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、

ｔは、０、１、２、または３であり、

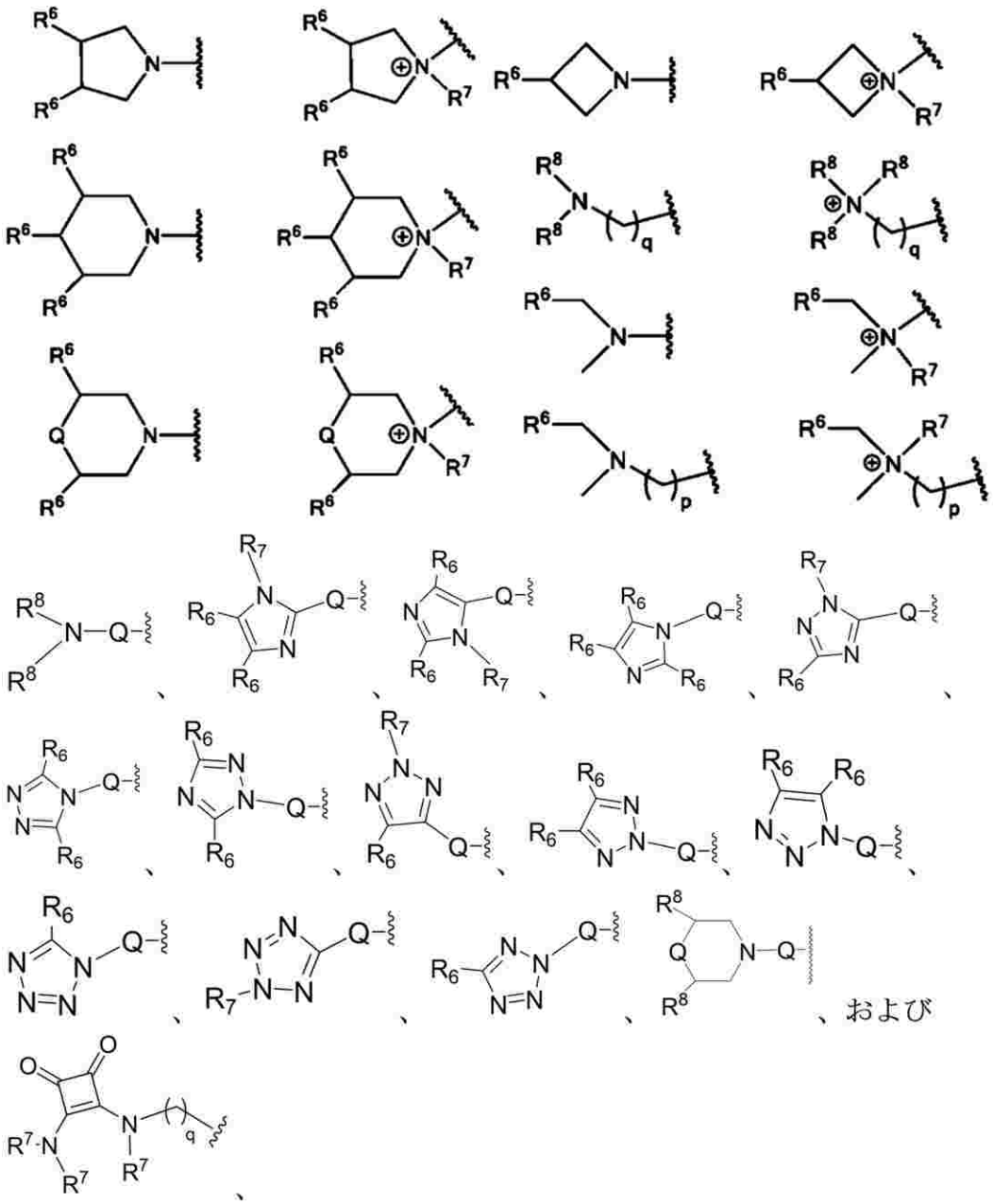
ｔ１は、０～１０の整数であり、

ｌは、１～１０の整数であり、

ｍは、１～１０の整数であり、ならびに

Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化３２】



式中

各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、

各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に環を形成してもよく、

各ｑは独立して、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

各ｐは独立して、０、１、２、３、４、または５である。

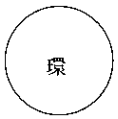
【０１１２】

式（Ｉ）および（ＩＡ－１）および（ＩＡ－２）における様々な変数に関する実施形態を、以下で更に考察する。

【０１１３】

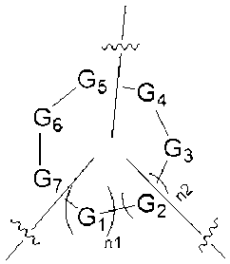
一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、

【化３３】



は、式

【化３４】



の構造を有し、式中、

G_1、G_2、G_3、G_4、G_5、およびG_6は各々独立して、Ｃ（Ｒ’）（Ｒ’’）、Ｏ、またはＮであり、但し、G_1－G_6の二つ以下はＯまたはＮである、

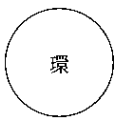
Ｒ’およびＲ’’は各々独立して、存在しない、Ｈ、アルキルであるか、または二つの隣接するＧからの二つのＲ’は共に、第二の５～７員の環状環もしくは複素環を形成し、ならびに

n_1およびn_2は各々独立して、０または１である。

【０１１４】

一部の実施形態では、本明細書に記載の式のいずれかにおいて、

【化３５】

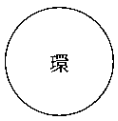


は、
ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、シクロヘキサン、シクロペンタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、およびジオキサンから選択される。

【０１１５】

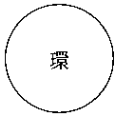
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、

【化３６】



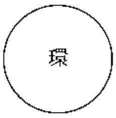
は、５～７員の単環式環である。一部の実施形態では、

【化３７】



は、５～７員の単環式シクロアルカン環である。一部の実施形態では、

【化３８】

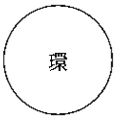


は、５～７員の単環式複素環である。

【０１１６】

本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、

【化３９】

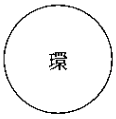


は、二環式または三環式環であり、すなわち縮合環などの二つ以上の環を含有する。

【０１１７】

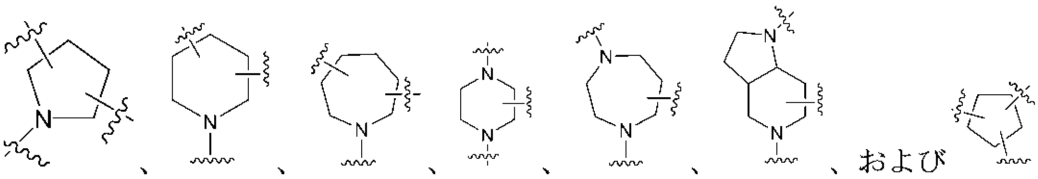
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、

【化４０】



は、

【化４１】

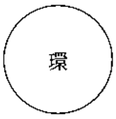


からなる群から選択される。

【０１１８】

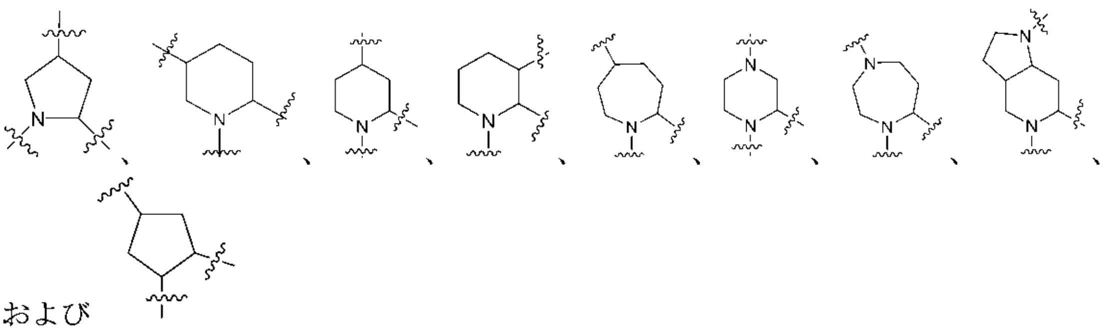
一部の実施形態では、

【化４２】



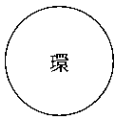
は、

【化４３】

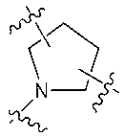


からなる群から選択される。

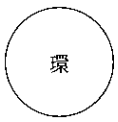
【０１１９】
一部の実施形態では、
【化４４】



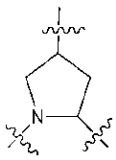
は、
【化４５】



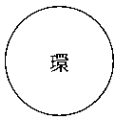
の構造を有する。一実施形態では、
【化４６】



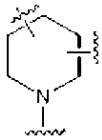
は、
【化４７】



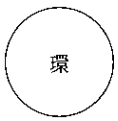
の構造を有する。
【０１２０】
一部の実施形態では、
【化４８】



は、
【化４９】

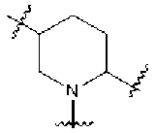


の構造を有する。一実施形態では、
【化５０】



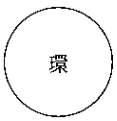
は、

【化５１】



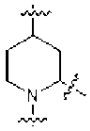
の構造を有する。一実施形態では、

【化５２】



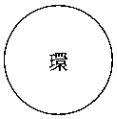
は、

【化５３】



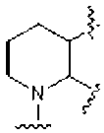
の構造を有する。一実施形態では、

【化５４】



は、

【化５５】

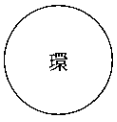


の構造を有する。

【０１２１】

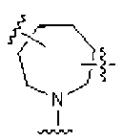
一部の実施形態では、

【化５６】



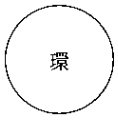
は、

【化５７】



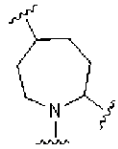
の構造を有する。一実施形態では、

【化５８】



は、

【化５９】

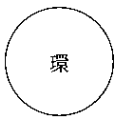


の構造を有する。

【０１２２】

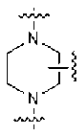
一部の実施形態では、

【化６０】



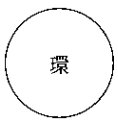
は、

【化６１】



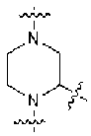
の構造を有する。一実施形態では、

【化６２】



は、

【化６３】

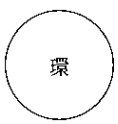


の構造を有する。

【０１２３】

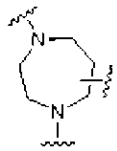
一部の実施形態では、

【化６４】



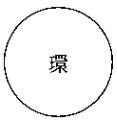
は、

【化６５】



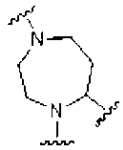
の構造を有する。一実施形態では、

【化６６】



は、

【化６７】

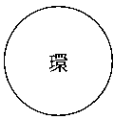


の構造を有する。

【０１２４】

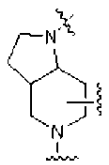
一部の実施形態では、

【化６８】



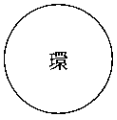
は、

【化６９】



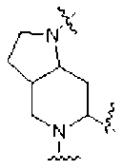
の構造を有する。一実施形態では、

【化７０】



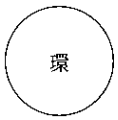
は、

【化７１】



の構造を有する。

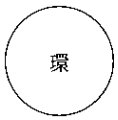
【０１２５】
一部の実施形態では、
【化７２】



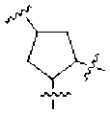
は、
【化７３】



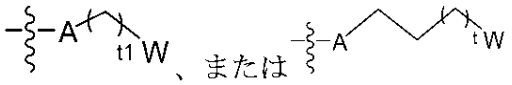
の構造を有する。一実施形態では、
【化７４】



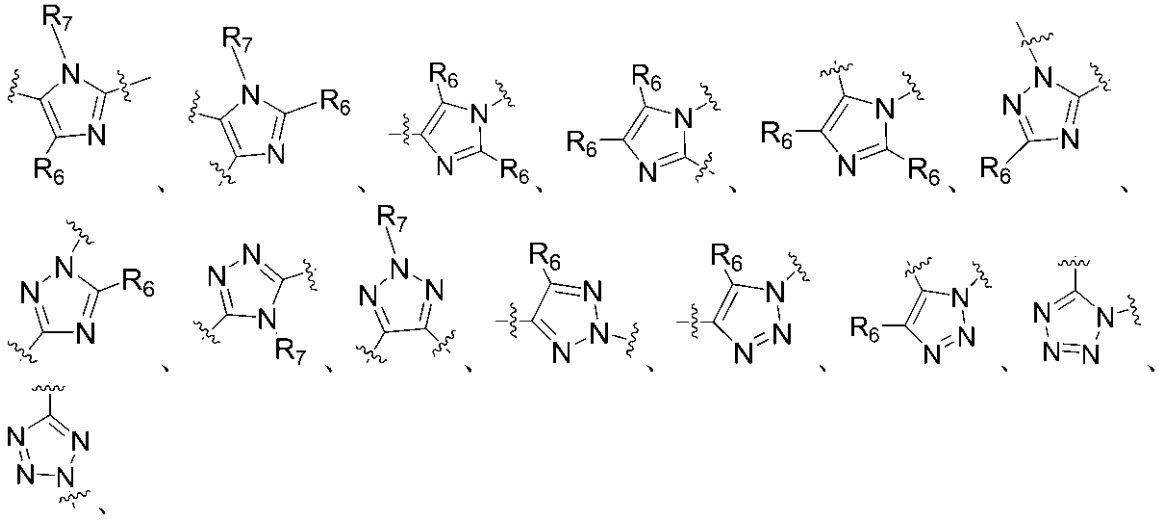
は、
【化７５】



の構造を有する。
【０１２６】
一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｙ、
【化７６】



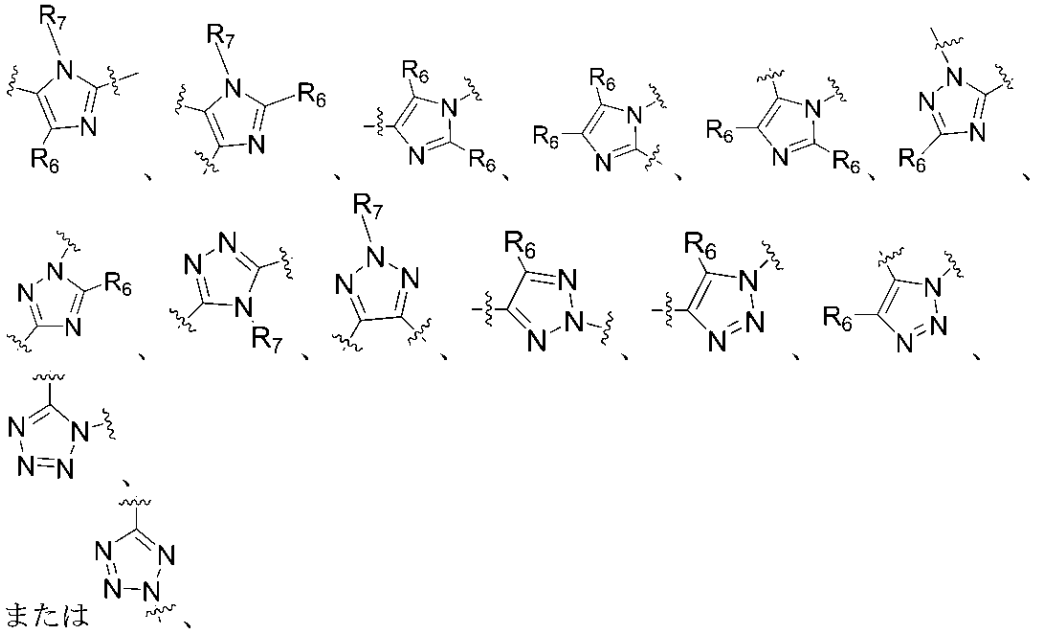
について、Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、
【化７７】



－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、式中、Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、

ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、チオールアルキル、または$N^+(R^7)_3$－アルキレン－Ｑ－であり、およびR^7は、ＨまたはC_1－C_3アルキルである。一実施形態では、Ａは、存在しない。一実施形態では、Ａは、－Ｏ－である。一実施形態では、Ａは、－Ｎ（R^7）－であり、R^7は、ＨまたはC_1－C_3アルキルである。一実施形態では、Ａは、－ＯＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。一実施形態では、Ａは、

【化７８】



または、

である。

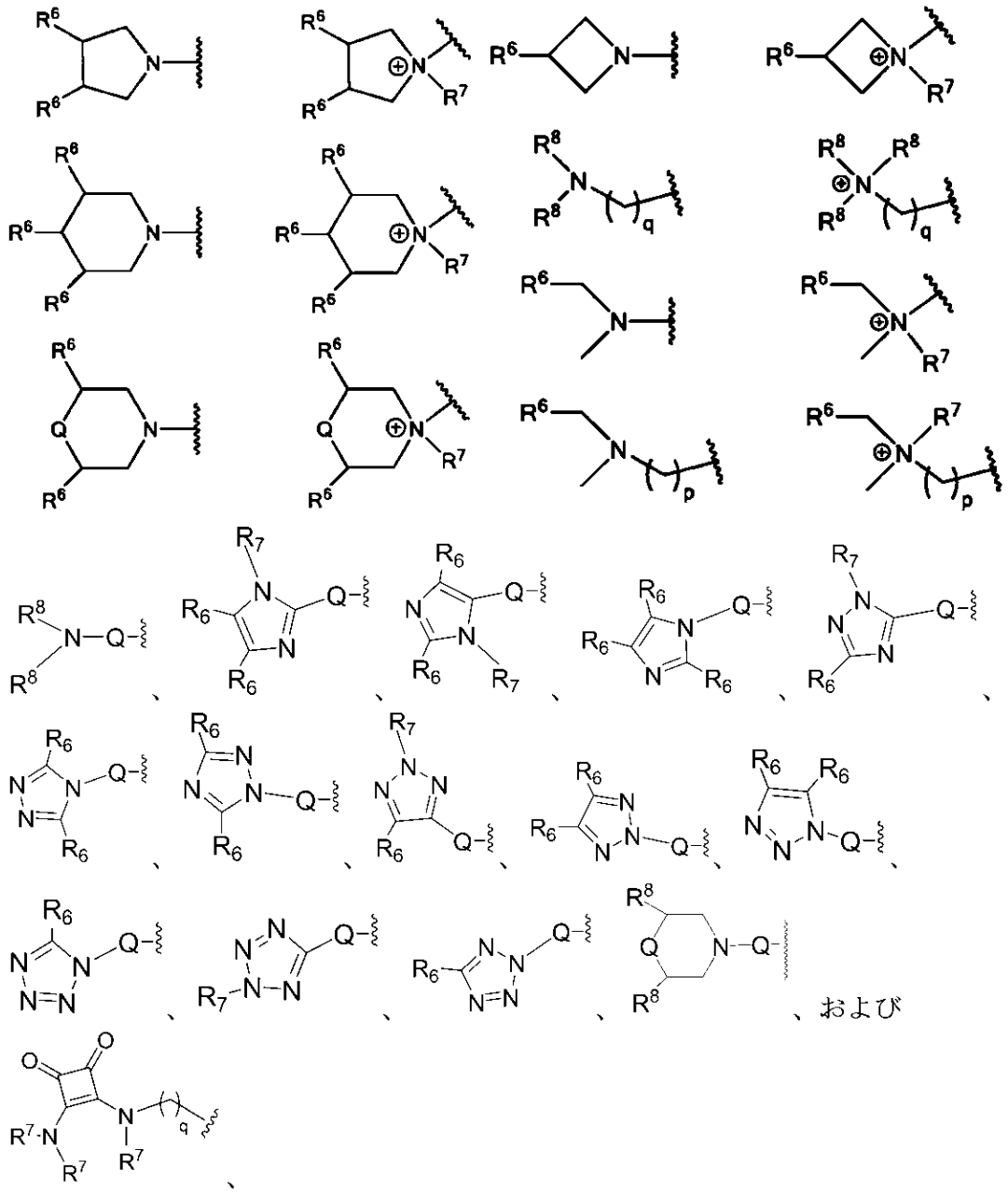
【０１２７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、ｔ１は、０、１、２、３、または４であり、ｔは、０、１、または２である。

【０１２８】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化７９】



式中、

各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、

各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に環を形成してもよく、

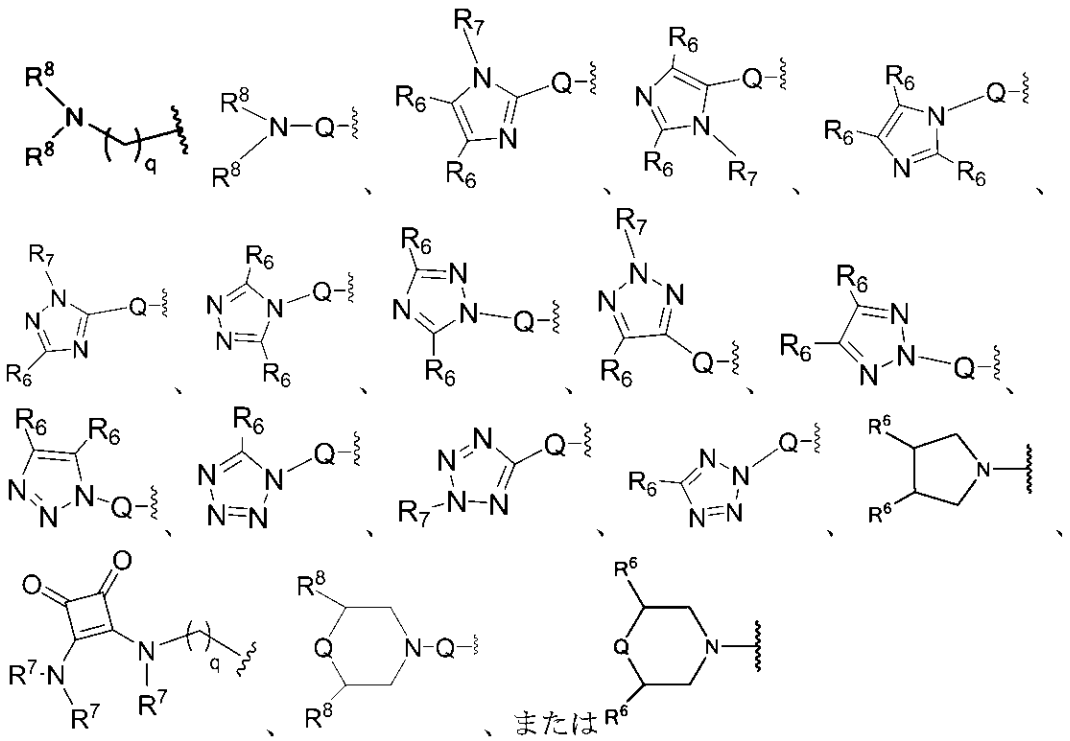
各ｑは独立して、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

各ｐは独立して、０、１、２、３、４、または５である。

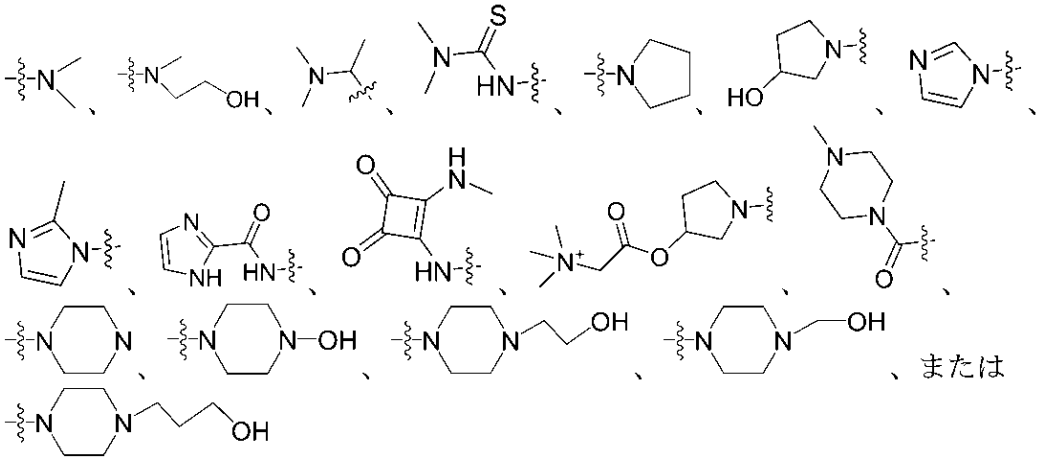
【０１２９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｗは、ＯＨ、

【化８０】

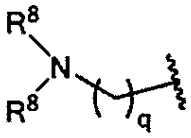


であり、
式中、
ｑは、０であり、
各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、もしくはヒドロキシアルキルであり、または二つのＲ^{8}は、窒素原子と共に一つ以上のアルキル基で任意選択的に置換される５員環を形成し、
各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－Ｑ－アルキレン－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$であり、
各Ｑは独立して、存在しない、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、ならびに
各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、またはヒドロキシアルキルである。
【０１３０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｗは、ＯＨ、
【化８１】



である。

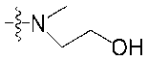
【０１３１】
一部の実施形態では、Ｗは、ＯＨである。
【０１３２】
一部の実施形態では、Ｗは、
【化８２】



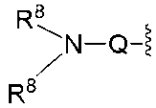
であり、式中、ｑは０であり、各Ｒ^{8}は独立してＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、またはヒドロキシアルキルである。一実施形態では、Ｗは、
【化８３】



である。一実施形態では、Ｗは、
【化８４】



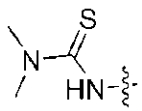
である。
【０１３３】
一部の実施形態では、Ｗは、
【化８５】



であり、式中、各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、またはヒドロキシアルキルであり、Ｑは、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、またはヒドロキシアルキルである。一実施形態では、Ｗは、
【化８６】

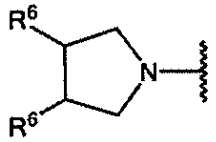


である。一実施形態では、Ｗは、
【化８７】



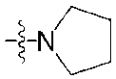
である。
【０１３４】
一部の実施形態では、Ｗは、

【化８８】



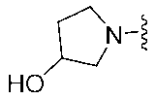
であり、式中、各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、または－Ｑ－アルキレン－Ｎ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$である。一実施形態では、Ｗは、

【化８９】



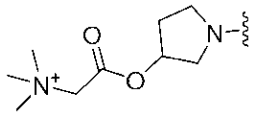
である。一実施形態では、Ｗは、

【化９０】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化９１】

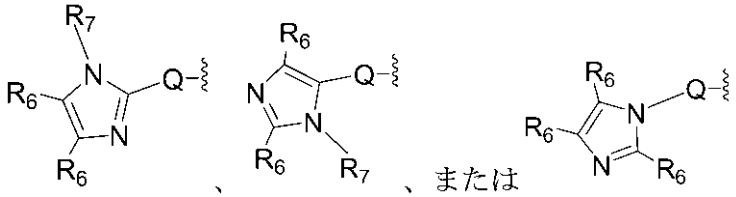


である。

【０１３５】

一部の実施形態では、Ｗは、

【化９２】

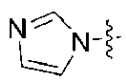


、

、

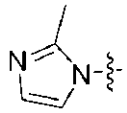
であり、式中、各Ｑは独立して、存在しない、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである。一実施形態では、Ｗは、

【化９３】



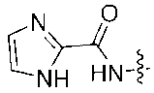
である。一実施形態では、Ｗは、

【化９４】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化９５】

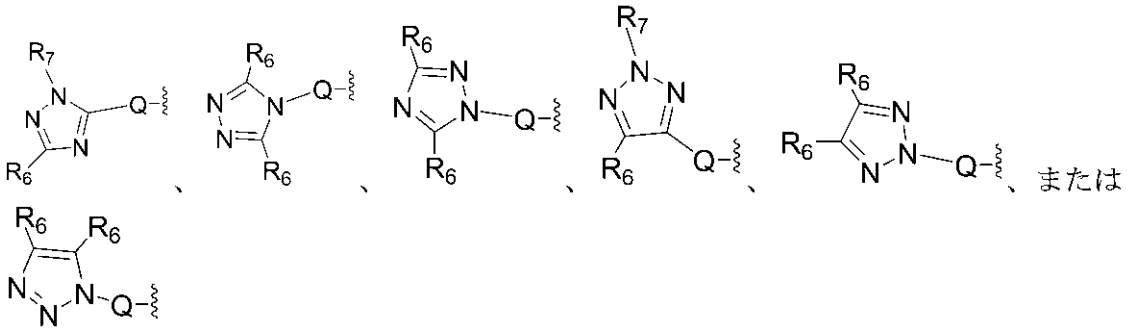


である。

【０１３６】

一部の実施形態では、Ｗは、

【化９６】

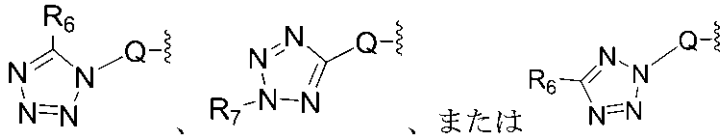


であり、式中、各Ｑは独立して、存在しない、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである。

【０１３７】

一部の実施形態では、Ｗは、

【化９７】

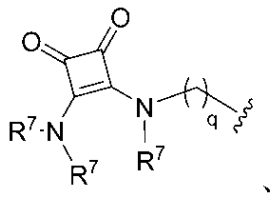


であり、式中、各Ｑは独立して、存在しない、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、各Ｒ^{6}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、チオール、チオールアルキル、またはＮ$^{+}$（Ｒ^{7}）$_{3}$－アルキレン－Ｑ－であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである。

【０１３８】

一部の実施形態では、

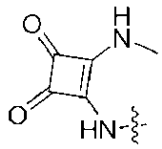
【化９８】



、

式中、ｑは、０または１であり、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。一実施形態では、Ｗは、

【化９９】

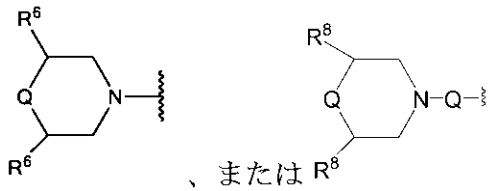


である。

【０１３９】

一部の実施形態では、Ｗは、

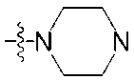
【化１００】



、または

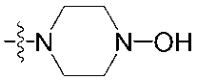
であり、式中、各Ｑは独立して、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｒ^{7}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、各Ｒ^{6}は独立して、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり、各Ｑは独立して、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、およびＲ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、またはヒドロキシアルキルである。一実施形態では、Ｗは、

【化１０１】



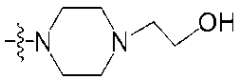
である。一実施形態では、Ｗは

【化１０２】



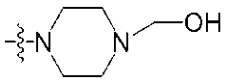
であり、一実施形態では、Ｗは

【化１０３】



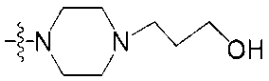
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１０４】



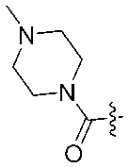
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１０５】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化１０６】

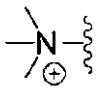


である。

【０１４０】

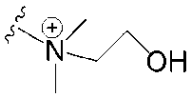
一実施形態では、Ｗは、

【化１０７】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化１０８】

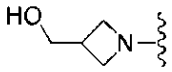


である。

【０１４１】

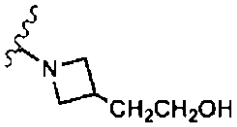
一実施形態では、Ｗは、

【化１０９】



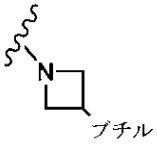
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１０】



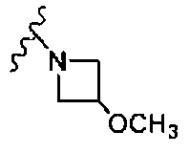
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１１】



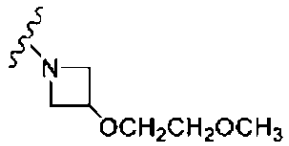
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１２】



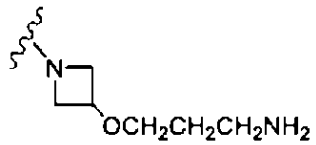
であり、一実施形態では、Ｗは

【化１１３】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１４】

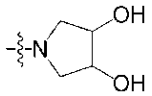


である。

【０１４２】

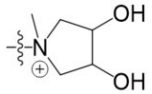
一実施形態では、Ｗは、

【化１１５】



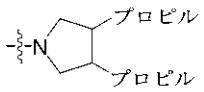
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１６】



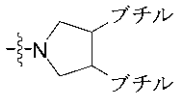
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１７】



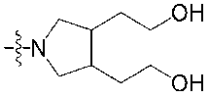
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１８】



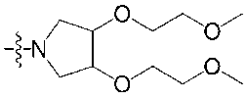
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１１９】



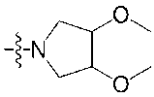
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１２０】



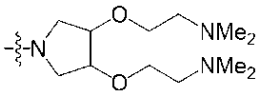
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１２１】



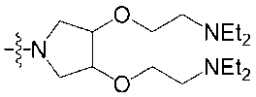
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１２２】



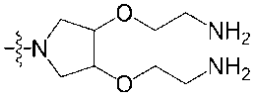
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１２３】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化１２４】

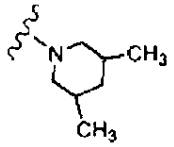


である。

【０１４３】

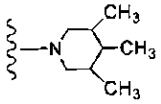
一実施形態では、Ｗは、

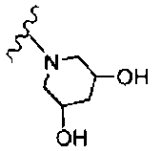
【化１２５】

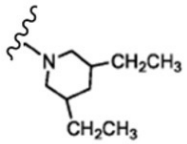


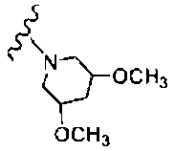
である。一実施形態では、Ｗは、

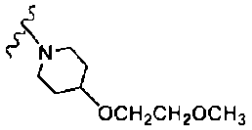
【化１２６】

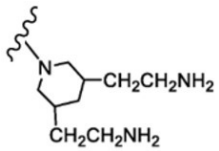


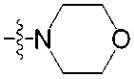
である。一実施形態では、Ｗは、
【化１２７】


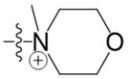
である。一実施形態では、Ｗは、
【化１２８】


である。一実施形態では、Ｗは、
【化１２９】


である。一実施形態では、Ｗは、
【化１３０】


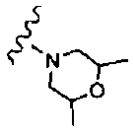
である。一実施形態では、Ｗは、
【化１３１】


である。
【０１４４】
一実施形態では、Ｗは、
【化１３２】


である。一実施形態では、Ｗは、
【化１３３】


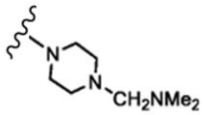
である。一実施形態では、Ｗは、

【化１３４】



である。一実施形態では、Ｗは、

【化１３５】

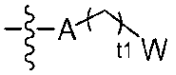


である。

【０１４５】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｙまたは

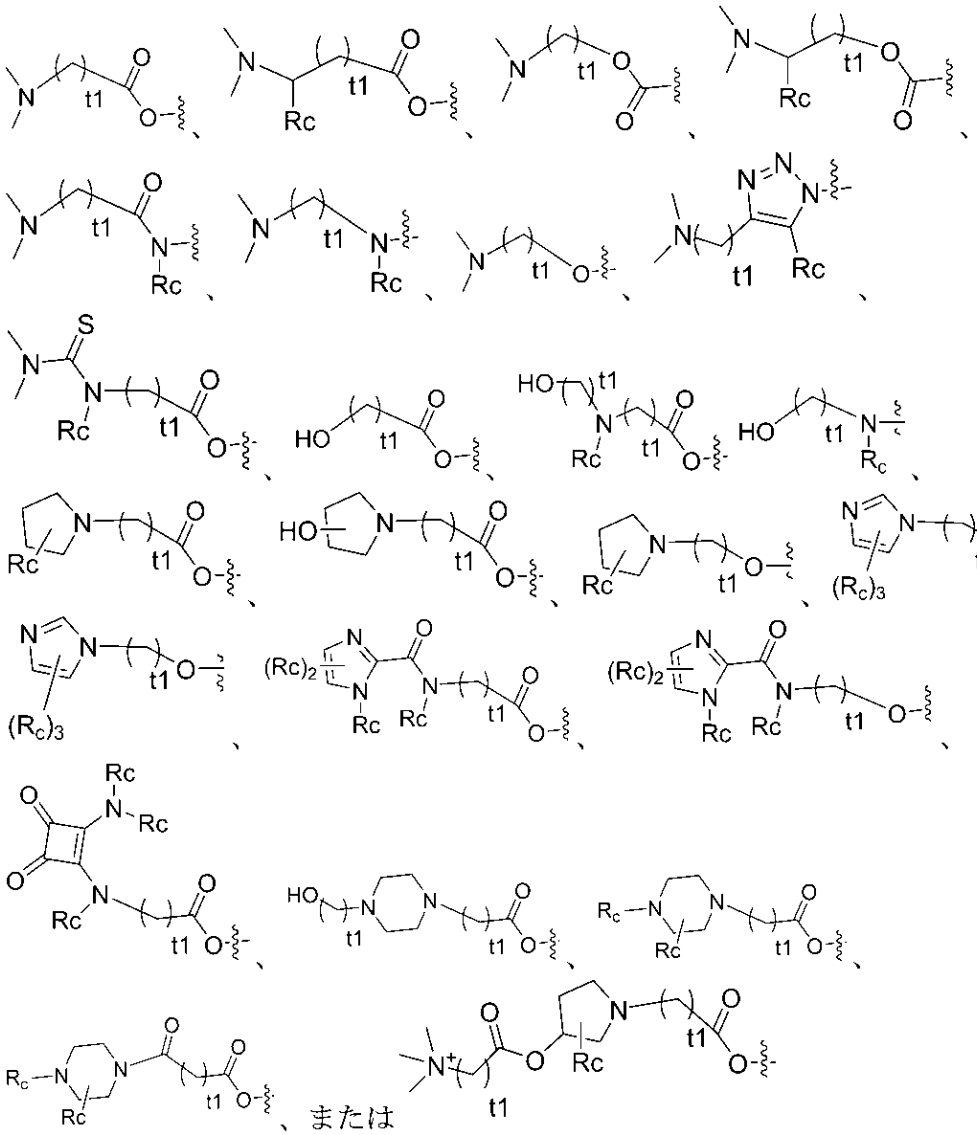
【化１３６】



は、

ＯＨ、

【化１３７】

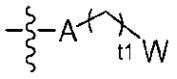


であり、式中、各Ｒᶜは独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり、各ｔ１は独立して、１、２、３、または４である。

【０１４６】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｙまたは

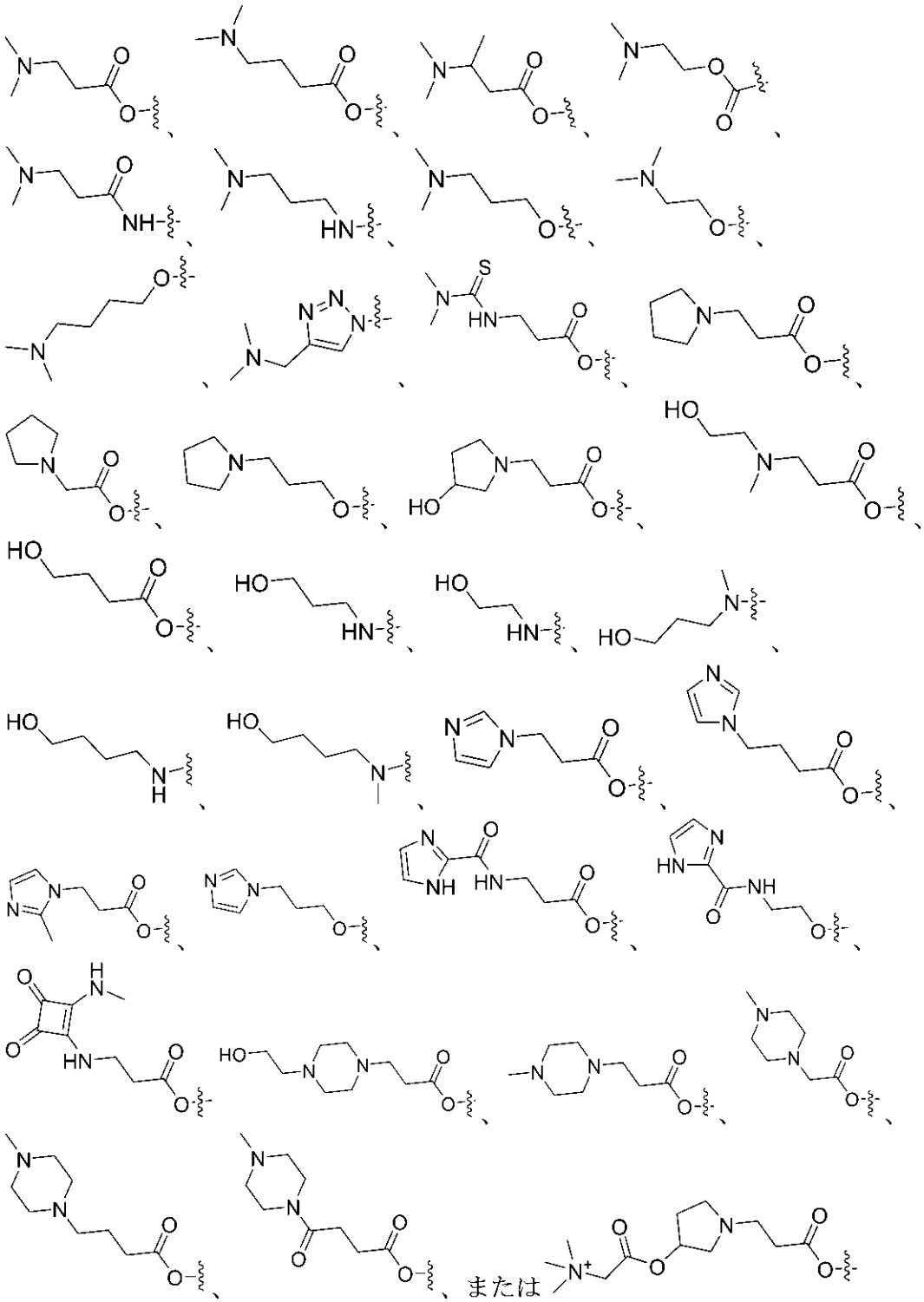
【化１３８】



は、

ＯＨ、

【化１３９】



である。

【０１４７】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｘは、存在しないか、－Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１４８】

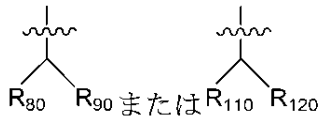
一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、Ｚは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－である。

【０１４９】

一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、R_{30}、R_{40}、Ｒ

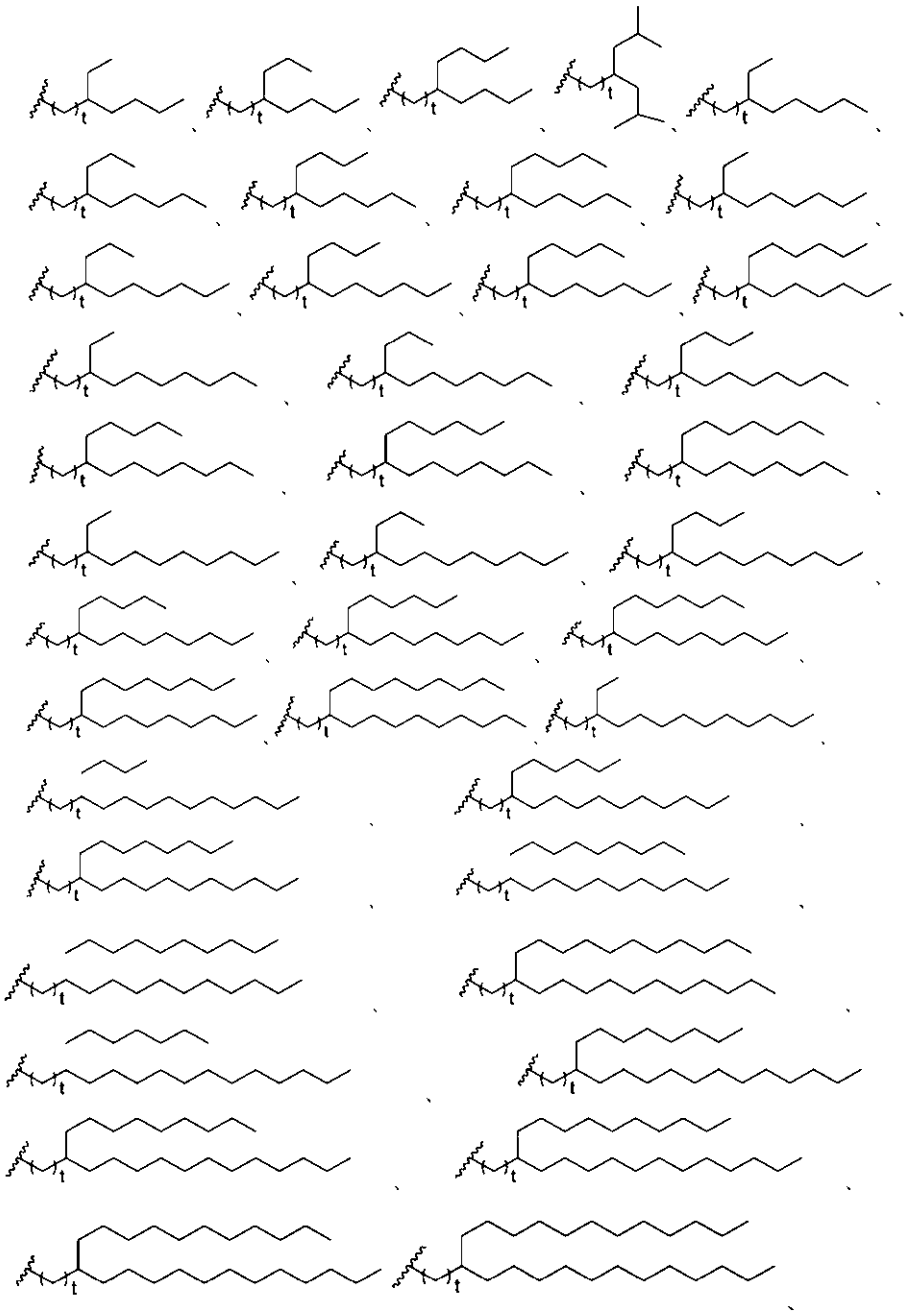
$_{50}$、およびR_{60}は各々、ＨまたはC_1－C_4分岐アルキルまたは非分岐アルキルである。
【０１５０】
一部の実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかにおいて、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、Ｈである。
【０１５１】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、R_{70}およびR_{80}は各々、Ｈであり、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニル、シクロアルキルもしくは置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。
【０１５２】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、Ｈ、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであるが、R_{80}およびR_{90}のうちの少なくとも一つは、Ｈではない。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、Ｈ、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、またはC_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_8分岐もしくは非分岐アルキルである。
【０１５３】
本明細書に記載される式のいずれかでは、一部の実施形態では、R_{100}は、Ｈであり、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、Ｈ、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであるが、R_{110}およびR_{120}のうちの少なくとも一つは、Ｈではない。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキル、またはC_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{15}分岐もしくは非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_8分岐もしくは非分岐アルキルである。
【０１５４】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、ｌは、３～１０、３～７、または４～７である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｌは、３、４、５、６、または７である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、または７である。
【０１５５】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、ｍは、４～１０、５～８、１～７、３～７、または１～５である。一部の実施形態では、ｍは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｍは、１、２、３、４、または５である。一部の実施形態では、ｍは、３、４、または５である。一部の実施形態では、ｍは、５、６、７、または８である。
【０１５６】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、R_{70}は、Ｈである。一部の実施形態では、R_{100}は、Ｈである。
【０１５７】
本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、

【化１４０】



は独立して、以下から選択される、

【化１４１】



式中、ｔは、０、１、２、３、４、または５である。

【０１５８】

本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ$_{13}$）－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－、または－Ｃ（Ｏ－Ｒ$_{13}$）－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{r}$-であり、式中、各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、Ｒ

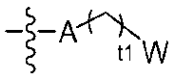
$_{13}$は、分岐または非分岐C_3－C_{10}アルキルであり、ｒは、１、２、３、４、または５である。一部の実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【０１５９】

本明細書に記載される式のいずれかにおいて、一部の実施形態では、Ｘは、存在しない、－Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－であり、

Ｚは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、Ｙまたは

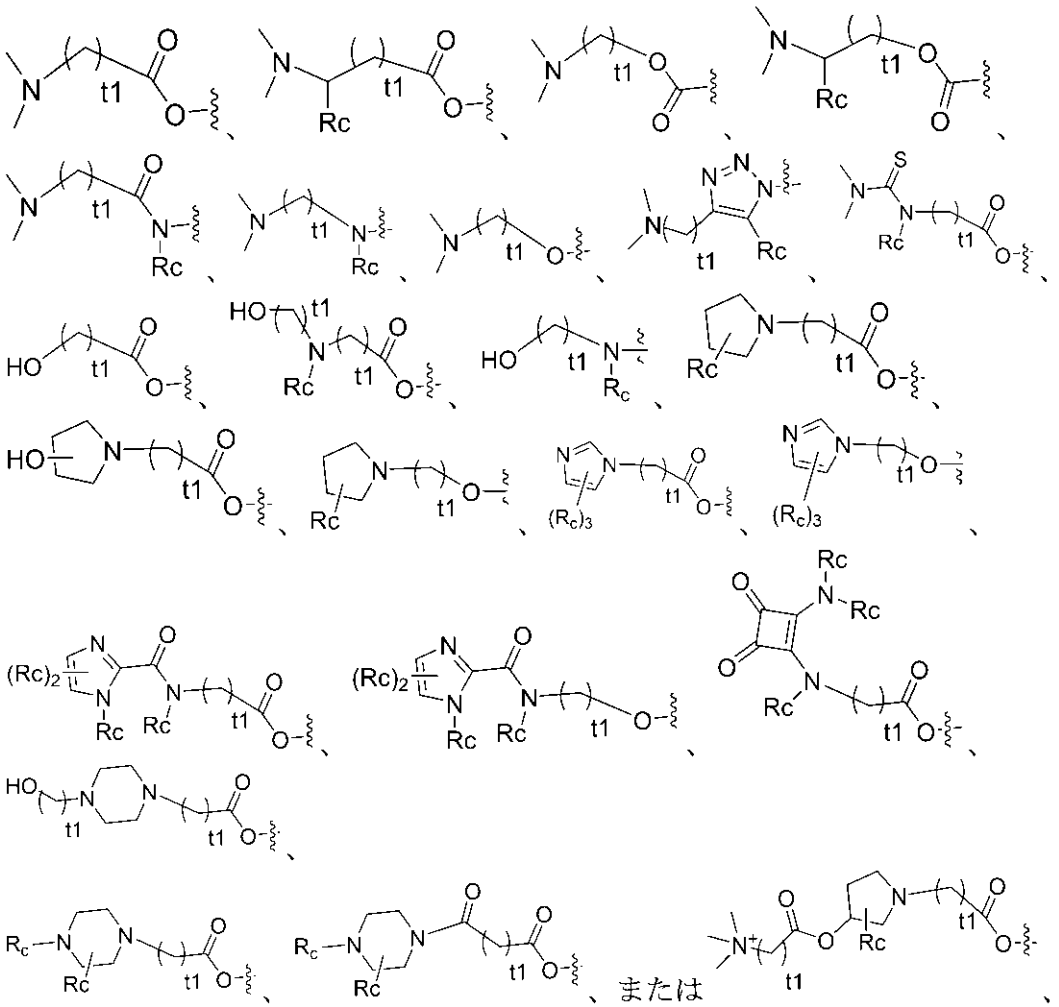
【化１４２】



は以下であり、

ＯＨ、

【化１４３】

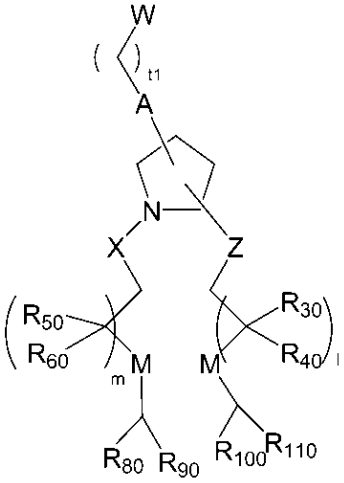


各R^cは独立して、ＨまたはC_1－C_3アルキルであり、各ｔ１は独立して、１、２、３、または４であり、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、ＨまたはC_1－C_4分岐もしくは非分岐アルキルであり、R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルであり、R_{100}は、Ｈであり、ならびにR_{110}およびR_{120}は各々独立して、ＨまたはC_1－C_{12}分岐もしくは非分岐アルキルであるが、R_{80}およびR_{90}のうちの少なくとも一つは、Ｈではなく、ならびにR_{110}およびR_{120}の少なくとも一つは、Ｈではなく、ｌは、３～７であり、ならびにｍは、１～５である。

【０１６０】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

【化１４４】



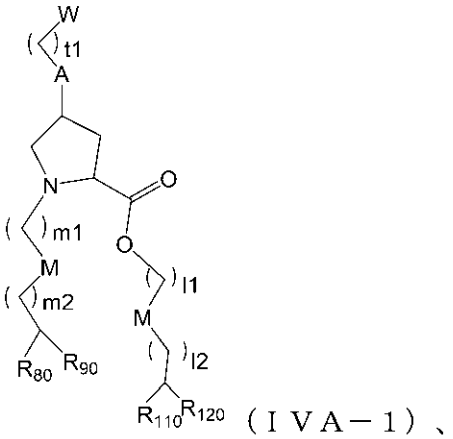
（ＩＩＡ－１）、

を有する脂質化合物を含む。この式の全ての変数は、先の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。

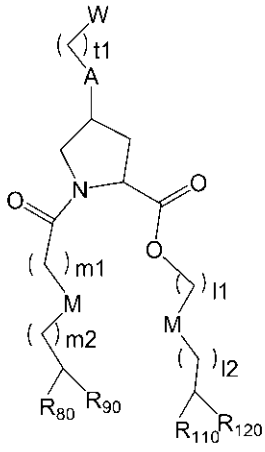
【０１６１】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

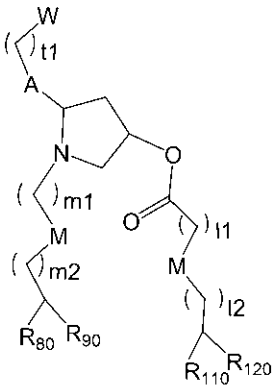
【化１４５】



（ＩＶＡ－１）、



（ＩＶＡ－２）、または



（ＩＶＡ－３）、

を有する脂質化合物を含み、

式中、

各ｍ１は独立して、３～６の整数であり、

各ｌ１は独立して、４～８の整数であり、

ｍ２およびｌ２は各々独立して、０～３の整数であり、

R_{80}およびR_{90}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{80}は、Hもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{90}は、非置換C_5－C_{11}アルキルであり、ならびに

R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{110}は、Hもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{120}は、非置換C_5－C_{11}アルキルである。これらの式の他の全ての変数は、上記の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。

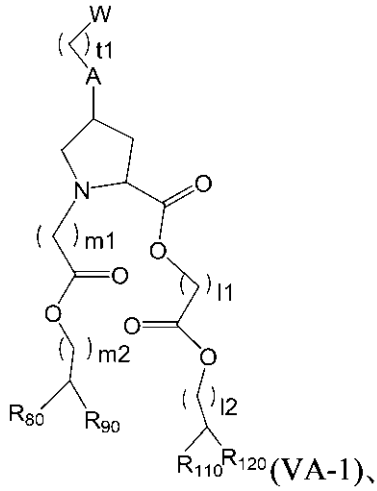
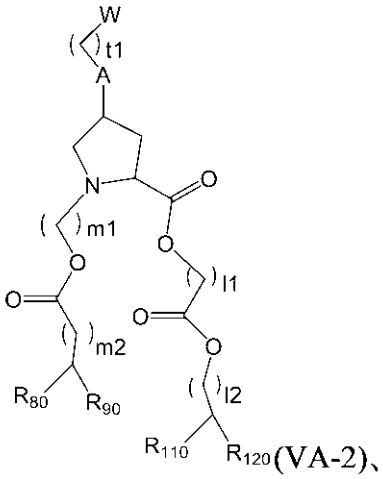
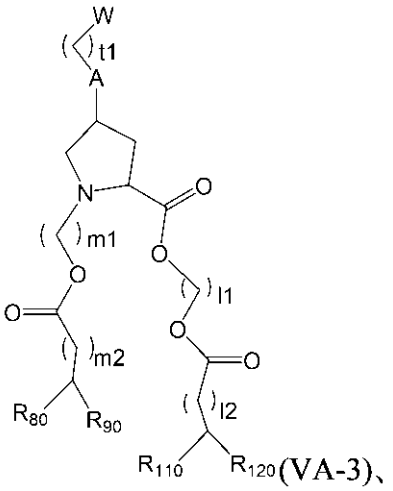
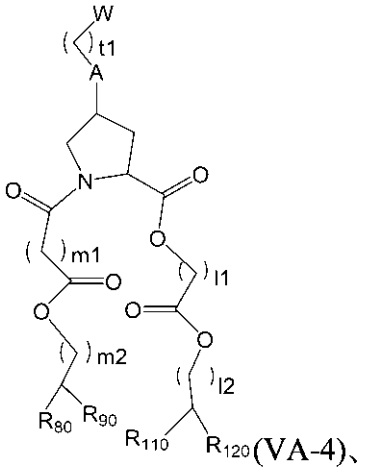
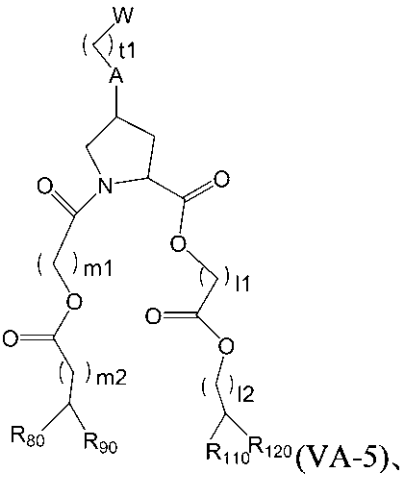
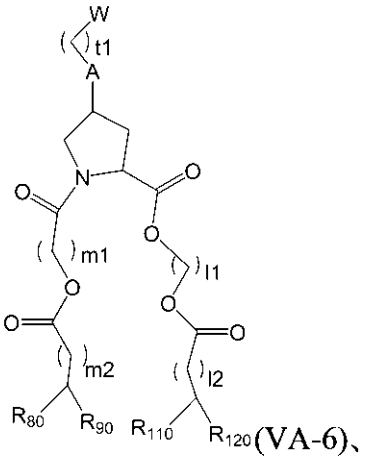
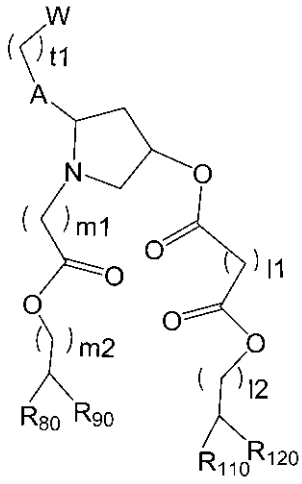
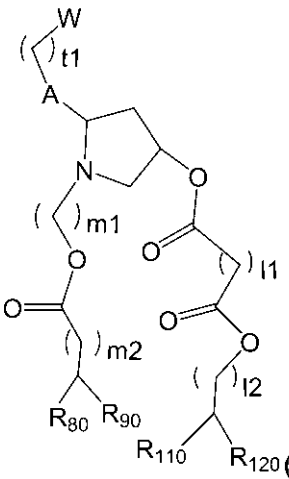
【０１６２】

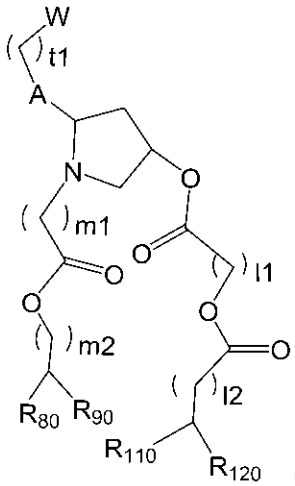
一部の実施形態では、これらの式において、R_{80}は、Hまたは非置換C_1－C_2アルキルであり、R_{90}は、非置換C_6－C_{10}アルキルであり、ならびにR_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}、R_{90}、R_{110}、およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。

【０１６３】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

【化１４６】

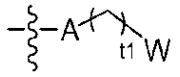

(VA-1)、

(VA-2)、

(VA-3)、

(VA-4)、

(VA-5)、

(VA-6)、

(VA-7)、

(VA-8)、または



(VA-9)

を有する脂質化合物を含む。これらの式の全ての変数は、上記の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。一部の実施形態では、これらの式において、R_{80}は、Hまたは非置換C_1－C_2アルキルであり、R_{90}は、非置換C_6－C_{10}アルキルであり、ならびにR_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}、R_{90}、R_{110}、およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。一部の実施形態において、

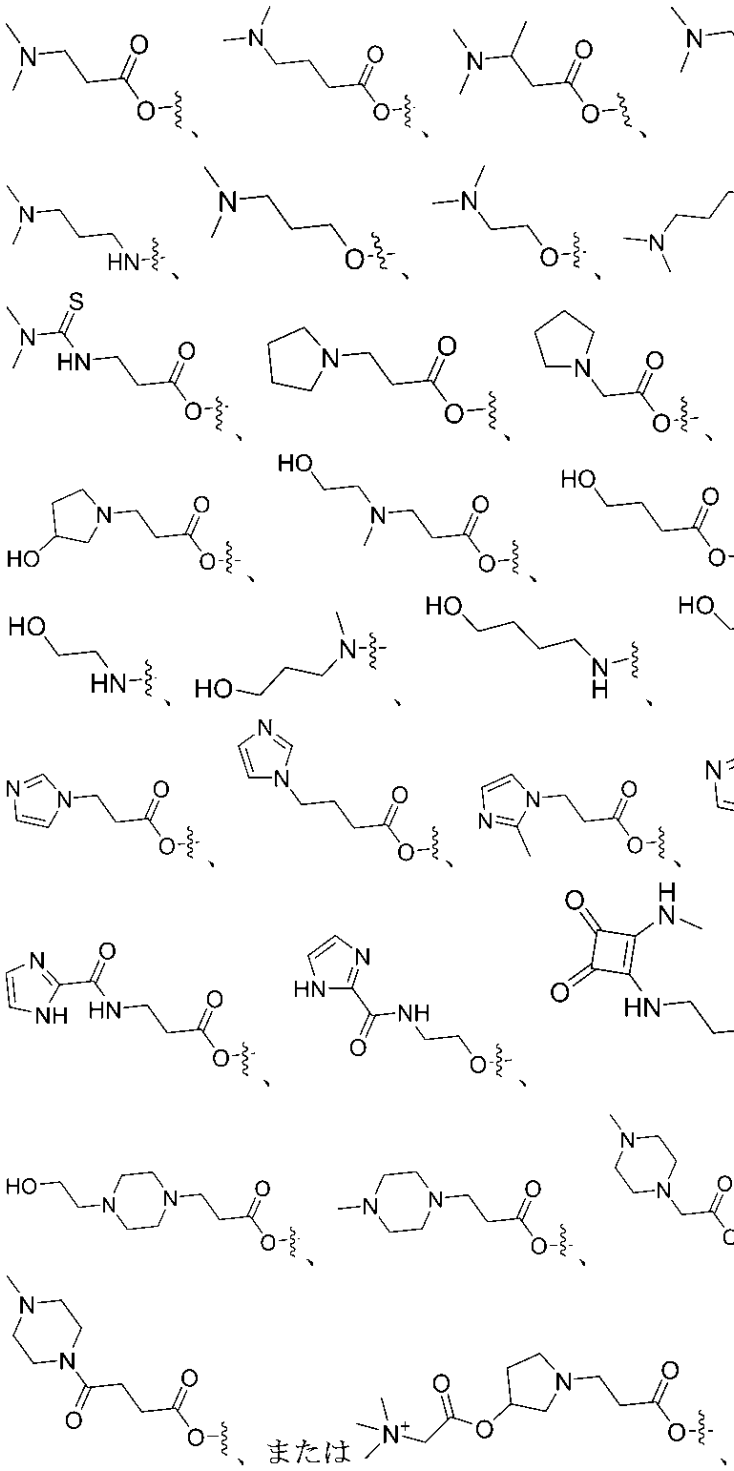
【化１４７】



は、

ＯＨ、

【化１４８】

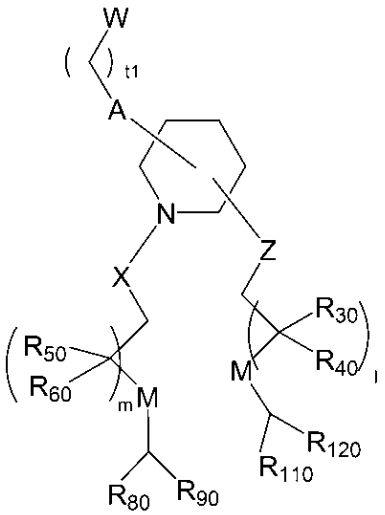


である。

【０１６４】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

【化１４９】



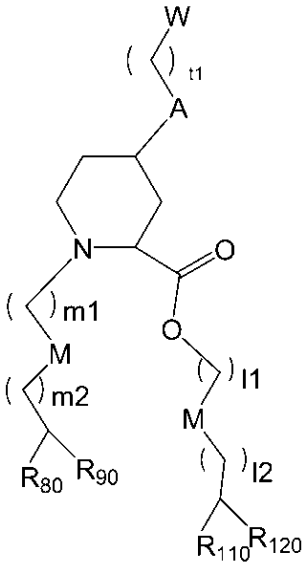
（ＩＩＩＣ－１）、

を有する脂質化合物を含む。この式の全ての変数は、先の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。

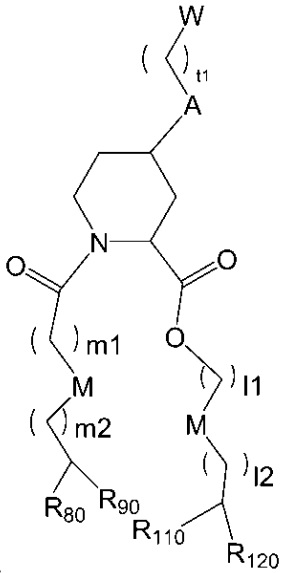
【０１６５】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

【化１５０】



（ＩＶＣ－１）または



（ＩＶＣ－２）、

を有する脂質化合物を含み、式中、

各ｍ１は独立して、３～６の整数であり、

各ｌ１は独立して、４～８の整数であり、

ｍ２およびｌ２は各々独立して、０～３の整数であり、

R_{80}およびR_{90}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{80}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{90}は、非置換C_5－C_{11}アルキルであり、ならびに

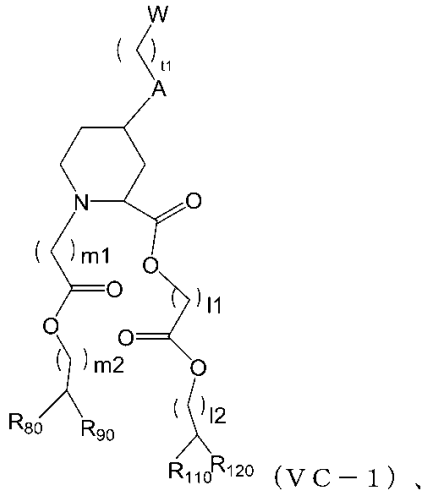
R_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルであり、またはR_{110}は、Ｈもしくは非置換C_1－C_4アルキルであり、およびR_{120}は、非置換C_5－C_{11}アルキルである。これらの式の他の全ての変数は、上記の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。一部の実施形態では、これらの式において、R_{80}は、Ｈまたは非置換C_1－C_2アルキルであり、R_{90}は、非置換C_6－C_{10}アルキルであり、ならびにR_{110}およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ

80、R90、R110、およびR120は各々独立して、非置換C5－C8アルキルである。

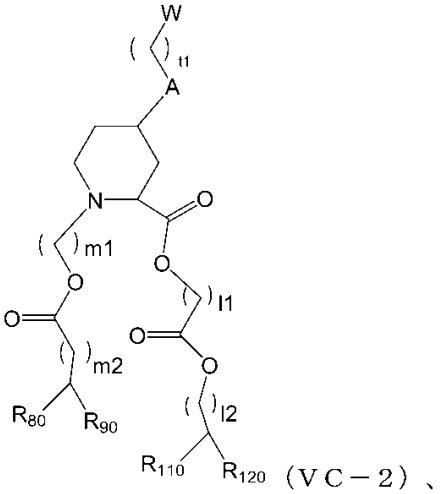
【０１６６】

一部の実施形態では、本明細書の開示は、式：

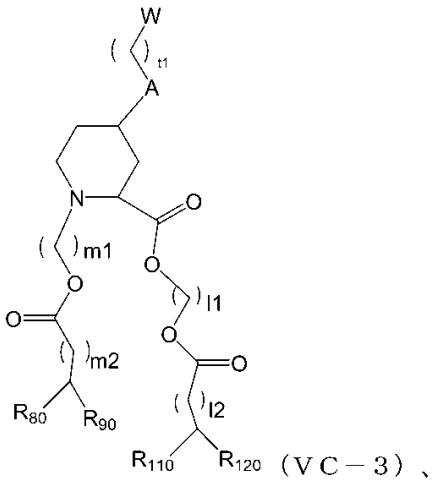
【化１５１】



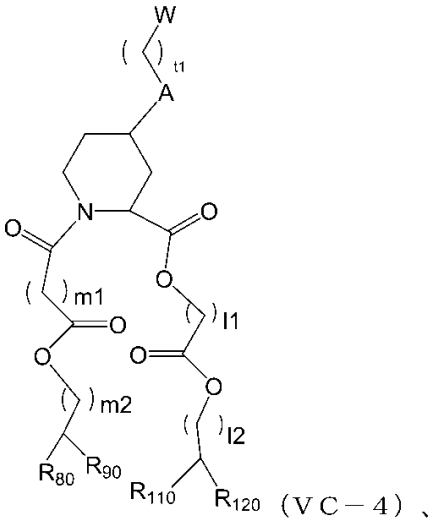
（ＶＣ－１）、



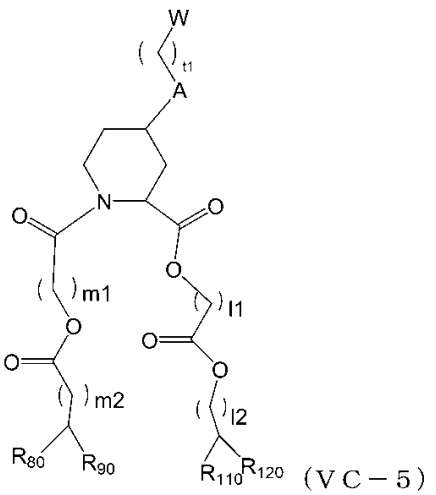
（ＶＣ－２）、



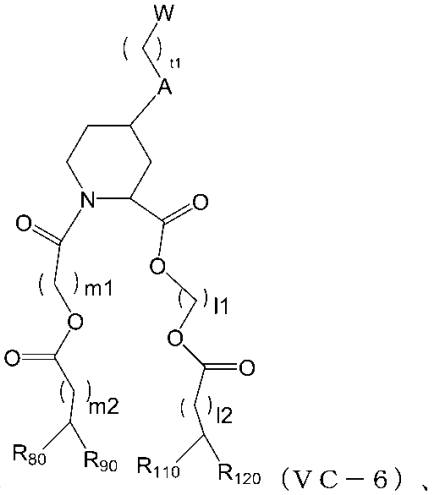
（ＶＣ－３）、



（ＶＣ－４）、



（ＶＣ－５）、または



（ＶＣ－６）、

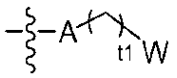
を有する脂質化合物を含む。

【０１６７】

これらの式の全ての変数は、上記の実施形態に記載されるように定義され、例示されている。一部の実施形態では、これらの式において、R80は、Hまたは非置換C1－C2アルキルであり、R90は、非置換C6－C10アルキルであり、ならびにR110およびR120は各々独立して、非置換C5－C8アルキルである。一部の実施形態では、R80、R90、

R_{110}、およびR_{120}は各々独立して、非置換C_5－C_8アルキルである。一部の実施形態では、

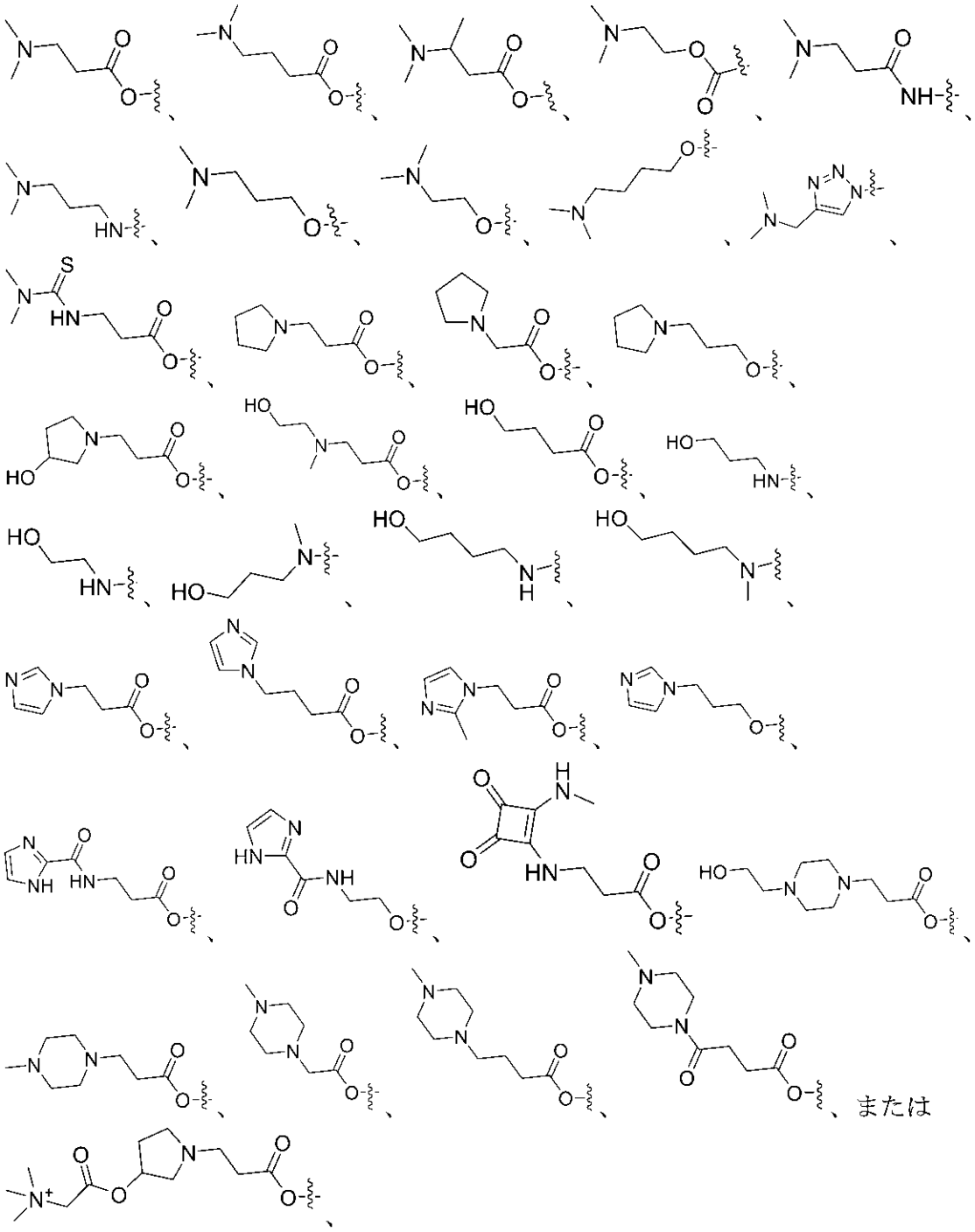
【化１５２】



は、

ＯＨ、

【化１５３】

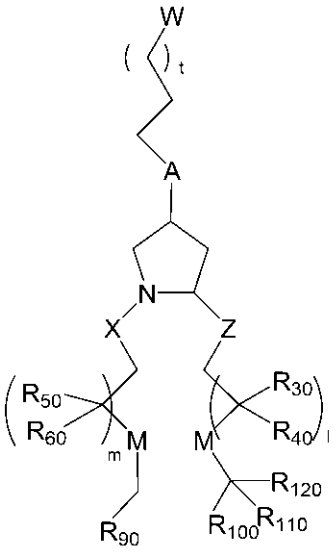


である。

【０１６８】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＡ）：

【化１５４】



（ＩＩＡ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、式中、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－Ｓ－であり、

Ｘは、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、または－Ｓ－であり、

Ｚは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、または－Ｓ－であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニルであり、

Ｒ$_{90}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルケニル、またはシクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、

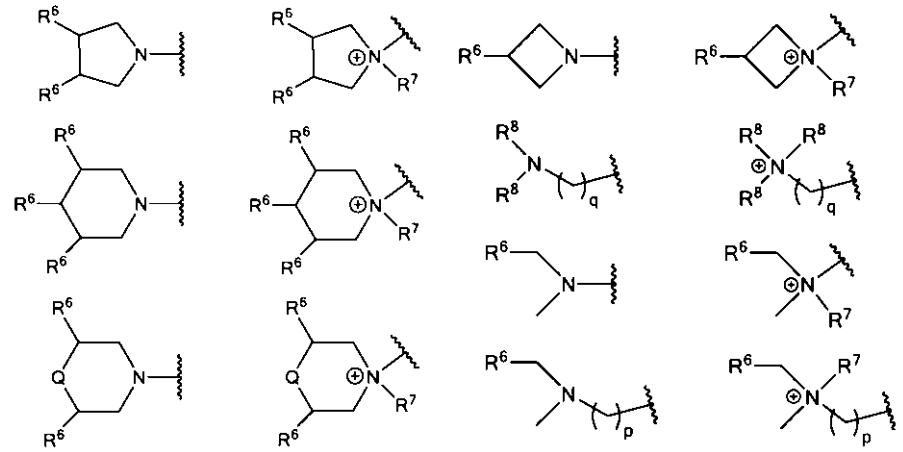
ｔは、０、１、２、または３であり、

ｌは、１～１０の整数であり、

ｍは、１～１０の整数であり、ならびに

Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化１５５】



式中

Ｑは、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、

Ｒ^{6} は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、またはチオールアルキルであり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は環を形成してもよく、

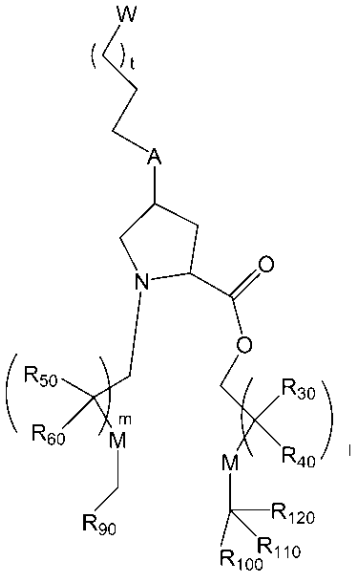
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

ｐは、０、１、２、３、４、または５である。

【０１６９】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩＡ）：

【化１５６】



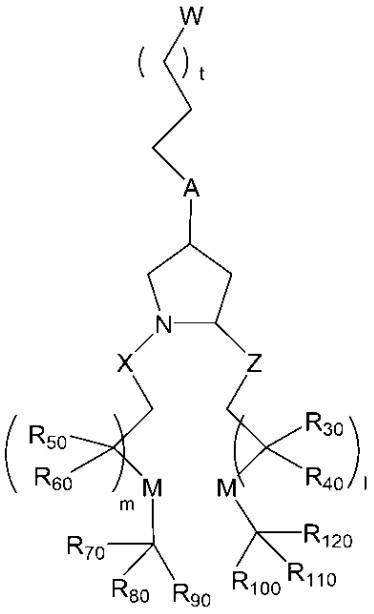
（ＩＩＩＡ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、（ＩＩＩＡ）の変数の定義は、（ＩＩＡ）のそれらと同じである。

【０１７０】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＢ）：

【化１５７】



（ＩＩＢ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、式中、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－Ｓ－であり、

Ｘは、存在しない、－Ｏ－、－ＣＯ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、またはＳ－であり、

Ｚは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、または－Ｓ－であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{70}$、Ｒ$_{80}$、Ｒ$_{90}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニルであり、

