(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-540806
(P2023-540806A)
(43)公表日　令和5年9月26日(2023.9.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105	ＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*47/62 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/62		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全375頁）　最終頁に続く

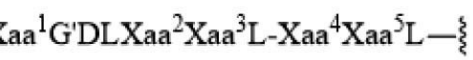
(21)出願番号　特願2023-516110(P2023-516110)
(86)(22)出願日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月8日(2023.5.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/049889
(87)国際公開番号　WO2022/056277
(87)国際公開日　令和4年3月17日(2022.3.17)
(31)優先権主張番号　63/230,381
(32)優先日　令和3年8月6日(2021.8.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/077,141
(32)優先日　令和2年9月11日(2020.9.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/214,747
最終頁に続く

(71)出願人　512219840
アローヘッド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１１０５， パサデナ， イースト コロラド ブールバード １７７， スイート ７００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　骨格筋への送達プラットフォームおよび使用の方法

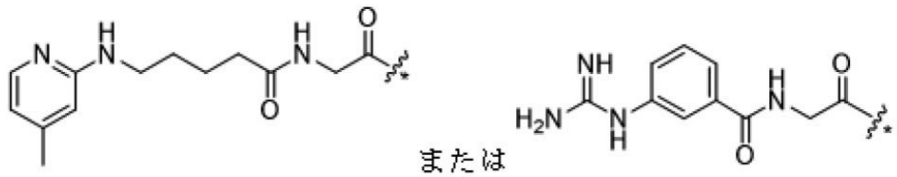
(57)【要約】
本開示は、ペイロードを対象の生体内の骨格筋細胞に特異的かつ効率的に向かわせる送達ビヒクルに関する。本明細書に開示されている送達ビヒクルは、骨格筋細胞を含む細胞へのペイロードの送達を容易にするため、ターゲティングリガンド（インテグリン（アルファ－ｖ－ベータ－６が含まれる）に対する親和性を持つ化合物など）と薬物動態／薬力学（ＰＫ／ＰＤ）モジュレータを含む。本明細書に開示されている送達ビヒクルで用いるのに適したペイロードはＲＮＡｉ剤を含んでおり、このＲＮＡｉ剤は送達ビヒクルに連結または接合させることができて、生体内に送達されると、骨格筋細胞の中で遺伝子の発現を阻害する。骨格筋細胞への送達ビヒクルを含む医薬組成物のほか、骨格筋細胞に治療用ペイロードを送達することが望ましいさまざまな疾患と障害の治療に使用する方法も記載されている。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
骨格筋細胞の中で発現する遺伝子の発現を阻害するための送達ビヒクルであって、
（ａ）（ｉ）１７～４９個のヌクレオチドを含み、そのうちの少なくとも１５個のヌクレオチドは骨格筋細胞の中で発現する遺伝子のｍＲＮＡ配列と相補的であるアンチセンス鎖
（ｉｉ）長さが１６～４９個のヌクレオチドであって前記アンチセンス鎖と少なくとも部分的に相補的であるセンス鎖
を含むＲＮＡｉ剤；
（ｂ）ポリペプチドであって骨格筋細胞の表面に存在する受容体に対する親和性を持つターゲティングリガンド；および
（ｃ）ＰＫ／ＰＤモジュレータを含み；
前記ＲＮＡｉ剤が前記ターゲティングリガンドと前記ＰＫ／ＰＤモジュレータに共有結合している、送達ビヒクル。
【請求項２】
前記ターゲティングリガンドがインテグリン受容体に対する親和性を持つ、請求項１に記載の送達ビヒクル。
【請求項３】
前記ターゲティングリガンドがαｖβ６インテグリン受容体に対する親和性を持つ、請求項１または２に記載の送達ビヒクル。
【請求項４】
前記ターゲティングリガンドのポリペプチドが、式（Ｐ）のポリペプチド：
【化１】



（Ｐ）

またはその医薬として許容可能な塩である、
（式中、
Ｘａａ^{1}は、場合によりＮ末端キャップである
【化２】



（それぞれの
【化３】



は、Ｇ’への接続点を示す）を持つＬ－アルギニンであり；
Ｇ’は、Ｌ－グリシンまたは Ｎ－メチル－Ｌ－グリシンであり；
ＤはＬ－アスパラギン酸（Ｌ－アスパラギン酸塩）であり；
ＬはＬ－ロイシンであり；
Ｘａａ^{2}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；
Ｘａａ^{3}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；

Ｘａａ^{4}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；

Ｘａａ^{5}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；

【化４】

は、前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）、請求項１～３のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項５】

Ｘａａ^{2}がＬ－アラニンまたはＬ－グリシンである、請求項４に記載の送達ビヒクル。

【請求項６】

Ｘａａ^{2}がＬ－アラニンである、請求項４に記載の送達ビヒクル。

【請求項７】

Ｘａａ^{3}が非標準アミノ酸である、請求項４～６のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項８】

Ｘａａ^{3}が、Ｌ－アラニン、Ｌ－グリシン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、またはＬ－α－アミノ－酪酸である、請求項４～７のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項９】

Ｘａａ^{3}がＬ－α－アミノ－酪酸である、請求項４～７のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項１０】

Ｘａａ^{4}が、Ｌ－アルギニン、Ｌ－シトルリン、またはＬ－グルタミンである、請求項４～７のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項１１】

Ｘａａ^{4}がＬ－シトルリンである、請求項４～９のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項１２】

Ｘａａ^{5}が、Ｌ－グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシンまたはα－アミノ－イソ酪酸である、請求項４～１１のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項１３】

Ｘａａ^{5}がα－アミノ－イソ酪酸である、請求項４～１１のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

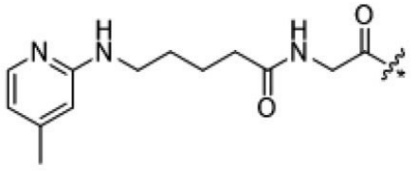
【請求項１４】

Ｘａａ^{1}がＮ－アセチル－Ｌ－アルギニンである、請求項４～１３のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項１５】

Ｘａａ^{1}が

【化５】

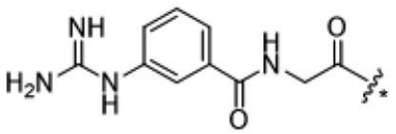


である（式中、

【化６】



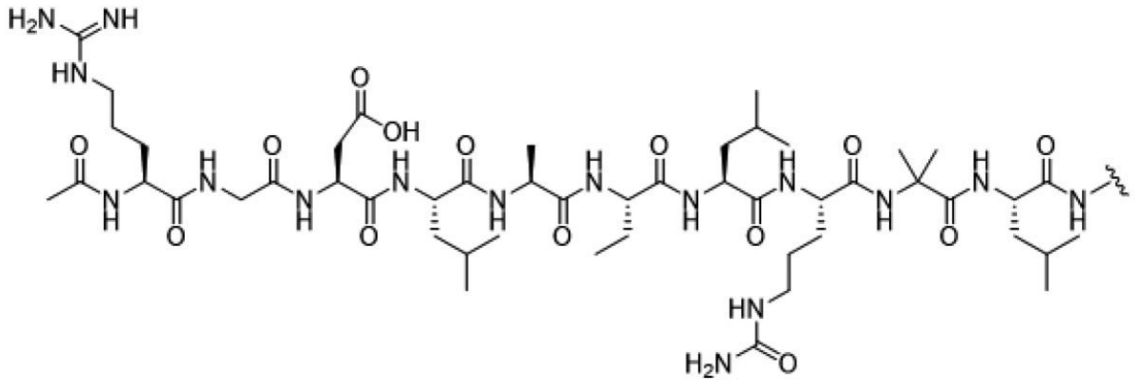
はＧ’への接続点を示す）、請求項４～１３のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項１６】
Ｘａａ^{1}が
【化７】



である（式中、
【化８】



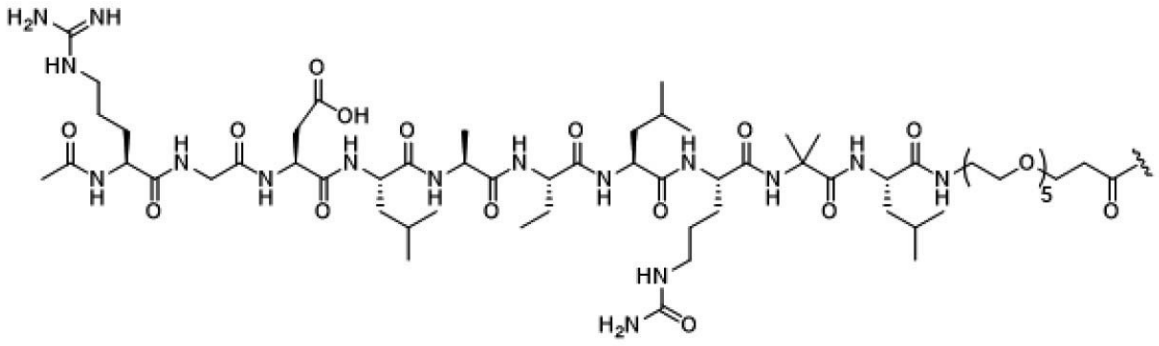
はＧ’への接続点を示す）、請求項４～１３のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項１７】
前記ターゲティングリガンドが、式：
【化９】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、
【化１０】

は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。
【請求項１８】
前記ターゲティングリガンドが式：

【化１１】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、

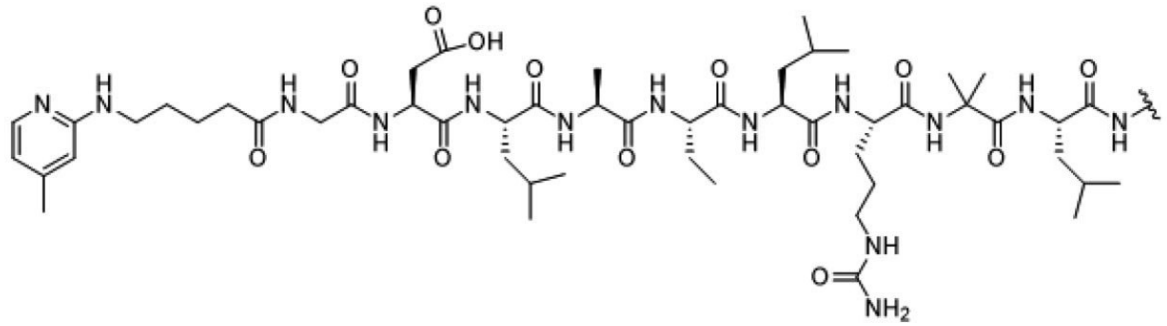
【化１２】

は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。

【請求項１９】

前記ターゲティングリガンドが式：

【化１３】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、

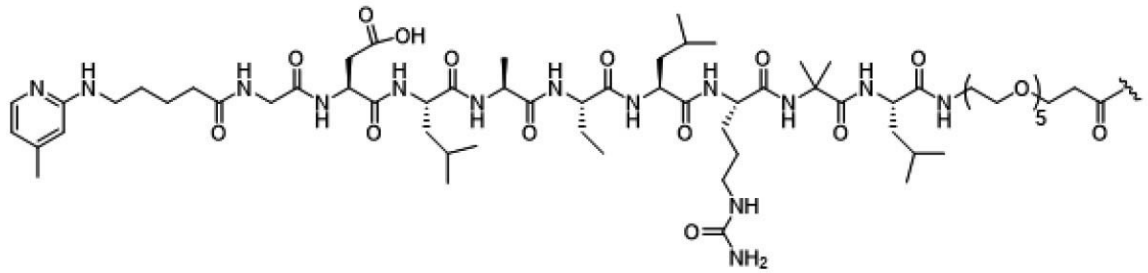
【化１４】

は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。

【請求項２０】

前記ターゲティングリガンドが式：

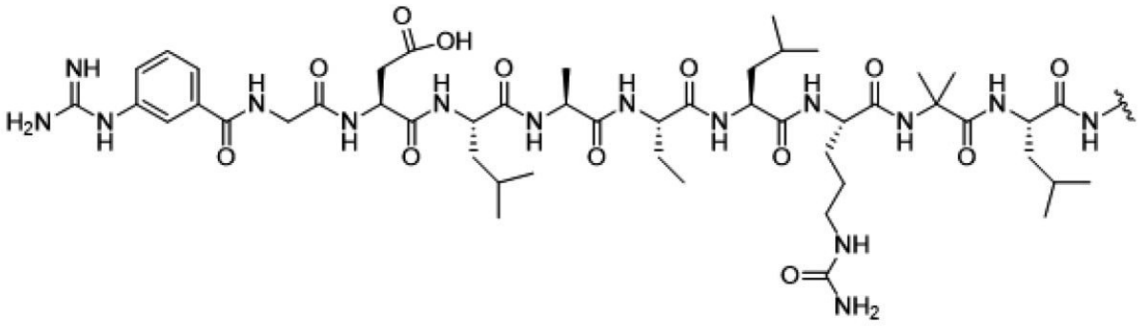
【化１５】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、

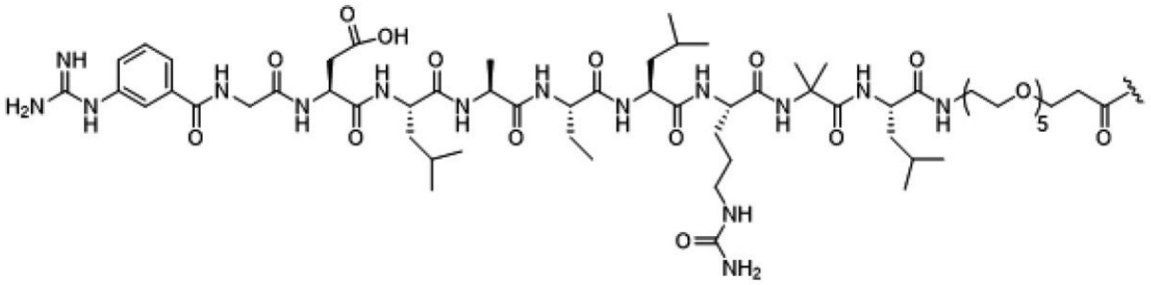
【化１６】

は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。
【請求項２１】
前記ターゲティングリガンドが式：
【化１７】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、
【化１８】

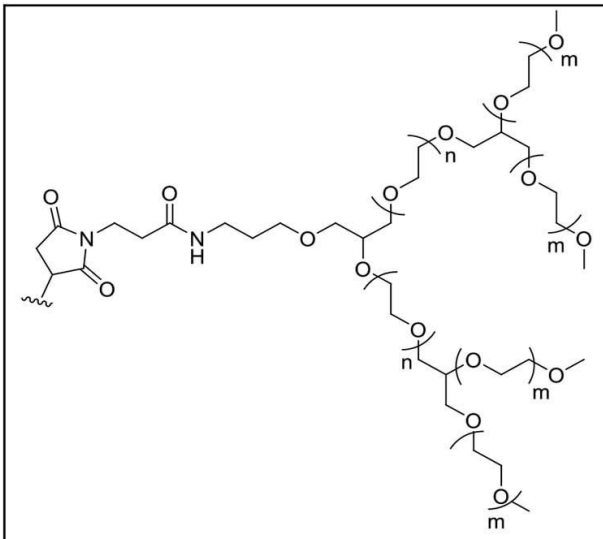
は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。
【請求項２２】
前記ターゲティングリガンドが式：
【化１９】



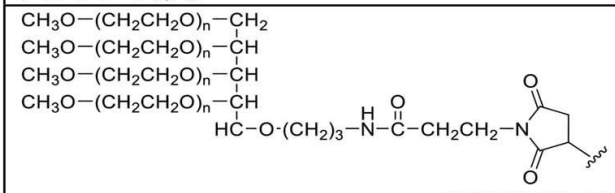
またはその医薬として許容可能な塩を持つ（式中、
【化２０】

は、前記送達ビヒクルの残部への接続点を示す）、請求項１に記載の送達ビヒクル。
【請求項２３】
前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが少なくとも１つのポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項２４】
前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが少なくとも１０個のＰＥＧ単位を含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項２５】
前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが

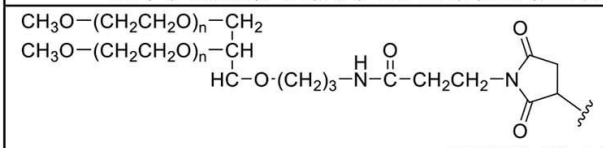
【表１－１】



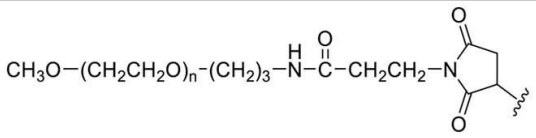
PEG40K（2×2-アーム）、
式中、nとmはそれぞれ独立に整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである



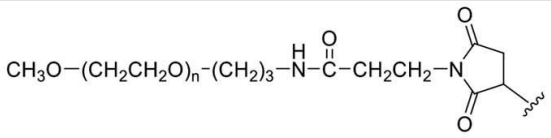
PEG40K（4-アーム）、
式中、は整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである



PEG40K（2-アーム）、
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである

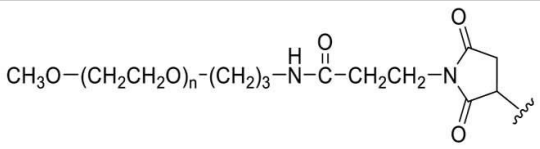


PEG40K、
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである

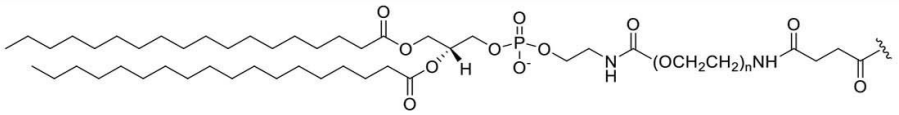


PEG10K、
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約10キロダルトンである

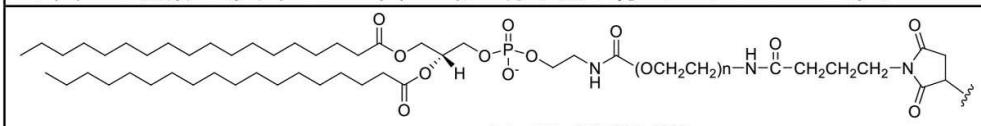
【表１－２】



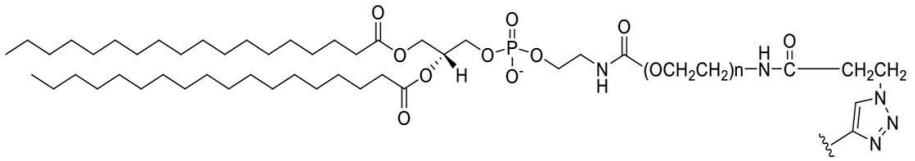
PEG5K、
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



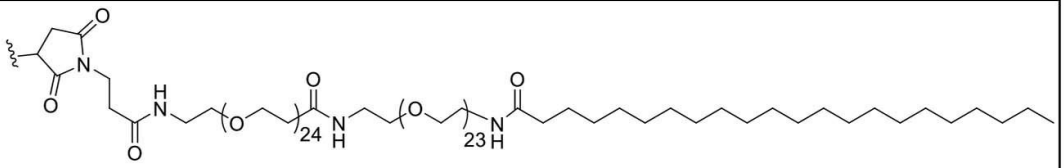
DS PE-PEG5K-NHS
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



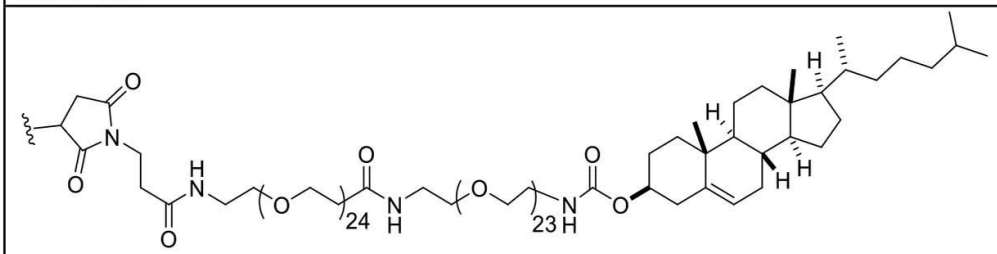
DS PE-PEG5K-MAL
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



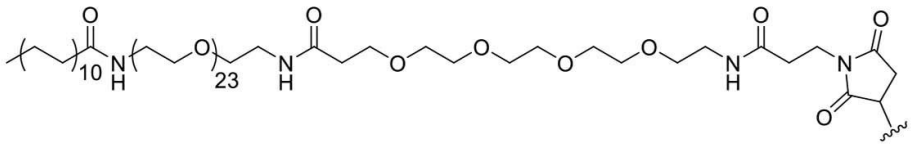
DS PE-PEG5K-N3
式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



PEG47+C22

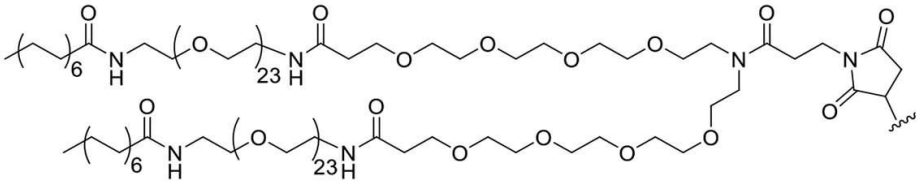
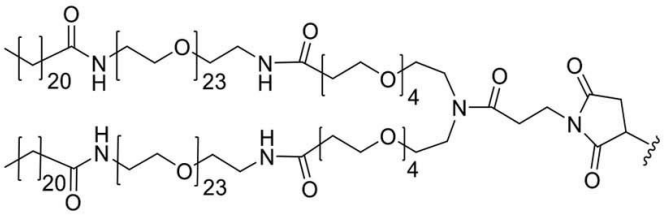
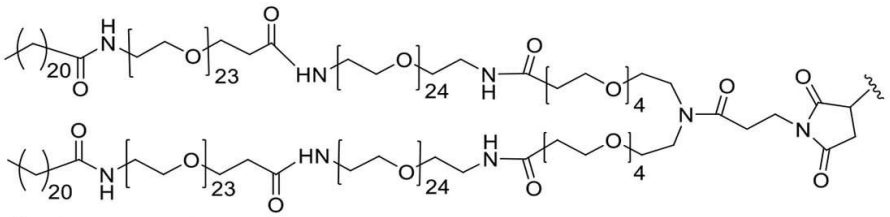
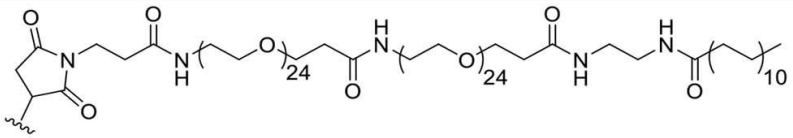
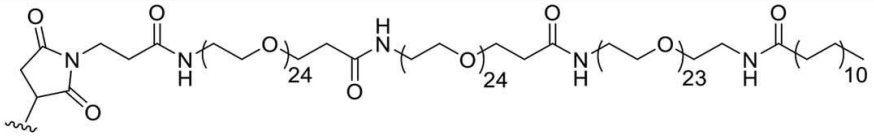
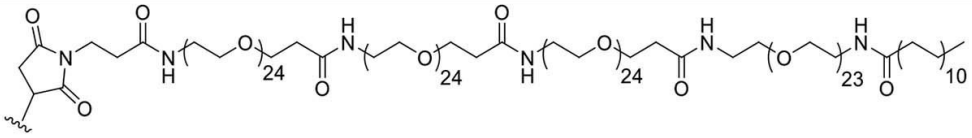
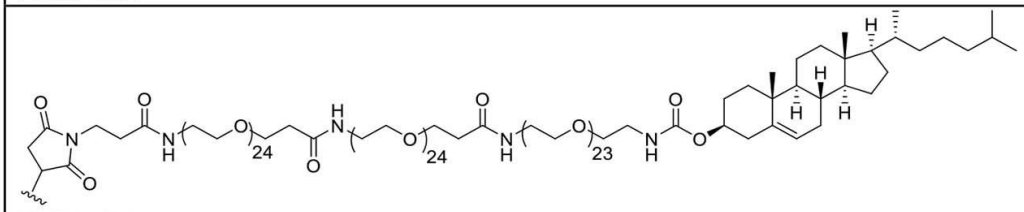