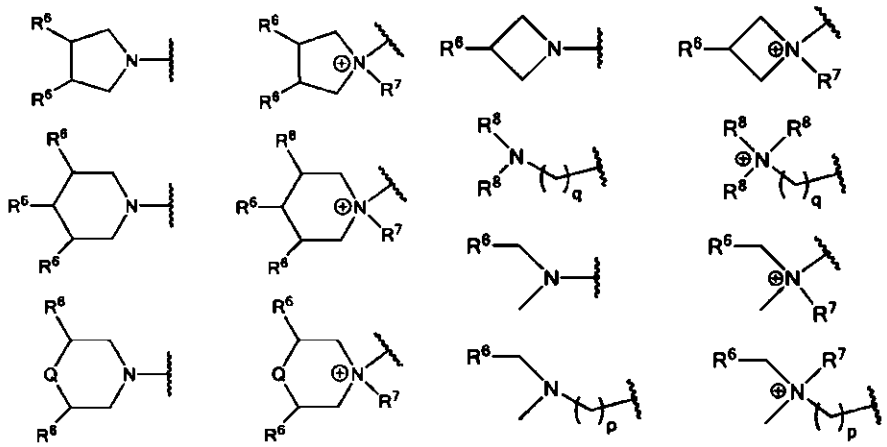
ｔは、０、１、２、または３であり、

ｌは、１～１０の整数であり、

ｍは、１～１０の整数であり、ならびに

Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

【化１５８】



式中

Ｑは、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{7}）であり、

Ｒ^{6} は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、またはチオールアルキルであり、

各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は環を形成してもよく、

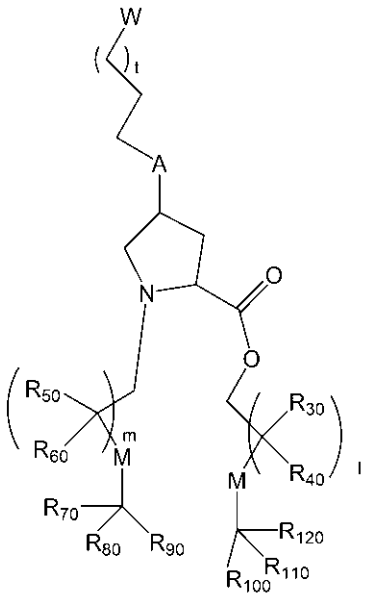
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに

ｐは、０、１、２、３、４、または５である。

【０１７１】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩＢ）：

【化１５９】



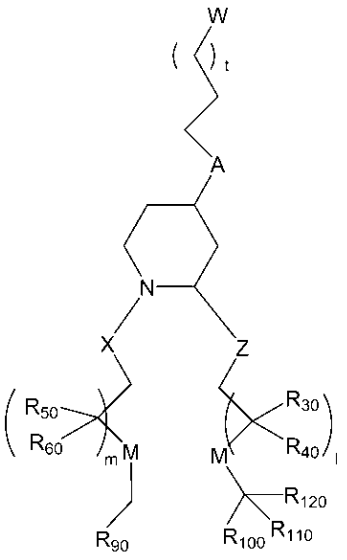
（ＩＩＩＢ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、（ＩＩＩＢ）の変数の定義は、（ＩＩＢ）のそれらと同じである。

【０１７２】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＣ）：

【化１６０】



（ＩＩＣ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、式中、

Ａは、存在しない、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｏ－アルキレン－、－アルキレン－Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－であり、

Ｒ$_{30}$、Ｒ$_{40}$、Ｒ$_{50}$、Ｒ$_{60}$、Ｒ$_{100}$、Ｒ$_{110}$、およびＲ$_{120}$は各々独立して、Ｈ、任意選択的にヘテロ原子で中断されるか、ＯＨ、ＳＨ、もしくはハロゲンで置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{16}$分岐もしくは非分岐アルケニルであり、

Ｒ$_{90}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{15}$分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキルもしくは置換シクロアルキルであり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{3}$分岐もしくは非分岐アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、

各Ｍは独立して、生分解性部分であり、

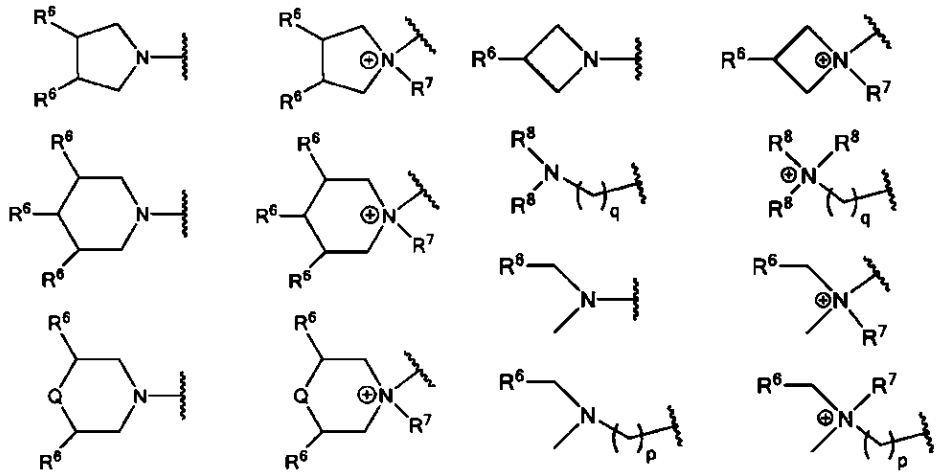
ｔは、０、１、２、または３であり、

ｌは、１～１０の整数であり、

ｍは、１～１０の整数であり、ならびに

Ｗは、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、または以下の部分の一つであり、

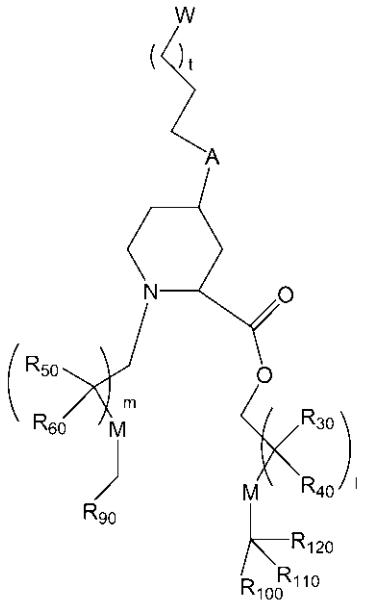
【化１６１】



式中
Ｑは、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、
Ｒ^{6} は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、またはチオールアルキルであり、
各Ｒ^{8}は独立して、Ｈ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、チオール、もしくはチオールアルキルであり、または二つのＲ^{8}は環を形成してもよく、
ｑは、０、１、２、３、４、または５であり、ならびに
ｐは、０、１、２、３、４、または５である。

【０１７３】
一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩＣ）：

【化１６２】

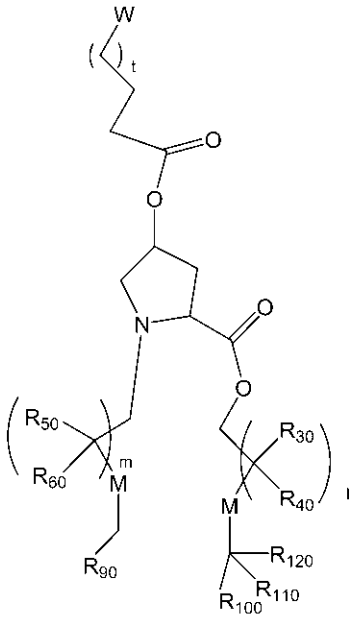


（ＩＩＩＣ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、（ＩＩＩＣ）の変数の定義は、（ＩＩＡ）のそれらと同じである。

【０１７４】
一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩＤ）：

【化１６３】



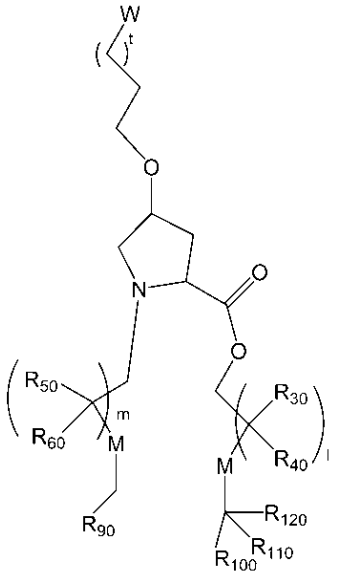
（ＩＩＩＤ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、（ＩＩＤ）における変数の定義は、上記に定義されるものと同じである。

【０１７５】

一部の実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩＥ）：

【化１６４】



（ＩＩＩＥ）、

のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体に関し、（ＩＩＤ）における変数の定義は、上記に定義されるものと同じである。

【０１７６】

式（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＣ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＩＩＢ）、（ＩＩＩＣ）、（ＩＩＩＤ）、または（ＩＩＩＥ）における様々な変数に関する実施形態を、以下で更に考察する。

【０１７７】

一部の実施形態では、Ｘは、存在しない、－Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）－である。一実施形態では、Ｘは、存在しない。一実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。一実施形態では、Ｘは、－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１７８】

一部の実施形態では、Ｚは、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－ＯＣ（Ｏ）－である。一実施形態では、Ｚは、－Ｏ－である。一実施形態では、Ｚは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【０１７９】

一部の実施形態では、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、ＨまたはC_1－C_4分岐もしくは非分岐アルキルである。

【０１８０】

一部の実施形態では、R_{30}、R_{40}、R_{50}、およびR_{60}は各々、Ｈである。

【０１８１】

一部の実施形態では、R_{70}およびR_{80}は各々、Ｈであり、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{90}は、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。

【０１８２】

一部の実施形態では、R_{70}は、Ｈであり、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{80}およびR_{90}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。

【０１８３】

一部の実施形態では、R_{100}は、Ｈであり、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキル、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルケニルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{15}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_{12}分岐または非分岐アルキルである。一部の実施形態では、R_{110}およびR_{120}は各々独立して、C_1－C_8分岐または非分岐アルキルである。

【０１８４】

一部の実施形態では、ｌは、３～１０、３～７、または４～７である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｌは、４、５、６、または７である。

【０１８５】

一部の実施形態では、ｍは、４～１０、５～８、１～７、３～７、または１～５である。

【０１８６】

一部の実施形態では、ｍは、４、５、６、７、８、９、または１０である。一部の実施形態では、ｍは、３、４、または５である。一部の実施形態では、ｍは、５、６、７、または８である。

【０１８７】

一部の実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－、－Ｃ（Ｏ－R_{13}）－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）$_r$-、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）（CH_2）$_r$－、または－Ｃ（Ｏ－R_{13}）－Ｏ－（CH_2）$_r$－であり、各R^7は独立して、Ｈ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、R_{13}は、分岐または非分岐C_3－C_{10}アルキルであり、ｒは、１、２、３、４、または５である。一部の実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－または
－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【０１８８】

一部の実施形態では、本明細書に記載のイオン化脂質化合物のｐＫａは、約４．５～約８．０、例えば、約４．６～約７．８、約４．６～約７．３、約４．６

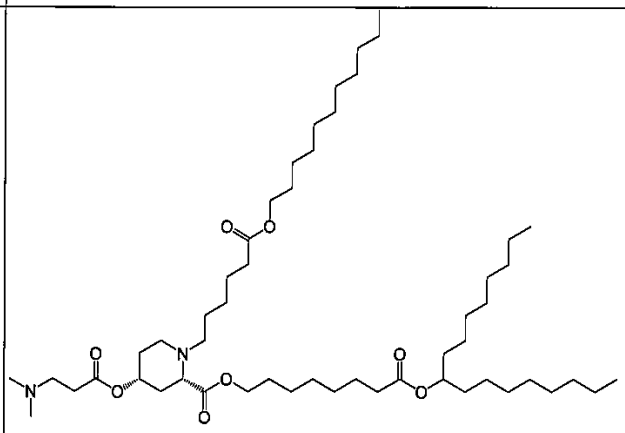
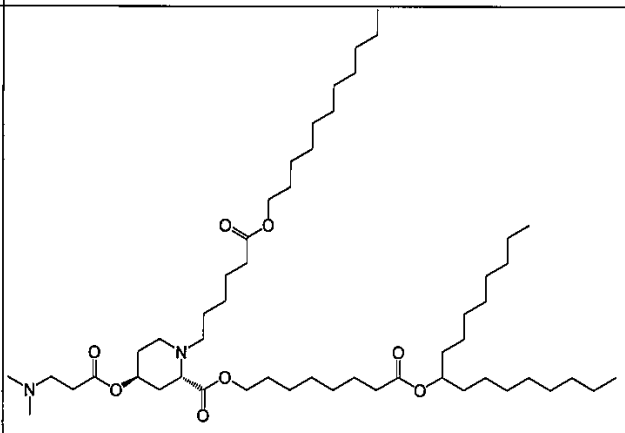
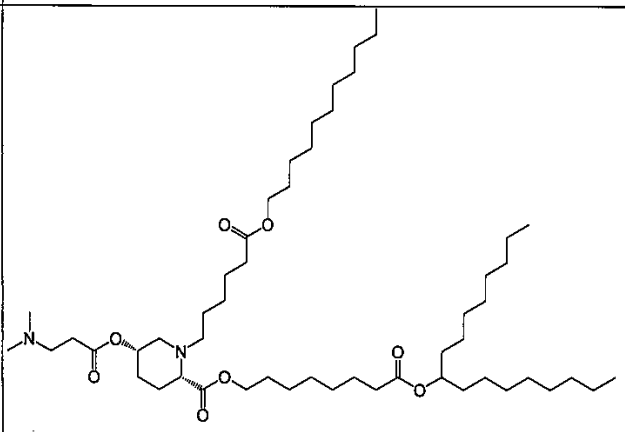
～約６．８、約４．６～約６．２、約４．６～約６．０、約４．６～約５．９、約４．６～約５．８、約４．６～約５．６、約４．６～５．５、約５．７～約６．５、約５．７～約６．４、または約５．８～約６．２である。一部の実施形態では、イオン化脂質化合物のプロトン化形態のｐＫａは、約４．６～約７．８である。一部の実施形態では、イオン化脂質化合物のプロトン化形態のｐＫａは、約４．６～約５．６である。一部の実施形態では、イオン化脂質化合物のプロトン化形態のｐＫａは、約５．５～約６．０である。一部の実施形態では、イオン化脂質化合物のプロトン化形態のｐＫａは、約６．１～約６．３である。一部の実施形態では、イオン化脂質化合物のプロトン化形態のｐＫａは、約４．７～約５．１である。

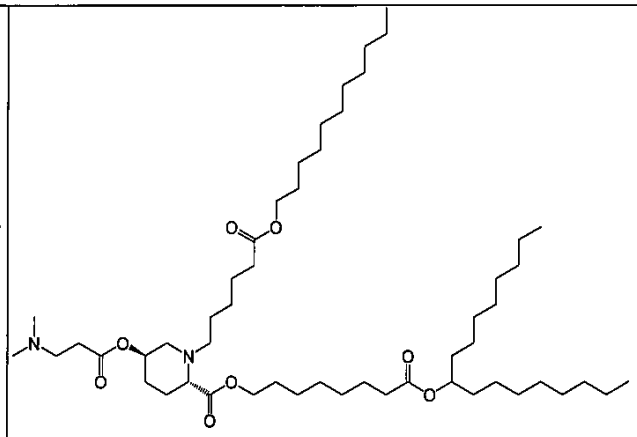
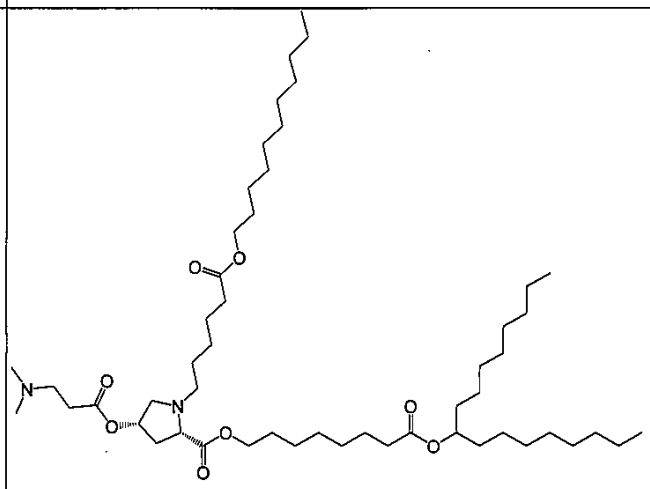
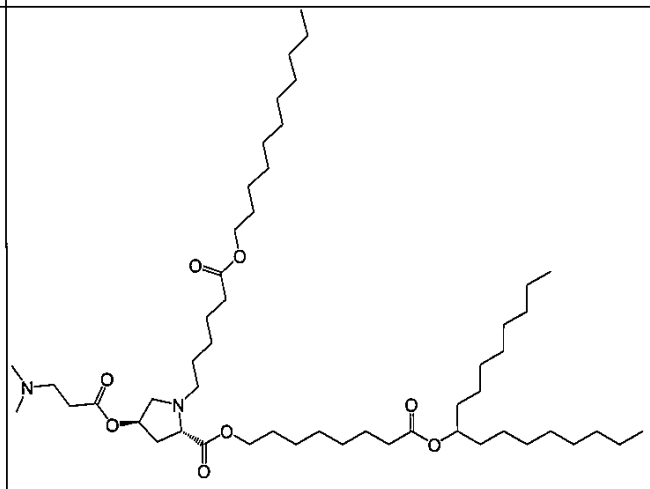
【０１８９】

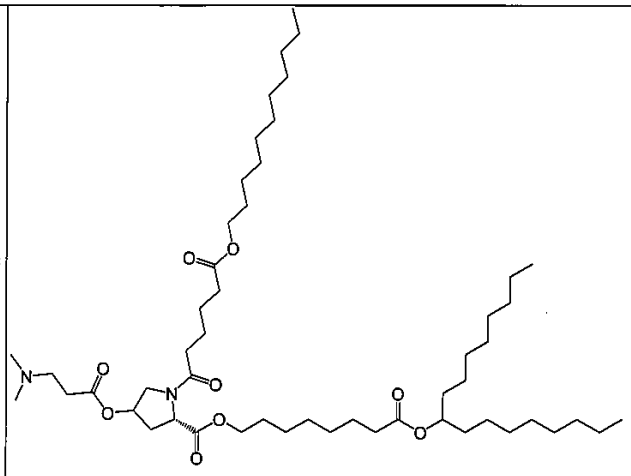
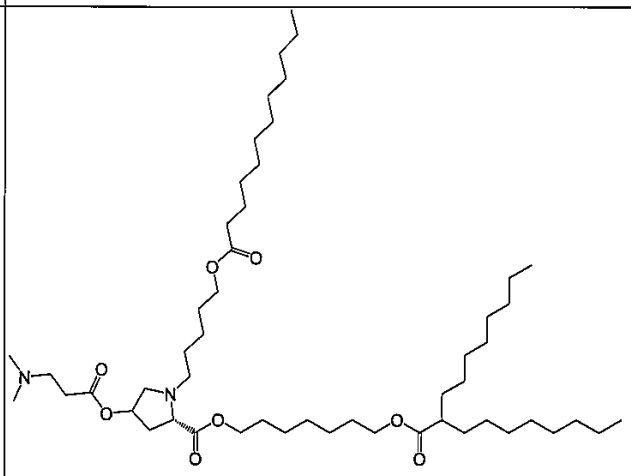
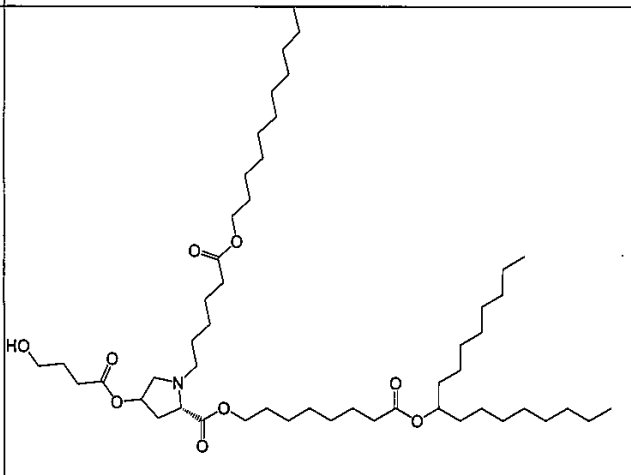
本明細書に開示されるイオン化脂質化合物の非限定的な例を、以下の表１に記載する。

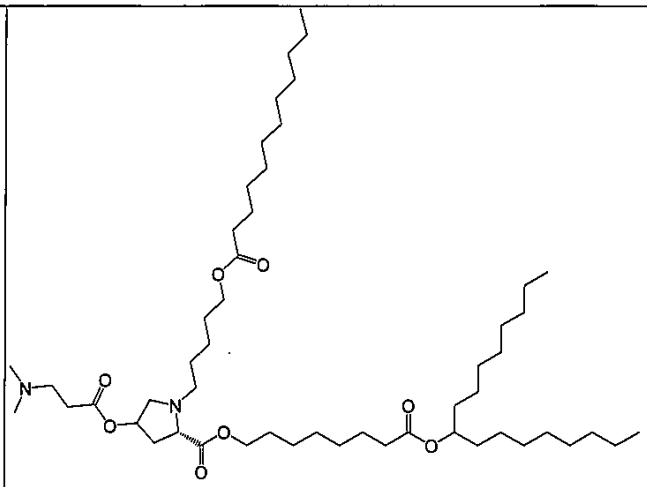
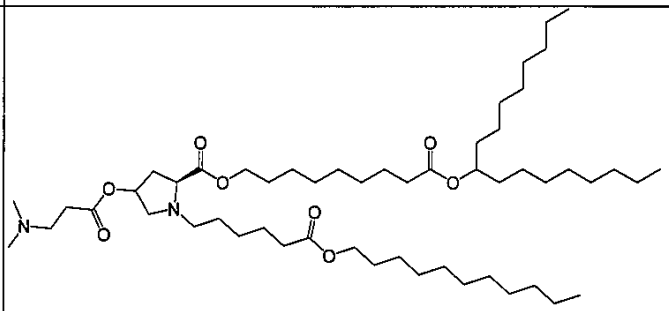
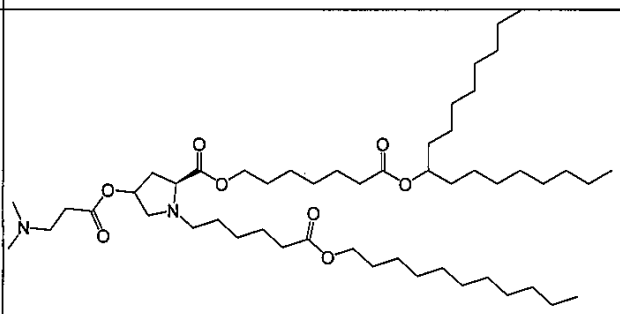
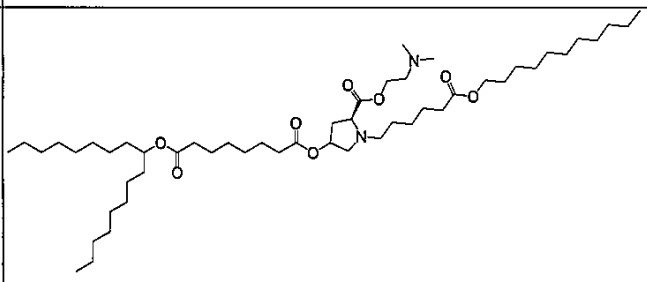
【表１】

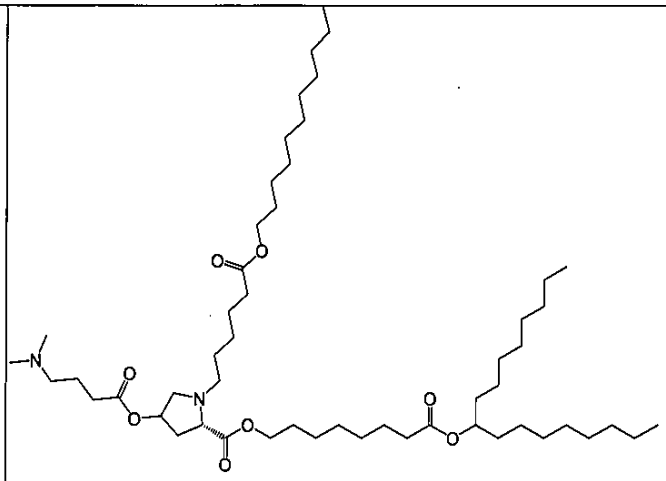
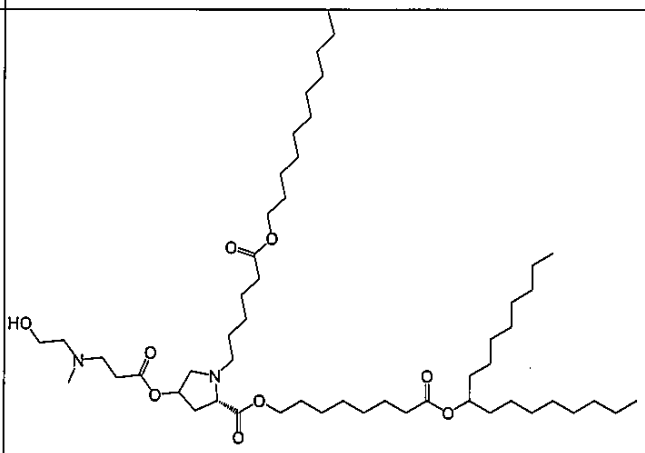
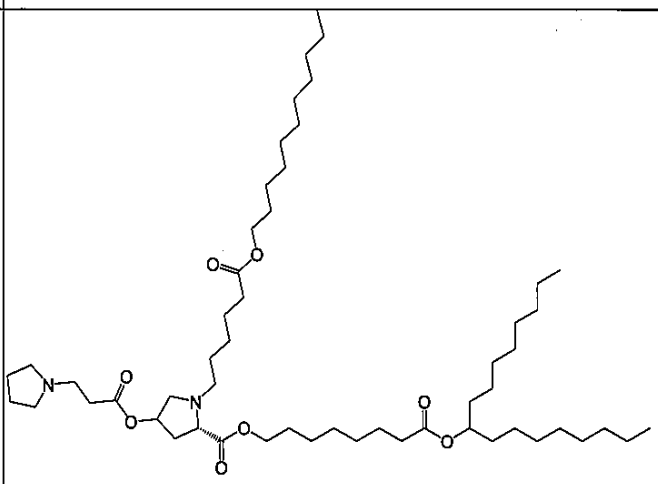
表１．例示的なイオン化脂質化合物

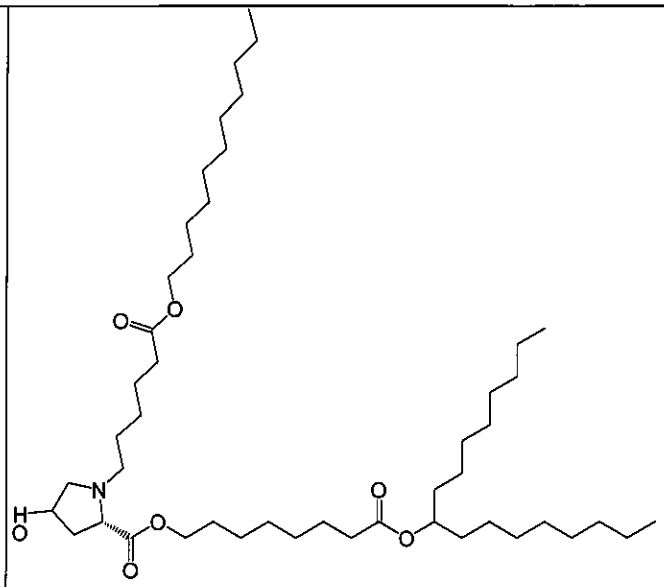
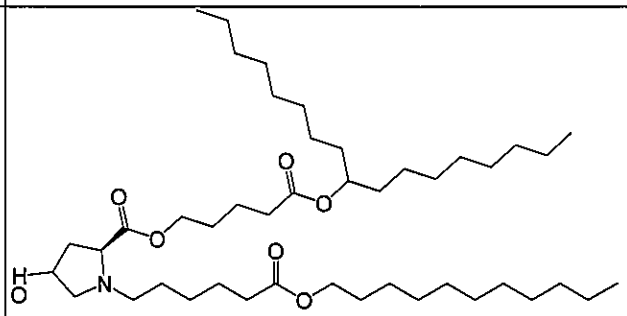
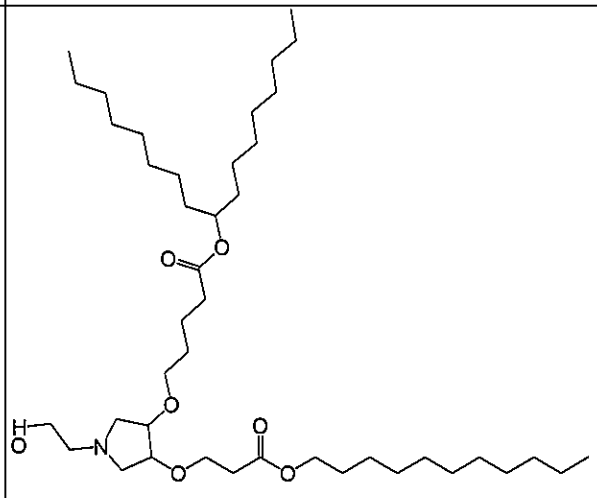
化合物	構造	IUPAC名
2310		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,4R)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピペリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2309		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,4S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピペリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2308		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,5S)-5-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピペリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート

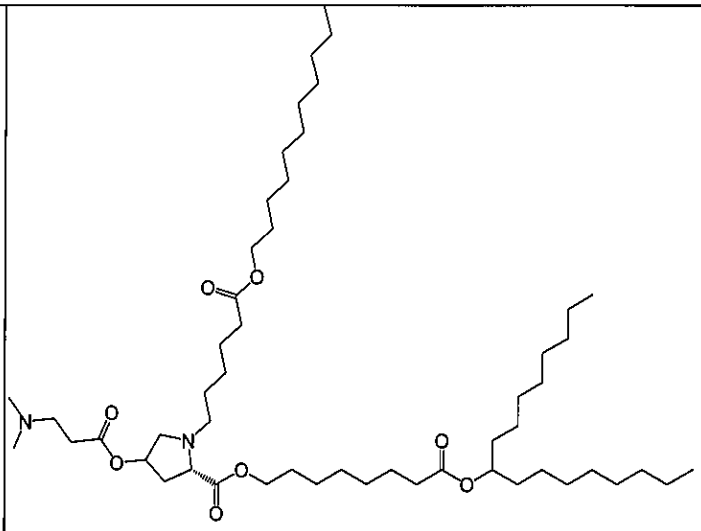
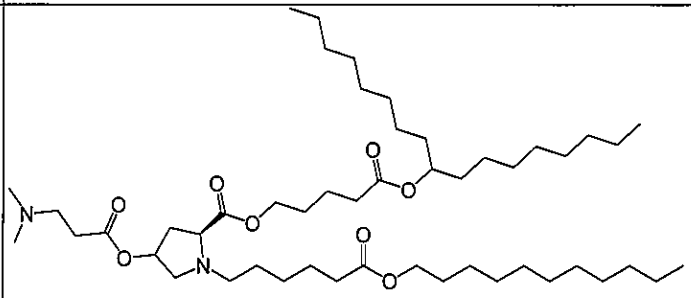
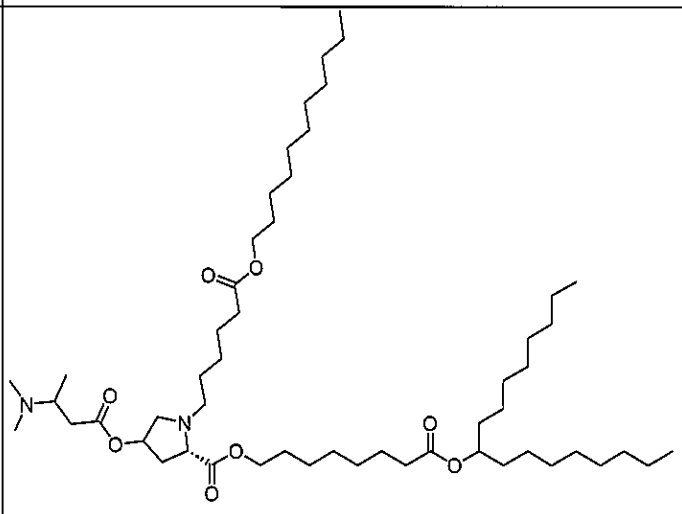
2307		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,5R)-5-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピペリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2306		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,4S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2305		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S,4R)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート

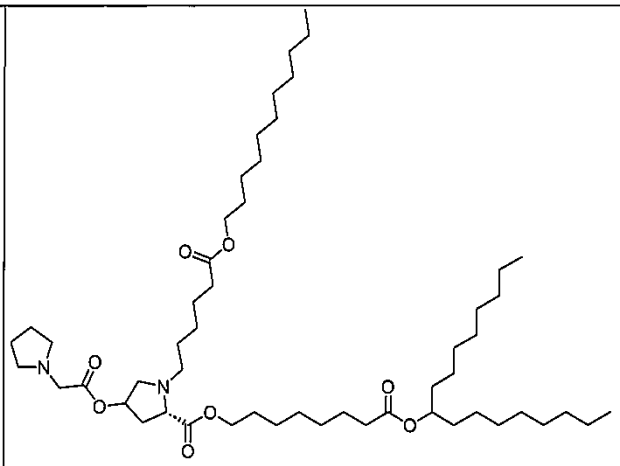
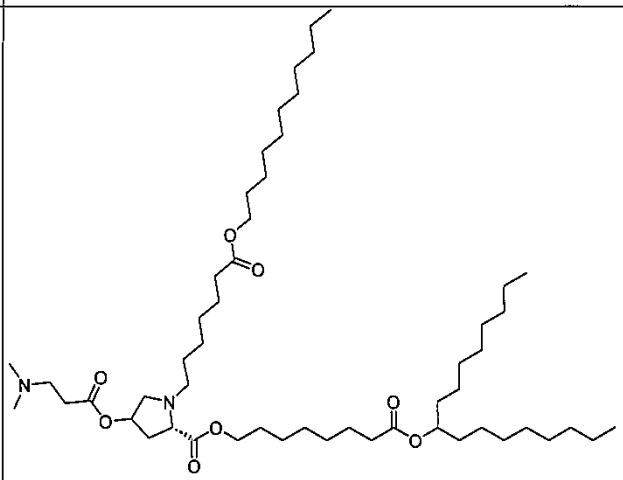
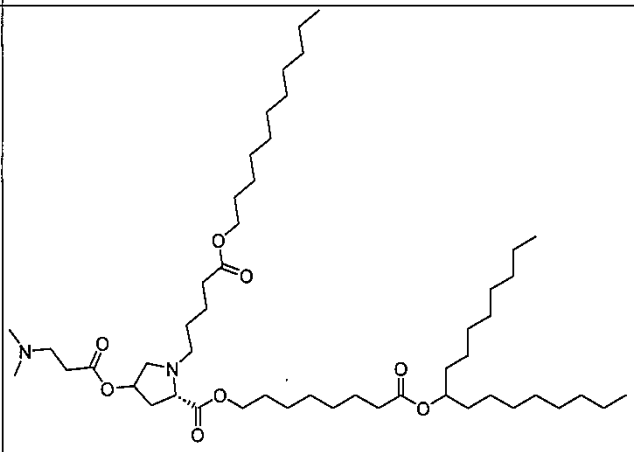
2304		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキサノイル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2298		5-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-2-[({7-[(2-オクチルデカノイル)オキシ]ヘプチル}オキシ)カルボニル]ピロリジン-1-イル]ペンチルドデカノエート
2297		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S-4-[(4-ヒドロキシブタノイル)オキシ]-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート

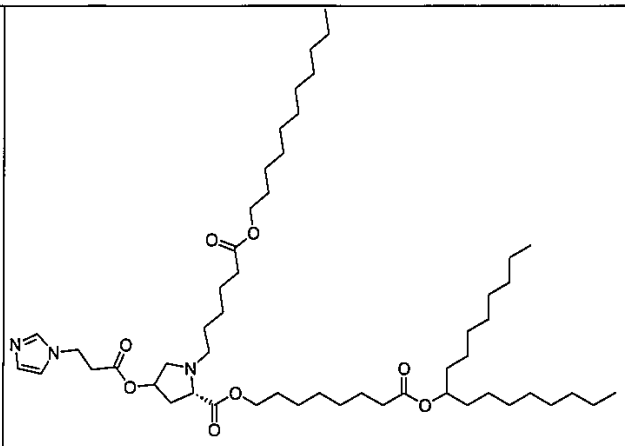
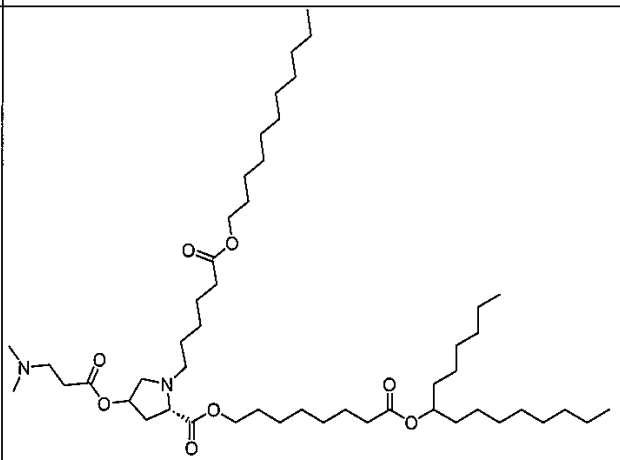
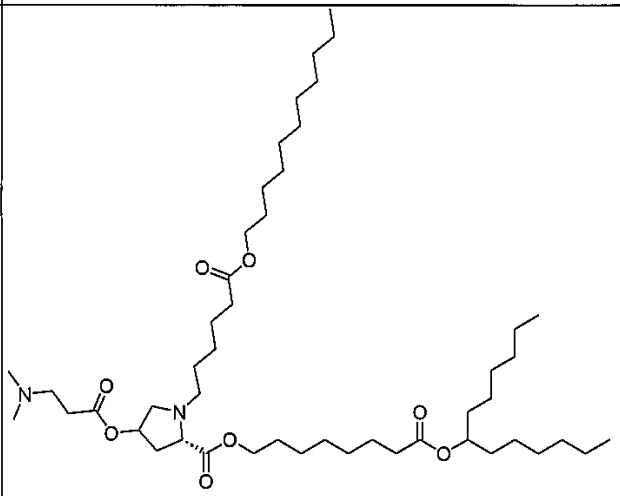
2296		5-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-2-({[8-(ヘプタデカン－9-イルオキシ)-8-オキソオクチル]オキシ}カルボニル)ピロリジン-1-イル]ペンチルドデカノエート
2295		ヘプタデカン-9-イル9-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]ノナノエート
2294		ヘプタデカン-9-イル7-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]ヘプタノエート
2293		(5S)-5-{[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]カルボニル}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-3-イル 1-ヘプタデカン-9-イルオクタンジオエート

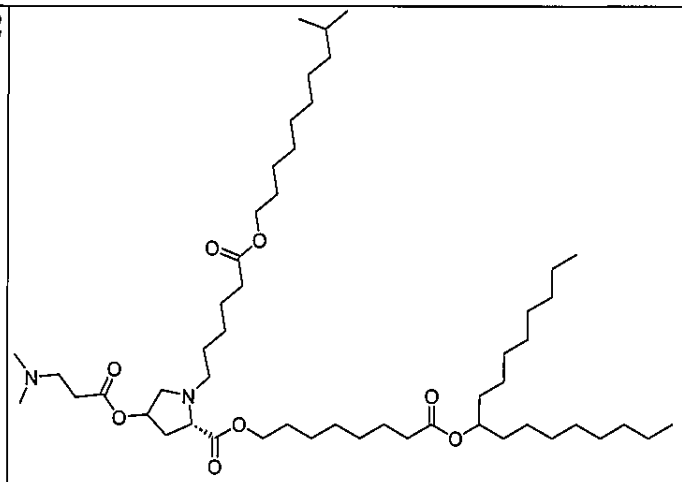
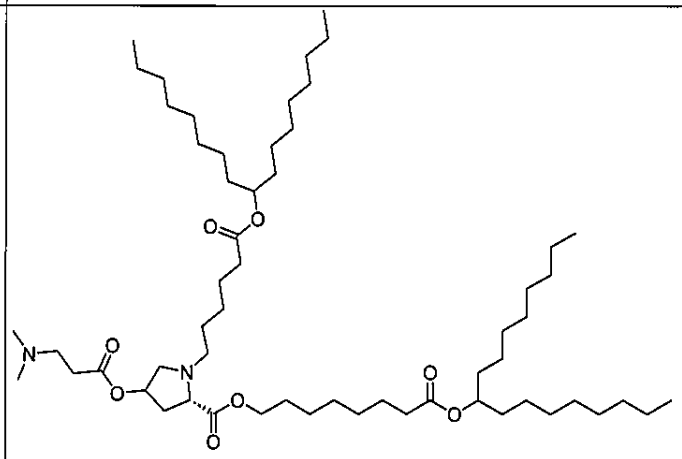
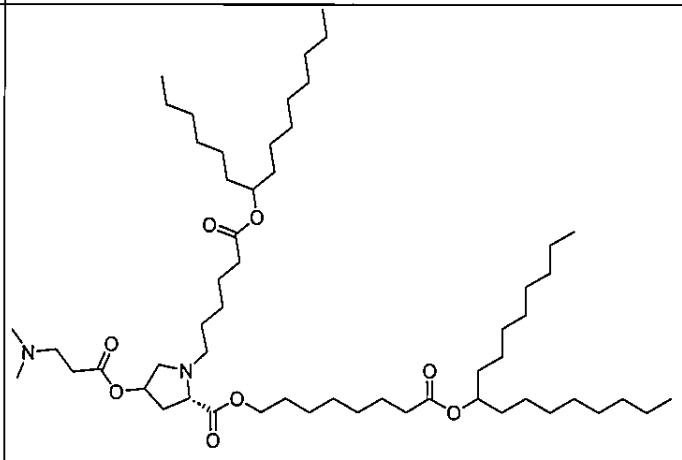
2292		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-4-{[4-(ジメチルアミノ)ブタノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2291		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-4-({3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロパノイル}オキシ)-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2290		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]-4-{[3-(ピロリジン-1-イル)プロパノイル]オキシ}ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート

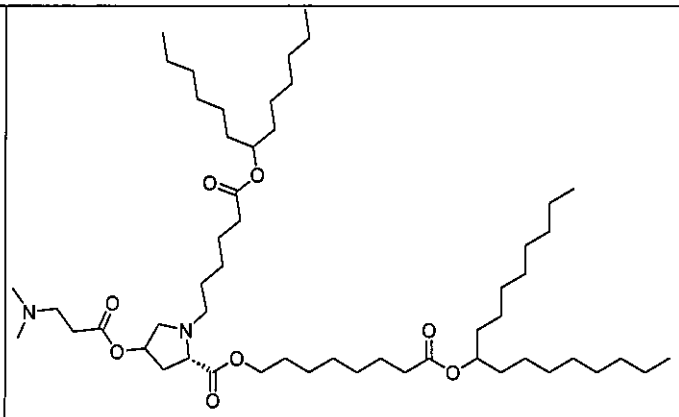
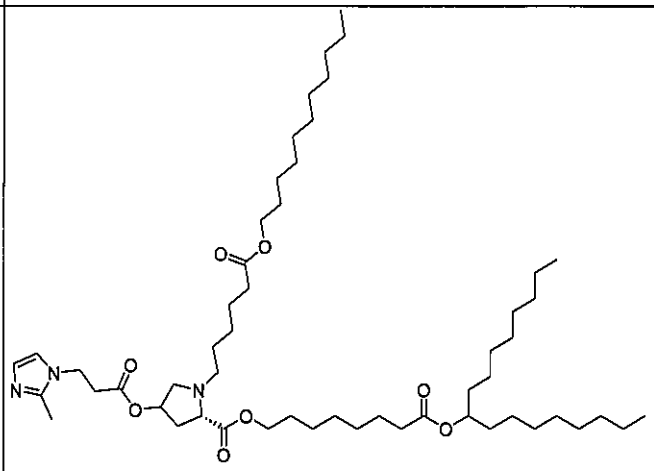
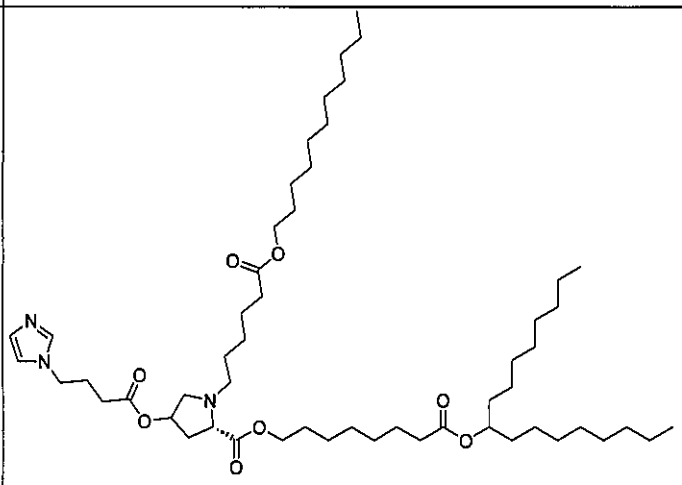
2270		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-4-ヒドロキシ-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2260		ウンデシル6-[(2S)-2-({[5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル]オキシ}カルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]ヘキサノエート
2240		ヘプタデカン-9-イル5-{[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[3-オキソ-3-(ウンデシルオキシ)プロポキシ]ピロリジン-3-イル]オキシ}ペンタノエート

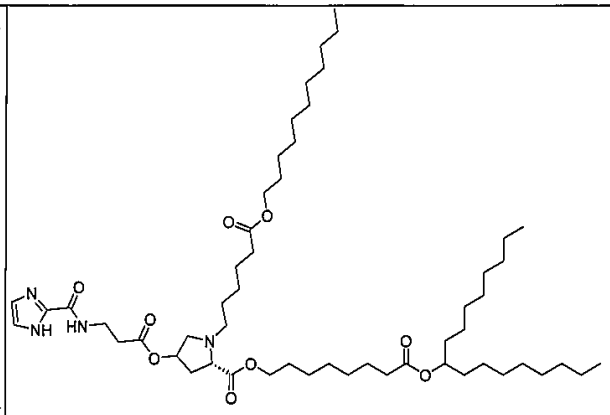
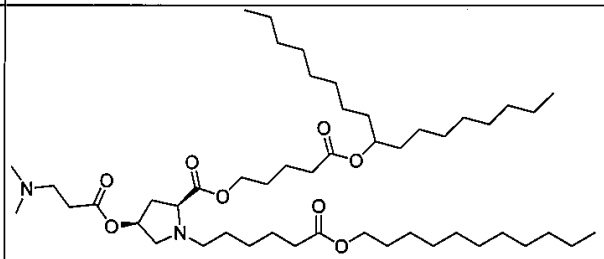
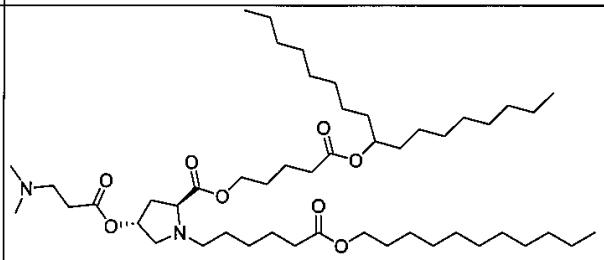
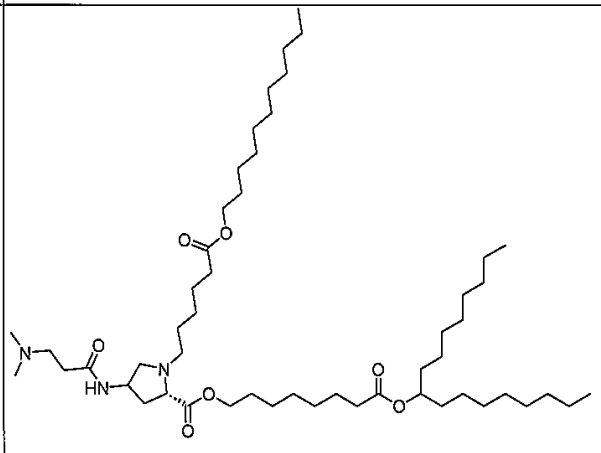
2231		ヘプタデカン-9-イル8-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-1-[6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル]ピロリジン-2-カルボニルオキシ]オクタノエート
2230		ウンデシル6-[(2S)-4-{[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]オキシ}-2-({[5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル]オキシ}カルボニル)ピロリジン-1-イル]ヘキサノエート
2329		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

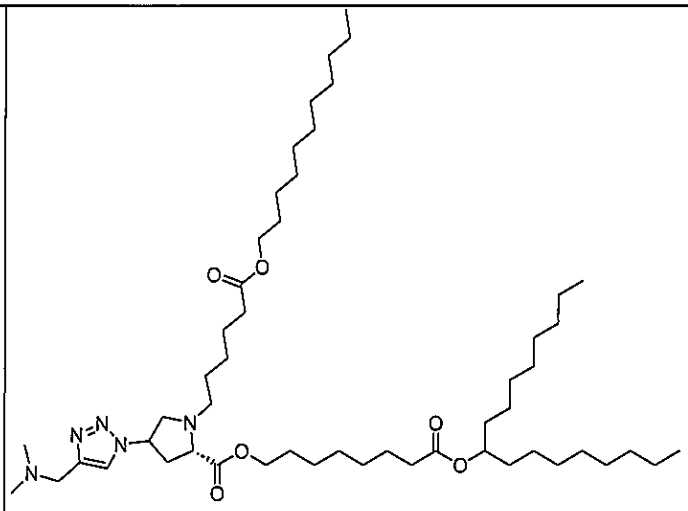
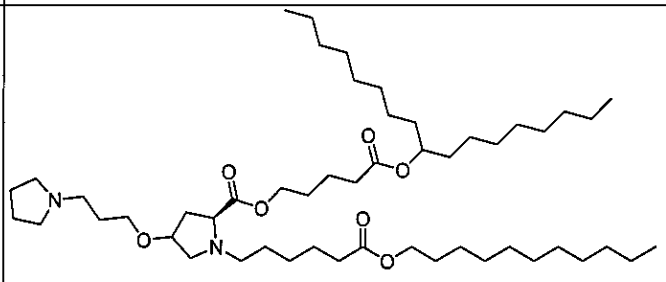
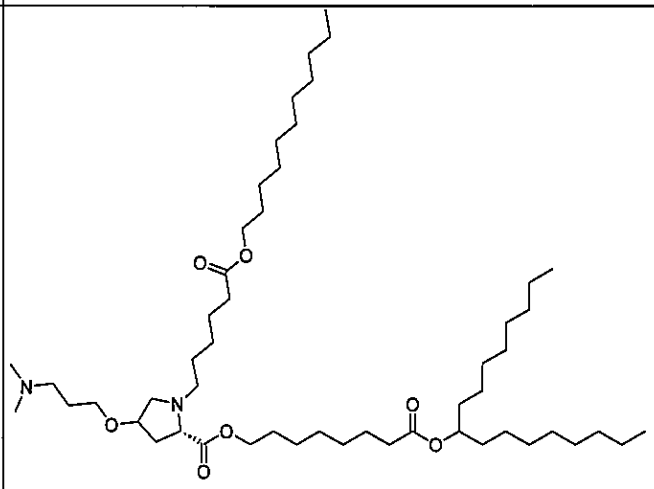
2336		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)-4-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート
2337		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(7-オキソ-7-(ウンデシルオキシ)ヘプチル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2338		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(5-オキソ-5-(ウンデシルオキシ)ペンチル)ピロリジン-2-カルボキシレート

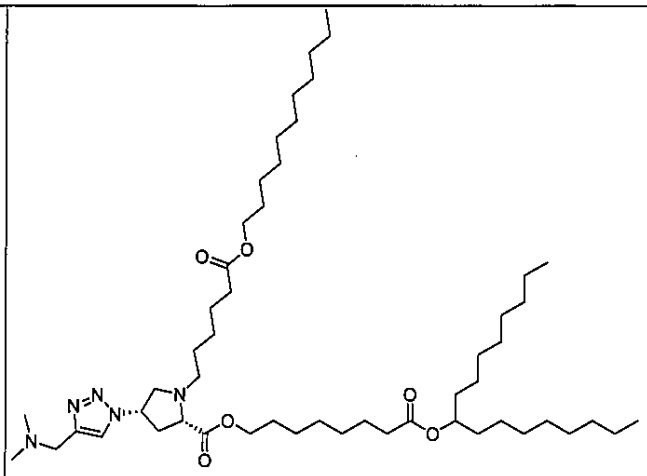
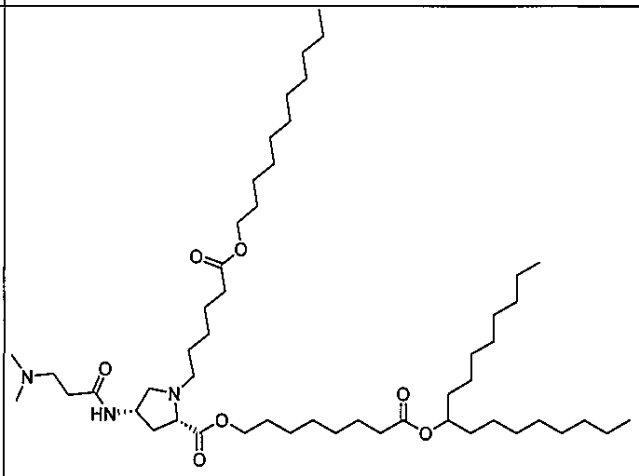
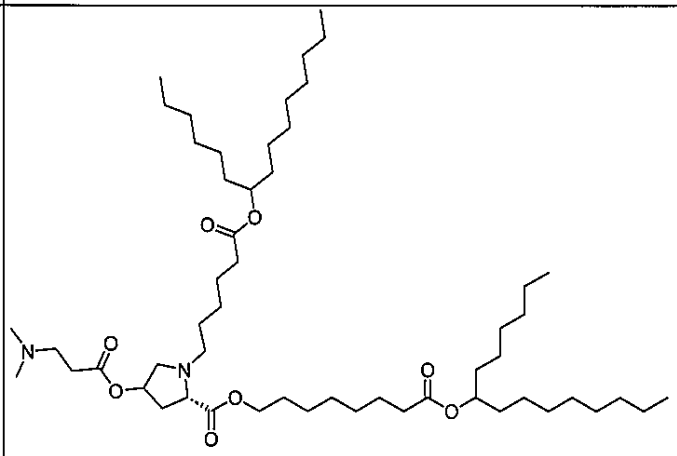
2339		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2340		8-オキソ-8-(ペンタデカン-7-イルオキシ)オクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2341		8-オキソ-8-(トリデカン-7-イルオキシ)オクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

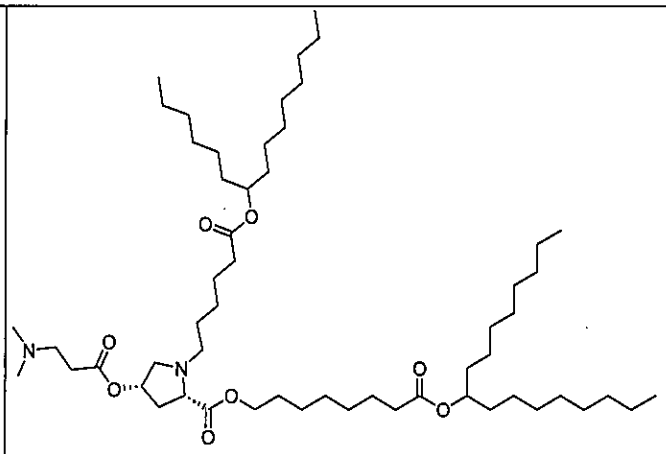
2342		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-((9-メチルデシル)オキシ)-6-オキソヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2343		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-6-オキソヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2344		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ペンタデカン-7-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

2345		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(トリデカン-7-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2348		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2349		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブタノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

2352		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2371		5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル(2S,4S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2372		5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル(2S,4R)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2373		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

2375		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2376		5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル(2S)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート
2377		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

2436		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2437		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2440		8-オキソ-8-(ペンタデカン-7-イルオキシ)オクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ペンタデカン-7-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

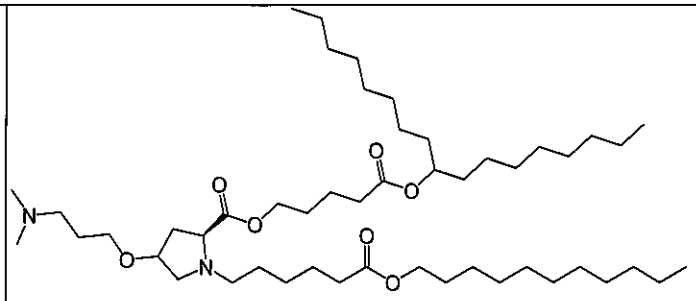
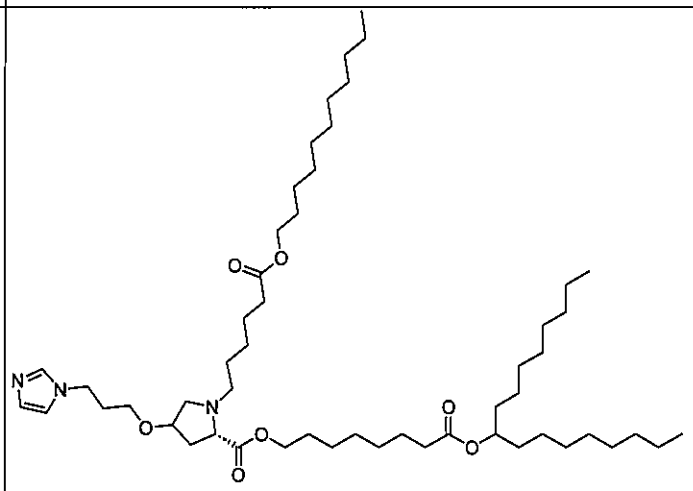
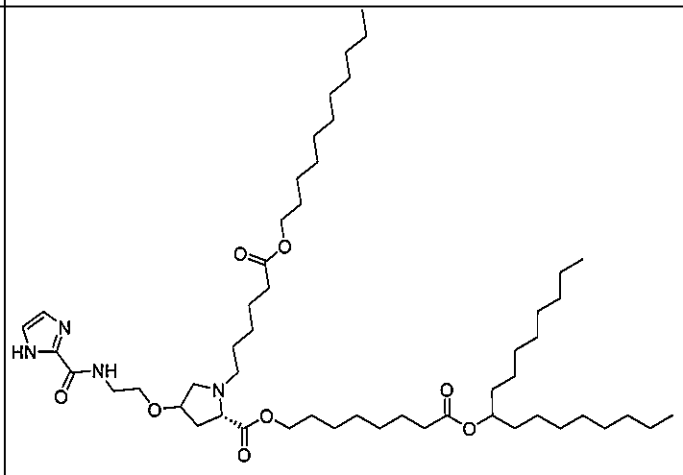
2452		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ペンタデカン-7-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

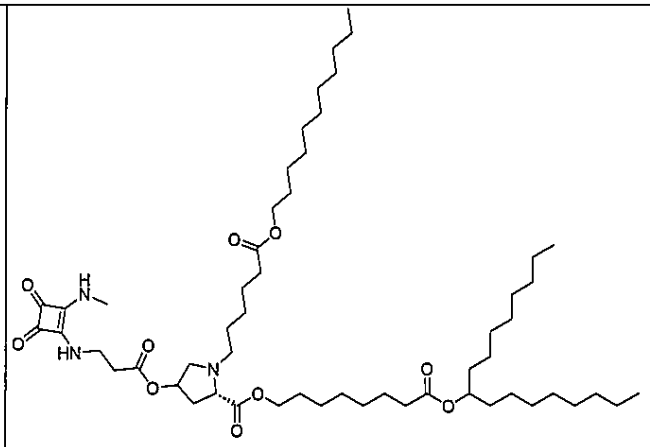
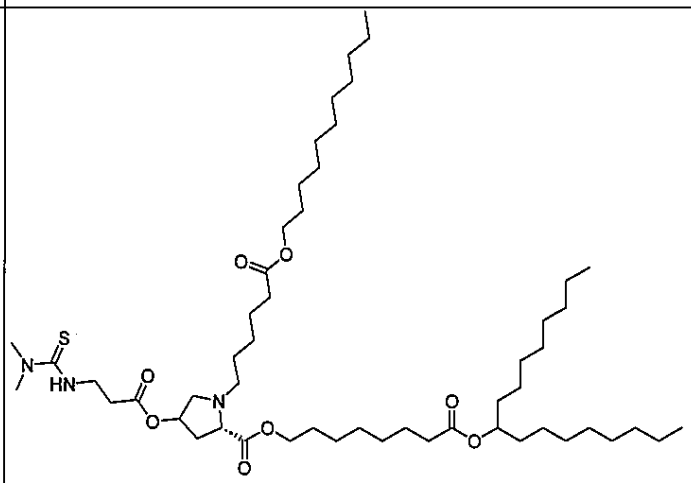
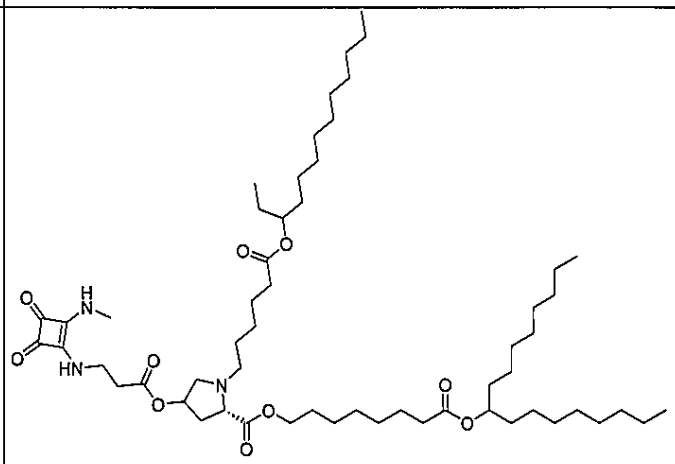
本明細書に開示されるイオン化脂質化合物の追加の非限定的な例を、以下の表２に記載する。

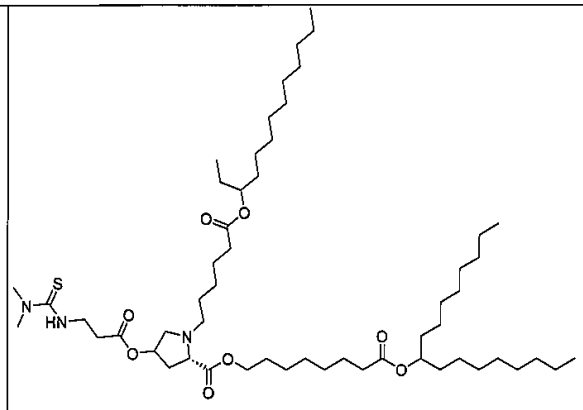
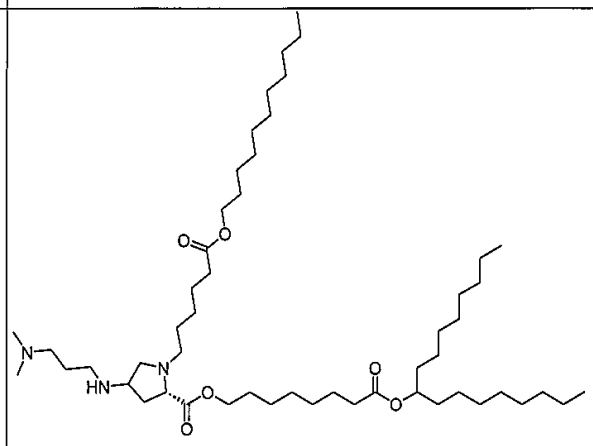
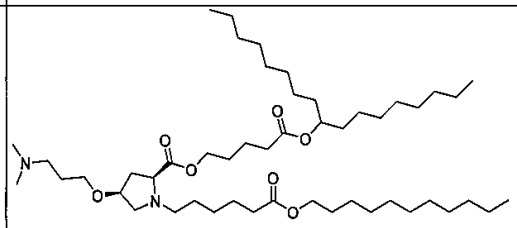
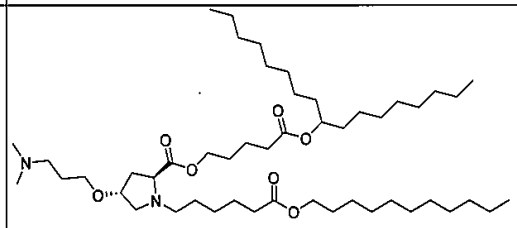
【０１９０】

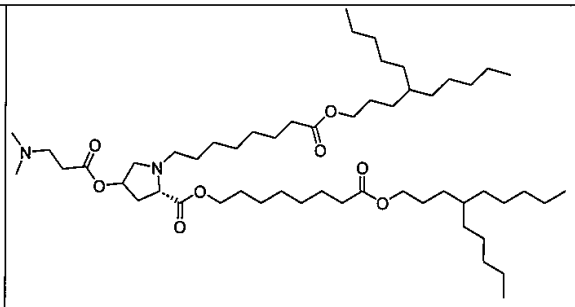
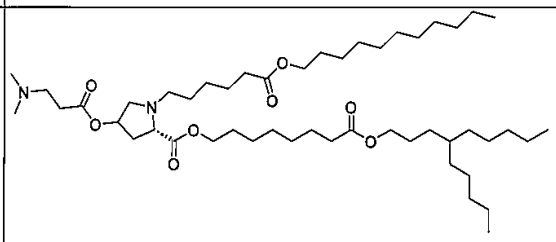
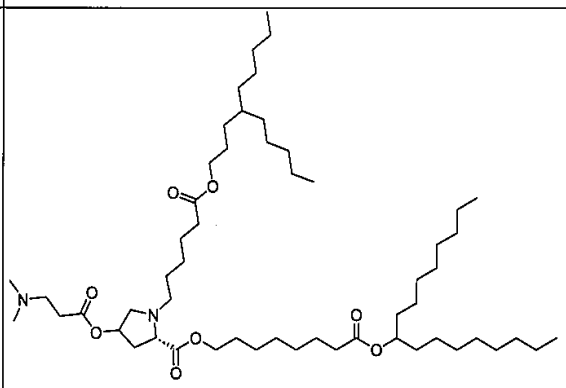
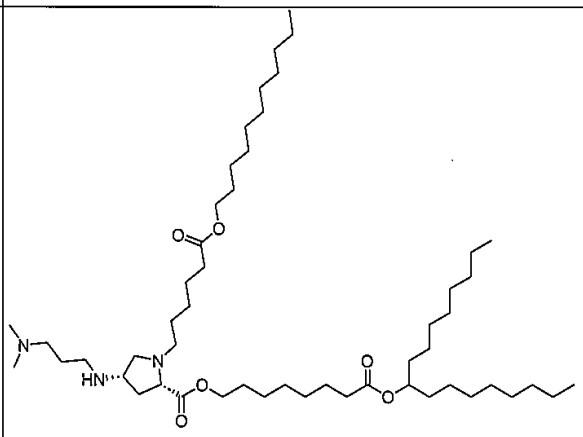
【表２】

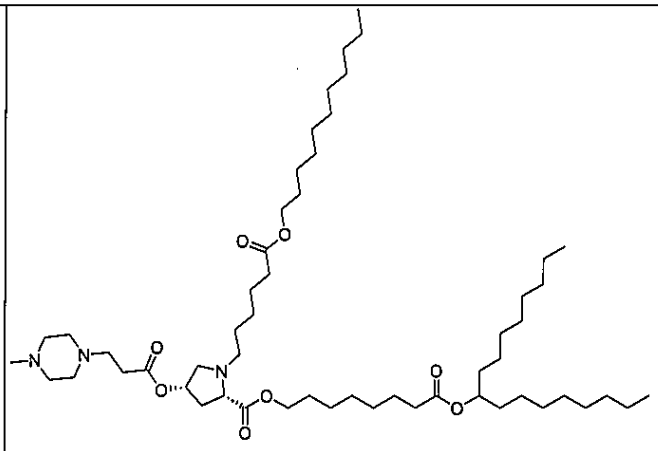
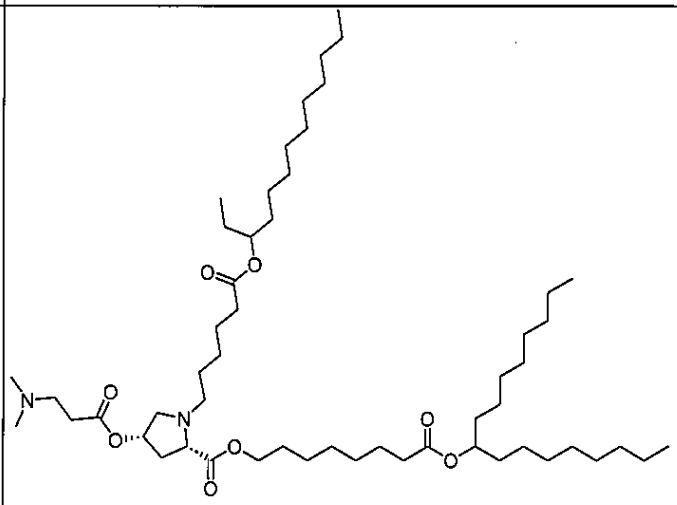
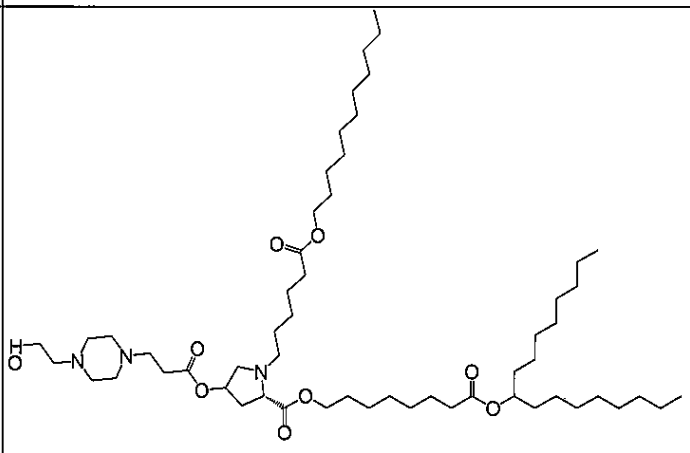
表２．例示的なイオン化脂質化合物

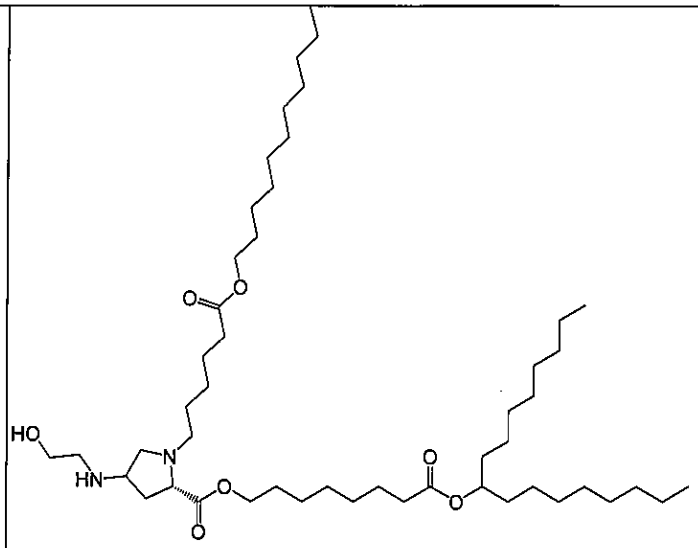
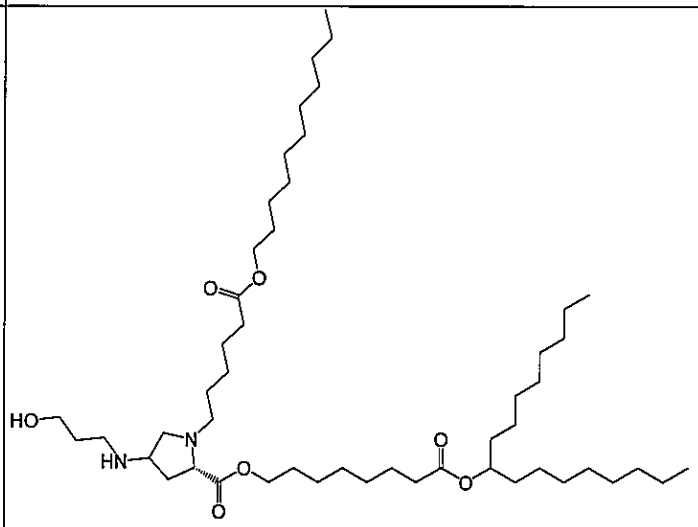
2232		ウンデシル6-[(2S)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-(([5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル]オキシ]カルボニル)ピロリジン-1-イル]ヘキサノエート
2350		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロポキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2351		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(2-(1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)エトキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

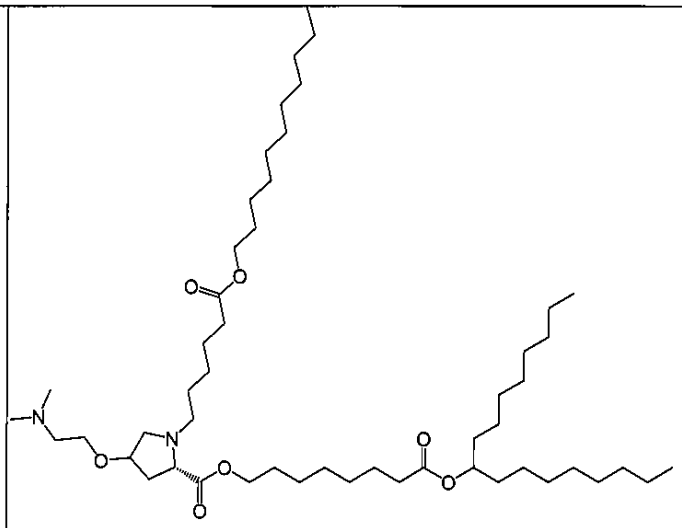
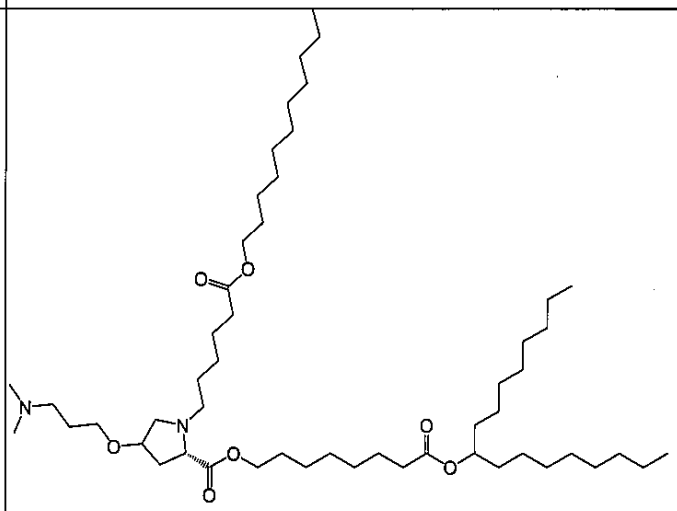
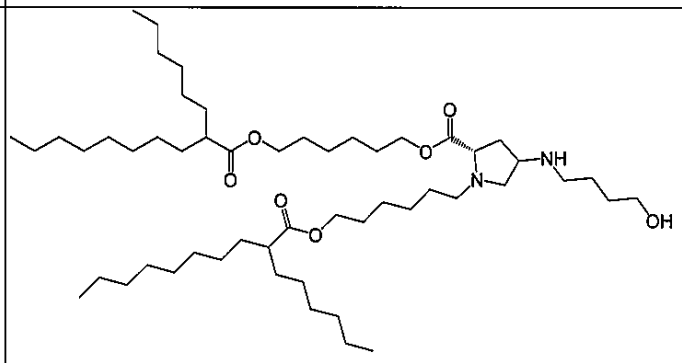
2359		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2360		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(3,3-ジメチルチオウレイド)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2363		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(トリデカン-3-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

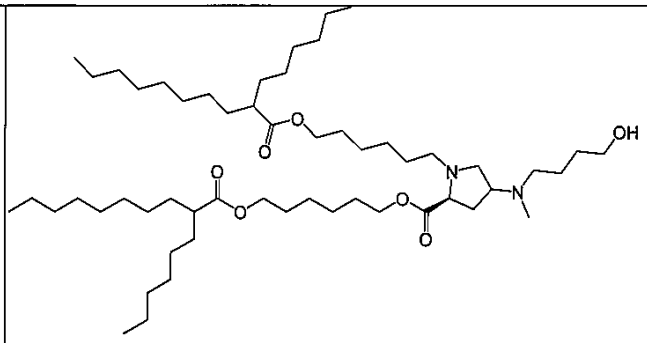
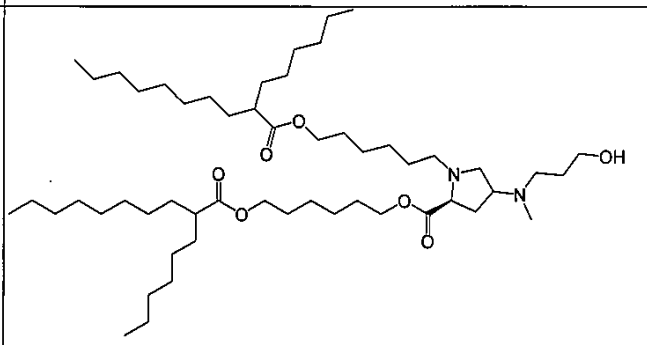
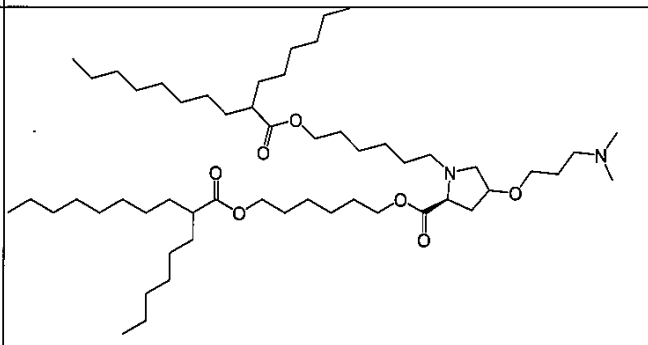
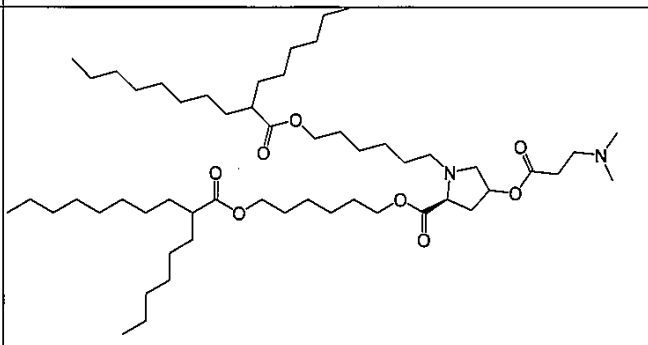
2364		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(3,3-ジメチルチオウレイド)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(トリデカン-3-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2374		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2422		5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル(2S,4S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2423		5-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-5-オキソペンチル(2S,4R)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

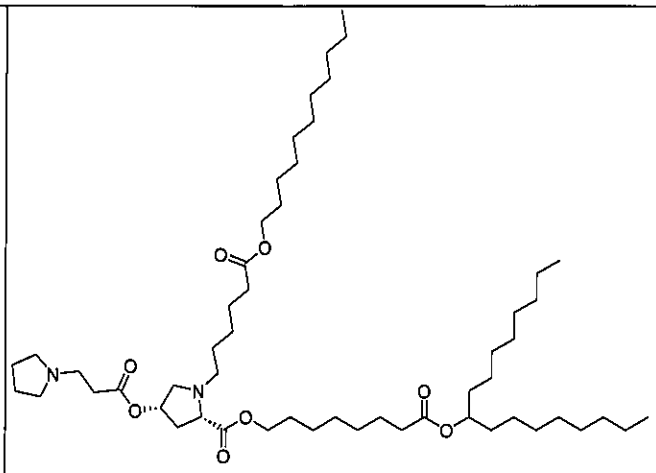
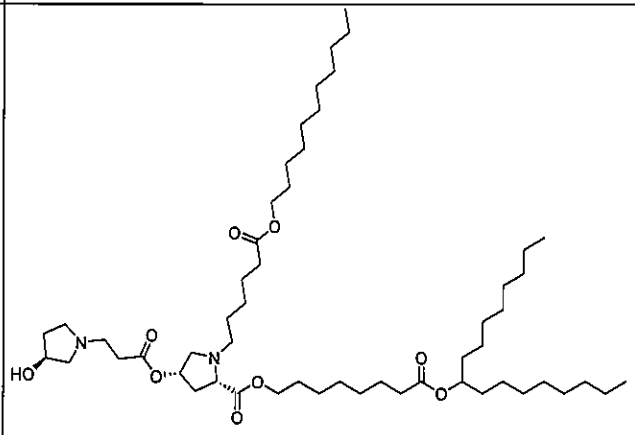
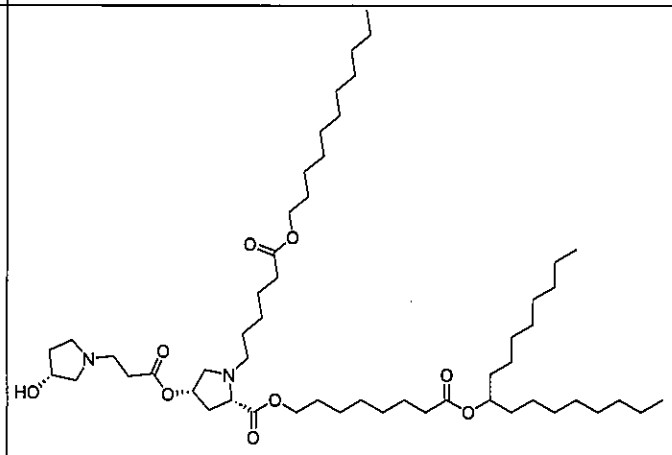
2429		8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル (2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2430		8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル (2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2431		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル (2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-((4-ペンチルノニル)オキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2438		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル (2S,4S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