PEG47+CLS（コレステロール）

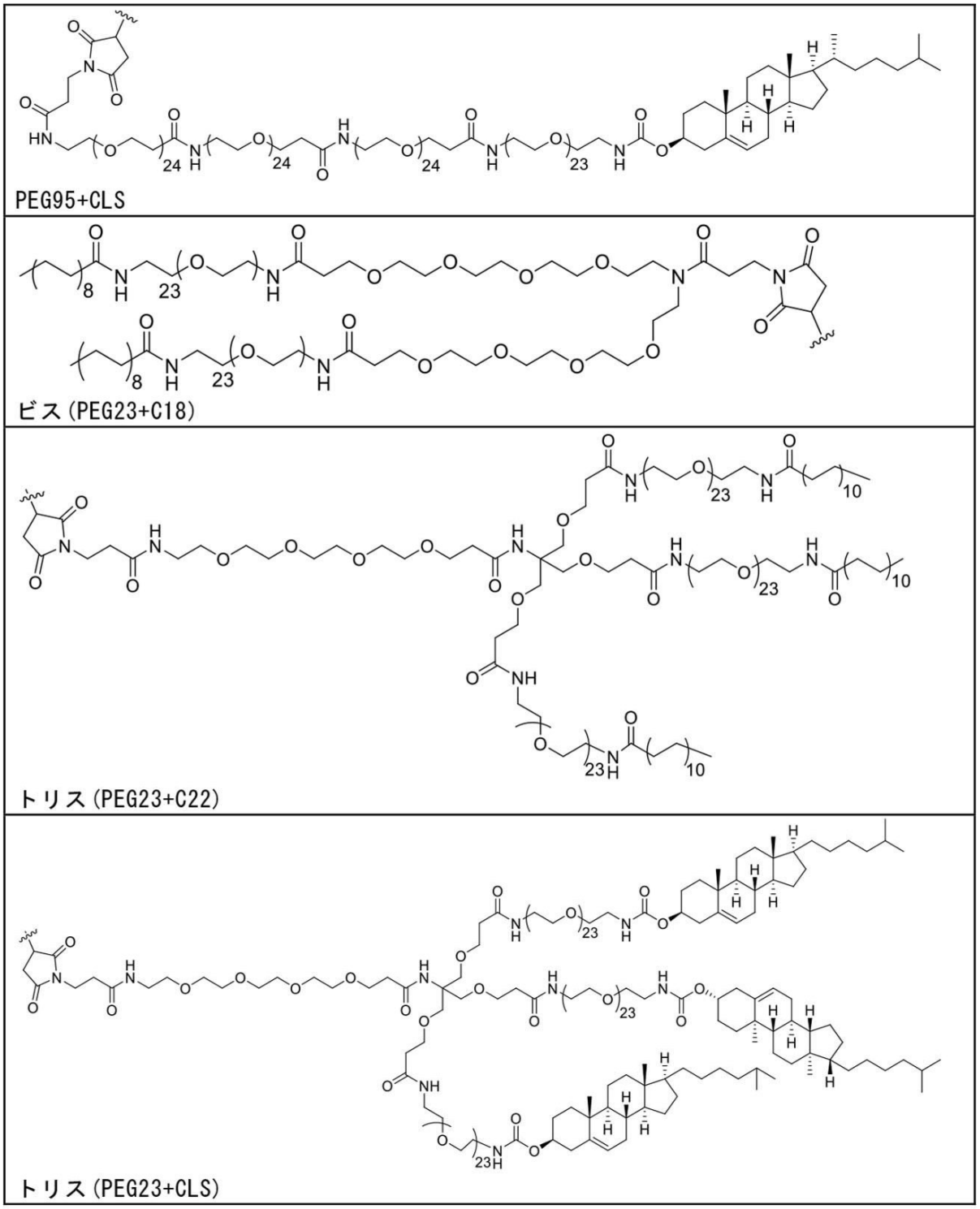


PEG23+C22

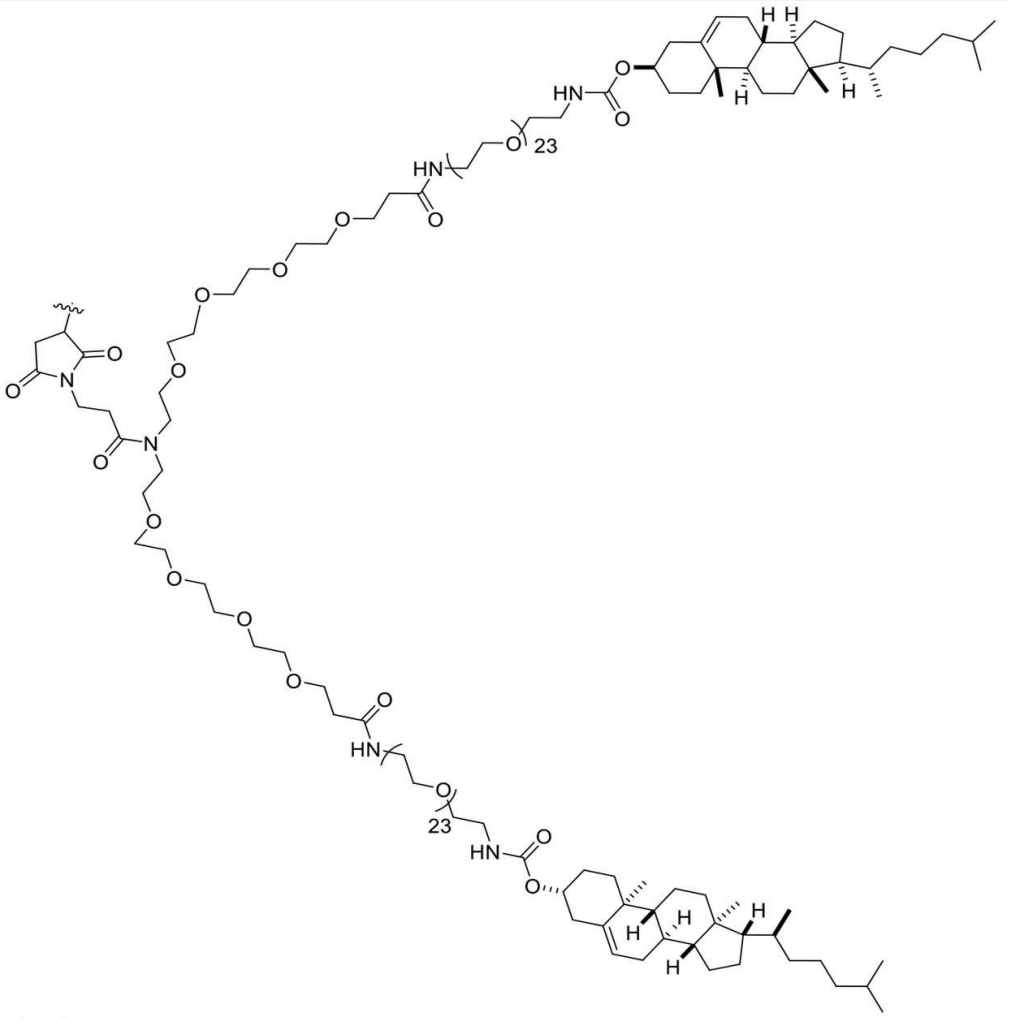
【表１－３】

 ビス(PEG23+C14)
 ビス(PEG23+C22)
 ビス(PEG47+C22)
 PEG48+C22
 PEG71+C22
 PEG95+C22
 PEG71+CLS

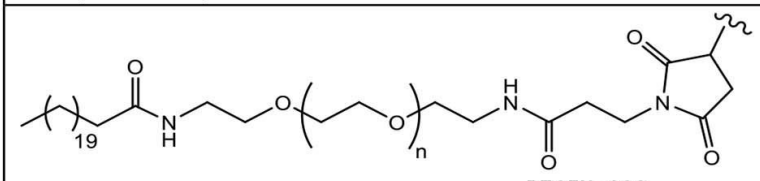
【表１－４】



【表１－５】

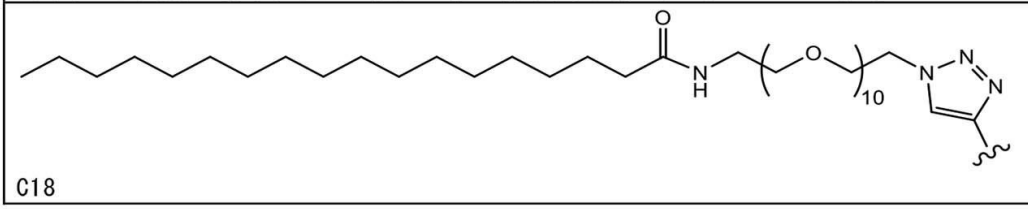


ビス(PEG23+CLS)



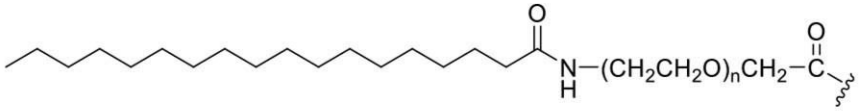
PEG5K+C22

式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



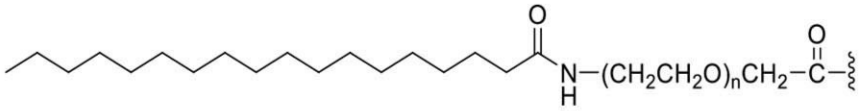
C18

【表１－６】



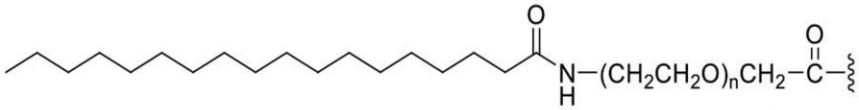
(NHS)-PEG1K+C18

式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約1キロダルトンである



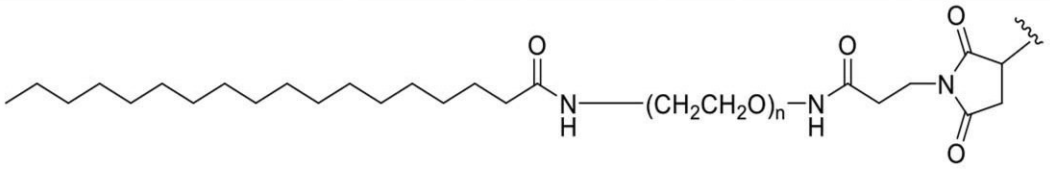
(NHS)-PEG2K+C18

式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約2キロダルトンである



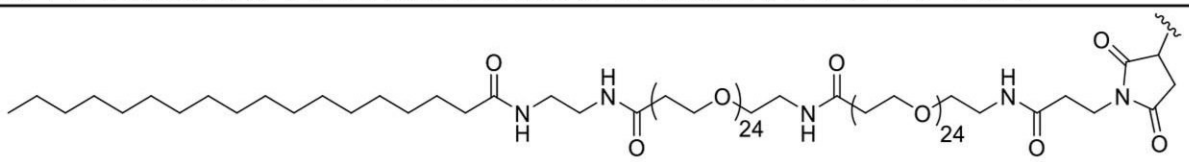
(NHS)-PEG5K+C18

式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



(MAL)-PEG5K+C18

式中、nは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



PEG48+C18

またはこれらＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩である（式中、

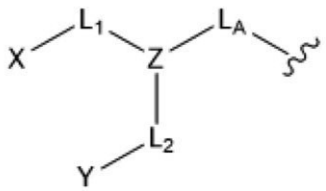
【化２１】

は前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）、請求項２４に記載の送達ビヒクル。

【請求項２６】

前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが、式（Ｉ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化２２】



(I)

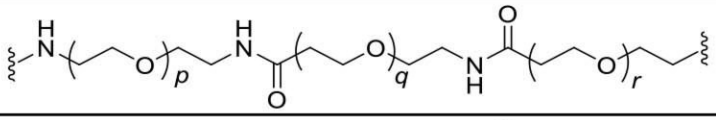
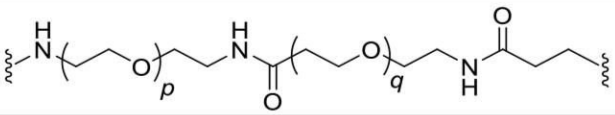
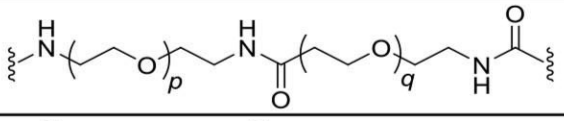
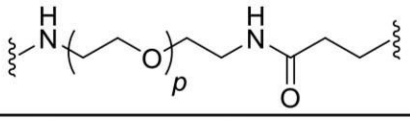
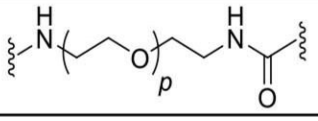
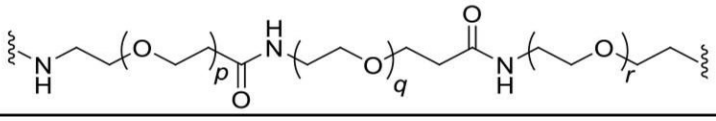
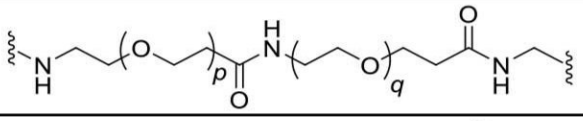
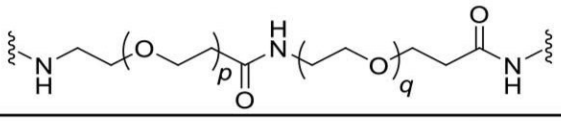
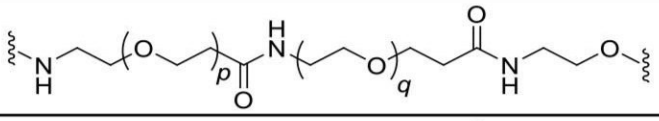
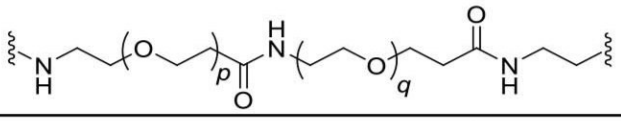
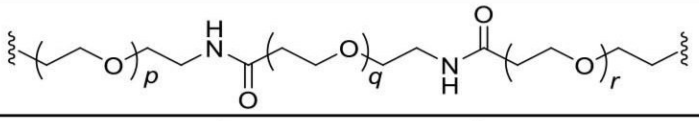
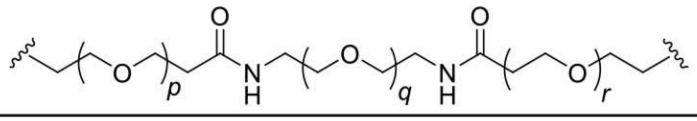
またはその医薬として許容可能な塩である（式中、

L_Aは、Ｚを前記ＲＮＡｉ剤に接続する結合または２価部分であり；

Ｚは、ＣＨ、フェニル、またはＮであり；
L_1とL_2はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧを含むリンカーであり；
ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；
【化２３】

は前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）、請求項１～２２のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項２７】
L_1とL_2がそれぞれ独立に、約１５～約１００個のＰＥＧ単位を含む、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項２８】
L_1とL_2がそれぞれ独立に、約２０～約６０個のＰＥＧ単位を含む、請求項２６または２７に記載の送達ビヒクル。
【請求項２９】
L_1とL_2がそれぞれ独立に、約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含む、請求項２６～２８のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項３０】
L_1とL_2がそれぞれ独立に、約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む、請求項２６～２８のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項３１】
L_1とL_2の一方が約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含み、他方が約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項３２】
L_1とL_2がそれぞれ独立に、

【表２】

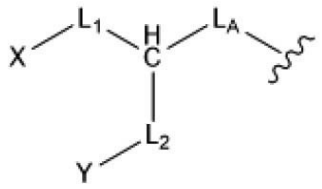
名称	構造
リンカー1	
リンカー2	
リンカー3	
リンカー4	
リンカー5	
リンカー6	
リンカー7	
リンカー8	
リンカー9	
リンカー10	
リンカー11	
リンカー12	

からなる群から選択される（式中、
（ｉ）リンカー１、６、および１１ではｐ＋ｑ＋ｒ≧５であり；
（ｉｉ）リンカー２、３、７、８、９、および１０ではｐ＋ｑ≧５であり；および
（ｉｉｉ）リンカー４と５ではｐ≧５であるという条件のもとで、
それぞれのｐは独立に、１、２、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、または３０であり；
それぞれのｑは独立に、１、２、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、または３０であり；
それぞれのｒは独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；
それぞれの
【化２４】

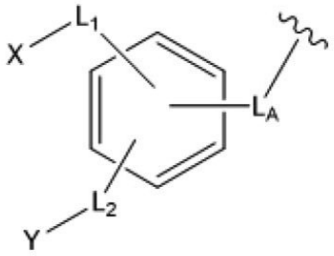


は、Ｘ、Ｙ、またはＺへの接続点を示す）、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項３３】
それぞれのｐが独立に２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；
それぞれのｑが独立に２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；
それぞれのｒが独立に２、３、４、５、または６である、
請求項３２に記載の送達ビヒクル。
【請求項３４】
式（Ｉ）の前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが、式（Ｉａ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化２５】



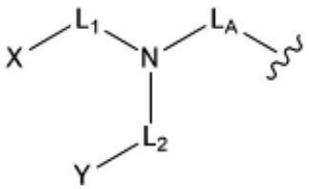
(Ia)

またはその医薬として許容可能な塩である、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項３５】
式（Ｉ）の前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが、式（Ｉｂ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化２６】



(Ib)

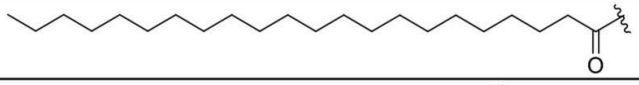
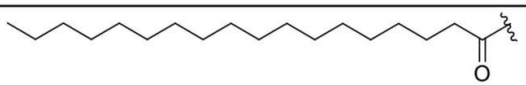
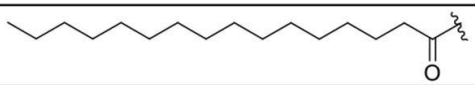
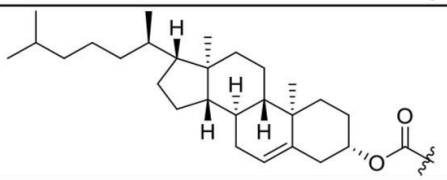
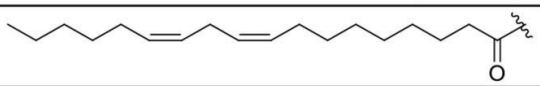
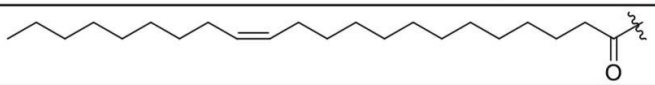
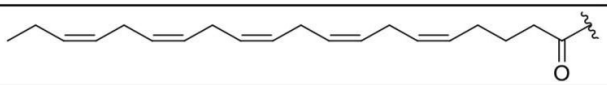
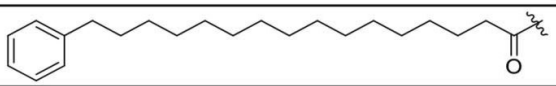
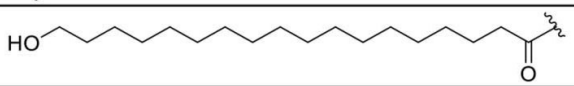
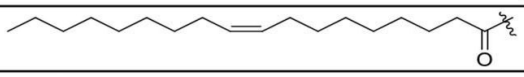
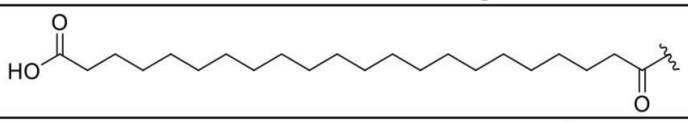
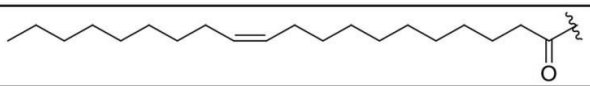
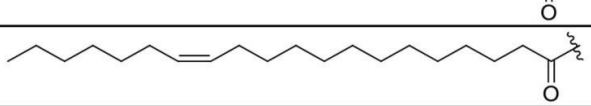
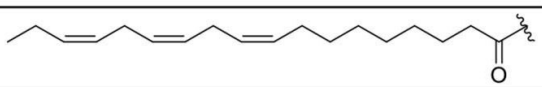
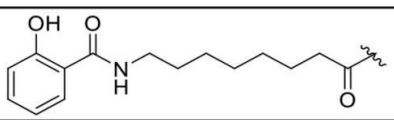
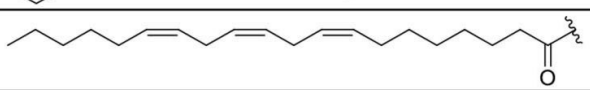
またはその医薬として許容可能な塩である、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項３６】
式（Ｉ）の前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが、式（Ｉｃ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化２７】



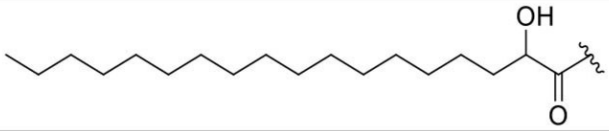
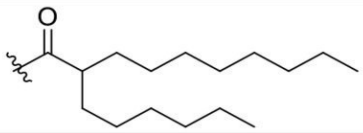
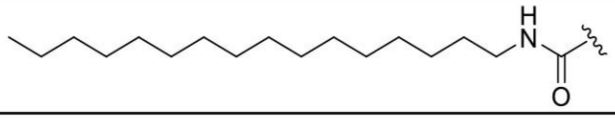
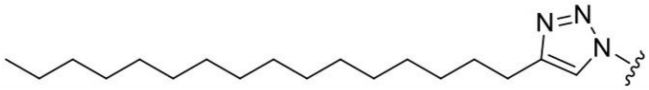
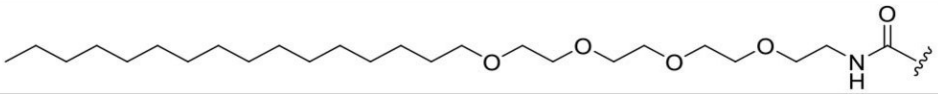
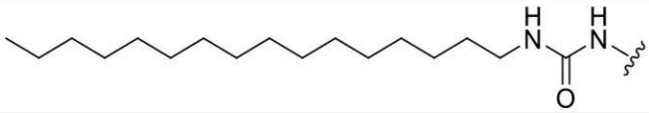
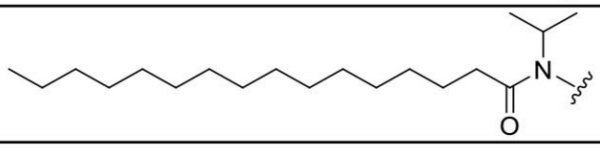
(Ic)

またはその医薬として許容可能な塩である、請求項２６に記載の送達ビヒクル。
【請求項３７】
ＸとＹの少なくとも１つが不飽和脂質である、請求項２６～３６のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項３８】
ＸとＹの少なくとも１つが飽和脂質である、請求項２６～３７のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項３９】
ＸとＹの少なくとも１つが分岐した脂質である、請求項２６～３８のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項４０】
ＸとＹの少なくとも１つが直鎖脂質である、請求項２６～３９のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項４１】
ＸとＹの少なくとも１つが、約１０～約２５個の炭素原子を含む脂質である、請求項２６～４０のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項４２】
ＸとＹの少なくとも１つがコレステリルである、請求項２６～４１のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項４３】
ＸとＹの少なくとも１つが