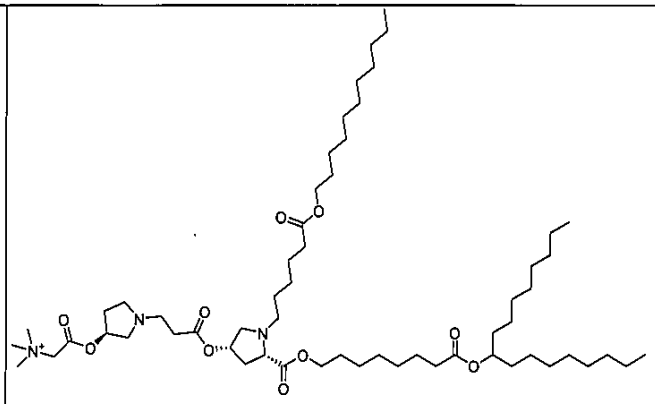
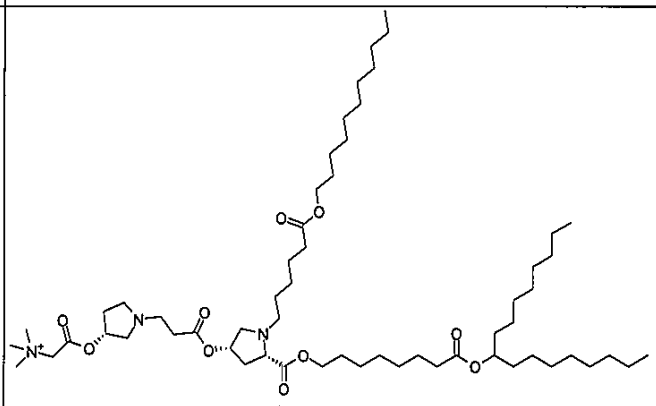
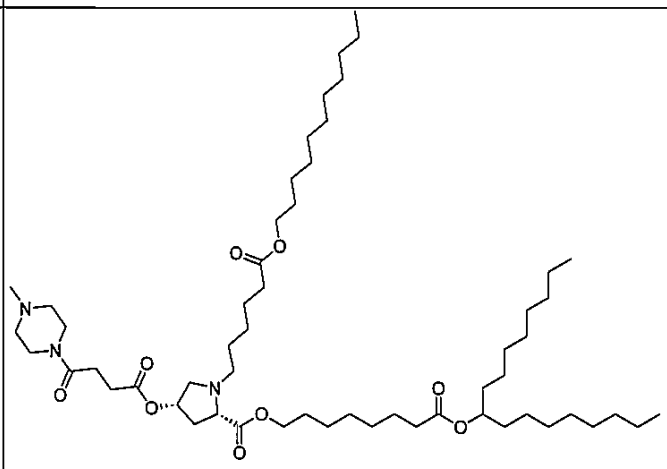
2451		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
2455		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(トリデカン-3-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
1		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

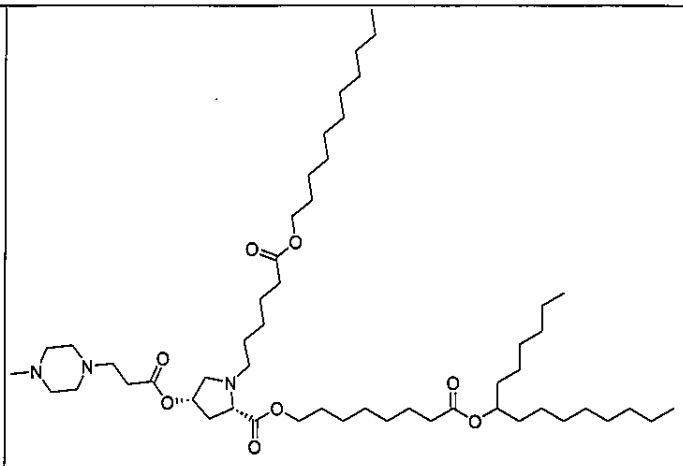
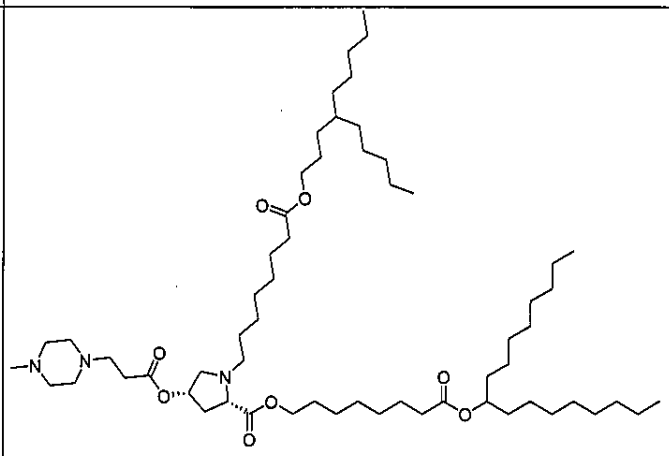
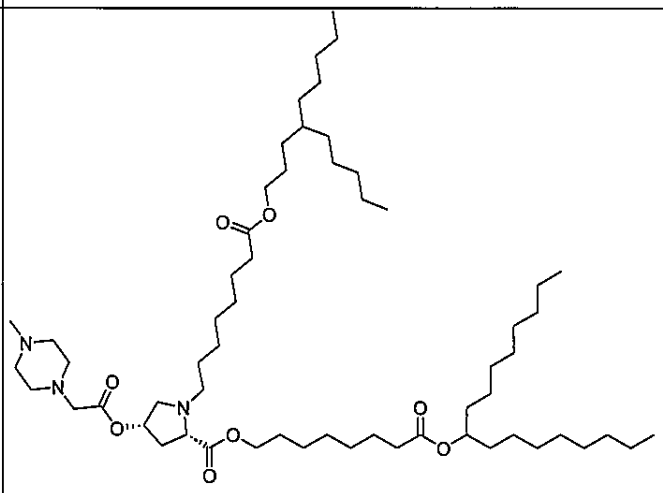
2		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
3		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

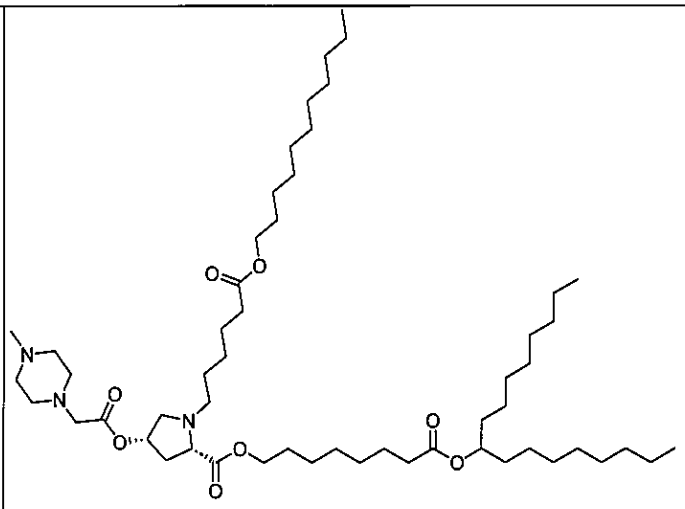
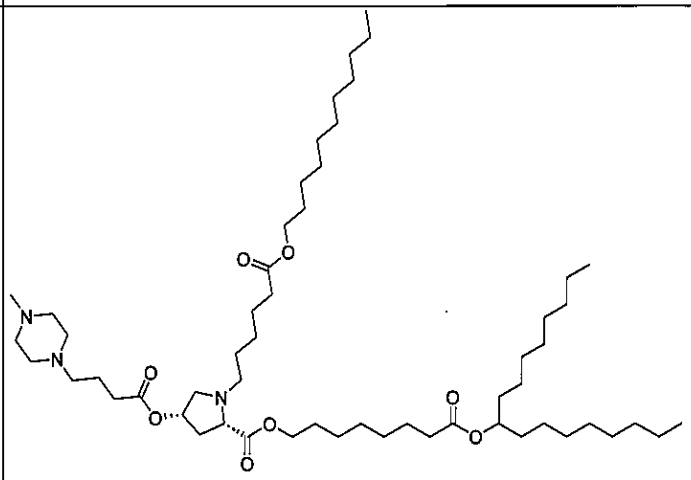
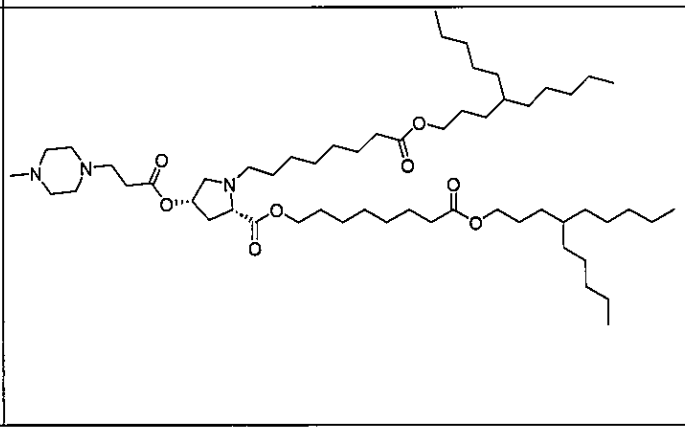
4		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
5		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
6		6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル(2S)-1-(6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル)-4-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキシレート

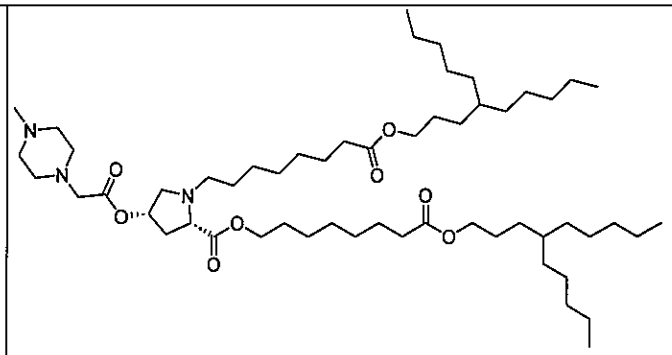
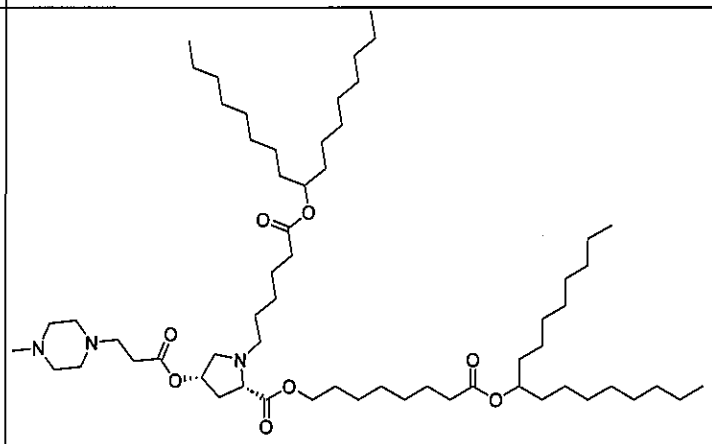
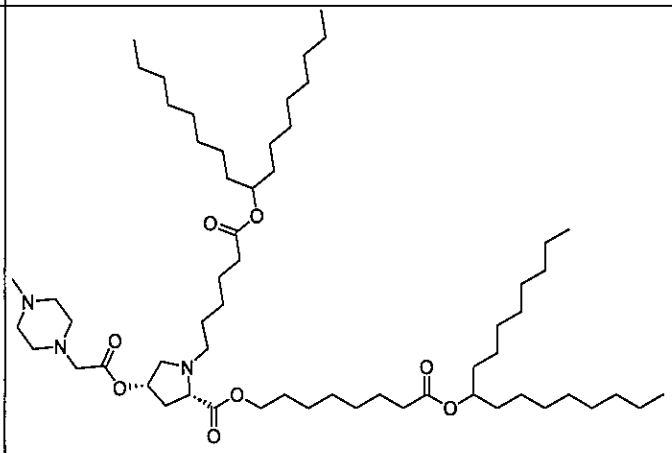
7		6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル(2S)-1-(6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル)-4-((4-ヒドロキシブチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキシレート
8		6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル(2S)-1-(6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル)-4-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)ピロリジン-2-カルボキシレート
9		6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル(2S)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-1-(6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
10		6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-((2-ヘキシルデカノイル)オキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

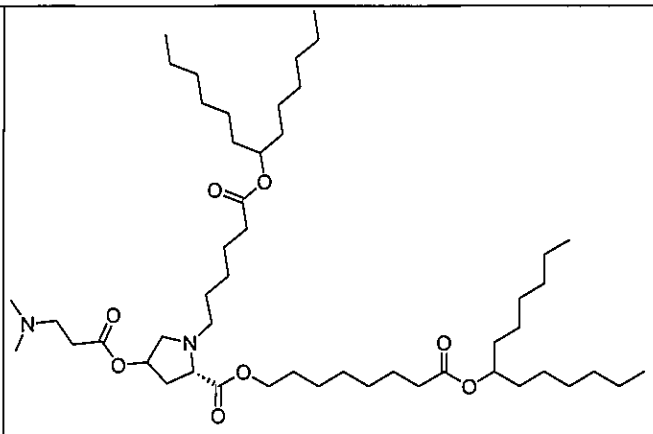
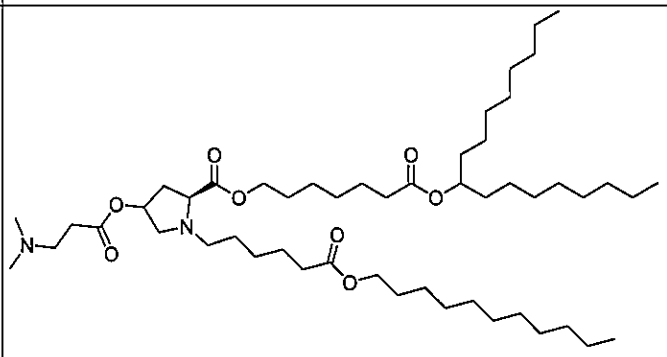
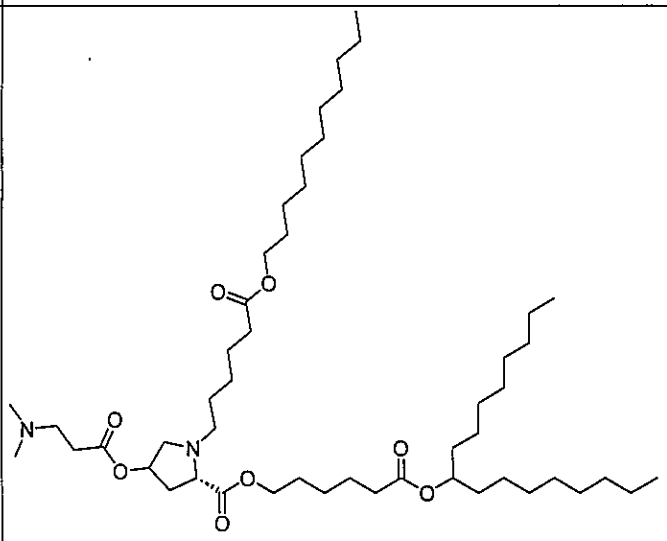
11		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル (2S, 4S)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ) ヘキシル)-4-((3-(ピロリジン-1-イル) プロパノイル) オキシ) ピロリジン-2-カルボキシレート
12.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル (2S, 4S)-4-((3-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロパノイル) オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ) ヘキシル) ピロリジン-2-カルボキシレート
13.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル (2S, 4S)-4-((3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロパノイル) オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ) ヘキシル) ピロリジン-2-カルボキシレート

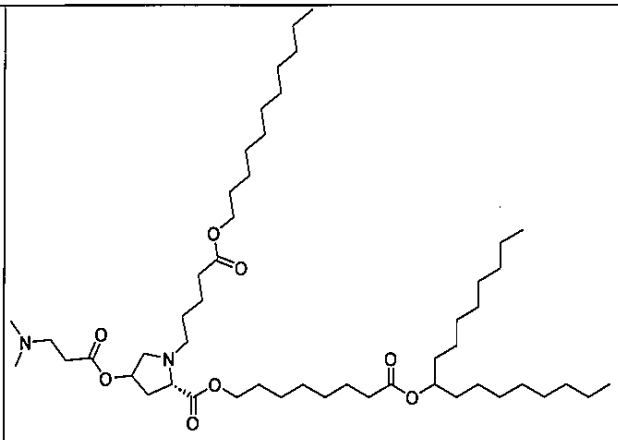
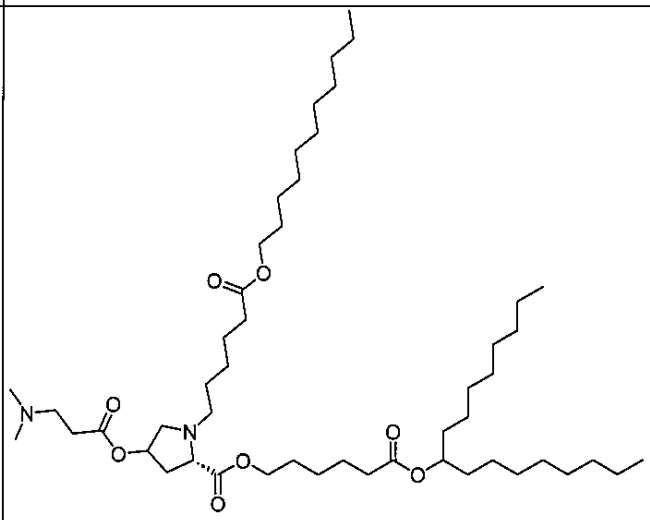
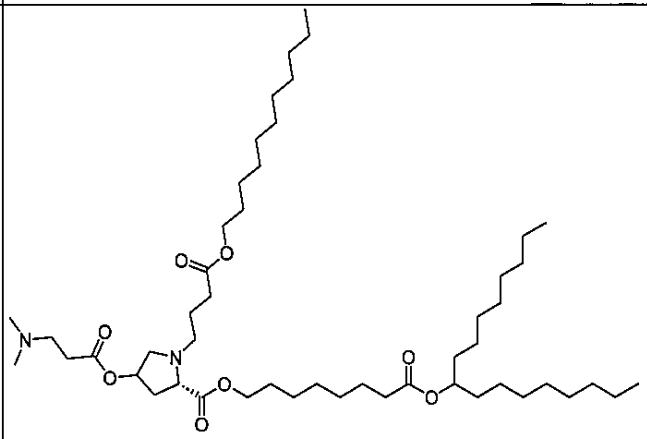
14.		2-(((S)-1-(3-(((3S,5S)-5-(((8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル)オキシ)カルボニル)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-N,N,N-トリメチル-2-オキソエタン-1-アミニウム
15.		2-(((R)-1-(3-(((3S,5S)-5-(((8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル)オキシ)カルボニル)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-3-オキソプロピル)ピロリジン-3-イル)オキシ)-N,N,N-トリメチル-2-オキソエタン-1-アミニウム
16.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

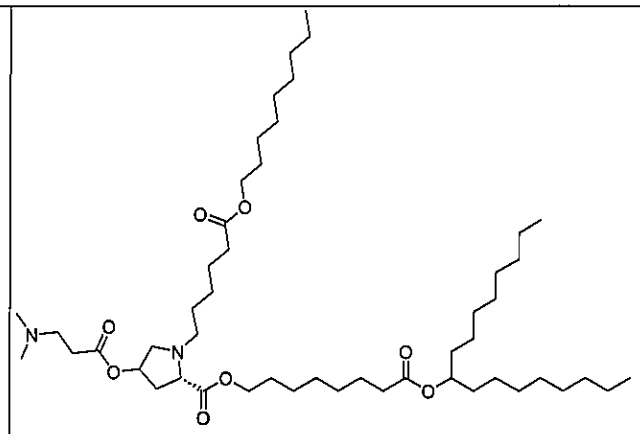
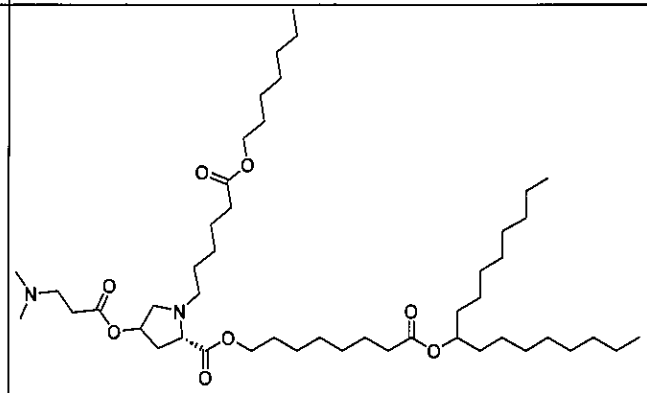
17.		8-オキソ-8-(ペンタデカン-7-イルオキシ)オクチル(2S,4S)-4-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
18.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル)ピロリジン-2-カルボキシレート
19.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトキシ)-1-(8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル)ピロリジン-2-カルボキシレート

20.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
21.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-4-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
22.		8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル(2S,4S)-4-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)-1-(8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル)ピロリジン-2-カルボキシレート

23.		8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル(2S,4S)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトキシ)-1-(8-オキソ-8-((4-ペンチルノニル)オキシ)オクチル)ピロリジン-2-カルボキシレート
24.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-1-(6-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-6-オキソヘキシル)-4-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノイル)オキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート
25.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S,4S)-1-(6-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-6-オキソヘキシル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート

26.		8-オキソ-8-(トリデカン-7-イルオキシ)オクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(トリデカン-7-イルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
27.		7-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-7-オキソヘプチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
28.		6-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-6-オキソヘキシル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

29.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(5-オキソ-5-(ウンデシルオキシ)ペンチル)ピロリジン-2-カルボキシレート
30.		6-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-6-オキソヘキシル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-オキソ-6-(ウンデシルオキシ)ヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
31.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(4-オキソ-4-(ウンデシルオキシ)ブチル)ピロリジン-2-カルボキシレート

32.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-(ノニルオキシ)-6-オキソヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート
33.		8-(ヘプタデカン-9-イルオキシ)-8-オキソオクチル(2S)-4-((3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)-1-(6-(ヘプチルオキシ)-6-オキソヘキシル)ピロリジン-2-カルボキシレート

【０１９１】
脂質組成物
本明細書に開示されるイオン化脂質を使用して、脂質組成物を形成することができる。したがって、本発明の別の態様は、新規のイオン化脂質化合物に関する本明細書の本発明の上記の態様に記載される脂質化合物を含む脂質組成物に関する。
【０１９２】
式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＥ）、（ＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）によってカバーされる化合物を含む、脂質化合物に関する上記の態様で考察されるすべての上記の説明およびすべての実施形態は、脂質組成物に関する本発明のこれらの態様にすべて適用可能である。
【０１９３】
本明細書に記載されるように、脂質組成物に使用される適切な脂質化合物には、上述の化合物のすべての異性体および同位体、ならびにそれらのすべての薬学的に許容される塩、溶媒和物、または水和物、ならびにすべての結晶形態、結晶形態混合物、および無水物または水和物が含まれる。
【０１９４】
一部の実施形態では、脂質組成物は、本明細書に記載の一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。一部の実施形態では、脂質組成物は、リポソームまたは脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）である。一実施形態では、脂質組成物は、ＬＮＰである。
【０１９５】
本明細書に記載の一つ以上の化合物に加えて、脂質組成物は、第二の脂質をさらに含み得る。一部の実施形態では、本開示は、（ｉ）式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、

（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）、のイオン化脂質から選択される一つ以上の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体、および（ｉｉ）第二の脂質を含む脂質組成物に関する。一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の脂質化合物の５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％を含む。

【０１９６】

一部の実施形態では、第二の脂質は、カチオン性、非カチオン性（例えば、中性、アニオン性、または双性イオン性）、またはイオン化可能である。一部の実施形態では、脂質組成物は、約１：１の比の脂質化合物と第二の脂質（例えば、ヘルパー脂質）を含む。

【０１９７】

一部の実施形態では、第二の脂質は、カチオン性脂質、アニオン性脂質、別のイオン化脂質、または双性イオン性脂質である。

【０１９８】

一部の実施形態では、本開示は、（ｉ）本明細書に記載の一つ以上のイオン化脂質化合物および（ｉｉ）一つ以上の脂質成分を含む脂質ナノ粒子組成物に関する。

【０１９９】

一部の実施形態では、脂質組成物中の一つ以上の脂質成分は、一つ以上のヘルパー脂質および一つ以上のＰＥＧ脂質を含む。一部の実施形態では、脂質成分は、一つ以上のヘルパー脂質、一つ以上のＰＥＧ脂質、および一つ以上の中性脂質を含む。一部の実施形態では、脂質組成物は、ステロールとＰＥＧ脂質をさらに含み得る。一部の実施形態では、脂質組成物は、ステロール、ＰＥＧ化脂質、リン脂質、および／または中性脂質をさらに含み得る。

【０２００】

一部の実施形態では、一つ以上の天然脂質化合物および／または合成脂質化合物が、脂質組成物の調製に使用されてもよい。脂質組成物は、負に荷電した脂質、正に荷電した脂質、またはそれらの組み合わせを含有してもよい。

【０２０１】

<u>非イオン化脂質成分</u>

<u>荷電脂質および中性脂質</u>

好適な負に荷電した（アニオン性）脂質の例としては、ジミリストイル－、ジパルミトイル－、およびジステアロイル－ホスファチジルグリセロール；ジミリストイル－、ジパルミトイル－、およびジパルミトイル－ホスファチジン酸；ジミリストイル－、ジパルミトイル－、およびジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン、ならびにそれらの不飽和ジアシルおよび混合アシル鎖対応物ならびにカルジオリピンが挙げられるが、これらに限定されない。

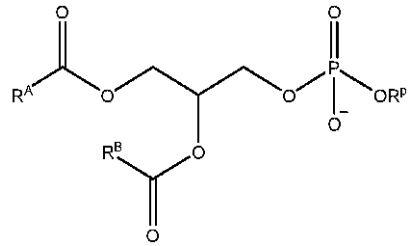
【０２０２】

正に荷電した（カチオン性）脂質の例としては、以下に限定されないが、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－Ｎ，Ｎ’－ジオクタシルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）および塩化物ＤＤＡＣ）、Ｎ－（ｌ－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、３β－［Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノエチル）カルバモイル）コレステロール（ＤＣ－ｃｈｏｌ）、１，２－ジオレオイルオキシ－３－［トリメチルアンモニオ］－プロパン（ＤＯＴＡＰ）、および１，２－ジオクタデシルオキシ－３－［トリメチルアンモニオ］－プロパン（ＤＳＴＡＰ）、および１，２－ジオレオイルオキシプロピル－３－ジメチル－ヒドロキシエチルアンモニウムクロリド（ＤＯＲＩ）、および例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ，ｐａｇｅｓ １－３９４に記載されるカチオン性脂質が挙げられる。

【０２０３】
追加の例示的なカチオン性脂質としては、以下に限定されないが、Ｎ，Ｎ－ジオレイル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＤＡＣ）、Ｎ，Ｎ－ジステアリル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムブロミド（ＤＤＡＢ）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレオイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＡＰ）、Ｎ－（１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ｄｉｍｅｔｈｙｌ－２，３－ジオレイルオキシ）プロピルアミン（ＤＯＤＭＡ）、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＤＡＰ）、１，２－ジオレオイルカルバミル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＯＣＤＡＰ）、１，２－ジリネオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン（ＤＬＩＮＤＡＰ）、３－ジメチルアミノ－２－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシブタン－４－オキシ）－１－（シス，シス－９，１２－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣＬｉｎＤＭＡ）、２－［５’－（コレスト－５－エン－３－ベーター－オキシ）－３’－オキサペントキシ）－３－ジメチル－１－（シス，シス－９’，１２’－オクタデカジエノキシ）プロパン（ＣｐＬｉｎ　ＤＭＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，４－ジオレイルオキシベンジルアミン（ＤＭＯＢＡ）および／またはそれらの混合物が挙げられる。中性脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、卵ホスファチジルコリン（ＥＰＣ）、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、および／またはそれらの混合物を含み得る。

【０２０４】
一部の実施形態では、脂質成分は、一つ以上の中性脂質を含む。中性脂質は、一つ以上の（ポリ）不飽和脂質などの一つ以上のリン脂質であってもよい。リン脂質は、一つ以上の脂質二重層に組み立てられてもよい。一般に、リン脂質は、リン脂質部分および一つ以上の脂肪酸部分を含み得る。例えば、リン脂質は、以下の式：

【化１６５】



による脂質であってもよく、式中、R^{P}はリン脂質部分を表し、R^{A}およびR^{B}は、同じであっても異なっていてもよい不飽和を伴うか、または伴わない脂肪酸部分を表す。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、またはスフィンゴミエリンであってもよい。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、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、またはドコサヘキサエン酸であってもよい。分岐、酸化、環化、およびアルキンなどの修飾および置換を施した天然種を含めた非天然種も企図される。例えば、リン脂質は、一つ以上のアルキン（例えば、一つ以上の二重結合が三重結合で置換されたアルケニル基）で官能化されてもよく、または一つ以上のアルキンに架橋されてもよい。適切な反応条件下で、アジドへ曝露されると、アルキン基は、銅触媒環化付加を経ることができる。こうした反応は、脂質ナノ粒子の脂質二重層を官能化して膜透過もしくは細胞認識を促進する上で、または脂質ナノ粒子を標的化部分もしくはイメージング部分（例えば、染料）などの有用な成分にコンジュゲートする上で有用であり得る。

【０２０５】
一部の実施形態では、中性脂質は、リン脂質、例えばジステアロイル－ｓｎ－グリセロ

－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０ジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルコリン（ＳＯＰＣ）、スフィンゴミエリン、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、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、またはそれらの混合物であってもよい。

【０２０６】

中性脂質の追加の非限定的な例としては、リン脂質、例えばレシチン、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン（ＥＳＭ）、セファリン、カルジオリピン、ホスファチジン酸、セレブロシド、リン酸ジセチル、ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルコリン（ＤＯＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、パルミトイルオレオイル－ホスファチジルグリセロール（ＰＯＰＧ）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＤＯＰＥ－ｍａｌ）、ジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）、モノメチル－ホスファチジルエタノールアミン、ジメチル－ホスファチジルエタノールアミン、ジエライドイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＥＰＥ）、ステアロイルオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、リゾホスファチジルコリン、ジリノレオイルホスファチジルコリン、およびそれらの混合物も挙げられる。他のジアシルホスファチジルコリンおよびジアシルホスファチジルエタノールアミンリン脂質も使用することができる。これらの脂質中のアシル基は、C_{10}－C_{24}炭素鎖を有す

る脂肪酸に由来するアシル基、例えば、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、またはオレオイルであってもよい。

【０２０７】

ステロイドおよびその他の非イオン化脂質成分

一部の実施形態では、脂質組成物中の脂質成分は、一つ以上のステロイドまたはその類似体を含む。

【０２０８】

一部の実施形態では、脂質組成物中の脂質成分は、コレステロール、システロール、およびそれらの誘導体などのステロールを含む。コレステロール誘導体の非限定的な例としては、５ａ－コレスタノール、５ａ－コプロスタノール、コレステリル－（２’－ヒドロキシ）－エチルエーテル、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテル、および６－ケトコレスタノールなどの極性類似体；５ａ－コレスタン、コレステノン、５ａ－コレスタノン、５ａ－コレスタノン、およびデカン酸コレステリルなどの非極性類似体；ならびにそれらの混合物が挙げられる。一部の実施形態では、コレステロール誘導体は、コレステリル－（４’－ヒドロキシ）－ブチルエーテルなどの極性類似体である。

【０２０９】

一部の実施形態では、非イオン化脂質成分は、一つ以上のリン脂質およびコレステロールもしくはその誘導体との混合物を含むか、またはそれらからなる。一部の実施形態では、脂質組成物中に存在する非イオン化脂質成分は、一つ以上のリン脂質、例えば、コレステロールを含まない脂質粒子製剤を含むか、またはそれからなる。一部の実施形態では、脂質組成物中に存在する非イオン化脂質成分は、コレステロールまたはその誘導体、例えば、リン脂質を含まない脂質粒子製剤を含むか、またはそれからなる。

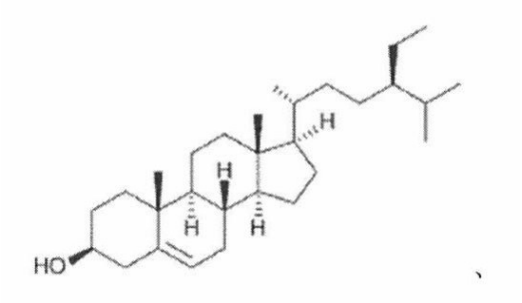
【０２１０】

一部の実施形態では、脂質組成物中の脂質成分（例えば、ＬＮＰ組成物）は、フィトステロール、またはフィトステロールとコレステロールとの組合せを含む。一部の実施形態では、フィトステロールは、ｂ－シトステロール、スチグマステロール、ｂ－シトスタノール、カンペステロール、ブラシカステロール、およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、フィトステロールは、ｂ－シトステロール、ｂ－シトスタノール、カンペステロール、ブラシカステロール、化合物Ｓ－１４０、化合物Ｓ－１５１、化合物Ｓ－１５６、化合物Ｓ－１５７、化合物Ｓ－１５９、化合物Ｓ－１６０、化合物Ｓ－１６４、化合物Ｓ－１６５、化合物Ｓ－１７０、化合物Ｓ－１７３、化合物Ｓ－１７５、およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、フィトステロールは、化合物Ｓ－１４０、化合物Ｓ－１５１、化合物Ｓ－１５６、化合物Ｓ－１５７、化合物Ｓ－１５９、化合物Ｓ－１６０、化合物Ｓ－１６４、化合物Ｓ－１６５、化合物Ｓ－１７０、化合物Ｓ－１７３、化合物Ｓ－１７５、およびそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、フィトステロールは、化合物Ｓ－１４１、化合物Ｓ－１４０、化合物Ｓ－１４３、および化合物Ｓ－１４８の組合せである。一部の実施形態では、フィトステロールは、シトステロールまたはその塩もしくはエステルを含む。一部の実施形態では、フィトステロールは、スチグマステロールまたはその塩もしくはエステルを含む。

【０２１１】

一部の実施形態では、フィトステロールは、ベータ－シトステロール、

【化１６６】



その塩、またはそのエステルである。

【０２１２】

一部の実施形態では、脂質組成物（例えば、ＬＮＰ組成物）は、フィトステロール、またはその塩もしくはエステル、およびコレステロールまたはその塩を含む。

【０２１３】

一部の実施形態では、脂質組成物のための標的送達細胞は、本明細書に記載される細胞（例えば、肝細胞または脾細胞）であり、フィトステロールまたはその塩もしくはエステルは、ｂ－シトステロール、ｂ－シトスタノール、カンペステロール、およびブラシカステロール、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、フィトステロールは、ｂ－シトステロールである。一部の実施形態では、フィトステロールは、ｂ－シトスタノールである。一部の実施形態では、フィトステロールは、カンペステロールである。一部の実施形態では、フィトステロールは、ブラシカステロールである。

【０２１４】

一部の実施形態では、脂質組成物のための標的送達細胞は、本明細書に記載される細胞（例えば、肝細胞または脾細胞）であり、フィトステロールまたはその塩もしくはエステルは、ｂ－シトステロール、およびスチグマステロール、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、フィトステロールは、ｂ－シトステロールである。一部の実施形態では、フィトステロールは、スチグマステロールである。

【０２１５】

非イオン化脂質成分の他の例としては、例えば、ステアリルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、パルミチン酸アセチル、リシノール酸グリセロール、ステアリン酸ヘキサデシル、ミリスチン酸イソプロピル、両性アクリルポリマー、トリエタノールアミン－ラウリル硫酸、アルキル－アリール硫酸ポリエチルオキシル化脂肪酸アミド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド、セラミド、およびスフィンゴミエリンなどの非リン含有脂質が挙げられる。

【０２１６】

一部の実施形態では、非イオン化脂質成分は、脂質組成物中に存在する総脂質の１０ｍｏｌ％～６０ｍｏｌ％、２０ｍｏｌ％～５５ｍｏｌ％、２０ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、２０ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、２５ｍｏｌ％～５０ｍｏｌ％、２５ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～５０ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、３５ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３７ｍｏｌ％～４２ｍｏｌ％、または３５ｍｏｌ％、３６ｍｏｌ％、３７ｍｏｌ％、３８ｍｏｌ％、３９ｍｏｌ％、４０ｍｏｌ％、４１ｍｏｌ％、４２ｍｏｌ％、４３ｍｏｌ％、４４ｍｏｌ％、または４５ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在する。

【０２１７】

脂質組成物がリン脂質とコレステロールまたはコレステロール誘導体との混合物を含有する実施形態では、混合物は、脂質組成物中に存在する総脂質の最大４０ｍｏｌ％、４５ｍｏｌ％、５０ｍｏｌ％、５５ｍｏｌ％、または６０ｍｏｌ％で存在し得る。

【０２１８】

一部の実施形態では、混合物中のリン脂質成分は、脂質組成物中に存在する総脂質の２

ｍｏｌ％～２０ｍｏｌ％、２ｍｏｌ％～１５ｍｏｌ％、２ｍｏｌ％～１２ｍｏｌ％、４ｍｏｌ％～１５ｍｏｌ％、または４ｍｏｌ％～１０ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。一部の実施形態では、混合物中のリン脂質成分は、脂質組成物中に存在する総脂質の５ｍｏｌ％～１０ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～９ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～８ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％～９ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％～８ｍｏｌ％、または５ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％、７ｍｏｌ％、８ｍｏｌ％、９ｍｏｌ％、または１０ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。

【０２１９】

一部の実施形態では、混合物中のステロール成分（例えば、コレステロール成分）は、脂質組成物中に存在する総脂質の２５ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、２５ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、２７ｍｏｌ％～３７ｍｏｌ％、２５ｍｏｌ％～３０ｍｏｌ％、または３５ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。一部の実施形態では、混合物中のコレステロール成分は、脂質組成物中に存在する総脂質の２５ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％、２７ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％、２９ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～３４ｍｏｌ％、３１ｍｏｌ％～３３ｍｏｌ％、または３０ｍｏｌ％、３１ｍｏｌ％、３２ｍｏｌ％、３３ｍｏｌ％、３４ｍｏｌ％、または３５ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。

【０２２０】

脂質組成物がリン脂質を含まない実施形態では、コレステロールまたはその誘導体は、脂質組成物中に存在する総脂質の最大２５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％、３５ｍｏｌ％、４０ｍｏｌ％、４５ｍｏｌ％、５０ｍｏｌ％、５５ｍｏｌ％、または６０ｍｏｌ％で存在し得る。

【０２２１】

一部の実施形態では、リン脂質を含まない脂質粒子製剤中のステロール成分（例えば、コレステロールまたはその誘導体）は、脂質組成物中に存在する総脂質の２５ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、２５ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、３１ｍｏｌ％～３９ｍｏｌ％、３２ｍｏｌ％～３８ｍｏｌ％、３３ｍｏｌ％～３７ｍｏｌ％、３５ｍｏｌ％～４５ｍｏｌ％、３０ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％、３５ｍｏｌ％～４０ｍｏｌ％、または３０ｍｏｌ％、３１ｍｏｌ％、３２ｍｏｌ％、３３ｍｏｌ％、３４ｍｏｌ％、３５ｍｏｌ％、３６ｍｏｌ％、３７ｍｏｌ％、３８ｍｏｌ％、３９ｍｏｌ％、または４０ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。

【０２２２】

一部の実施形態では、非イオン化脂質成分は、脂質組成物中に存在する総脂質の５ｍｏｌ％～９０ｍｏｌ％、１０ｍｏｌ％～８５ｍｏｌ％、２０ｍｏｌ％～８０ｍｏｌ％、１０ｍｏｌ％（例えば、リン脂質のみ）、または６０ｍｏｌ％（例えば、リン脂質およびコレステロールまたはその誘導体）（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在し得る。

【０２２３】

脂質組成物中に存在する非イオン化脂質の割合は、標的量であり、粒子中に存在する非イオン化脂質の実際の量は、例えば±５ｍｏｌ％で変化し得る。

【０２２４】

脂質コンジュゲート

本明細書に記載の脂質組成物は、一つ以上の脂質コンジュゲートをさらに含み得る。コンジュゲートされた脂質は、粒子の凝集を防止し得る。コンジュゲートされた脂質の非限定的な例としては、ＰＥＧ脂質コンジュゲート、カチオン性ポリマー脂質コンジュゲート、およびそれらの混合物が挙げられる。

【０２２５】

一部の実施形態では、脂質コンジュゲートは、ＰＥＧ脂質またはＰＥＧ修飾脂質（ある

いはＰＥＧ化脂質と呼ばれる）である。ＰＥＧ脂質は、ポリエチレングリコールで修飾された脂質である。ＰＥＧ脂質の例としては、ジアルキルオキシプロピルに結合されたＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＡ）、ジアシルグリセロールに結合されたＰＥＧ（ＰＥＧ－ＤＡＧ）、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＥＧ）、ホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質に結合されたＰＥＧ（ＰＥＧ－ＰＥ）、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、セラミドにコンジュゲートされたＰＥＧ（ＰＥＧ－ＣＥＲ）、コレステロールまたはその誘導体にコンジュゲートされたＰＥＧ、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２６】

例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、またはＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質であってもよい。

【０２２７】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、およびＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロールからなる群から選択される。

【０２２８】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロールメトキシポリエチレングリコール（ＰＥＧ－ＤＭＧ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－Ｎ－［アミノ（ポリエチレングリコール）］（ＰＥＧ－ＤＳＰＥ）、ＰＥＧ－ジステリルグリセロール（ＰＥＧ－ＤＳＧ）、ＰＥＧ－ジパルメトレイル、ＰＥＧ－ジオレイル、ＰＥＧ－ジステアリル、ＰＥＧ－ジアシルグリカミド（ＰＥＧ－ＤＡＧ）、ＰＥＧ－ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＤＰＰＥ）、またはＰＥＧ－ｌ，２－ジミリスチルオキシルプロピル－３－アミン（ＰＥＧ－ｃ－ＤＭＡ）からなる群から選択される。

【０２２９】

ＰＥＧは、二つの末端ヒドロキシル基を有するエチレンＰＥＧ繰り返し単位の直鎖水溶性ポリマーである。ＰＥＧは、それらの分子量によって分類され、以下：モノメトキシポリエチレングリコール（ＭｅＰＥＧ－ＯＨ）、モノメトキシポリエチレングリコール－スクシネート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ）、モノメトキシポリエチレングリコール－スクシンイミジルスクシネート（ＭｅＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－アミン（ＭｅＰＥＧ－NH_2）、モノメトキシポリエチレングリコール－トレシレート（ＭｅＰＥＧ－ＴＲＥＳ）、モノメトキシポリエチレングリコール－イミダゾリル－カルボニル（ＭｅＰＥＧ－ＩＭ）、ならびに末端メトキシ基の代わりに末端ヒドロキシル基を含有する該化合物（例えば、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ、ＨＯ－ＰＥＧ－Ｓ－ＮＨＳ、ＨＯ－ＰＥＧ－NH_2）を含む。

【０２３０】

本明細書に記載のＰＥＧ脂質コンジュゲートのＰＥＧ部分は、５５０ダルトン～１０，０００ダルトンの範囲の平均分子量を含んでもよい。特定の例では、ＰＥＧ部分は、７５０ダルトン～５，０００ダルトン（例えば、１，０００ダルトン～５，０００ダルトン、１，５００ダルトン～３，０００ダルトン、７５０ダルトン～３，０００ダルトン、７５０ダルトン～２，０００ダルトン）の平均分子量を有する。一部の実施形態では、ＰＥＧ部分は、２，０００ダルトンまたは７５０ダルトンの平均分子量を有する。

【０２３１】

特定の例では、ＰＥＧは、アルキル、アルコキシ、アシル、またはアリール基によって任意選択的に置換され得る。ＰＥＧは、脂質に直接コンジュゲートされてもよく、またはリンカー部分を介して脂質に連結されてもよい。例えば、非エステル含有リンカー部分およびエステル含有リンカー部分を含めた、ＰＥＧを脂質に結合させるのに適した任意のリンカー部分を使用することができる。一部の実施形態では、リンカー部分は、非エステル含有リンカー部分である。好適な非エステル含有リンカー部分としては、アミド（－Ｃ（

Ｏ）ＮＨ－）、アミノ（－ＮＲ－）、カルボニル（－Ｃ（Ｏ）－）、カルバメート（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－）、尿素（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）、ジスルフィド（－Ｓ－Ｓ－）、エーテル（－Ｏ－）、スクシニル（－（Ｏ）ＣＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、スクシンアミジル（－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、エーテル、ジスルフィド、およびそれらの組合せ（カルバメートリンカー部分およびアミドリンカー部分の両方を含有するリンカーなど）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、カルバメートリンカーを使用して、ＰＥＧを脂質に結合する。

【０２３２】

一部の実施形態では、エステル含有リンカー部分を使用して、ＰＥＧを脂質に結合する。好適なエステル含有リンカー部分としては、例えば、カーボネート（－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－）、スクシノイル、リン酸エステル（－Ｏ－（Ｏ）ＰＯＨ－Ｏ－）、スルホン酸エステル、およびそれらの組合せが挙げられる。

【０２３３】

様々な鎖長および飽和度の様々なアシル鎖基を有するホスファチジルエタノールアミンをＰＥＧにコンジュゲートして、脂質コンジュゲートを形成することができる。こうしたホスファチジルエタノールアミンは市販されているか、または当業者に公知の従来技術を使用して単離もしくは合成することができる。

【０２３４】

一部の実施形態では、ホスファチジルエタノールアミンは、Ｃ１０～Ｃ２０の範囲の炭素鎖長を有する飽和または不飽和脂肪酸を含有する。一価または二価不飽和脂肪酸を有する、ならびに飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸の混合物を有するホスファチジルエタノールアミンも使用することができる。好適なホスファチジルエタノールアミンとしては、ジミリストイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、ジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジオレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、およびジステアロイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＤＳＰＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３５】

「ジアシルグリセロール」または「ＤＡＧ」という用語は、２つの脂肪アシル鎖Ｒ１およびＲ２を有する化合物を含み、該Ｒ１およびＲ２は両方とも独立して、エステル結合によってグリセロールの１位および２位に結合された２～３０個の炭素を有する。アシル基は、飽和であってもよく、または様々な不飽和度を有してもよい。適切なアシル基としては、ラウロイル（Ｃ１２）、ミリストイル（ＣＭ）、パルミトイル（Ｃ１６）、ステアロイル（Ｃ１８）、およびイコソイル（Ｃ２０）が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、Ｒ１およびＲ２は同じであり、すなわち、Ｒ１およびＲ２は両方ともミリストイル（すなわち、ジミリストイル）であり、Ｒ１およびＲ２は両方ともステアロイル（すなわち、ジステアロイル）である。

【０２３６】

「ジアルキルオキシプロピル」または「ＤＡＡ」という用語は、２つのアルキル鎖ＲおよびＲ’を有する化合物を含み、該ＲおよびＲ’は両方とも独立して、２～３０個の炭素を有する。アルキル基は、飽和であってもよく、または様々な不飽和度を有してもよい。

【０２３７】

一部の実施形態では、ＰＥＧ－ＤＡＡコンジュゲートは、ＰＥＧ－ジデシルオキシプロピル（Ｃ１０）コンジュゲート、ＰＥＧ－ジラウリルオキシプロピル（Ｃ１２）コンジュゲート、ＰＥＧ－ジミリスチルオキシプロピル（Ｃ１４）コンジュゲート、ＰＥＧ－ジパルミチルオキシプロピル（Ｃ１６）コンジュゲート、またはＰＥＧ－ジステアリルオキシプロピル（Ｃ１８）コンジュゲートである。一部の実施形態では、ＰＥＧは、７５０または２，０００ダルトンの平均分子量を有する。一部の実施形態では、ＰＥＧの末端ヒドロキシル基は、メチル基で置換される。

【０２３８】

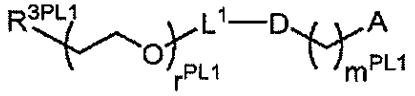
前述に加えて、ＰＥＧの代わりに他の親水性ポリマーを使用することができる。ＰＥＧ

の代わりに使用され得る好適なポリマーの例としては、ポリビニルピロリドン、ポリメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド、ポリメタクリルアミドおよびポリジメチルアクリルアミド、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ならびにヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどの誘導体化セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３９】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１６７】



の化合物、またはその塩であって、式中、

R^{3PL1}は、－OR^{OPL1}であり、

R^{OPL1}は、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または酸素保護基であり、

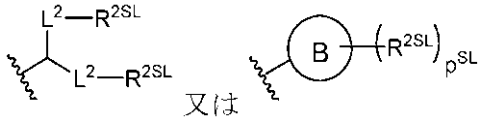
r^{PL1}は、両端を含む１～１００の整数であり、

L^{1}は、任意選択的に置換されるC_{1-10}アルキレンであり、任意選択的に置換されるC_{1-10}アルキレンの少なくとも一つのメチレンは独立して、任意選択的に置換されるカルボシクリレン、任意選択的に置換されるヘテロシクリレン、任意選択的に置換されるアリーレン、任意選択的に置換されるヘテロアリーレン、Ｏ、Ｎ（R^{NPL1}）、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｏ、または$NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）で置換され、

Ｄは、クリックケミストリーによって得られる部分、または生理学的条件下で切断可能な部分であり、m^{PL1}は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、

Ａは、式：

【化１６８】



であり、

L^{2}の各例は独立して、結合または任意選択的に置換されるC_{1-6}アルキレンであり、任意選択的に置換されるC_{1-6}アルキレンの一つのメチレン単位は、Ｏ、Ｎ（R^{NPL1}）、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｏ、または$NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）で任意選択的に置換され、

R^{2SL}の各例は独立して、任意選択的に置換されるC_{1-30}アルキル、任意選択的に置換されるC_{1-30}アルケニル、または任意選択的に置換されるC_{1-30}アルキニルであり、任意選択的にR^{2SL}のメチレン単位の一つ以上は独立して、任意選択的に置換されるカルボシクリレン、任意選択的に置換されるヘテロシクリレン、任意選択的に置換されるアリーレン、任意選択的に置換されるヘテロアリーレン、Ｎ（R^{NPL1}）、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）、
$-NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、ＯＣ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｓ、－ＳＣ（Ｏ）、Ｃ（＝NR^{NPL1}）、Ｃ（＝NR^{NPL1}）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（＝NR^{NPL1}）、$-NR^{NPL1}C$（＝NR^{NPL1}）Ｎ（R^{NPL1}）、Ｃ（Ｓ）、Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPL1}）、$NR^{NPL1}C$（Ｓ）、$NR^{NPL1}C$（Ｓ）Ｎ（R^{NPL1}）、Ｓ（Ｏ）、ＯＳ（Ｏ）、ＯＳ（Ｏ）Ｏ、ＯＳ（Ｏ）$_2$

、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ、Ｎ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、－Ｎ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^{NPL1}）、Ｎ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｎ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPL1}）、Ｎ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPL1}）、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPL1}）、またはＮ（R^{NPL1}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏであり、

R^{NPL1}の各例は独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基で置換され、

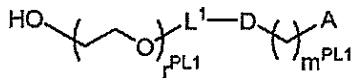
環Ｂは、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ならびに

p^{SL}は、１または２である。

【０２４０】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１６９】

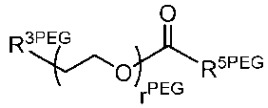


の化合物またはその塩であり、式中、r^{PL1}、L^1、Ｄ、m^{PL1}、およびＡは、上記に定義されるとおりである。

【０２４１】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１７０】



の化合物、またはその塩もしくは異性体であり、式中、

R^{3PEG}は、－ＯＲ^{O}であり、

R^Oは、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、または酸素保護基であり、

r^{PEG}は、１～１００（例えば、４０～５０、例えば４５）の整数であり、

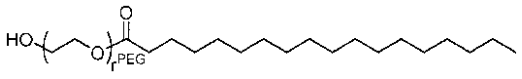
R^{5PEG}は、Ｃ$_{10-40}$アルキル（例えば、Ｃ$_{17}$アルキル）、Ｃ$_{10-40}$アルケニル、またはＣ$_{10-40}$アルキニルであり、任意選択的に、R^{5PEG}の一つ以上のメチレン基は独立して、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリレン、４～１０員ヘテロシクリレン、Ｃ$_{6-10}$アリーレン、４～１０員ヘテロアリーレン、－Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）－、－Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｏ－，－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、または－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－で置換され、ならびに

R^{NPEG}の各例は独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、または窒素保護基である。

【０２４２】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１７１】

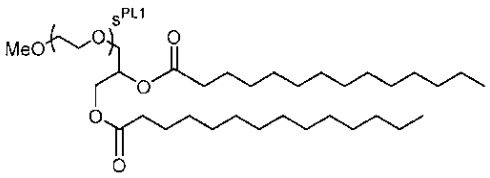


の化合物であり、式中、ｒ^{PEG}は、１～１００（例えば、４０～５０、例えば４５）の整数である。

【０２４３】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１７２】

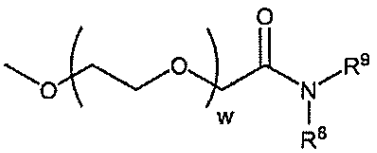


の化合物またはその塩もしくは異性体であり、式中、ｓ^{PL1}は、１～１００（例えば、４０～５０、例えば４５）の整数である。

【０２４４】

一部の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式

【化１７３】



またはその薬学的に許容される塩、その互変異性体もしくは立体異性体を有し、式中、

Ｒ^{8}およびＲ^{9}は各々独立して、１０～３０個の炭素原子を含有する直鎖または分岐の飽和または不飽和アルキル鎖であり、アルキル鎖は、任意選択的に一つ以上のエステル結合によって中断され（例えば、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は各々独立して、１２～１６個の炭素原子を含有する直鎖状の飽和アルキル鎖である）、ならびに

ｗは、３０～６０の範囲の平均値を有する（例えば、平均ｗは約４９である）。

【０２４５】

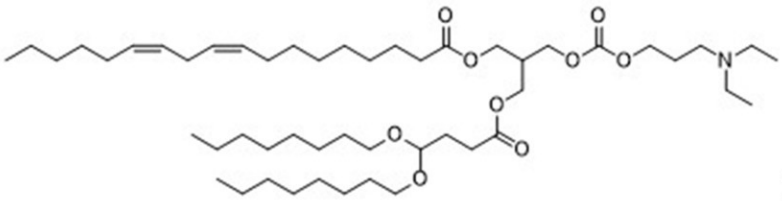
一部の実施形態では、脂質組成物中に上記のＰＥＧ脂質のいずれかを組み込むことにより、脂質組成物の薬物動態および／または生体内分布が改善され得る。例えば、脂質組成物中に上記のＰＥＧ脂質のいずれかを組み込むことにより、血中クリアランス促進（ＡＢＣ）効果を低減することができる。

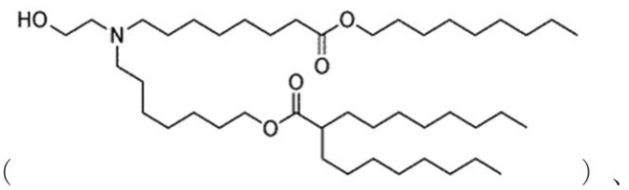
【０２４６】

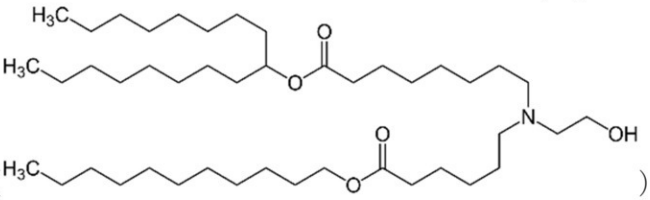
<u>他のイオン化脂質</u>

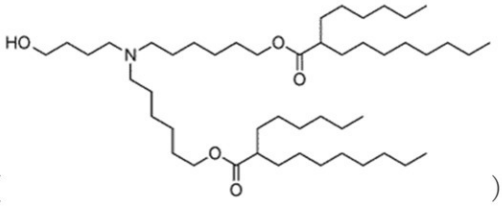
一部の実施形態では、脂質組成物は、本明細書に記載のイオン化脂質とは異なる一つ以上の追加のイオン化脂質を含んでもよい。イオン化脂質の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない。

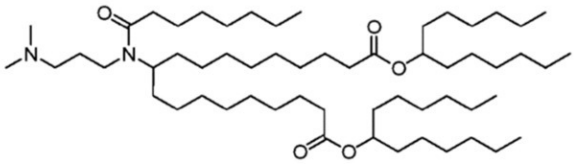
【化１７４】

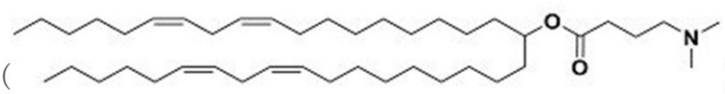
ＬＰ０１（  ）、

ＳＭ－８６（  ）、

ＳＭ－１０２（  ）、

ＡＬＣ－０３１５（  ）、

脂質１０（  ）、

ＭＣ３（  ）、

Ａｃｕｉｔａｓ Ｌｉｐｉｄ ９、およびＡｃｕｉｔａｓ Ｌｉｐｉｄ １０（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１７／００４１４３Ａ１号を参照）。

【０２４７】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、米国特許第９，８６７，８８８号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例１に記載される、ヘプタデカン－９－イル８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（ＳＭ－１０２）である。

【０２４８】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、国際公開第２０１５／０９５３４０号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例１３で合成される、９Ｚ，１２Ｚ）－３－（（４，４－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）－２－（（（３－（ジエチルアミノ）プロポキシ）カルボニル）オキシ）メチル）プロピルオクタデカ－９，１２－ジエノエート（ＬＰ０１）である。

【０２４９】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、米国特許第２０１２／００２７８０３号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例７、８、または９で合成される、ジ（（Ｚ）－ノン－２－エン－１－イル）９－（（４－ジメチルアミノ）ブタノイル）オキシ）ヘプタデカン二酸塩（Ｌ３１９）である。

【０２５０】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、国際公開第２０１０／０５３５７２号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例１４および１６で合成される、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）（Ｃ１２－２００）である。

【０２５１】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、国際公開第２０２０／１０６９４６号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の構造（Ｉ）である、イミダゾールコレステロールエステル（ＩＣＥ）脂質（３Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１７Ｒ）－１０，１３－ジメチル－１７－（（Ｒ）－６－メチルヘプタン－２－イル）－２，３，４，７，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパノエートである。

【０２５２】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１９／０５１２８９Ａ９号の実施例９に記載される、ＭＣ３（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３　ｌＺ）－ヘプタトリアコンター６，９，２８，３　ｌ－テトラエン－ｌ９－イル－４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡまたはＭＣ３）である。

【０２５３】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１９／０５１２８９Ａ９号の実施例１０に記載される脂質ＡＴＸ－００２である。

【０２５４】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、国際公開第２０１９／０５１２８９Ａ９号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）の実施例１１に記載される、（ｌ３Ｚ，ｌ６Ｚ）－Ａ，Ａ－ジメチル－３－ノニルドコサ－ｌ３，ｌ６－ジエン－ｌ－アミン（化合物３２）である。

【０２５５】

一実施形態では、追加のイオン化脂質は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０１９／０５１２８９Ａ９号の実施例１２に記載される化合物６または化合物２２である。

【０２５６】

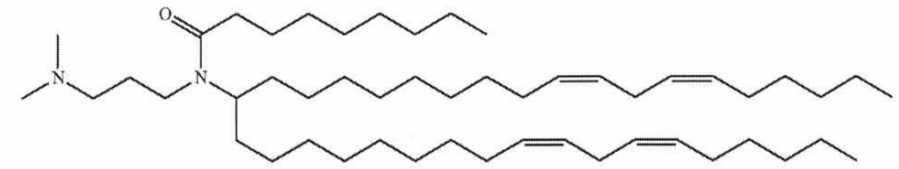
脂質組成物に有用な追加のイオン化脂質の例としては、参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１９／０５１２８９号の表１に列挙されるものが挙げられる。

【０２５７】

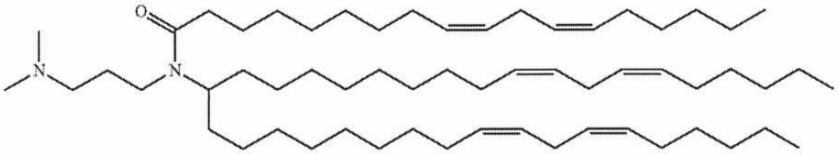
<u>追加の脂質成分</u>

脂質組成物を形成するために（例えば、本明細書に記載のイオン化脂質化合物および他の脂質成分と組み合わせて）使用され得る追加の脂質化合物の一部の非限定的な例としては、以下が挙げられる。

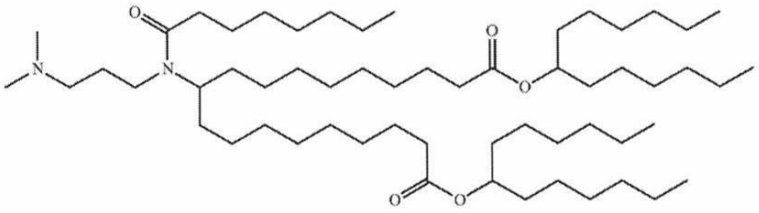
【化１７５】



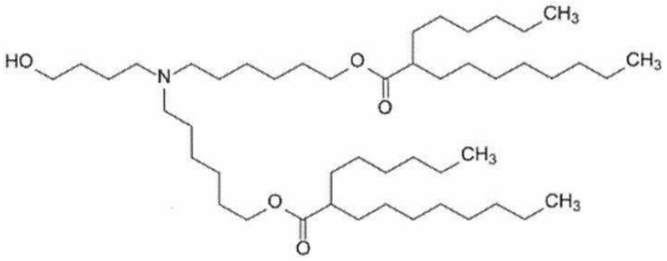
（ｉ）、



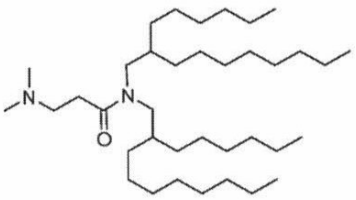
（ｉｉ）、



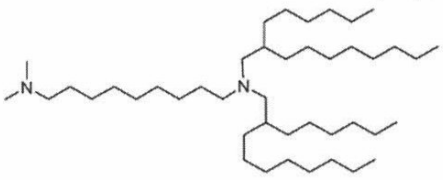
（ｉｉｉ）、



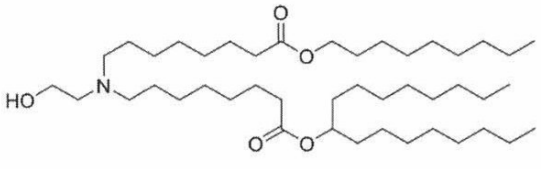
（ｉｖ）、



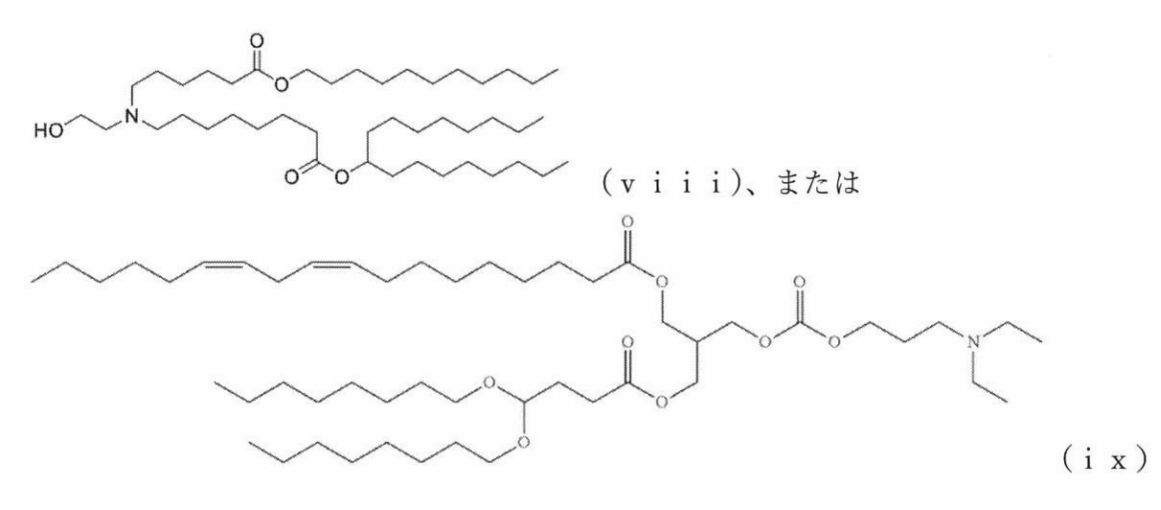
（ｖ）、



（ｖｉ）、

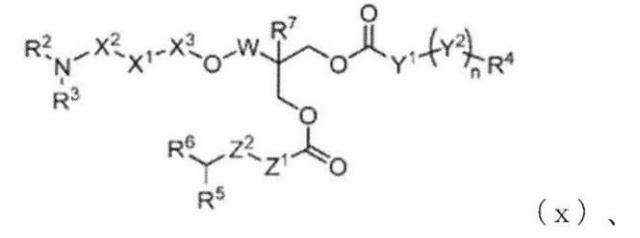


（ｖｉｉ）、

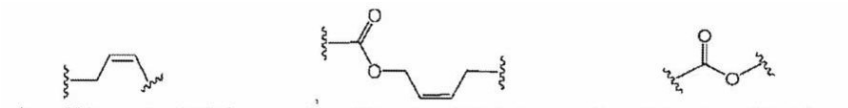

（ｖｉｉｉ）、または

（ｉｘ）

【０２５８】
一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖ）、（ｖｉ）、（ｖｉｉ）、（ｖｉｉｉ）、または（ｉｘ）の脂質をさらに含む。
【０２５９】
一部の実施形態では、脂質組成物は、以下の構造を有する以下の化合物をさらに含み、
【化１７６】

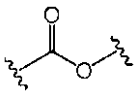

（ｘ）、

式中、
X^1は、Ｏ、NR^1、もしくは直接結合であり、X^2は、C_{2-5}アルキレン、およびX^3は、Ｃ（＝Ｏ）もしくは直接結合であり、
R^1は、ＨもしくはＭｅであり、R^3は、C_{1-3}アルキルであり、R^2は、C_{1-3}アルキルであり、もしくはR^2は、それが結合している窒素原子およびX^2の１～３個の炭素原子と共に４、５、もしくは６員の環を形成し、または
X^1は、NR^1であり、R^1およびR^2は、それらが結合している窒素原子と一緒になって５員もしくは６員の環を形成し、もしくはR^2は、R^3およびそれらが結合している窒素原子と共に５員、６員、もしくは７員の環を形成し、
Y^1は、C_{2-12}アルキレンであり、Y^2は、以下から選択され、
【化１７７】


（いずれかの配向）、（いずれかの配向）、（いずれかの配向）、

ｎは、０～３であり、
R^4は、C_{1-15}アルキルであり、
Z^1は、C_{1-6}アルキレンもしくは直接結合であり、および
Z^2は、

【化１７８】



（いずれかの配向）もしくは存在せず、但し、Z^1が直接結合である場合、Z^2は存在しない、

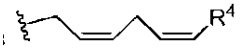
R^5は、C_{5-9}アルキルもしくはC_{6-10}アルコキシであり、R^6は、C_{5-9}アルキルもしくはC_{6-10}アルコキシであり、

Wは、メチレンもしくは直接結合であり、ならびに

R^7は、HもしくはMe、もしくはその塩であるが、

但し、R^3およびR^2がC_2アルキルである場合、X^1はOであり、X^2は直鎖C_3アルキレンであり、X^3はC（＝O）であり、Y^1は直鎖C_5アルキレンであり、$(Y^2)_n-R^4$は

【化１７９】



であり、R^4は直鎖C_5アルキルであり、Z^1はC_2アルキレンであり、Z^2は存在せず、Wはメチレンであり、およびR^7がHであり、R^5およびR^6はC_2アルコキシではない。

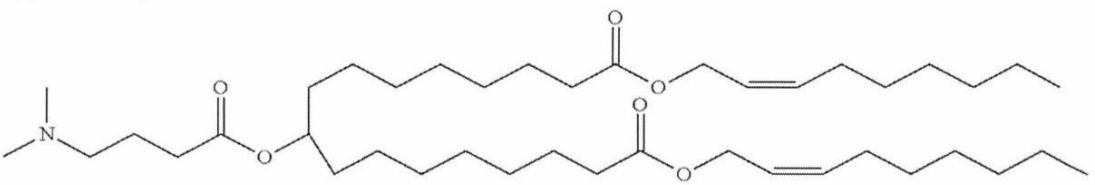
【０２６０】

一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の式（ｘ）の化合物をさらに含む。

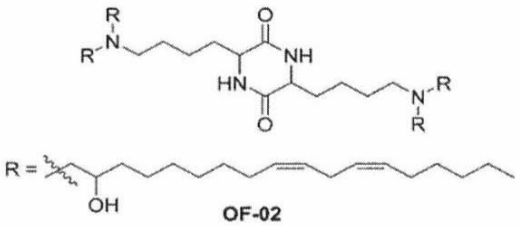
【０２６１】

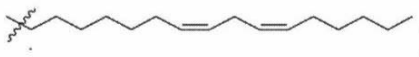
脂質組成物中にさらに含まれ得る脂質化合物の追加の非限定的な例は、以下をさらに含む（例えば、本明細書に記載の脂質化合物および他の脂質成分と組み合わせて）。

【化１８０】

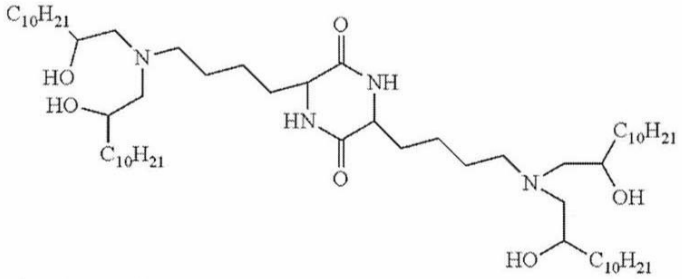


（ｘｉ）、

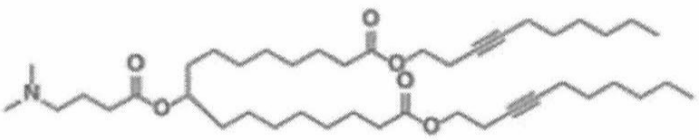


（R＝  ）

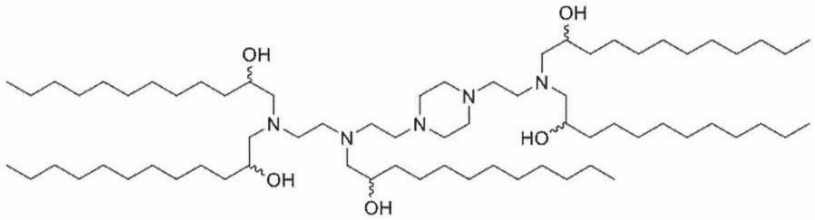
（ｘｉｉ）、



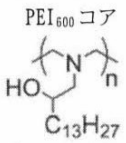
（ｘｉｉｉ）、



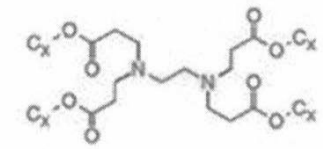
（ｘｉｖ）、



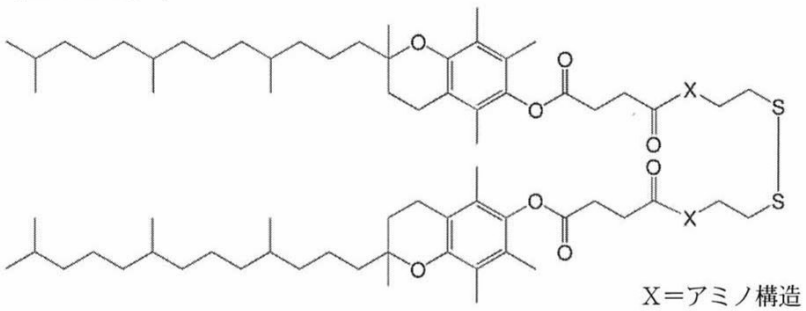
（ｘｖ）、



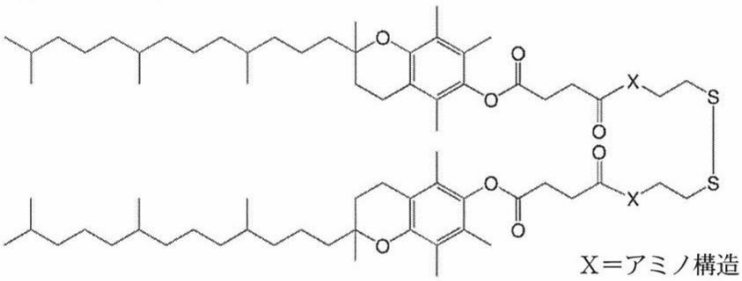
（ｘｖｉ）、

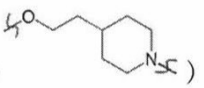


（ｘｖｉｉ）、

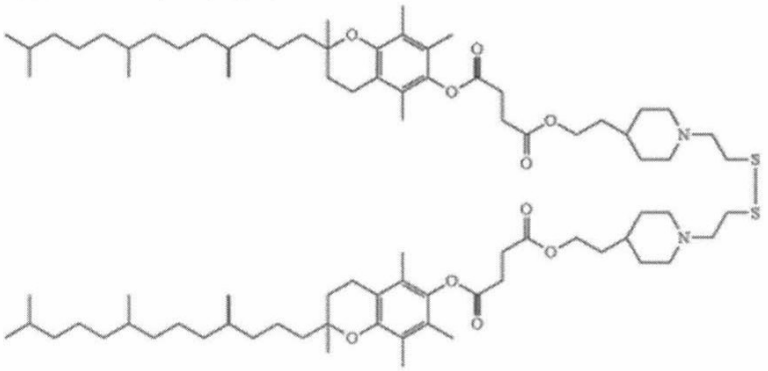


（ｘｖｉｉｉ）、

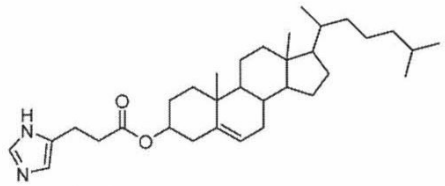


（Ｘ＝  ）

（ｘｖｉｉｉ）（ａ）、



（ｘｖｉｉｉ）（ｂ）、



（ｘｉｘ）

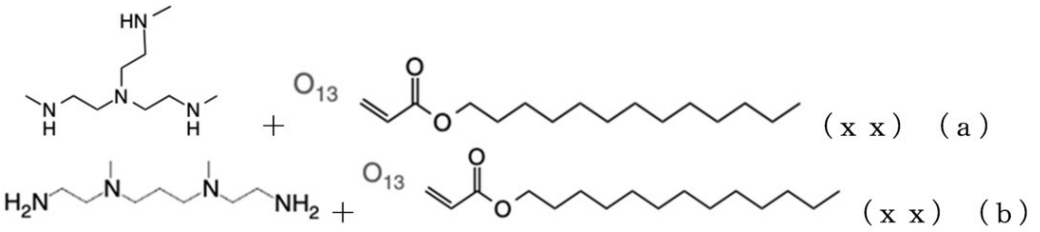
【０２６２】

一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｉ）、（ｘｉｉ）、（ｘｉｉｉ）、（ｘｉｖ）、（ｘｖ）、（ｘｖｉ）、（ｘｖｉｉ）、（ｘｖｉｉｉ）（例えば、（ｘｖｉｉｉ）ａ、（ｘｖｉｉｉ）ｂ）、または（ｘｉｘ）の一つ以上の化合物をさらに含む。

【０２６３】

一部の実施形態では、脂質組成物は、以下の反応のうちの一つによって形成される脂質をさらに含む。

【化１８１】



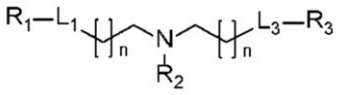
（ｘｘ）（ａ）

（ｘｘ）（ｂ）

【０２６４】

一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｘｉ）：

【化１８２】



（ｘｘｉ）、

を有する脂質をさらに含み（例えば、本明細書に記載の脂質化合物および他の脂質成分と組み合わせて）、式中、

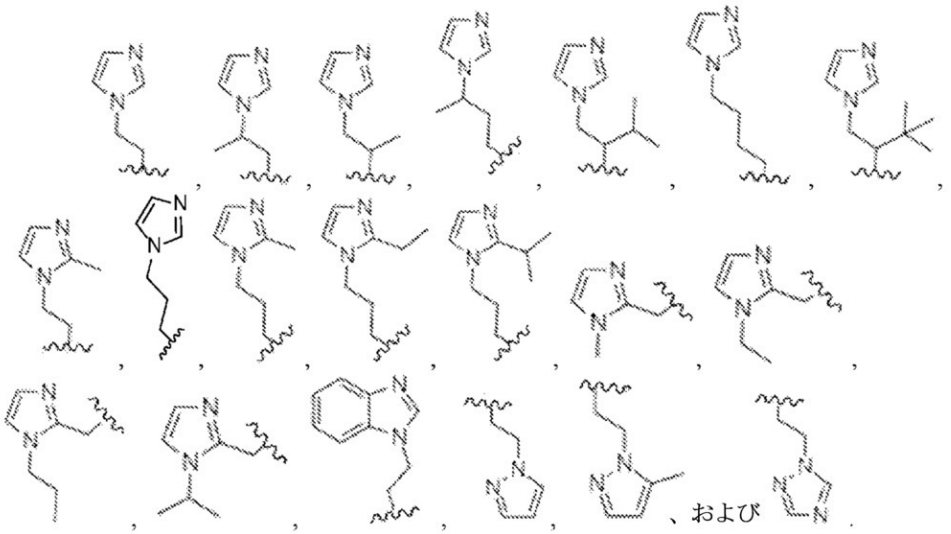
各ｎは独立して、２～１５の整数であり、

L_1およびL_3は各々独立して、－ＯＣ（Ｏ）－*または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－*であり、“*”は、R_1またはR_3への結合点を示し、

R_1およびR_3は各々独立して、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルデヒド、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、（ヘテロシクリル）（アルキル）アミノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、アルキニル、アルコキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニルアルキルアミノ、（アミノカルボニルアルキル）（アルキル）アミノ、アルケニルカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルアルキルアミノカルボニル、（アルキルアミノアルキル）（アルキル）アミノカルボニル、アルキルアミノアルキルカルボニル、ジアルキルアミノアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルスルホキシド、アルキルスルホキシドアルキル、アルキルスルホニル、およびアルキルスルホンアルキルからなる群から選択される一つ以上の置換基によって任意選択的に置換される直鎖もしくは分岐鎖C_9－C_{20}アルキルまたはC_9－C_{20}アルケニルであり、ならびに

R_2は、以下からなる群から選択される。

【化１８３】



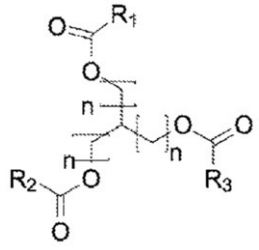
【０２６５】

一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の式（ｘｘｉ）の化合物をさらに含む。一部の実施形態では、式（ｘｘｉ）の化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／１１３７７７号（例えば、国際公開第２０２１／１１３７７７の表１の脂質などの式（１）の脂質）に記載されるものを含む。

【０２６６】

一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｘｉｉ）：

【化１８４】



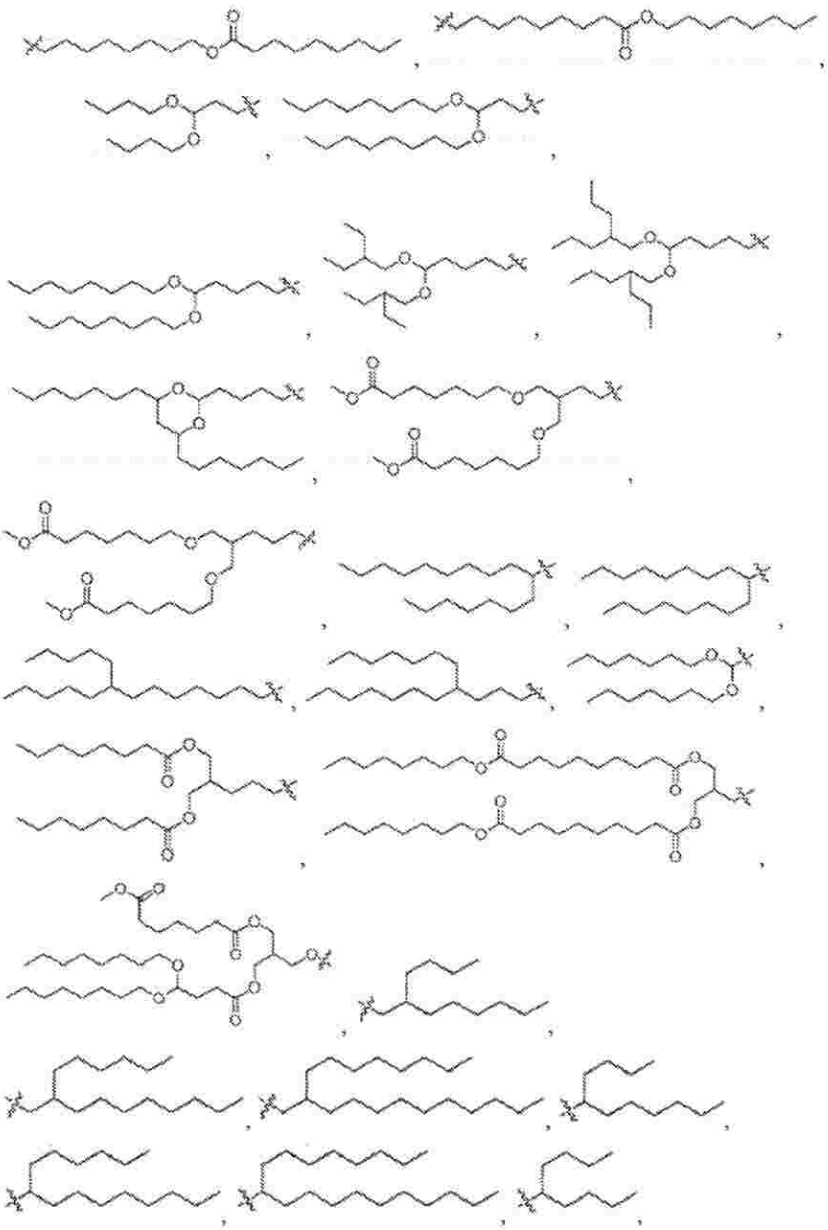
（ｘｘｉｉ）、

を有する脂質をさらに含み（例えば、本明細書に記載の脂質化合物および他の脂質成分と組み合わせて）、式中、

各ｎは独立して、１～１５の整数であり、

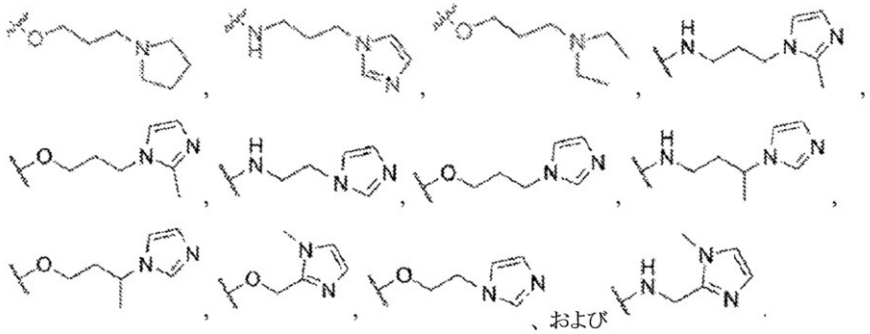
R_1およびR_2は各々独立して、以下からなる群から選択され、

【化１８５】



Ｒ３は、以下からなる群から選択される。

【化１８６】



【０２６７】

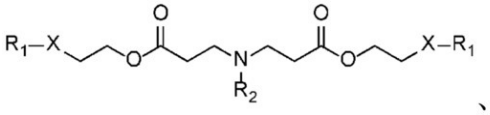
一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｘｉｉ）の一つ以上の化合物をさらに含む。一部の実施形態では、式（ｘｘｉｉ）の化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／１１３７７７号（例えば、国際公開第２０２１／１１３

７７７号の表２の脂質などの式（２）の脂質）に記載されるものを含む。

【０２６８】

一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｘｉｉｉ）：

【化１８７】



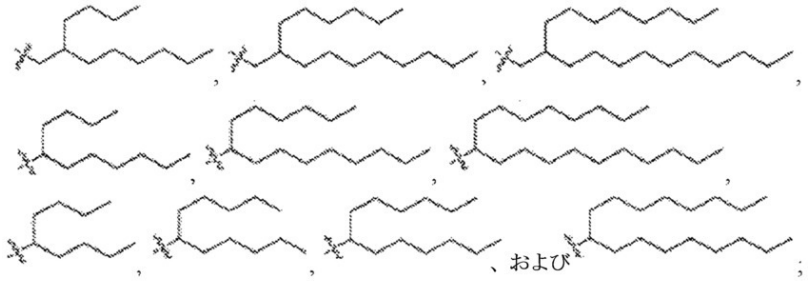
、

を有する脂質をさらに含み（例えば、本明細書に記載の脂質化合物および他の脂質成分と組み合わせて）、式中

Ｘは、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＯＣ（Ｏ）－*から選択され、式中、*は、R_1への結合点を示し、

R_1は、以下からなる群から選択され、

【化１８８】

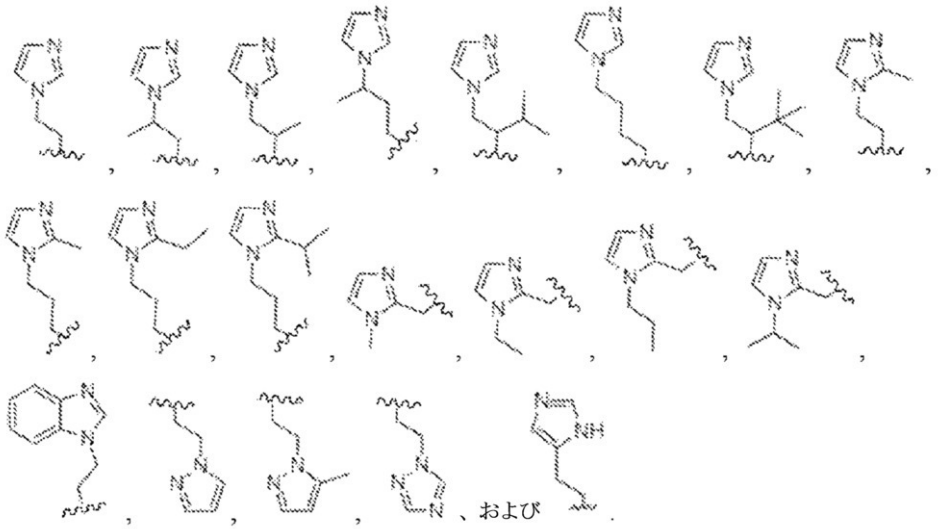


、および

;

R_2は、以下からなる群から選択される。

【化１８９】



、および

【０２６９】

一部の実施形態では、脂質組成物は、式（ｘｘｉｉｉ）の一つ以上の化合物をさらに含む。一部の実施形態では、式（ｘｘｉｉｉ）の化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／１１３７７７号（例えば、国際公開第２０２１／１１３７７７号の表３の脂質などの式（３）の脂質）に記載されるものを含む。

【０２７０】

脂質組成物に使用され得る追加の脂質の例としては、限定されないが、以下の式の一つ以上が挙げられる：米国特許出願公開第２０１６／０３１１７５９号のＸ；米国特許出願公開第２０１５０３７６１１５号または米国特許出願公開第２０１６／０３７６２２４号

のＩ；米国特許出願公開第２０１６／０１５１２８４号のＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１７／０２１０９６７号のＩ、ＩＡ、またはＩＩＡ；米国特許出願公開第２０１５／０１４００７０号のＩ－ｃ；米国特許出願公開第２０１３／０１７８５４１号のＡ；米国特許出願公開第２０１３／０３０３５８７号または米国特許出願公開第２０１３／０１２３３３８号のＩ；米国特許出願公開第２０１５／０１４１６７８号のＩ；米国特許出願公開第２０１５／０２３９９２６号のＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶ；米国特許出願公開第２０１７／０１１９９０４号のＩ；国際公開第２０１７／１１７５２８号のＩまたはＩＩ；米国特許出願公開第２０１２／０１４９８９４号のＡ、米国特許出願公開第２０１５／００５７３７３号のＡ；国際公開第２０１３／１１６１２６号のＡ；米国特許出願公開第２０１３／００９０３７２号のＡ；米国特許出願公開第２０１３／０２７４５２３号のＡ；米国特許出願公開第２０１３／０２７４５０４号のＡ；米国特許出願公開第２０１３／００５３５７２号のＡ；国際公開第２０１３／０１６０５８号のＡ；国際公開第２０１２／１６２２１０号のＡ；米国特許出願公開第２００８／０４２９７３号のＩ；米国特許出願公開第２０１２／０１２８７６７０号のＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、またはＩＶ；米国特許出願公開第２０１４／０２００２５７のＩまたはＩＩ；米国特許出願公開第２０１５／０２０３４４６号のＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１５／０００５３６３号のＩまたはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１４／０３０８３０４号のＩ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＩ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＣ、ＩＩＤ、またはＩＩＩ－ＸＸＩＶ；米国特許出願公開第２０１３／０３３８２１０号；国際公開第２００９／１３２１３１号のＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、またはＩＶ；米国特許出願公開第２０１２／０１０１１４７８のＡ；米国特許出願公開第２０１２／００２７７９６号のＩまたはＸＸＸＶ；米国特許出願公開第２０１２／００５８１４４号のＸＩＶまたはＸＶＩＩ；米国特許出願公開第２０１３／０３２３２６９号；米国特許出願公開第２０１１／０１１７１２５号のＩ；米国特許出願公開第２０１１／０２５６１７５号のＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１２／０２０２８７１号のＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ；米国特許出願公開第２０１１／００７６３３５号のＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶ、またはＸＶＩ；米国特許出願公開第２００６／００８３７８号のＩまたはＩＩ；米国特許出願公開第２０１３／０１２３３３８号のＩ；米国特許出願公開第２０１５／００６４２４２号のＩまたはＸ－Ａ－Ｙ－Ｚ、米国特許出願公開第２０１３／００２２６４９号のＸＶＩ、ＸＶＩＩ、またはＸＶＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１３／０１１６３０７号のＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１３／０１１６３０７号のＩ、ＩＩ、またはＩＩＩ；米国特許出願公開第２０１０／００６２９６７号のＩまたはＩＩ；米国特許出願公開第２０１３／０１８９３５１号のＩ－Ｘ、米国特許出願公開第２０１４／００３９０３２号のＩ；米国特許出願公開第２０１８／００２８６６４号のＶ；米国特許出願公開第２０１６／０３１７４５８号のＩ；米国特許出願公開第２０１３／０１９５９２０号のＩ；米国特許第１０，２２１，１２７号の５、６、または１０；国際公開第２０１８／０８１４８０のＩＩＩ－３；国際公開第２０２０／０８１９３８のＩ－５またはＩ－８；米国特許第９，８６７，８８８号の１８または２５；米国特許出願公開第２０１９／０１３６２３１号のＡ；国際公開第２０２０／２１９８７６のＩＩ；米国特許出願公開第２０１２／００２７８０３号の１、米国特許出願公開第２０１９／０２４０３４９号のＯＦ－０２；米国特許第１０，０８６，０１３号の２３；Ｍｉａｏ　ｅｔ　ａｌ（２０２０）のｃＫＫ－Ｅ１２／Ａ６；国際公開第２０１０／０５３５７２号のＣ１２－２００；Ｄａｈｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ（２０１７）の７Ｃ１；Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ　ｅｔ　ａｌの３０４－Ｏ１３または５０３－Ｏ１３；米国特許第９，７０８，６２８号のＴＳ－Ｐ４Ｃ２；国際公開第２０２０／１０６９４６号のＩ；国際公開第２０２０／１０６９４６号のＩ；国際公開第２０２１／１１３７７７の（１）、（２）、（３）、または（４）；および国際公開第２０２１／１１３７７７の表１～１６のいずれか一つ、これら全ては、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２７１】

一部の実施形態では、脂質コンジュゲート（例えば、ＰＥＧ脂質）は、脂質組成物中に存在する総脂質の０．１ｍｏｌ％～２ｍｏｌ％、０．５ｍｏｌ％～２ｍｏｌ％、１ｍｏｌ％～２ｍｏｌ％、０．６ｍｏｌ％～１．９ｍｏｌ％、０．７ｍｏｌ％～１．８ｍｏｌ％、０．８ｍｏｌ％～１．７ｍｏｌ％、０．９ｍｏｌ％～１．６ｍｏｌ％、０．９ｍｏｌ％～１．８ｍｏｌ％、１ｍｏｌ％～１．８ｍｏｌ％、１ｍｏｌ％～１．７ｍｏｌ％、１．２ｍｏｌ％～１．８ｍｏｌ％、１．２ｍｏｌ％～１．７ｍｏｌ％、１．３ｍｏｌ％～１．６ｍｏｌ％、または１．４ｍｏｌ％～１．５ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在する。一部の実施形態では、脂質コンジュゲート（例えば、ＰＥＧ脂質）は、脂質組成物中に存在する総脂質の０ｍｏｌ％～２０ｍｏｌ％、０．５ｍｏｌ％～２０ｍｏｌ％、２ｍｏｌ％～２０ｍｏｌ％、１．５ｍｏｌ％～１８ｍｏｌ％、２ｍｏｌ％～１５ｍｏｌ％、４ｍｏｌ％～１５ｍｏｌ％、２ｍｏｌ％～１２ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～１２ｍｏｌ％、または２ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在する。

【０２７２】

一部の実施形態では、脂質コンジュゲート（例えば、ＰＥＧ脂質）脂質組成物は、脂質組成物中に存在する総脂質の４ｍｏｌ％～１０ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～１０ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～９ｍｏｌ％、５ｍｏｌ％～８ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％～９ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％～８ｍｏｌ％、または５ｍｏｌ％、６ｍｏｌ％、７ｍｏｌ％、８ｍｏｌ％、９ｍｏｌ％、または１０ｍｏｌ％（またはそれらの任意の端数もしくはそれらの中の範囲）で存在する。

【０２７３】

本開示の脂質組成物中に存在する脂質コンジュゲート（例えば、ＰＥＧ脂質）の割合は、標的量であり、組成物中に存在する脂質コンジュゲートの実際の量は、例えば±２ｍｏｌ％で変化し得る。当業者であれば、脂質コンジュゲートの濃度は、用いられる脂質コンジュゲート、および脂質粒子が融合性になる速度に応じて変化し得ることを理解するであろう。

【０２７４】

脂質コンジュゲートの組成および濃度を制御することによって、脂質コンジュゲートが脂質組成物から交換される速度、ひいては、脂質組成物が融合性になる速度を制御することができる。さらに、例えば、ｐＨ、温度、またはイオン強度を含めた他の変数を使用して、脂質組成物が融合性になる速度を変化および／または制御することができる。脂質組成物が融合性になる速度を制御するために使用され得る他の方法は、本開示を読めば当業者に明らかになるであろう。また、脂質コンジュゲートの組成および濃度を制御することによって、脂質粒子のサイズを制御することができる。

【０２７５】

一部の実施形態では、イオン化脂質化合物を含む脂質組成物は、３０～７０％のイオン化脂質化合物、０～６０％のコレステロール、０～３０％のリン脂質、および１～１０％のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含み得る。一部の実施形態では、脂質組成物は、３０～４０％のイオン化脂質化合物、４０～５０％のコレステロール、および１０～２０％のＰＥＧ脂質を含む。一部の実施形態では、脂質組成物は、５０～７５％のイオン化脂質化合物、２０～４０％のコレステロール、および５～１０％のリン脂質、および１～１０％のＰＥＧ脂質を含む。脂質組成物は、６０～７０％のイオン化脂質化合物、２５～３５％のコレステロール、および５～１０％のＰＥＧ脂質を含有してもよい。

【０２７６】

一部の実施形態では、脂質組成物の脂質成分には、約３０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％（例えば、約３５～５５ｍｏｌ％、または約４０～５０ｍｏｌ％）の本明細書に記載のイオン化脂質化合物、約０ｍｏｌ％～約３０ｍｏｌ％（例えば、５～２５ｍｏｌ％、または１０～２０ｍｏｌ％）のリン脂質、約１５ｍｏｌ％～約５０ｍｏｌ％（例えば、１８．５～４８．５ｍｏｌ％、または３０～４０ｍｏｌ％）のステロール、および約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％（例えば、１～５ｍｏｌ％、または１．５～２．５ｍｏｌ％）のＰＥＧ化脂

質が含まれるが、脂質成分の総ｍｏｌ％は１００％を超えない。
【０２７７】
一部の実施形態では、脂質組成物は、最大９０％のイオン化脂質化合物および２～１５％のヘルパー脂質を含有してもよい。
【０２７８】
一部の実施形態では、脂質組成物は、脂質粒子組成物であってもよい、例えば、８～３０％のイオン化脂質化合物、５～３０％のヘルパー脂質、および０～２０％のコレステロールを含有してもよい。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、４～２５％のイオン化脂質、４～２５％のヘルパー脂質、２～２５％のコレステロール、１０～３５％のコレステロール－ＰＥＧ、および５％のコレステロール－アミンを含有する。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、２～３０％のイオン化脂質、２～３０％のヘルパー脂質、１～１５％のコレステロール、２～３５％のコレステロール－ＰＥＧ、および１～２０％のコレステロール－アミンを含有する。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、最大９０％のイオン化脂質および２～１０％のヘルパー脂質を含有する。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、１００％のイオン化脂質を含有する。
【０２７９】
ＬＮＰ組成物の他の成分
脂質ナノ粒子組成物は、上述の成分に加えて、一つ以上の成分を含んでもよい。例えば、ＬＮＰ組成物は、ビタミン（例えば、ビタミンＡもしくはビタミンＥ）またはステロールなどの一つ以上の疎水性小分子を含み得る。
【０２８０】
脂質ナノ粒子組成物はまた、一つ以上の透過性強化剤分子、炭水化物、ポリマー、表面改質剤、または他の成分も含み得る。
【０２８１】
適切な炭水化物は、単糖（例えば、グルコース）と、多糖（例えば、グリコーゲンならびにその誘導体および類似体）とを含み得る。
【０２８２】
ポリマーを使用して、ナノ粒子組成物を封入または部分的に封入してもよい。ポリマーは、生分解性および／または生体適合性であってもよい。好適なポリマーとしては、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル、およびポリアリレートが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ポリマーとしては、ポリ（カプロラクトン）（ＰＣＬ）、エチレン酢酸ビニルポリマー（ＥＶＡ）、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）、ポリ（Ｌ－乳酸）（ＰＬＬＡ）、ポリ（グリコール酸）（ＰＧＡ）、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）（ＰＬＬＧＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＤＬＡ）、ポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン－ｃｏ－グリコリド）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－ＰＥＯ－ｃｏ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－ｃｏ－ＰＰＯ－ｃｏ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（ＨＰＭＡ）、ポリエチレングリコール、ポリ－Ｌ－グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、多価無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリエチレンおよびポリプロピレンなどのポリアルキレン、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）などのポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、例えばポリ（酢酸ビニル）、ポリ（塩化ビニル）（ＰＶＣ）などのポリハロゲン化ビニル、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリシロキサン、ポリスチレン（ＰＳ）、

ポリウレタン、誘導体化セルロース、例えば、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリル酸のポリマー、例えば、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（ＰＭＭＡ）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）ならびにそれらのコポリマーおよび混合物、ポリジオキサノンおよびそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、フマル酸ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリオキサミン、ポリ（オルト）エステル、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－カプロラクトン）、炭酸トリメチレン、ポリ（Ｎ－アクリロイルモルホリン）（ＰＡｃＭ）、ポリ（２－メチル－２－オキサゾリン）（ＰＭＯＸ）、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）（ＰＥＯＺ）、ならびにポリグリセロールを挙げることができる。

【０２８３】

適切な表面改質剤としては、これらに限定されないが、アニオン性タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミン）、界面活性剤（例えば、ジメチルジオクタデシル－臭化アンモニウムなどのカチオン性界面活性剤）、糖または糖誘導体（例えば、シクロデキストリン）、核酸、ポリマー（例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、およびポロキサマー）、粘液溶解剤（例えば、アセチルシステイン、ヨモギ、ブロメライン、パパイン、クレロデンドラム、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エプラジノン、メスナ、アンブロキソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ゲルゾリン、サイモシンβ４、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、およびエルドステイン）、ならびにＤＮａｓｅ（例えば、ｒｈＤＮａｓｅ）が挙げられる。表面改質剤は、脂質ナノ粒子内および／または（例えば、被覆、吸着、共有結合、もしくは他のプロセスによって）脂質ナノ粒子の表面上に配置されてもよい。

【０２８４】

脂質ナノ粒子組成物はまた、一つ以上の官能化脂質も含み得る。例えば、脂質は、適切な反応条件下でアジドに曝露されたとき、環化付加反応を経ることができるアルキン基で官能化され得る。特に、脂質二重層は、この様式で、膜透過、細胞認識、またはイメージングの促進に有用な一つ以上の基で官能化され得る。脂質ナノ粒子の表面はまた、一つ以上の有用な抗体ともコンジュゲートされ得る。標的細胞送達、イメージング、および膜透過に有用な官能基およびコンジュゲートは、当該技術分野において周知である。

【０２８５】

脂質ナノ粒子組成物は、医薬組成物に有用な任意の物質を含んでもよい。例えば、脂質ナノ粒子組成物は、これらに限定されないが、一つ以上の溶媒、分散媒体、希釈剤、分散補助剤、懸濁補助剤、造粒補助剤、崩壊剤、充填剤、流動促進剤、液体ビヒクル、結合剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、緩衝剤、潤滑剤、油、防腐剤、および他の種などの、一つ以上の薬学的に許容される賦形剤または副成分を含み得る。ワックス、バター、着色剤、コーティング剤、香味剤、および芳香剤などの賦形剤も含まれ得る。

【０２８６】

適切な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、および／またはそれらの組合せを挙げることができるが、これらに限定されない。造粒剤および分散剤は、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、グリコール酸ナトリウムデンプン、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘パルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸

ナトリウム、架橋ポリ（ビニル－ピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン１５００）、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（ＶＥＥＧＵＭ（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、および／またはそれらの組合せからなる非限定的なリストから選択され得る。

【０２８７】

適切な表面活性剤および／または乳化剤としては、これらに限定されないが、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン）、コロイド粘土（例えば、ベントナイト［ケイ酸アルミニウム］およびＶＥＥＧＵＭ（登録商標）［ケイ酸マグネシウムアルミニウム］）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、およびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー）、カラギナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０］、ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮ（登録商標）６０］、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン［ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０］、モノパルミチン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）４０］、モノステアリン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）６０］、トリステアリン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）６５］、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン［ＳＰＡＮ（登録商標）８０］）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレン［ＭＹＲＪ（登録商標）４５］、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、およびＳＯＬＵＴＯＬ（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル［ＢＲＩＪ（登録商標）３０］）、ポリ（ビニル－ピロリドン）、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）Ｆ　６８、ＰＯＬＯＸＡＭＥＲ（登録商標）１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および／またはそれらの組合せを挙げることができる。

【０２８８】

適切な結合剤は、デンプン（例えば、コーンスターチおよびデンプンペースト）、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワーガム、ガッティガム、イソポール殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（ＶＥＥＧＵＭ（登録商標））、およびカラマツアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ　ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ））；アルギネート；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール；ならびにそれらの組合せ、または他の任意の好適な結合剤

であってもよい。

【０２８９】

適切な防腐剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、および／または他の防腐剤を挙げることができるが、これらに限定されない。抗酸化剤の例としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および／または亜硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。キレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、および／またはエデト酸三ナトリウムが挙げられる。抗菌性防腐剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、および／またはチメロサールが挙げられるが、これらに限定されない。抗真菌性防腐剤の例としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、および／またはソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。アルコール防腐剤の例としては、エタノール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、および／またはフェニルエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。酸性防腐剤の例としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、および／またはフィチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。他の防腐剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ＧＬＹＤＡＮＴ　ＰＬＵＳ（登録商標）、ＰＨＥＮＯＮＩＰ（登録商標）、メチルパラベン、ＧＥＲＭＡＬＬ（登録商標）１１５、ＧＥＲＭＡＢＥＮ（登録商標）ＩＩ、ＮＥＯＬＯＮＥ（商標）、ＫＡＴＨＯＮ（商標）、および／またはＥＵＸＹＬ（登録商標）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９０】

適切な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９１】

好適な油としては、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカラント種子、ルリヂサ、トショウ、カモミール、キャノーラ、カラウェー、カルナウバ、ヒマシ、ケイ皮、ココアバター、ココナッツ、タラ肝、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ゴード、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンディン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、マロウ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、トウニン、ピーナッツ、ケシ種子、カボチャ種子、ナタネ、コメヌカ、ローズマリー、サフラワー、ビャクダン、サスクアナ（ｓａｓｑｕａｎａ）、セイボリー、シ

ーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、ダイズ、ヒマワリ、ティーツリー、シスル、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚種油、ならびにステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、シメチコン、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーンオイル、および／またはそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９２】

一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の凍結保護剤をさらに含む。好適な凍結保護剤としては、ポリオール（例えば、ジオールもしくはトリオール、例えばプロピレングリコール（すなわち、１，２－プロパンジオール）、１，３－プロパンジオール、グリセロール、（＋／－）－２－メチル－２，４－ペンタンジオール、１，６－ヘキサンジオール、１，２－ブタンジオール、２，３－ブタンジオール、エチレングリコール、もしくはジエチレングリコール）、非界面活性剤型スルホベタイン（例えば、ＮＤＳＢ－２０１（３－（１－ピリジノ）－１－プロパンスルホネート）、オスモライト（例えば、Ｌ－プロリンもしくはトリメチルアミンＮ－オキシド二水和物）、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール２００（ＰＥＧ　２００）、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　１０００、PEG_{2k}－ＤＭＧ、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　８０００、ＰＥＧ　１００００、ＰＥＧ　２００００、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル５５０（ｍＰＥＧ　５５０）、ｍＰＥＧ　６００、ｍＰＥＧ　２０００、ｍＰＥＧ　３３５０、ｍＰＥＧ　４０００、ｍＰＥＧ　５０００、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンＫ１５）、ペンタエリスリトールプロポキシレート、もしくはポリプロピレングリコールＰ　４００）、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）もしくはエタノール）、糖（例えば、Ｄ－（＋）－スクロース、Ｄ－ソルビトール、トレハロース、Ｄ－（＋）－マルトース一水和物、メソエリスリトール、キシリトール、ミオイノシトール、Ｄ－（＋）－ラフィノース五水和物、Ｄ－（＋）－トレハロース二水和物、もしくはＤ－（＋）－グルコース一水和物）、もしくは塩（例えば、酢酸リチウム、塩化リチウム、ギ酸リチウム、硝酸リチウム、硫酸リチウム、酢酸マグネシウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、マロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、もしくはそれらの任意の水和物）、またはそれらの任意の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９３】

一部の実施形態では、凍結保護剤は、スクロースを含む。一部の実施形態では、凍結保護剤および／または賦形剤は、スクロースである。一部の実施形態では、凍結保護剤は、酢酸ナトリウムを含む。一部の実施形態では、凍結保護剤および／または賦形剤は、酢酸ナトリウムである。一部の実施形態では、凍結保護剤は、スクロースおよび酢酸ナトリウムを含む。

【０２９４】

一部の実施形態では、組成物は、一つ以上の緩衝液をさらに含む。適切な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノスルホン酸緩衝液（例えば、ＨＥＰＥＳ）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、および／またはそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９５】
一部の実施形態では、緩衝液は、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、またはそれらの組合せである。
【０２９６】
一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の核酸、イオン化脂質、両親媒性物質、リン脂質、コレステロール、および／またはＰＥＧ結合コレステロールをさらに含む。
【０２９７】
医薬組成物
本開示の別の態様はまた、本明細書に記載のイオン化脂質化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の構造を有するもの）から選択される一つ以上の脂質化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、本明細書に記載の脂質組成物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、治療剤をさらに含み得る。
【０２９８】
式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＩＩＣ－１）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）によってカバーされる化合物を含む、脂質化合物の態様に関する上記の態様で考察される上記のすべての記載およびすべての実施形態、ならびに例示的な変数および化合物は、医薬組成物に関する本発明のこれらの態様にすべて適用可能である。
【０２９９】
様々な他の脂質成分を含む、脂質組成物の態様に関する上記の態様で考察されるすべての記載およびすべての実施形態は、医薬組成物に関する本発明のこれらの態様に適用可能である。
【０３００】
治療剤を含有する脂質組成物において、総脂質成分の、貨物（例えば、核酸などの封入された治療剤）に対する比は、所望に応じて変化し得る。例えば、総脂質成分対貨物比（質量または重量）は、約１０：１～約３０：１であり得る。一部の実施形態では、総脂質成分対貨物比（質量／質量比、ｗ／ｗ比）は、約１：１～約２５：１、約１０：１～約１４：１、約３：１～約１５：１、約４：１～約１０：１、約５：１～約９：１、または約６：１～約９：１の範囲内であり得る。総脂質成分および貨物の量は、所望のＮ／Ｐ比、例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０以上のＮ／Ｐ比を提供するように調整され得る。概して、脂質組成物の全体的な脂質含有量は、約５ｍｇ／ｍｌ～約３０ｍｇ／ｍＬの範囲であり得る。
【０３０１】
治療剤
<u>核酸分子</u>
一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上の核酸分子をさらに含む。核酸分子は、プラスミド、免疫刺激オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンタゴミル、アプタマー、デオキシリボザイム（ＤＮＡザイム）、およびリボザイムであってもよい。
【０３０２】
一部の実施形態では、脂質組成物は、一つ以上のＲＮＡおよび／またはＤＮＡをさらに含む。
【０３０３】
一部の実施形態では、核酸分子は、ＤＮＡである。一部の実施形態では、ＤＮＡは、直鎖ＤＮＡ、環状ＤＮＡ、一本鎖ＤＮＡ、または二本鎖ＤＮＡである。
【０３０４】

一部の実施形態では、核酸分子は、ＲＮＡである。一部の実施形態では、ＲＮＡは、ｍＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡアプタマー、直鎖ＲＮＡ、環状ＲＮＡ、一本鎖ＲＮＡ、二本鎖ＲＮＡ、ｔＲＮＡ、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）またはｍｉＲＮＡ前駆体、ダイサー基質低分子干渉ＲＮＡ（ｄｓｉＲＮＡ）、短ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、ガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）、ｌｎｃＲＮＡ、ｎｃＲＮＡ、ｓｎｃＲＮＡ、ｒＲＮＡ、ｓｎＲＮＡ、ｐｉＲＮＡ、ｓｎｏＲＮＡ、ｓｎＲＮＡ、ｓｃａＲＮＡ、ｅｘＲＮＡ、ｓｃａＲＮＡ、Ｙ　ＲＮＡ、またはｈｎＲＮＡである。一部の実施形態では、ＲＮＡは、ｍＲＮＡである。一つの実施形態では、ｍＲＮＡは、修飾ｍＲＮＡである。

【０３０５】

一部の実施形態では、核酸分子は、酵素核酸分子である。「酵素核酸分子」という用語は、特定の遺伝子標的に対する基質結合領域において相補性を有し、標的ＲＮＡを特異的に切断するように活性である酵素活性も有する核酸分子を指す。すなわち、酵素核酸分子は、ＲＮＡを分子間切断し、それによって標的ＲＮＡ分子を不活化することができる。酵素核酸という用語は、リボザイム、触媒ＲＮＡ、酵素ＲＮＡ、触媒ＤＮＡ、アプタザイムまたはアプタマー結合リボザイム、調節可能なリボザイム、触媒オリゴヌクレオチド、ヌクレオザイム、ＤＮＡザイム、ＲＮＡ酵素、エンドリボヌクレアーゼ、エンドヌクレアーゼ、ミニザイム、リードザイム、オリゴザイムまたはＤＮＡ酵素などの語句と互換的に使用される。これらの用語のすべては、酵素活性を有する核酸分子を記載する。

【０３０６】

一部の実施形態では、核酸分子は、アンチセンス核酸である。「アンチセンス核酸」という用語は、ＲＮＡ－ＲＮＡもしくはＲＮＡ－ＤＮＡまたはＲＮＡ－ＰＮＡ（タンパク質核酸）相互作用によって標的ＲＮＡに結合し、標的ＲＮＡの活性を変化させる非酵素核酸分子を指す。

【０３０７】

一部の実施形態では、核酸分子は、２－５Ａアンチセンスキメラであってもよい。「２－５Ａアンチセンスキメラ」という用語は、５’－リン酸化２’－５’－結合アデニレート残基を含有するアンチセンスオリゴヌクレオチドを指す。

【０３０８】

一部の実施形態では、核酸分子は、三重鎖形成オリゴヌクレオチドであってもよい。「三本鎖形成オリゴヌクレオチド」という用語は、配列特異的な様式で二本鎖ＤＮＡに結合して三本鎖ヘリックスを形成することができるオリゴヌクレオチドを指す。

【０３０９】

一部の実施形態では、核酸分子は、デコイＲＮＡであってもよい。「デコイＲＮＡ」という用語は、所定のリガンドに優先的に結合するように設計されたＲＮＡ分子またはアプタマーを指す。そのような結合は、標的分子の阻害または活性化をもたらし得る。

【０３１０】

一部の実施形態では、核酸分子（例えば、ＲＮＡまたはＤＮＡ）は、ＤＮＡのプロモーターに動作可能に連結された治療用ペプチドまたはポリペプチドをコードする。治療用ペプチドまたはポリペプチドは、例えば、転写因子；クロマチンリモデリング因子；抗原；ホルモン；酵素（ヌクレアーゼなど、例えば、エンドヌクレアーゼ、例えば、ＣＲＩＳＰＲシステムのヌクレアーゼ要素、例えば、Ｃａｓ９、ｄＣａｓ９、ａＣａｓ９－ｎｉｃｋａｓｅ、Ｃｐｆ／Ｃａｓ１２ａ）；Ｃｒｉｓｐｒ結合酵素、例えば、ベースエディターまたはプライムエディター；可動遺伝エレメントタンパク質（例えば、トランスポターゼ、レトロトランスポターゼ、リコンビナーゼ、インテグラーゼ）；遺伝子ライター（Ｇｅｎｅ　Ｗｒｉｔｅｒ）；ポリメラーゼ；メチラーゼ；デメチラーゼ；アセチラーゼ；デアセチラーゼ；キナーゼ；ホスファターゼ；リガーゼ；デユビキチナーゼ；インテグラーゼ；リコンビナーゼ；トポイソメラーゼ；ジラーゼ；ヘリカーゼ；リソソーム酸ヒドロラーゼ）；抗体；受容体リガンド；受容体；凝固因子；膜タンパク質；ミトコンドリアタンパク質；核タンパク質；抗体またはセンチリン、ダルピン、またはアドネクチンなどの他のタ

ンパク質足場結合剤、であり得る。
【０３１１】
一部の実施形態では、核酸分子は、ｇＲＮＡ核酸を含むＲＮＡである。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ核酸は、ｇＲＮＡである。一部の実施形態では、核酸分子は、クラス２ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡおよびｇＲＮＡを含むＲＮＡである。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ核酸は、デュアルガイドＲＮＡ（ｄｇＲＮＡ）であるか、またはデュアルガイドＲＮＡ（ｄｇＲＮＡ）をコードする。一部の実施形態では、ｇＲＮＡ核酸は、シングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）であるか、またはシングルガイドＲＮＡ（ｓｇＲＮＡ）をコードする。一部の実施形態では、ｇＲＮＡは、修飾ｇＲＮＡである。一部の実施形態では、修飾ｇＲＮＡは、５’末端で最初の五つのヌクレオチドのうちの一つ以上に修飾を含む。一部の実施形態では、修飾ｇＲＮＡは、３’末端で最後の五つのヌクレオチドのうちの一つ以上に修飾を含む。
【０３１２】
一部の実施形態では、核酸分子は、ｍＲＮＡを含むＲＮＡである。一部の実施形態では、ＲＮＡ成分は、ＲＮＡガイドＤＮＡ結合剤、例えば、Ｃａｓヌクレアーゼｍ ＲＮＡ（クラス２ＣａｓヌクレアーゼｍＲＮＡなど）またはＣａｓ９ヌクレアーゼｍＲＮＡを含む。
【０３１３】
本明細書に記載されるすべての核酸分子は、化学的に修飾され得る。核酸分子に対する様々な修飾戦略は、当業者に周知である。一部の実施形態では、核酸分子は、シュードウリジン、５－ブロモウラシル、５－メチルシトシン、ペプチド核酸、異種核酸、モルホリノ、ロック核酸、グリコール核酸、トレオース核酸、ジデオキシヌクレオチド、コージセピン、７－デアザ－ＧＴＰ、フロロフォア（ｆｌｏｒｏｐｈｏｒｅ）（例えば、糖に連結されたローダミンまたはフルオレセイン）、チオール含有ヌクレオチド、ビオチン結合ヌクレオチド、蛍光塩基類似体、ＣｐＧ島、メチル－７－グアノシン、メチル化ヌクレオチド、イノシン、チオウリジン、シュードウルジン（ｐｓｅｕｄｏｕｒｄｉｎｅ）、ジヒドロウリジン、クオシン、およびワイオシンからなる群から選択される一つ以上の修飾を含む。一部の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ロック核酸オリゴヌクレオチド（ＬＮＡ）であってもよい。［ロック核酸（ＬＮＡ）］という用語は、余分なメチレン架橋が、Ｃ３’－エンド（ベータ－Ｄ－ＬＮＡ）またはＣ２’－エンド（アルファ－Ｌ－ＬＮＡ）立体配置のいずれかでリボース部分を固定する、一つ以上のヌクレオチド構成要素を含有するオリゴヌクレオチドを指す（Ｇｒｕｎｗｅｌｌｅｒ Ａ，Ｈａｒｔｍａｎｎ Ｒ Ｋ，ＢｉｏＤｒｕｇｓ，２１（４）：２３５－２４３（２００７））。
【０３１４】
一部の実施形態では、組成物は、一つ以上のテンプレート核酸分子をさらに含む。
【０３１５】
核酸分子（腫瘍抑制遺伝子、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、またはｓｈＲＮＡを含む）の追加的な例は、米国特許出願公開第２００７／００６５４９９号および米国特許第７，７８０，８８２号に見出され得、それらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０３１６】
一部の実施形態では、医薬組成物は、同一または異なるタイプであり得る複数の核酸分子を含み得る。
【０３１７】
本開示の実施形態で使用するための核酸は、任意の利用可能な技術に従って調製され得る。ｍＲＮＡについては、主な調製方法は、これに限定されないが、酵素合成（インビトロ転写とも呼ばれる）であり、これは現在、長い配列特異的なｍＲＮＡを産生するための最も効率的な方法である。インビトロ転写は、目的の遺伝子をコードする下流配列に連結された上流バクテリオファージプロモーター配列（例えば、Ｔ７、Ｔ３およびＳＰ６コリファージ由来のものを含むが、これらに限定されない）から構成される改変ＤＮＡ鋳型からのＲＮＡ分子の鋳型指示合成のプロセスを説明する。鋳型ＤＮＡは、これに限定されな

いがプラスミドＤＮＡおよびポリメラーゼ連鎖反応増幅などを含む、当該技術分野において周知の適切な技術を用いて、多くの供給源からのインビトロ転写のために調製することができる（Ｌｉｎｐｉｎｓｅｌ，Ｊ．Ｌ ａｎｄ Ｃｏｎｎ，Ｇ．Ｌ．，Ｇｅｎｅｒａｌ ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｆｏｒ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ ｔｅｍｐｌａｔｅ ａｎｄ Ｂｏｗｍａｎ，Ｊ．Ｃ．，Ａｚｉｚｉ，Ｂ．，Ｌｅｎｚ，Ｔ．Ｋ．，Ｒａｙ，Ｐ．，ａｎｄ Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ｌ．Ｄ．ｉｎ ＲＮＡ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ａｎｄ ＲＮＡ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｂｙ ｄｅｎａｔｕｒｉｎｇ ＰＡＧＥ ｉｎ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ａｎｄ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ＲＮＡ ｓｙｎｔｈｅｓｅｓ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｖ．９４１ Ｃｏｎｎ Ｇ．Ｌ．（ｅｄ），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，２０１２を参照）。

【０３１８】

ＲＮＡの転写は、結果として生じるｍＲＮＡ転写物の潜在的な分解を最小限に抑えながら、ポリメラーゼ活性を支持する条件下、対応するＲＮＡポリメラーゼおよびアデノシン、グアノシン、ウリジン、ならびにシチジンリボヌクレオシド三リン酸（ｒＮＴＰ）の存在下で、線状化ＤＮＡ鋳型を使用してインビトロで生じる。インビトロ転写は、これらに限定されないが、ＲｉｂｏＭａｘ Ｌａｒｇｅ Ｓｃａｌｅ ＲＮＡ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａ）、ＭｅｇａＳｃｒｉｐｔ転写キット（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）などの様々な市販のキット、ならびにＲＮＡポリメラーゼおよびｒＮＴＰを含む市販の試薬を使用して実施することができる。ｍＲＮＡのインビトロ転写の方法は、当該技術分野において周知である（例えば、Ｌｏｓｉｃｋ，Ｒ．，１９７２，Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ，Ａｎｎ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ｖ．４１ ４０９－４６、Ｋａｍａｋａｋａ，Ｒ．Ｔ．ａｎｄ Ｋｒａｕｓ，Ｗ．Ｌ．２００１．Ｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ．２：１１．６：１１．６．１－１１．６．１７、Ｂｅｃｋｅｒｔ，Ｂ．Ａｎｄ Ｍａｓｑｕｉｄａ，Ｂ．，（２０１０）Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ＲＮＡ ｂｙ Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｉｎ ＲＮＡ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖ．７０３（Ｎｅｉｌｓｏｎ，Ｈ．Ｅｄ），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，２０１０、Ｂｒｕｎｅｌｌｅ，Ｊ．Ｌ．ａｎｄ Ｇｒｅｅｎ，Ｒ．，２０１３，Ｃｈａｐｔｅｒ Ｆｉｖｅ－Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｆｒｏｍ ｐｌａｓｍｉｄ ｏｒ ＰＣＲ－ａｍｐｌｉｆｉｅｄ ＤＮＡ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ｖ．５３０，１０１－１１４を参照；参照により全てが本明細書に組み込まれる）。

【０３１９】

所望のインビトロ転写ｍＲＮＡは、転写または関連反応の不要な成分（取り込まれなかったｒＮＴＰ、タンパク質酵素、塩、短いＲＮＡオリゴなどを含む）から精製され得る。ｍＲＮＡ転写物の単離のための技術は、当該技術分野で周知である。周知の手順には、非限定的な例として、一価カチオンまたは塩化リチウムの存在下でのいずれかのアルコール（エタノール、イソプロパノール）を用いたフェノール／クロロホルム抽出または沈殿が含まれる。

【０３２０】

使用され得る精製手順の追加の非限定的な例としては、サイズ排除クロマトグラフィー（Ｌｕｋａｖｓｋｙ，Ｐ．Ｊ．ａｎｄ Ｐｕｇｌｉｓｉ，Ｊ．Ｄ．，２００４，Ｌａｒｇｅ－ｓｃａｌｅ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｏｌｙａｃｒｙｌａｍｉｄｅ－ｆｒｅｅ ＲＮＡ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，ＲＮＡ ｖ．１０，８８９－８９３）、シリカベース親和性クロマトグラフィーおよびポリアクリルアミドゲル電気泳動（Ｂｏｗｍａｎ，Ｊ．Ｃ．，Ａｚｉｚｉ，Ｂ．，Ｌｅｎｚ，Ｔ．Ｋ．，Ｒａｙ，Ｐ．，ａｎｄ Ｗｉｌｌｉａｍｓ，Ｌ．Ｄ．ｉｎ ＲＮＡ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ａｎｄ ＲＮＡ ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ

by denaturing PAGE in Recombinant and in vitro RNA syntheses Methods v.941 Conn G.L.(ed),New York,N.Y.Humana Press,2012)が挙げられる。精製は、これらに限定されないがSV Total Isolation System(Promega)およびIn Vitro Transcription Cleanup and Concentration Kit(Norgen Biotek)を含めた様々な市販のキットを使用して実施することができる。

【0321】

さらに、逆転写は、大量のmRNAを生成できるが、産物は、望ましくないポリメラーゼ活性に関連する多数の異常RNA不純物を含有し得、これらは、完全長mRNA調合物から除去される必要があり得る。これらには、不全型転写開始から生じる短いRNA、ならびにRNA依存性RNAポリメラーゼ活性、RNA鋳型からのRNAをプライマーとした転写、および自己相補的3'伸長によって生成される二本鎖RNA(dsRNA)が含まれる。dsRNA構造を有するこれらの不純物は、特定の核酸構造を認識し、強力な免疫応答を誘発するように機能する真核細胞における様々な先天的免疫センサとの相互作用を通して、望ましくない免疫刺激活性をもたらし得ることが実証されている。これは、ひいては、タンパク質合成が先天的な細胞性免疫応答中に低減されるため、mRNA翻訳を劇的に低減し得る。したがって、これらのdsRNA不純物を除去するための追加の技術が開発されており、限定されるものではないが、スケーラブルなHPLC精製(例えば、Kariko,K.,Muramatsu,H.,Ludwig,J.And Weissman,D.,2011,Generating the optimal mRNA for therapy:HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified,protein-encoding mRNA,Nucl Acid Res,v.39 el42;Weissman,D.,Pardi,N.,Muramatsu,H.,and Kariko,K.,HPLC Purification of in vitro transcribed long RNA in Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation in Methods in Molecular Biology v.969(Rabinovich,P.H.Ed),2013を参照)を含む当該技術分野において公知である。HPLC精製されたmRNAは、特に初代細胞およびインビボで、はるかに高いレベルで翻訳されることが報告されている。

【0322】

インビトロ転写mRNAの特定の特性を変化させるために使用され、その有用性を改善することができる非常に多種多様な修飾が、当該技術分野で説明されてきた。これらには、mRNAの5'末端および3'末端への修飾が含まれるが、これらに限定されない。内因性真核性mRNAは、典型的には、成熟分子の5'末端上にキャップ構造を含有し、これは、mRNAキャップ結合タンパク質(CBP)の結合を媒介するのに重要な役割を果たし、これが、ひいては、細胞内のmRNA安定性およびmRNA翻訳の効率の強化に関与する。したがって、最も高いレベルのタンパク質発現は、キャップされたmRNA転写産物で達成される。5'-キャップは、最も5'側のヌクレオチドとグアニンヌクレオチドとの間に5'-5'-三リン酸結合を含有する。コンジュゲートされたグアニンヌクレオチドは、N7位でメチル化される。追加の修飾としては、2'-ヒドロキシル基上の末端および末端から二番目の5'-ヌクレオチドのメチル化が挙げられる。

【0323】

複数の別個のキャップ構造を使用して、インビトロ転写合成mRNAの5'-キャップを生成することができる。合成mRNAの5'-キャッピングは、化学的キャップ類似体を用いて共転写的に実施することができる(すなわち、インビトロ転写中のキャッピング)。例えば、アンチリバースキャップ類似体(ARC A)キャップは、5'-5'-三リ

ン酸グアニン－グアニン結合を含有し、ここで、一つのグアニンは、Ｎ７メチル基および３’－０－メチル基を含有する。しかしながら、最大２０％の転写産物は、この共転写プロセス中にキャップされないまま残り、合成キャップ類似体は、真正の細胞ｍＲＮＡの５’－キャップ構造と同一ではなく、翻訳可能性および細胞安定性が低下する可能性がある。あるいは、合成ｍＲＮＡ分子はまた、転写後に酵素的にキャップされてもよい。これらは、構造的または機能的に、キャップ結合タンパク質の結合の強化、半減期の増加、および５’エンドヌクレアーゼに対する感受性の低下、ならびに／または５’デキャッピングの減少を有する内因性５’キャップをより厳密に模倣する、より真正の５’－キャップ構造を生成することができる。多数の合成５’－キャップ類似体が開発されており、ｍＲＮＡの安定性および翻訳可能性を強化することが当該技術分野において公知である（例えば、Ｇｒｕｄｚｉｅｎ－Ｎｏｇａｌｓｋａ，Ｅ．，Ｋｏｗａｌｓｋａ，Ｊ．，Ｓｕ，Ｗ．，Ｋｕｈｎ，Ａ．Ｎ．，Ｓｌｅｐｅｎｋｏｖ，Ｓ．Ｖ．，Ｄａｒｙｎｋｉｅｗｉｃｚ，Ｅ．，Ｓａｈｉｎ，Ｕ．，Ｊｅｍｉｅｌｉｔｙ，Ｊ．，ａｎｄ Ｒｈｏａｄｓ，Ｒ．Ｅ．，Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｍＲＮＡｓ ｗｉｔｈ ｓｕｐｅｒｉｏｒ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｉｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｓｓｅｎｇｅｒ ＲＮＡ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖ．９６９（Ｒａｂｉｎｏｖｉｃｈ，Ｐ．Ｈ．Ｅｄ），２０１３を参照）。

【０３２４】

３’－末端には、通常、アデニンヌクレオチドの長鎖（ポリＡテール）が、ＲＮＡプロセシング中に、ｍＲＮＡ分子に付加される。転写の直後に、転写産物の３’末端を切断して、ポリアデニル化と呼ばれるプロセスにおいてポリＡポリメラーゼがアデニンヌクレオチドの鎖をＲＮＡに付加するために３’ヒドロキシルを遊離させる。ポリＡテールは、ｍＲＮＡの翻訳効率および安定性の両方を強化することが広く示されている（Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎ，Ｐ．ａｎｄ Ｒｏｓｓ，Ｊ．，１９８９，Ｐｏｌｙ（Ａ），ｐｏｌｙ（Ａ）ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ ａｎｄ ｔｈｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｍＲＮＡ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏ Ｓｃｉ ｖ．１４ ３７３－３７７、Ｇｕｈａｎｉｙｏｇｉ，Ｊ．Ａｎｄ Ｂｒｅｗｅｒ，Ｇ．，２００１，Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｍＲＮＡ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ，Ｇｅｎｅ，ｖ．２６５，１１－２３、Ｄｒｅｙｆｕｓ，Ｍ．Ａｎｄ Ｒｅｇｎｉｅｒ，Ｐ．，２００２，Ｔｈｅ ｐｏｌｙ（Ａ）ｔａｉｌ ｏｆ ｍＲＮＡｓ：Ｂｏｄｙｇｕａｒｄ ｉｎ ｅｕｋａｒｙｏｔｅｓ，ｓｃａｖｅｎｇｅｒ ｉｎ ｂａｃｔｅｒｉａ，Ｃｅｌｌ，ｖ．Ｉ ｌ，６１１－６１３を参照）。

【０３２５】

インビトロ転写されたｍＲＮＡのポリ（Ａ）テーリングは、これらに限定されないが、ＤＮＡ鋳型へのポリ（Ｔ）トラクトのクローニング、またはポリ（Ａ）ポリメラーゼを使用した転写後付加を含む、様々な手法を使用して達成することができる。前者の場合は、ポリ（Ｔ）トラクトのサイズに応じて、規定の長さのポリ（Ａ）テールを有するｍＲＮＡのインビトロ転写を可能にするが、鋳型の追加の処置を必要とする。後者の場合は、ＲＮＡの３’末端へのアデニン残基の組み込みを触媒するポリ（Ａ）ポリメラーゼを使用して、インビトロ転写ｍＲＮＡにポリ（Ａ）テールを酵素的に付加することを要し、これは、ＤＮＡ鋳型の追加の処置を必要としないが、不均一な長さのポリ（Ａ）テールを有するｍＲＮＡをもたらす。５’－キャッピングおよび３’－ポリ（Ａ）テーリングは、Ｐｏｌｙ（Ａ）Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｔａｉｌｉｎｇキット（ＥｐｉＣｅｎｔｅｒ）、ｍＭＥＳＳＡＧＥ ｍＭＡＣＨＩＮＥ Ｔ７ Ｕｌｔｒａキットおよびポリ（Ａ）Ｔａｉｌｉｎｇキット（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を含むがこれらに限定されない様々な市販のキット、ならびに市販の試薬、様々なＡＲＣＡキャップ、ポリ（Ａ）ポリメラーゼなどを使用して実施することができる。

【０３２６】

５’キャップおよび３’ポリアデニル化に加えて、インビトロ転写産物の他の修飾が、翻

訳の効率および安定性に関連する利益をもたらすことが報告されている。病原性ＤＮＡおよびＲＮＡが、真核生物内の様々なセンサによって認識されて、強力な先天的免疫応答を誘発することができることは、当該技術分野において周知である。天然源由来のほとんどの核酸は修飾ヌクレオシドを含有するため、病原性ＤＮＡおよびＲＮＡと自己ＤＮＡおよびＲＮＡとを区別する能力は、少なくとも部分的に、構造およびヌクレオシド修飾に基づくことが示されている。対照的に、インビトロで合成されたＲＮＡは、これらの修飾を欠き、したがって、免疫刺激性をもたらし、ひいては、上述の効果的なｍＲＮＡ翻訳を阻害し得る。インビトロ転写ｍＲＮＡへの修飾ヌクレオシドの導入を使用して、ＲＮＡセンサの認識および活性化を防止することができ、したがって、この望ましくない免疫刺激活性を軽減し、翻訳能力を強化することができる（例えば、Ｋａｒｉｋｏ，Ｋ．Ａｎｄ Ｗｅｉｓｓｍａｎ，Ｄ．２００７，Ｎａｔｕｒａｌｌｙ ｏｃｃｕｒｒｉｎｇ ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｓｕｐｐｒｅｓｓ ｔｈｅ ｉｍｍｕｎｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｙ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ＲＮＡ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ＲＮＡ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｄｅｖｅｌ，ｖ．１０ ５２３－５３２、Ｐａｒｄｉ，Ｎ．，Ｍｕｒａｍａｔｓｕ，Ｈ．，Ｗｅｉｓｓｍａｎ，Ｄ．，Ｋａｒｉｋｏ，Ｋ．，Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｏｆ ｌｏｎｇ ＲＮＡ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ｉｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｓｓｅｎｇｅｒ ＲＮＡ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖ．９６９（Ｒａｂｉｎｏｖｉｃｈ，Ｐ．Ｈ．Ｅｄ），２０１３、Ｋａｒｉｋｏ，Ｋ．，Ｍｕｒａｍａｔｓｕ，Ｈ．，Ｗｅｌｓｈ，Ｆ．Ａ．，Ｌｕｄｗｉｇ，Ｊ．，Ｋａｔｏ，Ｈ．，Ａｋｉｒａ，Ｓ．，Ｗｅｉｓｓｍａｎ，Ｄ．，２００８，Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｓｅｕｄｏｕｒｉｄｉｎｅ Ｉｎｔｏ ｍＲＮＡ Ｙｉｅｌｄｓ Ｓｕｐｅｒｉｏｒ Ｎｏｎｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ Ｖｅｃｔｏｒ Ｗｉｔｈ Ｉｎｃｒｅａｓｅｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｃａｐａｃｉｔｙ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ，Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ ｖ．１６，１８３３－１８４０を参照）。修飾ＲＮＡの合成に使用される修飾ヌクレオシドおよびヌクレオチドは、当該技術分野で公知の一般的な方法および手順を使用して調製、モニタリング、および利用することができる。インビトロ転写ｍＲＮＡに、単独で、または他の修飾ヌクレオシドと組み合わせて、ある程度組み込まれ得る、様々なヌクレオシド修飾が利用可能である（例えば、米国特許出願公開第２０１２／０２５１６１８号を参照）。ヌクレオシド修飾ｍＲＮＡのインビトロ合成は、免疫センサを活性化する能力が低減し、同時に翻訳能力が増強されたことが報告されている。

【０３２７】

翻訳可能性および安定性の観点から利益をもたらすように修飾され得るｍＲＮＡの他の成分としては、５’および３’非翻訳領域（ＵＴＲ）が挙げられる。ＵＴＲの最適化（好都合な５’および３’ＵＴＲは、細胞またはウイルスＲＮＡから得ることができる）は、両方または独立のいずれでも、インビトロ転写ｍＲＮＡのｍＲＮＡ安定性および翻訳効率を増加させることが示されている（例えば、Ｐａｒｄｉ，Ｎ．，Ｍｕｒａｍａｔｓｕ，Ｈ．，Ｗｅｉｓｓｍａｎ，Ｄ．，Ｋａｒｉｋｏ，Ｋ．，Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｏｆ ｌｏｎｇ ＲＮＡ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ｉｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｓｓｅｎｇｅｒ ＲＮＡ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｍｏｄｕｌａｔｉｏｎ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖ．９６９（Ｒａｂｉｎｏｖｉｃｈ，Ｐ．Ｈ．Ｅｄ），２０１３を参照）。

【０３２８】

ｍＲＮＡに加えて、他の核酸ペイロードを本開示に使用してもよい。オリゴヌクレオチドについては、調製方法は、化学合成および長鎖前駆体の酵素的かつ化学的切断、上述のインビトロ転写などを含むが、これらに限定されない。ＤＮＡおよびＲＮＡヌクレオチドの合成方法は広く使用され、当該技術分野において周知である（例えば、Ｇａｉｔ，Ｍ．

Ｊ．（ｅｄ．）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｏｘｆｏｒｄ［Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ］，Ｉｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．：ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，１９８４、およびＨｅｒｄｅｗｉｊｎ，Ｐ．（ｅｄ．）Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ｖ．２８８（Ｃｌｉｆｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．：Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，２００５を参照；両方とも参照により本明細書に組み込まれる）。

【０３２９】

プラスミドＤＮＡについては、本開示の実施形態で使用するための調製は、一般的に、目的のプラスミドを含有する細菌の液体培養物におけるインビトロでのプラスミドＤＮＡの増殖および単離を利用するが、これらに限定されない。特定の抗生物質（ペニシリン、カナマイシンなど）に対する耐性をコードする目的のプラスミド中の遺伝子の存在は、目的のプラスミドを含有する細菌が抗生物質含有培養物中で選択的に増殖することを可能にする。プラスミドＤＮＡの単離方法は広く使用され、当該技術分野において周知である（例えば、Ｈｅｉｌｉｇ，Ｊ．，Ｅｌｂｉｎｇ，Ｋ．Ｌ．ａｎｄ Ｂｒｅｎｔ，Ｒ．，（２００１），Ｌａｒｇｅ－Ｓｃａｌｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，４１ ：１１：１．７：１．７．１－１．７．１６、Ｒｏｚｋｏｖ，Ａ．，Ｌａｒｓｓｏｎ，Ｂ．，Ｇｉｌｌｓｔｒｏｍ，Ｓ．，Ｂｊｏｒｎｅｓｔｅｄｔ，Ｒ．ａｎｄ Ｓｃｈｍｉｄｔ，Ｓ．Ｒ．，（２００８），Ｌａｒｇｅ－ｓｃａｌｅ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｅｎｄｏｔｏｘｉｎ－ｆｒｅｅ ｐｌａｓｍｉｄｓ ｆｏｒ ｔｒａｎｓｉｅｎｔ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌ ｃｕｌｔｕｒｅ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９９：５５７－５６６、および米国特許第６，１９７，５５３ Ｂｌ号を参照）。プラスミド単離は、これらに限定されないがＰｌａｓｍｉｄ Ｐｌｕｓ（Ｑｉａｇｅｎ）、ＧｅｎＪＥＴ ｐｌａｓｍｉｄ ＭａｘｉＰｒｅｐ（Ｔｈｅｒｍｏ）、およびＰｕｒｅ Ｙｉｅｌｄ ＭａｘｉＰｒｅｐ（Ｐｒｏｍｅｇａ）キットを含めた様々な市販のキット、ならびに市販の試薬を使用して実施することができる。

【０３３０】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現に有用である。一部の実施形態では、ｍＲＮＡによってコードされるタンパク質の発現方法を本明細書中で提供する。

【０３３１】

一部の実施形態では、脂質組成物は、約１：１～約３０：１、例えば、約３：１～約２０：１、約３：１～約１５：１、約３：１～約１０：１、または約３：１～約６：１のＮ／Ｐ比を有する。例えば、核酸分子－封入脂質組成物のＮ／Ｐ比は、６±１であってもよく、または核酸分子－封入脂質組成物のＮ／Ｐ比は、６±０．５であってもよい。一部の実施形態では、核酸分子－封入脂質組成物のＮ／Ｐ比は、約３：１～約１５：１の範囲である。一部の実施形態では、核酸分子－封入脂質組成物のＮ／Ｐ比は、約６である。Ｎ：Ｐ比は、脂質組成物または脂質ナノ製剤中に存在するアミン（例えば、イオン化脂質中のアミン）の、核酸分子中に存在するリン酸に対するモル比を指す。これは、効率的な包装および効力の因子である。

【０３３２】

他の治療剤

治療剤は、脂質組成物に封入されたペプチドまたはタンパク質、小分子薬剤であってもよい。医薬組成物は、核酸分子、ペプチドまたはタンパク質、および小分子薬剤からの二つ以上の異なる治療剤を含有し得る。

【０３３３】

一部の実施形態では、タンパク質は、例えば、転写因子；クロマチンリモデリング因子；抗原；ホルモン；酵素（ヌクレアーゼなど、例えば、エンドヌクレアーゼ、例えば、Ｃ

ＲＩＳＰＲシステムのヌクレアーゼ要素、例えば、Ｃａｓ９、ｄＣａｓ９、ａＣａｓ９－ｎｉｃｋａｓｅ、Ｃｐｆ／Ｃａｓ１２ａ）；Ｃｒｉｓｐｒ結合酵素、例えば、ベースエディターまたはプライムエディター；可動遺伝エレメントタンパク質（例えば、トランスポターゼ、レトロトランスポターゼ、リコンビナーゼ、インテグラーゼ）；遺伝子ライター（Ｇｅｎｅ　Ｗｒｉｔｅｒ）；ポリメラーゼ；メチラーゼ；デメチラーゼ；アセチラーゼ；デアセチラーゼ；キナーゼ；ホスファターゼ；リガーゼ；デユビキチナーゼ；インテグラーゼ；リコンビナーゼ；トポイソメラーゼ；ジラーゼ；ヘリカーゼ；リソソーム酸ヒドロラーゼ）；抗体；受容体リガンド；受容体；凝固因子；膜タンパク質；ミトコンドリアタンパク質；核タンパク質；抗体またはセンチリン、ダルピン、またはアドネクチンなどの他のタンパク質足場結合剤、などのペプチドまたはポリペプチドであり得る。

【０３３４】

一部の実施形態では、医薬組成物は、同一または異なるタイプであり得る複数のタンパク質分子を含み得る。

【０３３５】

一部の実施形態では、治療剤は、小分子薬剤、例えば、適切な規制当局によってヒトでの使用が承認された小分子薬剤である。

【０３３６】

一部の実施形態では、医薬組成物は、同一または異なるタイプであり得る複数の小分子薬剤を含み得る。

【０３３７】

一部の実施形態では、治療剤はワクチンである。一部の実施形態では、ワクチンは、感染性疾患（例えば、インフルエンザウイルスワクチンまたはコロナウイルスワクチン（例えば、ＣＯＶＩＤ－１９ワクチン）用のＲＮＡがんワクチンまたはＲＮＡワクチンなどのＲＮＡワクチンである。

【０３３８】

<u>その他の成分</u>

医薬組成物は、一つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。薬学的に許容される賦形剤は、投与様式および投与経路に基づいて選択される。医薬製剤で使用するための好適な医薬担体または賦形剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１st Ｅｄ．，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００５）；Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｒｏｗｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ（２００９）；ａｎｄ　ｔｈｅ　ＵＳＰ／ＮＦ（Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ　ａｎｄ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ）にて記載され、これら文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３３９】

一部の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、抗酸化剤、結合剤、抗接着剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤（例えば、固体または液体）、崩壊剤（例えば、コーティングが崩壊する）、分散剤、消化剤、充填剤、乳化剤、香味剤、潤滑剤、ｐＨ調整剤、顔料、保存剤、安定剤、可溶化剤、溶媒、懸濁剤、甘味剤、または湿潤剤、またはそれらの組み合わせのうちの一つ以上を含む。

【０３４０】

好適な賦形剤の例としては、限定されるものではないが、アカシア、アルギネート、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、カルボポールゲル、カルボキシメチルセルロース、カルナウバ蝋、セルロース、クロスポビドン、デキストロース、二アセチル化モノグリセリド、エチルセルロース、ゼラチン、モノステアリン酸グリセリン４０～５０、アカシアゴム、アラビアゴム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸、ヒプロメロース、ラクトース、レシチン、ステアリン酸マグネシウム、カオリン、メタクリル酸

コポリマーＣ型、マンニトール、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、微結晶セルロース、ポビドン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート８０、ポリビニルピロリドン、プロピルヒドロキシベンゾエート、カルボキシメチルセルロースナトリウム水酸化ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、デンプン、ソルビタンモノオレイン酸ソルビトール、ソルビン酸、スクロース、タルク、トラガカント、タルク、トリエチルクエン酸、二酸化チタン、黄色の酸化鉄、タルク、油媒体（例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン、鉱油、オリーブオイル、アーモンドオイル、グリセリン、プロピレングリコール）、または水、が挙げられる。

【０３４１】

賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、固体、半固体、または液体材料（例えば、通常の生理食塩水）であってもよく、これは活性成分のビヒクル、担体、または媒体として作用する。当技術分野で公知のように、希釈剤のタイプは、意図される投与経路に応じて変化し得る。

【０３４２】

医薬組成物は、凍結乾燥製剤または水溶液の形態の薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤を含み得る。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、使用される用量および濃度でレシピエントに非毒性であり、およびリン酸、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化物質；保存剤（オクタデシルジメチルベンジルクロリド；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；およびｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストランを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤、を含んでもよい。

【０３４３】

医薬組成物に好適な担体または賦形剤はまた、ＬＮＰまたはリポソームを吸収する個体の身体の能力を強化する物質を含み得る。好適な担体および／または賦形剤はまた、便利かつ正確な投与を可能にするために、ＬＮＰまたはリポソームを有する製剤をバルク化するために使用され得る任意の物質を含む。加えて、ＬＮＰまたはリポソームの取り扱いを助けるために、担体および／または賦形剤を製造工程で使用してもよい。投与経路、および薬剤の形態に応じて、異なる担体および／または賦形剤が使用されてもよい。

【０３４４】

担体および／または賦形剤はまた、ビヒクルおよび／または希釈剤を含んでもよい。「ビヒクル」は、通常、溶媒または担体として作用する様々な培地のいずれかを示し、「希釈剤」は、組成物の活性成分を希釈するために放出される希釈剤を示し、好適な希釈剤は、医薬品の粘度を減少させることができる任意の物質を含む。担体および／または賦形剤のタイプおよび量は、選択される医薬形態の機能で選択され、適切な医薬形態は、溶液、注入、懸濁液などの液体系；コロイド、ゲル、ペースト、またはクリームなどの半固体系；粉末、造粒物、錠剤、カプセル、ペレット、微粒物、ミニ錠、マイクロカプセル、マイクロペレット、座薬などの固体系である。

【０３４５】

上記のシステムの各々は、当技術分野で周知の技術を使用して、正常、遅延、または加速放出のために好適に製剤化され得る。

【０３４６】

製剤、投与量、および投与経路

本明細書に記載の医薬組成物は、標準的な技術、ならびに本明細書に記載の技術に従って調製することができる。例えば、医薬組成物は、従来の方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣剤製造、隆起、乳化、封入、封入、または凍結乾燥プロセスによって製造することができる。製剤を作製するための当該技術分野で周知の方法は、当該技術分野で公知である。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１st Ｅｄ．，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ（２００５），ａｎｄ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｊｏｈｎｌａｎ，１９８８－１９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと。

【０３４７】

治療剤は、脂質組成物内に封入されてもよく、例えば、治療剤は、完全にまたは部分的にＬＮＰの内部空間に、脂質層／膜内に位置してもよく、または脂質層／膜の外面と関連付けられてもよい。ＬＮＰに治療剤を組み込む一つの目的は、治療剤を分解する酵素もしくは化学物質もしくは状態、および／または治療剤の急速な排出を引き起こす系もしくは受容体を含み得る環境から、治療剤を保護することである。さらに、ＬＮＰに治療剤を組み込むことは、治療剤の取り込みを促進し得、したがって、治療効果を強化し得る。一部の実施形態では、医薬組成物では、脂質成分と治療剤の比（質量／質量比、ｗ／ｗ比）は、約１：１～約２５：１、１０：１～約１４：１、約３：１～約１５：１、約４：１～約１０：１、約５：１～約９：１、または約６：１～約９：１の範囲であり得る。

【０３４８】

脂質組成物または医薬組成物は、脂質組成物または医薬組成物の重量に基づいて、約５～約９５重量％の治療剤を含有し得る。一部の実施形態では、脂質組成物または医薬組成物は、ＬＮＰまたは医薬組成物の重量に基づいて、約５重量％、約１０重量％、約２０重量、約３０重量、約４０重量、約５０重量、約６０重量、約７０重量、約８０重量、約９０重量、または約９５重量％の治療剤を含有する。一部の実施形態では、脂質組成物または医薬組成物は、脂質組成物または医薬組成物の重量に基づいて、約５～９５％、約５～９０％、約５～８０％、約５～７０％、約５～６０％、約５～５０％、約５～４０％、約５～３０％、約５～２０％、約５～１０％、約１０～９５％、約１０～９０％、約１０～８０％、約１０～７０％、約１０～６０％、約１０～５０％、約１０～４０％、約１０～３０％、約１０～２０％、約２０～９５％、約２０～９０％、約２０～８０％、約２０～７０％、約２０～６０％、約２０～５０％、約２０～４０％、約２０～３０％、約３０～９５％、約３０～９０％、約３０～８０％、約３０～７０％、約３０～６０％、約３０～５０％、約３０～４０％、約４０～９５％、約４０～９０％、約４０～８０％、約４０～７０％、約４０～６０％、約４０～５０％、約５０～９５％、約５０～９０％、約５０～８０％、約５０～７０％、約５０～６０％、約６０～９５％、約６０～９０％、約６０～８０％、約６０～７０％、約７０～９５％、約７０～９０％、約７０～８０％、約８０～９５％、約８０～９０％、または約９０～９５％の量で治療剤を含有する。

【０３４９】

脂質組成物または医薬組成物は、脂質組成物または医薬組成物の重量に基づいて、約５～約９５重量％の量で総脂質を含有し得る。一部の実施形態では、脂質組成物または医薬組成物は、脂質組成物または医薬組成物の重量に基づいて、約５～９５％、約５～９０％、約５～８０％、約５～７０％、約５～６０％、約５～５０％、約５～４０％、約５～３０％、約５～２０％、約５～１０％、約１０～９５％、約１０～９０％、約１０～８０％、約１０～７０％、約１０～６０％、約１０～５０％、約１０～４０％、約１０～３０％、約１０～２０％、約２０～９５％、約２０～９０％、約２０～８０％、約２０～７０％、約２０～６０％、約２０～５０％、約２０～４０％、約２０～３０％、約３０～９５％、約３０～９０％、約３０～８０％、約３０～７０％、約３０～６０％、約３０～５０％、約３０～４０％、約４０～９５％、約４０～９０％、約４０～８０％、約４０～７０％

、約４０～６０％、約４０～５０％、約５０～９５％、約５０～９０％、約５０～８０％、約５０～７０％、約５０～６０％、約６０～９５％、約６０～９０％、約６０～８０％、約６０～７０％、約７０～９５％、約７０～９０％、約７０～８０％、約８０～９５％、約８０～９０％、または約９０～９５％の量で総脂質を含有する。

【０３５０】

本開示の脂質組成物または医薬組成物は、例えば、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、小管内または局所経路を介した全身送達をもたらすために、様々な経路によって投与されてもよい。一部の実施形態では、ｓｉＲＮＡは、例えば、肺もしくは肝臓などの標的組織の細胞内、または炎症組織内に、細胞内送達されてもよい。一部の実施形態では、本開示は、インビボでのｓｉＲＮＡの送達方法を提供する。核酸－脂質組成物は、対象に静脈内、皮下、または腹腔内投与されてもよい。

【０３５１】

本明細書で使用される場合、「経口」という用語は、経腸投与以外の投与経路を指す。非経口投与の例としては、限定されるものではないが、口腔内、皮上、硬膜外、羊膜外、動脈内、関節内、心臓内、海綿体内、脳内、脳室内、皮内、病変内、筋肉内、眼内、骨内注入、腹腔内、肺内、髄腔内、子宮内、膣内、静脈内、膀胱内、硝子体内、鼻腔、血管周囲、皮下、舌下、経皮、局所、経上皮、または経粘膜が挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであってもよい。

【０３５２】

本開示の組成物および方法は、経口、直腸、膣、鼻腔内、肺内、もしくは経皮もしくは皮膚送達、または眼、耳、皮膚、もしくは他の粘膜表面への局所送達を含めた様々な粘膜投与法によって、対象に投与され得る。本開示の一部の態様では、粘膜組織層は、上皮細胞層を含む。上皮細胞は、肺、気管、気管支、肺胞、鼻腔、口腔、表皮、または胃腸であり得る。本開示の組成物は、機械噴霧装置、ならびに加圧式、電気作動式、または他のタイプのアクチュエータなどの従来のアクチュエータを使用して投与することができる。

【０３５３】

本開示の組成物は、鼻腔スプレーまたは肺スプレーとして水溶液中で投与されてもよく、当業者に公知の様々な方法によってスプレー形態で分注されてもよい。本開示の組成物の肺送達は、例えば、エアロゾル化、霧化、または噴霧化され得る、点滴、粒子、またはスプレーの形態の組成物を投与することによって達成される。組成物の粒子、スプレー、またはエアロゾルは、液体または固体のいずれかの形態とすることができる。鼻腔スプレーとしての液体を分注するためのシステムの非限定的な例は、米国特許第４，５１１，０６９号に開示されている。こうした製剤は、本開示による組成物を水に溶解して水溶液を生成し、当該溶液を滅菌することによって好都合に調製されてもよい。製剤は、例えば、米国特許第４，５１１，０６９号に開示されている密封分配システム中の多回投与容器に入れてもよい。他の好適な鼻腔スプレー送達システムは、ＴＲＡＮＳＤＥＲＭＡＬ　ＳＹＳＴＥＭＩＣ　ＭＥＤＩＣＡＴＩＯＮ，Ｙ．Ｗ．Ｃｈｉｅｎ　ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８５、および米国特許第４，７７８，８１０号に記載されている。追加的なエアロゾル送達形態としては、例えば、薬学的溶媒、例えば水、エタノール、またはそれらの混合物中に溶解または懸濁された生物活性剤を送達する圧縮空気ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、および圧電ネブライザーを挙げることができる。

【０３５４】

本開示の鼻腔および肺スプレー溶液は、典型的には、送達される薬物を含み、任意選択的に表面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート－８０）および一つ以上の緩衝液と共に製剤化される。本開示の一部の実施形態では、鼻腔スプレー溶液は、噴射剤をさらに含む。鼻腔スプレー溶液のｐＨは、ｐＨ６．８～７．２であってもよい。用いられる医薬用溶媒はまた、ｐＨ４～６のやや酸性の水性緩衝液であってもよい。防腐剤、界面活性剤、分散剤、またはガスを含めた他の成分を添加して、化学的安定性を強化または維持してもよい。

【０３５５】
一部の実施形態では、本開示は、本開示の組成物を含有する溶液と、肺、粘膜、または鼻腔スプレーまたはエアロゾル用のアクチュエータとを含む医薬品である。
【０３５６】
本開示の組成物の剤形は、点滴もしくはエマルションの形態またはエアロゾルの形態の液体であってもよい。
【０３５７】
本開示の組成物の剤形は、投与前に液体中で再構成され得る固体であってもよい。固体は、粉末として投与することができる。固体は、カプセル、錠剤、またはゲルの形態とすることができる。
【０３５８】
本開示内の肺送達のための組成物を調製するために、生物活性剤を、様々な薬学的に許容される添加剤、ならびに活性剤の分散のための塩基または担体と組み合わせることができる。
【０３５９】
添加剤の例としては、アルギニン、水酸化ナトリウム、グリシン、塩酸、クエン酸、およびそれらの混合物などのｐＨ制御剤が挙げられる。他の添加剤としては、局所麻酔薬（例えば、ベンジルアルコール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール）、吸着阻害剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０）、溶解性促進剤（例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体）、安定剤（例えば、血清アルブミン）、ならびに還元剤（例えば、グルタチオン）が挙げられる。粘膜送達のための組成物が液体である場合、組成物の張性は、単一体として採取された０．９％（ｗ／ｖ）生理食塩水の張性を基準として測定した場合、典型的には、投与部位の粘膜において実質的な不可逆的組織損傷が誘発されない値に調整される。一般的に、溶液の張性は、１／３～３、より典型的には１／２～２、最も多くの場合は３／４～１．７の値に調整される。
【０３６０】
生物活性剤は、活性剤および任意の所望の添加剤を分散させる能力を有する親水性化合物を含み得る基剤またはビヒクル中に分散されてもよい。基剤は、これらに限定されないが、ポリカルボン酸またはその塩、カルボン酸無水物（例えば、無水マレイン酸）と他のモノマー（例えば、メチル（メタ）アクリレート、アクリル酸など）とのコポリマー、例えば、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの親水性ビニルポリマー、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導体、例えば、キトサン、コラーゲン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒアルロン酸などの天然ポリマー、およびそれらの非毒性金属塩を含む幅広い範囲の適切な担体から選択されてもよい。多くの場合、生分解性ポリマーは、基剤または担体として選択され、例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸－グリコール酸）コポリマー、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ（ヒドロキシ酪酸－グリコール酸）コポリマー、およびそれらの混合物などである。別法としてまたは追加的に、ポリグリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステルなどの合成脂肪酸エステルを担体として用いることができる。親水性ポリマーおよび他の担体は、単独でまたは組み合わせて使用することができ、部分結晶化、イオン結合、架橋などによって強化された構造的完全性を担体に付与することができる。担体は、鼻粘膜に直接適用するための流体または粘性溶液、ゲル、ペースト、粉末、ミクロスフェア、およびフィルムを含めた様々な形態で供給され得る。この文脈における選択された担体の使用は、生物活性剤の吸収の促進をもたらし得る。
【０３６１】
粘膜、鼻腔、または肺送達のための組成物は、親水性低分子量化合物を基剤または賦形剤として含有してもよい。こうした親水性低分子量化合物は、生理学的に活性なペプチドまたはタンパク質などの水溶性活性剤が通る通路媒体を設けることができ、該活性剤は、基剤を通って、活性剤が吸収される身体表面に拡散し得る。親水性低分子量化合物は、任意選択的に粘膜または投与雰囲気からの水分を吸収することができ、水溶性活性ペプチド

を溶解することができる。一部の実施形態では、親水性低分子量化合物の分子量は、１０，０００以下、例えば３，０００以下である。親水性低分子量化合物の例としては、ポリオール化合物、例えばスクロース、マンニトール、ラクトース、Ｌ－アラビノース、Ｄ－エリスロース、Ｄ－リボース、Ｄ－キシロース、Ｄ－マンノース、Ｄ－ガラクトース、ラクツロース、セロビオース、ゲンチビオース、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物を含めたオリゴ糖、二糖および単糖が挙げられる。親水性低分子量化合物のさらなる例としては、Ｎ－メチルピロリドン、アルコール（例えば、オリゴビニルアルコール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなど）、およびそれらの混合物が挙げられる。

【０３６２】

あるいは、本開示の組成物は、ｐＨ調整剤および緩衝剤、等張化調整剤、ならびに湿潤剤などの、おおよその生理学的条件に必要とされる薬学的に許容される担体として、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、およびそれらの混合物を含有してもよい。固体組成物の場合、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカン、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む従来の非毒性の薬学的に許容される担体を使用することができる。

【０３６３】

本開示の特定の実施形態では、生物活性剤は、徐放性製剤、例えば遅効性ポリマーを含む組成物中で投与されてもよい。活性剤は、高分子マイクロカプセル化送達システムまたは生体接着ゲルなどの急速放出、例えば放出制御ビヒクルから保護する担体と共に調製することができる。本開示の様々な組成物中の活性剤の長期送達は、例えば、モノステレート（ｍｏｎｏｓｔｅｒａｔｅ）アルミニウムヒドロゲルおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる作用剤を組成物中に含有することによってもたらされ得る。

【０３６４】

一部の実施形態では、脂質組成物、医薬組成物、または投与単位は、約０．０１～約１０００ｍｇの本明細書に記載の一つ以上の脂質化合物を含む。一部の実施形態では、脂質組成物、医薬組成物、または単位用量は、約０．０１、約０．１、約０．５、約１、約５、約１０、約２５、約５０、約７５、約１００、約１２５、約１５０、約１７５、約２００、約２２５、２５０、約２７５、約３００、約３５０、約４００、約４５０、約５００、約５５０、約６００、約６５０、約７００、約７５０、約８００、約８５０、約９００、約９５０、または約１０００ｍｇの本明細書に記載の一つ以上の脂質化合物を含有する。一部の実施形態では、脂質組成物、医薬組成物、または単位用量は、約０．０１～約７５０ｍｇ、約０．０１～約５００ｍｇ、約０．０１～約２５０ｍｇ、約０．０１～約１００ｍｇ、約０．０１～約５０ｍｇ、約０．０１～約２５ｍｇ、約０．０１～約１０ｍｇ、約０．０１～約５ｍｇ、約０．０１～約０．１ｍｇ、約０．１～約１０００ｍｇ、約０．１～約７５０ｍｇ、約０．１～約５００ｍｇ、約０．１～約２５０ｍｇ、約０．１～約１００ｍｇ、約０．１～約５０ｍｇ、約０．１～約２５、約０．１～約１０ｍｇ、約０．１～約５ｍｇ、約０．１～約１ｍｇ、約１～約１０００ｍｇ、約１～約７５０ｍｇ、約１～約５００ｍｇ、約１～約２５０ｍｇ、約１～約１００ｍｇ、約１～約５０ｍｇ、約１～約２５ｍｇ、約１～約１０ｍｇ、約１～約５ｍｇ、約５～約１０００ｍｇ、約５～約７５０ｍｇ、約５～約５００ｍｇ、約５～約２５０ｍｇ、約５～約１００ｍｇ、約５～約５０ｍｇ、約５～約２５ｍｇ、約５～約１０ｍｇ、約１０～約１０００ｍｇ、約１０～約７５０ｍｇ、約１０～約５００、約１０～約２５０ｍｇ、約１０～約１００ｍｇ、１０～約５０ｍｇ、約１０～約２５ｍｇ、約２５～約１０００ｍｇ、約２５～約７５０ｍｇ、約２５～約５００ｍｇ、約２５～約２５０ｍｇ、約２５～約１００ｍｇ、約２５～約５０ｍｇ、約５０～約１０００、ｍｇ約５０～約７５０ｍｇ、約５０～約５００ｍｇ、約５０～約２５０ｍｇ、約５０～約１００ｍｇ、約１００～約１０００ｍｇ、約１００～約７５０ｍｇ、約１００～約５００ｍｇ、約１００～約２５０ｍｇ、約２５０～約１０００ｍｇ、約２５

０～約７５０ｍｇ、約２５０～約５００ｍｇ、約５００～約１０００ｍｇ、約５００～約７５０ｍｇ、または約７５０～約１０００ｍｇの本明細書に記載の一つ以上の脂質化合物を含む。