【表３－１】

名称	構造
脂質1	
脂質2	
脂質3	
脂質4	
脂質5	
脂質6	
脂質7	
脂質8	
脂質9	
脂質10	
脂質11	
脂質12	
脂質14	
脂質15	
脂質16	
脂質17	

【表３－２】

名称	構造
脂質18	
脂質19	
脂質20	
脂質21	
脂質22	
脂質23	
脂質24	

からなる群から選択される（式中、

【化２８】

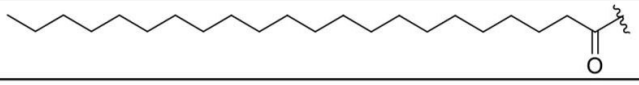
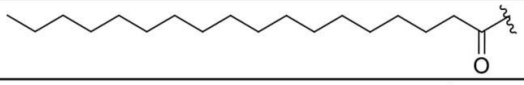
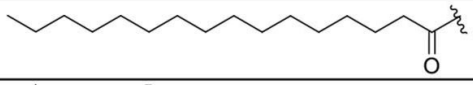
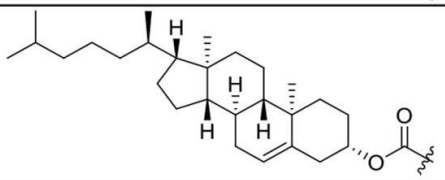
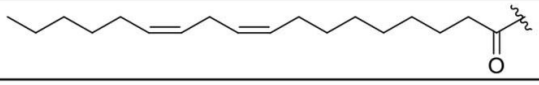
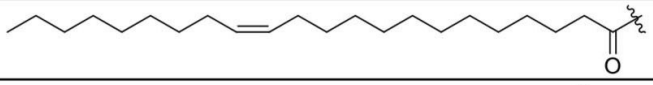
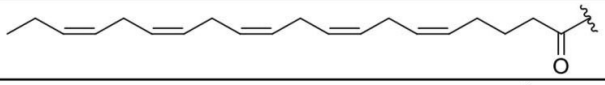
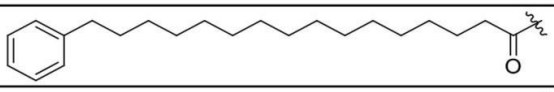
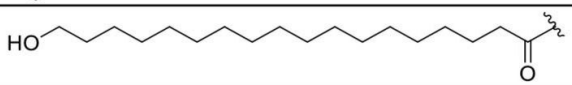
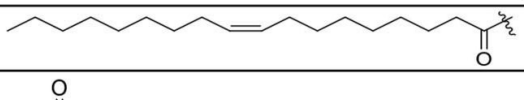
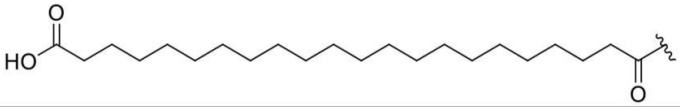
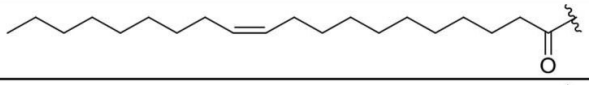
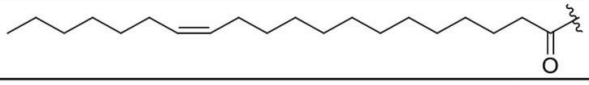
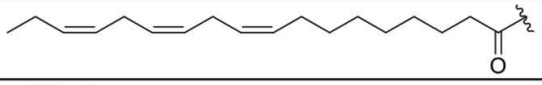
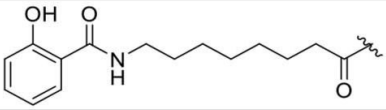
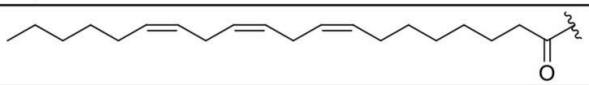


はＬ$_1$またはＬ$_2$への接続点を示す）、請求項２６～３６のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

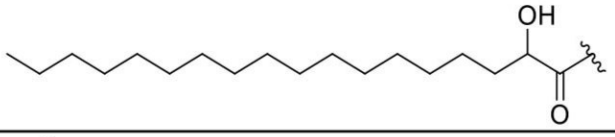
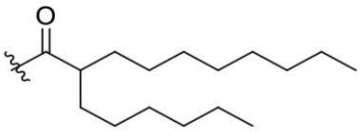
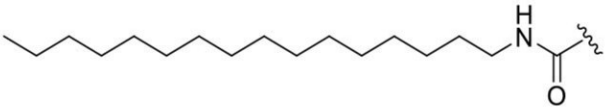
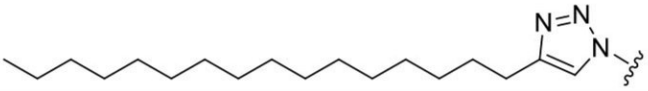
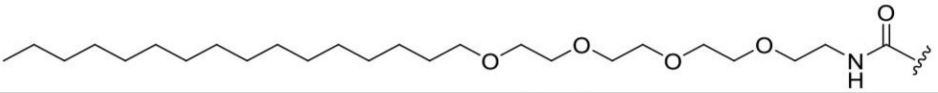
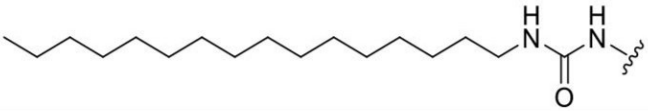
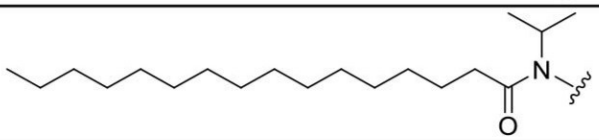
【請求項４４】

ＸとＹの両方が、それぞれ独立に、

【表４－１】

名称	構造
脂質1	
脂質2	
脂質3	
脂質4	
脂質5	
脂質6	
脂質7	
脂質8	
脂質9	
脂質10	
脂質11	
脂質12	
脂質14	
脂質15	
脂質16	
脂質17	

【表４－２】

名称	構造
脂質18	
脂質19	
脂質20	
脂質21	
脂質22	
脂質23	
脂質24	

からなる群から選択される（式中、

【化２９】

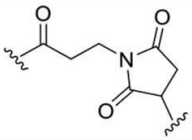
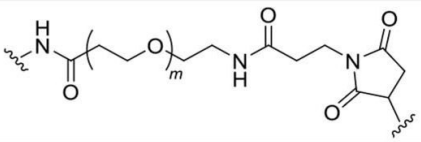
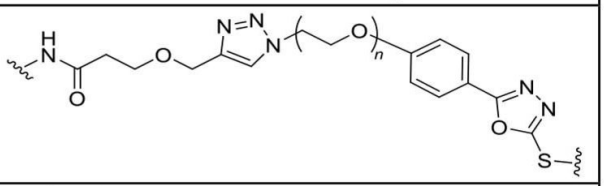
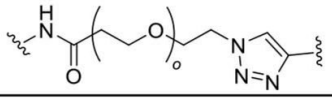
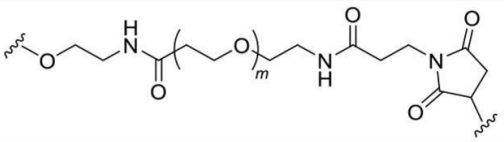
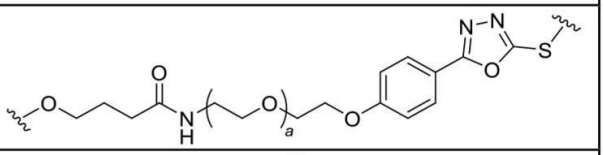
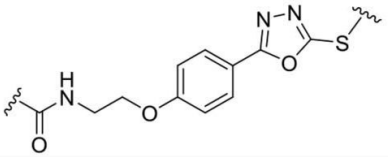
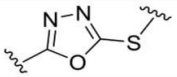
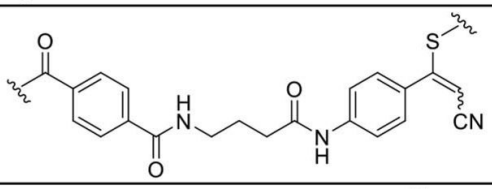
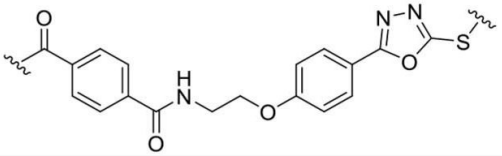


はＬ$_1$またはＬ$_2$への接続点を示す）、請求項２６～３６のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

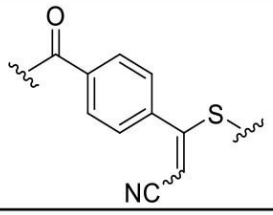
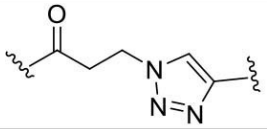
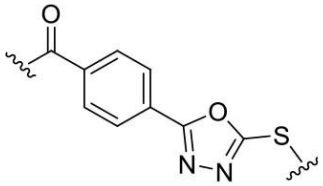
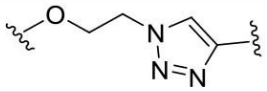
【請求項４５】

ＬＡが

【表５－１】

名称	構造
テザー1	
テザー2	
テザー3	
テザー4	
テザー5	
テザー6	
テザー7	
テザー8	
テザー9	
テザー10	

【表５－２】

名称	構造
テザー11	
テザー12	
テザー13	
テザー14	

からなる群から選択される（式中、ｍ、ｎ、ｏ、およびａのそれぞれは独立に、１、２、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、または３０であり、それぞれの

【化３０】



は、Ｚまたは前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）、請求項２６に記載の送達ビヒクル。

【請求項４６】

それぞれのｍが独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；

それぞれのｎが独立に、２、３、４、または５であり；

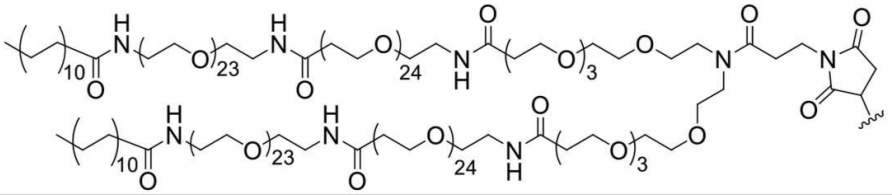
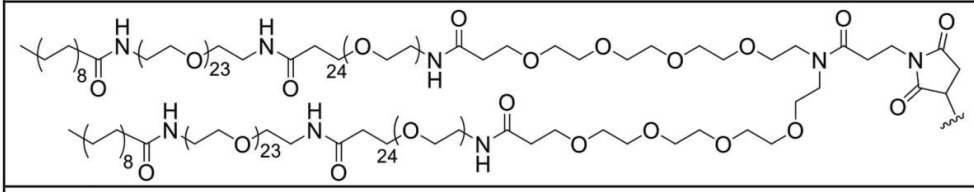
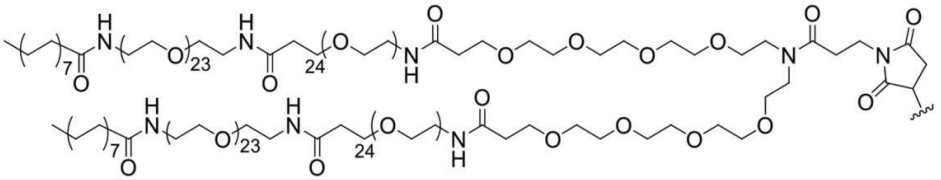
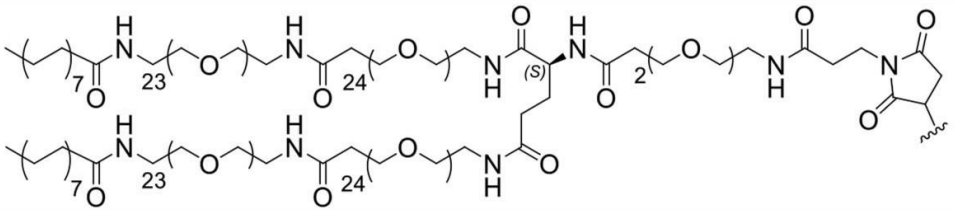
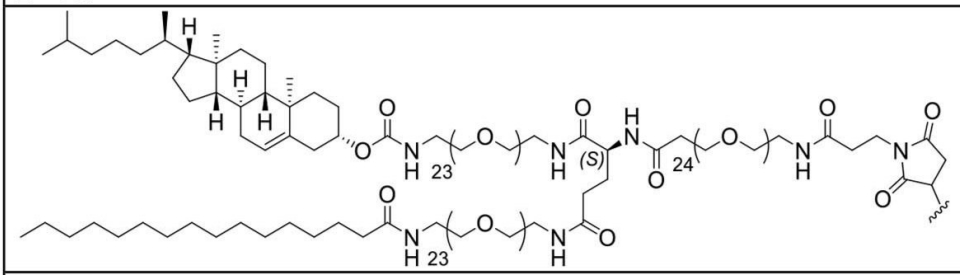
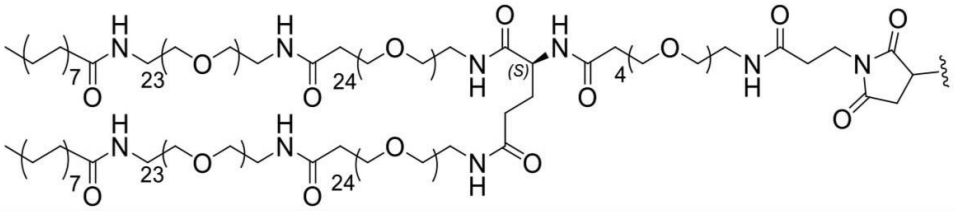
それぞれのａが独立に、２、３、または４であり；

それぞれのｏが独立に、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３である、請求項４５に記載の送達ビヒクル。

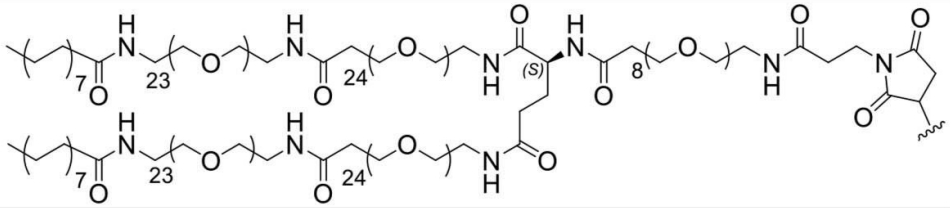
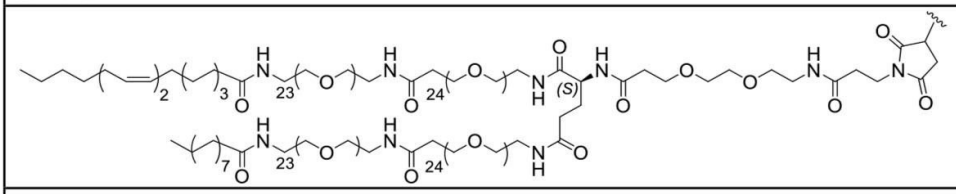
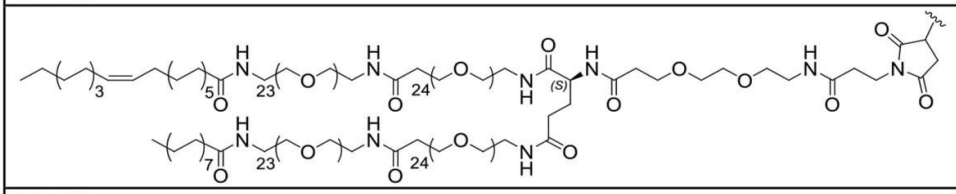
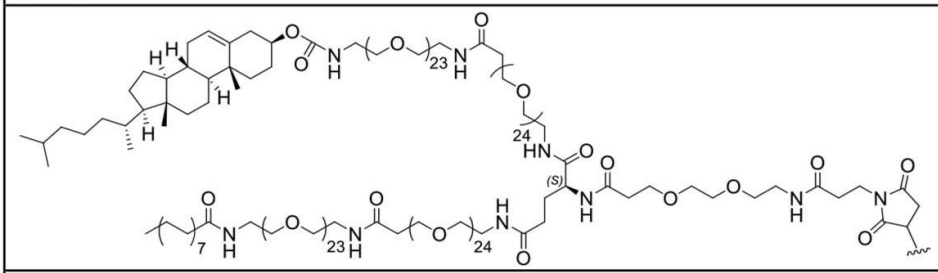
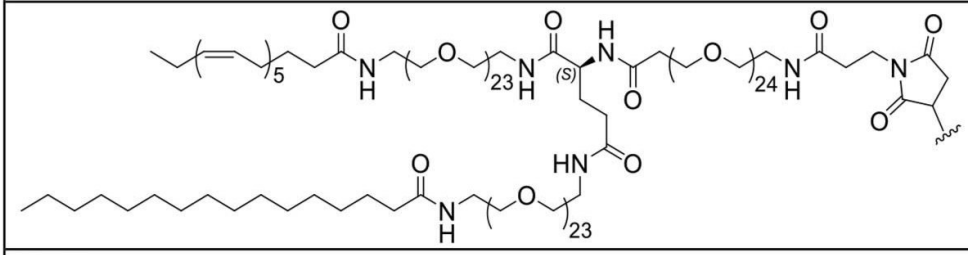
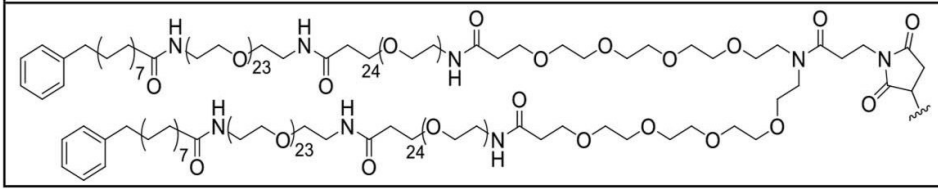
【請求項４７】

前記ＰＫ／ＰＤモジュレータが、

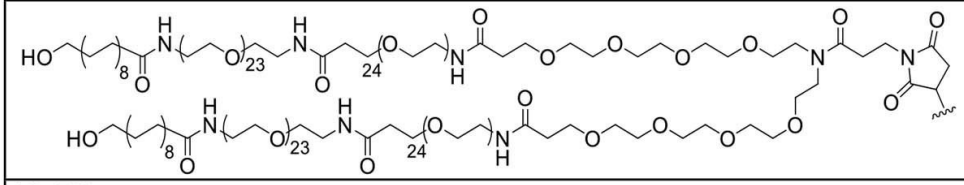
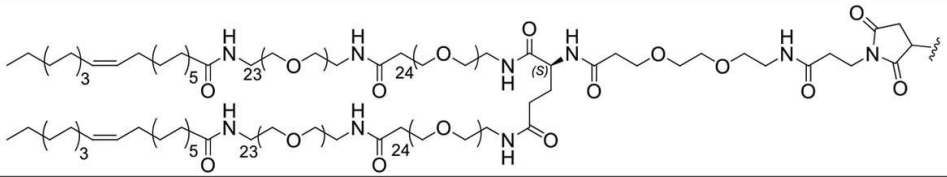
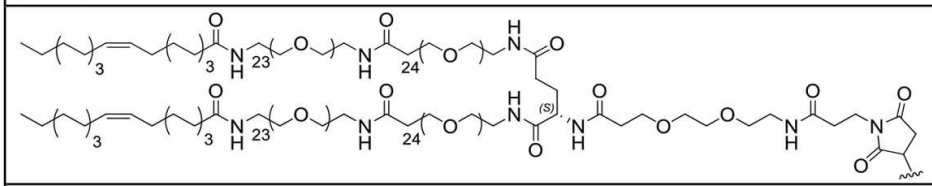
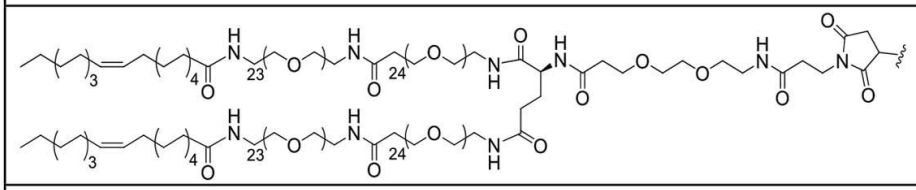
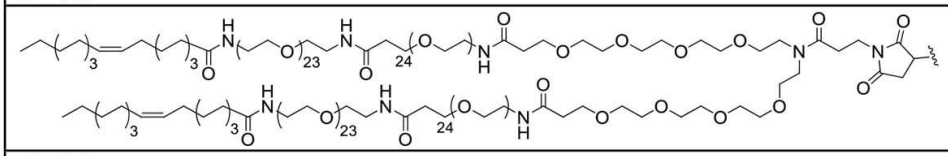
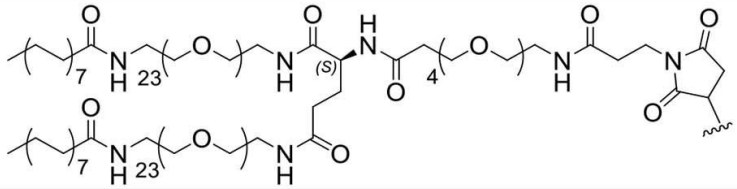
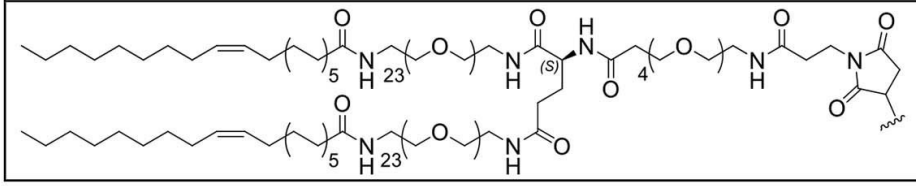
【表６－１】

LP 1b

LP 28b

LP 29b

LP 38b

LP 39b

LP 41b


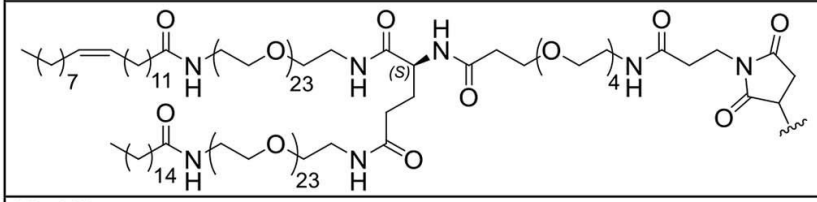
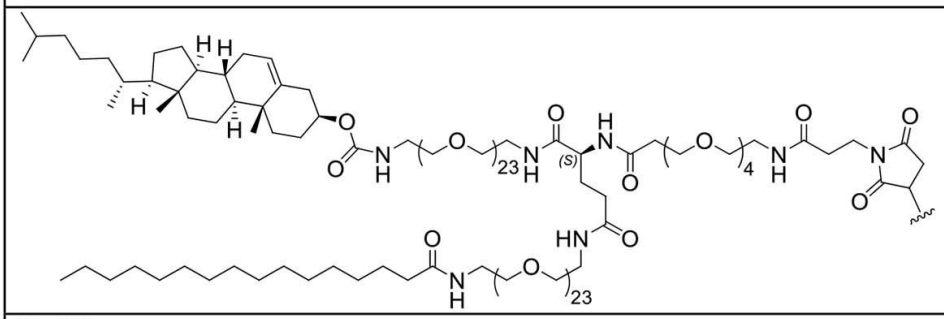
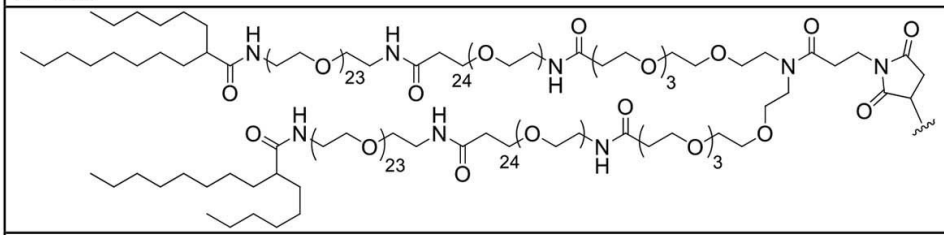
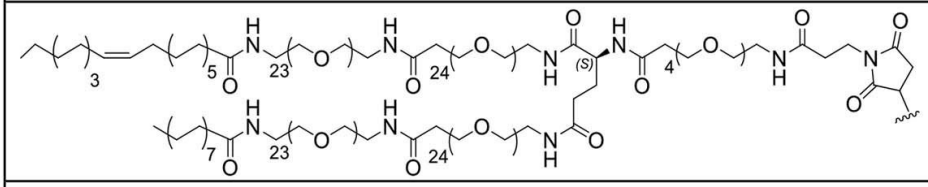
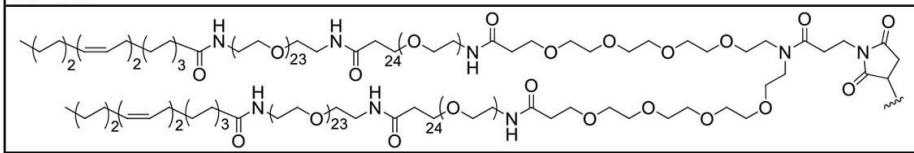
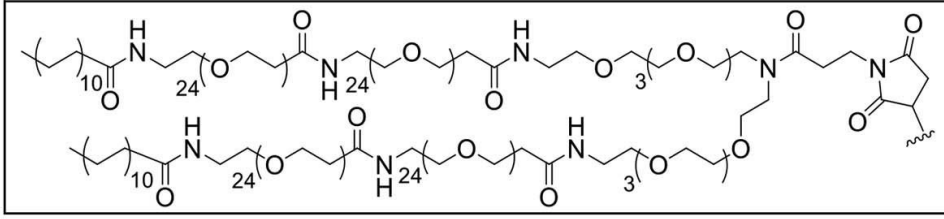
【表６－２】

LP 42b

LP 43b

LP 44b

LP 45b

LP 47b

LP 48b


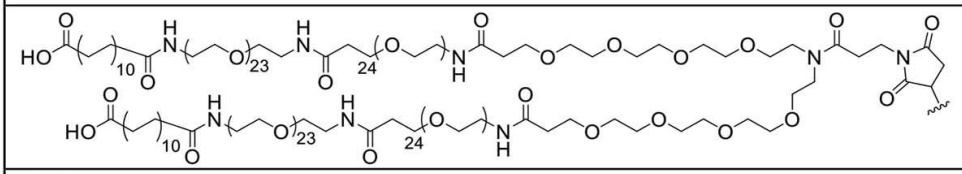
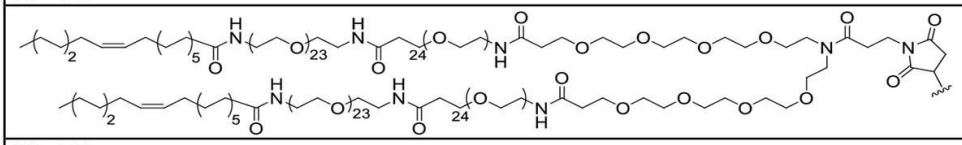
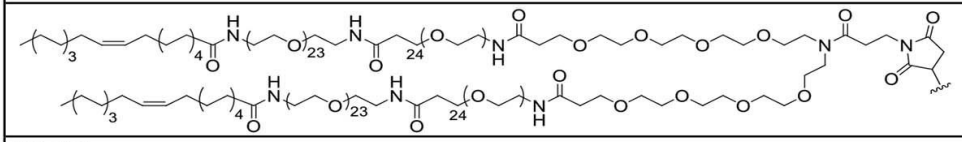
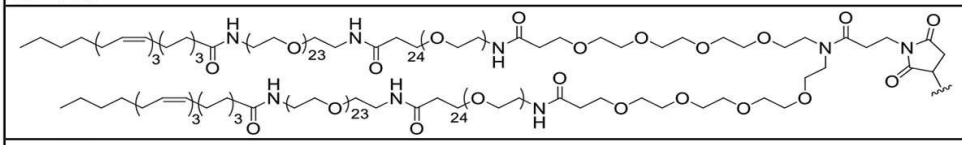
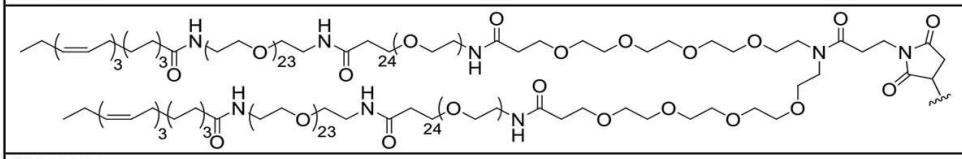
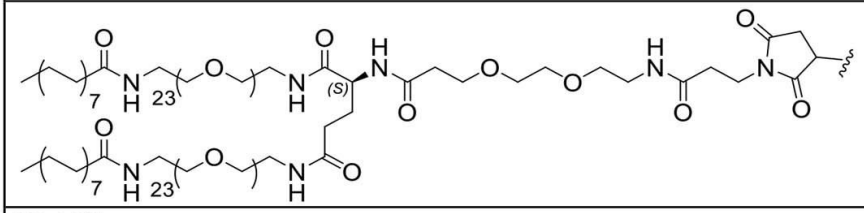
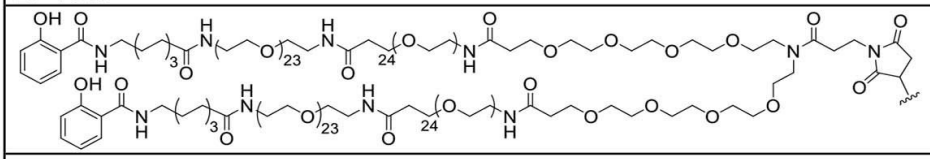
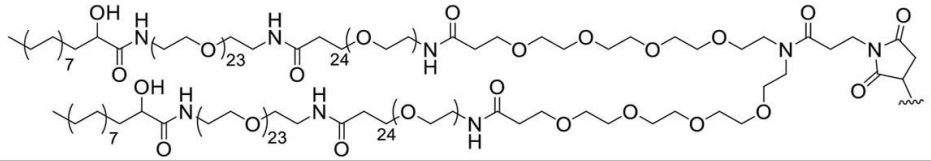
【表６－３】

LP 49b

LP 53b

LP 54b

LP 55b

LP 56b

LP 57b

LP 58b


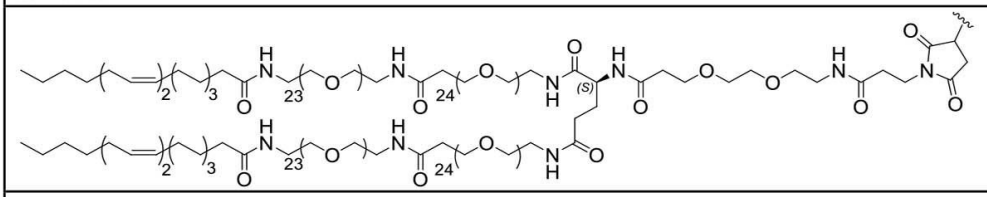
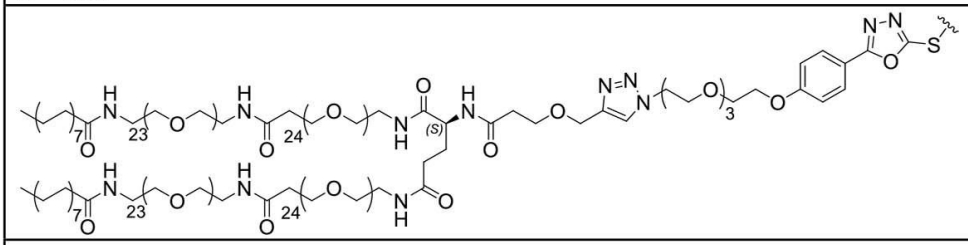
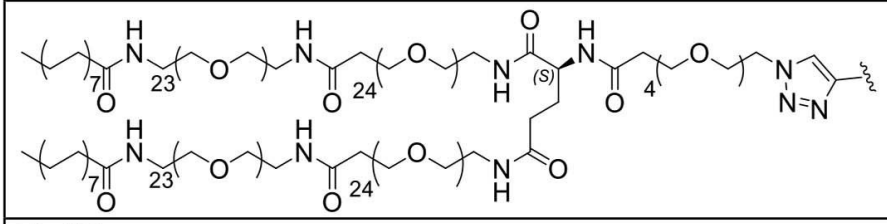
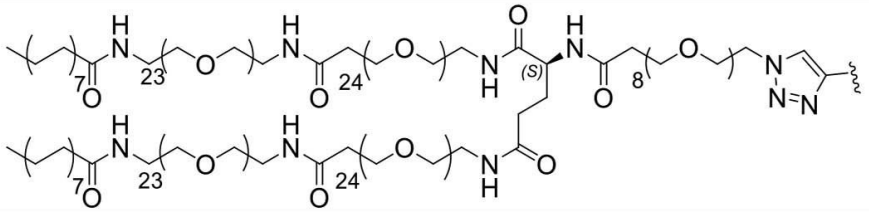
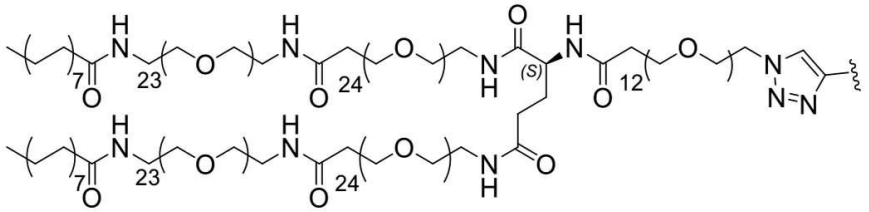
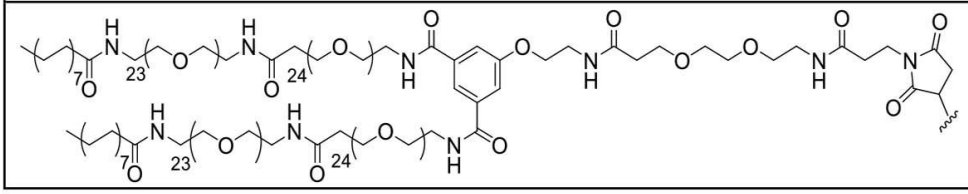
【表６－４】

LP 59b

LP 60b

LP 61b

LP 62b

LP 87b

LP 89b


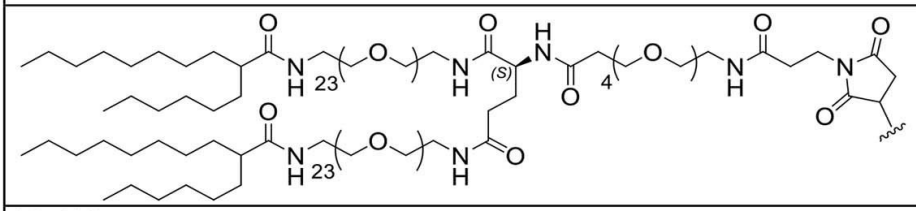
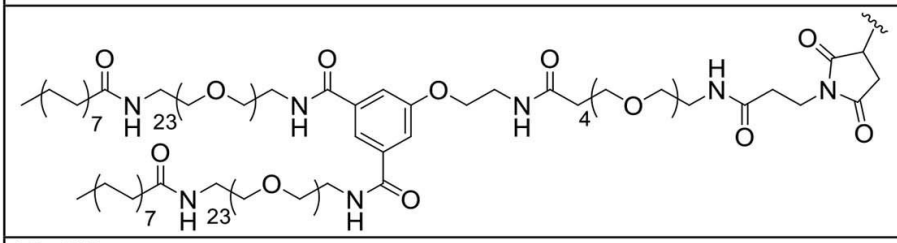
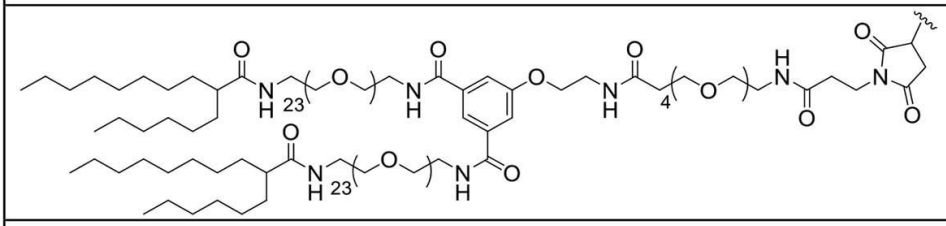
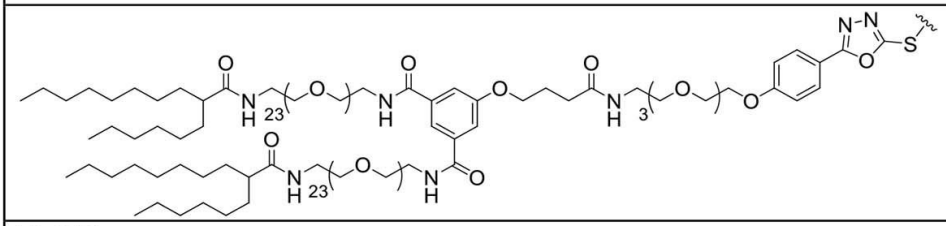
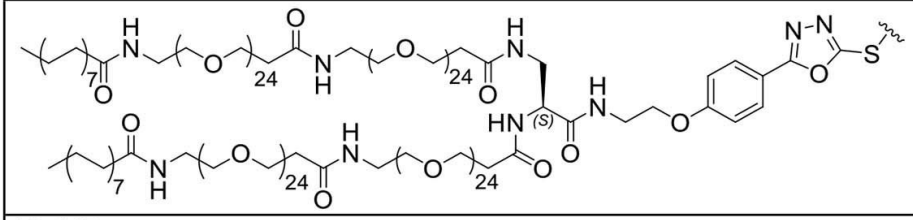
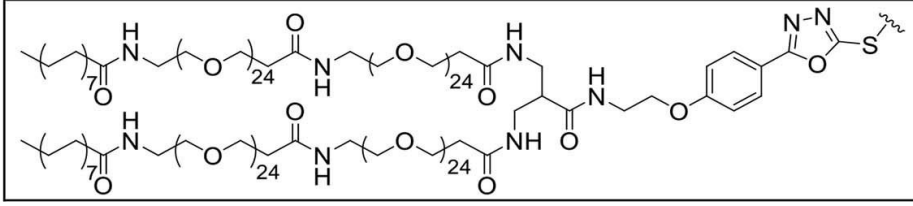
【表６－５】

LP 90b

LP 92b

LP 93b

LP 94b

LP 95b

LP 101b

LP 102b

LP 103b


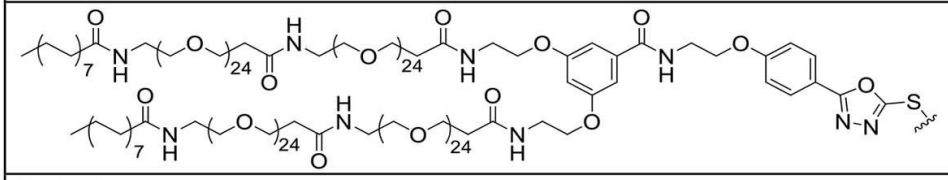
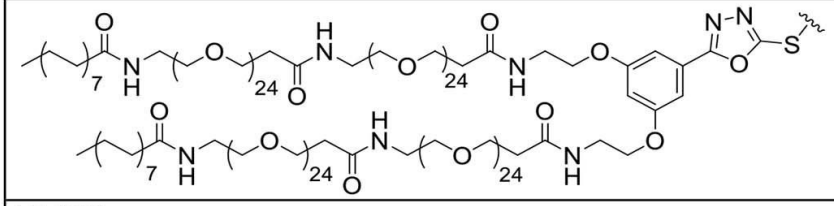
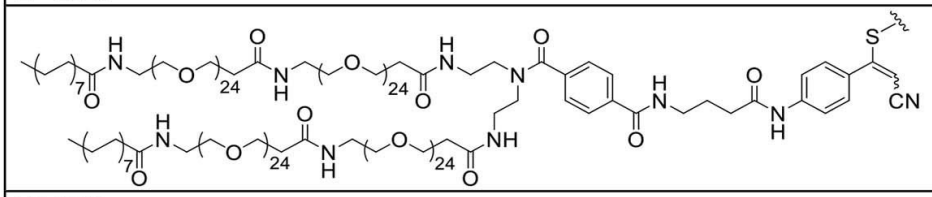
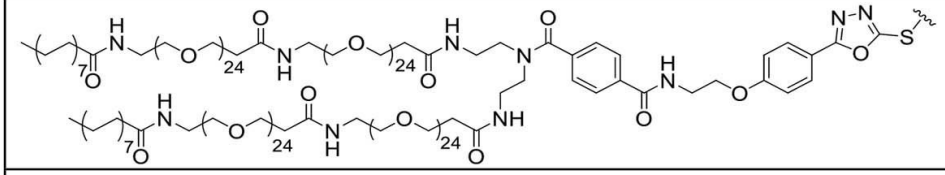
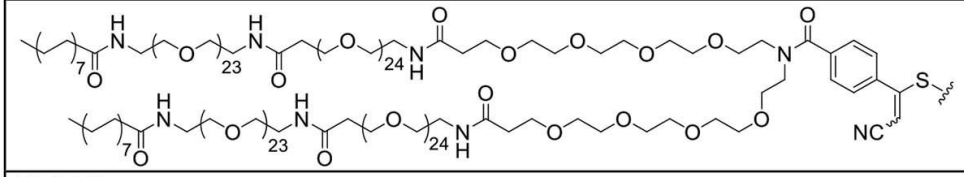
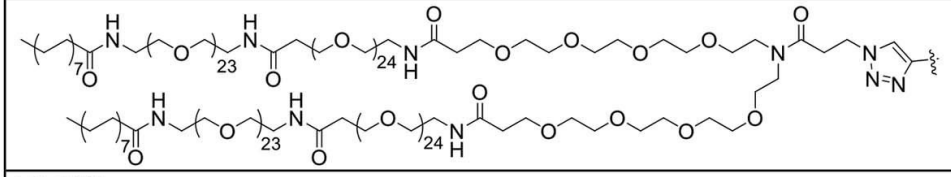
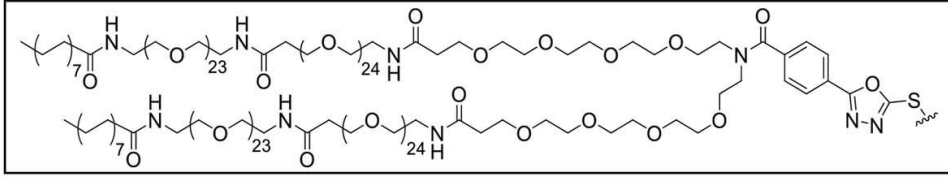
【表６－６】

LP 104b

LP 106b

LP 107b

LP 108b

LP 109b

LP 110b


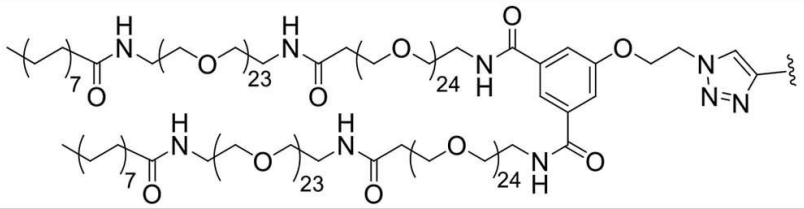
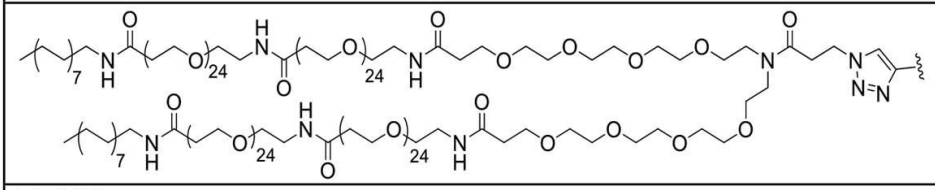
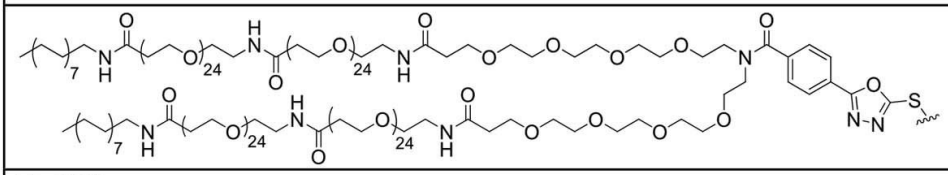
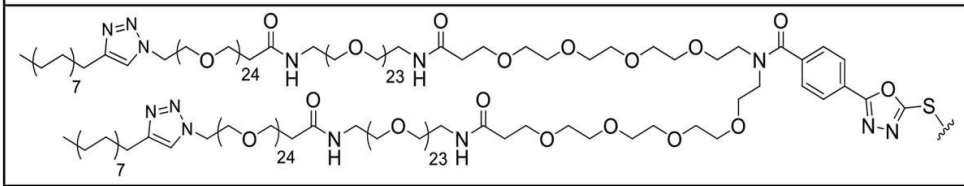
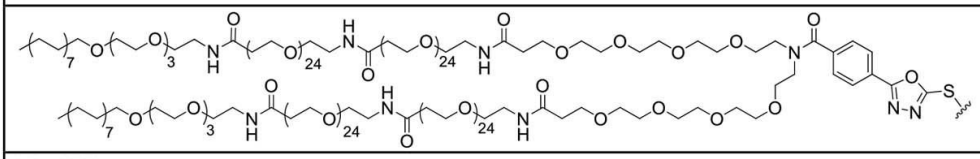
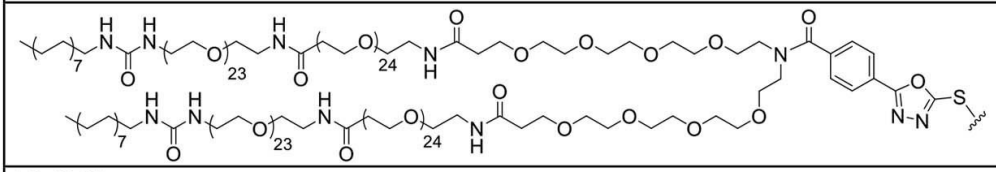
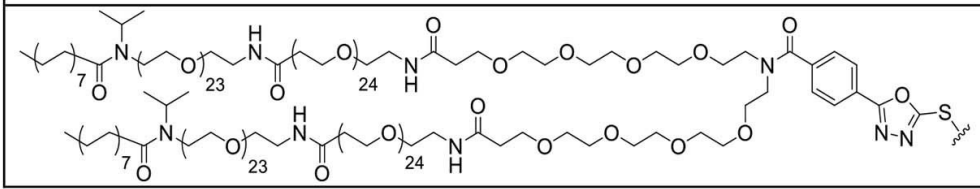
【表６－７】