【０３６５】

脂質組成物の使用方法

本開示の別の態様は、治療剤をそれを必要とする対象（例えば、患者）に送達するための方法を提供し、当該対象（例えば、患者）に式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＥ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、ならびに／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに治療剤を含む脂質ナノ粒子組成物を含む医薬組成物を投与数することを含む。

【０３６６】

本開示の別の態様は、治療剤を、対象の肝臓などの身体の他の場所への送達を最小量とする、それを必要とする対象の肝臓以外の少なくとも一つの器官（例えば、膵臓、一方または両方の肺、または脾臓）への治療剤の肝臓外送達方法に関する。方法は、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＥ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）の脂質化合物、その薬学的に許容される塩、ならびに／または前述のいずれかの立体異性体、ならびに治療剤を含む脂質ナノ粒子組成物を含む医薬組成物を当該対象に投与することを含む。一部の実施形態では、方法は、治療剤を、それを必要とする対象の膵臓および／または片方もしくは両方の肺に送達し、対象の肝臓などの身体の他の部位への送達は最小量とする。

【０３６７】

一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または１％未満が、対象の肝臓に送達される。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の６％、７％、８％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％未満が、対象の肝臓に送達される。

【０３６８】

一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、または１０％超が、対象の膵臓、脾臓、および／または片方もしくは両方の肺に送達される。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、または１０％超が、対象の膵臓に送達される。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、または１０％超が、対象の肺に送達される。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤の９９％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、または１０％超が、対象の脾臓に送達される。

【０３６９】

一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１

４５、または１５０の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療用貨物は、少なくとも５の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１０の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも２５の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも７０の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも７５の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１００の脾臓対肝臓比を有する。一部の実施形態では、対象に投与される総治療剤は、少なくとも１１０の脾臓対肝臓比を有する。

【０３７０】

本明細書で使用される場合、対象に投与され、対象中の部位に送達される総治療剤のパーセント量は、タンパク質発現レベルまたはｍＲＮＡノックダウンレベルによって測定される。

【０３７１】

一部の実施形態では、上記に開示される治療剤を送達する方法は、治療剤を含む脂質組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態では、脂質組成物中の脂質ナノ粒子は、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）、（ＩＡ－２）、（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）、（ＩＩＡ－１）、（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）、（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）、（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－２）、および（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、ならびに前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（Ｉ）、（ＩＡ－１）または（ＩＡ－２）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＩＩＡ）～（ＩＩＣ）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＩＩＡ－１）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＩＩＩＡ）～（ＩＩＩＩＥ）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＩＶＡ－１）～（ＩＶＡ－３）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＩＶＣ－１）～（ＩＶＣ－３）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、式（ＶＣ－１）～（ＶＣ－６）のイオン化脂質、それらの薬学的に許容される塩、および前述のいずれかの立体異性体から選択される一つ以上の化合物から形成される。

【０３７２】

一部の実施形態では、本明細書に開示される脂質組成物は、封入された、または関連付けられた（例えば、複合化された）核酸などの治療剤の、インビトロおよび／またはインビボでの細胞への送達を含めた様々な目的のために使用され得る。したがって、一部の実施形態では、脂質組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における疾患または障害を治療または予防する方法を提供する。一部の実施形態では、脂質組成物は、適切な治療剤を封入するか、またはそれと関連付けられ、脂質組成物は、本明細書に記載の新規のイオン化脂質、その薬学的に許容される塩、および／または前述のいずれかの立体異性体のうちの一つ以上を含む。

【０３７３】

一部の実施形態では、本開示の脂質組成物は、治療剤の送達に有用である。一部の実施形態では、治療剤は、例えば、ｍＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、プラスミド

ＤＮＡ、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ｍｉＲＮＡ阻害剤（アンタゴミル／アンチミル）、メッセンジャーＲＮＡ干渉相補的ＲＮＡ（ｍｉｃＲＮＡ）、ＤＮＡ、多価ＲＮＡ、ダイサー基質ＲＮＡ、相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）などを含む一つ以上の核酸から選択される。このため、一部の実施形態では、本明細書中では、細胞を、本明細書に記載の一つ以上の新規のイオン化脂質を含む脂質組成物と接触させることによって、インビトロおよび／またはインビボでの所望のタンパク質の発現を誘発させる方法を開示し、脂質ナノ粒子は、発現して所望のタンパク質（例えば、所望のタンパク質をコードするメッセンジャーＲＮＡもしくはプラスミド）を生成する核酸、またはｍＲＮＡの発現を終結させるプロセスを阻止する核酸（例えば、ｍｉＲＮＡ阻害剤）を封入する、またはそれと関連する。一部の実施形態では、本明細書では、細胞を、本明細書に記載の一つ以上の新規のイオン化脂質を含む脂質組成物と接触させることによって、インビトロおよび／またはインビボでの標的遺伝子およびタンパク質の発現を減少させる方法を開示し、脂質ナノ粒子は、標的遺伝子の発現を減少させる核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ））を封入する、またはそれと関連する。一部の実施形態では、本明細書では、一つ以上の核酸（例えば、ｍＲＮＡおよびプラスミドＤＮＡ）を個別にまたは組み合わせて共送達するための方法を開示し、それは、異なる核酸（例えば、好適な遺伝子修飾酵素をコードするｍＲＮＡおよび宿主ゲノムへの組み込みのためのＤＮＡセグメント）の共局在化を必要とする効果をもたらすのに有用であり得る。

【０３７４】

一部の実施形態では、脂質組成物は、一つの標的ｍＲＮＡまたはいくつかのｍＲＮＡを調節する一つの特定のｍｉＲＮＡまたはｍｉＲＮＡ群を標的とするｍｉＲＮＡ阻害剤を送達することによる内因性タンパク質発現の上方制御に有用である。一部の実施形態では、一つ以上のｍＲＮＡを制御する一つ以上のｍｉＲＮＡを標的とするｍｉＲＮＡ阻害剤を送達することを含む、内因性タンパク質発現を上方制御するための方法を本明細書中に提供する。一部の実施形態では、脂質組成物は、標的遺伝子のタンパク質レベルおよび／またはｍＲＮＡレベルを下方制御（例えば、サイレンシング）するのに有用である。一部の実施形態では、標的遺伝子のタンパク質および／またはｍＲＮＡレベルを下方制御（例えば、サイレンシング）する方法を本明細書中に提供する。

【０３７５】

一部の実施形態では、脂質組成物は、導入遺伝子の発現のためのｍＲＮＡおよびプラスミドの送達に有用である。一部の実施形態では、導入遺伝子の発現のためのｍＲＮＡおよびプラスミドを送達するための方法を本明細書中に提供する。

【０３７６】

一部の実施形態では、脂質組成物は、タンパク質の発現から生じる薬理学的効果、例えば、好適なエリスロポエチンｍＲＮＡの送達による赤血球の産生の増加、または好適な抗原もしくは抗体をコードするｍＲＮＡの送達による感染に対する保護を誘発するのに有用である。一部の実施形態では、タンパク質の発現から生じる薬理学的効果、例えば、好適なエリスロポエチンｍＲＮＡの送達による赤血球の産生の増加、または好適な抗原もしくは抗体をコードするｍＲＮＡの送達による感染に対する保護を誘発するための方法を本明細書中に提供する。

【０３７７】

薬剤（例えば、核酸などの治療剤）を送達するため、ならびに／または遺伝子および／もしくはタンパク質発現を調節するための本開示のイオン化脂質、それを含む脂質組成物、およびのそれらの使用の非限定的な例示的実施形態を、以下でさらに詳細に説明する。

【０３７８】

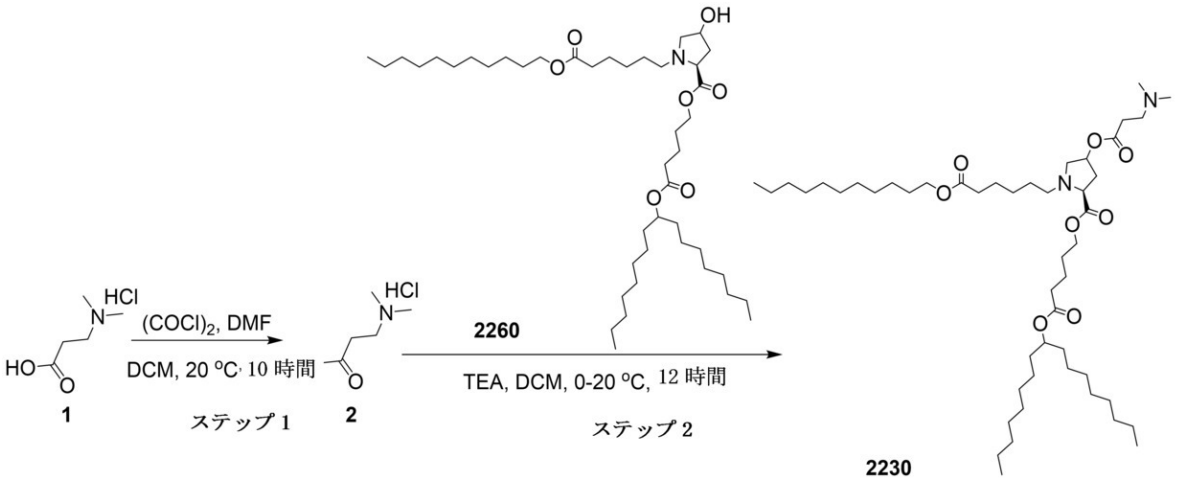
一部の実施形態では、本開示は、細胞をＬＮＰ組成物と接触させることを含む、遺伝子編集の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＤＮＡを切断することを含む、本明細書に記載の遺伝子編集の任意の方法に関する。

【０３７９】

一部の実施形態では、本開示は、細胞をＬＮＰ組成物と接触させることを含む、ＤＮＡ

を切断する方法に関する。
【０３８０】
一部の実施形態では、本開示は、切断ステップが、一本鎖ＤＮＡニックを導入することを含む、本明細書に記載のＤＮＡを切断する任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、切断ステップが、二本鎖ＤＮＡ切断を導入することを含む、本明細書に記載のＤＮＡを切断する任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＬＮＰ組成物が、クラス２　Ｃａｓ　ｍＲＮＡおよびガイドＲＮＡ核酸を含む、本明細書に記載のＤＮＡを切断する任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも一つの鋳型核酸を細胞内に導入することをさらに含む、本明細書に記載のＤＮＡを切断する任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、細胞を、鋳型核酸を含むＬＮＰ組成物と接触させることを含む、本明細書に記載のＤＮＡを切断する任意の方法に関する。
【０３８１】
一部の実施形態では、本開示は、ＬＮＰ組成物を動物、例えば、ヒトに投与することを含む、本明細書に記載される遺伝子編集の任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＬＮＰ組成物を真核細胞などの細胞に投与することを含む、本明細書に記載される遺伝子編集の任意の方法に関する。
【０３８２】
一部の実施形態では、本開示は、ｍＲＮＡ、ｇＲＮＡ、ｇＲＮＡ核酸、および鋳型核酸のうちの一つ以上を含む第一のＬＮＰ組成物および第二のＬＮＰ組成物中に製剤化されたｍＲＮＡを投与することを含む、本明細書に記載の遺伝子編集の任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、第一および第二のＬＮＰ組成物が、同時に投与される、本明細書に記載の遺伝子編集の任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、第一および第二のＬＮＰ組成物が、順次投与される、本明細書に記載の遺伝子編集の任意の方法に関する。
【０３８３】
一部の実施形態では、本開示は、単一のＬＮＰ組成物中に製剤化されたｍＲＮＡおよびガイドＲＮＡ核酸を投与することを含む、本明細書に記載される遺伝子編集の任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、遺伝子編集が、遺伝子ノックアウトをもたらす、本明細書に記載される遺伝子編集の任意の方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、遺伝子編集が、遺伝子修正をもたらす、本明細書に記載される遺伝子編集の任意の方法に関する。
【０３８４】
一部の実施形態では、本開示は、哺乳動物対象の肺に干渉ＲＮＡをインビボで送達するための方法に関する。
【０３８５】
一部の実施形態では、哺乳動物対象における疾患または障害を治療する方法に関する。一部の実施形態では、これらの方法は、治療有効量の本開示の脂質組成物を、脂質組成物によって低減、減少、下方制御、またはサイレンシングされ得る遺伝子の発現または過剰発現に関連する疾患または障害を有する対象に投与することを含む。
【実施例】
【０３８６】
以下の実施例は、例示のみを目的としており、本発明の範囲をいかなる方法でも限定することを意図するものではない。
【０３８７】
実施例１．化合物２２３０の合成

【化１９０】



ステップ１：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（０．２ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１当量）および二塩化オキサリル（８２６．３０ｇ、６．５１ｍｍｏｌ、５６９．８６μＬ、５当量）の溶液に、二滴のＤＭＦ（９．５２ｍｇ、１３０．２０μｍｏｌ、１０．０２μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で、２０℃で１０時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（０．２ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の油として得た。

【０３８８】

ステップ２：

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、１３５．４８μｍｏｌ、１当量）、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（９３．２４ｍｇ、５４１．９１μｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１２３．３８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１６９．７１μＬ、９当量）を０℃で加えた。混合物を２０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／$NH_3・H_2O$＝１／０／０．１～３／１／０．１）および分取ＨＰＬＣ（カラム：ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって精製して、残渣を得た。残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。次いで残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／$NH_3・H_2O$＝１／０／０．１～５／１／０．１）により精製して、２２３０、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１７ｍｇ、２０．３０μｍｏｌ、収率１４．９９％、純度１００％）を黄色油として得た。

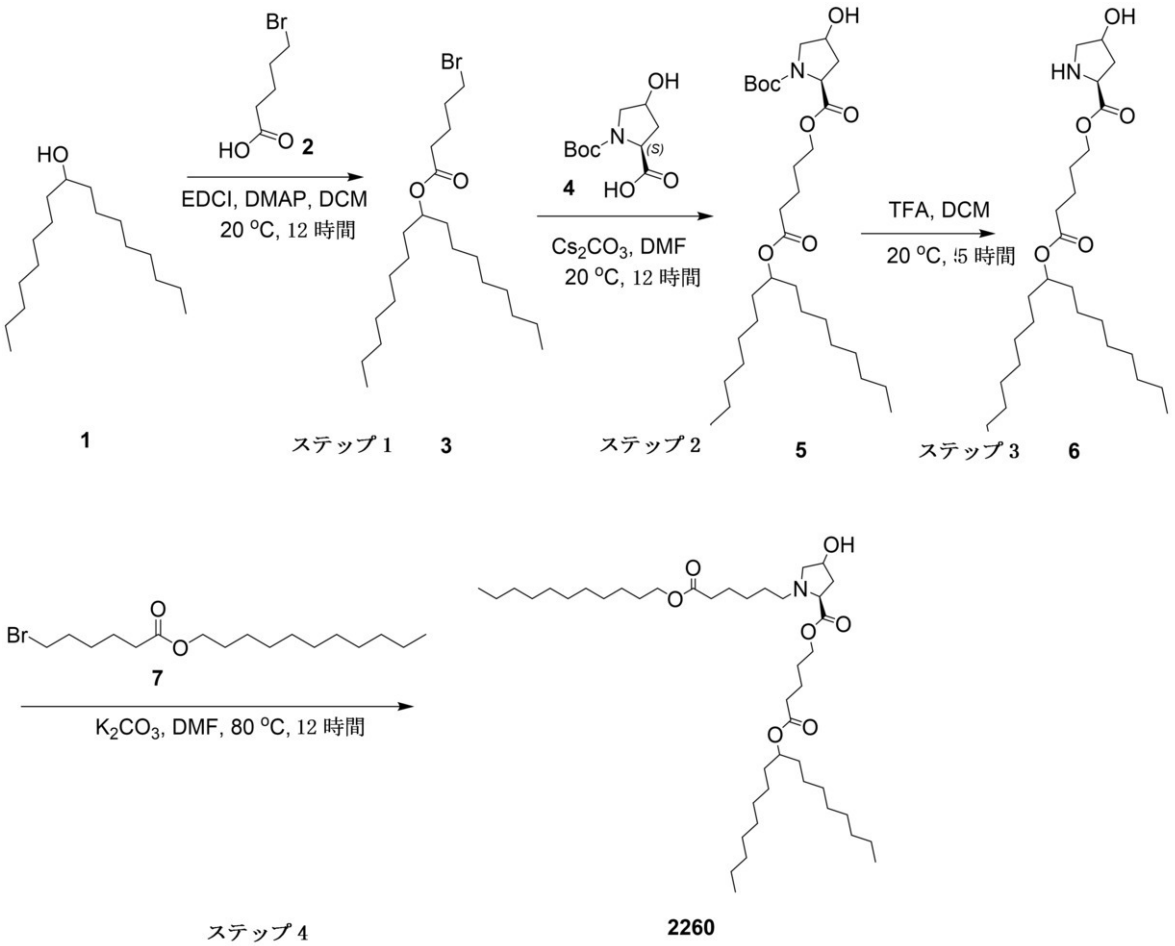
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２１－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．７３（ｍ，７Ｈ），２．３２－２．３３（ｍ，１０Ｈ），２．１６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．３１（ｍ，４６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（１／２Ｍ＋Ｈ$^+$）：４１９．２@２．９７１分

。

【０３８９】

実施例２．化合物２２６０の合成

【化１９１】



ステップ１：

ＤＣＭ（７０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（１０ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモペンタン酸（７．０６ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（９５２．７２ｍｇ、７．８０ｍｍｏｌ、０．２当量）、およびＥＤＣＩ（７．４７ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２０℃で１２時間撹拌した。合わせた有機相を２００ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）の水および４００ｍＬ（２００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（２５ｇ、５９．６０ｍｍｏｌ、収率７６．４２％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．５１（ｍ，２４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９０】

ステップ２：

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２．３０ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、１当量）、１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（５ｇ、１１．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Cs_2CO_3（７．１２ｇ、２１．８５ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を、N_2雰囲気下で、

２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチした。混合物を３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチル　Ｏ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．５ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、収率３９．７５％、純度５０％）を白色固形物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．３９（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．５２（ｍ，１４Ｈ），１．２５－１．３０（ｍ，２５Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９１】

ステップ３：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．００ｇ、７．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２３．１０ｇ、２０２．６０ｍｍｏｌ、１５．００ｍＬ、２８．８６当量）を添加した。混合物を２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝３／１）によって精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２．５ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、収率６４．４５％、純度８５％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８２－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．３２（ｍ，２６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９２】

ステップ４：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１当量）、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（４４６．２６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（４４１．３７ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／NH_3・H_2O＝１０／１／１～１／１／０．５）により精製して、２２６０、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．６ｇ、７１５．３２μｍｏｌ、収率６７．２０％、純度８８％）を黄色の油として得た。

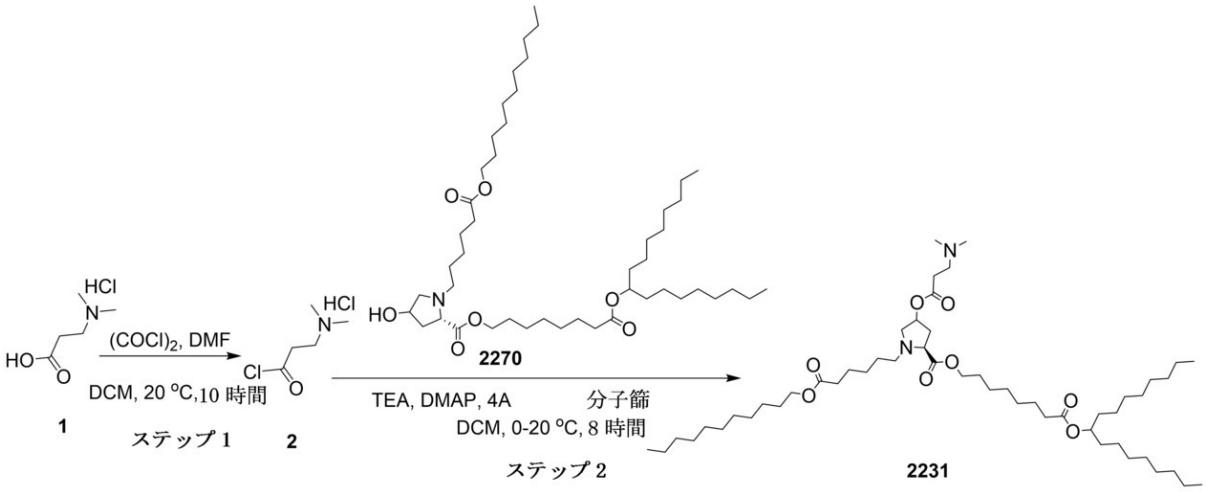
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．３４（ｍ，４Ｈ），１．９５－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．６４（ｍ，６Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．３５（ｍ，４４Ｈ）

，０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ），（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：７３８．３。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：７３８．３@２．８４３分。

【０３９３】

実施例３．化合物２２３１の合成

【化１９２】



ステップ１：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（０．２ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）および二塩化オキサリル（８２６．３０ｍｇ、６．５１ｍｍｏｌ、５６９．８６ｍＬ、５当量）の溶液に、二滴のＤＭＦ（９．５２ｍｇ、１３０．２０μｍｏｌ、１０．０２μＬ、０．１当量）を２０℃で添加した。混合物を、２０℃で１０時間、N_2雰囲気下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（０．２ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の油として得た。

【０３９４】

ステップ２：

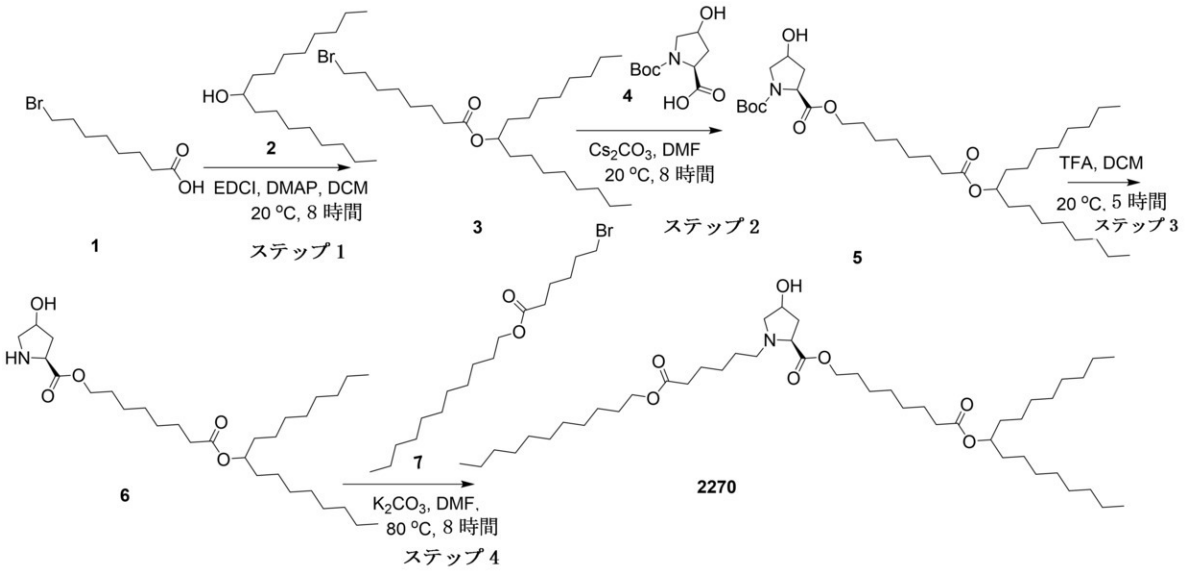
ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２５６．３４ｕμｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（６．２６ｍｇ、５１．２７μｍｏｌ、０．２当量）、ＴＥＡ（２０７．５１ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、２８５．４４μＬ、８当量）および４Ａ分子篩（１００ｍｇ）の懸濁液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２２０．５２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を、Ｎ２雰囲気下で、２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／NH_3・H_2O＝１／０／０．１～３／１／０．１）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％－８５％、１０分）によって精製して、残渣を得た。残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／NH_3・H_2O＝１／０／０．１～５／１／０．１）により精製して、２２３１、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４０ｍｇ、４５．４９μｍｏｌ、収率１３．３３％、純度１００％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２１－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．０８－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．６５（ｍ，７Ｈ），２．２９－２．３１（ｍ，１０Ｈ），２．２７－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．６２（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．５２（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（１／２Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．６＠２．１５５分。

【０３９５】

実施例４．化合物２２７０の合成

【化１９３】



ステップ１：

ＤＣＭ（１０００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（１０ｇ、４４．８２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＭＡＰ（１．１０ｇ、８．９６ｍｍｏｌ、０．２当量）、ヘプタデカン－９－オール（１１．５０ｇ、４４．８２ｍｍｏｌ、１当量）、およびＥＤＣＩ（８．５９ｇ、４４．８２ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２０℃で８時間撹拌した。反応物を２００ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、６００ｍＬの水（２００ｍＬ×３）および４００ｍＬのブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／０）により精製して、無色の油としてμ１－オクチルノニル－５－ブロモペンタノエート（２５ｇ、５９．６０ｍｍｏｌ、収率７６．４２％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．３３（ｍ，２８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９６】

ステップ２：

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（３．３４ｇ、１４．４４ｍｍｏｌ、１当量）、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（８ｇ、１７．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１０．３５ｇ、３１．７８ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチした。混合物を３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた

有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、収率６７．８９％）を白色の固体として得た。

【０３９７】

ステップ３：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．５ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２３．１０ｇ、２０２．５９ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、２２．５４当量）を添加した。混合物を２０℃で５時間攪拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝３／１）により精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２．５ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、収率６４．４５％、純度８５％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．１８（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．０７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．３５（ｍ，３０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３９８】

ステップ４：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（１．６４ｇ、４．６９ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を８０℃で８時間攪拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／$NH_3・H_2O$＝１０／１／１～１／１／０．５）により精製して、２２７０［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３ｇ、３．８５ｍｍｏｌ、収率９８．３９％、純度１００％）を黄色の油として得た。

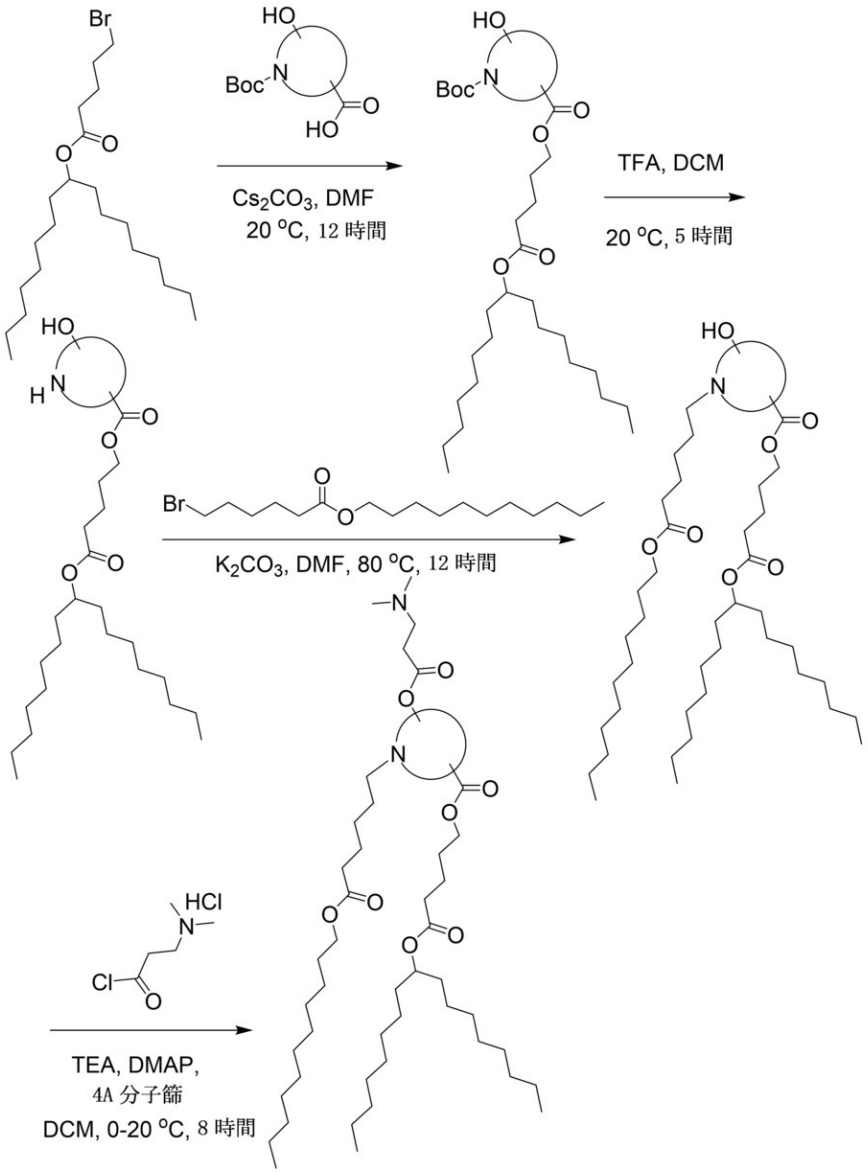
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．３９（ｍ，５Ｈ），３．０５－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．６９（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．３２（ｍ，６Ｈ），１．６０－１．６６（ｍ，８Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：７８０．５＠２．８８９分。

【０３９９】

実施例５．例示的なイオン化脂質化合物の合成のための一般的な反応スキーム

複素環コア構造（例えば、Ｎ含有コア）を含有する例示的なイオン化脂質化合物の合成のための一般的な反応スキームをスキーム１に示す。

【化１９４】

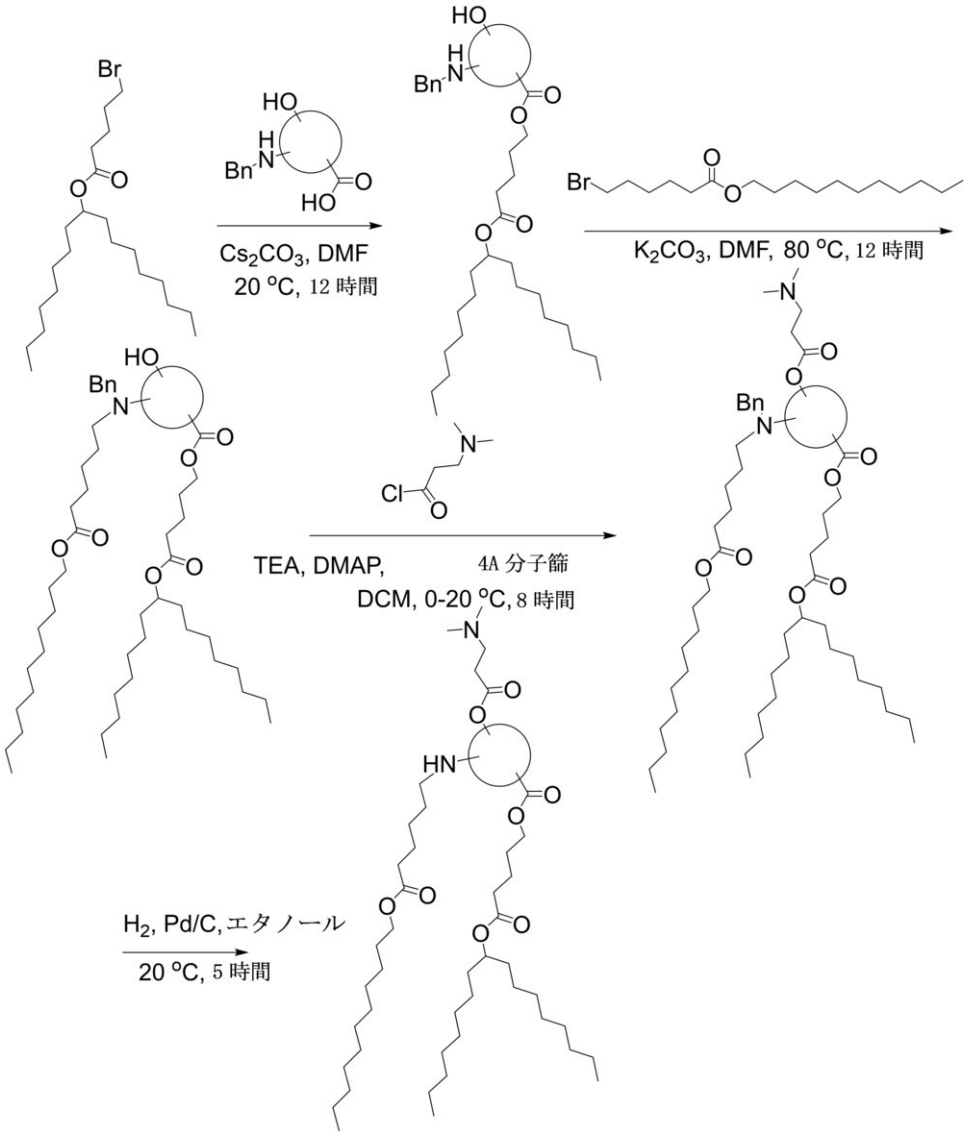


スキーム１

【０４００】

シクロアルキルコア構造を含有する例示的なイオン化脂質化合物の合成のための一般的な反応スキームをスキーム２に示す。

【化１９５】



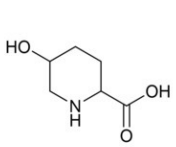
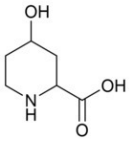
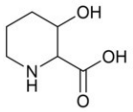
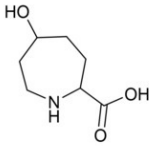
スキーム２

【０４０１】

スキーム１または２では、例示的なイオン化脂質化合物を調製するための代替的な開始複素環またはシクロアルキルコア構造の非限定的な例をスキーム３に示す。

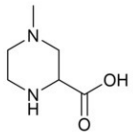
【化１９６】

複素環コアの例示的な出発化合物

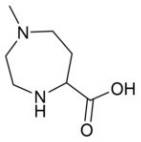





＋様々な異性体

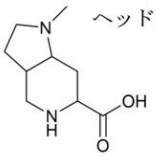
アルキルまたはアミド結合による
ヘッドグループまたはテール



アルキルまたはアミド結合による
ヘッドグループまたはテール

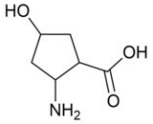


アルキルまたはアミド結合による
ヘッドグループまたはテール



＋様々な異性体、および5,5または5,6員環を有する代替的な二環式コア

シクロアルキルコアの例示的な出発化合物



＋様々な異性体、および6員または7員の環を有する代替的な環状コア

スキーム３

【０４０２】

実施例６．貨物を含む、または含まない脂質ナノ粒子組成物の調製

例示的な脂質ナノ粒子組成物

例示的な脂質ナノ粒子組成物を調製して、イオン化脂質：構造脂質：ステロール：ＰＥＧ脂質をそれぞれ５０：１０：３８．５：１．５のモル比で得た。例えば、本実施例の例示的な脂質ナノ粒子組成物を以下の表に示す。各例示的な脂質ナノ粒子組成物に使用される例示的なイオン化脂質は、化合物２２３０、２２３１、２２６０、および２２７０（ＬＮＰ ２２３０、ＬＮＰ ２２３１、ＬＮＰ ２２６０、ＬＮＰ ２２７０）であった。

【表３】

脂質	モル比
例示的なイオン化脂質	50
DSPC	10
コレステロール	38.5
DMPE-PEG2k	1.5

【０４０３】

これらの化合物を調製するために、上記のチャートによる脂質をエタノール中で可溶化し、上記のモル比で混合し、エタノール（有機相）中で希釈して、５．５ｍＭの総脂質濃度を得た。

【０４０４】

脂質ナノ粒子組成物の比較

対照としてＣ１２－２００（ＬＮＰ Ｃ１２－２００）を含有する脂質ナノ粒子組成物を調製して、Ｃ１２－２００：ＤＯＰＥ：コレステロール（１４：０）：ＤＭＰＥ－ＰＥＧ２ｋ）を３５：１６：４６．５：２．５のモル比で得た。Ｃ１２－２００は、市販のイオン化脂質であり、１，１’－（（２－（４－（２－（（２－（ビス（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン－１

－イル）エチル）アザンジイル）ビス（ドデカン－２－オール）の化学名を有した。脂質をエタノール中で可溶化した。これらの脂質を上記のモル比で混合し、エタノール（有機相）中で希釈して、５．５ｍＭの総脂質濃度を得た。

【０４０５】

ＭＣ３（ＬＮＰ　ＭＣ３）を対照として含有する別の脂質ナノ粒子組成物を調製し、それぞれ５０：３８．５：１０：１．５のモル比でＭＣ３：ＤＳＰＣ：コレステロール：１４：０　ＤＭＰＥ－ＰＥＧ２ｋをもたらすように調製した。ＭＣ３は、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコント－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエートの化学名を有する市販のイオン化脂質であった。脂質をエタノール中で可溶化する。脂質をエタノール中で可溶化した。これらの脂質を上記のモル比で混合し、エタノール（有機相）中で希釈して、５．５ｍＭの総脂質濃度を得た。

【０４０６】

ｍＲＮＡを封入する脂質ナノ粒子組成物。

【０４０７】

ｍＲＮＡ溶液（水相、ｆｌｕｃ：ＥＰＯ　ｍＲＮＡ）を、ＲＮＡｓｅを含まない水および１００ｍＭのクエン酸緩衝液ｐＨ３で調製し、最終濃度５０ｍＭのクエン酸緩衝液および０．１６７ｍｇ／ｍＬのｍＲＮＡ濃度（１：１のＦｌｕｃ：ＥＰＯ）を得た。製剤は、ＬＮＰ　Ｃ１２－２００対照については１５：１のイオン化脂質窒素：ｍＲＮＡホスフェート（Ｎ：Ｐ）比に、例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１、ＬＮＰ　２２６０、ＬＮＰ　２２７０）およびＬＮＰ　ＭＣ３対照については６：１のイオン化脂質窒素：ｍＲＮＡリン酸（Ｎ：Ｐ）比に、イオン化脂質対ｍＲＮＡは維持された。

【０４０８】

各ＬＮＰ組成物について、脂質混合物およびｍＲＮＡ溶液を、ＮａｎｏＡｓｓｅｍｂｌｒ　Ｉｇｎｉｔｅ（Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｎａｎｏｓｙｓｔｅｍｓ）で、それぞれ、体積比１：３で、総流量９ｍＬ／分で混合した。次いで、得られた組成物を、Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ　Ｇ２透析カセット（１０ｋ　ＭＷＣＯ）に装填し、室温で２時間、試料体積の２００倍の１×ＰＢＳに対して、穏やかに撹拌しながら透析した。ＰＢＳをリフレッシュし、組成物を穏やかに撹拌しながら４℃で少なくとも１４時間さらに透析した。次いで、透析した組成物を回収し、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心分離フィルター（１００ｋ　ＭＷＣＯ）を使用した２０００×ｇでの遠心分離によって濃縮した。濃縮された粒子を、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｕｌｔｒａ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ）を使用してサイズ、多分散性、および粒子濃度について特性評価し、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ　ＲＮＡ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用してｍＲＮＡ封入効率について特性評価した。

【０４０９】

ｐＫａ測定については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＳａｂｎｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ，２６（６）：１５０９－１９）の記載に従ってＴＮＳアッセイを行った。簡潔に述べると、３．０～１２．０の範囲の固有のｐＨ値の２０種の緩衝液（蒸留水中の１０ｍＭリン酸ナトリウム、１０ｍＭホウ酸ナトリウム、１０ｍＭクエン酸ナトリウム、および１５０ｍＭ塩化ナトリウム）を、１Ｍ水酸化ナトリウムおよび１Ｍ塩酸を使用して調製した。３．２５μＬのＬＮＰ組成物（０．０４ｍｇ／ｍＬのｍＲＮＡ、ＰＢＳ中）を、９６ウェルの黒壁プレート中で、２μＬのＴＮＳ試薬（０．３ｍＭ、ＤＭＳＯ中）および各ｐＨ値の９０μＬの緩衝液（上述）とインキュベートした。各ｐＨ条件を三重ウェルで実施した。ＴＮＳ蛍光を、３２１／４４５ｎｍの励起／発光波長でＢｉｏｔｅｋ　Ｃｙｔａｔｉｏｎ　Ｐｌａｔｅリーダーを使用して測定した。次いで、蛍光値をプロットし、４パラメータのＳ状曲線を使用して適合させた。適合から、最大蛍光の半分をもたらすｐＨ値を計算し、見かけのＬＮＰ　ｐＫａ値として報告した。

【０４１０】

各例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１、ＬＮＰ　２２６０、ＬＮＰ　２２７０）の粒子の特性評価データを以下の表に示す。

【表４】

LNP	サイズ(nm)	PDI	封入効率%	pKa
2230	87.57	0.10	92.4	4.84
2260	62.62	0.14	90	4.72
2270	68.41	0.02	88.7	4.85
2231	91.57	0.05	93.9	5.03

【０４１１】

実施例７．インビボ生物発光撮像

実施例６に従って調製され、ｍＲＮＡ（ＥＰＯ）を封入した、例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１、ＬＮＰ　２２６０、ＬＮＰ　２２７０）および比較脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　Ｃ１２－２００およびＬＮＰ　ＭＣ３）を、本実施例で使用した。

【０４１２】

生物発光スクリーニング

８～９週齢の雌のＢａｌｂ／ｃマウスを、生物発光ベースのイオン化脂質スクリーニングの取り組みに利用した。マウスをＪａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ＪＡＸ　Ｓｔｏｃｋ：０００６５１）から入手し、処置前に一週間順応させた。動物をヒートランプ下に数分間置いた後、動物を拘束チャンバーに導入した。尾部をアルコールパッド（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で拭き、上述の各ＬＮＰ組成物について、１０μｇの総ｍＲＮＡ（５μｇのＦｌｕｃ＋５μｇのＥＰＯ）を含有する１００μＬの脂質ナノ粒子組成物を、２９Ｇインスリン注射器（Ｃｏｖｉｄｉｅｎ）を使用して静脈内注射した。投与の４～６時間後、動物に２００μＬの１５ｍｇ／ｍＬのＤ－ルシフェリン（ＧｏｌｄＢｉｏ）を注射し、ＩＶＩＳ　Ｌｕｍｉｎａ　ＬＴ撮像装置（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）内のノーズコーンに配置した。ＬｉｖｉｎｇＩｍａｇｅソフトウェアを撮像に利用した。全身の生物発光を自動露出で取り込み、その後、動物をＩＶＩＳから取り出し、安楽死させるためにCO_2チャンバーに入れた。背側臥位に置いた後、各動物に対して心臓穿刺を実施し、２５Ｇインスリン注射器（ＢＤ）を使用して採血を行った。すべての血液試料が採取されたら、卓上遠心分離器を使用してチューブを２０００Ｇで１０分間回転させ、血漿を個別のエッペンドルフ型チューブ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に等分に分注し、後続するＥＰＯ定量化のために－８０℃で保存した。血漿中のＥＰＯレベルを、ＥＰＯ　ＭＳＤキット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を使用して決定した。

【０４１３】

ｈＥＰＯ　ＭＳＤ測定

ｈＥＰＯレベルの測定に使用される試薬には、以下が含まれた。

・ＭＳＤ洗浄緩衝液（＃Ｒ６１ＡＡ－１）
・ＭＳＤ　ＥＰＯキット（＃Ｋ１５１ＶＸＫ－２）
　ｏＭＳＤ　ＧＯＬＤ　９６　小スポットストレプトアビジンプレート
　ｏ希釈剤１００
　ｏ希釈剤３
　ｏ希釈剤４３
　ｏキャリブレータ９
　ｏ捕捉Ａｂ
　ｏ検出Ａｂ
　ｏＭＳＤ　ＧＯＬＤ読み取り緩衝液Ｂ

【０４１４】
一般的手順。プレートを被覆した。２００μＬのビオチン化捕捉抗体を３．３ｍＬの希釈剤１００に添加し、ボルテックスすることにより混合した。２５μＬの上記溶液を、提供されるＭＳＤ　ＧＯＬＤ　小スポットストレプトアビジンプレートの各ウェルに添加した。プレートを接着プレートシールで密封し、室温で１時間または２～８℃で一晩振盪しながらインキュベートした。プレートを、少なくとも１５０μＬ／ウェルの１ＸＭＳＤ洗浄緩衝液で３回洗浄した。
【０４１５】
キャリブレータ標準の調製。キャリブレータバイアルを室温にした。キャリブレータの各バイアルを、２５０μＬの希釈剤４３をガラスバイアルに添加することによって再構成し、５倍濃縮されたキャリブレータのストックを得た。再構成されたキャリブレータを少なくとも３回反転させ、室温で１５～３０分間平衡化し、次いで短時間ボルテックスした。５０μＬの再構成キャリブレータを２００μＬの希釈剤４３に添加し、ボルテックスすることによって、キャリブレータ標準１を調製した。キャリブレータ標準２は、７５μＬのキャリブレータ標準１を２２５μＬの希釈剤４３に添加し、ボルテックスすることによって調製した。四倍連続希釈を更に５回繰り返して、合計７つのキャリブレータ標準を生成した。各段階希釈間でボルテックスすることによる混合。希釈剤４３をキャリブレータ標準８（ゼロキャリブレータ）として使用した。
【０４１６】
サンプルおよびキャリブレータの添加。２５μＬの希釈剤４３を各ウェルに添加した。２５μＬの調製されたキャリブレータ標準またはサンプルを各ウェルに添加した。プレートを接着プレートシールで密封し、振盪しながら室温で１時間インキュベートする。
【０４１７】
検出抗体溶液の調製および添加。検出抗体溶液を１００×原液として提供した。作業溶液は１×であった。６０μＬの供給された１００×検出抗体を５９４０μＬの希釈剤３に添加した。プレートを、少なくとも１５０μＬ／ウェルの１×ＭＳＤ洗浄緩衝液で３回洗浄した。上記で調製した５０μＬの検出抗体溶液を各ウェルに添加した。プレートを接着プレートシールで密封し、振盪しながら室温で１時間インキュベートした。
【０４１８】
サンプル読み取り。プレートを、少なくとも１５０μＬ／ウェルの１×ＭＳＤ洗浄緩衝液で３回洗浄した。１５０μＬのＭＳＤ　ＧＯＬＤ読み取り緩衝液Ｂを各ウェルに添加した。プレートをＭＳＤ機器で分析して、ＥＰＯレベルを読み取った。
【０４１９】
各例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１、ＬＮＰ　２２６０、ＬＮＰ　２２７０）についてのインビボ生物発光撮像によって決定される平均放射輝度レベルを以下の表に示す。
【表５】

	生物発光			
LNP	肝臓	脾臓	肺	hEPO
2230	6.62E+05	1.61E+06	1.02E+04	1.22E+05
2260	6.13E+03	9.73E+03	1.17E+03	2.16E+02
2270	3.02E+03	6.45E+03	1.13E+03	9.09E+01
2231	4.22E+05	3.77E+06	1.83E+04	4.70E+04

【０４２０】
平均放射輝度の脾臓：肝臓比を、比較脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　Ｃ１２－２００、ＬＮＰ　ＭＣ３）と比較して、例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１）について決定し、結果を図１に示す。図に示すように、例示的な脂質ナノ粒子

組成物（ＬＮＰ　２２３０、ＬＮＰ　２２３１）は、比較脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　Ｃ１２－２００、ＬＮＰ　ＭＣ３）（＞＞１対＜＜０．１）よりも、顕著に高い脾臓対肝臓比を示し、比較脂質ナノ粒子組成物について呈された主に肝臓による標準的な送達の代わりに、例示的な脂質ナノ粒子組成物が、肝臓送達に加えて脾臓送達に驚くほど高い送達を呈したことを示している。

【０４２１】

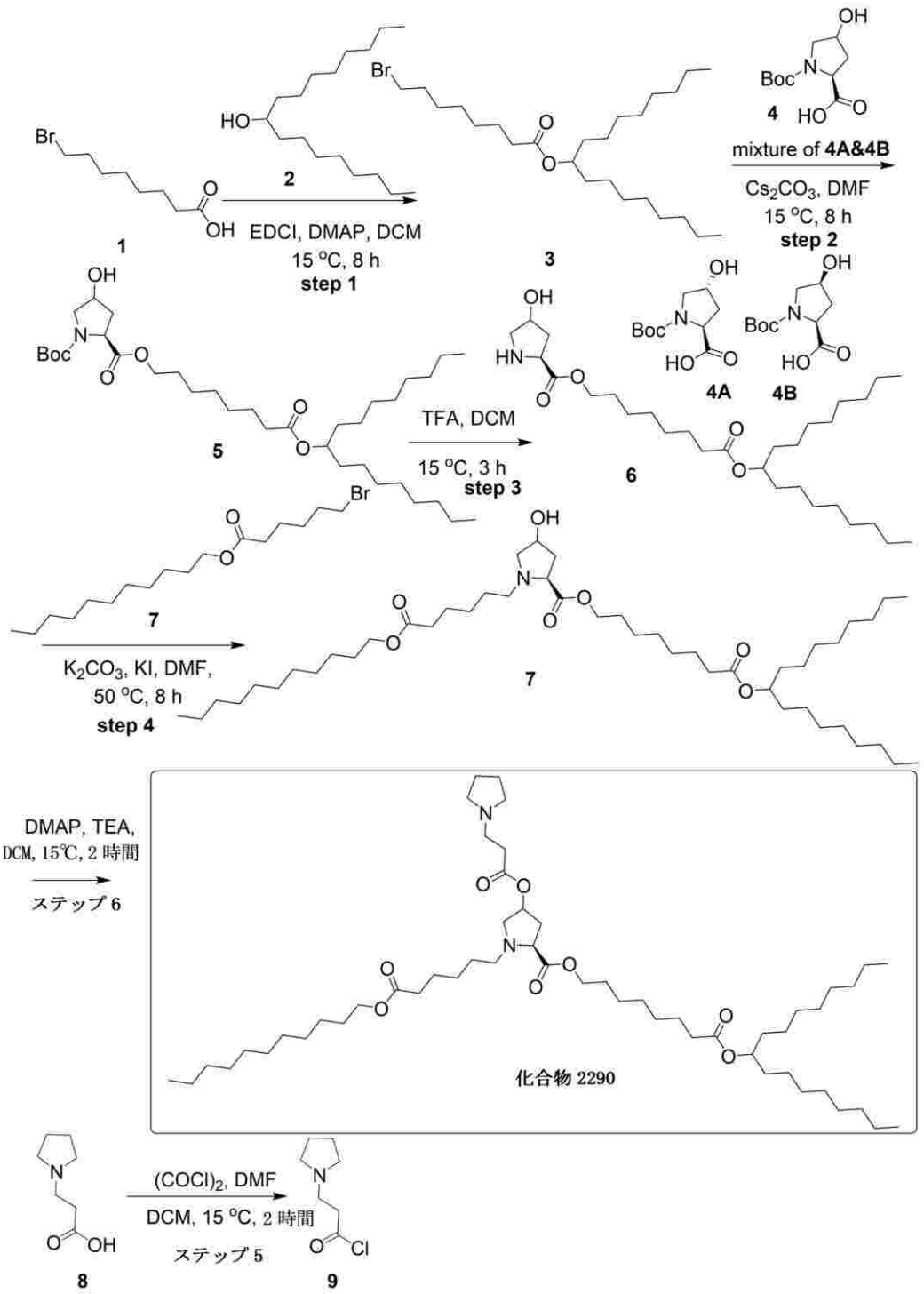
したがって、本明細書に記載の新規のイオン化脂質を用いた脂質ナノ粒子は、肝臓の外側への治療用貨物の選択的な送達を実証し、肝臓の脂質レベルが低いため、肝臓毒性が低いことが予想される。

【０４２２】

実施例８．例示的なイオン化脂質化合物の合成

８．１．化合物２２９０の合成

【化１９７】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（４．３５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）およびヘプタデカン－９－オール（５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４．４８ｇ、２３．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．１９ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を１５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で２００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を４００ｍＬ（２００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル８－ブロ

モオクタノエート（３５ｇ、７５．８３ｍｍｏｌ、収率９７．２４％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．３６（ｍ，２８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４２３】

ステップ２：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（１ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）、（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（４１７．５１ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．２９ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、１５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍｌのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．５５ｇ、７．４４ｍｍｏｌ、収率８２．３７％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．５２（ｍ，３Ｈ），４．０６－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．６７（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４２４】

ステップ３：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．５ｇ、７．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２３．１０ｇ、２０２．５９ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、２７．５５当量）を添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で６０ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$水溶液を添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬのブライン（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（３．７６ｇ、７．３５ｍｍｏｌ、収率１００．００％）を無色の油として得た。

【０４２５】

ステップ４：

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－ブロモヘキサノエート（１．６４ｇ、４．６９ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（３２４．３７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチし、１５０ｍＬのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－

４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．６ｍｇ、２．０５μｍｏｌ、収率５２．４８％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，４Ｈ），２．９９－３．６９（ｍ，２Ｈ），１．８４－２．８４（ｍ，８Ｈ），１．５９－１．６８（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．４４（ｍ，５０Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：７８０．４＠１３．５７９分。

【０４２６】

ステップ５：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－ピロリジン－１－イルプロパン酸（１００ｍｇ、６９８．４１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（４４３．２３ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、３０５．６８μＬ、５当量）およびＤＭＦ（５．１０ｍｇ、６９．８４μｍｏｌ、５．３７μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－ピロリジン－１－イルプロパノイルクロリド（１３８ｍｇ、６９６．６５μｍｏｌ、９９．７５％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０４２７】

ステップ６：

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２５６．３４μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（７７．８２ｍｇ、７６９．０３μｍｏｌ、１０７．０４μＬ、３当量）およびＤＭＡＰ（１５．６６ｍｇ、１２８．１７μｍｏｌ、０．５当量）の懸濁液に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の［３－ピロリジン－１－イルプロパノイルクロリド（１２６．９５ｍｇ、６４０．８５μｍｏｌ、２．５当量、ＨＣｌ）を１５℃で滴下して加えた。混合物を、Ｎ２雰囲気下で、１５℃で$_2$時間撹拌した。反応混合物を、１０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$を１５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロパノイルオキシ）ピロリジン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ、１０８．２４μｍｏｌ、収率４９．００％、純度９８％）を得た。

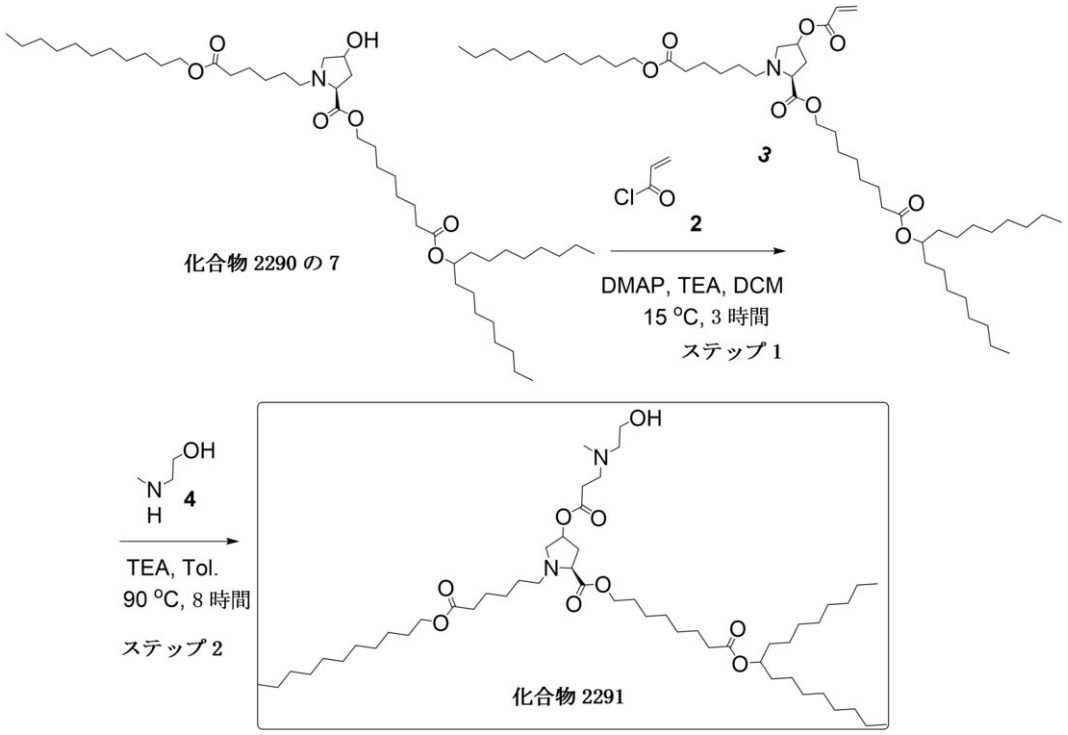
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１９－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．８１（ｍ，１０Ｈ），２．２４－２．３６（ｍ，５Ｈ），１．９５－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．５９－１．６８（ｍ，８Ｈ），１．４４－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．１２－１．４２（ｍ，５０Ｈ），０．８５－０．９３（ｍ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９０５．４＠１．９５０／２．０３５分。

【０４２８】

８．２．化合物２２９１の合成

【化１９８】



ステップ１：

ＤＣＭ（９ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（６４８．４７ｍｇ、６．４１ｍｍｏｌ、８９１．９９ｕＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（７８．２９ｍｇ、６４０．８５μｍｏｌ、０．５当量）の懸濁液に、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のプロプ－２－エノイルクロリド（４６４．０２ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、４１８．０４μＬ、４当量）の溶液を滴下して加えた。混合物を、N_2雰囲気下、１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～８／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－プロプ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、３５９．６０μｍｏｌ、収率２８．０６％）を無色の油として得た。

【０４２９】

ステップ２：

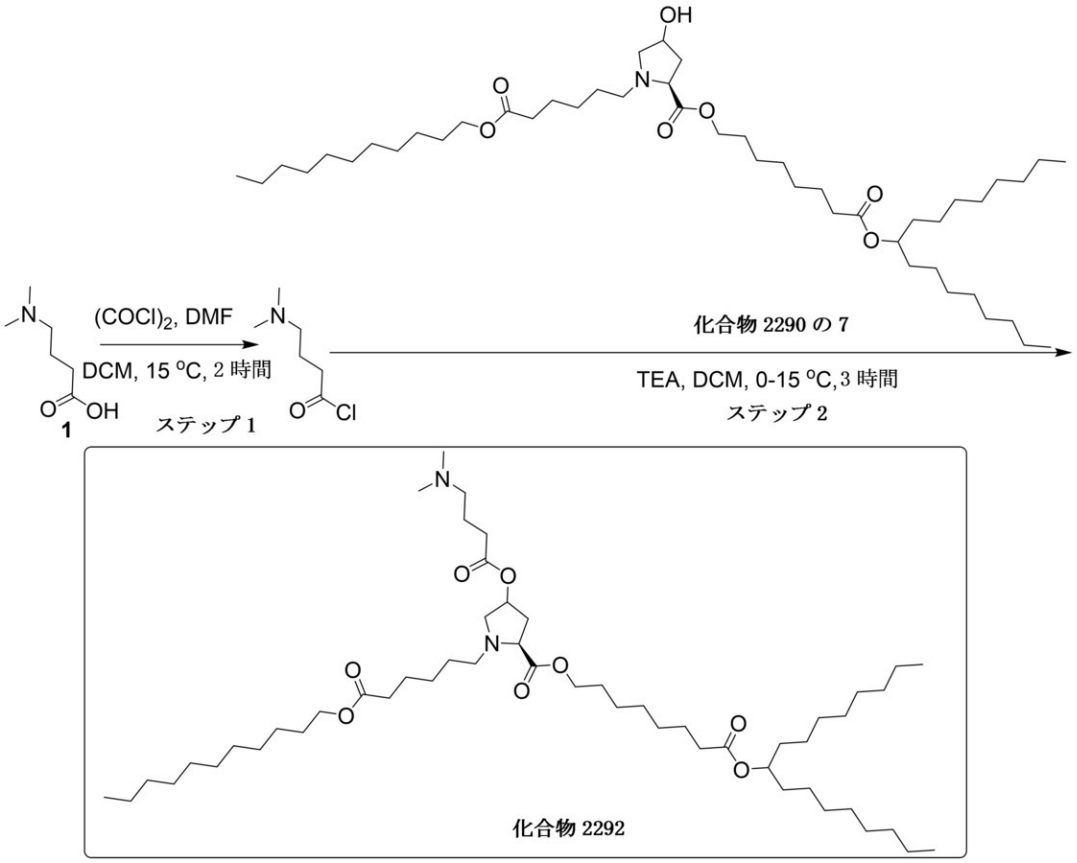
トルエン（３ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－プロプ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、３５９．６０μｍｏｌ、１当量）、２－（メチルアミノ）エタノール（２７．０１ｍｇ、３５９．６０μｍｏｌ、２８．８９μＬ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、９０℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって精製し、溶液を得た。溶液を、飽和$NaHCO_3$で約ｐＨ７に調整し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗

浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－［２－ヒドロキシエチル（メチル）アミノ］プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３０ｍｇ、３２．５９μｍｏｌ、収率９．０６％、純度９８．８％）を無色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１５－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．０１－４．１８（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．０４－３．３１（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．８８（ｍ，１８Ｈ），１．５９－１．６６（ｍ，８Ｈ），１．４７－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．３８（ｍ，４８Ｈ），０．８４－０．９５（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９０９．７＠９．７７２分。

【０４３０】

８．３．化合物２２９２の合成

【化１９９】



ステップ１：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（１００ｍｇ、６５１．０１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（３５４．５９ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、２４４．５５μＬ、４当量）およびＤＭＦ（５．１０ｍｇ、６９．８４μｍｏｌ、５．３７μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１１２ｍｇ、６５０．９６μｍｏｌ、純度９９．９９％、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０４３１】

ステップ２：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２５６．３４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１２９．６９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１７８．４０μ

Ｌ、５当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１１２ｍｇ、６５０．９６μｍｏｌ、２．５４当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を１５℃で３時間攪拌した。反応混合物を、１０ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$を１５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［４－（ジメチルアミノ）ブタノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３３ｍｇ、３６．４２μｍｏｌ、収率１４．７％、純度９８．６％）を無色の油として得た。

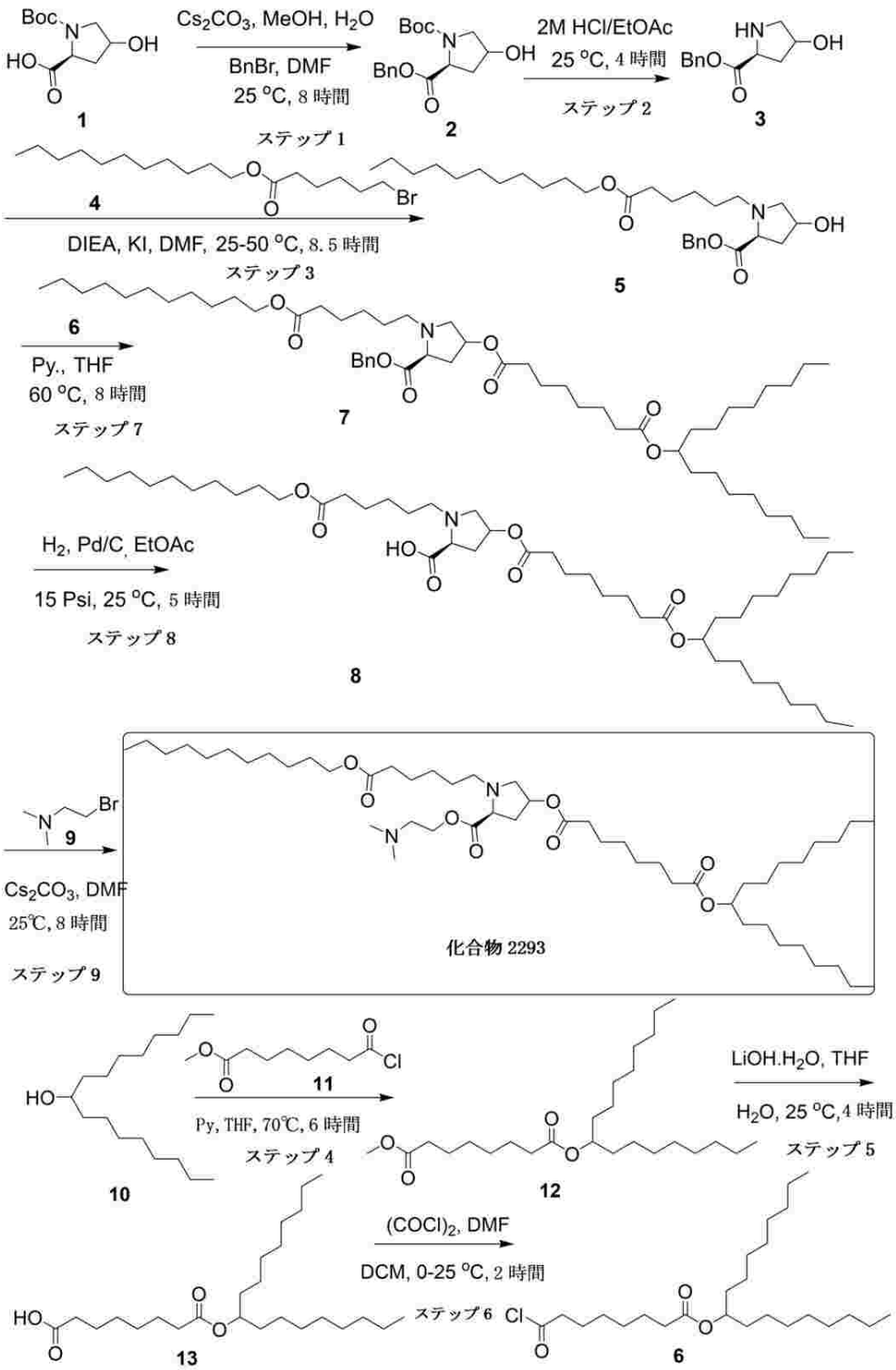
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１１－５．３４（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１４（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．７７（ｍ，１９Ｈ），１．７７－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８７－０．９０（ｍ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ／２＋１）：８９３．４@１０．０２２分。

【０４３２】

８．４．化合物２２９３の合成

【化２００】



ステップ１：

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（１０ｇ、４３．２４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、炭酸二セシウム（８．４５ｇ、２５．９５ｍｍｏｌ、０．６当量）でｐＨ＝７．０に調整した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＤＭＦ（１００ｍＬ）中に溶解し、ＢｎＢｒ（７．４０ｇ、４３．２４ｍｍｏｌ、５．１４ｍＬ、１当量）を２５℃で加えた。混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬのブラインで洗浄

し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝８／１～２／１）により精製して、Ｏ２－ベンジルＯ１－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１３ｇ、４０．４５ｍｍｏｌ、収率９３．５４％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．３１－７．４０（ｍ，５Ｈ），４．９９－５．１６（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，９Ｈ）。

【０４３３】

ステップ２：

ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中のＯ２－ベンジルＯ１－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１３ｇ、４０．４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、８０ｍＬ、７．９１当量）を２０℃で滴加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、残渣を収集し、減圧下で濃縮して、ベンジル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（９ｇ、３４．９２ｍｍｏｌ、収率８６．３３％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

【０４３４】

ステップ３：

ＤＭＦ（７０ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．００ｇ、７．７６ｍｍｏｌ、１．３５ｍＬ、２当量）を２５℃で添加し、N_2雰囲気下で０．５時間撹拌した。混合液に、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（１．３６ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、１当量）およびＫＩ（１２８．８３ｍｇ、７７６．０６μｍｏｌ、０．２当量）を加え、N_2雰囲気下、５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、５０ｍＬのH_2Oで希釈し、３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２００ｍＬ（１００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）により精製して、ベンジル（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２．８ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ、収率４９．１２％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．２５－７．５５（ｍ，５Ｈ），５．１４－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．７５（ｍ ，１Ｈ），２．４０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，１８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４３５】

ステップ４：

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル８－クロロ－８－オキソ－オクタノエート（３．２２ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、２．２１ｍＬ、１当量）、ヘプタデカン－９－オール（４ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、１当量）およびピリジン（１．２３ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ、１当量）の混合物を、N_2雰囲気下、７０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、Ｏ１－メチルＯ８－（１－オクチルノニル）オクタンジオエート（３．６ｇ、８．４４ｍｍｏｌ、収率５４．１０％）を無色の油として得た。

【０４３６】

ステップ５：
ＴＨＦ（１５　ｍＬ）中のＯ１－メチルＯ８－（１－オクチルノニル）オクタンジオエート（３．６ｇ、８．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（１ｍＬ）中のＬｉＯＨ．H_2O（４２４．８８ｍｇ、１０．１２ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で滴加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を５００ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～５／１）により精製して、８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクタン酸（２．１ｇ、５．０９ｍｍｏｌ、収率６０．３２％）を無色の油として得た。

【０４３７】
ステップ６：
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクタン酸（２．１ｇ、５．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$(COCl)_2$（３．２３ｇ、２５．４５ｍｍｏｌ、２．２３ｍＬ、５当量）およびＤＭＦ（３７．２０ｍｇ、５０８．９１μｍｏｌ、３９．１５μＬ、０．１当量）を０℃で滴加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物１－オクチルノニル８－クロロ－８－オキソ－オクタノエート（２．３ｇ、粗製）を無色の油として得て、さらに精製することなく次のステップに使用した。

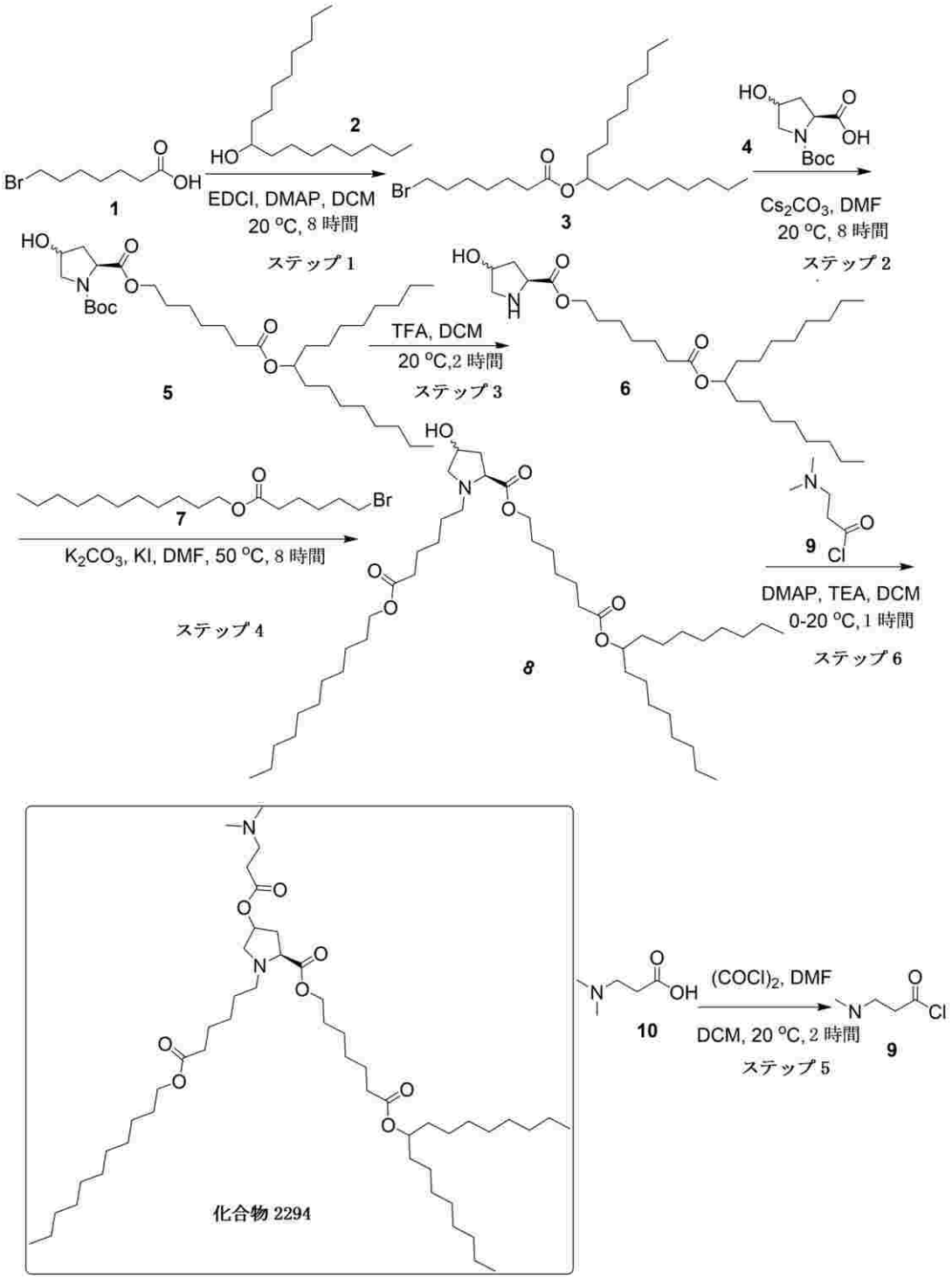
【０４３８】
ステップ７：
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．４ｇ、８１６．８５μｍｏｌ、１当量）、１－オクチルノニル８－クロロ－８－オキソ－オクタノエート（７０４．２７ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、２当量）およびピリジン（６４．６１ｍｇ、８１６．８５μｍｏｌ、６５．９３μＬ、１当量）の混合物を、N_2雰囲気下、６０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を１０ｍＬのH_2Oで希釈し、次いで６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、Ｏ１－［（５Ｓ）－５－ベンジルオキシカルボニル－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－３－イル］Ｏ８－（１－オクチルノニル）オクタンジオエート（３３０ｍｇ、３７３．１７ｍｍｏｌ、収率４５．６８％）を無色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），７．３１－７．３９（ｍ，５Ｈ），５．１４－５．２５（ｍ，３Ｈ），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．７５（ｍ，１１Ｈ），２．０５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４３９】
ステップ８：
ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（５００ｍｇ、純度１０％）の溶液に、Ｏ１－［（５Ｓ）－５－ベンジルオキシカルボニル－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－３－イル］Ｏ８－（１－オクチルノニル）オクタンジオエート（５００ｍｇ、５６５．４１μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を、H_2下１５Ｐｓｉ下で、２５℃で５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－４－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクタノイル］オキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボン酸（３５０ｍｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０４４０】

ステップ９：
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－４－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクタノイル］オキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２５１．８３μｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１６４．１０ｍｇ、５０３．６６μｍｏｌ、２当量）の溶液に、２－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－エタンアミン（４５．９４ｍｇ、３０２．１９μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により、および分取ＴＬＣ（SiO_2、酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：０、１％ $NH_3.H_2O$を添加）により精製して、Ｏ１－［（５Ｓ）－５－［２－（ジメチルアミノ）エトキシカルボニル］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－３－イル］　Ｏ８－（１－オクチルノニル）オクタンジオエート（１２５ｍｇ、１４３．０１μｍｏｌ、収率５６．７９％、純度９９％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１４－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．８０（ｍ，１８Ｈ），２．００－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，４６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６５．７@１０．１９６／１０．７０９分。
【０４４１】
８．５．化合物２２９４の合成

【化２０１】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（１０ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）および７－ブロモヘプタン酸（８．８２ｇ、４２．１７ｍｍｏｌ、１．０８当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（２．３８ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（８．９７ｇ、４６．７９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル－７－ブロモヘプタノエート（１２ｇ、２６．８１ｍｍｏｌ、収率６８．７７％）を得た

。

【０４４２】

ステップ２：

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（９５０ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル７－ブロモヘプタノエート（２．０２ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（２．９４ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（５０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［７－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－７－オキソ－ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．５ｇ、２．５１ｍｍｏｌ、収率６１．０７％）を無色の油として得た。

【０４４３】

ステップ３：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＴＦＡ（６．９３ｇ、６０．７８ｍｍｏｌ、４．５０ｍＬ、２５．３６当量）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．５ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で溶解させ、有機層を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ×４）、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、収率７９．３６％）を無色の油として得た。

【０４４４】

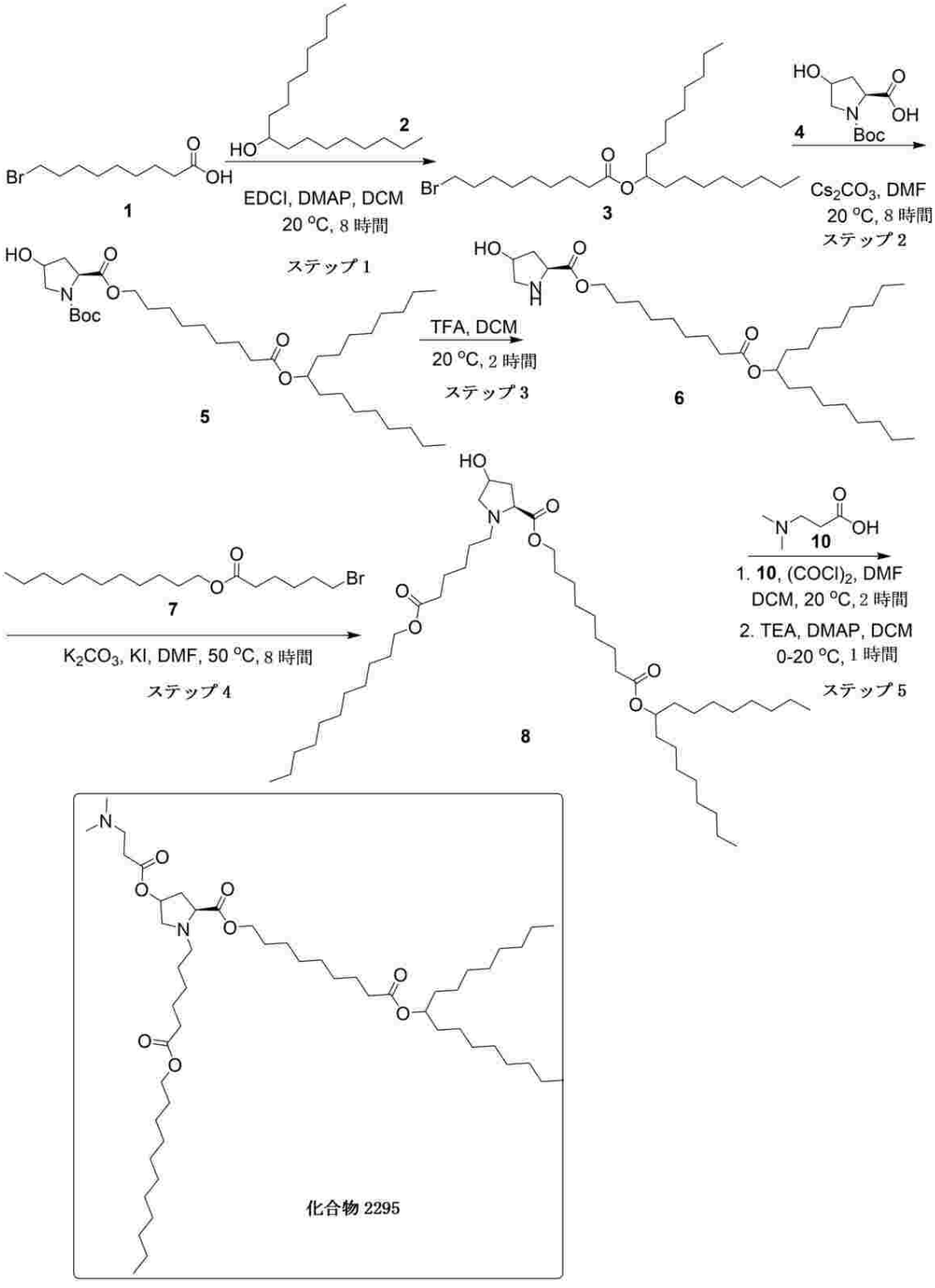
ステップ４：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［７－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－７－オキソ－ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（４１６．４９ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（８３．３８ｍｇ、５０２．２６μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（３８６．０２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）中に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液を、ｐＨが約７になるまで飽和$NaHCO_3$を添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［７－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－７－オキソ－ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．３１ｍｍｏｌ、収率６４．９６％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．２０（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．７５（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．８５（ｍ，９Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：７６６．４@１３．４０５分。

【０４４５】
ステップ５：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（９９１．６０ｍｇ、７．８１ｍｍｏｌ、６８３．８６μＬ、４当量）およびＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加し、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９９．９９％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。
【０４４６】
ステップ６：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［７－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－７－オキソ－ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２６１．０３μｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（１５．９５ｍｇ、１３０．５２μｍｏｌ、０．５当量）およびＴＥＡ（１３２．０７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１８１．６６μＬ、５当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１１２．００ｍｇ、６５０．９６μｍｏｌ、２．４９当量、ＨＣｌ）をN_2下０℃で加え、次に混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液を、ｐＨが約７になるまで飽和$NaHCO_3$を添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［７－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－７－オキソ－ヘプチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（７０ｍｇ、８０．９０μｍｏｌ、収率３０．９９％、純度１００％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．２０－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．００－２．８０（ｍ，１７Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８６－０．９０（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）：８６５．４@９．８７１／９．９２０分。
【０４４７】
８．６．化合物２２９５の合成