LP 111b

LP 124b

LP 130b

LP 143b

LP 210b

LP 217b


【表６－８】

LP 220b

LP 221b

LP 223b

LP 224b

LP 225b

LP 226b

LP 238b


【表６－９】

LP 240b

LP 246b

LP 247b

LP 339b

LP 340b

LP 357b

LP 358b


またはこれらＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（式中、それぞれの

【化３１】



は、前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）、請求項１～２２のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。

【請求項４８】
前記ＲＮＡｉ剤が骨格筋細胞の中で１つのヒト遺伝子のｍＲＮＡの発現を阻害する、請求項１～４７のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項４９】
医薬として許容可能な前記塩がナトリウム塩である、請求項４～４８のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項５０】
医薬として許容可能な前記塩がカリウム塩である、請求項４～４８のいずれか１項に記載の送達ビヒクル。
【請求項５１】
請求項１～５０のいずれか１項に記載の送達ビヒクルを含む、組成物。
【請求項５２】
請求項５１に記載の組成物と医薬用賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項５３】
前記医薬用賦形剤が、注射用の水と生理食塩溶液から選択される、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
前記医薬用賦形剤が生理食塩溶液である、請求項５３に記載の医薬組成物。
【請求項５５】
骨格筋細胞の疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に請求項５１の組成物または請求項５２～５４のいずれか１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５６】
前記疾患または障害が筋ジストロフィーである、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢体型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、およびエメリー－ドレイフス型筋ジストロフィーからなる群から選択される、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
骨格筋細胞にＲＮＡｉ剤を送達するための、請求項１～５０のいずれか１項に記載の送達ビヒクル、請求項５１に記載の組成物、または請求項５２～５４のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項５９】
前記骨格筋細胞が対象の中にある、請求項５８に記載の使用。
【請求項６０】
前記対象がヒト対象である、請求項５９に記載の使用。
【請求項６１】
前記ＲＮＡｉ剤が前記骨格筋細胞の中の１つの標的遺伝子の発現を少なくとも約５０％阻害する、請求項５８～６０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６２】
前記標的遺伝子がミオスタチン（Ｍｓｔｎ．）である、請求項６１に記載の使用。
【請求項６３】
疾患または障害を治療する薬を調製するための、請求項１～５０のいずれか１項に記載の送達ビヒクル、請求項５１に記載の組成物、または請求項５２～５４に記載のいずれか１項の医薬組成物の使用。
【請求項６４】
前記疾患または障害が筋ジストロフィーである、請求項６３に記載の使用。
【請求項６５】

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、肢体型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィー、およびエメリー－ドレイフス型筋ジストロフィーからなる群から選択される、請求項６４に記載の使用。

【請求項６６】

請求項１～５０のいずれか１項に記載の送達ビヒクルを作製する方法であって、

（ｉ）前記センス鎖を合成し；

（ｉｉ）前記アンチセンス鎖を合成し；

（ｉｉｉ）前記センス鎖と前記アンチセンス鎖をアニーリングし；

（ｉｖ）前記センス鎖と前記アンチセンス鎖のアニーリングの前または後に、前記ターゲティングリガンドを前記センス鎖または前記アンチセンス鎖に接合し；および

（ｖ）前記センス鎖と前記アンチセンス鎖のアニーリングの前または後、かつ前記センス鎖または前記アンチセンス鎖への前記ターゲティングリガンドの接合の前または後に、前記ＰＫ／ＰＤモジュレータを前記センス鎖または前記アンチセンス鎖に接合することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連する出願の相互参照

本ＰＣＴ出願は、２０２０年９月１１日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／０７７，１４１号、２０２１年６月２４日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／２１４，７４７号、および２０２１年８月６日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／２３０，３８１号の恩恵を主張する。これら文書のそれぞれは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【０００２】

発明の分野

本開示は、ペイロード（ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）剤（例えば２本鎖ＲＮＡｉ剤）など）を生体内の骨格筋細胞に送達するための送達ビヒクルに関する。本明細書に開示されている送達ビヒクルを用いてＲＮＡｉ剤を送達すると、骨格筋細胞の中で発現する遺伝子が阻害される。

【背景技術】

【０００３】

本発明の背景

治療用または診断用のペイロードを対象の生体内の興味ある特定の組織に向かわせることは医学の分野における大きな課題であり続けている。その中には、さまざまな疾患と障害の原因が見いだされる骨格筋細胞への特異的かつ選択的な送達を実現することが含まれる。ペイロード（治療用薬製品など）を骨格筋細胞に選択的かつ効率的に送達できないと、多くの疾患と障害を適切に治療して対処することが妨げられる。

【０００４】

オリゴヌクレオチド系薬剤（例えばアンチセンスオリゴヌクレオチド化合物（ＡＳＯ）や２本鎖ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）剤など）は非常に有望で医学の分野を変革する可能性があることが示されているため、治療処置の強力な選択肢を提供する。しかしオリゴヌクレオチド系薬剤、特に２本鎖治療用ＲＮＡｉ剤の送達は、実現可能な治療用医薬剤の開発における以前からの課題である。それは特に、非肝細胞（骨格筋細胞など）へのオリゴヌクレオチド系薬剤の特異的かつ選択的送達を実現しようとする場合に当てはまる。

【０００５】

例えば（非特異的であるため、望まないさまざまな組織と臓器に分布するという欠点を持つことが知られている）コレステロール複合体と（毒性の懸念があることが頻繁に報告されてきた）脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）を用いてオリゴヌクレオチド系薬剤を骨格筋細胞に

向かわせるさまざまな試みが過去数年にわたってなされてきたが、どれも、今日まで適切な送達を実現していない。そのためオリゴヌクレオチド系薬剤、特にＲＮＡｉ剤を骨格筋細胞に特異的かつ効率的に向かわせる送達ビヒクルの必要性が残されたままである。

【発明の概要】

【０００６】

本発明の概要

本明細書に開示されているのは、ペイロード（オリゴヌクレオチド系薬剤（ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）剤（本明細書ではＲＮＡｉ剤、ＲＮＡｉトリガー、またはトリガーとも呼ぶ；例えば２本鎖ＲＮＡｉ剤）が含まれる）など）を骨格筋細胞へと向かわせ、骨格筋細胞の中に存在する遺伝子の発現を選択的かつ効率的に阻害することを容易にする送達ビヒクルである。本明細書にさらに開示されているのは、標的となる細胞の表面に存在する細胞受容体に対する親和性を持つ少なくとも１個のターゲティングリガンドに共有結合していて標的遺伝子の発現を阻害するＲＮＡｉ剤と、少なくとも１つの薬物動態および／または薬力学（ＰＫ／ＰＤ）モジュレータを含む送達ビヒクルを含む組成物である。本明細書に開示されている送達ビヒクルは、対象（例えばヒト対象または動物対象）の中の標的遺伝子の発現を選択的かつ効率的に低下させること、または阻害することができる。

【０００７】

記載されている送達ビヒクルは、標的遺伝子発現の低下によって少なくとも一部が媒介される可能性のある状態と疾患の治療的処置（予防処置、介入処置、および予防処置が含まれる）のための方法で使用することができる。その状態と疾患には例えば筋ジストロフィーが含まれ、その中には、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋強直性筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）が含まれる。本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、対象の中にある細胞内で標的遺伝子の発現を選択的に低下させることができる。本明細書に開示されている方法は、本分野で知られている適切な任意の方法（静脈内輸液、静脈内注射、または皮下注射など）を使用して対象（例えばヒト対象または動物対象）にＲＮＡｉ剤を含む１つ以上の送達用単体を投与することを含む。

【０００８】

本明細書には、標的遺伝子の発現を阻害することのできるＲＮＡｉ剤を含む送達用単体を含み、医薬として許容可能な少なくとも１つの賦形剤をさらに含む医薬組成物も記載されている。ＲＮＡｉ剤を含む１つ以上の送達用単体を含む医薬組成物は、生体内で標的遺伝子の発現を選択的かつ効率的に低下させること、または阻害することができる。本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤を含む１つ以上の送達プラットフォームを含む組成物は、標的遺伝子発現の低下によって少なくとも一部が媒介される可能性のある状態と疾患（例えば筋ジストロフィーが含まれる）の治療（予防的な治療または阻害が含まれる）のため、対象（ヒト対象または動物対象など）に投与することができる。

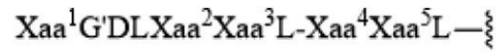
【０００９】

本明細書に記載されている１つの態様は、骨格筋細胞の中で発現する遺伝子の発現を阻害するための送達ビヒクルであり、この送達ビヒクルは、（ａ）（ｉ）１７～４９個のヌクレオチドを含み、そのうちの少なくとも１５個のヌクレオチドは骨格筋細胞の中で発現する遺伝子のｍＲＮＡ配列と相補的であるアンチセンス鎖と；長さが１６～４９個のヌクレオチドであって前記アンチセンス鎖と少なくとも部分的に相補的であるセンス鎖を含むＲＮＡｉ剤；（ｂ）ポリペプチドであって骨格筋細胞の表面に存在する受容体に対する親和性を持つターゲティングリガンド；および（ｃ）ＰＫ／ＰＤモジュレータを含み；前記ＲＮＡｉ剤は前記ターゲティングリガンドと前記ＰＫ／ＰＤモジュレータに共有結合している。

【００１０】

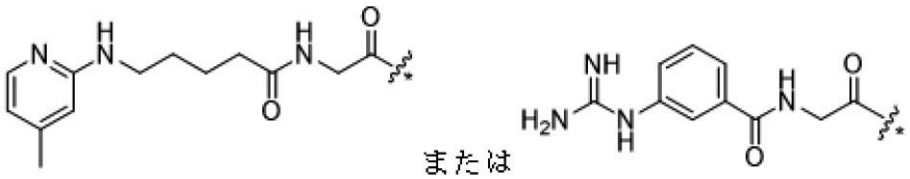
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、インテグリン受容体に対する親和性を持つ。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、αｖβ６インテグリン受容体に対する親和性を持つ。

【００１１】
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドのポリペプチドは、式（Ｐ）のポリペプチド：
【化１】



（Ｐ）

またはその医薬として許容可能な塩である（ただしＸａａ^{1}は、場合によりＮ末端キャップである
【化２】



（それぞれの
【化３】

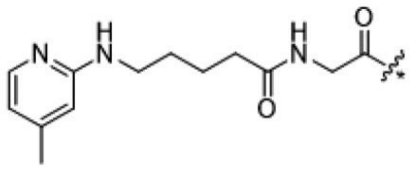


は、Ｇ’への接続点を示す）を持つＬ－アルギニンであり；Ｇ’は、Ｌ－グリシンまたは
Ｎ－メチル－Ｌ－グリシンであり；ＤはＬ－アスパラギン酸（Ｌ－アスパラギン酸塩）であり；ＬはＬ－ロイシンであり；Ｘａａ^{2}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{3}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{4}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{5}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；
【化４】



は、前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【００１２】
いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{2}は、Ｌ－アラニンまたはＬ－グリシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{2}はＬ－アラニンである。
【００１３】
いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}は非標準アミノ酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}は、Ｌ－グリシン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、またはＬ－α－アミノ－酪酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－α－アミノ－酪酸である。
【００１４】
いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{4}は、Ｌ－アルギニン、Ｘａａ^{4}は、Ｌ－シトルリン、またはＸａａ^{4}は、Ｌ－グルタミンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{4}はＬ－シトルリンである。
【００１５】
いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}は、Ｌ－グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、またはα－アミノ－酪酸である。いくつかの実施形態で

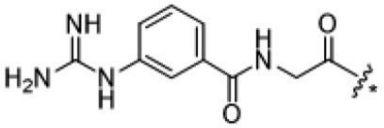
は、Ｘａａ^{5}はα－アミノ－酪酸である。
【００１６】
いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}はＮ－アセチル－Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}は
【化５】



である（ただし
【化６】



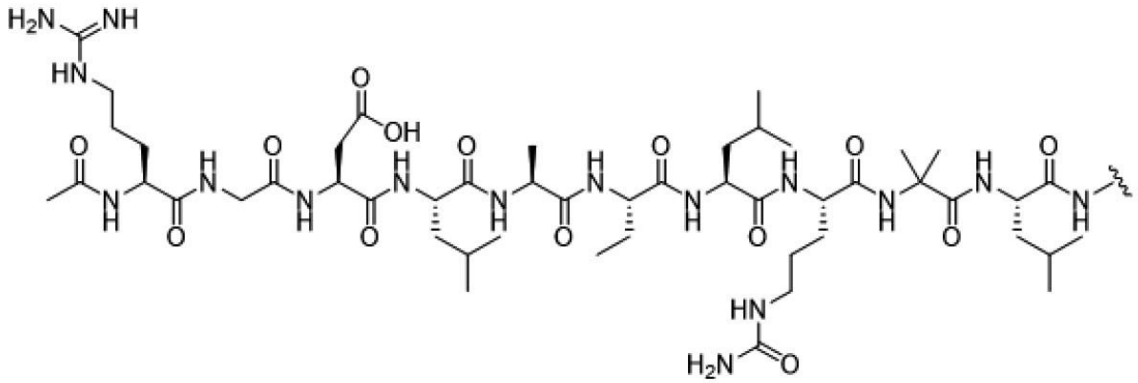
はＧ’への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}は、
【化７】



である（ただし
【化８】



はＧ’への接続点を示す）。
【００１７】
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：
【化９】

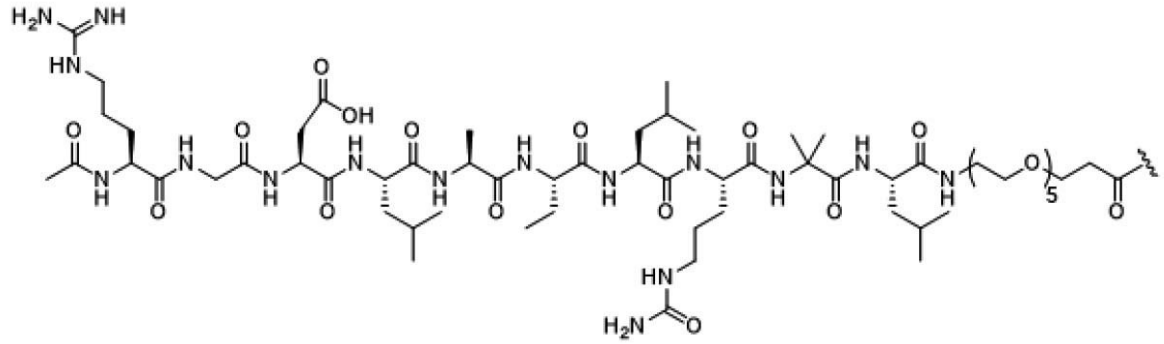


またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし
【化１０】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

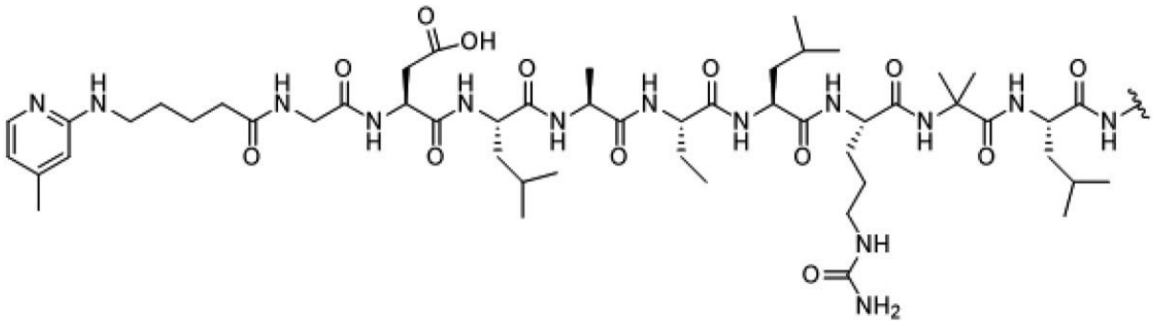
【００１８】
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：
【化１１】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし
【化１２】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。
【００１９】
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：
【化１３】

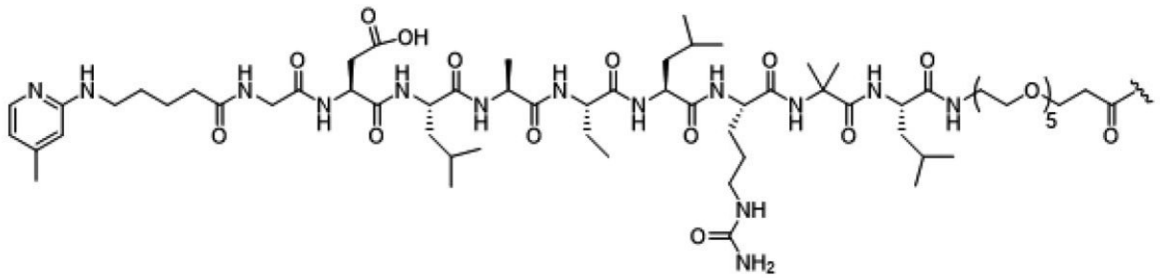


またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし
【化１４】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。
【００２０】
いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化１５】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化１６】

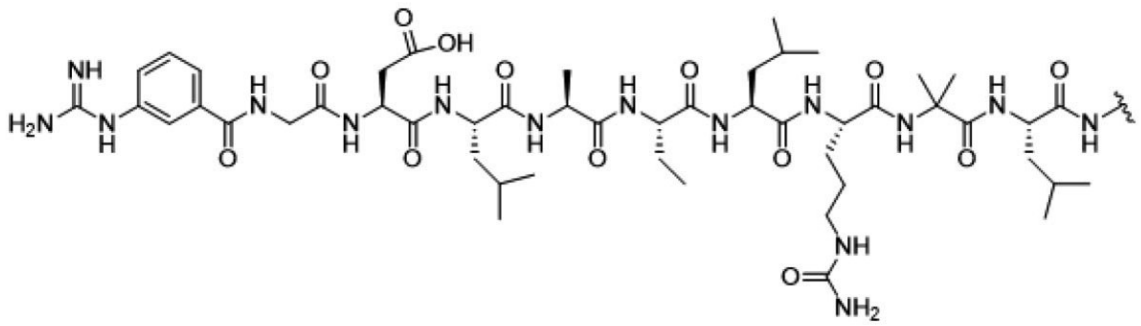


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化１７】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化１８】

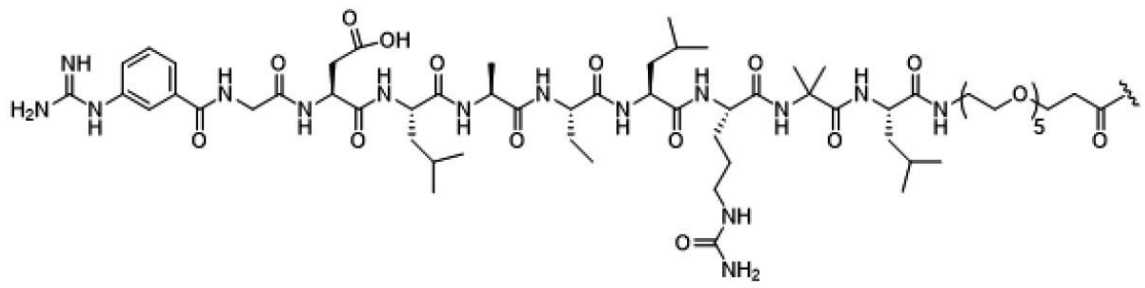


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化１９】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化２０】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

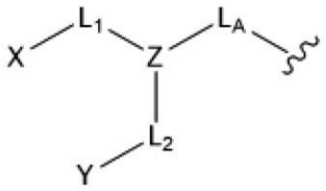
【００２３】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは少なくとも１つのポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含む。いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは少なくとも１０個のＰＥＧ単位を含む。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、式（Ｉ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化２１】



（Ｉ）

またはその医薬として許容可能な塩である（ただしL_Aは、Ｚを前記ＲＮＡｉ剤に接続する結合または２価部分であり；Ｚは、ＣＨ、フェニル、またはＮであり；L_1とL_2はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧを含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化２２】



は前記ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

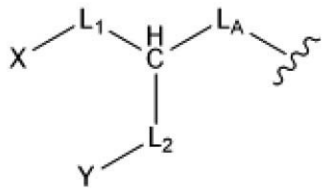
【００２５】

いくつかの実施形態では、L_1とL_2はそれぞれ独立に、約１５～約１００個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、L_1とL_2はそれぞれ独立に、約２０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、L_1とL_2はそれぞれ独立に、約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、L_1とL_2はそれぞれ独立に、約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、L_1とL_2の一方は約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含み、他方は約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。L_1とL_2のそれぞれは独立に、表２の中で同定される部分からなる群から選択される。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは不飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは分岐した脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは直鎖脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、約１０～約２５個の炭素原子を含む脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つはコレステリルである。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表４の中で同定される部分からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表４の中で同定される部分からなる群から選択される。

【００２７】
いくつかの実施形態では、L_Aは、表５の中で同定される部分からなる群から選択される。
【００２８】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は骨格筋細胞の中の１つのヒト遺伝子のｍＲＮＡの発現を阻害する。
【００２９】
いくつかの実施形態では、医薬として許容可能な塩はナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、医薬として許容可能な塩はカリウム塩である。
【００３０】
いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、式（Ｉａ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化２３】

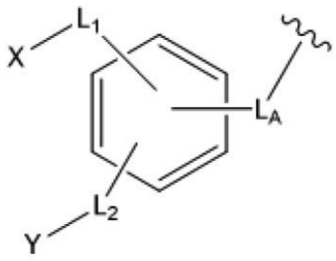


（Ia）

またはその医薬として許容可能な塩である（ただしL_A、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の実施形態の中で定義されており；
【化２４】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。
【００３１】
いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、式（Ｉｂ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化２５】



（Ib）

である。
【００３２】
またはその医薬として許容可能な塩（ただしL_A、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）または（Ｉａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の実施形態の中で定義されており；

【化２６】

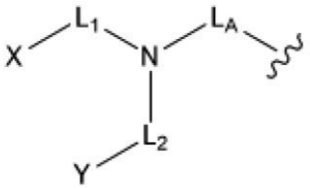


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００３３】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、式（Ｉｃ）のＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化２７】



(Ic)

またはその医薬として許容可能な塩である（ただしＬ$_A$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）または（Ｉｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の実施形態の中で定義されており；

【化２８】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択されるＰＫ／ＰＤモジュレータである。いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択されるＰＫ／ＰＤモジュレータである。

【００３５】

本発明の別の１つの態様により、送達ビヒクルまたはその医薬として許容可能な塩と、医薬用賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【００３６】

本発明の別の１つの態様により、対象の中の骨格筋細胞の疾患または障害を治療する方法が提供される。

【００３７】

本発明により、送達ビヒクルまたはその医薬として許容可能な塩を合成する方法も提供される。

【００３８】

特に断わらない限り、本明細書で使用されるあらゆる科学技術用語は、当業者が一般に理解するのと同じ意味を持つ。本発明を実施または試験するのに本明細書に記載されているのと似ているか同等な方法と材料を使用できるが、適切な方法と材料を以下に記載する。本明細書で言及されるあらゆる刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている。矛盾がある場合には、本明細書が、定義を含めて優先する。それに加え、材料、方法、および実施例は単なる例示であり、制限する意図はない。

【００３９】

本発明の他の目的、特徴、態様、および利点は、以下の詳細な説明、添付の図面、およ

び請求項から明らかになろう。
【図面の簡単な説明】
【００４０】
下記の図面は例として提示されているのであり、請求項の本発明の範囲を制限する意図はない。
【００４１】
【図１】図１は、実施例８に従う血清中の平均相対的マウスミオスタチンタンパク質の表である。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
定義
【００４３】
本明細書では、「オリゴヌクレオチド」と「ポリヌクレオチド」という用語は、連結されたヌクレオシドのポリマーを意味し、それぞれのヌクレオシドは、独立に、修飾されていても修飾されていなくてもよい。
【００４４】
本明細書では、「ＲＮＡｉ剤」（「ＲＮＡｉトリガー」とも呼ぶ）は、標的メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）のｍＲＮＡ転写産物の翻訳を配列特異的に分解または阻害することのできる（例えば適切な条件下で分解または阻害する）ＲＮＡまたはＲＮＡ様（例えば化学的に修飾されたＲＮＡ）オリゴヌクレオチド分子を含有する組成物を意味する。本明細書では、ＲＮＡｉ剤は、ＲＮＡ干渉機構を通じて（すなわち哺乳類細胞のＲＮＡ干渉経路マシナリー（ＲＮＡが誘導するサイレンシング複合体、すなわちＲＩＳＣ）との相互作用を通じてＲＮＡ干渉を誘導して）機能すること、または代わりの任意の機構または経路によって機能することができる。本明細書で使用する用語であるＲＮＡｉ剤は主にＲＮＡ干渉機構を通じて機能すると考えられているが、開示されているＲＮＡｉ剤がどれか特定の経路または作用機序に拘束または制限されることはない。本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤はセンス鎖とアンチセンス鎖からなり、その非限定的な例に含まれるのは、短い（または小さい）干渉性ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、２本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、短鎖ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、およびダイサー基質である。本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、標的となるｍＲＮＡと少なくとも部分的に相補的である。ＲＮＡｉ剤は、１つ以上の修飾されたヌクレオチド、および／または１つ以上の非ホスホジエステル結合を含むことができる。
【００４５】
本明細書では、「沈黙させる」、「減らす」、「阻害する」、「下方調節する」、または「ノックダウンする」という用語は、所与の遺伝子の発現に言及する場合には、その遺伝子が内部で転写される細胞、一群の細胞、組織、臓器、または対象においてその遺伝子から転写されたＲＮＡのレベル、またはｍＲＮＡから翻訳されたポリペプチド、タンパク質、またはタンパク質サブユニットのレベルによって測定されるその遺伝子の発現が、その細胞、一群の細胞、組織、臓器、または対象が本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤で治療されるときには、そのように治療されなかった第２の細胞、一群の細胞、組織、臓器、または対象と比べて低下することを意味する。
【００４６】
本明細書では、「配列」と「ヌクレオチド配列」という用語は、標準的な記法を用いて文字列で記述された核酸塩基またはヌクレオチドの連なりまたは順番を意味する。
【００４７】
本明細書では、「塩基」、「ヌクレオチド塩基」、または「核酸塩基」は、ヌクレオチドの一構成要素である複素環ピリミジン化合物または複素環プリン化合物であり、主要プリン塩基であるアデニンおよびグアニンと、主要ピリミジン塩基であるシトシン、チミン、およびウラシルを含む。さらに修飾した核酸塩基の非限定的な例に含めることができるのは、普遍塩基、疎水性塩基、無差別塩基、サイズ拡張塩基、およびフッ素化された塩基

である。（例えばＭｏｄｉｆｉｅｄ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｈｅｒｄｅｗｉｊｎ，Ｐ．ｅｄ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８を参照されたい）。このような修飾された核酸塩基（修飾された核酸塩基を含むホスホロアミダイト化合物が含まれる）の合成は本分野で知られている。

【００４８】

本明細書では、異なる記述がなされている場合を除き、「相補的な」という用語は、第１の核酸塩基またはヌクレオチドの配列（例えばＲＮＡｉ剤センス鎖または標的となるｍＲＮＡ）を第２の核酸塩基またはヌクレオチドの配列（例えばＲＮＡｉ剤アンチセンス鎖または１本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド）との関係で記述するのに使用されるときには、第１のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドが第２のヌクレオチド配列を含むオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドとある標準的な条件下でハイブリダイズし（哺乳類の生理学的条件（またはインビトロでの同様の条件）下で塩基対が水素結合を形成し）、二本鎖または二重螺旋構造を形成する能力を意味する。相補的配列には、少なくとも上記のハイブリダイゼーション条件が満たされる範囲で、ワトソン－クリック塩基対または非ワトソン－クリック塩基対が含まれるとともに、天然の、または修飾されたヌクレオチドまたはヌクレオチド模倣体が含まれる。配列の一致または相補性は、修飾とは独立である。例えば本明細書で定義されているａとＡｆはＵ（またはＴ）と相補的であり、一致または相補性を判断する目的ではＡと同じである。

【００４９】

本明細書では、「好ましくは相補的である」または「完全に相補的である」は、核酸塩基またはヌクレオチドが配列した分子がハイブリダイズしたペアでは、第１のオリゴヌクレオチドの連続配列内の塩基のすべて（１００％）が第２のオリゴヌクレオチドの連続配列内の同数の塩基とハイブリダイズすることを意味する。その連続配列は、第１または第２のヌクレオチド配列のすべてまたは一部を含む可能性がある。

【００５０】

本明細書では、「部分的に相補的である」は、核酸塩基またはヌクレオチドが配列した分子がハイブリダイズしたペアでは、第１のオリゴヌクレオチドの連続配列内の塩基の少なくとも７０％（だがすべてではない）が第２のオリゴヌクレオチドの連続配列内の同数の塩基とハイブリダイズすることを意味する。その連続配列は、第１または第２のヌクレオチド配列のすべてまたは一部を含む可能性がある。

【００５１】

本明細書では、「実質的に相補的である」は、核酸塩基またはヌクレオチドが配列した分子がハイブリダイズしたペアでは、第１のオリゴヌクレオチドの連続配列内の塩基の少なくとも８５％（だがすべてではない）が第２のオリゴヌクレオチドの連続配列内の同数の塩基とハイブリダイズすることを意味する。その連続配列は、第１または第２のヌクレオチド配列のすべてまたは一部を含む可能性がある。

【００５２】

本明細書では、「相補的である」、「完全に相補的である」、「部分的に相補的である」、および「実質的に相補的である」という表現は、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖とアンチセンス鎖の間、またはＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖と標的ｍＲＮＡのある配列の間の核酸塩基またはヌクレオチドのマッチングに関して使用される。

【００５３】

本明細書では、「オリゴヌクレオチド系薬剤」は、約１０－５０（例えば１０～４８、１０～４６、１０～４４、１０～４２、１０～４０、１０～３８、１０～３６、１０～３４、１０～３２、１０～３０、１０～２８、１０～２６、１０～２４、１０～２２、１０～２０、１０～１８、１０～１６、１０～１４、１０～１２、１２～５０、１２～４８、１２～４６、１２～４４、１２～４２、１２～４０、１２～３８、１２～３６、１２～３４、１２～３２、１２～３０、１２～２８、１２～２６、１２～２４、１２～２２、１２～２０、１２～１８、１２～１６、１２～１４、１４～５０、１４～４８、１４～４６、

１４～４４、１４～４２、１４～４０、１４～３８、１４～３６、１４～３４、１４～３２、１４～３０、１４～２８、１４～２６、１４～２４、１４～２２、１４～２０、１４～１８、１４～１６、１６～５０、１６～４８、１６～４６、１６～４４、１６～４２、１６～４０、１６～３８、１６～３６、１６～３４、１６～３２、１６～３０、１６～２８、１６～２６、１６～２４、１６～２２、１６～２０、１６～１８、１８～５０、１８～４８、１８～４６、１８～４４、１８～４２、１８～４０、１８～３８、１８～３６、１８～３４、１８～３２、１８～３０、１８～２８、１８～２６、１８～２４、１８～２２、１８～２０、２０～５０、２０～４８、２０～４６、２０～４４、２０～４２、２０～４０、２０～３８、２０～３６、２０～３４、２０～３２、２０～３０、２０～２８、２０～２６、２０～２４、２０～２２、２２～５０、２２～４８、２２～４６、２２～４４、２２～４２、２２～４０、２２～３８、２２～３６、２２～３４、２２～３２、２２～３０、２２～２８、２２～２６、２２～２４、２４～５０、２４～４８、２４～４６、２４～４４、２４～４２、２４～４０、２４～３８、２４～３６、２４～３４、２４～３２、２４～３０、２４～２８、２４～２６、２６～５０、２６～４８、２６～４６、２６～４４、２６～４２、２６～４０、２６～３８、２６～３６、２６～３４、２６～３２、２６～３０、２６～２８、２８～５０、２８～４８、２８～４６、２８～４４、２８～４２、２８～４０、２８～３８、２８～３６、２８～３４、２８～３２、～２８～３０、３０～５０、３０～４８、３０～４６、３０～４４、３０～４２、３０～４０、３０～３８、３０～３６、３０～３４、３０～３２、３２～５０、３２～４８、３２～４６、３２～４４、３２～４２、３２～４０、３２～３８、３２～３６、３２～３４、３４～５０、３４～４８、３４～４６、３４～４４、３４～４２、３４～４０、３４～３８、３４～３６、３６～５０、３６～４８、３６～４６、３６～４４、３６～４２、３６～４０、３６～３８、３８～５０、３８～４８、３８～４６、３８～４４、３８～４２、３８～４０、４０～５０、４０～４８、４０～４６、４０～４４、４０～４２、４２～５０、４２～４８、４２～４６、４２～４４、４４～５０、４４～４８、４４～４６、４６～５０、４６～４８、または４８～５０）個のヌクレオチドまたはヌクレオチド塩基対を含有するヌクレオチド配列である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド系薬剤は、細胞内で発現した標的核酸または標的遺伝子の中のコード配列と少なくとも部分的に相補的な核酸塩基配列を持つ。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド系薬剤は、ある遺伝子を発現している細胞に送達されると、内在するその遺伝子の発現を阻害することができるため、本明細書では「発現阻害オリゴヌクレオチド系薬剤」と呼ぶ。遺伝子の発現は、インビトロまたは生体内で阻害することができる。

【００５４】

「オリゴヌクレオチド系薬剤」の非限定的な例に含まれるのは、１本鎖オリゴヌクレオチド、１本鎖アンチセンスオリゴヌクレオチド、短い干渉性ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、２本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、短いヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、リボザイム、干渉性ＲＮＡ分子、およびダイサー基質である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド系薬剤は１本鎖オリゴヌクレオチド（アンチセンスオリゴヌクレオチドなど）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド系薬剤は２本鎖オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド系薬剤は、ＲＮＡｉ剤である２本鎖オリゴヌクレオチドである。

【００５５】

本明細書では、「標準アミノ酸」という用語は、以下の二十（２０）種類のアミノ酸、すなわちアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸（アスパラギン酸塩）、システイン、グルタミン、グルタミン酸（グルタミン酸塩）、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンを指す。

【００５６】

本明細書では、「非標準アミノ酸」は、本明細書で定義されている「標準アミノ酸」以外のアミノ酸を意味する。「非標準アミノ酸」の非限定的な例に含まれるのは、セレノシ

ステイン、ピロリシン、Ｎ－ホルミルメチオニン、ヒドロキシプロリン、セレノメチオニン、α－アミノ－イソ酪酸（Ａｉｂ）、Ｌ－α－アミノ－酪酸（Ａｂｕ）、α，γ－ジアミノ酪酸、デヒドロアラニン、ノルロイシン、アロイソロイシン、ｔ－ロイシン、α－アミノ－ｎ－ヘプタン酸、α，β－ジアミノプロピオン酸、β－Ｎ－オキサリル－α，β－ジアミノプロピオン酸、アロトレオニン、ホモシステイン、ホモセリン、β－ホモ－アラニン（β３－ｈＡ）、イソバリン、ノルバリン（Ｎｖａ）、シトルリン（Ｃｉｔ）、オミチン、α－メチル－アスパラギン酸（αＭｅＤ）、α－メチル－ロイシン（αＭｅＬ）、Ｎ－メチルアラニン、Ｎ－メチル－グリシン（$N_{Me}G$）、Ｎ－メチルロイシン（$N_{Me}L$）、Ｏ－シクロヘキシル－アラニン（Ｃｈａ）、Ｎ－エチルアラニン、Ｎ，Ｎ－ε－ジメチルリシン（$K_{(Me)2}$）、ｉｓジメチルアルギニン（$R_{(Me)2}$）、Ｄａｐ（Ａｃ）、ｎ－アルキル化Ｌ－αアミノ酸、および天然のアミノ酸と同様に機能する他のアミノ酸類似体またはアミノ酸模倣体である。

【００５７】

本明細書では、そして当業者であればわかるように、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位は、式－（CH_2CH_2O）－の反復単位を意味する。本明細書に開示されている化学構造では、ＰＥＧ単位は、－（CH_2CH_2O）－、－（OCH_2CH_2）－、または－（CH_2OCH_2）－として表わせることがわかるであろう。反復するＰＥＧ単位の数を示す数字は、ＰＥＧ単位を表わす括弧のどちら側に置いてもよいこともわかるであろう。さらに、末端ＰＥＧ単位の末端部に１個の原子（例えば水素原子）または他の何らかの部分を付加できることがわかるであろう。

【００５８】

本明細書では、「実質的に同じ」または「実質的な一致」という用語は、核酸配列に適用されたとき、そのヌクレオチド配列（またはヌクレオチド配列の一部）が参照配列と比べて少なくとも約８５％の配列一致、またはそれよりも多い例えば少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％の一致であることを意味する。配列一致の割合は、比較ウインドウ上で最適にアラインメントされた２つの配列を比較することによって求まる。この割合は、両方の配列の中で同じタイプの核酸塩基が生じる位置の数を求めてマッチした位置の数を取得し、そのマッチした位置の数を比較ウインドウ内の位置の総数で割り、その結果に１００を掛けで配列一致の割合を取得することによって計算される。本明細書に開示されている発明は、本明細書に開示されているヌクレオチド配列と実質的に一致するヌクレオチド配列を包含する。

【００５９】

本明細書では、「治療する」、「治療」などの用語は、対象における疾患の１つ以上の症状の数、重症度、および／または頻度からの解放、またはその緩和を提供するための方法または工程を意味する。本明細書では、「治療する」と「治療」は、対象における疾患の１つ以上の症状の数、重症度、および／または頻度の防止的治療、管理、予防的治療、および／または阻害または減少を含むことができる。

【００６０】

本明細書では、「細胞の中に導入する」という表現は、ＲＮＡｉ剤に言及するときには、細胞の中にＲＮＡｉ剤を機能的に送達することを意味する。「機能的な送達」という表現は、ＲＮＡｉ剤が予想される生物活性（例えば遺伝子発現の配列特異的阻害）を持つことができるようにそのＲＮＡｉ剤を細胞に送達することを意味する。

【００６１】

本明細書では、「異性体」という用語は、同じ分子式を持つが、その原子の結合の性質または配列、またはその原子の空間内の配置が異なる化合物を意味する。空間内の原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせ不能な鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」、またはときどき光学異性体と呼ばれる。同じでない４つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

【００６２】

本明細書では、不斉中心が存在するためエナンチオマー、ジアステレオマー、または他の立体異性体の配置を生じさせる各構造に関してある特定の立体配座を持つ構造であると特定されている場合を除き、本明細書に開示されている各構造は、可能なそのようなすべての異性体を表わすことが想定されており、その中には、その光学的に純粋な形態とラセミ形態が含まれる。例えば本明細書に開示されている構造は、ジアステレオマーの混合物のほか、単一の立体異性体を包含することが想定されている。

【００６３】

本明細書の請求項では、「からなる」という用語は、請求項に特定されていないあらゆる要素、工程、または成分を排除する。本明細書の請求項で使用されるときの「実質的に～からなる」という表現は、請求項の範囲を、指定されている材料または工程と、請求項の発明の基本的特徴と新規な特徴に大きな影響を与えない材料または工程とに限定する。

【００６４】

当業者であれば、本明細書に開示されている化合物と組成物が、その化合物または組成物が置かれている環境に依存してプロトン化または脱プロトン化された状態のある原子（例えばＮ、Ｏ、またはＳという原子）を持つことができることを容易に理解、認識するであろう。したがって本明細書では、本明細書に開示されている構造は、ある官能基（例えばＯＨ、ＳＨ、またはＮＨなど）がプロトン化または脱プロトン化されている可能性があることを想定している。当業者であれば容易にわかるように、本明細書の開示は、開示されている化合物と組成物を、環境（ｐＨなど）に基づくそのプロトン化の状態に関係なく包含することが想定されている。

【００６５】

本明細書では、「脂質」という用語は、非極性溶媒に溶ける部分と分子を意味する。脂質という用語には、極性を持つ水溶性の頭部基と疎水性尾部を含む両親媒性分子が含まれる。脂質は天然起源または合成起源であることが可能である。脂質の非限定的な例に含まれるのは、脂肪酸（例えば飽和脂肪酸、一不飽和脂肪酸、および多不飽和脂肪酸）、グリセロ脂質（例えばモノアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、およびトリアシルグリセロール）、リン脂質（例えばホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、およびホスファチジルセリン）、スフィンゴ脂質（例えばスフィンゴミエリン）、およびコレステロールエステルである。本明細書では、「飽和脂質」という用語は、不飽和がまったくない脂質を意味する。本明細書では、「不飽和脂質」という用語は、少なくとも一（１）自由度の不飽和を含む脂質を意味する。本明細書では、「分岐した脂質」という用語は、２つ以上の直鎖を含み、各直鎖が少なくとも１つの他の直鎖に共有結合した脂質を意味する。本明細書では、「直鎖脂質」という用語は、分岐がまったくない脂質を意味する。

【００６６】

本明細書では、２つの化合物または分子の間の接続に言及するときの「連結された」または「接合された」という用語は、共有結合によって接続されるか、非共有結合（例えば水素結合またはイオン結合）によって会合した２個の分子を意味する。いくつかの例では、「連結された」または「接合された」という用語が非共有結合による２個の分子の間の会合を意味する場合には、それら２個の異なる分子の間の会合は、生理学的に許容可能なバッファ（例えば緩衝化生理食塩水）の中でのK_Dが1×10^{-4}Ｍ未満（例えば1×10^{-5}Ｍ未満、1×10^{-6}Ｍ未満、または1×10^{-7}Ｍ未満）である。本明細書で用いられる「連結された」と「接合された」という用語は、説明されていない場合には、第１の化合物と第２の化合物の間が、介在する原子または一群の原子あり、またはなしのいずれかで接続されていることを意味することができる。

【００６７】

本明細書では、連結基は、１個の分子または１個の分子の一部を別のから第２の分子または１個の分子の第２の部分に接続する１個以上の原子である。同様に、本分野で用いられている足場という用語は連結基と交換可能に使用されることがときどきある。連結基は任意の数の原子または官能基を含むことができる。いくつかの実施形態では、連結基は、

いかなる生物学的応答または医薬応答を容易にすることもなく、生物学的に活性な２個の分子を連結する機能を持つだけである可能性がある。

【００６８】

特に断わらない限り、本明細書では、記号

【化２９】



は、本明細書に記載されている発明の範囲に合致した任意の１つまたは複数の基をそこに連結させることが可能であることを意味する。

【００６９】

本明細書では、「含む」という用語は、「非限定的な例に含まれる」という表現を意味するとともに、その表現と交換可能に使用される。「または」という用語は、本明細書では、「および／または」という用語を意味するとともに、その用語と交換可能に使用されるが、文脈が明らかに違うことを示している場合は別である。

【００７０】

本明細書の請求項では、「からなる」という用語は、請求項に特定されていないあらゆる要素、工程、または成分を排除する。本明細書の請求項で使用されるとき、「実質的に～からなる」という表現は、請求項の範囲を、指定されている材料または工程と、請求項の発明の基本的特徴と新規な特徴に大きな影響を与えない材料または工程に限定する。

【００７１】

修飾されたヌクレオチド

【００７２】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、１個以上の修飾されたヌクレオチドを含有する。本明細書では、「修飾されたヌクレオチド」は、リボヌクレオチド（２′－ヒドロキシヌクレオチド）以外のヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチドの少なくとも５０％（例えば少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％）が、修飾されたヌクレオチドである。本明細書では、修飾されたヌクレオチドの非限定的な例に含めることができるのは、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチド模倣体、脱塩基ヌクレオチド（本明細書ではＡｂと表記する）、２′－修飾ヌクレオチド、３′から３′への連結（反転）ヌクレオチド（本明細書ではｉｎｖｄＮ、ｉｎｖＮ、ｉｎｖｎと表記する）、修飾された核酸塩基を含むヌクレオチド、架橋したヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、２′，３′－セコヌクレオチド模倣体（ロックされていない核酸塩基類似体、本明細書ではN_{UNA}またはN_{UNA}と表記する）、ロックされたヌクレオチド（本明細書ではN_{LNA}またはN_{LNA}と表記する）、３′－Ｏ－メトキシ（２′ヌクレオシド間連結）ヌクレオチド（本明細書では３′－ＯＭｅｎと表記する）、２′－Ｆ－アラビノヌクレオチド（本明細書ではN_{fANA}またはN_{fANA}と表記する）、５′－Ｍｅ、２′－フルオロヌクレオチド（本明細書では５Ｍｅ－Ｎｆと表記する）、モルホリノヌクレオチド、ビニルホスホン酸デオキシリボヌクレオチド（本明細書ではｖｐｄＮと表記する）、ビニルホスホン酸含有ヌクレオチド、およびホスホン酸シクロプロピル含有ヌクレオチド（ｃＰｒｐＮ）である。２′－修飾ヌクレオチド（すなわち５員の糖環の２′位にヒドロキシル基以外の基を持つヌクレオチド）の非限定的な例に含まれるのは、２′－Ｏ－メチルヌクレオチド（本明細書ではヌクレオチド配列の中の小文字「ｎ」として表記する）、２′－デオキシ－２′－フルオロヌクレオチド（本明細書では２′－フルオロヌクレオチドとも呼び、本明細書ではＮｆと表記する）、２′－デオキシヌクレオチド（本明細書ではｄＮと表記する）、２′－メトキシエチル（２′－Ｏ－２－メトキシエチル）ヌクレオチド（本明細書では２′－ＭＯＥとも呼び、本明細書ではＮＭと表記する）、２′－アミノヌクレオチド、および２′－アルキルヌクレオチドである。所与の化合物の中のあらゆる位置が一様に修飾されている必要はない。逆に、２つ以上

の修飾が単一のＲＮＡｉ剤の中に、それどころかその単一のヌクレオチドの中に組み込まれている可能性がある。ＲＮＡｉ剤のセンス鎖とアンチセンス鎖は、本分野で知られている方法によって合成および／または修飾することができる。１つのヌクレオチドの位置の修飾は別のヌクレオチドの位置の修飾とは独立である。

【００７３】

修飾された核酸塩基には合成と天然の核酸塩基が含まれ、それは、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、およびＮ－２、Ｎ－６、およびＯ－６置換プリン、（例えば２－アミノプロピルアデニン、５－プロピニルウラシル、または５－プロピニルシトシン）、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－－ヒドロキシメチルシトシン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニンとグアニンの６－アルキル（例えば６－メチル、６－エチル、６－イソプロピル、または６－ｎ－ブチル）誘導体、アデニンとグアニンの２－アルキル（例えば２－メチル、２－エチル、２－イソプロピル、または２－ｎ－ブチル）誘導体と他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン、２－チオシトシン、５－ハロウラシル、シトシン、５－プロピニルウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－ウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－スルフヒドリル、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、および他の８－置換されたアデニンとグアニン、５－ハロ（例えば５－ブロモ）、５－トリフルオロメチル、および他の５－置換されたウラシルとシトシン、７－メチルグアニンと７－メチルアデニン、８－アザグアニンと８－アザアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、および３－デアザアデニンなどである。

【００７４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のヌクレオチドのすべて、または実質的にすべてが、修飾されたヌクレオチドである。本明細書では、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾されたヌクレオチドであるＲＮＡｉ剤は、センス鎖とアンチセンス鎖の両方の中にリボヌクレオチドである（すなわち修飾されていない）４個以下（すなわち０、１、２、３、または４個）のヌクレオチドを持つＲＮＡｉ剤である。本明細書では、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾されたヌクレオチドであるセンス鎖は、センス鎖の中に修飾されていないリボヌクレオチドである２個以下（すなわち０、１、または２個）のヌクレオチドを持つセンス鎖である。本明細書では、存在するヌクレオチドの実質的にすべてが修飾されたヌクレオチドであるアンチセンスセンス鎖は、センス鎖の中に修飾されていないリボヌクレオチドである２個以下（すなわち０、１、または２個）のヌクレオチドを持つアンチセンス鎖である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤の１個以上のヌクレオチドが、修飾されていないリボヌクレオチドである。