【化２０２】



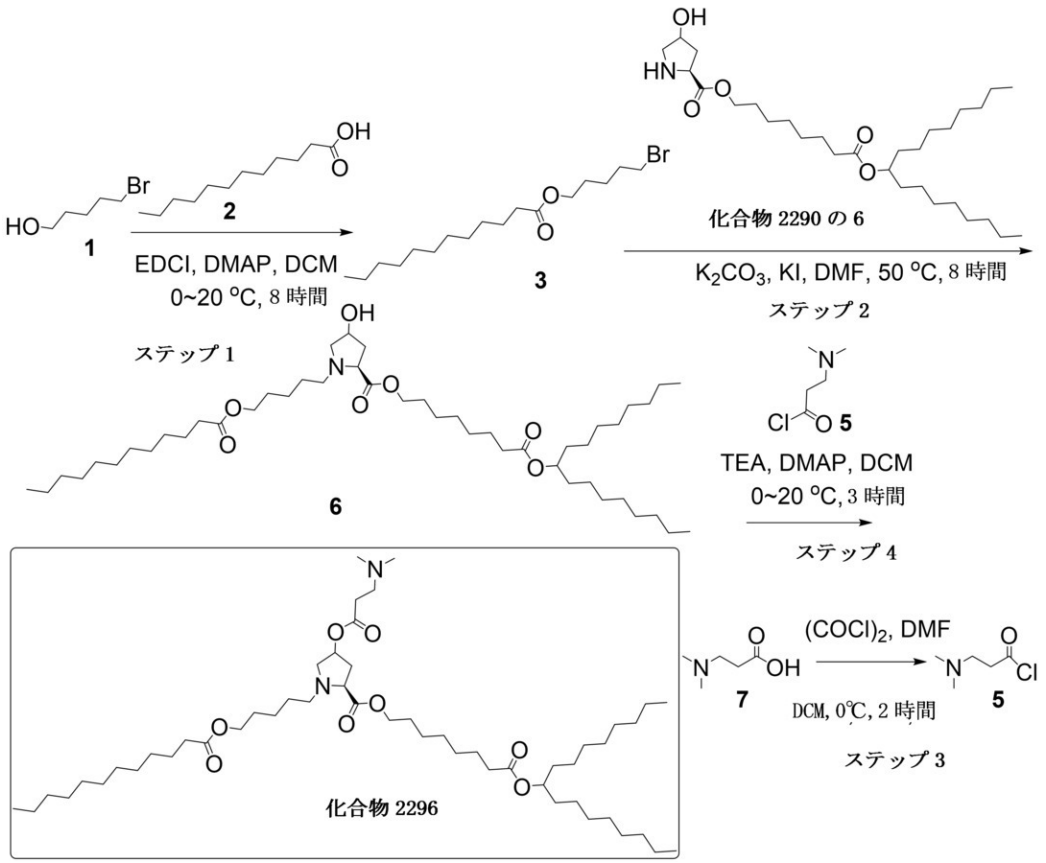
ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（１０ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）および９－ブロモノナン酸（１０ｇ、４２．１７ｍｍｏｌ、１．０８当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（２．３８ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（８．９７ｇ、４６．７９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル９－ブロモ

ノナノエート（１５ｇ、３１．５４ｍｍｏｌ、収率８０．８９％）を得た。
【０４４８】
ステップ２：
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（５ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル９－ブロモノナノエート（１２．３４ｇ、２５．９５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１５．５０ｇ、４７．５７ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、収率７３．８９％）を無色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．５５（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．８０（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．６０（ｍ，１４Ｈ），１．２０－１．３５（ｍ，３２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。
【０４４９】
ステップ３：
ＤＣＭ（６０ｍＬ）およびＴＦＡ（５７．７５ｇ、５０６．４８ｍｍｏｌ、３７．５０ｍＬ、３１．７０当量）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、１５．９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解させ、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ×２）およびブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（７ｇ、粗製）を得た。
【０４５０】
ステップ４：
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．８０ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１．５８ｇ、１１．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（３１５．７１ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（１．５９ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８０％、１０分）により精製して、黄色の油として［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、収率６６．２０％）を得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．００－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．６０（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．８０（ｍ，９Ｈ），１．５５－１．７５（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６

．４Ｈｚ，９Ｈ）。
【０４５１】
ステップ５：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（１００ｍｇ、６５１．０１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（３３０．５３ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、２２７．９５μＬ、４当量）およびＤＭＦ（４．７６ｍｇ、６５．１０μｍｏｌ、５．０１μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１１２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。次いで、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１１２ｍｇ、６５０．９６μｍｏｌ、２．５９当量、ＨＣｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２５１．８１μｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（１５．３８ｍｇ、１２５．９１μｍｏｌ、０．５当量）、およびＴＥＡ（１２７．４１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１７５．２５μＬ、５当量）の溶液にN_2下で０℃で添加し、次いで混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製し、分取ＴＬＣ（SiO_2、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝５：１、３％　ＮＨ３．Ｈ２Ｏを添加）によりさらに精製して、黄色の油として、［９－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－９－オキソ－ノニル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ、１０８．５８μｍｏｌ、収率４３．１２％、純度９７％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２０－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１８（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．８０（ｍ，１９Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．４０（ｍ，５０Ｈ），０．８６－０．９１（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．５＠１０．３９７／１０．４１７分。
【０４５２】
８．７．化合物２２９６の合成

【化２０３】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の５－ブロモペンタン－１－オール（１０ｇ、５９．８６ｍｍｏｌ、１当量）およびドデカン酸（１２．５９ｇ、６２．８６ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（２２．９５ｇ、１１９．７３ｍｍｏｌ、２当量）およびＤＭＡＰ（３．６６ｇ、２９．９３ｍｍｏｌ、０．５当量）を０℃で添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬの飽和ブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製して、５－ブロモペンチルドデカノエート（１５ｇ、４２．９４ｍｍｏｌ、収率７１．７２％）を白色の固体として得た。

【０４５３】

ステップ２：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（６４８．１３ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１２９．７５ｍｇ、７８１．５９μｍｏｌ、０．５当量）を加えた。次いで、５－ブロモペンチルドデカノエート（６００．７０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）を混合物に添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）

－４－ヒドロキシ－　ピロリジン－２－カルボキシレート（８２０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、収率６７．２３％）を黄色の油として得た。

【０４５４】

ステップ３：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（４００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（９．５２ｍｇ、１３０．２０μｍｏｌ、１０．０２μＬ、０．０５当量）および（ＣＯＣｌ）$_2$（３９６．６３ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ、２７３．５４μＬ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４５０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０４５５】

ステップ４：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、５１２．６８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（５１８．７８ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、７１３．５９μＬ、１０当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３５２．８３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を２０℃で３時間攪拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）により精製して溶液を得た。溶液を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ８に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１０８ｍｇ、５１．５８μｍｏｌ、収率１０．０６％、純度４２％）を得た。

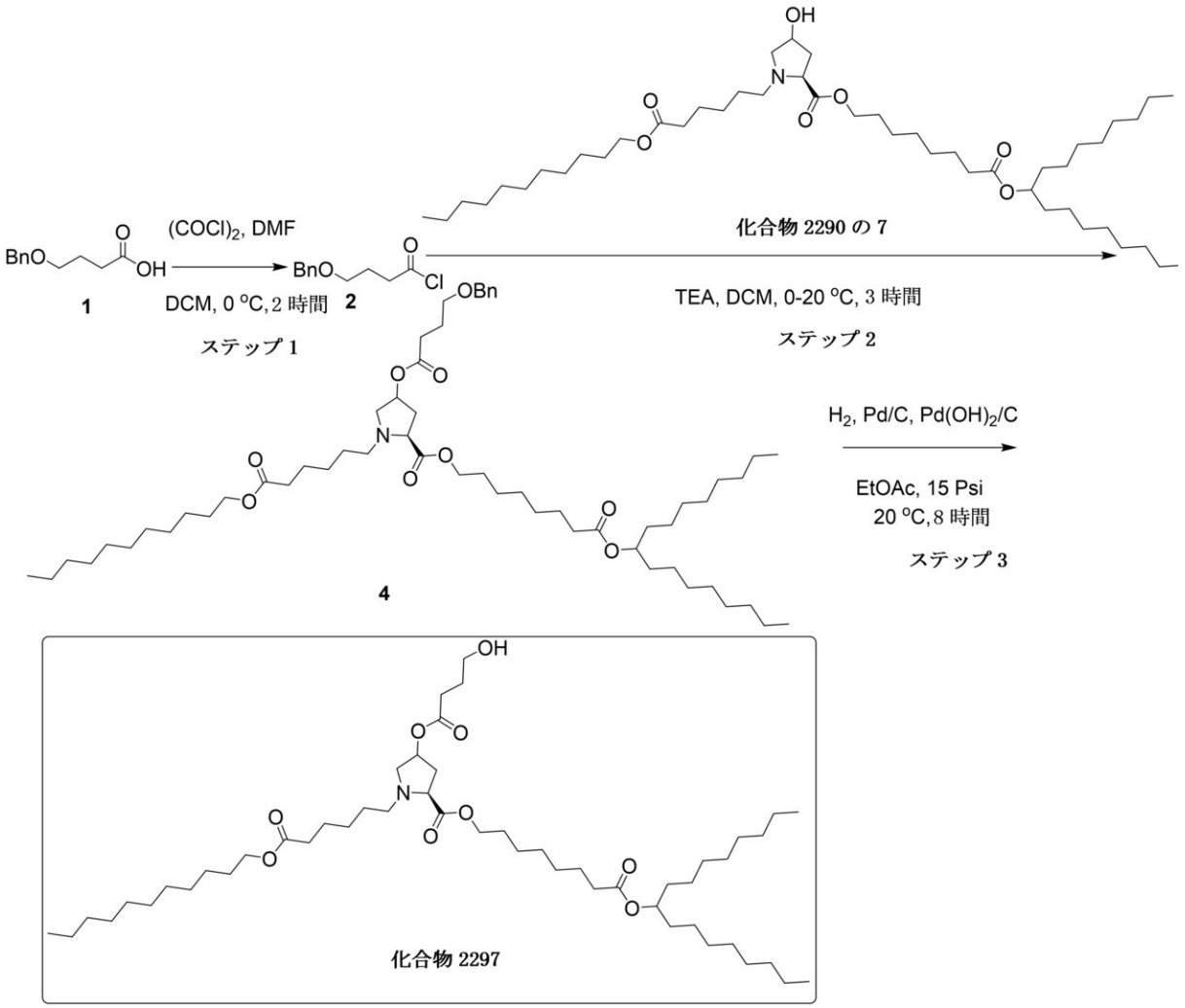
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２１－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．５５（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．３５（ｍ，７Ｈ），２．４０－２．５７（ｍ，１２Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３８（ｍ，５０Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．４@１０．０６２分。

【０４５６】

８．８．化合物２２９７の合成

【化２０４】



ステップ１：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－ベンジルオキシブタン酸（２ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ、１．８２ｍＬ、１当量）の溶液に、ＤＭＦ（１５．０５ｍｇ、２０５．９５μｍｏｌ、１５．８５μＬ、０．０２当量）および（ＣＯＣｌ）$_2$（１．５７ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、４－ベンジルオキシブタノイルクロリド（２．２ｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【０４５７】

ステップ２：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１．９５ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ、２．６８ｍＬ、１０当量）および４－ベンジルオキシブタノイルクロリド（２．０４ｇ、９．６１ｍｍｏｌ、５当量）を０℃で加えた。混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（４－ベンジルオキシブタノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコ

キシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、収率７０．７０％）を黄色の油として得た。

【０４５８】

ステップ３：

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（４－ベンジルオキシブタノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（６００ｍｇ、６２７．３４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．３ｇ、純度１０％）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（０．３ｇ、４２７．２５μｍｏｌ、純度２０％、純度６．８１ｅ－１当量）を加えた。混合物を、Ｈ$_2$雰囲気下（１５Ｐｓｉ）、２０℃で８時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）によって精製した。次いで、混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ＝８に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（４－ヒドロキシブタノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１９１ｍｇ、２２０．４８μｍｏｌ、収率３５．１５％）を無色の油として得た。

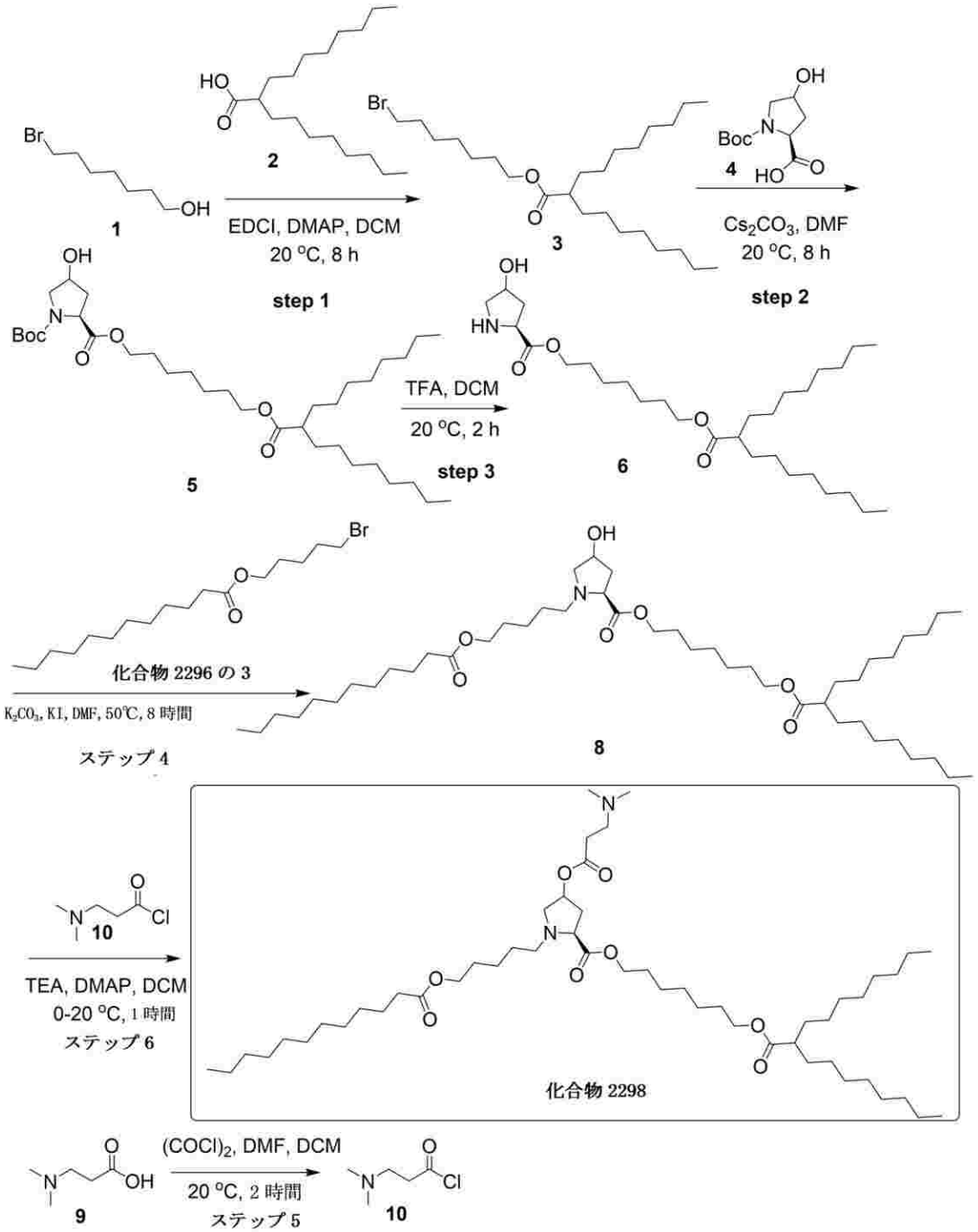
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１５－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．７３（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．７２（ｍ，１１Ｈ），１．８６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，９Ｈ）．（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６６．８。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６６．８@１３．８８４分。

【０４５９】

８．９．化合物２２９８の合成

【化２０５】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の７－ブロモヘプタン－１－オール（３．６０ｇ、１８．４６ｍｍｏｌ、１．０５当量）および２－オクチルデカン酸（５ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．０７ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（４．０４ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、７－ブロモヘプチル２－オクチルデカノエート（７ｇ、１５．１７ｍｍｏｌ、粗製）を無色の油として得た。

【０４６０】

ステップ２：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロ

キシ－ピロリジン－２－カルボン酸（３ｇ、１２．９６ｍｍｏｌ、１当量）および７－ブロモヘプチル２－オクチルデカノエート（６．９９ｇ、１５．１８ｍｍｏｌ、１．１７当量）の溶液に、Cs_2CO_3（９．３０ｇ、２８．５３ｍｍｏｌ、２．２当量）を加えた。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５ｇ、８．１７ｍｍｏｌ、収率６２．９９％）を無色の油として得た。

【０４６１】

ステップ３：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＴＦＡ（２３．１０ｇ、１０１．３０ｍｍｏｌ、１５．０２ｍＬ、２４．７９当量）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５ｇ、８．１８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解した。有機層を、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ×４）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（４ｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０４６２】

ステップ４：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（３２４．３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、５－ブロモペンチルドデカノエート（１．５０ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液がｐＨ＝約７になるまで飽和$NaHCO_3$を添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル（２Ｓ）－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．５６ｍｍｏｌ、収率６５．５９％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．２５－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．２５（ｍ，６Ｈ），３．０５－３．７５（ｍ，２Ｈ），１．８０－２．８５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）：７８０．４@１３．２４２＆１３．２６７分。

【０４６３】

ステップ５：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（９９１．６０ｍｇ、７．８１ｍｍｏｌ、６８３．８６μＬ、４当量）およびＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物

を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９９．９９％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０４６４】

ステップ６：

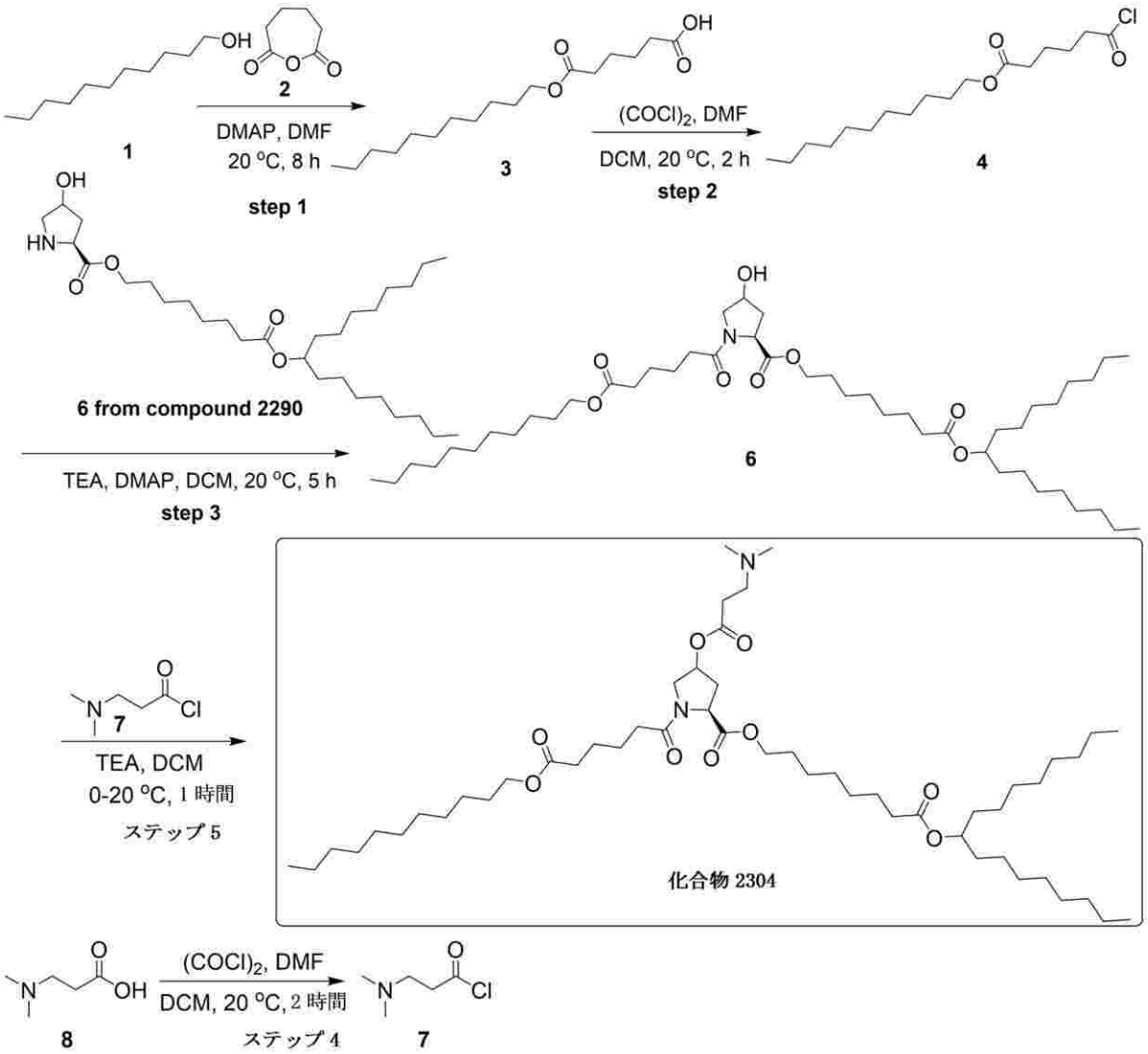
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル（２Ｓ）－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、４４８．６０μｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（２７．４０ｍｇ、２２４．３０μｍｏｌ、０．５当量）およびＴＥＡ（２２６．９７ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ、３１２．２０μＬ、５当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２９４．００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、３．８１当量、ＨＣｌ）をN_2下、０℃で加え、次いで混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液がｐＨ＝約７になるまで飽和$NaHCO_3$を添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、７－（２－オクチルデカノイルオキシ）ヘプチル（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（５－ドデカノイルオキシペンチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１３２ｍｇ、１４８．６１μｍｏｌ、収率４５．４０％、純度９９％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．２０－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１７（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．００－２．８０（ｍ，１８Ｈ），１．５７－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．７＠９．８６８分。

【０４６５】

８．１０．化合物２３０４の合成

【化２０６】



ステップ１：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のウンデカン－１－オール（５ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＡＰ（３．５５ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、オキセパン－２，７－ジオン（４．４６ｇ、３４．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキサン酸（４ｇ、１３．３１ｍｍｏｌ、収率４５．８８％）を白色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．４１（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．１９　－　１．４１（ｍ，１７Ｈ），０．８９（ｍ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４６６】

ステップ２：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキサン酸（２ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（２．５３ｇ、１９．９７ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ、３当量）およびＤＭＦ（４．８７ｍｇ、６６．５７μｍｏｌ、５．１２μＬ、０．０１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ウンデシル６－クロロ－６－オキソ－ヘキサノエート（２．１２ｇ、粗製）を白色の

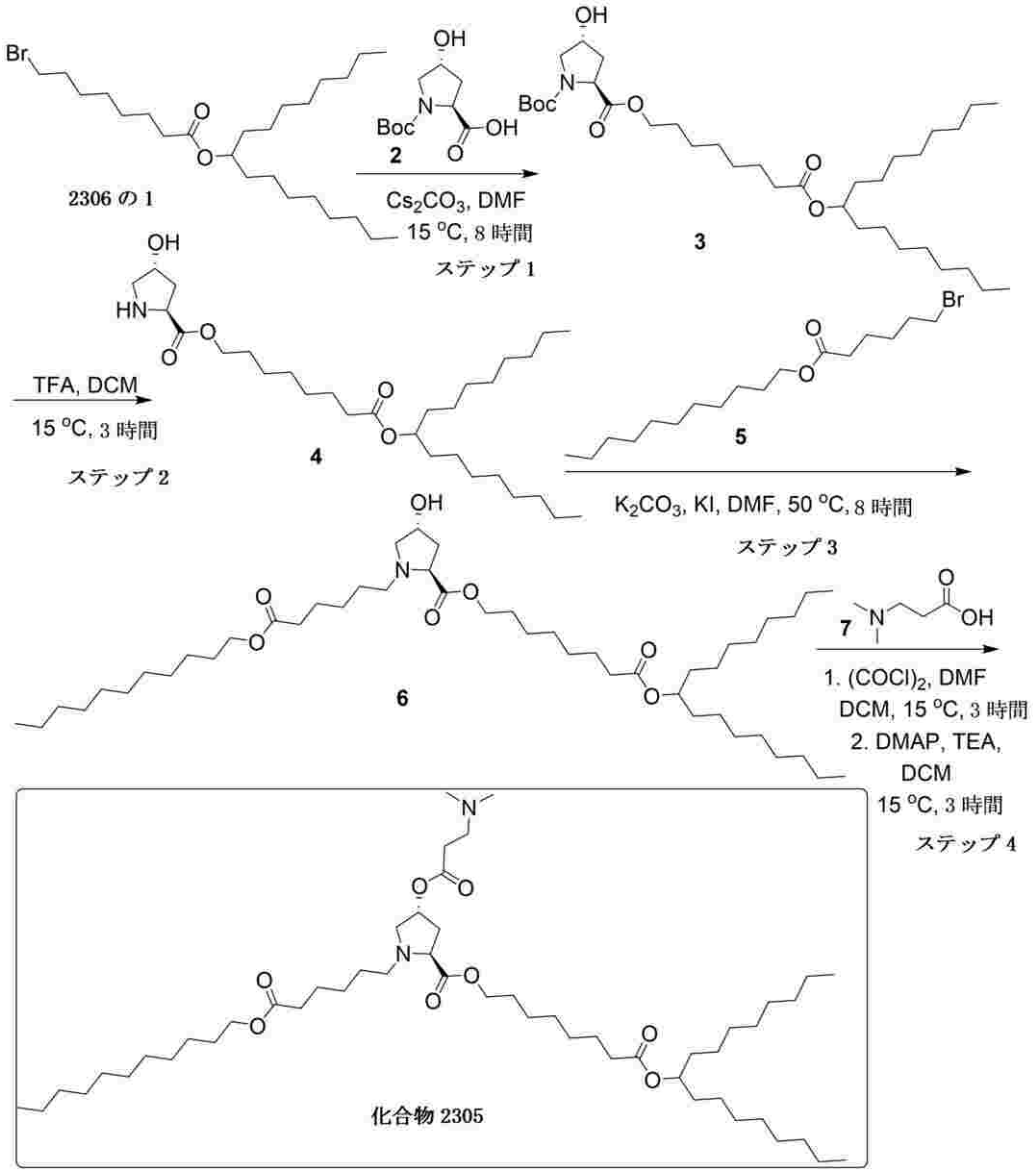
固体として得た。
【０４６７】
ステップ３：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（３ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（１．７８ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ、２．４５ｍＬ、３当量）およびＤＭＡＰ（７１．６１ｍｇ、５８６．２０μｍｏｌ、０．１当量）の溶液に、ウンデシル６－クロロ－６－オキソ－ヘキサノエート（１．９１ｇ、５．９９ｍｍｏｌ、１．０２当量）を加えた。混合物を２０℃で５時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキサノイル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、収率４２．９６％）を白色の固体として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．８８（ｍ，２Ｈ），２．２０－ ２．４０（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．７５（ｍ，１０Ｈ），１．４０－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．３８（ｍ，４６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。
【０４６８】
ステップ４：
【０４６９】
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（４００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（１．３２ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ、９１１．８１μＬ、４当量）およびＤＭＦ（１９．０３ｍｇ、２６０．４０μｍｏｌ、２０．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４４８ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。
【０４７０】
ステップ５：
【０４７１】
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキサノイル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６２９．５７μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３１８．５３ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ、４３８．１４μＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（３８．４６ｍｇ、３１４．７９μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４３３．２８ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）をN_2下、０℃で加え、次いで混合液を２０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製し、生成物を得た。生成物を石油エーテル（２ｍＬ）で溶解させ、ＡＣＮ（２ｍＬ×２）で洗浄した。石油エーテル相を減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキサノイル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２２３．８８μｍｏｌ、収率３５．５６％、純度１００％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．３３－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．８

０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．００－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．３８（ｍ，１３Ｈ），１．６６－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．３８（ｍ，４６Ｈ），０．８６－０．９１（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：８９３．７@１３．３８５／１３．６８７分。

【０４７２】

８．１１．化合物２３０５の合成

【化２０７】



ステップ１：

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（８３５．０２ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、１当量）、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（２ｇ、４．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）、Cs_2CO_3（２．５９ｇ、７．９４ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を、N_2雰囲気下、１５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２００ｍＬ（１００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２

０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１１ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ、収率９８．０８％、純度９８．５％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．５１（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．３３（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．２０－１．５５（ｍ，４５Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４７３】

ステップ２：

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（８ｇ、１３．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（４６．２０ｇ、４０５．１９ｍｍｏｌ、３０ｍＬ、３０．９９当量）を添加した。混合物を、１５℃で３時間攪拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのＮａＨＣＯ$_{3}$を添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬのブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（５ｇ、９．７７ｍｍｏｌ、収率７４．７３％）を得た。

【０４７４】

ステップ３：

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のウンデシル６－ブロモヘキサノエート（８１９．１４ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．２当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８１０．１８ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１６２．１８ｍｇ、９７６．９９μｍｏｌ、０．５当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間攪拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのＨ$_{2}$Ｏを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～８／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２００ｍＬ）に添加し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３．６ｇ、４．６０ｍｍｏｌ、収率７８．５２％、純度９９．７６％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．３２（ｍ，６Ｈ），１．５０－１．６６（ｍ，１７Ｈ），１．２６－１．３５（ｍ，４７Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４７５】

ステップ４：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍ

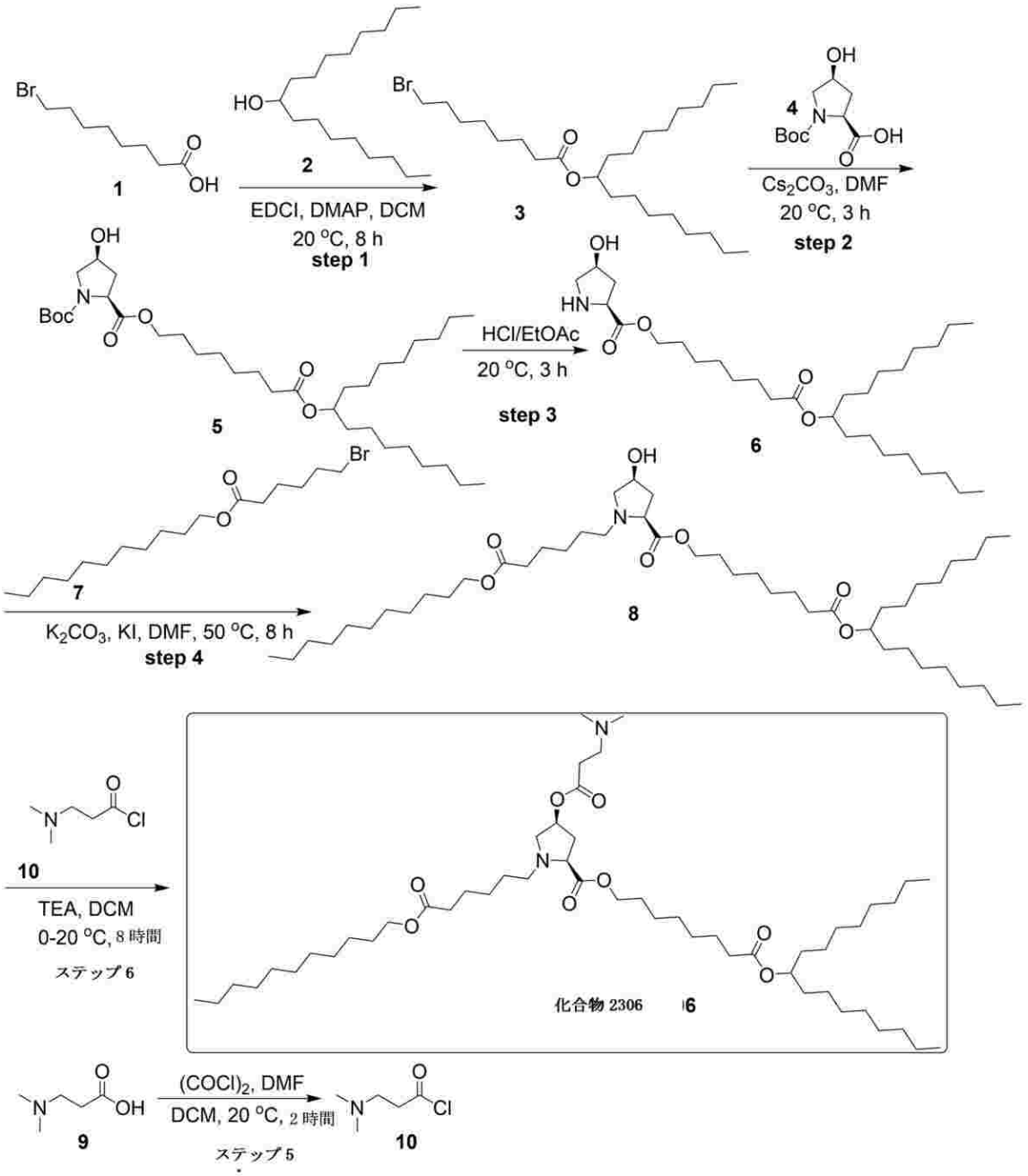
ｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（７４３．６７ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、５１２．８８μＬ、３当量）およびＤＭＦ（１４．２８ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９９．９９％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３０．７８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、３当量、ＨＣｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６４０．８５μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３２４．２４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、４４５．９９μＬ、５当量）、およびＤＭＡＰ（３９．１５ｍｇ、３２０．４３μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１０ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$水溶液を１５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２００ｍＬ）に添加し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（７９ｍｇ、８９．３９μｍｏｌ、収率１３．９５％、純度９９．５％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２４－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．２６－３．０３（ｍ，１６Ｈ），２．０８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，１０Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３７（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．８@１０．５１５分。

【０４７６】

８．１２．化合物２３０６の合成

【化２０８】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）および８－ブロモオクタン酸（４．５７ｇ、２０．４７ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．１９ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（４．４８ｇ、２３．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（３０ｇ、６５．００ｍｍｏｌ、収率８３．３５％、－純度）を無色の油として得た。

【０４７７】

ステップ２：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（４．５５ｇ、１９．７０ｍｍｏｌ、１当量）

、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（１０ｇ、２１．６７ｍｍｏｌ、１．１当量）、Cs_2CO_3（１４．１２ｇ、４３．３３ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を、N_2雰囲気下で、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチした。混合物を３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、１６．３４ｍｍｏｌ、収率８２．９７％、純度１００％）を白色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．３７（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，１１Ｈ），１．２６－１．３５（ｍ，３２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４７８】

ステップ３：

ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、６．２１ｍＬ、７．６０当量）を添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～酢酸エチル／NH_3・Ｈ２Ｏ＝３０／１）により精製して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（６ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、収率７１．７４％、純度１００％）を得た。

【０４７９】

ステップ４：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のウンデシル６－ブロモヘキサノエート（４０９．５７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、９７６．９９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（４０５．０９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（８１．０９ｍｇ、４８８．５０μｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬのブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製した。次いで、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）によって精製した。混合物を５００ｍＬの飽和$NaHCO_3$に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（６００ｍｇ、７６９．０３μｍｏｌ、収率７８．７１％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．７７－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．１

８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．２３（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．５７（ｍ，８Ｈ），１．３８－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．２６（ｍ，４８Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４８０】

ステップ５：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（５００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（１．２４ｍｇ、９．７７ｍｍｏｌ、８５４．８０μＬ、３当量）およびＤＭＦ（２３．７９ｍｇ、３２５．５１μｍｏｌ、２５．０４μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５６０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ、９９．９９％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０４８１】

ステップ６：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３５２．８３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２５９．３９ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、３５６．７９μＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（３１．３２ｍｇ、２５６．３４μｍｏｌ、０．５当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４００．００ｍｇ、５１２．６８μｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を、１５℃で３０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を４０ｍＬのブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製し、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］、Ｂ％：４５％～７５％、１０分）および分取ＴＬＣ（SiO_2、ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝３：１）によって精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２０．７ｍｇ、２３．５４μｍｏｌ、収率６０．８８％）を黄色の油として得た。

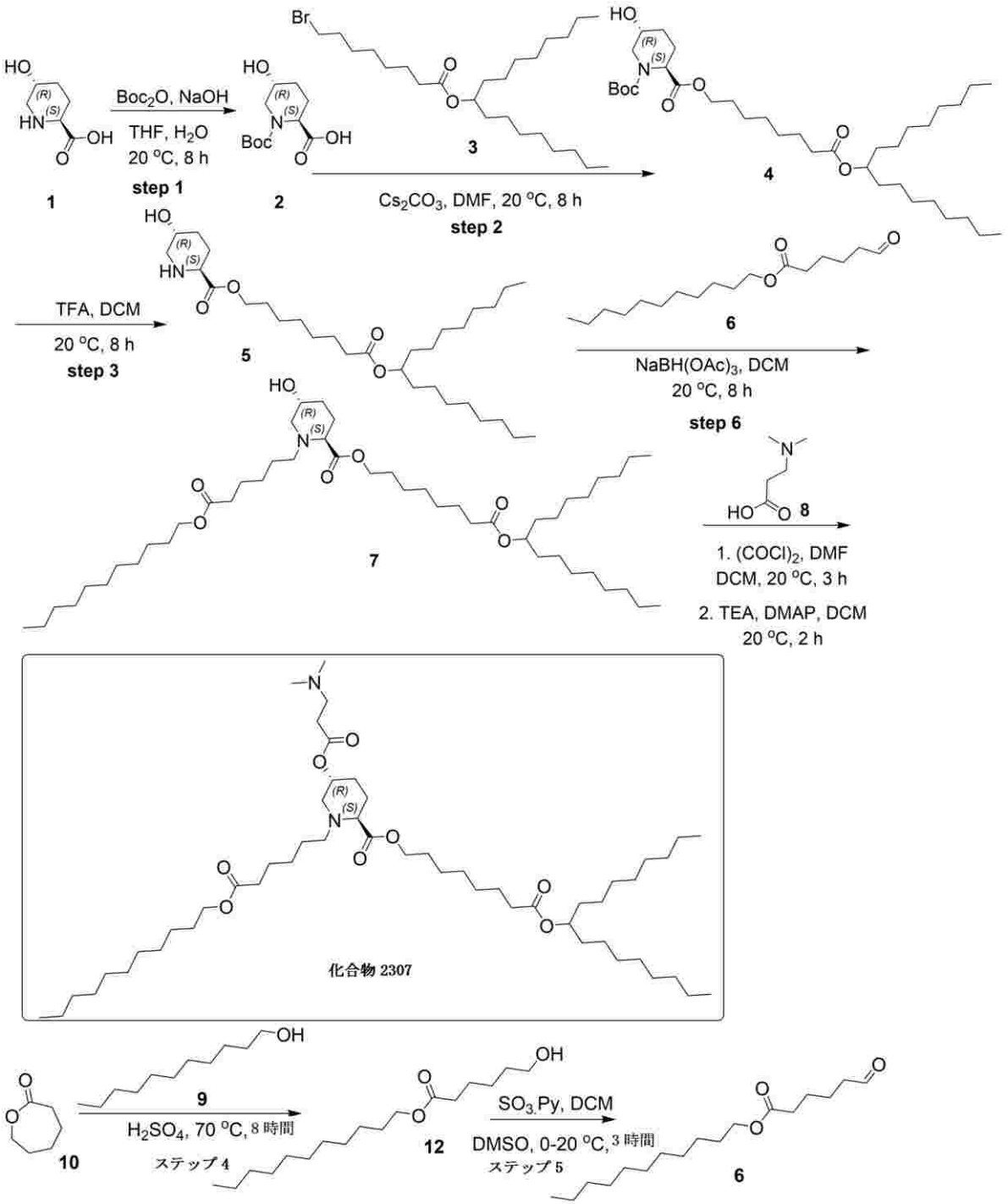
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．１１－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９６－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．０１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．１９－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１．９６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．７７（ｍ，１０Ｈ），１．４２－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．２６（ｍ，４８Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．８@８．９９４分。

【０４８２】

８．１３．化合物２３０７の合成

【化２０９】



ステップ１：

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸（０．５ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＮａＯＨ水溶液（３．３０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ、純度１０％、３当量）およびBoc_2O（７２１．０１ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ、７５８．９６μＬ、１．２当量）を加えた。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ，５Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０４８３】

ステップ２：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（１．１３ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１．４６ｇ、４．４８ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、７９８．８３μｍｏｌ、収率３９．１９％）を黄色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．７５－４．９３（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７３（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，１３Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，３０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４８４】

ステップ３：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、７９８．８３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７．６８ｇ、６７．３１ｍｍｏｌ、５ｍＬ、８４．２６当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で溶解し、有機層を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ×３）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、粗製）を得た。

【０４８５】

ステップ４：

ウンデカン－１－オール（６．０４ｇ、３５．０４ｍｍｏｌ、２当量）、オキセパン－２－オン（２ｇ、１７．５２ｍｍｏｌ、１当量）およびH_2SO_4（１７１．８５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、９３．４０μＬ、０．１当量）の溶液を、７０℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、化合物ウンデシル６－ヒドロキシヘキサノエート（２．６ｇ、９．０８ｍｍｏｌ、収率５１．８０％）を黄色の油として得た。

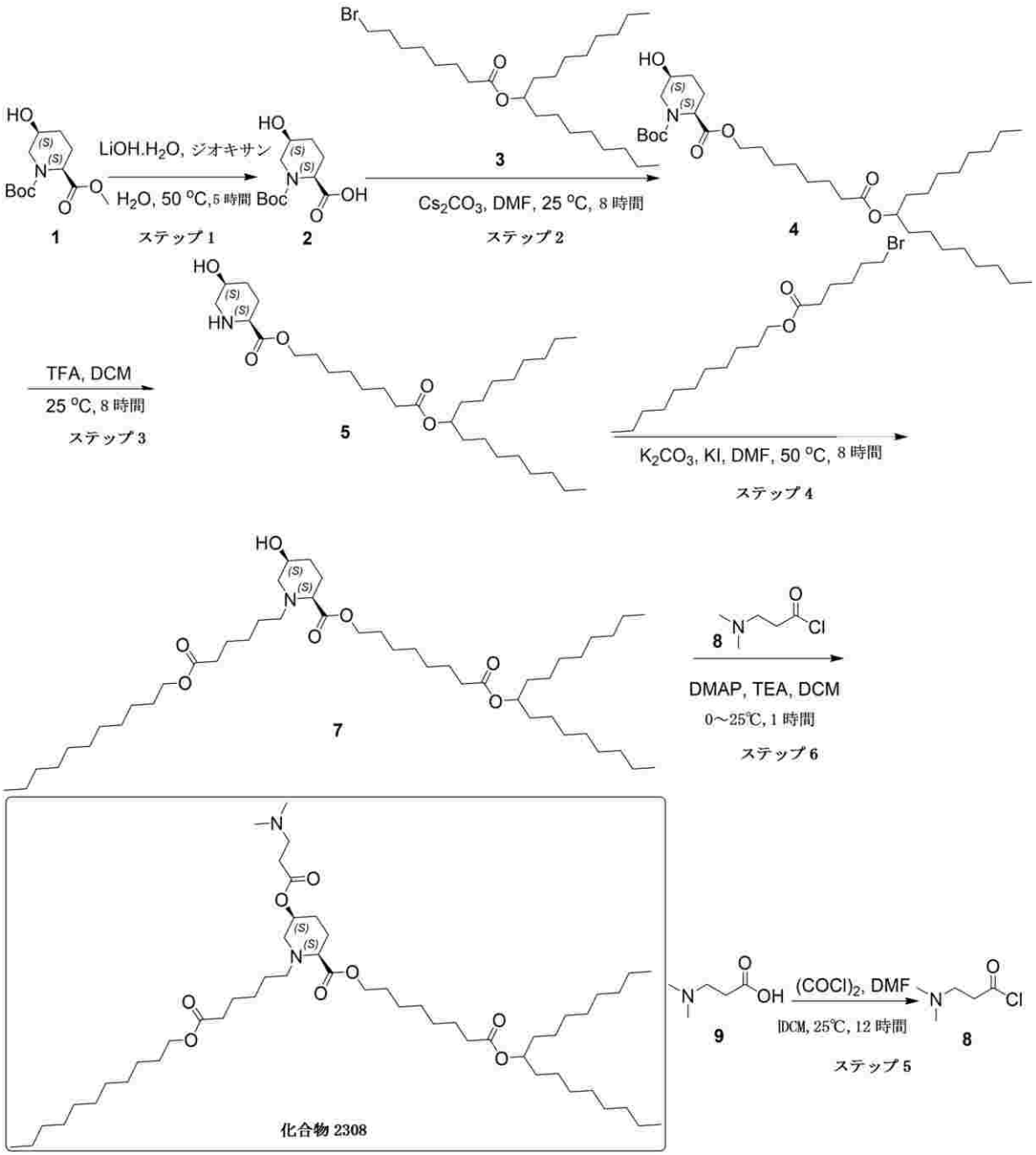
【０４８６】

ステップ５：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のウンデシル６－ヒドロキシヘキサノエート（２．５ｇ、８．７３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（８．８３ｇ、８７．２８ｍｍｏｌ、１２．１５ｍＬ、１０当量）の溶液に、ＤＭＳＯ（２５ｍＬ）中のSO_3．Ｐｙ（７．６４ｇ、４８．００ｍｍｏｌ、５．５当量）の溶液を０℃で添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を１００ｍＬの０．１Ｍ　ＨＣｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、ウンデシル６－オキソヘキサノエート（３．２ｇ、１１．２５ｍｍｏｌ、収率６４．４５％）を無色の油として得た。

【０４８７】
ステップ６：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、６６５．６５μｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－オキソヘキサノエート（２２７．２０ｍｇ、７９８．７８μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４２３．２４ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（３８０ｍｇ、４７８．４５μｍｏｌ、収率７１．８８％）を黄色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．２１－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，６Ｈ），１．９５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。
【０４８８】
ステップ７：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（９９１．６０ｍｇ、７．８１ｍｍｏｌ、６８３．８６μＬ、４当量）およびＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１．６８ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。粗３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３２９．２７ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（３８０ｍｇ、４７８．４５μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２９０．４８ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、３９９．５６μＬ、６当量）およびＤＭＡＰ（１１．６９ｍｇ、９５．６９μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に加え、２０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、５％ NH_3・ＴＨＦを添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｒ）－５－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（５５ｍｇ、６０．３３μｍｏｌ、収率１２．６１％、純度９８％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．０３－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．２４－２．３７（ｍ，１２Ｈ），１．９０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．７０（ｍ，９Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８６－０．９０（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．８@１０．８２９分。
【０４８９】
８．１４．化合物２３０８の合成

【化２１０】



ステップ１：

ジオキサン（９ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２４２．７５ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物を、１ＮＨＣｌでｐＨ＝５に調整し、次いで３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬの飽和ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として（２Ｓ，５Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（４００ｍｇ、粗製）を得た。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【０４９０】

ステップ２：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（４００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１当量）および

１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（８２８．００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（７９７．０４ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、７９８．８３μｍｏｌ、収率４８．９８％）を白色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．６５－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），２．６０－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，１３Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，３２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４９１】

ステップ３：

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、７９８．８３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ、３３．８１当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、７６０．７４μｍｏｌ、収率９５．２３％）を白色の固体として得た。

【０４９２】

ステップ４：

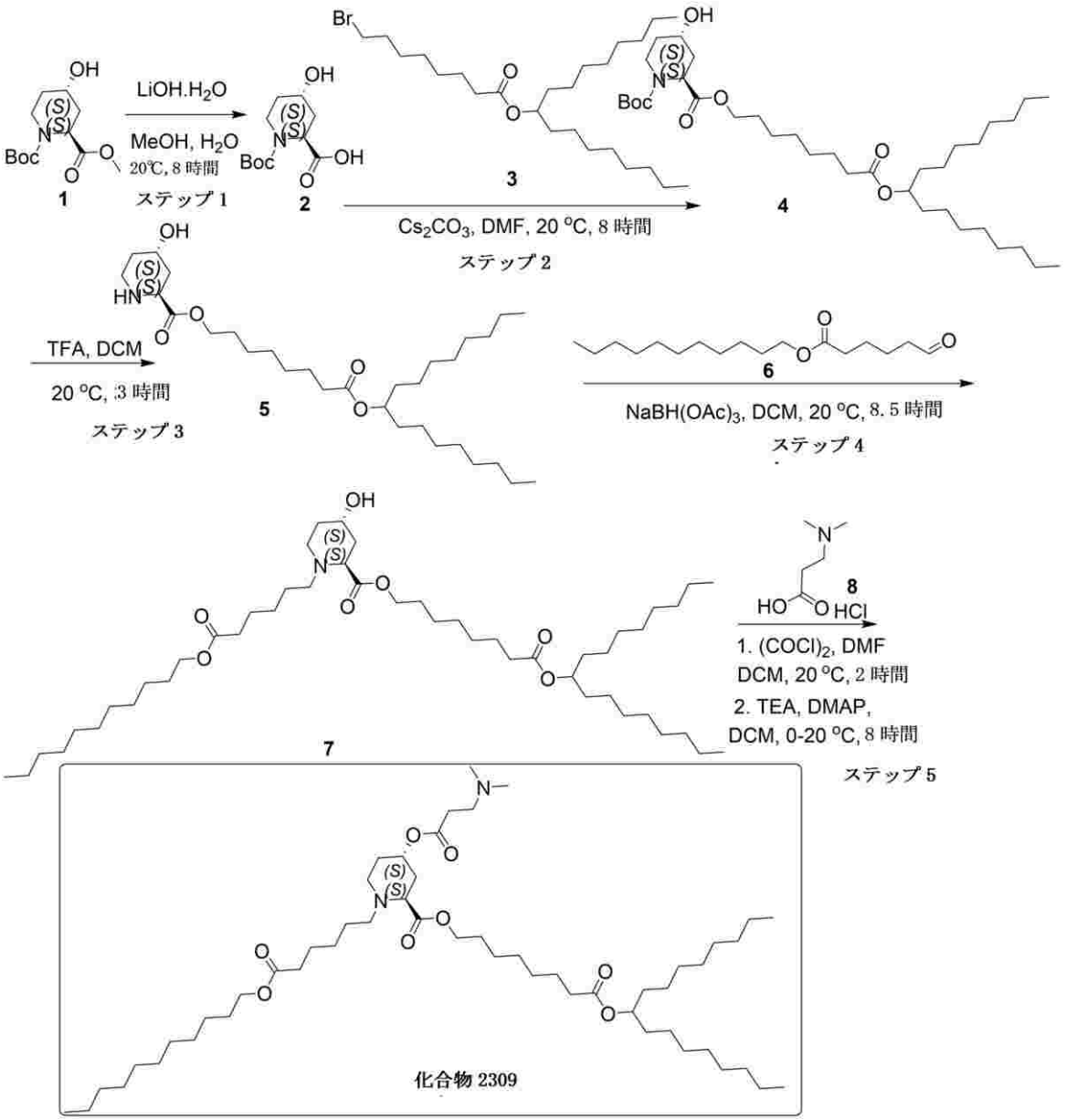
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、６６５．６５μｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（２７６．００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（２２．１０ｍｇ、１３３．１３μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（３９５．３２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．７当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）中に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（４８０ｍｇ、６０４．３６μｍｏｌ、収率９０．７９％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．８８（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．６０（ｍ，８Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７５（ｍ，１１Ｈ），１．４５－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８６－０．９１（ｍ，９Ｈ）。

【０４９３】

ステップ５：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（１７０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（５６１．９０ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ、３８７．５２μＬ、４当量）およびＤＭＦ（８．０９ｍｇ、１１０．６７μｍｏｌ、８．５１μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。
【０４９４】
ステップ６：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２５１．８１μｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（１５．３８ｍｇ、１２５．９１μｍｏｌ、０．５当量）およびＴＥＡ（１２７．４１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１７５．２５μＬ、５当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１７３．３０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）をN_2下で０℃で加え、次いで混合液を２５℃で１時間攪拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製し、分取ＴＬＣ（SiO_2、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝０：１、３％ $NH_3.H_2O$を添加）によりさらに精製して、黄色の油として、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，５Ｓ）－５－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（１５８ｍｇ、１７５．０９μｍｏｌ、収率３４．７７％、純度９９％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８３－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．００－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．８０（ｍ，７Ｈ），２．２０－ ２．３５（ｍ，１０Ｈ），１．９５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，８Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８６－０．９１（ｍ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．７。
【０４９５】
８．１５．化合物２３０９の合成

【化２１１】



ステップ１：

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（６ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（６４７．３４ｍｇ、１５．４３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物を、１Ｎ ＨＣｌでｐＨ３に調整し、次いで６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を４０ｍＬの飽和ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（１．８ｇ、７．３４ｍｍｏｌ、収率９５．１５％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．９８－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．８８－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．０１－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．７７（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【０４９６】

ステップ２：

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（１．８ｇ、７．３４ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（４．０６ｇ、８．８１ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（５．２６ｇ、１６．１５ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、３０ｍＬのH_2Oを０℃で添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を６０ｍＬの飽和ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、収率４３．５４％）を無色の油として得た。

【０４９７】

ステップ３：

ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、次に飽和$NaHCO_3$でｐＨを８に調節して、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、０．５％$NH_3.H_2O$を添加）により精製して、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（１．４ｇ、粗製）を得た。

【０４９８】

ステップ４：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－オキソヘキサノエート（６４９．１４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（１．２１ｍｇ、５．７１ｍｍｏｌ、３当量）を混合物に添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１／１、０．５％ $NH_3・H_2O$を添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、収率８６．０６％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１１（ｍ，５Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．０５－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，９Ｈ），１．４６－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３５（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

【０４９９】

ステップ５：

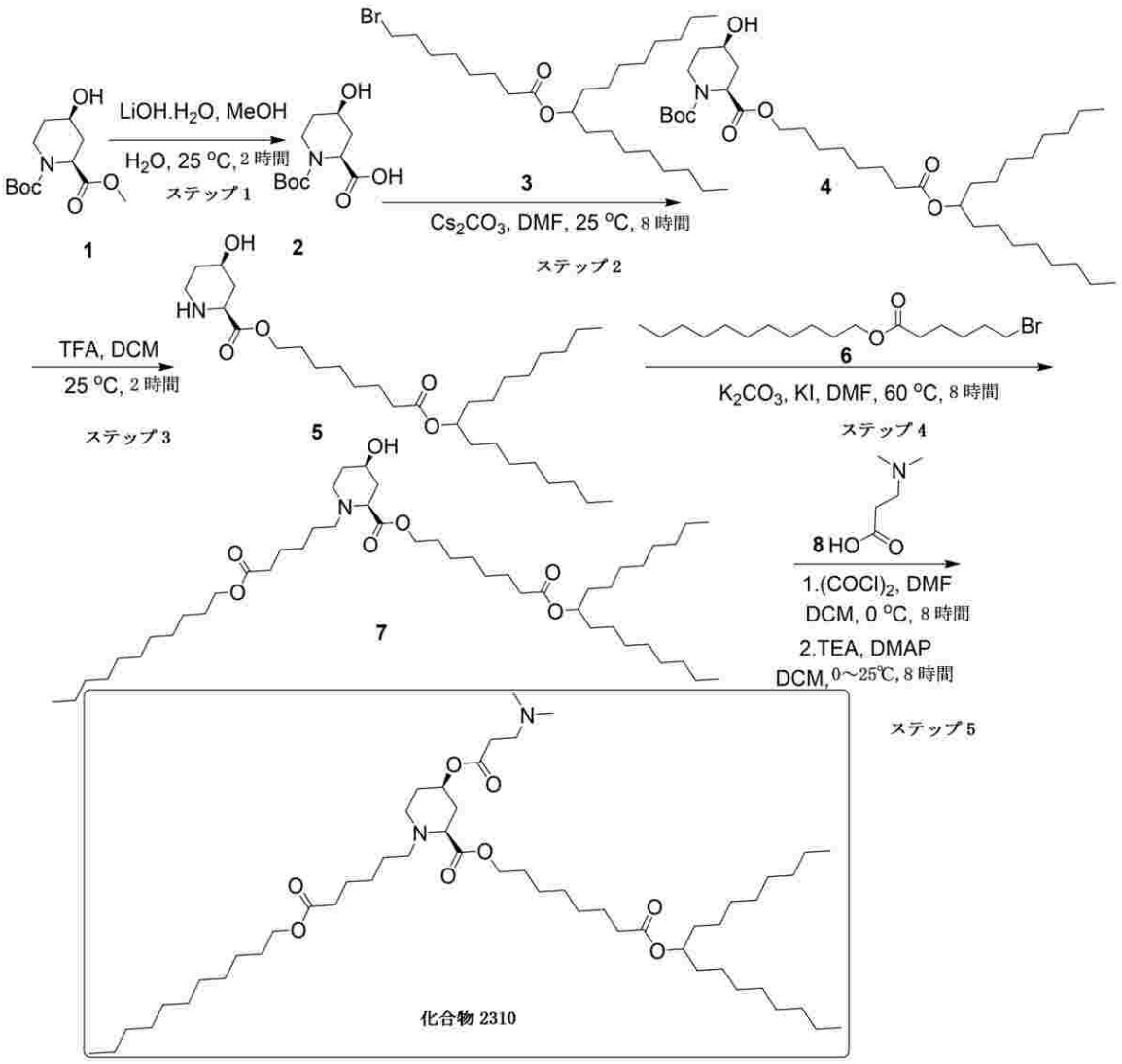
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（０．７ｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１６．６５ｍｇ、２２７．８５μｍｏｌ、１

７．５３μＬ、０．０５当量）および（ＣＯＣｌ）$_2$（６９４．１０ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、４７８．６９μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（７８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を粗生成物として得た。粗３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（７５８．１９ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、８８１．３５μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（８９１．８３ｍｇ、８．８１ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ、１０当量）、およびＤＭＡＰ（５３．８４ｍｇ、４４０．６８μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬのＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１、０．５％　NH_3・H_2Oを添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ）－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（１７５ｍｇ、１８６．０９μｍｏｌ、収率２１．１１％、純度９６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．０２－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．６３（ｍ，１７Ｈ），１．８９－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．６５（ｍ，９Ｈ），１．４９－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３３（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．８@９．８６３分。

【０５００】

８．１６．化合物２３１０の合成

【化２１２】



ステップ１：

ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（６ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（６４７．３４ｍｇ、１５．４３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。次いで、溶液を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝３に調整し、ＥｔＯＡｃ　４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（１．６ｇ、６．５２ｍｍｏｌ、収率８４．５８％）を無色の油として得て、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【０５０１】

ステップ２：

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－２－カルボン酸（１．６ｇ、６．５２ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（３．６１ｇ、７．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４．６８ｇ、１４．３５ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０

／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、収率４９．０２％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），４．６４－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５１（ｍ，１４Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，３０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈ，６Ｈ）。

【０５０２】

ステップ３：

ＤＣＭ（１４ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$でｐＨを８に調整し、９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、３％のＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏを添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、２．８５ｍｍｏｌ、収率８９．２９％）を黄色の油として得た。

【０５０３】

ステップ４：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピペリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、９５０．９３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（９９６．６１ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、３当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３９４．２７ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１５７．８６ｍｇ、９５０．９３μｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を６０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、６０ｍＬのＨ$_{2}$Ｏを添加することによってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（５５０ｍｇ、６９２．４９μｍｏｌ、収率７２．８２％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），４．８２－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．１４（ｍ．２Ｈ），３．７２－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３０（ｍ，８Ｈ），１．８９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．６３（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２４－１．３３（ｍ，５０Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５０４】

ステップ５：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（４４０ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１０．４７ｍｇ、１４３．２２μｍｏｌ、１１．０２μＬ、０．０５当量）および二塩化オキサリル（４３６．２９ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、３００．８９μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で８時間撹拌した。

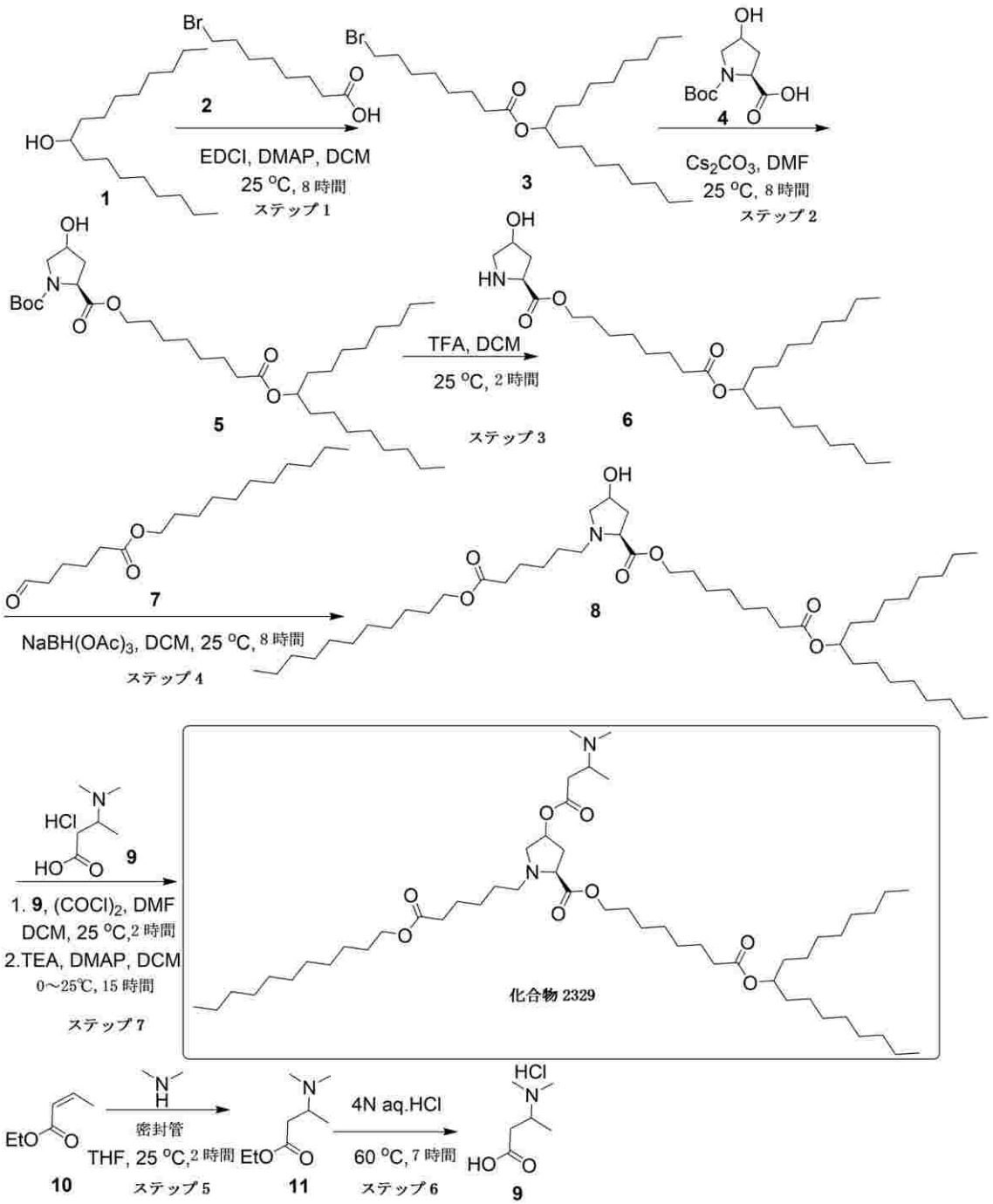
混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４９２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の油として得た。粗油残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）で溶解させ、次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６２９．５４μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（６３７．０２ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ、８７６．２３μＬ、１０当量）およびＤＭＡＰ（３８．４５ｍｇ、３１４．７７μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に０℃で添加した。合わせた混合物を２５℃で８時間攪拌した。反応混合物を、１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５ｍＬ（５ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、ｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［H_2O（０．０４％ＨＣｌ）～ＴＨＦ：ＡＣＮ＝１：３］、勾配：１０．０分にわたって３０％～７０％Ｂ）により精製し、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピペリジン－２－カルボキシレート（２９ｍｇ、３２．４６μｍｏｌ、収率３６．２５％、ＨＣｌ塩）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），１２．８６－１３．００（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．８２－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．８５－４．２０（ｍ，６Ｈ），３．３０（ｂｒｓ，４Ｈ），２．７１－３．１２（ｍ，１０Ｈ），２．５０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），１．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），１．２（ｂｒｓ，１Ｈ），１．６３－１．８２（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．５０（ｍ，４９Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＣＡＤ）：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．３@９．３７１分。

【０５０５】

８．１７．化合物２３２９の合成

【化２１３】



ステップ１：

ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（５ｇ、２２．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣｌ（５．３７ｇ、２８．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＭＡＰ（４５６．３１ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ、０．２当量）、ヘプタデカン－９－オール（４．７９ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、５００ｍＬのH_2Oで希釈し、次いで８００ｍＬのＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を５００ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（２４ｇ、５２．００ｍｍｏｌ、収率９２．８１％）を得た。

【０５０６】
ステップ２：
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２．５ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（７．７５ｇ、２３．７８ｍｍｏｌ、２．２当量）の溶液に、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（５．９９ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ、１．２当量）を、N_2雰囲気下で、２５℃で添加した。混合物を、次いで、N_2雰囲気下、２５℃で８時間攪拌した。反応混合物を１００ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機層を９０ｍＬのブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０．７８ｇ、１７．６２ｍｍｏｌ、収率８１．４８％）を無色の油として得た。

【０５０７】
ステップ３：
ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のＴＦＡ（４６５．８６ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、３０３．４９μＬ、１当量）の溶液を、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．５ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１当量）に添加し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で溶解し、有機層を６０ｍＬの飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ×３）および６０ｍＬのブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／０～１／０、３％　NH_3・H_2Oを添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（３．１４ｇ、６．１４ｍｍｏｌ、収率７５．０９％）を黄色の油として得た。

【０５０８】
ステップ４：
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（３．１ｇ、６．０６ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－オキソヘキサノエート（２．０７ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、２５℃で３０分間攪拌し、次いで$NaBH(OAc)_3$（３．８５ｇ、１８．１７ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下で２５℃で７．５時間攪拌した。反応混合物を５０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬのＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１：１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２．８６ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、収率６０．５２％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）、４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ）、４．２５－４．５５（ｍ，１Ｈ）、４．０１－４．２０（ｍ，５Ｈ）、３．４０－３．６０（ｍ，１Ｈ）、３．０６－３．３２（ｍ，１Ｈ）、２．４０－２．７１（ｍ，３Ｈ）、２．１５－２．４０（ｍ，５Ｈ）、１．９０－２．０５（ｍ，１Ｈ）、１．５５－１．８０（ｍ

，１１Ｈ）、１．１５－１．４０（ｍ，５１Ｈ）、０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５０９】

ステップ５：

－Ｎ－メチルメタンアミン（２Ｍ、２０ｍＬ、４．５７当量、ＴＨＦ）中のエチル（Ｚ）－ブタ－２－エノエート（１ｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、１００ｍＬの密封管中で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／０）により精製して、エチル３－（ジメチルアミノ）ブタノエート（０．６４ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、収率４５．８８％）を無色の油として得た。

【０５１０】

ステップ６：

－エチル３－（ジメチルアミノ）ブタノエート（０．３２ｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１当量）をＨＣｌ水溶液（４Ｍ、２０．９８ｍＬ、４１．７６当量）中に溶解させ、N_2雰囲気下、６０℃で７時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、次いで水相を凍結乾燥させて、３－（ジメチルアミノ）ブタン酸（０．２３１ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、収率８７．６３％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

【０５１１】

ステップ７：

－ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）ブタン酸（０．２３１ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、２３１．００μＬ、１当量）の混合物に、$(COCl)_2$（１．１２ｇ、８．８１ｍｍｏｌ、７７０．７７μＬ、５当量）およびＤＭＦ（６．４４ｍｇ、８８．０５μｍｏｌ、６．７７μＬ、０．０５当量）を、N_2雰囲気下、２５℃で添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）ブタノイルクロリド（０．２４ｇ、１．６０ｍｍｏｌ、収率９１．０９％）を黄色の油として得た。ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．２５ｇ、３２０．４３μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２２６．９７ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ、３１２．２０μＬ、７当量）およびＤＭＡＰ（１９．５７ｍｇ、１６０．２１μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）ブタノイルクロリド（２３９．７１ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を０℃で滴加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。混合物を３０ｍＬの飽和$NaHCO_3$に添加し、次いで１５０ｍＬのＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／０、３％ $NH_3 \cdot H_2O$）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［H_2O（０．０４％ＨＣｌ）～ＡＣＮ：ＴＨＦ＝１：１］；勾配：８．０分にわたり４０％～８０％Ｂ）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）ブタノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４７ｍｇ、５１．３０μｍｏｌ、収率４７．７０％、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

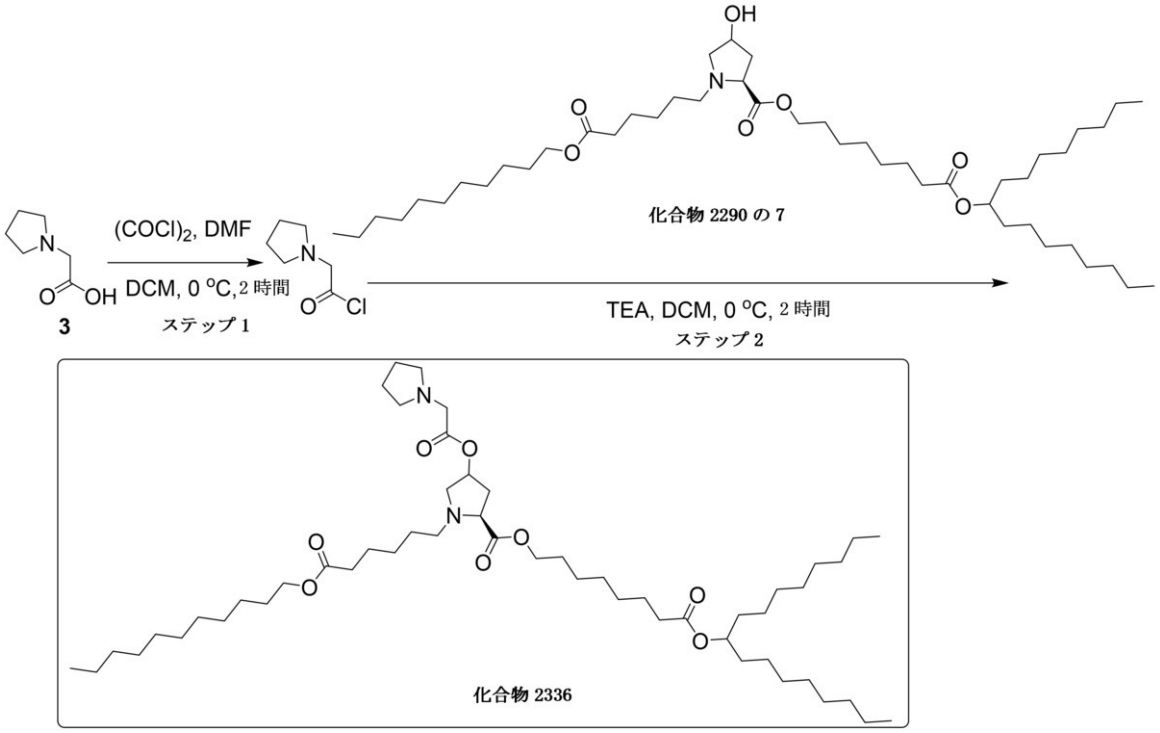
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），１１．４３－１３．３２（ｍ，２Ｈ），５．２３－５．５５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．９０－４．４０（ｍ，６Ｈ），３．５０－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．６０－３．４０（ｍ，１０Ｈ），２．５０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，４Ｈ），１．６０－２．０２（ｍ，９Ｈ），１．２０－１．５０（ｍ，５６Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９３．７@１１．２５９分。

【０５１２】

８．１８．化合物２３３６の合成

【化２１４】



ステップ１：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－ピロリジン－１－イル酢酸（５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＦ（２８．３０ｍｇ、３８７．１３μｍｏｌ、２９．７９μＬ、０．１当量）および（ＣＯＣｌ）$_2$（５８９．６４ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、４０６．６５μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、２－ピロリジン－１－イルアセチルクロリド（５７０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【０５１３】

ステップ２：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（６００ｍｇ、７６９．０３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（７７８．１７ｍｇ、７．６９ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ、１０当量）および２－ピロリジン－１－イルアセチルクロリド（５６７．５５ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって精製した。次いで、混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ＝８に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を飽和３０ｍＬブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－（２－ピロリジン－１－イルアセチル）オキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（１２７ｍｇ、１４２．４８μｍｏｌ、収率１８．５３％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２２－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１４（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．５５（ｍ

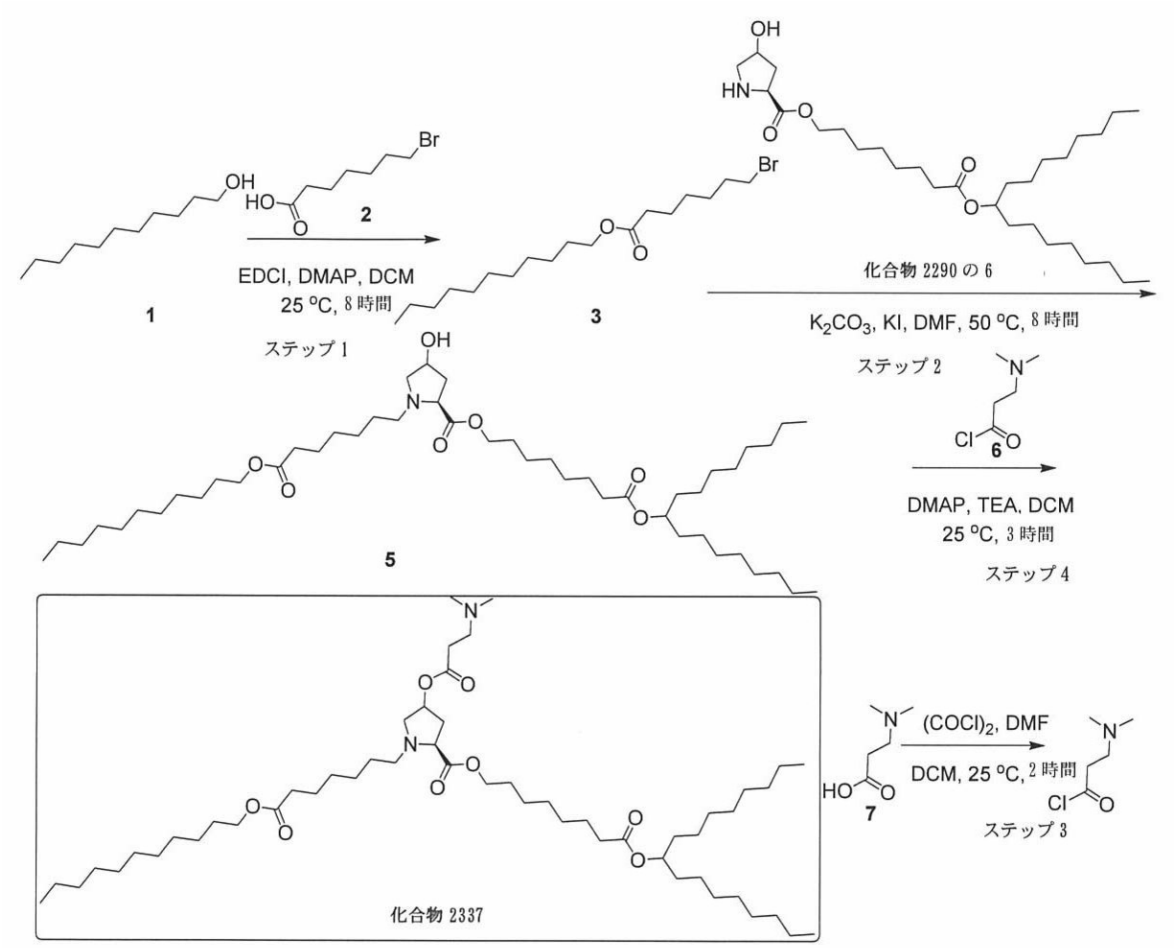
，４Ｈ），２．１３－２．７０（ｍ，１３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）．（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９１．７。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８９１．７@１０．１８３＆１０．３３５分。

【０５１４】

８．１９．化合物２３３７の合成

【化２１５】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のウンデカン－１－オール（５ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）およびヘプタン酸（６．０７ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．７７ｇ、１４．５１ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（６．６８ｇ、３４．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製してウンデシル７－ブロモヘプタノエート（７ｇ、１９．２６ｍｍｏｌ、収率６６．３９％）を無色の油として得た。

【０５１５】

ステップ２：

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、９７６．９９μｍｏｌ、１当量）およびウンデシル７－ブロモヘプタノエート（４２６．０１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（４０５

．０９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（８１．０９ｍｇ、４８８．５０μｍｏｌ、０．５当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（７－オキソ－７－ウンデコキシ－ヘプチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、８８１．３５μｍｏｌ、収率４５．１１％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８２－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１６（ｍ，６Ｈ），２．２２－２．３７（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．６７（ｍ，１２Ｈ），１．４７－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．３７（ｍ，５２Ｈ），０．８５－０．９２（ｍ，９Ｈ）。

【０５１６】

ステップ３：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（２００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$(COCl)_2$（１．０８ｍｇ、８．５４ｍｍｏｌ、７４７．２６μＬ、５当量）およびＤＭＦ（１２．４８ｍｇ、１７０．７３μｍｏｌ、１３．１４μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２９３．７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、収率９９．９９％、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０５１７】

ステップ４：

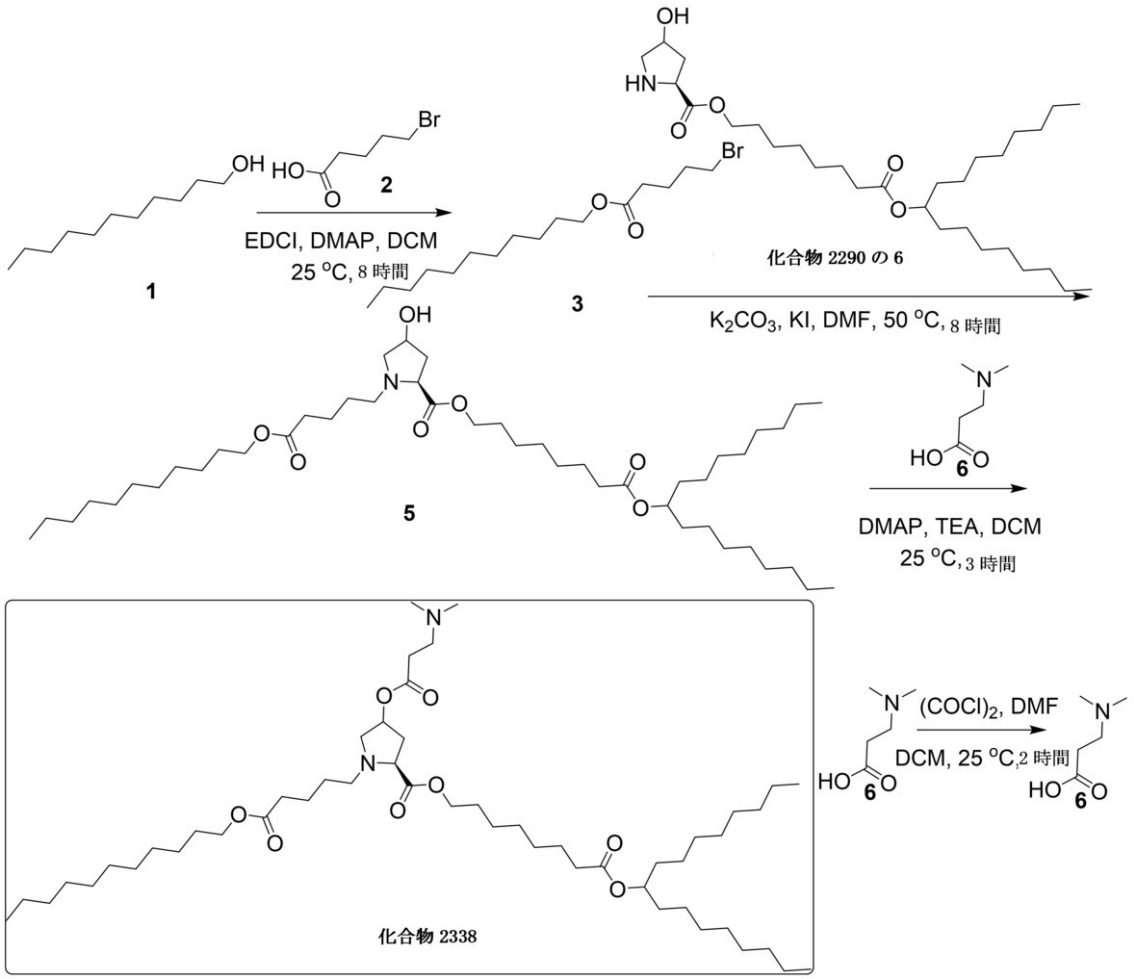
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（７－オキソ－７－ウンデコキシ－ヘプチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、５０３．６３μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２５４．８１ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、３５０．５０μＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（３０．７６ｍｇ、２５１．８１μｍｏｌ、０．５当量）の懸濁液に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２５９．９５ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３当量、ＨＣｌ）の溶液を２５℃で滴加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１０ｍＬの$NaHCO_3$水溶液を２５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって精製し、溶液を得た。溶液がｐＨ＝約７になるまで飽和$NaHCO_3$を添加し、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（７－オキソ－７－ウンデコキシ－ヘプチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（６０ｍｇ、１５６．７１μｍｏｌ、収率１３．３４％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．１７－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．１７（ｍ，４Ｈ），３．０６－３．５８（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．８５（ｍ，１９Ｈ），１．６０（ｓ，８Ｈ），１．４８－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．２４－１．３６（ｍ，５０Ｈ），０．８５－０．９１（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）：８９３．７@１０．１１３／１０．１７２分。

【０５１８】

８．２０．化合物２３３８の合成

【化２１６】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のウンデカン－１－オール（５ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）および５－ブロモペンタン酸（５．２５ｇ、２９．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．７７ｇ、１４．５１ｍｍｏｌ、０．５当量）およびＥＤＣＩ（６．６８ｇ、３４．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）によって精製して、ウンデシル５－ブロモペンタノエート（７ｇ、２０．８８ｍｍｏｌ、収率７１．９４％）を無色の油として得た。

【０５１９】

ステップ２：

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、９７６．９９μｍｏｌ、１当量）およびウンデシル５－ブロモペンタノエート（３９３．１２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（４０５．０９ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（８１．０９ｍｇ、４８８．５０μｍｏｌ、０．５当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オ

クチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（５－オキソ－５－ウンデコキシ－ペンチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、９１３．６２μｍｏｌ、収率４６．７６％）を黄色の油として得た。

【０５２０】

ステップ３：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（２００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$(COCl)_2$（１．０８ｍｇ、８．５４ｍｍｏｌ、７４７．２６μＬ、５当量）およびＤＭＦ（１２．４８ｍｇ、１７０．７３μｍｏｌ、１３．１４μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２９３．７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、収率９９．９９％、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

【０５２１】

ステップ４：

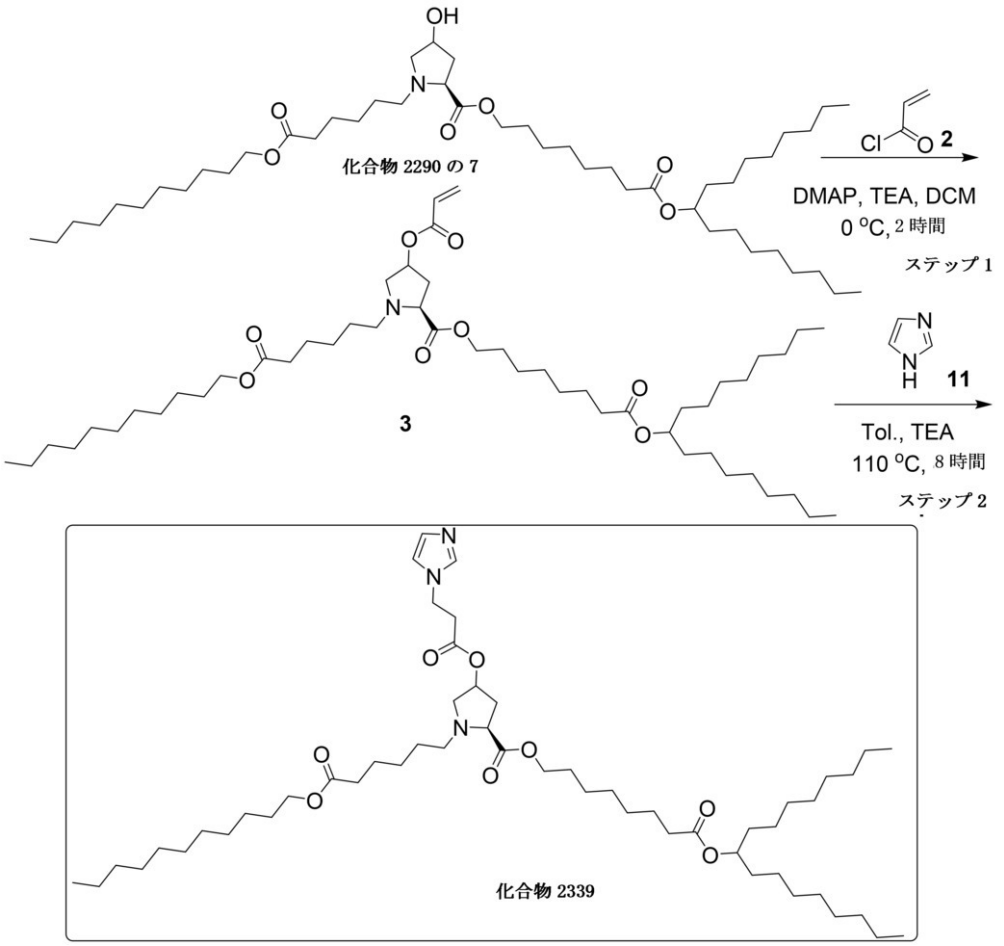
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２６９．４７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、３当量、ＨＣｌ）、ＴＥＡ（２６４．１４ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、３６３．３３μＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（３１．８９ｍｇ、２６１．０３μｍｏｌ、０．５当量）の懸濁液に、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（５－オキソ－５－ウンデコキシ－ペンチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４００ｍｇ、５２２．０７μｍｏｌ、１当量）を２５℃で滴加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１０ｍＬの$NaHCO_3$水溶液を２５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製して、溶液を得た。溶液を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（５－オキソ－５－ウンデコキシ－ペンチル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１１０ｍｇ、１６１．７９μｍｏｌ、収率２４．３５％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．１４－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９９－４．１９（ｍ，４Ｈ），３．０６－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．８３（ｍ，７Ｈ），１．９９－２．３５（ｍ，１２Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，８Ｈ），１．４７－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．３７（ｍ，４６Ｈ），０．８２－０．９４（ｍ，９Ｈ。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６５．６@１１．５７２分。

【０５２２】

８．２１．化合物２３３９の合成

【化２１７】



ステップ１：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（６４８．４７ｍｇ、６．４１ｍｍｏｌ、８９１．９９μＬ、５当量）およびＤＭＡＰ（７８．２９ｍｇ、６４０．８５μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に、プロプ－２－エノイルクロリド（４６４．０２ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、４１８．０４μＬ、４当量）を０℃で滴加し、次いで混合液をN_2雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－プロプ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（０．４５ｇ、５３９．４０μｍｏｌ、収率４２．０８％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），６．４２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０８－６．１８（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，５Ｈ），３．１５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．８９（ｍ，９Ｈ），１．５０－１．６６（ｍ，１７Ｈ），１．２７－１．３０（ｍ，４４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５２３】

ステップ２：
Ｔｏｌ．（５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－

４－プロプ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ、１当量）、イミダゾール（４８．９６ｍｇ、７１９．２０μｍｏｌ、３当量）、ＴＥＡ（２４．２６ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ、３３．３７μＬ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０：１、０．３％$NH_3.H_2O$）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって精製した。混合物を減圧下で濃縮し、３０ｍＬの飽和$NaHCO_3$で洗浄し、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（３－イミダゾール－１－イルプロパノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（４５ｍｇ、４９．８７μｍｏｌ、収率３７．５０％）を無色の油として得た。

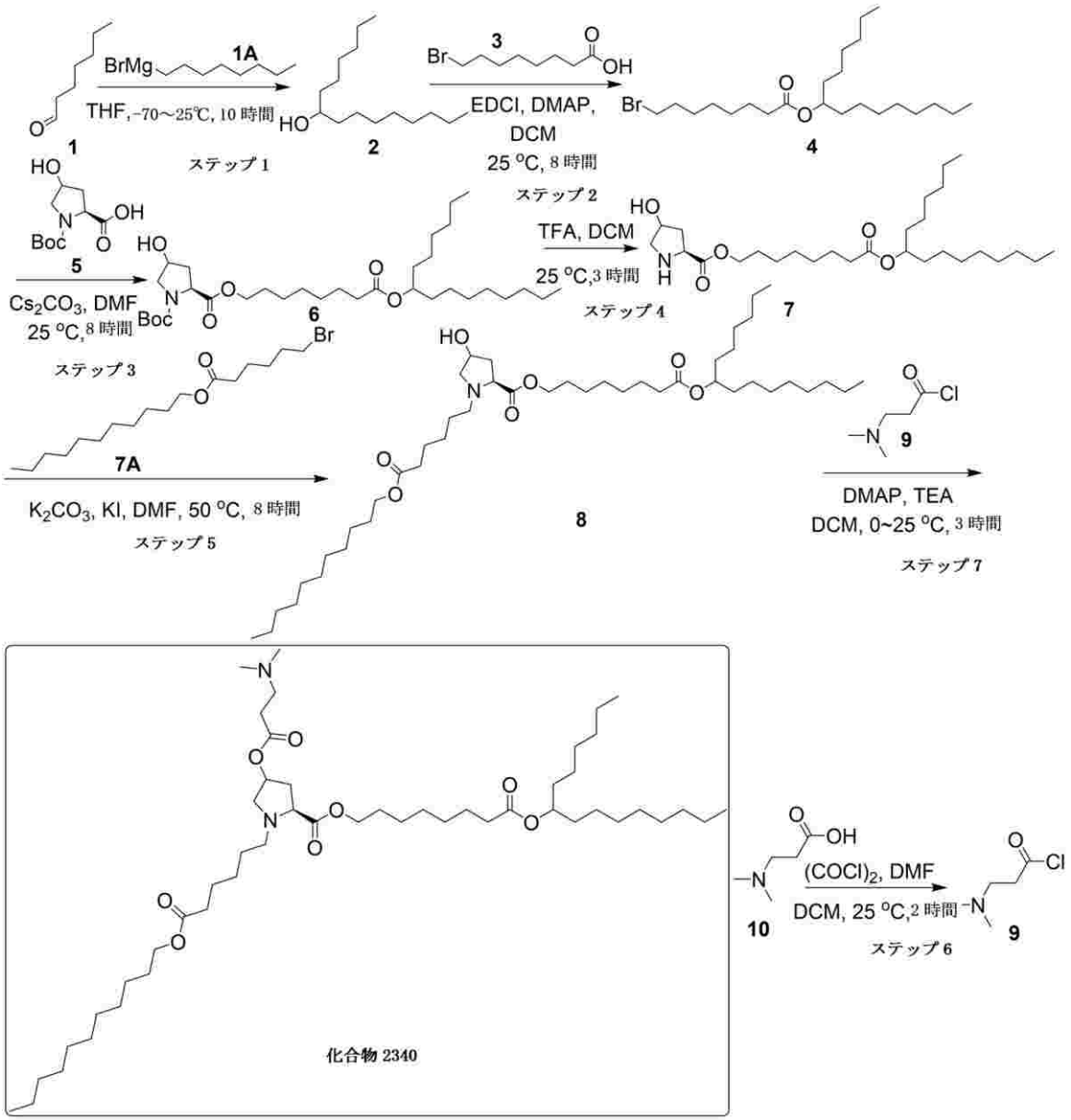
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．６２（ｄ，Ｊ＝２７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０４－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０１－３．３３（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．３１（ｍ，５Ｈ），２．０１－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．６２（ｍ，１４Ｈ），１．２７－１．４５（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９０２．６@１１．５２１分。

【０５２４】

８．２２．化合物２３４０の合成

【化２１８】



ステップ１：

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のヘプタナール（２０ｇ、１７５．１５ｍｍｏｌ、２４．４５ｍＬ、１当量）の溶液に、ブロモ（オクチル）マグネシウム（２Ｍ、９６．３３ｍＬ、１．１当量）を－７０℃で添加した。混合物を２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物（５バッチを合わせた）を、３００ｍＬの飽和NH_4Clを０℃で添加することによってクエンチし、次いで２０００ｍＬのH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を５００ｍＬの飽和ＮａＣｌで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５０／１）により精製して、ペンタデカン－７－オール（２０ｇ、８７．５６ｍｍｏｌ、収率２５．００％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），３．４９－３．５６（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．３６（ｍ，２４Ｈ），０．７９－０．８２（ｍ，６Ｈ）。

【０５２５】

ステップ２：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のペンタデカン－７－オール（５ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）および８－ブロモオクタン酸（４．８８ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５．０４ｇ、２６．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．３４ｇ

、１０．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬの水で希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０）により精製して、１－ヘキシルノニル８－ブロモオクタノエート（６．５ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ、収率６８．５０％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８４－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３６（ｍ，２４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５２６】

ステップ３：

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の１－ヘキシルノニル８－ブロモオクタノエート（３ｇ、６．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（４．１３ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、２．２当量）および（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（１．３３ｇ、５．７７ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬの水で希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．７ｇ、４．６２ｍｍｏｌ、収率８０．１９％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２５（ｍ，３Ｈ），３．４６－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．４０（ｍ，３Ｈ），２．０６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．５３（ｍ，４１Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５２７】

ステップ４：

ＤＣＭ（１４ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１０．７８ｇ、９４．５４ｍｍｏｌ、７ｍＬ、２７．６０当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬの飽和ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、粗製）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８６－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．３６（ｍ，２６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）

【０５２８】

ステップ５：

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（

１．５ｇ、３．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．２９ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（２５７．３８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、０．５当量）およびウンデシル６－ブロモヘキサノエート（１．１９ｇ、３．４１ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬの水で希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１５ｍＬ×２）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、収率８５．７５％）を黄色の油として得た。

【０５２９】

ステップ６：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（５００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（２３．７９ｍｇ、３２５．５１μｍｏｌ、２５．０４μＬ、０．１当量）および$(COCl)_2$（４９５．７８ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ、３４１．９２μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

【０５３０】

ステップ７：

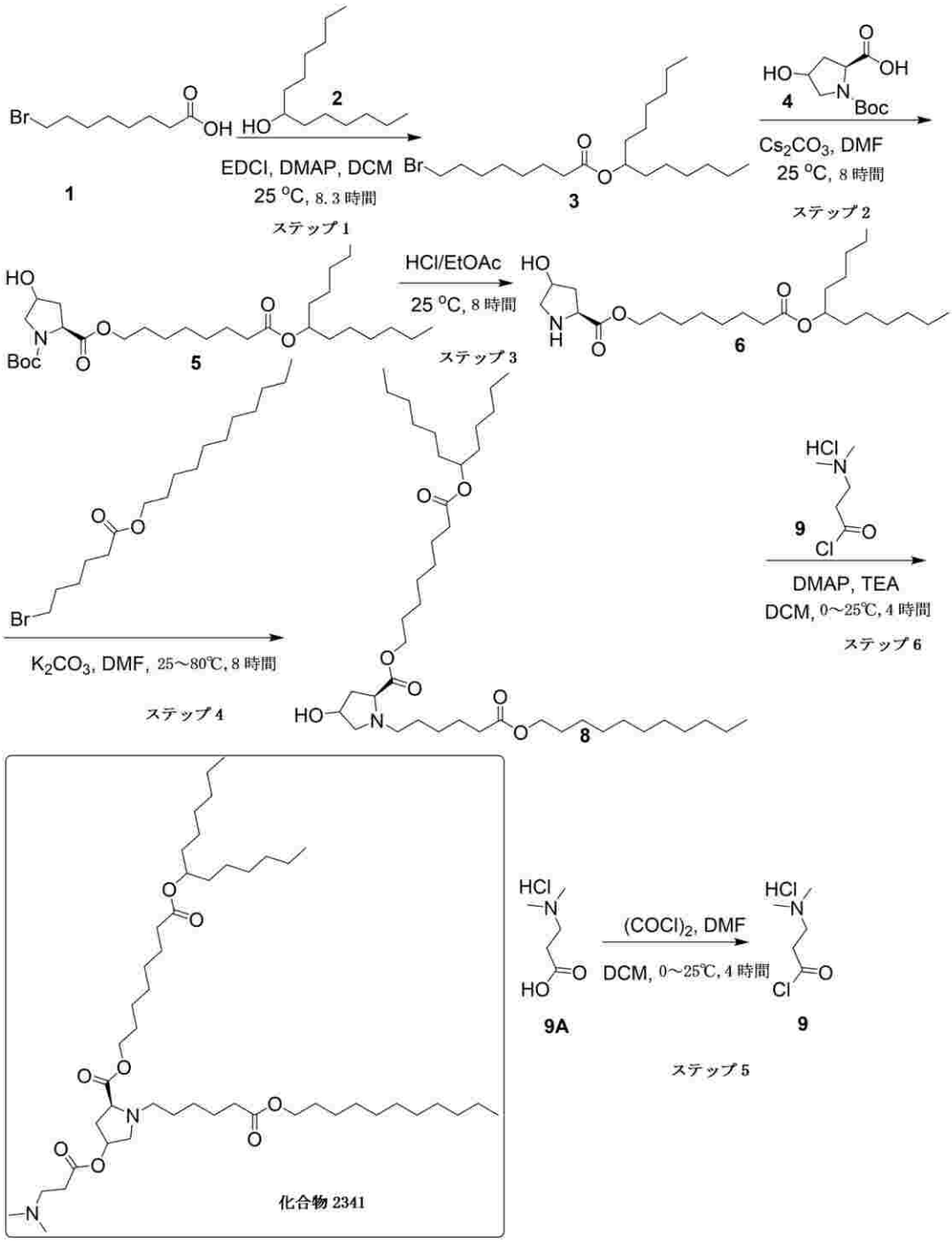
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６６４．７６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１６．２４ｍｇ、１３２．９５μｍｏｌ、０．２当量）およびＴＥＡ（６７２．６６ｍｇ、６．６５ｍｍｏｌ、９２５．２５μＬ、１０当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５５４．７１ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ、４．８５当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を４０ｍＬの水で希釈し、４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１５ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／１）により精製した。次いで、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって精製した。次いで、混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ８に調整し、４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３８０ｍｇ、４４６．３８μｍｏｌ、収率６７．１５％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），５．１８－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１４（ｍ，４Ｈ），３．０９－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．６２（ｍ，７Ｈ），２．００－２．３１（ｍ，１２Ｈ），１．６１－１．６３（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３３（ｍ，４４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）：８５１．８@１０．８０５分。

【０５３１】

８．２３．化合物２３４１の合成

【化２１９】



ステップ１：

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（９．４７ｇ、４２．４２ｍｍｏｌ、１．７当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（８．１３ｇ、４２．４２ｍｍｏｌ、１．７当量）およびＤＭＡＰ（３．３５ｇ、２７．４５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下で２５℃で０．３時間撹拌した。混合物に、トリデカン－７－オール（５ｇ、２４．９６ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで２００ｍＬのH_2Oで希釈し、９００ｍＬのＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を２００ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、無色の油として１－ヘキシルヘプチル８－ブロモオクタノエート（７．７８ｇ、１９．１８ｍｍｏｌ、収率７６．８５％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．５７（ｍ，８Ｈ），１．２５－１．３８（ｍ，１８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５３２】

ステップ２：

ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の１－ヘキシルヘプチル８－ブロモオクタノエート（７．２８ｇ、１７．９５ｍｍｏｌ、１．２当量）および（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（３．４６ｇ、１４．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１０．７２ｇ、３２．９０ｍｍｏｌ、２．２当量）を２５℃で添加した。混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いでＮ$_2$雰囲気下で８時間撹拌した。反応混合物を１００ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬ（３００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、５％　ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６．３１ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、収率７５．９７％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．５５（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．４４（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，１３Ｈ），１．２０－１．３８（ｍ，２２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５３３】

ステップ３：

ＥｔＯＡｃ（３１．５ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．７ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、３１．５ｍＬ、１２．２９当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（６０ｍＬ）でｐＨ＝７．０に調整し、３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－［（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（４．３９ｇ、９．６３ｍｍｏｌ、収率９３．９４％）を黄色の油として得た。

【０５３４】

ステップ４：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（４．３６ｇ、９．５６ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－ブロモヘキサノエート（４．００ｍｇ、１１．４８ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３．９７ｇ、２８．７２ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で加えた。混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、Ｎ$_2$雰囲気下、８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、１５０ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、４００ｍＬ（１００ｍＬ×４）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬ（１５０ｍｌ×２）のブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝８／１～１／１、５％　ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロ

リジン－２－カルボキシレート（４．２１ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、収率６０．７７％）を黄色の油として得た。

【０５３５】

ステップ５：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（６００ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、二塩化オキサリル（２．４８ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ、５当量）およびＤＭＦ（１９．００ｍｇ、２５９．９４μｍｏｌ、０．０２ｍＬ、６．６５ｅ－２当量）を０℃で添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、２５℃まで加熱いて、N_2雰囲気下、４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（７００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得て、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【０５３６】

ステップ６：

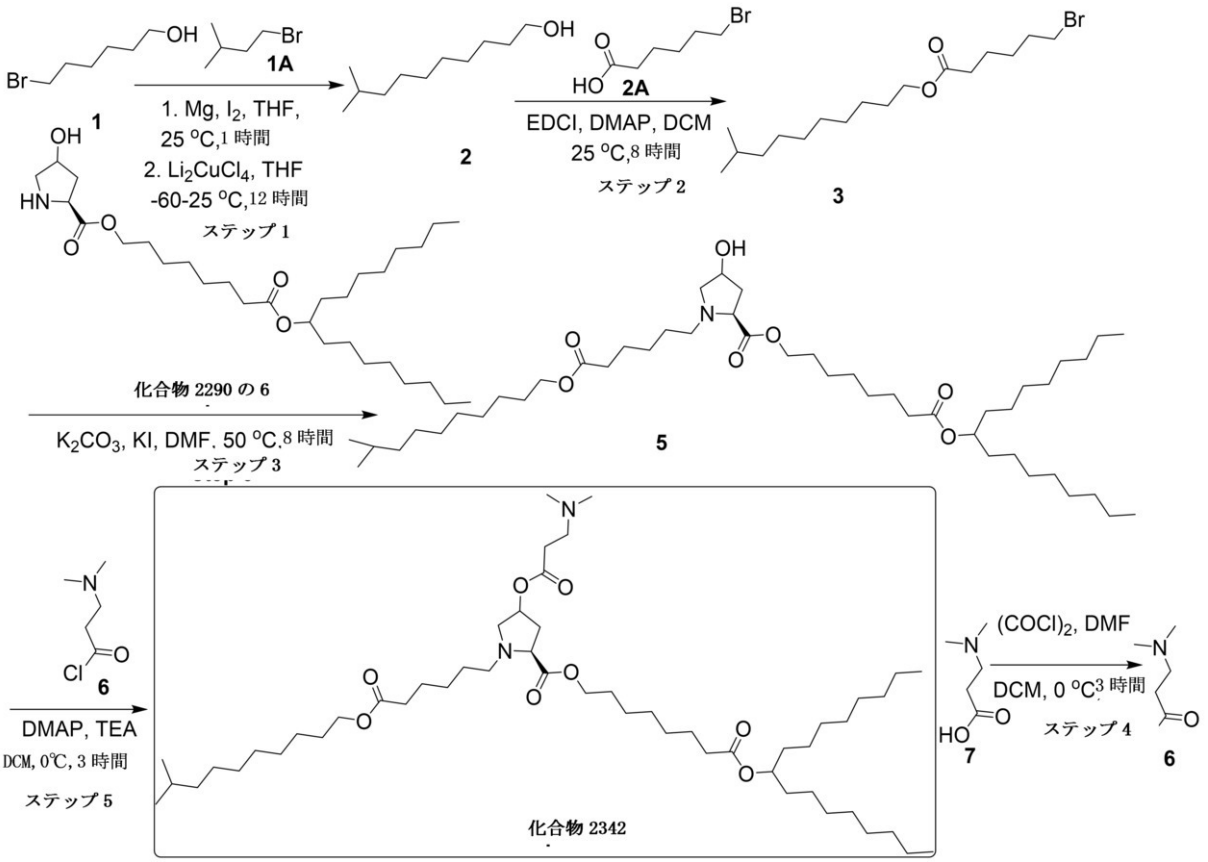
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６９０．５１μｍｏｌ、１当量）およびＤＭＡＰ（８．４４ｍｇ、６９．０５μｍｏｌ、０．１当量）、ＴＥＡ（６９８．７２ｍｇ、６．９１ｍｍｏｌ、９６１．１０μＬ、１０当量）の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５９４．０２ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を０℃で滴加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでN_2雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を、４０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、４００ｍＬ（２００ｍＬ×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１００ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）および分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１０、２％　$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、［８－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（７６ｍｇ、９２．４３μｍｏｌ、純度１００％、収率２４．１８％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．５７（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．６２（ｍ，１９Ｈ），１．６２－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２２－１．４１（ｍ，４０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８２３．６@８．２８１分。

【０５３７】

８．２４．化合物２３４２の合成

【化２２０】



ステップ１：
ＴＨＦ（４００ｍＬ）中のＭｇ（３．８４ｇ、１５８．００ｍｍｏｌ、１．１９当量）の溶液に、I_2（１６８．０４ｍｇ、６６２．０６μｍｏｌ、１３３．３６μＬ、０．００５当量）および１－ブロモ－３－メチル－ブタン（２０ｇ、１３２．４２ｍｍｏｌ、１６．６６ｍＬ、１当量）を添加した。混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。混合物を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の６－ブロモヘキサン－１－オール（５ｇ、２７．６０ｍｍｏｌ、１．４５ｍＬ、１当量）の溶液に添加し、次いで、ジリチウムテトラクロロ銅（ＩＩ）（０．１Ｍ、１３．８ｍＬ、０．０５当量）を－６０℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）の飽和ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）により精製して、９－メチルデカン－１－オール（４ｇ、２３．２１ｍｍｏｌ、収率８４．０７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．３４（ｍ，１２Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５３８】

ステップ２：
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の９－メチルデカン－１－オール（４ｇ、２３．２１ｍｍｏｌ、１当量）および６－ブロモヘキサン酸（４．５３ｇ、２３．２１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５．３４ｇ、２７．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．４２ｇ、１１．６１ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して

残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５０／１）により精製して、９－メチルデシル６－ブロモヘキサノエート（４．５ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ、収率５５．４９％）を黄色の油として得た。

【０５３９】

ステップ３：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の９－メチルデシル６－ブロモヘキサノエート（１．５０ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）、ＫＩ（３２４．３７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で５０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、０．１％NH_3．H_2Oを添加して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ）－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－［６－（９－メチルデコキシ）－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．５６ｍｍｏｌ、収率６５．５９％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．６５（ｍ，３Ｈ），２．３１－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．９８（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．７０（ｍ，６０Ｈ），１．２４－１．５９（ｍ，３Ｈ），０．８５－０．８７（ｍ，１２Ｈ）。

【０５４０】

ステップ４：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（７００ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（３３．３１ｍｇ、４５５．７１μｍｏｌ、３５．０６μＬ、０．１当量）および（ＣＯＣｌ）$_2$（６９４．１０ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、４７８．６９μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（７８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

【０５４１】

ステップ５：

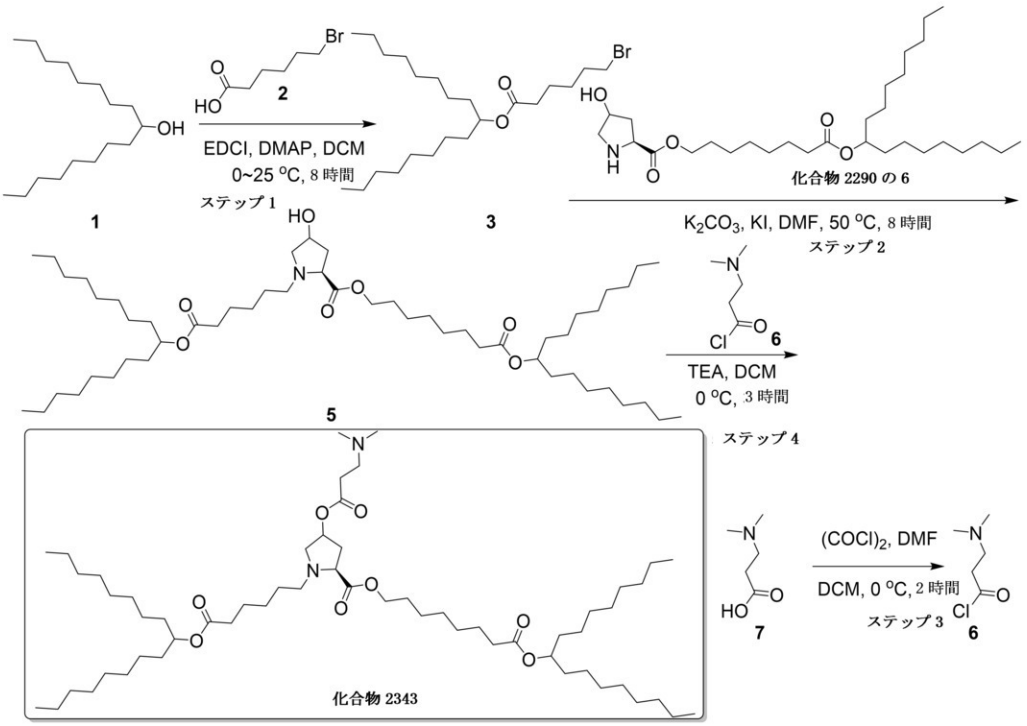
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－［６－（９－メチルデコキシ）－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、８９７．２０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（９０７．８６ｍｇ、８．９７ｍｍｏｌ、１．２５ｍＬ、１０当量）、ＤＭＡＰ（２１．９２ｍｇ、１７９．４４μｍｏｌ、０．２当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（７７１．８２ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１、０．１％NH_3．H_2Oを添加）により精製して、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（９－メチルデコキシ）－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、５６８．６１μｍｏｌ、収率６３．３８％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．０８－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．７９（ｍ，７Ｈ），２．２４－２．３１（ｍ，１１Ｈ），２．０３－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．４８－１．５３（ｍ，７Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４２Ｈ），１．１４－１．１６（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．８９（ｍ，１２Ｈ）。
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７９．７@　１０．０２７＆１０．１０２分。

【０５４２】

８．２５．化合物２３４３の合成

【化２２１】



ステップ１：
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）および６－ブロモヘキサン酸（３．８０ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４．４８ｇ、２３．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．１９ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、０．５当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル６－ブロモヘキサノエート（５．８ｇ、１３．３８ｍｍｏｌ、収率６８．６３％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，２４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５４３】

ステップ２：
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の１－オクチルノニル６－ブロモヘキサノエート（１．８６ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）、ＫＩ（３２４．３７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で３０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、０．１％ $NH_3・H_2O$を添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－［６－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（１．８ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、収率５３．２９％）を無色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．６２－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．５０－１．５１（ｍ，８Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，５６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０５４４】
ステップ３：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（５００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（２３７．９２ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、２５０．４５μＬ、１当量）および$(COCl)_2$（４９５．７８ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ、３４１．９２μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

【０５４５】
ステップ４：
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－［６－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、５７８．４６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（５８５．３４ｍｇ、５．７８ｍｍｏｌ、８０５．１４μＬ、１０当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４９７．６３ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって精製した。次いで、混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（７０ｍｇ、７２．６５μｍｏｌ、収率１２．５６％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２０－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８

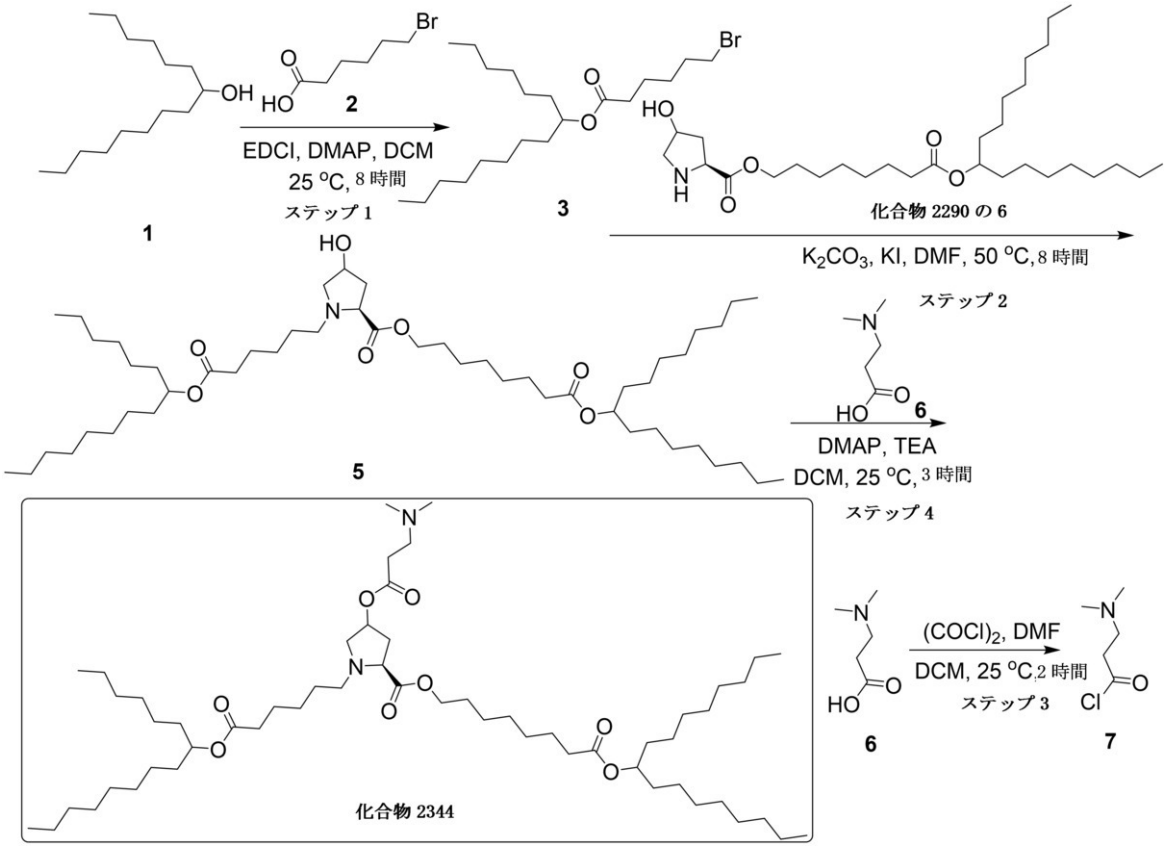
４－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．６３（ｍ，７Ｈ），２．２８－２．３０（ｍ，１０Ｈ），２．２５－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．６５（ｍ，１０Ｈ），１．５１－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，５８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１２Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：９６３．８＠１３．０４８＆１３．１３４分。

【０５４６】

８．２６．化合物２３４４の合成

【化２２２】



ステップ１：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のペンタデカン－７－オール（２．５ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、１当量）および６－ブロモヘキサン酸（２．１３ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（２．５２ｇ、１３．１３ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（６６８．５７ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、無色の油として１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（５ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ、収率５６．３４％）を得た。

【０５４７】

ステップ２：

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（９５０．６９ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．２当量）および［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（８１０．１８ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１６２．１８ｍｇ、９７６．９９μ

ｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、１５℃で５０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～８／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（１．２ｇ、１．４３ｍｍｏｌ、収率３６．７２％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８０－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．１５（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．９９（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．７０（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．１６－１．３８（ｍ，５６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０５４８】

ステップ３：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、$(COCl)_2$（１．２４ｇ、９．７７ｍｍｏｌ、８５４．８２μＬ、５当量）およびＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３６ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９９．９９％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

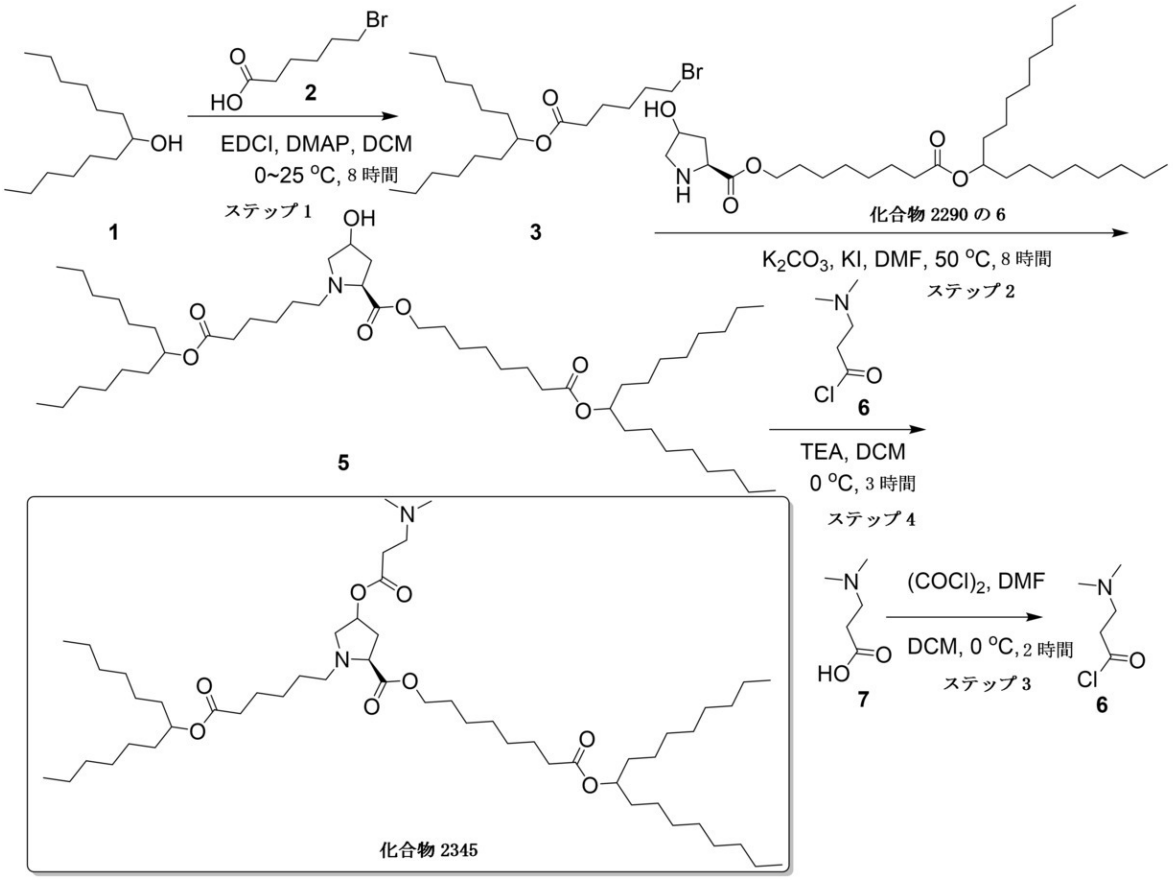
【０５４９】

ステップ４：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、５９７．８６μｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（３６．５２ｍｇ、２９８．９３μｍｏｌ、０．５当量）およびＴＥＡ（３０２．４９ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ、４１６．０８μＬ、５当量）の懸濁液に、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３０８．５９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、３当量、ＨＣｌ）を滴加した。混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、１０ｍＬの$NaHCO_3$水溶液を２５℃で添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）により精製した。次いで、混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ８に調整し、４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（２２０ｍｇ、２３１．６５μｍｏｌ、収率４７．１１％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２０－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．８０（ｍ，１８Ｈ），１．９８－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，１０Ｈ），１．２０－１．３８（ｍ，５２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１

２Ｈ）。
ＬＣＭＳ：（Ｍ／２＋Ｈ$^{+}$）：９３５．７@１１．３９０／１１．４９０分。
【０５５０】
８．２７．化合物２３４５の合成
【化２２３】



ステップ１：
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のトリデカン－７－オール（５．１４ｇ、２５．６３ｍｍｏｌ、１当量）および６－ブロモヘキサン酸（５ｇ、２５．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５．９０ｇ、３０．７６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．５７ｇ、１２．８２ｍｍｏｌ、０．５当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、１－ヘキシルヘプチル６－ブロモヘキサノエート（８ｇ、２１．２０ｍｍｏｌ、収率８２．６９％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，１６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。
【０５５１】
ステップ２：
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．６２ｇ、１１．７２ｍｍｏｌ、３当量）、ＫＩ（３２４．３７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）および１－

ヘキシルヘプチル６－ブロモヘキサノエート（１．６２ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で５０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１、０．１％　$NH_3・H_2O$を添加）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（１．７ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、収率５３．８２％）を無色の油として得た。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．６５（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．６３（ｍ，７Ｈ），１．５０－１．６４（ｍ，１８Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０５５２】

ステップ３：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（５００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（２３．７９ｍｇ、３２５．５１μｍｏｌ、２５．０４μＬ、０．１当量）および$(COCl)_2$（４９５．７８ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ、３４１．９２μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

【０５５３】

ステップ４：

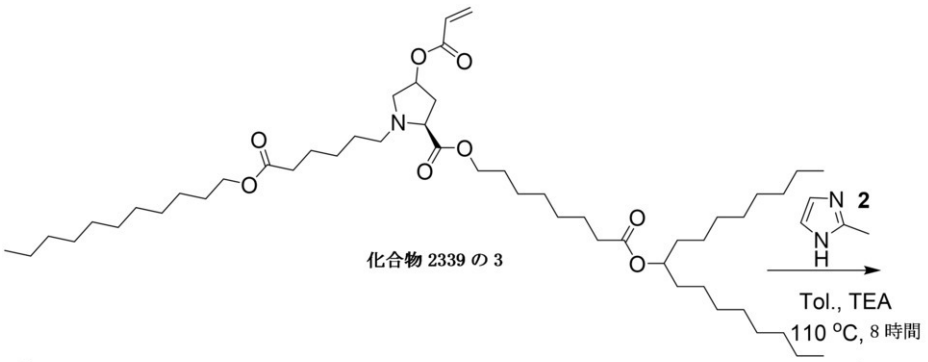
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６１８．６１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（６２５．９７ｍｇ、６．１９ｍｍｏｌ、８６１．０３μＬ、１０当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５３２．１７ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）～ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって精製した。次いで、溶液を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（１－ヘキシルヘプトキシ（ｈｅｘｙｌｈｅｐｔｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（４８ｍｇ、５２．９０μｍｏｌ、収率８．５５％）を無色の油として得た。

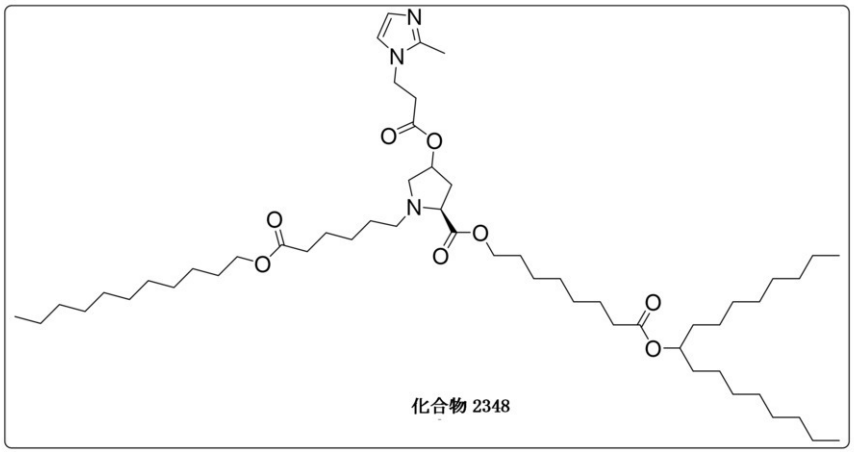
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１９－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０７－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．６４（ｍ，７Ｈ），１．８６－２．３０（ｍ，１２Ｈ），１．６３（ｓ，５Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１０Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１２Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９０７．７@　１１．７２３＆１１．８０８分。

【０５５４】

８．２８．化合物２３４８の合成

【化２２４】





トルエン（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－プロプ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ、１当量）、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（５９．０５ｍｇ、７１９．２０μｍｏｌ、３当量）およびＴＥＡ（２４．２６ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ、３３．３７μＬ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で８時間撹拌した。反応混合物を２０ｍｌのH_2Oで希釈し、１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を２０ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１、３％$NH_3・H_2O$）、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～０／１、３％$NH_3・H_2O$）、および分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：８、１％$NH_3・H_2O$）によって精製して、無色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（２－メチルイミダゾール－１－イル）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（８９ｍｇ、９７．１２μｍｏｌ、収率４０．５１％、純度１００％）を得た。

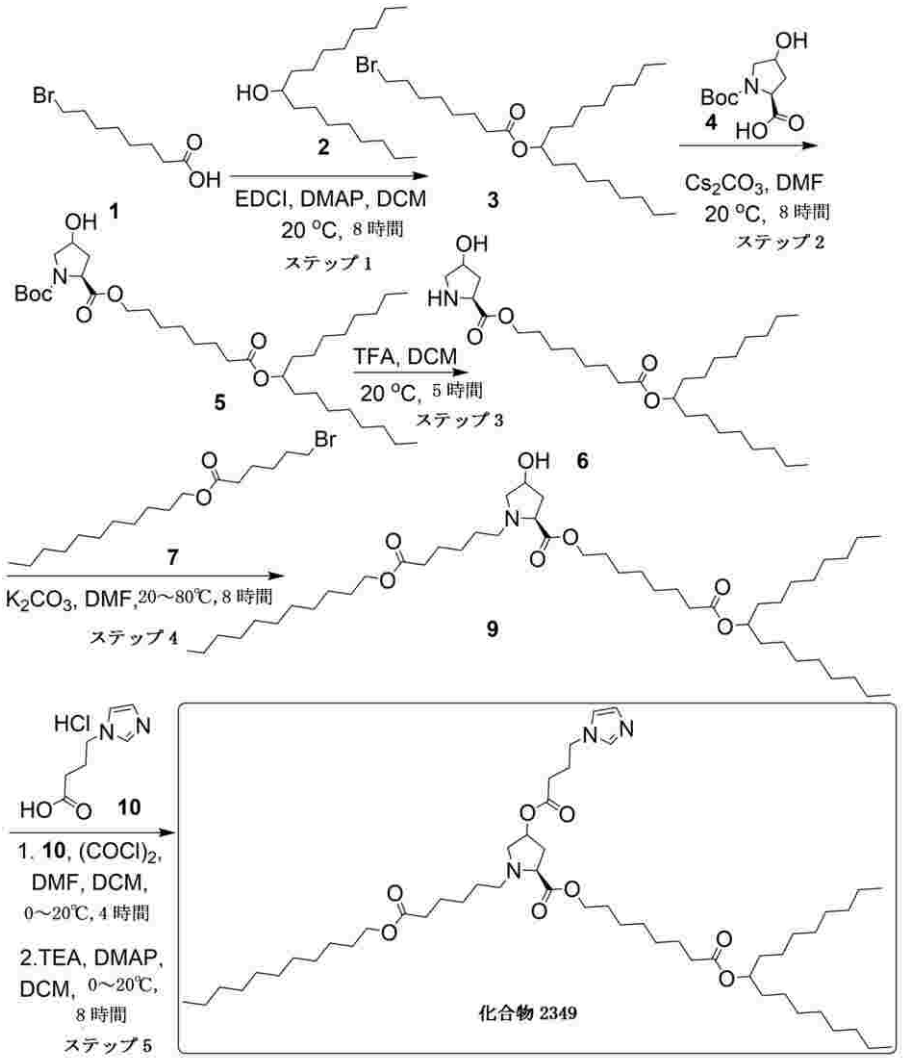
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），６．８５－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．２５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１６（ｍ，６Ｈ），３．０５－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．６０（ｍ，８Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，５Ｈ），１．９７－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．４２－１．５０（ｍ，６Ｈ），１．２１－１．３５（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９１６．６@９．７２３分。

【０５５５】

８．２９．化合物２３４９の合成

【化２２５】



ステップ１：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（５ｇ、２２．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣｌ（５．３７ｇ、２８．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＭＡＰ（４５６．３１ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ、０．２当量）およびヘプタデカン－９－オール（４．７９ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ、１当量）を２０℃で添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下、２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、５００ｍＬのH_2Oで希釈し、次いで８００ｍＬのＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を５００ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（２４ｇ、５２．００ｍｍｏｌ、収率９２．８１％）を得た。

【０５５６】

ステップ２：

ＤＭＦ（７０ｍＬ）中の１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（５ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）および（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２．０９ｇ、９．０３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（６．４７ｇ、１９．８６ｍｍｏｌ、２．２当量）を２０℃で添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下で２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、５０ｍＬのH_2Oで希釈し、次いで２００ｍＬ（１００ｍＬ

×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝８／１～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－ｏオキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２７ｇ、４４．１３ｍｍｏｌ、収率９７．７６％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．５５（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．３５（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．６３（ｍ，１０Ｈ），１．２６－１．５０（ｍ，３７Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５５７】

ステップ３：

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、１６．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（４６．０５ｇ、４０３．８７ｍｍｏｌ、３０ｍＬ、２４．７１当量）を２０℃で添加した。混合物を２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７．０に調整し、１００ｍＬ（２５ｍＬ×４）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（７．１４ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ、収率８５．３７％）を黄色の油として得た。

【０５５８】

ステップ４：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（７．１４ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－ブロモヘキサノエート（５．８５ｇ、１６．７４ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（５．７８ｇ、４１．８５ｍｍｏｌ、３当量）を２０℃で加えた。混合物を８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。反応混合物を３００ｍＬのH_2Oで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（９．６ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．７６－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．３３（ｍ，４Ｈ），１．８６－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．５６（ｍ，８Ｈ），１．４２－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．１９－１．３８（ｍ，４８Ｈ），０．８０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

ステップ５：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－イミダゾール－１－イルブタン酸（０．３５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、二塩化オキサリル（１．４４ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、９９３．６５μＬ、５当量）およびＤＭＦ（１９．００ｍｇ、２５９．９４μｍｏｌ、０．０２ｍＬ、１．１４ｅ－１当量）を０℃で添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下、２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４

－イミダゾール－１－イルブタノイルクロリド（０．５ｇ、粗製、ＨＣｌ）を無色の油として得た。粗油残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で溶解させ、次いで、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．３１２ｇ、３９９．８９μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（４０４．６５ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、５５６．６０μＬ、１０当量）およびＤＭＡＰ（９．７７ｍｇ、７９．９８μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に０℃で添加した。次いで、混合物を、N_2雰囲気下で、２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。反応混合物を濾過し、２０ｍＬの飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、１００ｍＬ（２５ｍＬ×４）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝８／１～０／１、５％　NH_3・H_2O）により精製して、残渣を得た。残渣をヘキサン（８ｍＬ）およびブライン（８ｍＬ）で抽出した。ヘキサン層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（４－イミダゾール－１－イルブタノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．１２１ｇ、１３２．０４μｍｏｌ、収率３４．５７％）を黄色の油として得た。

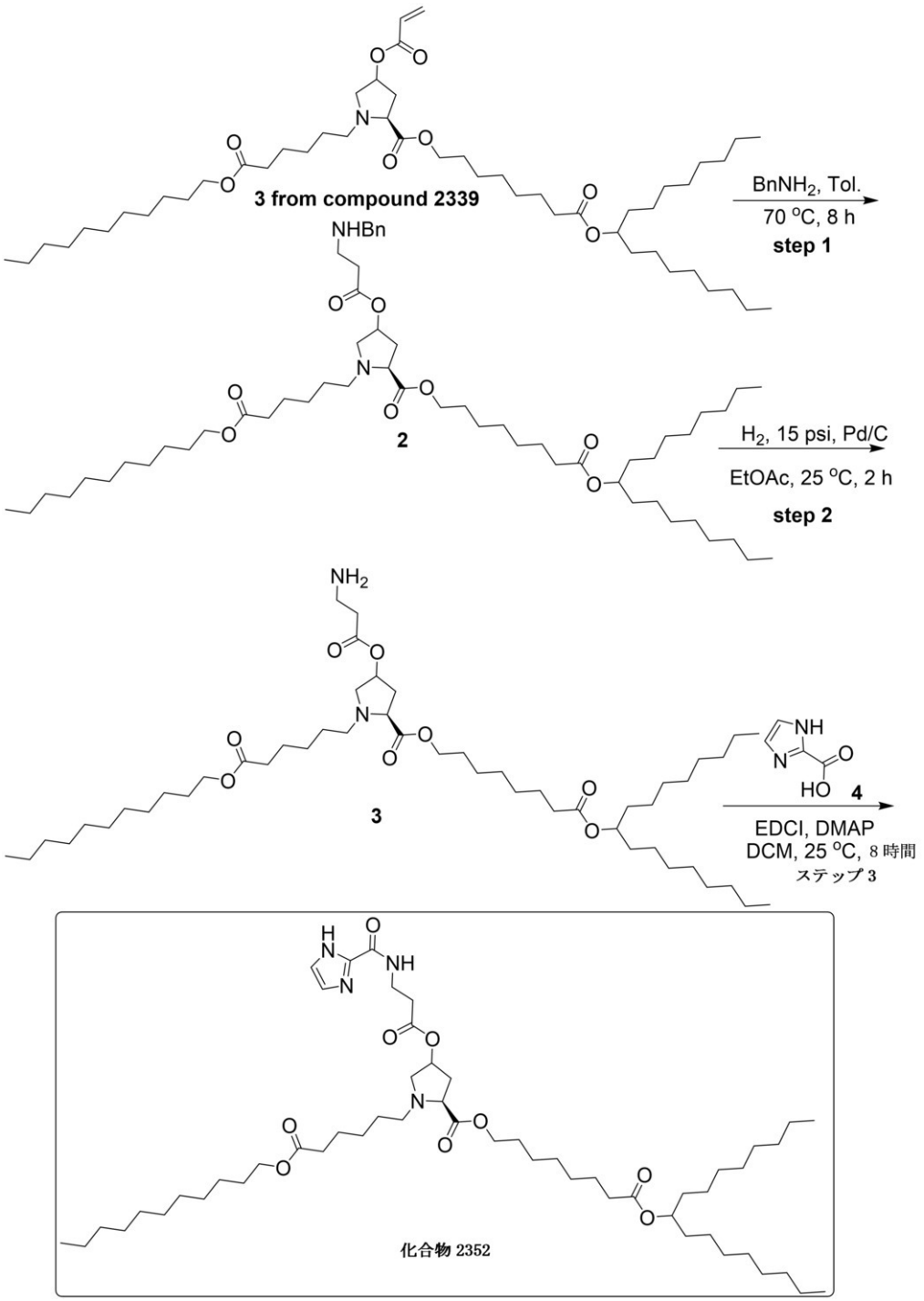
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．４９－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１３（ｍ，６Ｈ），３．２４－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．５９（ｍ，１０Ｈ），１．９８－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．６６（ｍ，８Ｈ），１．４０－１．５０（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９１６．８@９．８７８分。

【０５５９】

８．３０．化合物２３５２の合成

【化２２６】



ステップ１：

Ｔｏｌ．（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－プロパ－２－エノイルオキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（０．４ｇ、４７９．４７μｍｏｌ、１当量）の混合物に、フェニルメタンアミン（５１３．７６ｍｇ、４．７９ｍｍｏｌ、５２２．６５μＬ、１０当量）に添加し、次いで脱気し、N_2で３回パージした。混合物を、N_2雰囲気下、７０℃で８時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１、３％　$NH_3.H_2O$）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ）

）－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ベンジルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．３ｇ、３１５．４８μｍｏｌ、収率６５．８０％、純度９９％）を黄色の油として得た。

【０５６０】

ステップ２：

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ベンジルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．３ｇ、３１８．６７μｍｏｌ、１当量）の溶液を、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（０．３ｇ、純度１０％、１当量）の溶液にN_2下で加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物を、H_2（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（３－アミノプロパノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．２ｇ、２３０．２４μｍｏｌ、収率７２．２５％）を白色固体として得た。

【０５６１】

ステップ３：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸（１９．７５ｍｇ、１７６．２０μｍｏｌ、１．５当量）、ＥＤＣＩ（４５．０４ｍｇ、２３４．９４μｍｏｌ、２当量）、ＤＭＡＰ（１４．３５ｍｇ、１１７．４７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－（３－アミノプロパノイルオキシ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．１ｇ、１１７．４７μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１、３％　NH_3・H_2O）および分取ＴＬＣ（SiO_2、ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１、１％　NH_3・H_2O）により精製して、無色の油として、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（１Ｈ－イミダゾール－２－カルボニルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．０２１ｇ、２６．４５μｍｏｌ、収率２２．５１％、純度１００％）を得た。

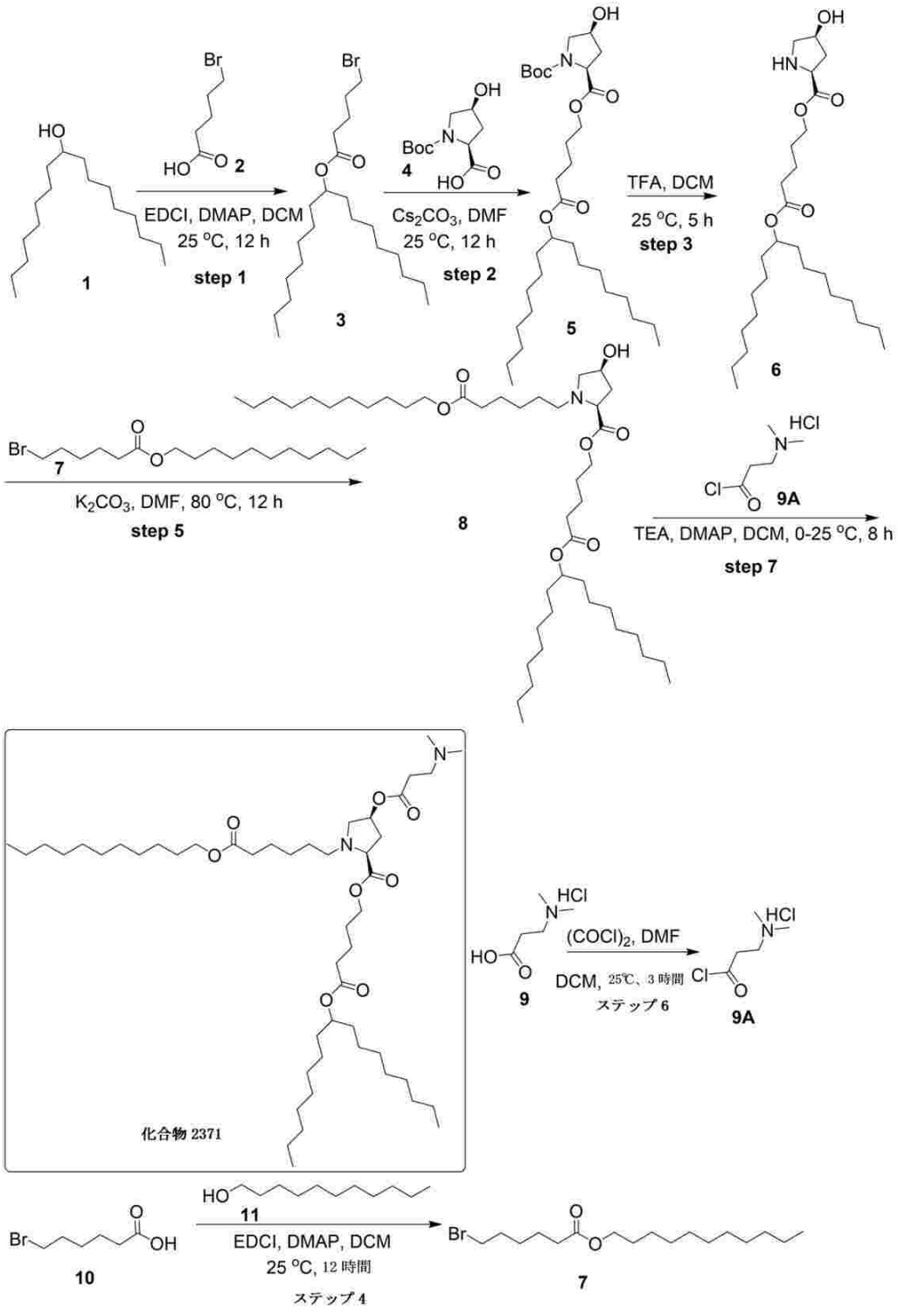
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．６７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，２Ｈ），５．２１－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．６６（ｍ，１１Ｈ），１．６１－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９４５．７@１２．３６９分。

【０５６２】

８．３１．化合物２３７１の合成

【化２２７】



ステップ１：

ＤＣＭ（７０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（１０ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモペンタン酸（７．０６ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（９５２．７２ｍｇ、７．８０ｍｍｏｌ、０．２当量）、ＥＤＣＩ（７．４７ｇ、３８．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。合わせた有機相を２００ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）の水および４００ｍＬ（２００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル５－ブロモ

ペンタノエート（２５ｇ、５９．６０ｍｍｏｌ、収率７６．４２％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．５１（ｍ，２４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。
【０５６３】
ステップ２：
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（２ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、１当量）、（２Ｓ，４Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（１．３２ｇ、５．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３．４２ｇ、１０．４９ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、溶媒を１２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）の水および２００ｍＬ（１００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～８／１、３％　ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、収率５４．０８％、純度９８％）を黄色の油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８１－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．４１（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．３３（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．５１（ｍ，１３Ｈ），１．２５－１．３１（ｍ，２４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）
【０５６４】
ステップ３：
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．５０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（５．００ｇ、４３．８５ｍｍｏｌ、３．２５ｍＬ、１６．６６当量）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。粗反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、収率７７．６４％、純度９６％）を黄色の油として精製することなく得た。
【０５６５】
ステップ４：
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－ブロモヘキサン酸（２２．６４ｇ、１１６．０７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＭＡＰ（２．８４ｇ、２３．２１ｍｍｏｌ、０．２当量）、ウンデカン－１－オール（２０ｇ、１１６．０７ｍｍｏｌ、１当量）、ＥＤＣＩ（２２．２５ｇ、１１６．０７ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２００ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～４０／１）により精製して、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（３６ｇ、１０３．０５ｍｍｏｌ、収率８８．７８％）を黄色の油として得た。
【０５６６】
ステップ５：
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－

５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１．００ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１当量）、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（８９２．５２ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（８８２．７４ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。合わせた有機相を１２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、３６０ｍＬ（１２０ｍＬ×３）の水および２４０ｍＬ（１２０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１、３％　$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．５ｇ、６６３．８４μｍｏｌ、収率３１．１８％、純度９８％）を黄色の油として得た。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）、４．８４－４．８８（ｍ，１Ｈ）、４．２３－４．３５（ｍ，１Ｈ）、４．０９－４．２１（ｍ，２Ｈ）、４．０６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．２１－３．３３（ｍ，２Ｈ）、３．０５－３．１５（ｍ，１Ｈ）、２．４４－２．７５（ｍ，３Ｈ）、２．２５－２．４３（ｍ，５Ｈ）、１．８３－２．０１（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．６３（ｍ，６Ｈ）、１．４２－１．５５（ｍ，６Ｈ）、１．０６－１．４１（ｍ，４４Ｈ）、０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５６７】

ステップ６：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（０．３ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、二塩化オキサリル（１．２４ｇ、９．７７ｍｍｏｌ、８５４．８２μＬ、５当量）、４Ａ分子篩（０．５ｇ）の溶液に、二滴のＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（０．３ｇ、１．７４ｍｍｏｌ、収率８９．２８％、ＨＣｌ）を黄色の固体として精製することなく得た。

【０５６８】

ステップ７：

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．３ｇ、４０６．４３μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３７０．１４ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ、５０９．１３μＬ、９当量）、ＤＭＡＰ（４．９７ｍｇ、４０．６４μｍｏｌ、０．１当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２７９．７１ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、４当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。合わせた有機相を６０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）の水および６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～３／１、３％　$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．０２５ｇ、２９．８６μｍｏｌ、収率３３．３３％、純度１００％）を黄色の油として得た。

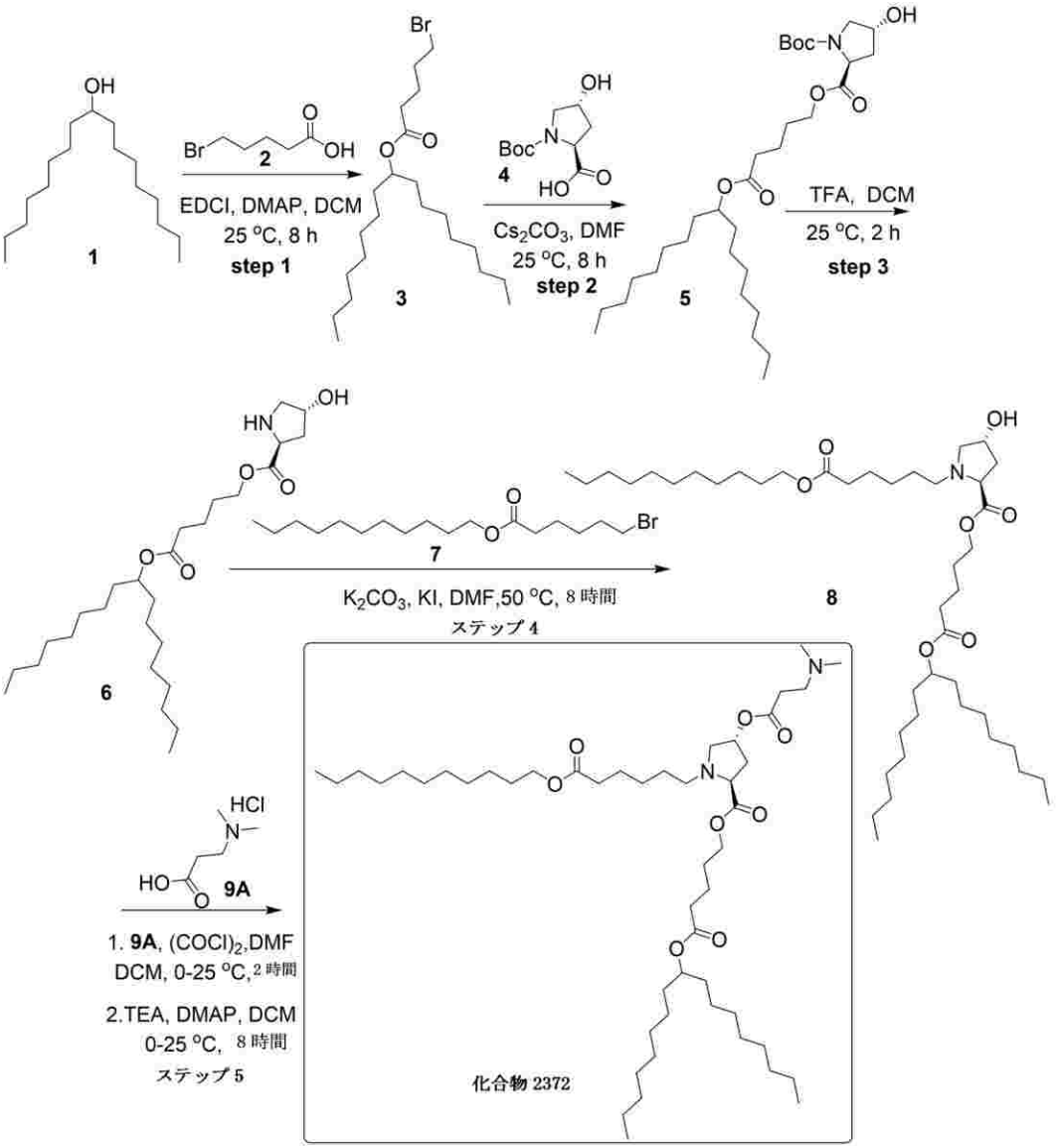
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．１３－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．８４（ｍ，７Ｈ），２．２５－２．３７（ｍ，１０Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６３（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．１６－１．４３（ｍ，４６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭ

Ｓ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：８３７．６＠９．１９６分。

【０５６９】

８．３２．化合物２３７２の合成

【化２２８】



ステップ１：

ＤＣＭ（６００ｍＬ）中の５－ブロモペンタン酸（３９．０３ｇ、２１５．６２ｍｍｏｌ、１．５８当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３９．２４ｇ、２０４．７１ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＭＡＰ（５．００ｇ、４０．９４ｍｍｏｌ、０．３当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、ヘプタデカン－９－オール（３５ｇ、１３６．４７ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で加えた。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で２５℃で７．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで４００ｍＬのH_2Oで希釈し、１５００ｍＬのＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を４００ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、化合物１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（５０ｇ、１１９．２０ｍｍｏｌ、収率８７．３４％）を無色の油として得た。

【０５７０】

ステップ２：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（１０．８８ｇ

、２５．９５ｍｍｏｌ、１．２当量）、Cs_2CO_3（１５．５０ｇ、４７．５７ｍｍｏｌ、２．２当量）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（５．００ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～０／１、３％　$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（９．８ｇ、１７．２０μｍｏｌ、収率７９．５４％）を無色の油として得た。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２５－１．３２（ｍ，２４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５７１】

ステップ３：

ＴＦＡ（３０．８０ｇ、２７０．１２ｍｍｏｌ、２０．００ｍＬ、１５．７１当量）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（９．８０ｇ、１７．２０ｍｍｏｌ、１当量）とＤＣＭ（４０ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下で２５℃で２時間撹拌した。粗生成物を減圧下で濃縮して残渣を得た。次いで残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で溶解させ、有機層を９０ｍＬの飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×３）および３００ｍＬのブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（６．８ｇ、１４．４８ｍｍｏｌ、収率８４．１８％）を無色の油として得た。

【０５７２】

ステップ４：

［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（６．８ｇ、１４．４８ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＦ（１００ｍＬ）中に溶解させ、ＫＩ（１．２０ｇ、７．２４ｍｍｏｌ、０．５当量）およびK_2CO_3（６．００ｇ、４３．４３ｍｍｏｌ、３当量）を混合物に添加し、ウンデシル６－ブロモヘキサノエート（５．５６ｇ、１５．９３ｍｍｏｌ、１．１当量）を反応混合物に添加した。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を２００ｍＬのH_2Oで希釈し、２７０ｍＬ（９０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、合わせた有機層を９０ｍＬのブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～０／１、３％　$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、化合物［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、収率９．３６％、－純度）を無色の油として得た。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．０１－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．３４（ｍ，５Ｈ），１．７１－１．８３（ｍ，１６Ｈ），１．１５－１．３２（ｍ，４２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝

６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

【０５７３】

ステップ５：

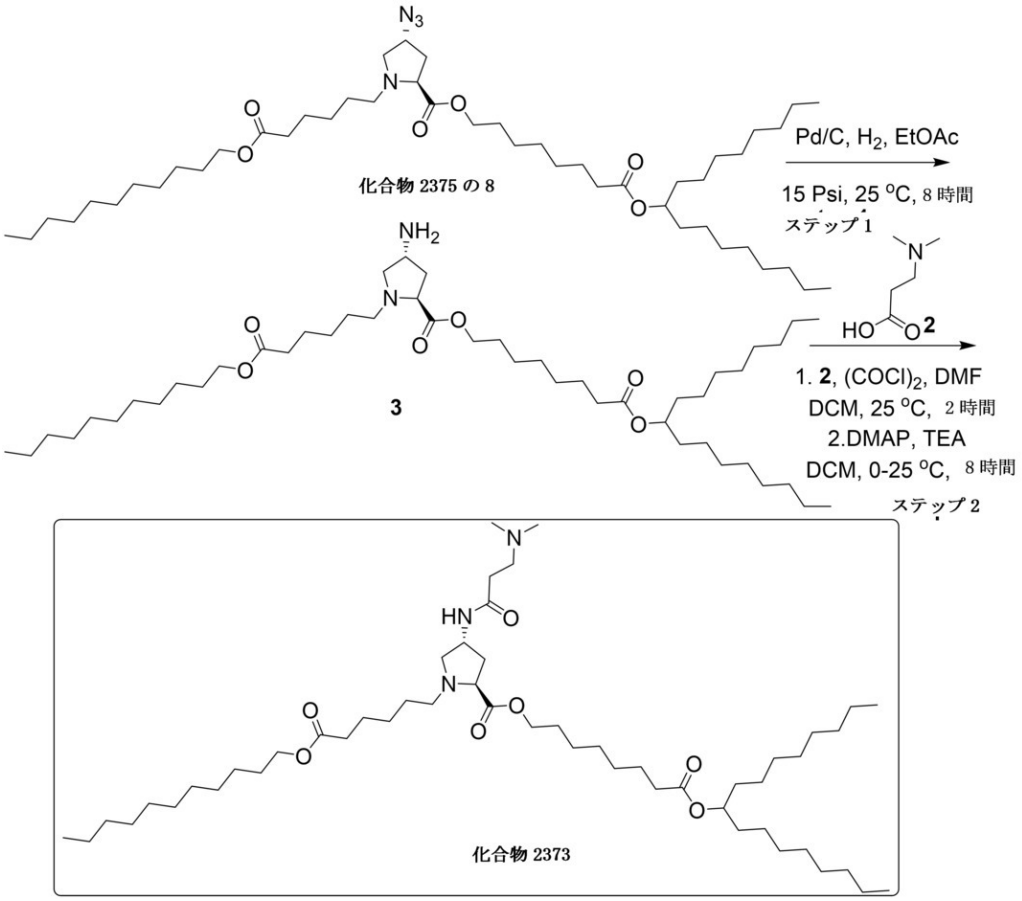
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（５５０ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の混合物に、$(COCl)_2$（２．２７ｇ、１７．９０ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、５当量）およびＤＭＦ（１３．０９ｍｇ、１７９．０３μｍｏｌ、１３．７７μＬ、０．０５当量）を、N_2雰囲気下で、０℃で滴加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、N_2雰囲気下で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５８３ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ、収率９４．６４％、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。粗油残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で溶解させ、次いで、混合物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６７７．３９μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（４７９．８１ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ、６５９．９９μＬ、７当量）およびＤＭＡＰ（４１．３８ｍｇ、３３８．６９μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に０℃で添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。粗反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、３％　NH_3・H_2O）により精製して、化合物［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（９８ｍｇ、１１７．０５μｍｏｌ、収率１７．２８％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．２６－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１４（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．９０（ｍ，１７Ｈ），１．７０－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．４０（ｍ，４４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８３７．６@９．２２７分。

【０５７４】

８．３３．化合物２３７３の合成

【化２２９】



ステップ１：
ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（０．５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、純度１０％、１当量）の溶液に、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．９ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を、１５ＰｓｉのＨ$_2$下、２５℃で８時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．７ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

【０５７５】

ステップ２：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（４３０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（１．４２ｇ、１１．２０ｍｍｏｌ、９８０．２０μＬ、４当量）およびＤＭＦ（２０．４６ｍｇ、２７９．９４μｍｏｌ、２１．５４μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（２．４ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６４１．６６μｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（３２４．６５ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、４４６．５６μＬ、５当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（３９．２０ｍｇ、３２０．８３μｍｏｌ、０．５当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４７３．０８ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、４．２９当量、ＨＣｌ）をＮ$_2$下、０℃で加え、次いで混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）に添加し、Ｅ

ｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）および分取ＴＬＣ（SiO_2、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝５：１、３％　$NH_3.H_2O$を添加した）により精製して、黄色の油として、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルアミノ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２０ｍｇ、５４．６５μｍｏｌ、収率８．５２％、純度９７．５）を得た。

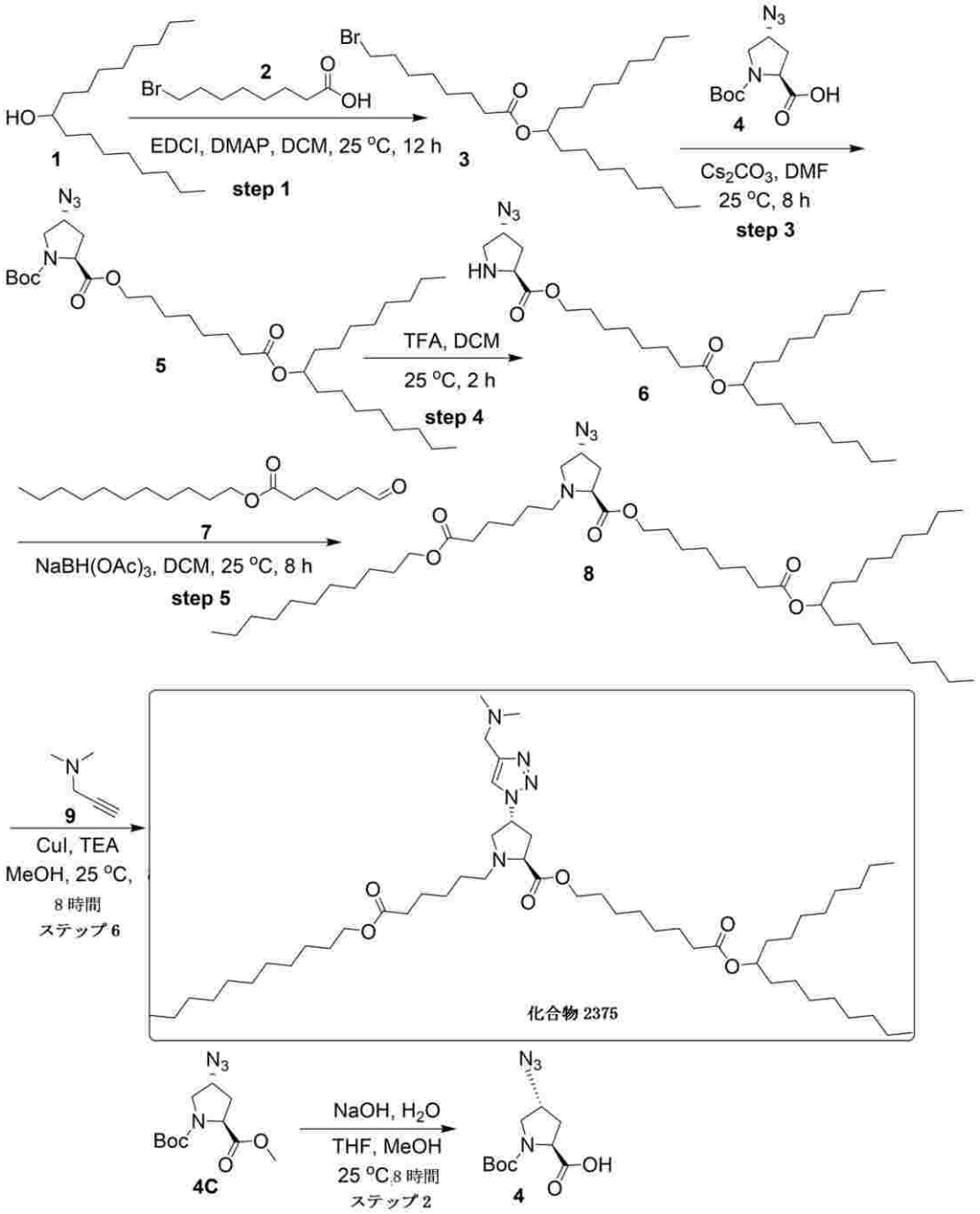
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），８．３２－８．４１（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．４５（ｍ，１５Ｈ），１．９１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．６８（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７８．８＠１０．１７５分。

【０５７６】

８．３４．化合物２３７５の合成

【化２３０】



ステップ１：

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（３６．００ｇ、１６１．３６ｍｍｏｌ、２．２５当量）、ＥＤＣｌ（２７．５０ｇ、１４３．４３ｍｍｏｌ、２当量）、ＤＭＡＰ（３．５０ｇ、２８．６９ｍｍｏｌ、０．４当量）の混合物に、ヘプタデカン－９－オール（１８．３９ｇ、７１．７１ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を２００ｍＬのH_2Oで希釈し、２００ｍＬ（１００ｍＬ×２）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）により精製して、無色の油として１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（３２．４ｇ、７０．２０ｍｍｏｌ、収率９７．８８％）を得た。

【０５７７】

ステップ２：

ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチ

ル（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、７．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（７．３９ｇ、４１０．４８ｍｍｏｌ、７．３９ｍＬ、５５．４７当量）中のＮａＯＨ（１．７８ｇ、４４．４０ｍｍｏｌ、６当量）の溶液を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物を、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝３に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ飽和ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジド－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピロリジン－２－カルボン酸（１．９ｇ、粗製）を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【０５７８】

ステップ３：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジド－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピロリジン－２－カルボン酸（１．９ｇ、７．４１ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（４．１１ｇ、８．９０ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（５．３１ｇ、１６．３１ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４ｇ、６．２８ｍｍｏｌ、収率８４．７１％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．２５（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．４５（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，１３Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，３０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５７９】

ステップ４：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（３０．８０ｇ、２７０．１２ｍｍｏｌ、２０．００ｍＬ、８６．０２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジドピロリジン－２－カルボキシレート（１．７ｇ、粗製）を得た。

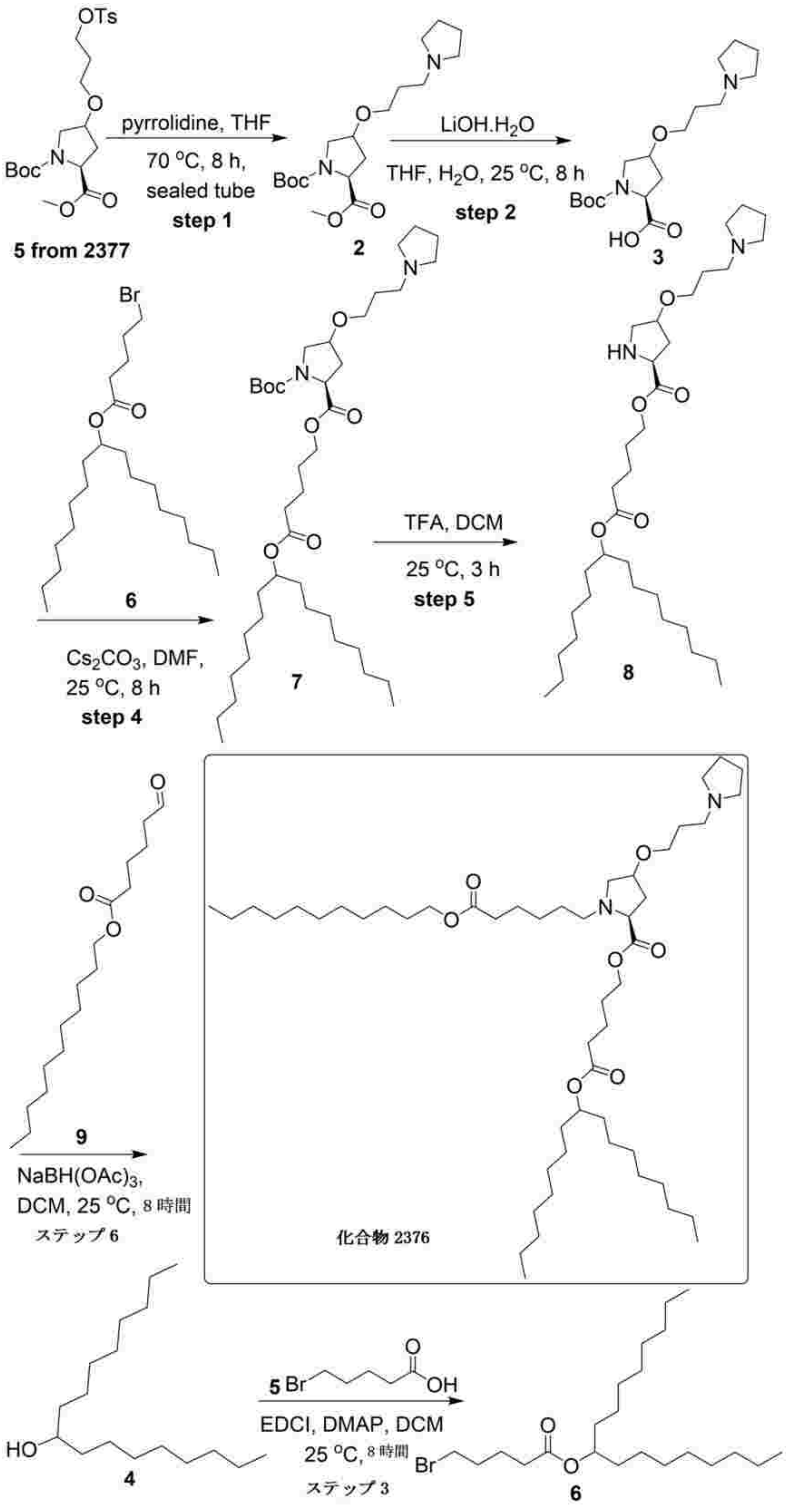
【０５８０】

ステップ５：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジドピロリジン－２－カルボキシレート（１．７ｇ、３．１７ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－オキソヘキサノエート（１．０８ｇ、３．８０ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．０１ｇ、９．５０ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ）