【００７５】

修飾されたヌクレオシド間結合

【００７６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤の１個以上のヌクレオチドは、非標準的な結合または骨格（すなわち修飾されたヌクレオシド間結合、または修飾された骨格）によって連結される。修飾されたヌクレオシド間の結合または骨格の非限定的な例に含まれるのは、ホスホロチオエート基（本明細書では小文字の「ｓ」として表わす）、キラルホスホロチオエート、チオホスフェート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキル－ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えばメチルホスホネートまたは３’－アルキレンホスホネート）、キラルホスホネート、ホスフィネート、ホスホロアミデート（例えば３’－アミノホスホロアミデート、アミノアルキルホスホロアミデート、またはチオノホスホロアミデート）、チオノアルキル－ホスホネート、チオノアルキルホスホトリエステル、モルホリノ結合、通常の３’－５’結合を持つボラノホスフェート、ボラノホスフェートの２’－５’結合類似体、または逆転した極性を持つボラノホスフェート（ヌクレオシド単位の隣接したペアが３’－５’から５’－３’に、または２’－５’から５’－２’に連結されている）である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレ

オシド間結合または骨格はリン原子を欠く。リン原子を欠く修飾されたヌクレオシド間結合の非限定的な例に含まれるのは、短鎖アルキルまたはシクロアルキルの糖間結合、ヘテロ原子とアルキルまたはシクロアルキル混合型糖間結合、または１つ以上の短鎖ヘテロ原子または複素環の糖間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシド間骨格の非限定的な例に含まれるのは、シロキサン骨格、スルフィド骨格、スルホキシド骨格、スルホン骨格、ホルムアセチル骨格とチオホルムアセチル骨格、メチレンホルムアセチル骨格とチオホルムアセチル骨格、アルケン含有骨格、スルファミン酸塩骨格、メチレンイミノ骨格とメチレンヒドラジノ骨格、スルホン酸塩骨格とスルホンアミド骨格、アミド骨格、およびＮ、Ｏ、Ｓ、およびＣＨ$_2$成分が混合した他の骨格である。

【００７７】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、１、２、３、４、５、または６つのホスホロチオエート結合を含有すること、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、または６つのホスホロチオエート結合を含有すること、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方が独立に、１、２、３、４、５、または６つのホスホロチオエート結合を含有することができる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、１、２、３、または４つのホスホロチオエート結合を含有すること、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、１、２、３、または４つのホスホロチオエート結合を含有すること、またはセンス鎖とアンチセンス鎖の両方が独立に、１、２、３、または４つのホスホロチオエート結合を含有することができる。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖は、少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含有することができる。いくつかの実施形態では、その少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、センス鎖の３’末端から１～３位に位置するヌクレオチドの間である。いくつかの実施形態では、１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がセンス鎖の５’末端に位置し、別のホスホロチオエート結合がセンス鎖の３’末端に位置する。いくつかの実施形態では、２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がセンス鎖の５’末端に位置し、別のホスホロチオエート結合がセンス鎖の３’末端に位置する。いくつかの実施形態では、センス鎖はヌクレオチドの間にホスホロチオエートヌクレオシド間結合をまったく含まないが、５’末端と３’末端の両方に位置する末端ヌクレオチドと場合により存在する反転脱塩基残基末端キャップの間に１、２、または３つのホスホロチオエート結合を含有する。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、ホスホロチオエート結合によってセンス鎖に連結される。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のアンチセンス鎖は、４つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、その４つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合は、アンチセンス鎖の５’末端から１～３位に位置するヌクレオチドの間と、５’末端から１９～２１位、２０～２２位、２１～２３位、２２～２４位、２３～２５位、または２４～２６位に位置するヌクレオチドの間にある。いくつかの実施形態では、３つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合がアンチセンス鎖の５’末端から１～４位の間に位置し、第４のホスホロチオエートヌクレオシド間結合がアンチセンス鎖の５’末端から２０～２１位の間に位置する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、アンチセンス鎖の中に少なくとも３または４つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含有する。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、１個以上の修飾されたヌクレオチドと、１つ以上の修飾されたヌクレオシド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、２’－修飾ヌクレオシドが、修飾されたヌクレオシド間結合と組み合わされる。

【００８１】

ターゲティングリガンドとターゲティング基

【００８２】

ターゲティング基またはターゲティング部分は複合体またはＲＮＡｉ剤に付着してその複合体またはＲＮＡｉ剤の細胞特異的（いくつかの場合には臓器特異的が含まれる）分布と細胞特異的（または臓器特異的）取り込みを改善することで、その複合体またはＲＮＡｉ剤の薬物動態特性または体内分布特性を増強する。ターゲティング基は、そのターゲティング基が向けられる標的にとって１価、２価、３価、４価、またはより大きな価数が可能である。代表的なターゲティング基の非限定的な例に含まれるのは、細胞表面分子に対する親和性を持つ化合物、細胞受容体リガンド、ハプテン、抗体、モノクローナル抗体、抗体断片、および細胞表面分子に対する親和性を持つ抗体模倣体である。いくつかの実施形態では、ターゲティング基は、リンカー（ＰＥＧリンカーなど）、または（いくつかの場合にはリンカーとして機能できる）１、２、または３個の脱塩基残基および／またはリビトール（脱塩基リボース）残基を用いてＲＮＡｉ剤に連結される。いくつかの実施形態では、ターゲティング基はインテグリンターゲティングリガンドを含む。

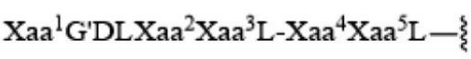
【００８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤はターゲティング基に接合される。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、興味ある細胞の表面にある特定の細胞受容体にＲＮＡｉ剤が結合する能力を増強する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤に接合されたターゲティングリガンドはインテグリン受容体に対する親和性を持つ。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤で用いるのに適したターゲティングリガンドは、インテグリンアルファ－ｖ－ベータ６に対する親和性を持つ。ターゲティング基は２つ以上のターゲティングリガンドを含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤は１つ以上のインテグリンターゲティングリガンドに連結される。インテグリンターゲティングリガンドには、式（Ｐ）の化合物：

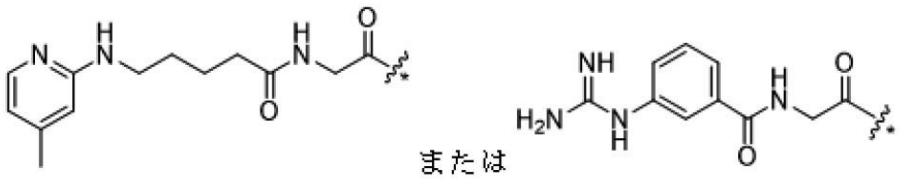
【化３０】



(P)

またはその医薬として許容可能な塩が含まれる（ただしＸａａ^{1}は、場合によりＮ末端キャップである

【化３１】



を持つＬ－アルギニンであり（ただし

【化３２】

はＧ’への接続点を示す）；Ｇ’はＬ－グリシンまたはＮ－メチル－Ｌ－グリシンであり；ＤはＬ－アスパラギン酸（Ｌ－アスパラギン酸塩）であり；ＬはＬ－ロイシンであり；Ｘａａ^{2}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{3}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{4}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；Ｘａａ^{5}は、Ｌ－αアミノ酸、Ｌ－βアミノ酸、またはα，α－二置換アミノ酸であり；

【化３３】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【００８５】

いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{2}はＬ－アラニンまたはＬ－グリシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{2}はＬ－アラニンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{2}はＬ－グリシンである。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}は非標準アミノ酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}は、Ｌ－アラニン、Ｌ－グリシン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、またはＬ－α－アミノ－酪酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－α－アミノ－酪酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－アラニンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－グリシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－バリンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－ロイシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{3}はＬ－イソロイシンである。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{4}は、Ｌ－アルギニン、Ｌ－シトルリン、またはＬ－グルタミンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{4}はＬ－シトルリンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{4}はＬ－アルギニンである。Ｘａａ^{4}はＬ－グルタミンである。

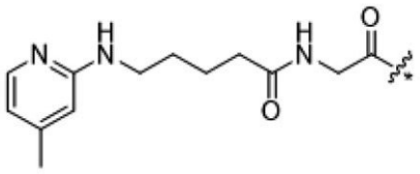
【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}は、Ｌ－グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－バリン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、またはα－アミノ－イソ酪酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はα－アミノ－イソ酪酸である。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はＬ－グリシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はＬ－アラニンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はＬ－バリンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はＬ－ロイシンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{5}はＬ－イソロイシンである。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}はＮ－アセチル－Ｌ－アルギニンである。いくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}は

【化３４】



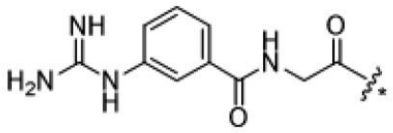
である（ただし

【化３５】



は、Ｇ’への接続点を示す）。式Ｐのいくつかの実施形態では、Ｘａａ^{1}は

【化３６】



である（ただし

【化３７】

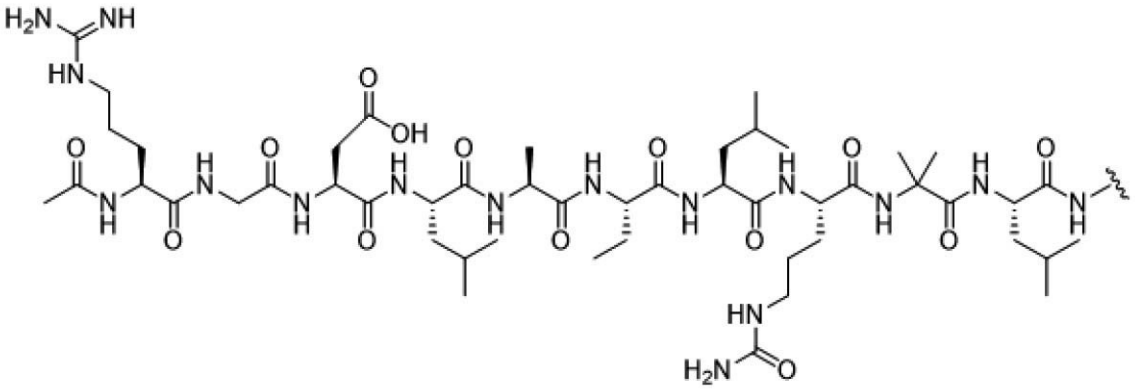


は、Ｇ’への接続点を示す）。

【００９０】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化３８】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化３９】

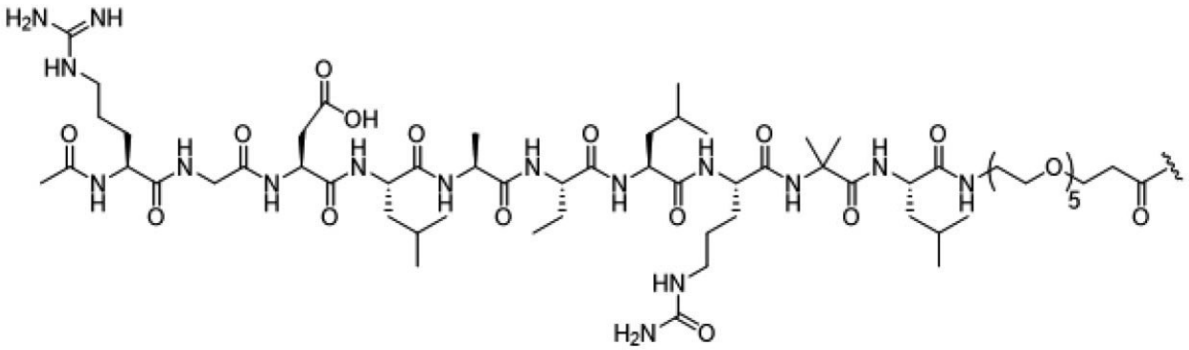


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化４０】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化４１】

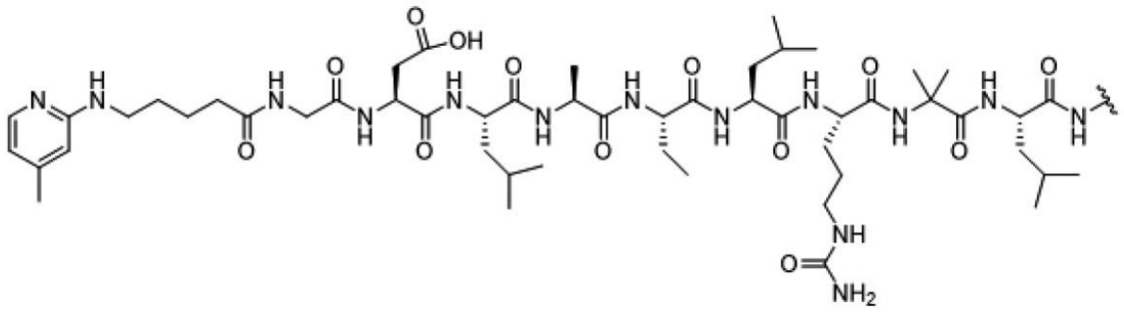


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化４２】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化４３】

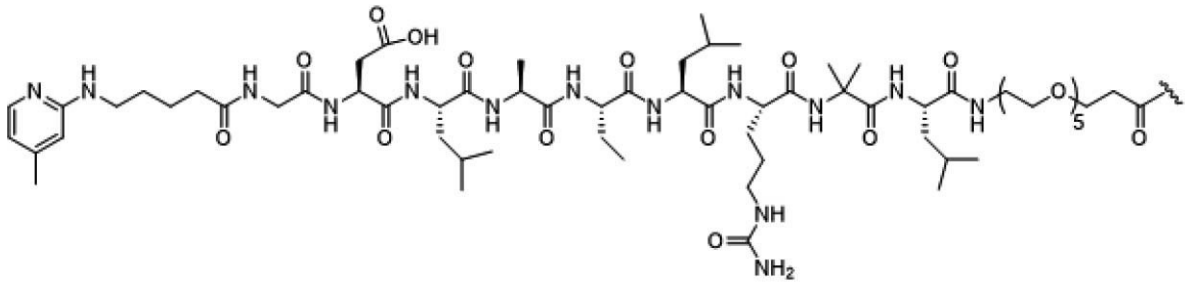


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００９３】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化４４】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化４５】

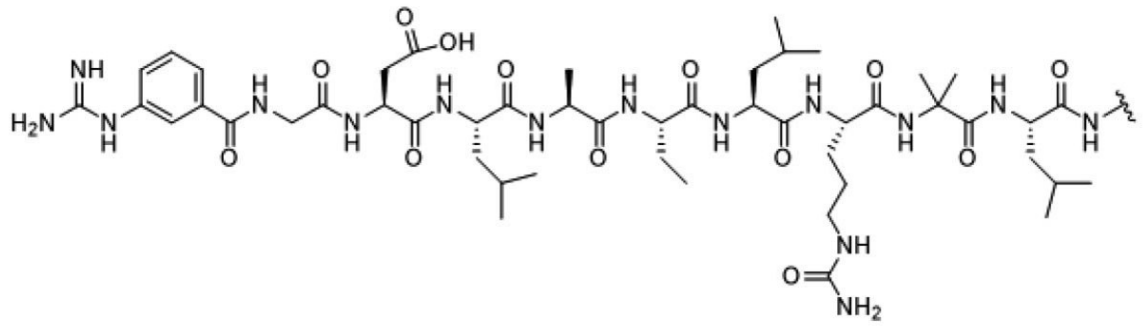


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００９４】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化４６】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化４７】

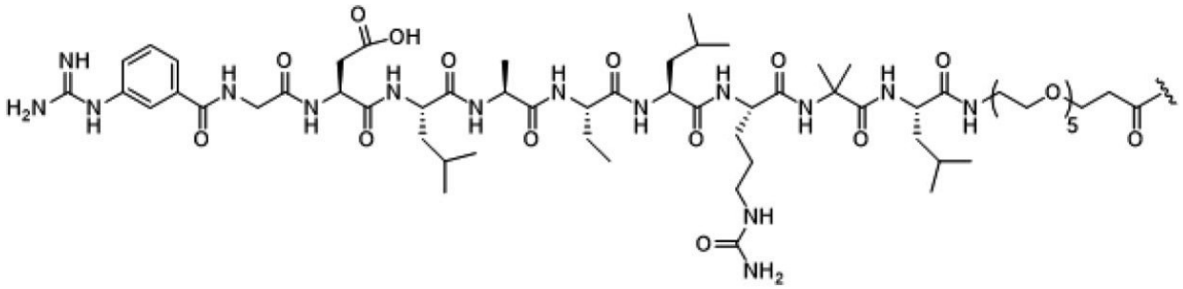


は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）。

【００９５】

いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、式：

【化４８】



またはその医薬として許容可能な塩を持つ（ただし

【化４９】



は、送達ビヒクルの残部への接続点を示す）

【００９６】

ＲＮＡｉ剤は、２つ以上のターゲティングリガンドを含むことができる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は１～２０個のターゲティングリガンドを含む。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９個のターゲティングリガンドから、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個のターゲティングリガンドまでを含む。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端または３’末端に接合させることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドはＲＮＡｉ剤の内部ヌクレオチドに接合させることができる。

【００９７】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、２個以上のターゲティングリガンドを含むターゲティング基を含む。いくつかの実施形態では、ターゲティング基はＲＮＡｉ剤のセン

ス鎖の５’末端または３’末端に接合させることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティング基はＲＮＡｉ剤の内部ヌクレオチドに接合させることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティング基は互いに連結された２個のターゲティングリガンド（「二座」ターゲティング基と呼ぶ）からなることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティング基は互いに連結された３個のターゲティングリガンド（「三座」ターゲティング基と呼ぶ）からなることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティング基は互いに連結された４個のターゲティングリガンド（「四座」ターゲティング基と呼ぶ）からなることができる。

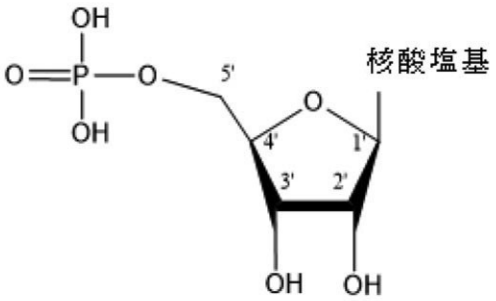
【００９８】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、センス鎖の３’末端または５’末端に接合されたターゲティング基と、内部ヌクレオチドに接合された追加のターゲティングリガンドの両方を含むことができる。いくつかの実施形態では、三座ターゲティング基がＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に接合され、少なくとも１個のターゲティングリガンドがセンス鎖の内部ヌクレオチドに接合される。さらなる実施形態では、三座ターゲティング基がＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に接合され、４個のターゲティングリガンドがセンス鎖の内部ヌクレオチドに接合される。

【００９９】

上述のように、いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤は、生体内でのＲＮＡｉ剤の送達を容易にするため、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖またはアンチセンス鎖の内部ヌクレオチド上の１つ以上のターゲティングリガンドおよび／または１つ以上のターゲティング基に連結させることができる。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドまたはターゲティング基は、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖の１つ以上の内部ヌクレオチドに連結または接合させることができる。例えばターゲティングリガンドは、リボース環の２’位、リボース環の３’位、リボース環のＧ位にある個々のヌクレオチドに、またはヌクレオチドの核酸塩基、リボース環の４’位、ヌクレオチドの５’位、またはリボース環上の酸素原子に連結させることができる。以下に、炭素の番号付きの仮想リボースヌクレオチドを示す：

【化５０】



【０１００】

いくつかの実施形態では、内部ヌクレオチドへの１つ以上のターゲティングリガンドおよび／またはターゲティング基の連結を容易にするため、２’－Ｏ－プロパルギル修飾ヌクレオチドがヌクレオチド配列に組み込まれる（例えば表２３参照）。２’－Ｏ－プロパルギル修飾ヌクレオチドは、それぞれの鎖を合成した後、本分野で知られている標準的なカップリング技術を使用してターゲティングリガンドおよび／またはターゲティング基の２’位に連結または接合させることができる。

【０１０１】

薬物動態および／または薬力学モジュレータ

【０１０２】

本明細書に開示されている送達ビヒクルは、望む細胞または組織へのＲＮＡｉ剤の送達を容易にするため、そのＲＮＡｉ剤に連結された薬物動態および／または薬力学（本明細

書では「ＰＫ／ＰＤ」とも呼ぶ）モジュレータを含む。ＲＮＡｉ剤の表面の１つ以上の連結基への結合を容易にするため、反応基（マレイミド基またはアジド基など）を持つＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を合成することができる。このようなＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をＲＮＡｉ剤に連結させる化学反応合成は本分野で一般に知られている。「ＰＫ／ＰＤモジュレータ」と「脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ」という用語は、本明細書では交換可能に用いられる。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータに含めることができるのは、脂肪酸、脂質、アルブミン－バインダ、抗体－バインダ、ポリエステル、ポリアクリレート、ポリ－アミノ酸、および約２０～２０００個のＰＥＧ－（CH_2CH_2O）－単位を持つ直線状または分岐したポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分である分子である。

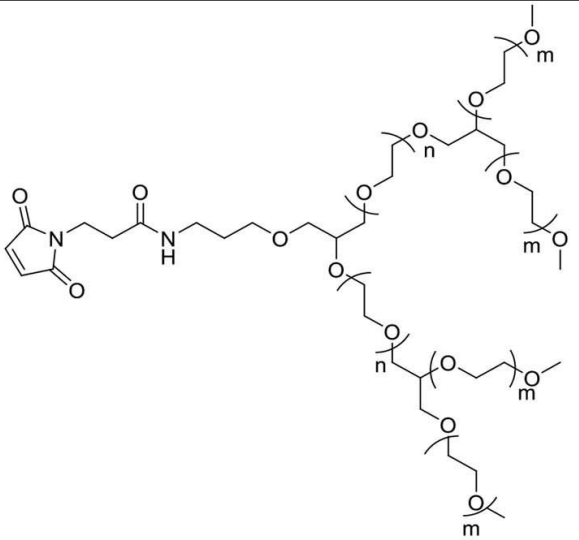
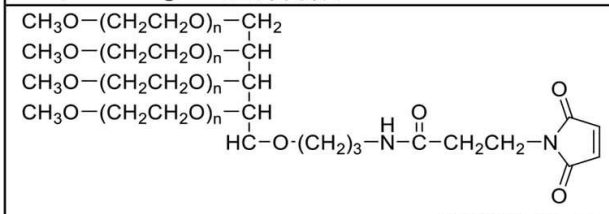
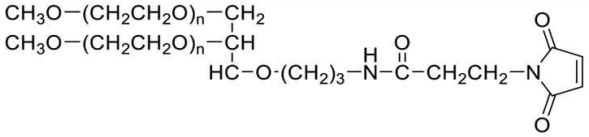
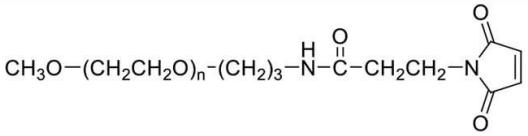
【０１０４】

表１は、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤に連結させるため出発材料として使用できるＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のいくつかの例を示す。ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体は、本分野で知られている任意の方法を使用してＲＮＡｉ剤に共有結合させることができる。いくつかの実施形態では、マレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をＲＮＡｉ剤のセンス鎖の３’末端の位置でジスルフィド含有部分と反応させることができる。