）－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（２ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、収率７８．４３％、－純度）を黄色の油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），４．８５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．２５（ｍ，５Ｈ），３．４５－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．４０（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．７５（ｍ，１６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４９Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，９Ｈ）。
【０５８１】
ステップ６：
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、１８６．２８μｍｏｌ、１当量）、ＣｕＩ（３．５５ｍｇ、１８．６３μｍｏｌ、０．１当量）およびＴＥＡ（１．８８ｍｇ、１８．６３μｍｏｌ、２．５９μＬ、０．１当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロプ－２－イン－１－アミン（１８．５８ｍｇ、２２３．５４μｍｏｌ、２３．７０μＬ、１．２当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物を$H_{2}O$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_{2}、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝１０／１、３％　NH_{3}．$H_{2}O$を添加した）により精製し、カラムクロマトグラフィー（SiO_{2}、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、黄色の油として、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｒ）－４－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］トリアゾール－１－イル］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１６８．８５μｍｏｌ、収率９０．６４％、純度９９％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$），７．６２（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．６２（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．６５（ｍ，１０Ｈ），１．５９－１．６８（ｍ，８Ｈ），１．４７－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：８８８．４@１３．９７４分。
【０５８２】
８．３５．化合物２３７６の合成

【化２３１】



ステップ１：
ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６ｇ、１３．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ピロリジン（９３２．６５ｍｇ、１３．１１ｍｍｏｌ、１．０９ｍＬ、１当量）を加えた。混合物を管に封入し、７０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、０．５％ $NH_3.H_2O$を添

加した）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－　４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．１ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、収率４４．９３％）を黄色の油として得た。

【０５８３】

ステップ２：

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－１，２　ジカルボキシレート（２．１ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（４９４．４４ｍｇ、１１．７８ｍｍｏｌ、２当量）およびH_2O（１０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。水層を減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－２－カルボン酸（２ｇ、粗製、Li^+塩）を黄色の油として得た。

【０５８４】

ステップ３：

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－オール（５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５．６１ｇ、２９．２４ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＭＡＰ（７１４．５３ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ、０．３当量）および５－ブロモペンタン酸（５．５８ｇ、３０．８０ｍｍｏｌ、１．５８当量）を添加した。混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製して、１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（１２ｇ、２８．６１ｍｍｏｌ、収率７３．３７％）を黄色の油として得た。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．４５（ｍ，２４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）

【０５８５】

ステップ４：

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－２－カルボン酸（２ｇ、５．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（４．１９ｇ、１２．８５ｍｍｏｌ、２．２当量）および１－オクチルノニル５－ブロモペンタノエート（２．９４ｇ、７．０１ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、クロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、０．５％NH_3．H_2Oを添加した）によって精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．８ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、収率４５．２６％）を黄色の油として得た。

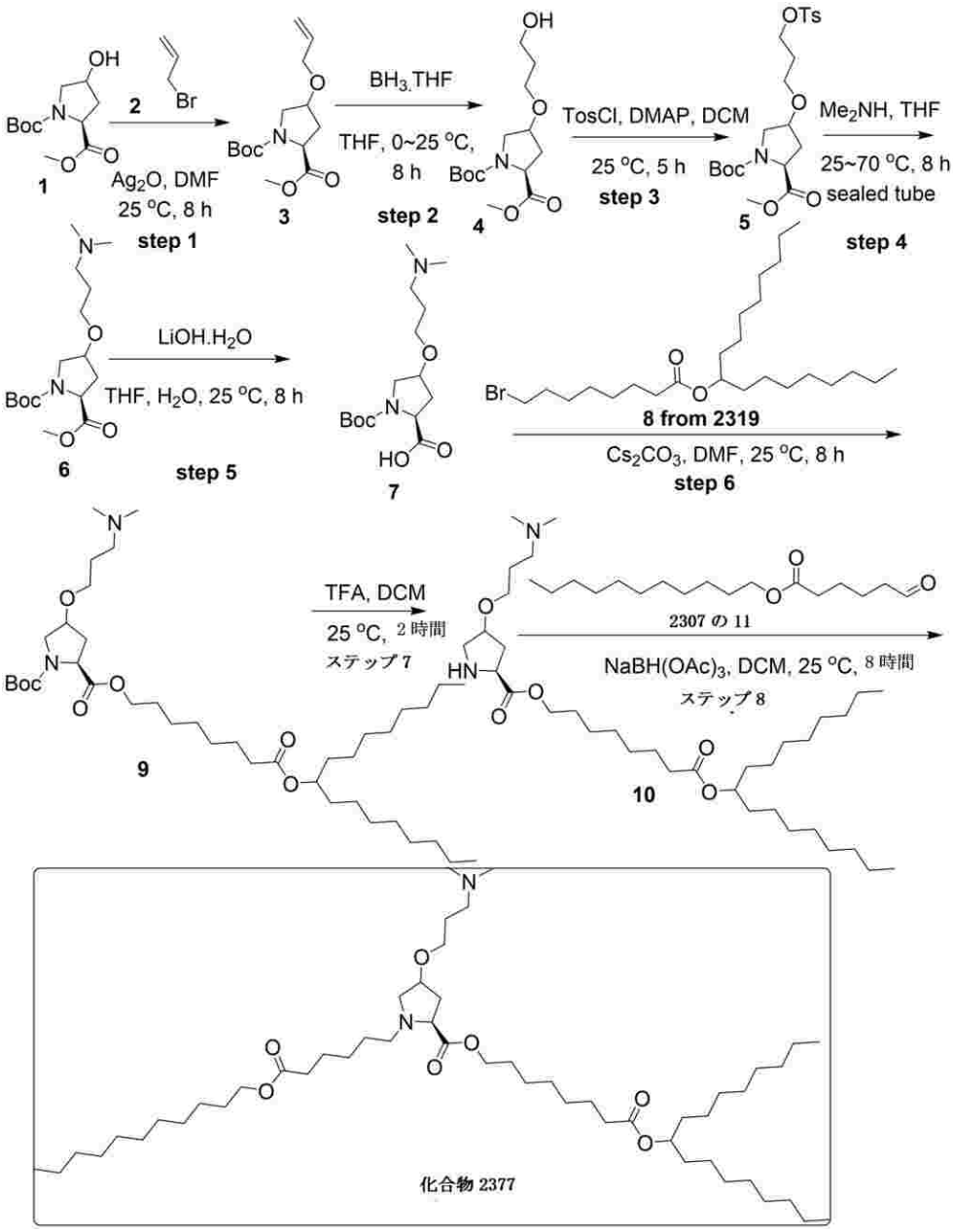
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．３３（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．６７（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．６１（ｍ，８Ｈ），１．９９－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．８０（ｍ，１４Ｈ），１．４２－１．５１（ｍ，１３Ｈ），１．２６－１．４１（ｍ，２５Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５８６】

ステップ５：
ＤＣＭ（１６ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．８ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（８ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで飽和$NaHCO_3$でｐＨを８に調整し、９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／１）により精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、収率９７．７０％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．９０－４．１７（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２２（ｍ，７Ｈ），２．８５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３３（ｍ，６Ｈ），１．９９－２．０７（ｍ，８Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．３１（ｍ，２５Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５８７】
ステップ６：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、８６０．７６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ウンデシル６－オキソヘキサノエート（２９３．８０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．２当量）および$NaBH(OAc)_3$（５４７．２９ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１、０．５％$NH_3.H_2O$を添加した）により精製して、［５－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－５－オキソ－ペンチル］（２Ｓ）－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）－４－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、２３５．４８μｍｏｌ、収率２７．３６％）を黄色の油として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８５－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．９９－４．１４（ｍ，５Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．５４（ｍ，１５Ｈ），１．９８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８１（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６１－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．３４（ｍ，４１Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）。
ＬＣＭＳ（ＣＡＤ）：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８４７．２@８．６５３分。
８．３６．化合物２３７７の合成

【化２３２】



ステップ１：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、４０．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$Ａｇ_2Ｏ$（１４．１７ｇ、６１．１６ｍｍｏｌ、１．５当量）、３－ブロモプロプ－１－エン（８．８８ｇ、７３．３９ｍｍｏｌ、１．８当量）を暗所で添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－アリルオキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６ｇ、２１．０３ｍｍｏｌ、収率５１．５８％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），５．７８－５．９９（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．３０（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．８７－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．６７（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．５１（ｍ，９Ｈ）。

【０５８８】
ステップ２：
ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－アリルオキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０ｇ、３５．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、BH_3．ＴＨＦ（１Ｍ、１２．６２ｍＬ、０．３６当量）の溶液をN_2雰囲気中、０℃で添加した。反応液体を２５℃に加温し、８時間攪拌した。混合物を０℃に冷却し、次いで飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）をN_2雰囲気下で混合物に添加した。混合物を１０分間攪拌し、次いで、３００ｍＬのＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１、３％　NH_3・H_2O）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１２ｇ、３９．５６ｍｍｏｌ、収率２８．２２％、純度１００％）を黄色の油として得た。
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．２８－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．３３－４．０９（ｍ，１０Ｈ），２．１５－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．５１（ｍ，９Ｈ）。
【０５８９】
ステップ３：
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１２ｇ、３９．５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（９．６７ｇ、７９．１２ｍｍｏｌ、２当量）およびＴｏｓＣｌ（１１．３１ｇ、５９．３４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で５時間攪拌した。合わせた有機相を２００ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）の水および４００ｍＬ（２００ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（７．２ｇ、１５．７４ｍｍｏｌ、収率３９．７８％）を黄色の油として得た。
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），７．６５－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．３５（ｍ，２Ｈ），３．７６－４．３９（ｍ，４Ｈ），３．５８－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．４５（ｍ，９Ｈ）。
【０５９０】
ステップ４：
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４ｇ、８．７４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－メチルメタンアミン（２Ｍ、２６．６７ｍＬ、６．１０当量、ＴＨＦ）を２５℃で加えた。得られた混合物を７０℃で８時間攪拌した。合わせた有機相を６０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、１８０ｍＬの飽和$NaHCO_3$水溶液（６０ｍＬ×３）および１２０ｍＬの飽和ブライン（６０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１、３％　NH_3・H_2O）により精製して、化合物Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、６．０５ｍｍｏｌ、収率６９．２４％）を無色の油として得た。
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．２５－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．６５（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．３５（ｍ，９Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．５

８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．５１（ｍ，９Ｈ）。

【０５９１】

ステップ５：

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、６．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（５ｍＬ）中のＬｉＯＨ．H_2O（２８９．９１ｍｇ、１２．１１ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。粗生成物を水（２０ｍＬ）で希釈し、水相を凍結乾燥させて、（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、４．７４ｍｍｏｌ、収率７８．３２％、Li^+塩）を白色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）、３．８８－４．８５（ｍ，２Ｈ）、３．２０－３．６５（ｍ，４Ｈ）、２．２５－２．５２（ｍ，１０Ｈ）、１．６５－１．８７（ｍ，２Ｈ）、１．３６－１．５５（ｍ，９Ｈ）。

【０５９２】

ステップ６：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－２－カルボン酸（０．８５ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（１．４９ｇ、３．２２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Cs_2CO_3（１．９３ｇ、５．９１ｍｍｏｌ、２．２当量）の混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。合わせた有機相を２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）の水および４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／NH_3・H_2O＝１０／１／０～１／１／０．１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（０．８ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、収率４２．７２％、純度１００％）を無色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８１－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．４４（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．７３（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．４１（ｍ，１１Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７９（ｍ，７Ｈ），１．３９－１．５３（ｍ，１３Ｈ），１．２４－１．３５（ｍ，２９Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５９３】

ステップ７：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（８００．００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２３．０３ｇ、２０１．９３ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、１７５．９４当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－２－カルボキシレート（０．７５ｇ、粗製）を得た。

【０５９４】

ステップ８：

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］ピロリジン－２－カルボキシレート（０．２ｇ、３３５．０５μｍｏｌ、１当量）、ウンデシル６－

オキソヘキサノエート（１４２．９５ｍｇ、５０２．５８μｍｏｌ、１．５当量）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２１３．０３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で加えた。得られた混合物を２５℃で７．５時間撹拌した。合わせた有機相を６０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）の水および１２０ｍＬ（６０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル／NH_3．H_2O＝１０／１／１～１／１／０．５）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロポキシ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（０．１２ｇ、１３７．１５μｍｏｌ、収率４０．９３％、純度９８．９％）を黄色の油として得た。

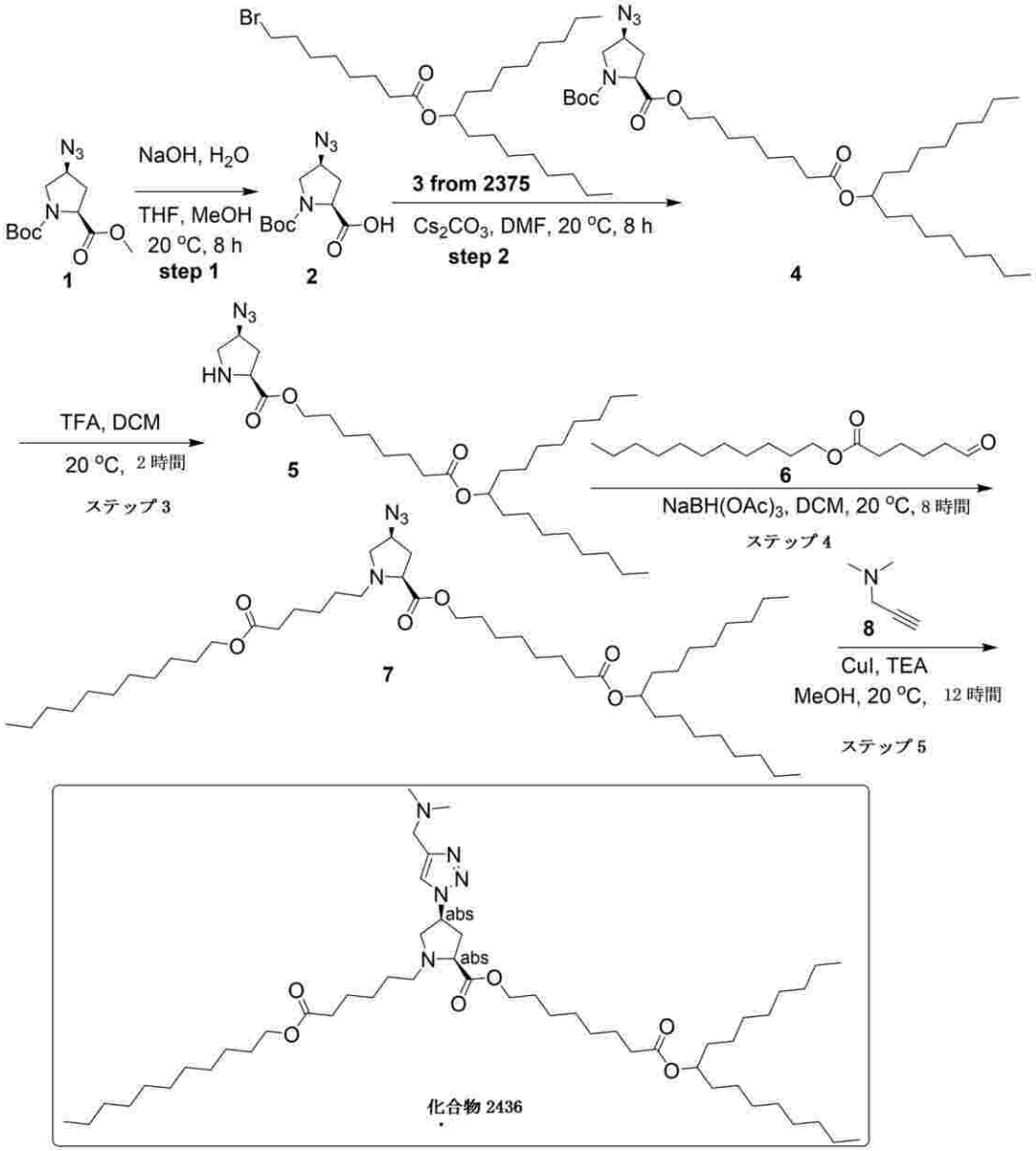
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８０－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．１６（ｍ，５Ｈ），３．０５－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．４５（ｍ，１４Ｈ），２．０６－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．６４（ｍ，６Ｈ），１．４２－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．１１－１．４１（ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，９Ｈ）。

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６５．８@１０．１２０分。

【０５９５】

８．３７．化合物２４３６の合成

【化２３３】



化合物 2436

ステップ１：
ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２．００ｇ、７．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（７．３９ｇ、４１０．４８ｍｍｏｌ、７．３９ｍＬ、５５．４７当量）中のＮａＯＨ（１．７８ｇ、４４．４０ｍｍｏｌ、６当量）の溶液を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物を、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝３に調整し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ飽和ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピロリジン－２－カルボン酸（１．９ｇ、粗製）を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【０５９６】

ステップ２：
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－ピロリジン－２－カルボン酸（１．９ｇ、７．４１ｍｍｏｌ、１当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（４．１１ｇ、８．９０ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Cs_2CO_3（５．３１ｇ、１６．３１ｍｍｏｌ、２．２当量）を添加した

。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４ｇ、６．２８ｍｍｏｌ、収率８４．７１％）を黄色の油として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８４－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．３０（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．６０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．５１（ｍ，９Ｈ），１．１５－１．３７（ｍ，２８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０５９７】

ステップ３：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１５．３５ｇ、１３４．６３ｍｍｏｌ、１０ｍＬ、４２．８７当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－２－カルボキシレート（１．２ｇ、粗製）を得た。

【０５９８】

ステップ４：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－２－カルボキシレート（１．２ｇ、２．２４ｍｍｏｌ、１当量）およびウンデシル６－オキソヘキサノエート（７６３．０３ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１．４２ｇ、６．７１ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、収率８３．３３％）を黄色の油として得た。

【０５９９】

ステップ５：

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６２０．９５μｍｏｌ、１当量）、ＣｕＩ（１１．８３ｍｇ、６２．０９μｍｏｌ、０．１当量）およびＴＥＡ（６．２８ｍｇ、６２．０９μｍｏｌ、８．６４μＬ、０．１当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロプ－２－イン－１－アミン（６１．９４ｍｇ、７４５．１４μｍｏｌ、７９．０１μＬ、１．２当量）を加えた。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１

～０／１、５％　ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏを添加した）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］トリアゾール－１－イル］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、１６８．８５μｍｏｌ、収率２７．１９％）を黄色の油として得た。

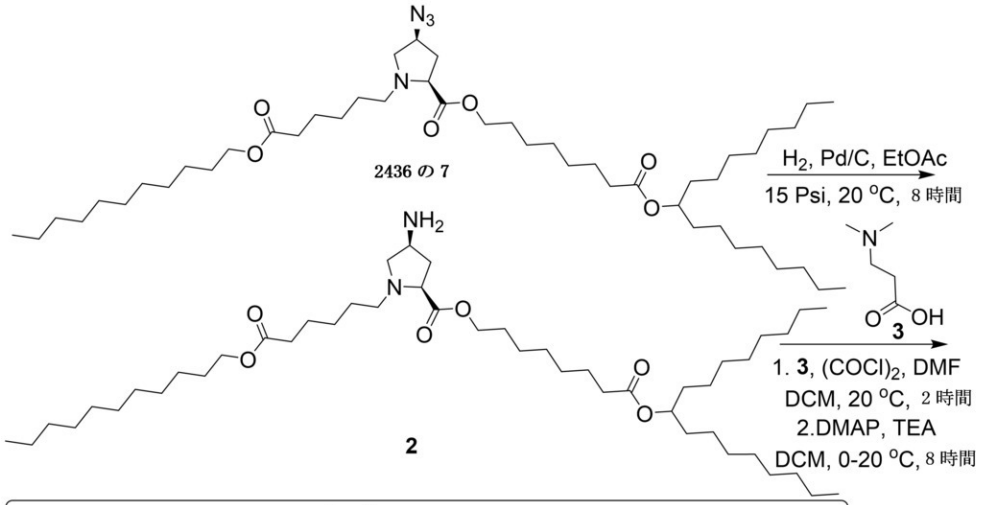
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），８．１２（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．３５（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．２０（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），３．２３－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，１０Ｈ），２．１０－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．６４（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．４０（ｍ，４８Ｈ），０．８６－０．９１（ｍ，９Ｈ）。

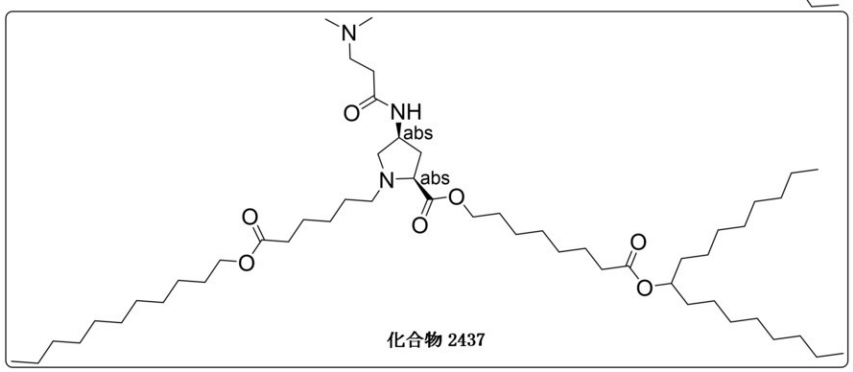
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８８８．７＠１０．０６７分。

【０６００】

８．３８．化合物２４３７の合成

【化２３４】





ステップ１：

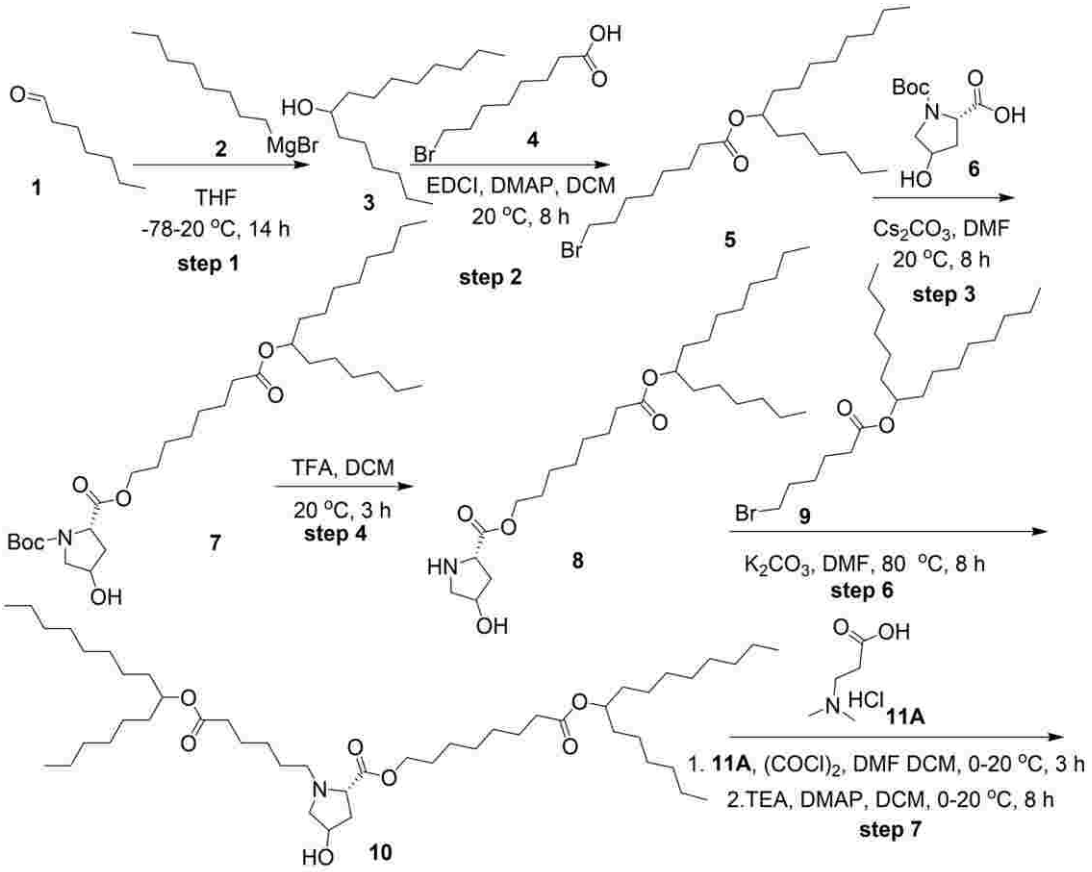
ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（６６０．８１ｍｇ、６２０．９５μｍｏｌ、純度１０％、１当量）の溶液に、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジド－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、６２０．９５μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（６６０．８１ｍｇ、６２０．９５μｍｏｌ、純度１０％、１当量）を添加した。混合物を、１５ＰｓｉのＨ$_2$下、２０℃で８時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

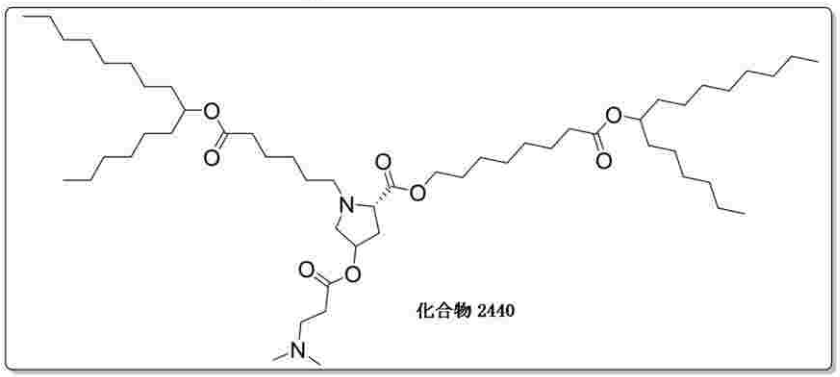
【０６０１】

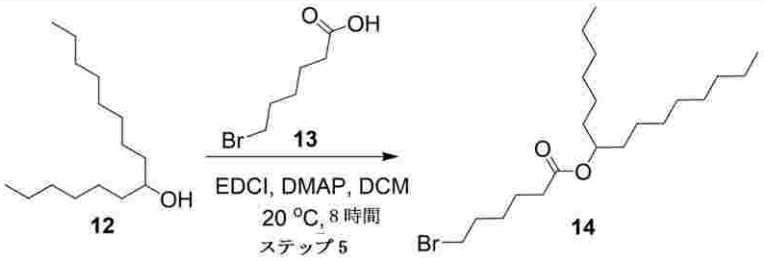
ステップ２：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（９９１．６０ｍｇ、７．８１ｍｍｏｌ、６８３．８６μＬ、４当量）およびＤＭＦ（１４．２７ｍｇ、１９５．３０μｍｏｌ、１５．０３μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（１．６ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、４４９．１６μｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（２２７．２６ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、３１２．５９μＬ、５当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（２７．４４ｍｇ、２２４．５８μｍｏｌ、０．５当量）および３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（３３１．１５ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、４．２９当量、ＨＣｌ）を Ｎ$_2$下、０℃で加え、次いで混合物を２０℃で８時間攪拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）に添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１、５％ＮＨ$_3$．ＴＨＦを添加した）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［Ｈ$_2$Ｏ（０．０４％ＨＣｌ）～ＴＨＦ：ＡＣＮ＝１：３］、勾配：１０．０分にわたって３０％～７０％Ｂ）によって精製した。溶液を凍結乾燥により濃縮して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルアミノ］－１－（６－オキソ－６－ウンデコキシ－ヘキシル）ピロリジン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２２７．７０μｍｏｌ、収率５０．６９％、純度９６％、ＨＣｌ塩）を黄色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），１１．２６－１１．５２（ｍ，２Ｈ），９．６７（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），２．９７－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．７５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，１Ｈ），１．５８－１．７２（ｍ，８Ｈ），１．４０－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．３８（ｍ，４８Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８７８．８@１０．３９０分。

【０６０２】
８．３９．化合物２４４０の合成

【化２３５】







ステップ１：

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のヘプタナール（１０ｇ、８７．５８ｍｍｏｌ、１２．２２ｍＬ、１当量）の溶液に、ブロモ（オクチル）マグネシウム（２Ｍ、４８．１７ｍＬ、１．１当量）を－７８℃で添加した。次いで、混合物を－７８℃で２時間撹拌した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、１５００ｍＬの飽和NH_4Clの添加によって希釈し、次いで１５００ｍＬのＰＥ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０）により精製して、化合物ペンタデカン７－オール（８０ｇ、３５０．２４ｍｍｏｌ、収率３９．９９％）を白色の固

体として得た。
【０６０３】
ステップ２：
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のペンタデカン－７－オール（５ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）および８－ブロモオクタン酸（５．１３ｇ、２２．９８ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５．０４ｇ、２６．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＭＡＰ（１．３４ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を１００ｍＬの水で希釈し、１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０）により精製して、無色の油として１－ヘキシルノニル８－ブロモオクタノエート（７．５ｇ、１７．３０ｍｍｏｌ、収率７９．０３％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．３１（ｍ，２４Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。
【０６０４】
ステップ３：
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－ヘキシルノニル８－ブロモオクタノエート（７．５ｇ、１７．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）および（２Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（３．３３ｇ、１４．４２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１０．３３ｇ、３１．７２ｍｍｏｌ、２．２当量）を順に添加した。次いで、混合物を２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を１５０ｍＬのH_2Oで希釈し、１５０ｍＬのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１４０ｍＬ（７０ｍＬ×２）のブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～３／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ、収率７１．２８％）を黄色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$），４．８５－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．３７（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．５０（ｍ，１３Ｈ），１．２５－１．３５（ｍ，２８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。
【０６０５】
ステップ４：
ＤＣＭ（２７ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３．５ｇ、５．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１３．８２ｇ、１２１．１６ｍｍｏｌ、９ｍＬ、２０．２１当量）を添加した。混合物を２０℃で３時間攪拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に調整し、１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１０／１～２／１）により精製して、［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、収率４３．３３％）を黄色の油として得た。

【０６０６】
ステップ５：
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の６－ブロモヘキサン酸（４．２７ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＥＤＣＩ（４．２０ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）、ペンタデカン－７－オール（５ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＭＡＰ（５３４．８６ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、０．２当量）を２０℃で添加し、脱気し、N_2で３回パージした。混合物を、N_2雰囲気下、２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を１００ｍＬのH_2Oで希釈し、１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～４０／１）により精製して、無色の油として１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（８ｇ、１９．７３ｍｍｏｌ、収率９０．１４％）を得た。

【０６０７】
ステップ６：
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（１．３１ｇ、３．２２ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（１．１１ｇ、８．０６ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を８０℃で８時間攪拌した。反応混合物を５０ｍｌのH_2Oで希釈し、１２０ｍＬのＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（０．４ｇ、４９４．８９μｍｏｌ、収率１８．４１％、純度１００％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）、４．８６－４．９０（ｍ，２Ｈ）、４．２６－４．２８（ｍ，１Ｈ）、４．１３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．０５－３．２６（ｍ，３Ｈ）、２．２７－２．６４（ｍ，８Ｈ）、１．８３－１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．６１－１．６７（ｍ，８Ｈ）、１．５０－１．５２（ｍ，６Ｈ）、１．２７－１．４５（ｍ，５０Ｈ）、０．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０６０８】
ステップ７：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（０．６ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の混合物に、$(COCl)_2$（２．４８ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ、１．７１ｍＬ、５当量）、ＤＭＦ（２８．５５ｍｇ、３９０．６１μｍｏｌ、３０．０５μＬ、０．１当量）を０℃で添加した。混合物を、N_2雰囲気下で、２０℃で３時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（０．６ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（０．４ｇ、４９４．８９μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２５０．３９ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、３４４．４１μＬ、５当量）、ＤＭＡＰ（１２．０９ｍｇ、９８．９８μｍｏｌ、０．２当量）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（４２５．７３ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、５当量、ＨＣｌ）を０℃で加えた。混合物を２０℃で８時間攪拌した。反応混合物を２０ｍＬのH_2Oで希釈し、６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／０）、分取

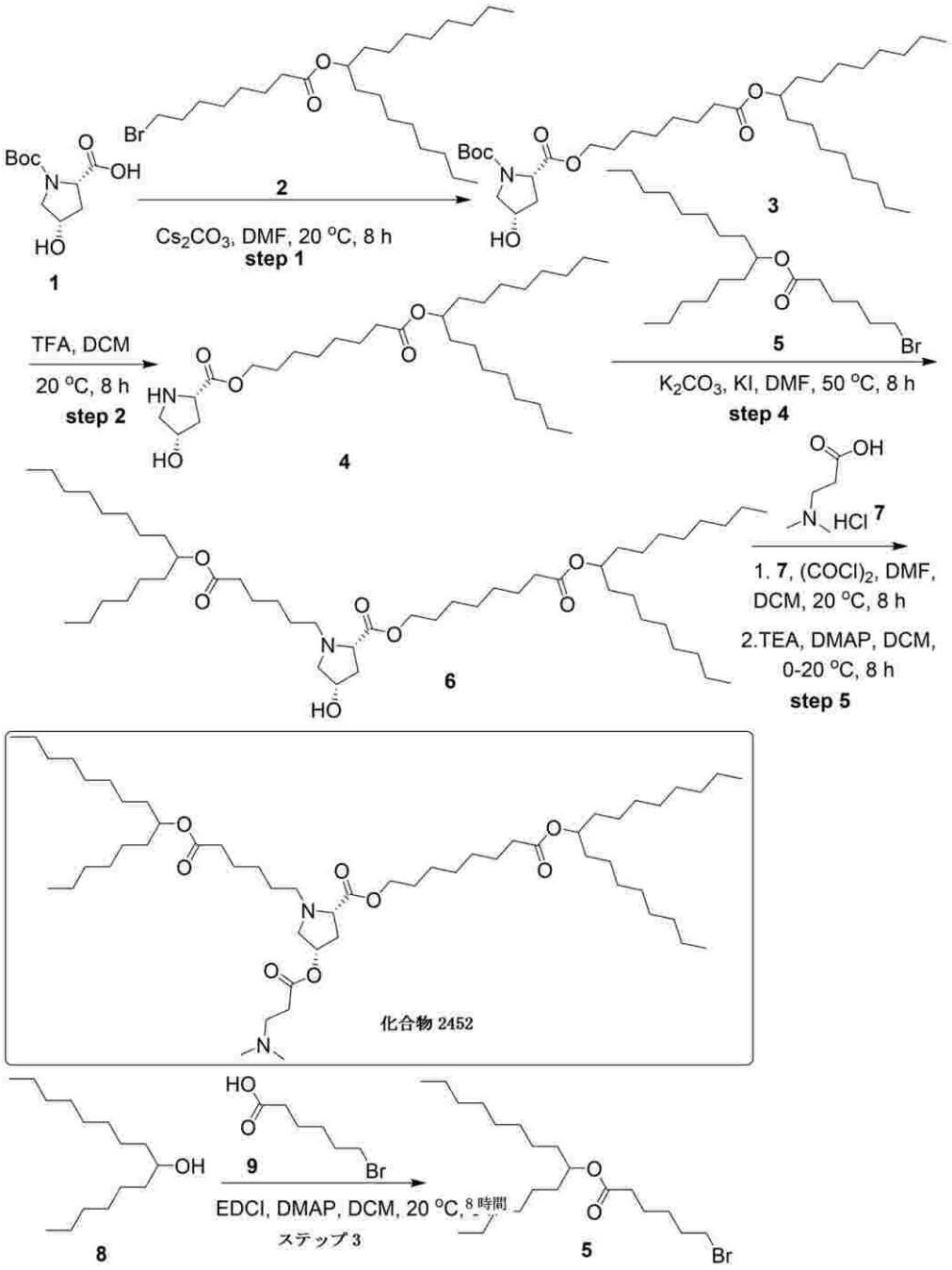
ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×１０μｍ、移動相：［H_2O（０．０４％ＨＣｌ）～ＴＨＦ：ＡＣＮ＝１：３］、勾配：１０．０分かけて３５％－７０％Ｂ）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　８０×４０ｍｍ×３μｍ、移動相：［H_2O（０．０４％ＨＣｌ）～ＴＨＦ：ＡＣＮ＝１：３］、勾配：１０．０分にわたって４５％～９０％Ｂ）により精製して、［８－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（１０８ｍｇ、１１２．３１μｍｏｌ、収率３８．１５％、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），１１．５３－１３．４６（ｍ，２Ｈ），５．３７－５．４２（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．５１（ｍ，４Ｈ），２．３１－３．５８（ｍ，１５Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．８７（ｍ，１４Ｈ），１．２６－１．３６（ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１２Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９０７．７@１０．１１４分。

【０６０９】

８．４０．化合物２４５２の合成

【化２３６】



ステップ１：

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２．２ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（４．６５ｇ、１４．２７ｍｍｏｌ、１．５当量）および１－オクチルノニル８－ブロモオクタノエート（５．２７ｇ、１１．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で２００ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２０ｇ、３２．６９ｍｍｏｌ、収率８５．８７％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８４－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．３６（ｍ，４Ｈ），３．５３－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．０６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．４９（ｍ，１４Ｈ），１．２５－１．３４（ｍ，３２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈ，６Ｈ）。

【０６１０】

ステップ２：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４ｇ、６．５４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１５ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨを８に調整し、２００ｍＬ（４０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（１６ｇ、３１．２６ｍｍｏｌ、収率９５．６４％）を無色の油として得た。

【０６１１】

ステップ３：

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の６－ブロモヘキサン酸（６．７５ｇ、３４．５９ｍｍｏｌ、１．５８当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（６．２９ｇ、３２．８４ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＤＭＡＰ（８０２．２８ｍｇ、６．５７ｍｍｏｌ、０．３当量）およびペンタデカン－７－オール（５ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で５０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチし、次いで９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、無色の油として１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（８．８８ｇ、粗製）を得た。

【０６１２】

ステップ４：

ＤＭＦ（９０ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（３．６ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２．９２ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１．１７ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）および１－ヘキシルノニル６－ブロモヘキサノエート（８．５６ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を５０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で５０ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加することによってクエンチし、次いで１５０ｍＬのＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～０／１）により精製して、［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（３ｇ、３．５７μｍｏｌ、収率５０．７７％、純度９９．５％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），４．８３－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２６（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．６７（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．３０（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．６６（ｍ，６Ｈ），１．５０－１．５１（ｍ，９Ｈ），１．２６－１．３５（ｍ，５２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈ，１２Ｈ）。

【０６１３】

ステップ５：
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（ジメチルアミノ）プロパン酸（４８０ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＭＦ（１１．４２ｍｇ、１５６．２４μｍｏｌ、１２．０２μＬ、０．０５当量）および二塩化オキサリル（４７５．９５ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、３２８．２４μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、３－（ジメチルアミノ）プロパノイルクロリド（５３７．６ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の油として得た。粗油残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で溶解させ、次いで、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、５９７．８６μｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（６０４．９７ｍｇ、５．９８ｍｍｏｌ、８３２．１５μＬ、１０当量）およびＤＭＡＰ（３６．５２ｍｇ、２９８．９３μｍｏｌ、０．５当量）の溶液に０℃で添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で１０ｍＬのH_2Oを添加することによってクエンチし、次いで３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／１、０．１％NH_3．H_2Oを添加した）により精製して、黄色の油として［８－（１－オクチルノノキシ（ｏｃｔｙｌｎｏｎｏｘｙ））－８－オキソ－オクチル］（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（ジメチルアミノ）プロパノイルオキシ］－１－［６－（１－ヘキシルノノキシ（ｈｅｘｙｌｎｏｎｏｘｙ））－６－オキソ－ヘキシル］ピロリジン－２－カルボキシレート（２８０ｍｇ、２９９．３２μｍｏｌ、収率５０．０７％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），１２．３６－１３．３４（ｍ，２Ｈ），５．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．８２－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．４５（ｍ，４Ｈ），２．８３－３．５６（ｍ，１６Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．７２（ｍ，６Ｈ），１．５０（ｂｒｓ，８Ｈ），１．２６－１．３６（ｍ，５４Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈ，１２Ｈ）。

【０６１４】
実施例９．脂質ナノ粒子組成物の調製
例示的な脂質ナノ粒子組成物
例示的な脂質ナノ粒子組成物を調製して、以下のチャートに示すモル比のイオン化脂質：構造脂質：ステロール：ＰＥＧ脂質を得た。

【０６１５】
各脂質ナノ粒子組成物の脂質成分のモル比を以下にまとめる。

【表６】

イオン化脂質番号	mRNA	モル比			
		イオン化可能な成分	構造DSPC	植物コレステロール	DMPE-PEG2k
2230	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2231	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2260	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2270	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2290	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2291	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2293	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2298	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2306	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2307	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2308	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2309	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2310	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2336	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2337	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2338	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2339	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2340	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2341	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2342	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2343	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2344	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2345	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2348	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2349	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2352	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2371	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2372	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2373	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2375	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2376	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2377	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2436	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5
2452	FLUC/EPO 1:1	50	10	38.5	1.5

【０６１６】
例示的な脂質ナノ粒子組成物を調製するために、上記のチャートによる脂質成分をエタノール中で可溶化し、上記のモル比で混合し、エタノール（有機相）中で希釈して、５．５ｍＭの総脂質濃度を得た。
【０６１７】
ｍＲＮＡを封入する脂質ナノ粒子組成物。
【０６１８】
各ＬＮＰ組成物の上記のチャートによるｍＲＮＡ溶液（水相、ｆｌｕｃ：ＥＰＯ　ｍＲＮＡ）を、ＲＮＡｓｅを含まない水および１００ｍＭのクエン酸緩衝液ｐＨ３で調製し、

最終濃度５０ｍＭのクエン酸緩衝液および０．１６７ｍｇ／ｍＬのｍＲＮＡ濃度（１：１のＦｌｕｃ：ＥＰＯ）を得た。製剤を、イオン化脂質とｍＲＮＡの比率を６：１のイオン化脂質窒素：ｍＲＮＡリン酸（Ｎ：Ｐ）比に維持した。

【０６１９】

各ＬＮＰ組成物について、脂質混合物およびｍＲＮＡ溶液を、ＮａｎｏＡｓｓｅｍｂｌｒ　Ｉｇｎｉｔｅ（Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｎａｎｏｓｙｓｔｅｍｓ）で、それぞれ、体積比１：３で、総流量９ｍＬ／分で混合した。次いで、得られた組成物を、Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ　Ｇ２透析カセット（１０ｋ　ＭＷＣＯ）に装填し、室温で２時間、試料体積の２００倍の１×ＰＢＳに対して、穏やかに撹拌しながら透析した。ＰＢＳをリフレッシュし、組成物を穏やかに撹拌しながら４℃で少なくとも１４時間さらに透析した。次いで、透析した組成物を回収し、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ遠心分離フィルター（１００ｋＭＷＣＯ）を使用した２０００×ｇでの遠心分離によって濃縮した。濃縮された粒子を、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｕｌｔｒａ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ）を使用してサイズ、多分散性、および粒子濃度について特性評価し、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ　ＲＮＡ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用してｍＲＮＡ封入効率について特性評価した。

【０６２０】

ｐＫａ測定については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＳａｂｎｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ，２６（６）：１５０９－１９）の記載に従ってＴＮＳアッセイを行った。簡潔に述べると、３．０～１２．０の範囲の固有のｐＨ値の２０種の緩衝液（蒸留水中の１０ｍＭリン酸ナトリウム、１０ｍＭホウ酸ナトリウム、１０ｍＭクエン酸ナトリウム、および１５０ｍＭ塩化ナトリウム）を、１Ｍ水酸化ナトリウムおよび１Ｍ塩酸を使用して調製した。３．２５μＬのＬＮＰ組成物（０．０４ｍｇ／ｍＬのｍＲＮＡ、ＰＢＳ中）を、９６ウェルの黒壁プレート中で、２μＬのＴＮＳ試薬（０．３ｍＭ、ＤＭＳＯ中）および各ｐＨ値の９０μＬの緩衝液（上述）とインキュベートした。各ｐＨ条件を三重ウェルで実施した。ＴＮＳ蛍光を、３２１／４４５ｎｍの励起／発光波長でＢｉｏｔｅｋ　Ｃｙｔａｔｉｏｎ　Ｐｌａｔｅリーダーを使用して測定した。次いで、蛍光値をプロットし、４パラメータのＳ状曲線を使用して適合させた。適合から、最大蛍光の半分をもたらすｐＨ値を計算し、見かけのＬＮＰ　ｐＫａ値として報告した。

【０６２１】

調製されたものに基づいて同じイオン化脂質番号によって標識された、各例示的な脂質ナノ粒子組成物の粒子特徴解析データを、以下の表に示す。

【表７】

LNP番号	mRNA	サイズ(nm)	PDI	%EE	pKa(TNS)
2230	FLUC/EPO 1:1	87.6	0.10	92.4	4.84
2231	FLUC/EPO 1:1	91.6	0.05	93.9	5.03
2260	FLUC/EPO 1:1	62.6	0.14	90	4.72
2270	FLUC/EPO 1:1	68.4	0.02	88.7	4.85
2290	FLUC/EPO 1:1	117.5	0.06	94.6	5.76
2291	FLUC/EPO 1:1	93.2	0.10	95	4.65
2293	FLUC/EPO 1:1	92.3	0.05	86.5	6.02
2298	FLUC/EPO 1:1	120.7	0.09	90	5.14
2306	FLUC/EPO 1:1	124.5	0.08	94.8	5.20
2307	FLUC/EPO 1:1	173.0	0.09	95.9	
2308	FLUC/EPO 1:1	98.3	0.06	96.5	5.70
2309	FLUC/EPO 1:1	128.1	0.10	96.7	
2310	FLUC/EPO 1:1	138.5	0.13	96.1	
2336	FLUC/EPO 1:1	92.1	0.05	93.4	5.67
2337	FLUC/EPO 1:1	123.8	0.06	90.1	5.78
2338	FLUC/EPO 1:1	120.8	0.10	89.3	5.91
2339	FLUC/EPO 1:1	79.2	0.07	95.8	4.68
2340	FLUC/EPO 1:1	123.2	0.09	89.3	5.93
2341	FLUC/EPO 1:1	104.2	0.10	89.1	5.58
2342	FLUC/EPO 1:1	113.4	0.05	89	5.81
2343	FLUC/EPO 1:1	90.8	0.07	93.5	4.93
2344	FLUC/EPO 1:1	88.1	0.03	91.5	5.54
2345	FLUC/EPO 1:1	91.8	0.03	90.1	
2348	FLUC/EPO 1:1	105.4	0.08	93.6	5.59
2349	FLUC/EPO 1:1	90.4	0.13	96.8	
2352	FLUC/EPO 1:1	151.7	0.32	32.8	
2371	FLUC/EPO 1:1	107.0	0.05	94.7	6.17
2372	FLUC/EPO 1:1	95.8	0.06	95.6	5.98
2373	FLUC/EPO 1:1	84.8	0.34	97.9	7.28
2375	FLUC/EPO 1:1	127.6	0.12	96.7	6.77
2376	FLUC/EPO 1:1	104.1	0.04	97.4	7.66
2377	FLUC/EPO 1:1	101.2	0.33	96.5	7.78
2436	FLUC/EPO 1:1	134.0	0.15	93.4	6.60
2452	FLUC/EPO 1:1	109.2	0.11	95.2	5.91

実施例１０．インビボ生物発光撮像

実施例９に従って調製された例示的な脂質ナノ粒子組成物は、実施例９において上記に示した表によるｍＲＮＡを封入し、本実施例で使用した。

【０６２２】

生物発光スクリーニング。

【０６２３】

８～９週齢の雌のＢａｌｂ／ｃマウスを、生物発光ベースのイオン化脂質スクリーニングの取り組みに利用した。マウスをＪａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ＪＡＸ Ｓｔｏｃｋ：０００６５１）から入手し、処置前に一週間順応させた。動物をヒートラン

プ下に数分間置いた後、動物を拘束チャンバーに導入した。尾部をアルコールパッド（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で拭き、上述の各ＬＮＰ組成物について、総ｍＲＮＡ１０μｇ（５μｇ　Ｆｌｕｃ＋５μｇ　ＥＰＯ）を含有する上記で説明された脂質ナノ粒子組成物１００ｕＬを、２９Ｇインスリン注射器（Ｃｏｖｉｄｉｅｎ）を使用して静脈内注射した。投与の４～６時間後、動物に１５ｍｇ／ｍＬ　Ｄ－ルシフェリン２００μＬ（ＧｏｌｄＢｉｏ）を注射し、ＩＶＩＳ　Ｌｕｍｉｎａ　ＬＴ撮像装置（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）内のセットノーズコーンに入れた。ＬｉｖｉｎｇＩｍａｇｅソフトウェアを撮像に利用した。全身の生物発光を自動露出で取り込み、その後、動物をＩＶＩＳから取り出し、安楽死させるためにCO_2チャンバーに入れた。背側臥位に置いた後、各動物に対して心臓穿刺を実施し、２５Ｇインスリン注射器（ＢＤ）を使用して採血を行った。すべての血液試料が採取されたら、卓上遠心分離器を使用してチューブを２０００Ｇで１０分間回転させ、血漿を個別のエッペンドルフ型チューブ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に等分に分注し、後続するＥＰＯ定量化のために－８０℃で保存した。血漿中のＥＰＯレベルを、ＥＰＯ　ＭＳＤキット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を使用して決定した。ｈＥＰＯ　ＭＳＤ測定プロトコルは、実施例７のセクションｈＥＰＯ　ＭＳＤ測定に記載されるものと同じであった。

【０６２４】

各脂質ナノ粒子組成物のインビボ生物発光イメージングによって決定された平均放射輝度レベルを以下の表に示す。

【表８】

		生物発光(IV)					
LNP番号	mRNA用量	全身	肝臓	脾臓	肺	hEPO	脾臓:肝臓比
2230	5μg FLUC + 5μg EPO	4.8E+06	6.6E+05	1.6E+06	1.0E+04	1.2E+05	2.409
2231	5μg FLUC + 5μg EPO	2.4E+06	4.2E+05	3.8E+06	1.8E+04	4.7E+04	12.767
2260	5μg FLUC + 5μg EPO	4.2E+04	6.1E+03	9.7E+03	1.2E+03	2.2E+02	2.501
2270	5μg FLUC + 5μg EPO	1.4E+04	3.0E+03	6.4E+03	1.1E+03	9.1E+01	2.260
2290	5μg FLUC + 5μg EPO	1.5E+07	1.8E+06	4.9E+06	2.8E+04	1.5E+05	2.707
2291	5μg FLUC + 5μg EPO	1.0E+05	1.2E+04	3.2E+05	1.7E+03	1.6E+03	27.074
2293	5μg FLUC + 5μg EPO	1.9E+04	4.0E+03	2.9E+05	3.3E+03	5.8E+02	72.893
2298	5μg FLUC + 5μg EPO	2.4E+07	3.0E+06	8.6E+06	3.1E+04	1.4E+05	3.448
2306	5μg FLUC + 5μg EPO	2.5E+07	2.6E+06	6.4E+06	2.5E+04	2.2E+05	3.685
2307	5μg FLUC + 5μg EPO	7.7E+04	1.1E+04	7.5E+04	1.8E+03	4.9E+03	6.690
2308	5μg FLUC + 5μg EPO	8.5E+05	6.6E+04	7.8E+06	1.2E+04	1.1E+04	112.706
2309	5μg FLUC + 5μg EPO	7.4E+06	8.8E+05	5.1E+06	4.4E+04	8.1E+04	5.742
2310	5μg FLUC + 5μg EPO	1.3E+07	8.9E+05	4.8E+06	1.1E+05	1.09E+05	5.580
2336	5μg FLUC + 5μg EPO	1.1E+05	2.1E+04	9.6E+04	1.4E+03	1.2E+03	5.843
2337	5μg FLUC + 5μg EPO	5.8E+06	1.6E+06	8.4E+06	1.5E+05	1.3E+05	5.281
2338	5μg FLUC + 5μg EPO	7.8E+06	8.4E+05	3.5E+06	1.3E+04	1.7E+05	4.171
2339	5μg FLUC + 5μg EPO	2.2E+04	4.0E+03	3.1E+05	7.8E+03	7.6E+03	79.023
2340	5μg FLUC + 5μg EPO	3.2E+07	3.6E+06	7.5E+06	4.9E+04	3.1E+05	1.993

2341	5μg FLUC + 5μg EPO	1.3E+07	2.2E+06	1.2E+06	8.9E+03	2.7E+05	0.559
2342	5μg FLUC + 5μg EPO	1.2E+07	2.3E+06	6.9E+06	4.1E+04	8.9E+04	3.514
2343	5μg FLUC + 5μg EPO	5.0E+07	8.4E+06	9.4E+05	7.0E+03	7.5E+05	0.113
2344	5μg FLUC + 5μg EPO	2.0E+08	3.7E+07	4.2E+06	3.3E+04	1.4E+06	0.123
2345	5μg FLUC + 5μg EPO	8.4E+07	1.7E+07	4.2E+06	7.1E+03	5.3E+06	0.239
2348	5μg FLUC + 5μg EPO	2.5E+05	3.8E+04	4.6E+05	4.4E+03	7.3E+03	12.192
2349	5μg FLUC + 5μg EPO	5.3E+04	8.0E+03	2.6E+04	7.8E+02	3.8E+02	4.520
2352	5μg FLUC + 5μg EPO	2.2E+04	4.1E+03	2.3E+03	7.8E+02	4.1E+02	0.599
2371	5μg FLUC + 5μg EPO	1.6E+07	3.2E+06	5.3E+06	1.9E+04	2.5E+05	1.647
2372	5μg FLUC + 5μg EPO	5.9E+04	1.4E+04	6.2E+04	2.5E+02	4.3E+04	4.623
2373	5μg FLUC + 5μg EPO	7.9E+03	1.2E+03	7.2E+03	1.1E+03	1.9E+03	6.493
2375	5μg FLUC + 5μg EPO	1.2E+04	1.7E+03	2.1E+04	1.1E+03	1.2E+02	12.568
2376	5μg FLUC + 5μg EPO	3.0E+03	4.6E+02	5.8E+04	1.4E+03	6.9E+02	112.877
2377	5μg FLUC + 5μg EPO	2.3E+04	2.7E+03	2.6E+05	3.9E+03	3.1E+02	109.114
2436	5μg FLUC + 5μg EPO	7.14E+05	1.05E+05	6.25E+05	2.62E+03	1.3E+04	5.93
2452	5μg FLUC + 5μg EPO	1.62E+06	1.59E+05	2.59E+05	2.61E+03	1.73E+05	1.855

見て分かるように、新規のイオン化脂質化合物を含有する新規の脂質ナノ粒子組成物は、肝臓の外側での治療用貨物の選択的な送達を実証し、肝臓の脂質レベルが低いため、肝臓毒性が低いことが予想される。

【０６２５】

特に、例示的なすべての脂質ナノ粒子組成物について、脾臓：肝臓の平均放射輝度比を決定した。実施例７で考察したように、比較脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　Ｃ１２－２００、ＬＮＰ　ＭＣ３）は、脾臓対肝臓比が非常に低く（＜０．１）、一方で、すべての例示的な脂質ナノ粒子組成物は、比較脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　Ｃ１２－２００、ＬＮＰ　ＭＣ３）の脾臓対肝臓比よりも有意に高い脾臓対肝臓比を示した、値＞０．１。ほとんどの例示的な脂質ナノ粒子組成物（５を除く）は、＞１の脾臓対肝臓比を示した。いくつかの例示的な脂質ナノ粒子組成物（ＬＮＰ　２２３１、ＬＮＰ　２２９１、ＬＮＰ　２２９３、ＬＮＰ　２３０８、ＬＮＰ　２３３９、ＬＮＰ　２３４８、ＬＮＰ　２３７５、ＬＮＰ　２３７６、およびＬＮＰ　２３７７）は、脾臓対肝臓比＞１０を示した。これら

の結果は、主に肝臓による標準的な送達が比較脂質ナノ粒子組成物に対して示された代わりに、例示的な脂質ナノ粒子組成物が、肝臓送達に加えて脾臓送達に対して驚くほど高い送達を示したことを示す。

【０６２６】

本開示は、一部の実施形態に関連して説明されており、多くの詳細が例示の目的で説明されているが、本開示は、追加の実施形態を含み、本明細書に記載される詳細の一部は、本開示から逸脱することなく大幅に変化し得ることは、当業者には明らかであろう。本開示は、このような追加の実施形態、変更、および同等物を含む。特に、本開示は、様々な例示的な構成要素および実施例の特徴、用語、または要素の任意の組合せを含む。

【図面】

【図１】

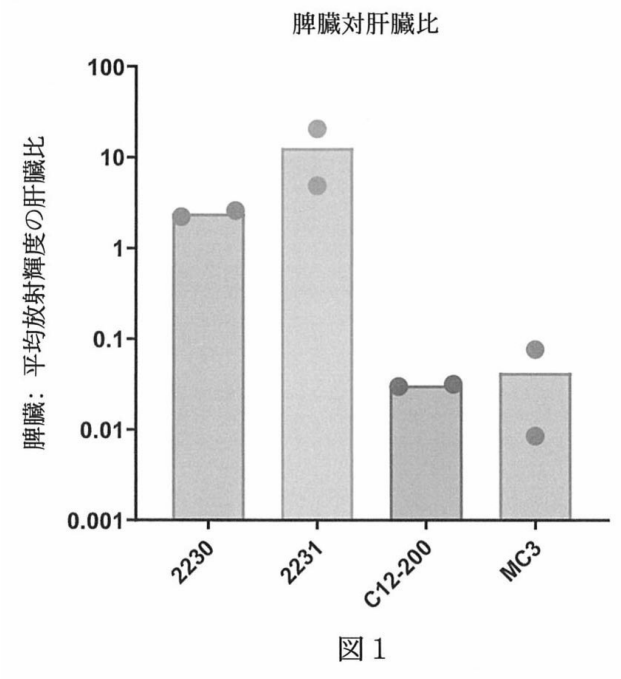


図１

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/16 A61K9/127 C07D211/60 C07D403/04 C07D403/12
A61K31/445 A61K31/40
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/086354 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 13 June 2013 (2013-06-13)	1-14, 16-23, 36,37, 39-55
Y	abstract * compounds *; pages 61,67-68 examples 1-37 claims 1-34	15,24, 26-35,38

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 June 2023	06/07/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2022/037652 A1 (SUZHOU ABOGEN BIOSCIENCES CO LTD [CN]) 24 February 2022 (2022-02-24) abstract paragraphs [0147] - [0157] * compounds *; pages 37-41 examples 1-21 claims 1-65	1-55
Y	EP 2 567 951 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD [JP]) 13 March 2013 (2013-03-13) abstract *compounds *; pages 19-33; examples 1-118 claims 1-27	1-55
Y	WO 2011/075656 A1 (UNIV BRITISH COLUMBIA [CA]; ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US] ET AL.) 23 June 2011 (2011-06-23) abstract * compounds *; pages 32-55 examples 1-6 examples 1-34	1-55
Y	WO 2010/054401 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; MANOHARAN MUTHIAH [US] ET AL.) 14 May 2010 (2010-05-14) abstract * compounds *; pages 16-21 examples 1-43 claims 1-25	1-55
Y	WO 2010/054406 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; MANOHARAN MUTHIAH [US] ET AL.) 14 May 2010 (2010-05-14) abstract * compounds *; pages 33-51 examples 1-92 claims 1-28	1-55
Y	WO 2010/054384 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; MANOHARAN MUTHIAH [US] ET AL.) 14 May 2010 (2010-05-14) abstract * compounds *; pages 11-13 examples 1-16 claims 1-25	1-55

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/071860 A2 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; MANOHARAN MUTHIAH [US] ET AL.) 16 June 2011 (2011-06-16) abstract * compounds *; page 24 * compounds *; pages 44-46 examples 1-33 claims 1-36	1-55
Y	WO 2012/061259 A2 (MERCK SHARP & DOHME [US]; STANTON MATTHEW G [US] ET AL.) 10 May 2012 (2012-05-10) abstract figure 1 examples 1-3 claims 1-7	1-55
Y	WO 2017/112865 A1 (MODERNATX INC [US]) 29 June 2017 (2017-06-29) abstract * compounds *; pages 38-50 * compounds *; page 74 examples 1-16 claims 1-436	1-55
Y	WO 2017/201333 A1 (MODERNATX INC [US]) 23 November 2017 (2017-11-23) abstract * compounds *; pages 199-230 examples 1-28 claims 1-145	1-55
Y	WO 2016/176330 A1 (UNIV PENNSYLVANIA [US]; ACUITAS THERAPEUTICS INC [CA] ET AL.) 3 November 2016 (2016-11-03) abstract * compounds *; pages 68-75 * compounds *; pages 92-97 examples 1-16 claims 1-44	1-55
1 Y	WO 2017/180917 A2 (MODERNATX INC [US]) 19 October 2017 (2017-10-19) abstract * compounds *; pages 106-113 examples 1-15 claims 1-15	1-55
1	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/055833 A1 (MODERNATX INC [US]) 25 March 2021 (2021-03-25) abstract * compounds *; pages 21-26 examples 1-7 claims 1-30	1-15

X	WO 2018/220553 A1 (GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA [BE]) 6 December 2018 (2018-12-06)	1-3, 8-12, 14-22, 39-55
Y	abstract * compounds *; pages 22-29 examples 1-6 claims 1-83	4-7,13, 23-38

X	WO 2014/136086 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BARYZA JEREMY LEE [US] ET AL.) 12 September 2014 (2014-09-12)	1-3, 8-22, 39-55
Y	abstract examples 1-126 claims 1-44	4-7, 23-38

X	WO 2016/037053 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BECKWITH ROHAN ERIC JOHN [US] ET AL.) 10 March 2016 (2016-03-10)	1-3, 8-12, 14-22, 39-55
Y	abstract examples 5-13, 17, 18 examples 1-28 claims 1-15	4-7,13, 23-38

X,P	WO 2023/044333 A1 (RENAGADE THERAPEUTICS MAN INC [US]) 23 March 2023 (2023-03-23)	1-22, 39-55
Y,P	abstract * compounds *; pages 136-148 examples 1-17 claims 1-84	23-38

X,P	WO 2022/166213 A1 (IMMORNA HANGZHOU BIOTECHNOLOGY CO LTD [CN]) 11 August 2022 (2022-08-11)	1-3, 8-12, 14-25, 39-55
Y,P	abstract * compounds *; pages 5-10 examples 1-8 claims 1-31	4-7,13, 26-38

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013086354 A1	13-06-2013	AU 2012347637 A1	19-06-2014
		AU 2017276242 A1	18-01-2018
		CA 2856742 A1	13-06-2013
		CA 3165769 A1	13-06-2013
		DE 21212055 T1	04-08-2022
		DK 3988537 T1	23-05-2022
		EP 2788006 A1	15-10-2014
		EP 3988537 A1	27-04-2022
		ES 2921724 T1	31-08-2022
		HK 1200089 A1	31-07-2015
		HU E21212055 T1	28-11-2022
		JP 6305344 B2	04-04-2018
		JP 6602907 B2	06-11-2019
		JP 2015500835 A	08-01-2015
		JP 2018111707 A	19-07-2018
		US 11246933 B1	15-02-2022
		US 2013195920 A1	01-08-2013
		US 2015273068 A1	01-10-2015
		US 2019374646 A1	12-12-2019
		US 2022105187 A1	07-04-2022
		US 2022111053 A1	14-04-2022
		US 2022125927 A1	28-04-2022
		US 2022175928 A1	09-06-2022
		US 2022175929 A1	09-06-2022
		US 2022175930 A1	09-06-2022
		US 2022249670 A1	11-08-2022
		US 2022347302 A1	03-11-2022
		WO 2013086354 A1	13-06-2013
WO 2022037652 A1	24-02-2022	AU 2021328980 A1	09-03-2023
		CN 114391008 A	22-04-2022
		EP 4168391 A1	26-04-2023
		KR 20230054672 A	25-04-2023
		TW 202214566 A	16-04-2022
		US 2023053437 A1	23-02-2023
		WO 2022037652 A1	24-02-2022
EP 2567951 A1	13-03-2013	AU 2011245987 A1	20-12-2012
		CA 2800818 A1	03-11-2011
		CN 102884041 A	16-01-2013
		EP 2567951 A1	13-03-2013
		HK 1176349 A1	26-07-2013
		JP 5902616 B2	13-04-2016
		JP WO2011136368 A1	22-07-2013
		KR 20130060210 A	07-06-2013
		US 2013108685 A1	02-05-2013
		US 2015343062 A1	03-12-2015
		US 2016304487 A1	20-10-2016
		WO 2011136368 A1	03-11-2011
WO 2011075656 A1	23-06-2011	AU 2010330814 A1	12-07-2012
		AU 2017202156 A1	20-04-2017
		AU 2019200546 A1	14-02-2019
		CA 2784568 A1	23-06-2011
		EP 2512449 A1	24-10-2012
		EP 3494963 A1	12-06-2019
		ES 2749426 T3	20-03-2020
		NZ 600725 A	28-08-2015

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2013017223 A1	17-01-2013
		US 2016317676 A1	03-11-2016
		WO 2011075656 A1	23-06-2011
WO 2010054401 A1	14-05-2010	AU 2009313201 A1	14-05-2010
		AU 2009313205 A1	14-05-2010
		AU 2009313206 A1	14-05-2010
		AU 2016208434 A1	18-08-2016
		AU 2016208436 A1	18-08-2016
		AU 2016216582 A1	01-09-2016
		AU 2017254919 A1	23-11-2017
		AU 2017279739 A1	25-01-2018
		AU 2018201038 A1	01-03-2018
		AU 2019206116 A1	08-08-2019
		AU 2019222922 A1	19-09-2019
		AU 2019283906 A1	16-01-2020
		AU 2021201075 A1	11-03-2021
		AU 2021201876 A1	22-04-2021
		AU 2021277589 A1	23-12-2021
		AU 2022215225 A1	01-09-2022
		AU 2023200441 A1	02-03-2023
		AU 2023200568 A1	02-03-2023
		CA 2743135 A1	14-05-2010
		CA 2743136 A1	14-05-2010
		CA 2743139 A1	14-05-2010
		CA 3029724 A1	14-05-2010
		CA 3033577 A1	14-05-2010
		CA 3039251 A1	14-05-2010
		CN 102281899 A	14-12-2011
		CN 102361650 A	22-02-2012
		CN 105152939 A	16-12-2015
		CN 105709229 A	29-06-2016
		CN 111808084 A	23-10-2020
		CN 111909020 A	10-11-2020
		DK 2355851 T3	25-06-2018
		EA 201170553 A1	30-05-2012
		EA 201170554 A1	30-04-2012
		EP 2355658 A1	17-08-2011
		EP 2355851 A1	17-08-2011
		EP 2367571 A1	28-09-2011
		EP 3207944 A1	23-08-2017
		EP 3238738 A1	01-11-2017
		EP 3284482 A1	21-02-2018
		EP 3699172 A2	26-08-2020
		EP 3757090 A1	30-12-2020
		EP 3808177 A1	21-04-2021
		ES 2666701 T3	07-05-2018
		HK 1246166 A1	07-09-2018
		HK 1248565 A1	19-10-2018
		HU E037082 T2	28-08-2018
		IL 212801 A	30-06-2015
		IL 212802 A	30-06-2015
		IL 277157 A	29-10-2020
		IL 283459 A	30-06-2021
		JP 5747282 B2	15-07-2015
		JP 5774486 B2	09-09-2015
		JP 5832898 B2	16-12-2015
		JP 6189461 B2	30-08-2017

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 6273234 B2	31-01-2018
		JP 6324937 B2	16-05-2018
		JP 6636560 B2	29-01-2020
		JP 6726149 B2	22-07-2020
		JP 6748037 B2	26-08-2020
		JP 6896832 B2	30-06-2021
		JP 7077254 B2	30-05-2022
		JP 7227288 B2	21-02-2023
		JP 2012508261 A	05-04-2012
		JP 2012508263 A	05-04-2012
		JP 2012508264 A	05-04-2012
		JP 2015078229 A	23-04-2015
		JP 2015214560 A	03-12-2015
		JP 2016047832 A	07-04-2016
		JP 2016128498 A	14-07-2016
		JP 2017197576 A	02-11-2017
		JP 2018012724 A	25-01-2018
		JP 2018127476 A	16-08-2018
		JP 2019081808 A	30-05-2019
		JP 2020063281 A	23-04-2020
		JP 2020172500 A	22-10-2020
		JP 2021098718 A	01-07-2021
		JP 2021152033 A	30-09-2021
		JP 2023062025 A	02-05-2023
		JP 2023063361 A	09-05-2023
		KR 20110091866 A	16-08-2011
		KR 20110097823 A	31-08-2011
		KR 20170089976 A	04-08-2017
		KR 20170143016 A	28-12-2017
		KR 20190039346 A	10-04-2019
		KR 20200100864 A	26-08-2020
		KR 20210072142 A	16-06-2021
		KR 20210158864 A	31-12-2021
		KR 20220138415 A	12-10-2022
		KR 20220150995 A	11-11-2022
		MX 338780 B	02-05-2016
		MX 347860 B	16-05-2017
		MX 351819 B	30-10-2017
		MX 359674 B	05-10-2018
		MX 363082 B	07-03-2019
		NO 2355851 T3	01-09-2018
		PL 2355851 T3	31-08-2018
		PT 2355851 T	23-05-2018
		SG 195653 A1	30-12-2013
		SG 10201901089T A	28-03-2019
		SG 10201901106W A	28-03-2019
		US 2011311582 A1	22-12-2011
		US 2011311583 A1	22-12-2011
		US 2012027796 A1	02-02-2012
		US 2012095075 A1	19-04-2012
		US 2015265708 A1	24-09-2015
		US 2016199485 A1	14-07-2016
		US 2016213785 A1	28-07-2016
		US 2018043009 A1	15-02-2018
		US 2018064807 A1	08-03-2018
		US 2018092971 A1	05-04-2018
		US 2018125985 A1	10-05-2018
		US 2019167800 A1	06-06-2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2021162053 A1	03-06-2021
		US 2022023427 A1	27-01-2022
		WO 2010054401 A1	14-05-2010
		WO 2010054405 A1	14-05-2010
		WO 2010054406 A1	14-05-2010
WO 2010054406 A1	14-05-2010	AU 2009313201 A1	14-05-2010
		AU 2009313205 A1	14-05-2010
		AU 2009313206 A1	14-05-2010
		AU 2016208434 A1	18-08-2016
		AU 2016208436 A1	18-08-2016
		AU 2016216582 A1	01-09-2016
		AU 2017254919 A1	23-11-2017
		AU 2017279739 A1	25-01-2018
		AU 2018201038 A1	01-03-2018
		AU 2019206116 A1	08-08-2019
		AU 2019222922 A1	19-09-2019
		AU 2019283906 A1	16-01-2020
		AU 2021201075 A1	11-03-2021
		AU 2021201876 A1	22-04-2021
		AU 2021277589 A1	23-12-2021
		AU 2022215225 A1	01-09-2022
		AU 2023200441 A1	02-03-2023
		AU 2023200568 A1	02-03-2023
		CA 2743135 A1	14-05-2010
		CA 2743136 A1	14-05-2010
		CA 2743139 A1	14-05-2010
		CA 3029724 A1	14-05-2010
		CA 3033577 A1	14-05-2010
		CA 3039251 A1	14-05-2010
		CN 102281899 A	14-12-2011
		CN 102361650 A	22-02-2012
		CN 105152939 A	16-12-2015
		CN 105709229 A	29-06-2016
		CN 111808084 A	23-10-2020
		CN 111909020 A	10-11-2020
		DK 2355851 T3	25-06-2018
		EA 201170553 A1	30-05-2012
		EA 201170554 A1	30-04-2012
		EP 2355658 A1	17-08-2011
		EP 2355851 A1	17-08-2011
		EP 2367571 A1	28-09-2011
		EP 3207944 A1	23-08-2017
		EP 3238738 A1	01-11-2017
		EP 3284482 A1	21-02-2018
		EP 3699172 A2	26-08-2020
		EP 3757090 A1	30-12-2020
		EP 3808177 A1	21-04-2021
		ES 2666701 T3	07-05-2018
		HK 1246166 A1	07-09-2018
		HK 1248565 A1	19-10-2018
		HU E037082 T2	28-08-2018
		IL 212801 A	30-06-2015
		IL 212802 A	30-06-2015
		IL 277157 A	29-10-2020
		IL 283459 A	30-06-2021
		JP 5747282 B2	15-07-2015
		JP 5774486 B2	09-09-2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 5832898 B2	16-12-2015
		JP 6189461 B2	30-08-2017
		JP 6273234 B2	31-01-2018
		JP 6324937 B2	16-05-2018
		JP 6636560 B2	29-01-2020
		JP 6726149 B2	22-07-2020
		JP 6748037 B2	26-08-2020
		JP 6896832 B2	30-06-2021
		JP 7077254 B2	30-05-2022
		JP 7227288 B2	21-02-2023
		JP 2012508261 A	05-04-2012
		JP 2012508263 A	05-04-2012
		JP 2012508264 A	05-04-2012
		JP 2015078229 A	23-04-2015
		JP 2015214560 A	03-12-2015
		JP 2016047832 A	07-04-2016
		JP 2016128498 A	14-07-2016
		JP 2017197576 A	02-11-2017
		JP 2018012724 A	25-01-2018
		JP 2018127476 A	16-08-2018
		JP 2019081808 A	30-05-2019
		JP 2020063281 A	23-04-2020
		JP 2020172500 A	22-10-2020
		JP 2021098718 A	01-07-2021
		JP 2021152033 A	30-09-2021
		JP 2023062025 A	02-05-2023
		JP 2023063361 A	09-05-2023
		KR 20110091866 A	16-08-2011
		KR 20110097823 A	31-08-2011
		KR 20170089976 A	04-08-2017
		KR 20170143016 A	28-12-2017
		KR 20190039346 A	10-04-2019
		KR 20200100864 A	26-08-2020
		KR 20210072142 A	16-06-2021
		KR 20210158864 A	31-12-2021
		KR 20220138415 A	12-10-2022
		KR 20220150995 A	11-11-2022
		MX 338780 B	02-05-2016
		MX 347860 B	16-05-2017
		MX 351819 B	30-10-2017
		MX 359674 B	05-10-2018
		MX 363082 B	07-03-2019
		NO 2355851 T3	01-09-2018
		PL 2355851 T3	31-08-2018
		PT 2355851 T	23-05-2018
		SG 195653 A1	30-12-2013
		SG 10201901089T A	28-03-2019
		SG 10201901106W A	28-03-2019
		US 2011311582 A1	22-12-2011
		US 2011311583 A1	22-12-2011
		US 2012027796 A1	02-02-2012
		US 2012095075 A1	19-04-2012
		US 2015265708 A1	24-09-2015
		US 2016199485 A1	14-07-2016
		US 2016213785 A1	28-07-2016
		US 2018043009 A1	15-02-2018
		US 2018064807 A1	08-03-2018
		US 2018092971 A1	05-04-2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2018125985 A1	10-05-2018
		US 2019167800 A1	06-06-2019
		US 2021162053 A1	03-06-2021
		US 2022023427 A1	27-01-2022
		WO 2010054401 A1	14-05-2010
		WO 2010054405 A1	14-05-2010
		WO 2010054406 A1	14-05-2010
WO 2010054384	A1 14-05-2010	US 2012058144 A1	08-03-2012
		WO 2010054384 A1	14-05-2010
WO 2011071860	A2 16-06-2011	AU 2010328336 A1	05-07-2012
		AU 2017202153 A1	20-04-2017
		AU 2018275020 A1	03-01-2019
		CA 2783372 A1	16-06-2011
		CA 3044884 A1	16-06-2011
		EP 2509636 A2	17-10-2012
		EP 3296398 A1	21-03-2018
		HK 1252488 A1	24-05-2019
		US 2013338210 A1	19-12-2013
		US 2018369384 A1	27-12-2018
		WO 2011071860 A2	16-06-2011
WO 2012061259	A2 10-05-2012	DK 2635265 T3	16-07-2018
		EP 2635265 A2	11-09-2013
		US 2013225836 A1	29-08-2013
		US 2015361434 A1	17-12-2015
		US 2018037893 A1	08-02-2018
		WO 2012061259 A2	10-05-2012
WO 2017112865	A1 29-06-2017	AU 2016377681 A1	14-06-2018
		AU 2021215174 A1	02-09-2021
		CA 3007297 A1	29-06-2017
		DK 3394030 T3	28-03-2022
		EP 3394030 A1	31-10-2018
		EP 4036079 A2	03-08-2022
		ES 2913626 T3	03-06-2022
		HR P20220268 T1	13-05-2022
		HU E057877 T2	28-06-2022
		JP 7114465 B2	08-08-2022
		JP 2019508371 A	28-03-2019
		JP 2022160523 A	19-10-2022
		LT 3394030 T	11-04-2022
		PL 3394030 T3	11-04-2022
		RS 63051 B1	29-04-2022
		SI 3394030 T1	29-04-2022
		US 2018333366 A1	22-11-2018
		US 2018369419 A1	27-12-2018
		US 2021161829 A1	03-06-2021
		WO 2017112865 A1	29-06-2017
WO 2017201333	A1 23-11-2017	EP 3458106 A1	27-03-2019
		MA 45050 A	27-03-2019
		US 2019390181 A1	26-12-2019
		WO 2017201333 A1	23-11-2017
WO 2016176330	A1 03-11-2016	AU 2016253972 A1	14-12-2017
		AU 2020202322 A1	23-04-2020

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2022263594 A1	22-12-2022
		CA 2984125 A1	03-11-2016
		EP 3289083 A1	07-03-2018
		JP 2018526321 A	13-09-2018
		JP 2021138741 A	16-09-2021
		US 2018303925 A1	25-10-2018
		US 2022040285 A1	10-02-2022
		US 2022226461 A1	21-07-2022
		WO 2016176330 A1	03-11-2016
WO 2017180917 A2	19-10-2017	EP 3442590 A2	20-02-2019
		US 2019167811 A1	06-06-2019
		WO 2017180917 A2	19-10-2017
WO 2021055833 A1	25-03-2021	AR 120080 A1	02-02-2022
		AU 2020350759 A1	31-03-2022
		BR 112022004759 A2	21-06-2022
		CA 3154618 A1	25-03-2021
		CN 114728887 A	08-07-2022
		EP 4031524 A1	27-07-2022
		IL 291219 A	01-05-2022
		JP 2022548304 A	17-11-2022
		KR 20220101077 A	19-07-2022
		TW 202124360 A	01-07-2021
		US 2021087135 A1	25-03-2021
		US 2022106259 A1	07-04-2022
		WO 2021055833 A1	25-03-2021
WO 2018220553 A1	06-12-2018	BR 112019025104 A2	23-06-2020
		CA 3063989 A1	06-12-2018
		CN 110891553 A	17-03-2020
		EP 3630076 A1	08-04-2020
		JP 2020521781 A	27-07-2020
		US 2021128474 A1	06-05-2021
		WO 2018220553 A1	06-12-2018
WO 2014136086 A1	12-09-2014	AU 2014224205 A1	01-10-2015
		AU 2018279005 A1	17-01-2019
		BR 112015021791 A2	18-07-2017
		CA 2904184 A1	12-09-2014
		CN 105164102 A	16-12-2015
		CN 107879960 A	06-04-2018
		EA 201591662 A1	29-02-2016
		EA 201891018 A1	28-09-2018
		EP 2964608 A1	13-01-2016
		EP 3608308 A1	12-02-2020
		ES 2887254 T3	22-12-2021
		JP 6352950 B2	04-07-2018
		JP 6781202 B2	04-11-2020
		JP 2016514109 A	19-05-2016
		JP 2018184402 A	22-11-2018
		KR 20150126015 A	10-11-2015
		TW 201442999 A	16-11-2014
		US 2016106842 A1	21-04-2016
		US 2018369386 A1	27-12-2018
		WO 2014136086 A1	12-09-2014
WO 2016037053 A1	10-03-2016	CN 107072946 A	18-08-2017

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/016300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 3188760 A1	12-07-2017
		JP 6731912 B2	29-07-2020
		JP 2017532302 A	02-11-2017
		US 2017275243 A1	28-09-2017
		US 2019002393 A1	03-01-2019
		WO 2016037053 A1	10-03-2016
WO 2023044333 A1	23-03-2023	NONE	
WO 2022166213 A1	11-08-2022	CN 112961065 A	15-06-2021
		WO 2022166213 A1	11-08-2022

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K	*47/22 (2006.01)*	A61K	47/22	
A61K	*47/28 (2006.01)*	A61K	47/28	
A61K	*47/24 (2006.01)*	A61K	47/24	
A61K	*47/14 (2017.01)*	A61K	47/14	
A61K	*47/44 (2017.01)*	A61K	47/44	
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00	
A61K	*48/00 (2006.01)*	A61K	48/00	
A61P	*37/04 (2006.01)*	A61P	37/04	
A61K	*39/00 (2006.01)*	A61K	39/00	G
A61K	*31/711(2006.01)*	A61K	31/711	
A61K	*31/7105(2006.01)*	A61K	31/7105	
A61K	*31/7088(2006.01)*	A61K	31/7088	

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

弁理士　松田 七重

(74)代理人　100156982

弁理士　秋澤 慈

(72)発明者　バルトロッツィ アレッサンドラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　プラウドフット ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　アディカリ アリジット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　パテル シッダルト

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　ハウ アライナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　サレルノ ドミニク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　ユニオン ジェニファー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　アディカリ サンミット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

(72)発明者　エルトマン ローマン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４０ ケンブリッジ エイコーン パーク ドライヴ ２０ スイート ３００

Ｆターム（参考）　4C076　AA19 AA95 CC07 DD63 DD70 EE23 EE51 FF70

4C084　AA13 AA17 MA05 MA24 MA55 NA13 ZB09

Fターム（参考） 4C085 AA03 EE01 EE05
4C086 AA01 AA02 MA02 MA05 MA24 NA13