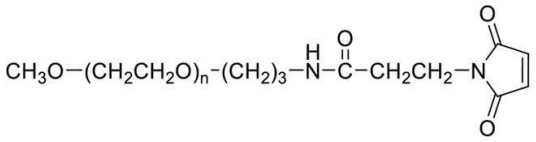
【０１０５】

【表１－１】

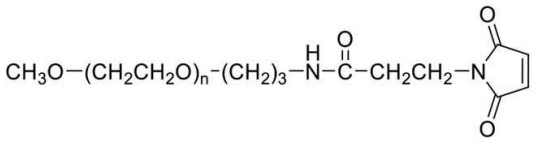
表１：ＲＮＡｉ剤に連結させるのに適した代表的なＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体。

 PEG40K（2×2-アーム）、 ただしnとmはそれぞれ独立に整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである NOF、Sunbright（登録商標）GL4-400MA
 PEG40K（4-アーム）、 ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである NOF、Sunbright（登録商標）XY4-400MA
 PEG40K（2-アーム）、 ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである NOF、Sunbright（登録商標）GL2-400MA
 PEG40K、 ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである NOF、Sunbright（登録商標）ME-400MA

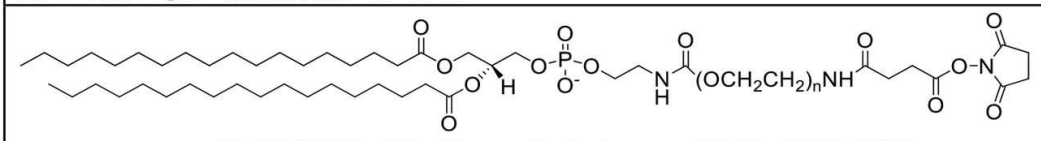
【表１－２】



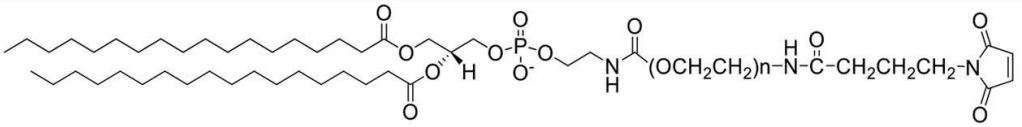
PEG10K、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約10キロダルトンである
NOF、Sunbright（登録商標）ME-100MA



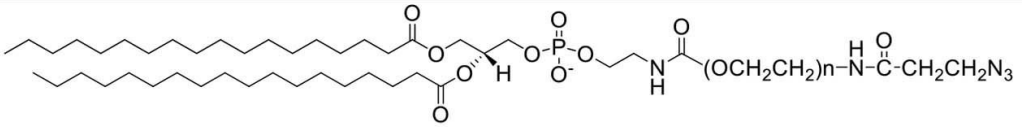
PEG5K、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである
NOF、Sunbright（登録商標）ME-050MA



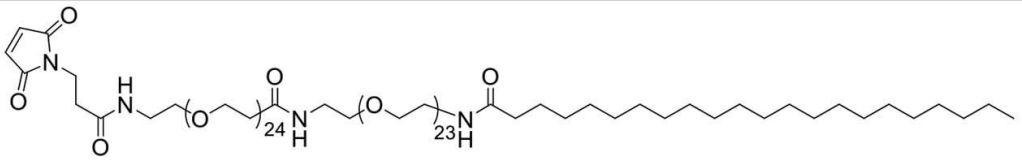
DS PE-PEG5K-NHS（Naonsoft Polymers（商標）#SKU 1544）
(1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[スクシンイミジル(ポリエチレングリコール)])、ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



DS PE-PEG5K-MAL（Naonsoft Polymers（商標）SKU #2049）
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-[マレイミド(ポリエチレングリコール)]、ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである

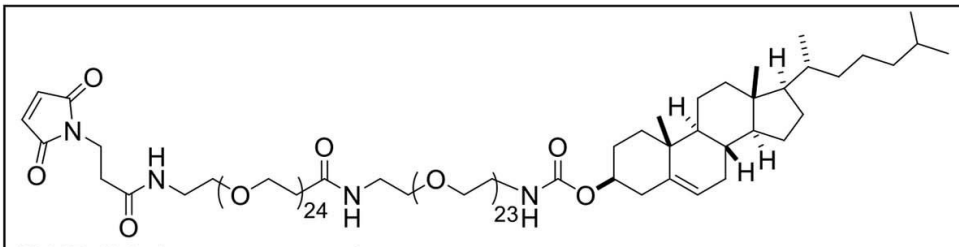
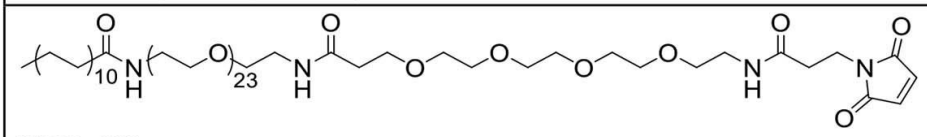
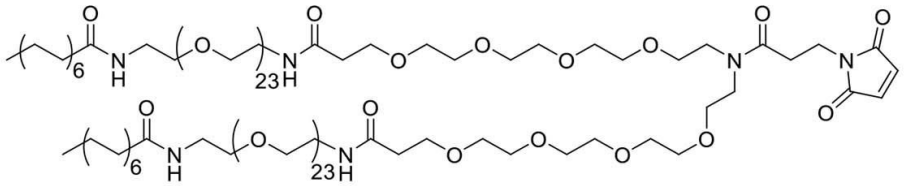
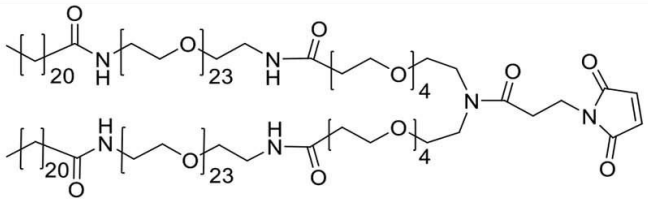
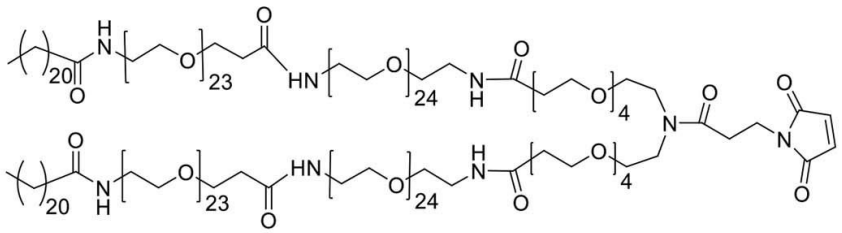
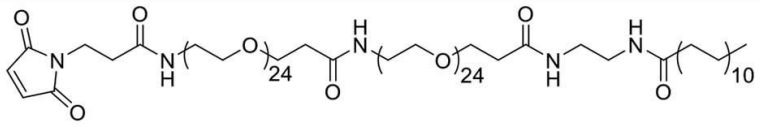
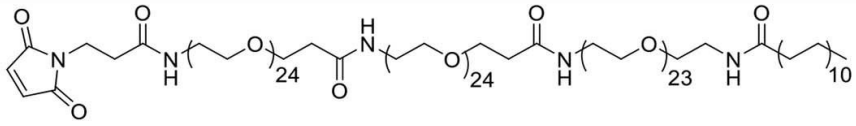


DS PE-PEG5K-N3（Naonsoft Polymers（商標）SKU #2274）
1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-[アジド(ポリエチレングリコール)]、ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



PEG47+C22

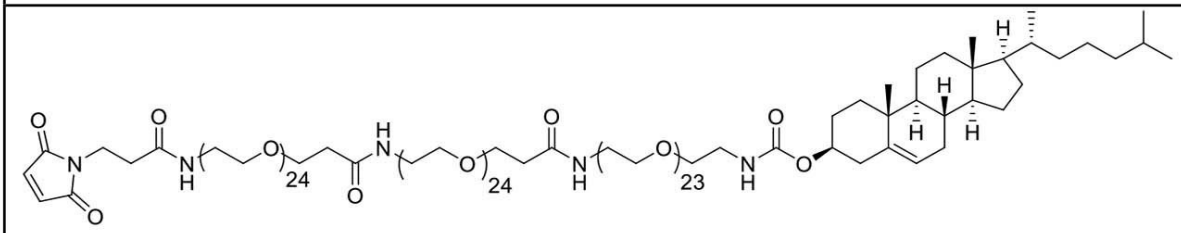
【表１－３】

 PEG47+CLS（コレステロール）
 PEG23+C22
 ビス(PEG23+C14)
 ビス(PEG23+C22)
 ビス(PEG47+C22)
 PEG48+C22
 PEG71+C22

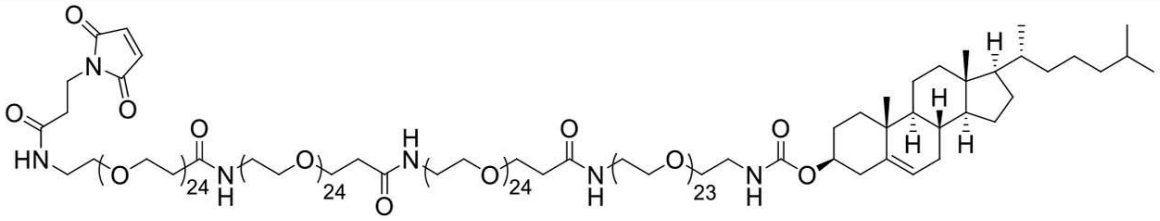
【表１－４】



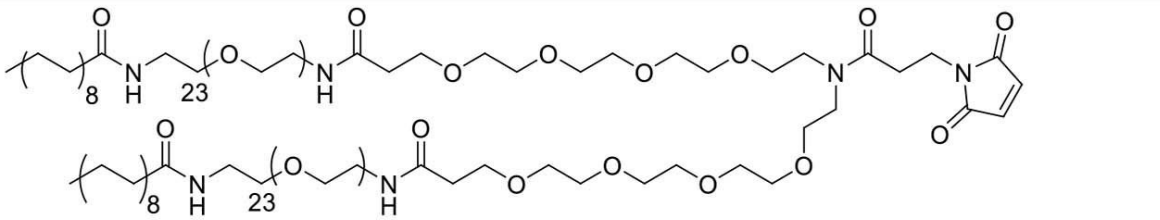
PEG95+C22



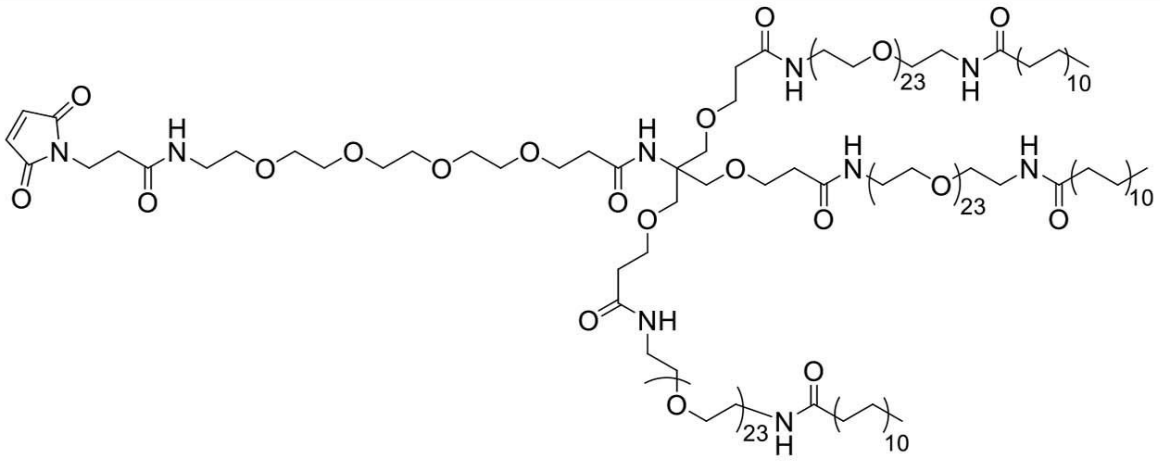
PEG71+CLS



PEG95+CLS

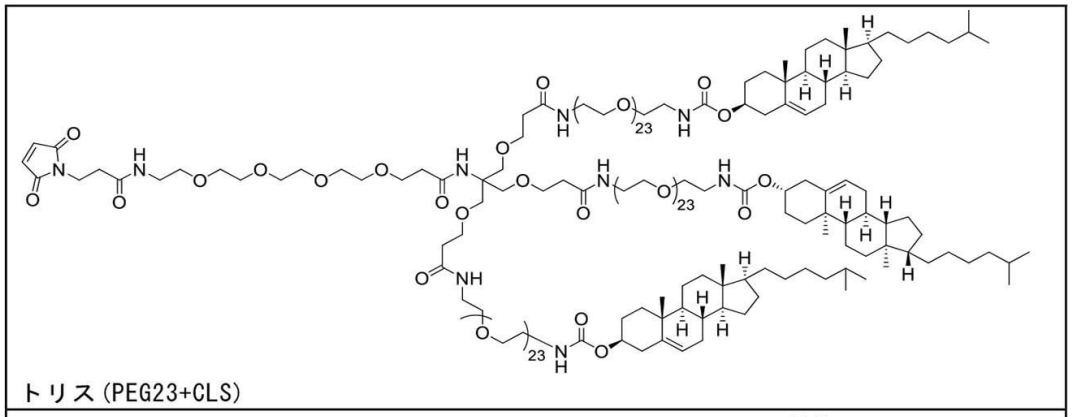


ビス(PEG23+C18)

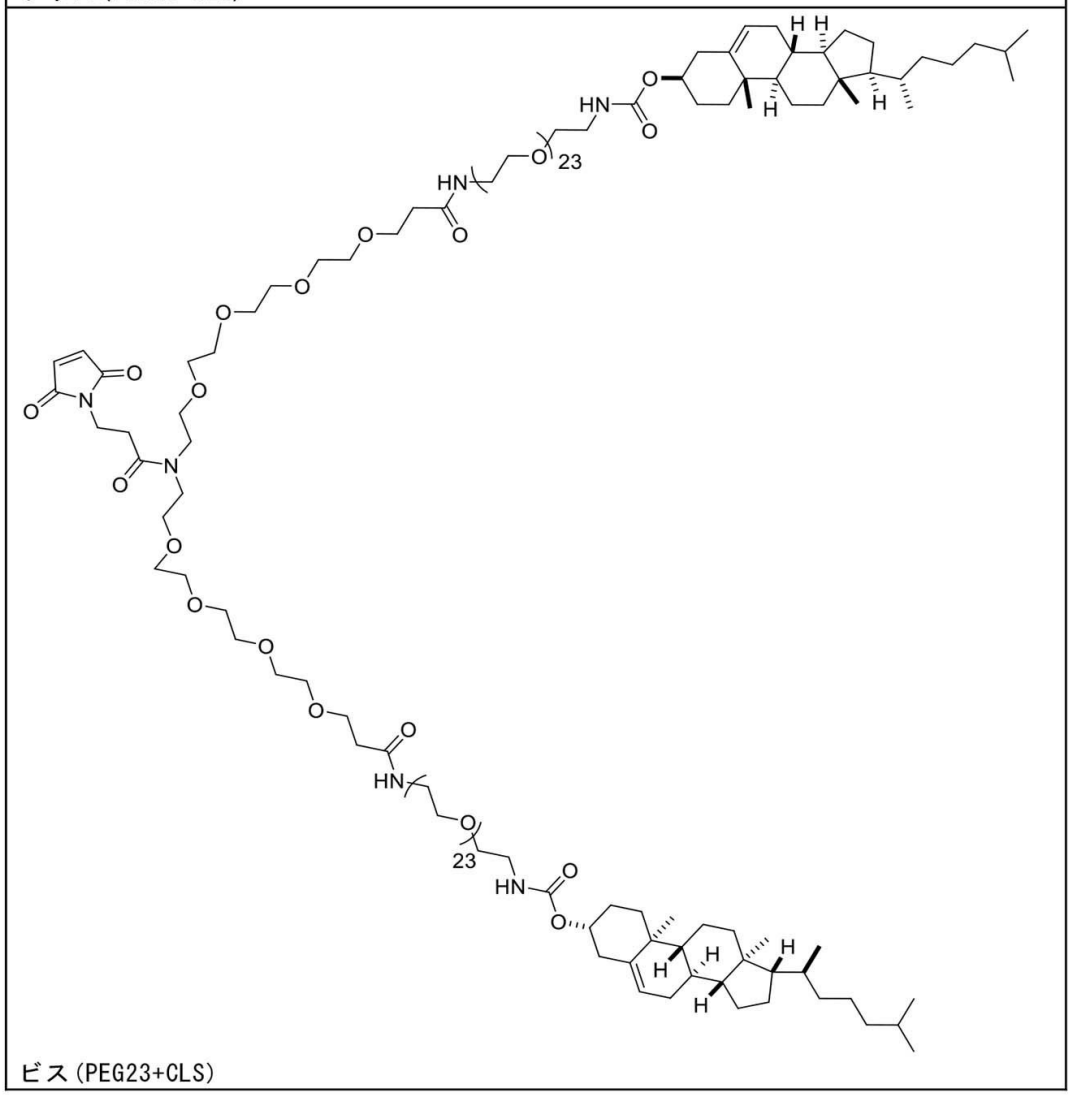


トリス(PEG23+C22)

【表１－５】

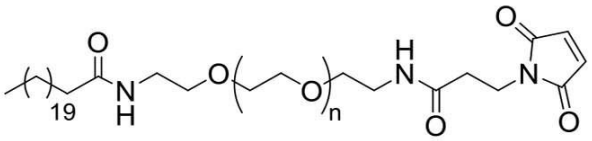


トリス(PEG23+CLS)



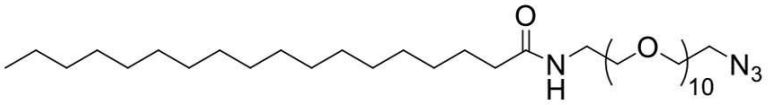
ビス(PEG23+CLS)

【表１－６】

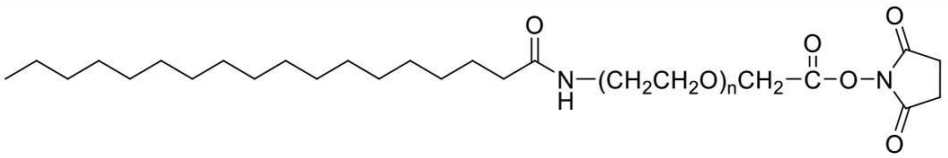


PEG5K+C22

ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである

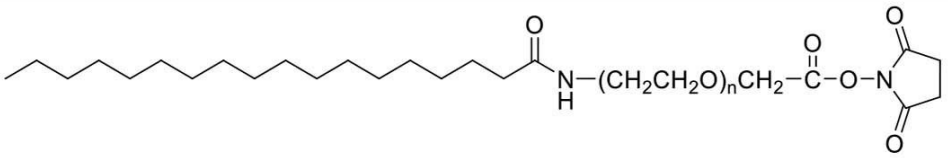


C18



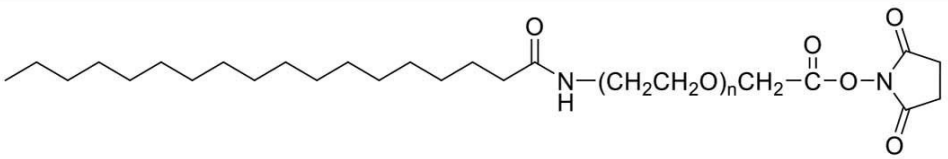
(NHS)-PEG1K+C18（Naonsoft Polymers（商標）SKU #10668-1000）

ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約1キロダルトンである



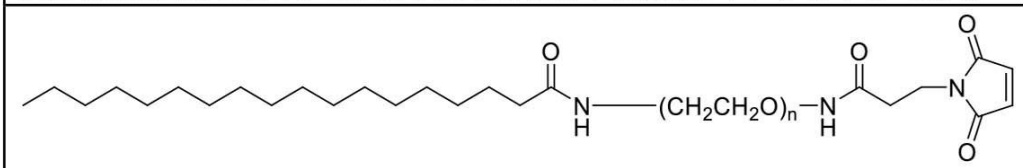
(NHS)-PEG2K+C18（Naonsoft Polymers（商標）SKU #10668-2000）

ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約2キロダルトンである



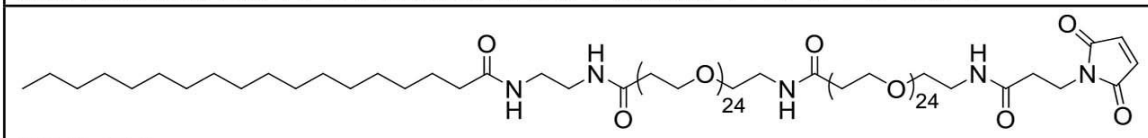
(NHS)-PEG5K+C18（Naonsoft Polymers（商標）SKU #10668-5000）

ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



(MAL)-PEG5K+C18（Naonsoft Polymers（商標）SKU #10647）

ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである

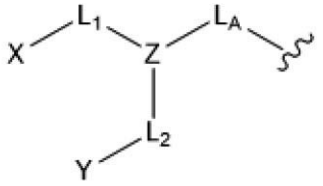


PEG48+C18

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、式（Ｉ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化５１】



(I)

またはその医薬として許容可能な塩に接合させることができる（ただしＬ$_A$は、ＺをＲＮＡｉ剤に接続する結合または２価部分であり；Ｚは、ＣＨ、フェニル、またはＮであり；Ｌ$_1$とＬ$_2$はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化５２】

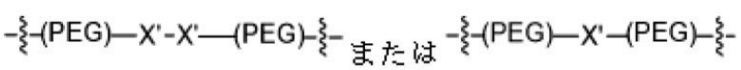


は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は、それぞれ独立に、約１５～約１００個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は、それぞれ独立に、約２０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は、それぞれ独立に、約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は、それぞれ独立に、約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$の一方は約２０～約３０個のＰＥＧ単位を含み、他方は約４０～約６０個のＰＥＧ単位を含む。例えばＬ$_1$とＬ$_2$はそれぞれ独立に、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、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、または１００個のＰＥＧ単位を含むことができる。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$のそれぞれは、リンカー内の２つのＰＥＧ単位を接続する１つ以上の追加２価部分（例えば－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－、およびＰＥＧではない他の２価部分）を含む。例えばＬ$_1$とＬ$_2$のそれぞれは、構造：

【化５３】



を含む（ただしそれぞれのＸ’は独立に、ＰＥＧ単位以外の２価部分であり、それぞれのＰＥＧは１つのＰＥＧ単位である）。

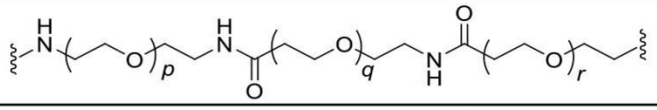
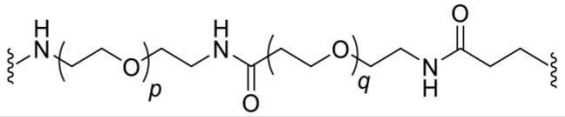
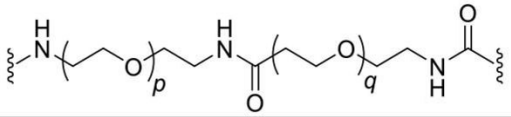
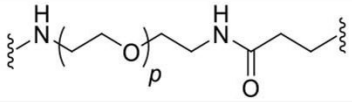
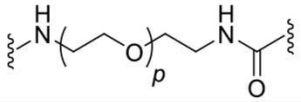
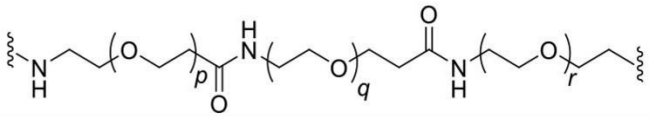
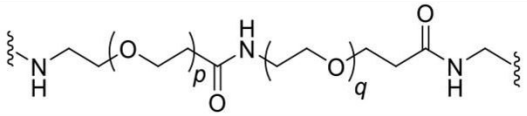
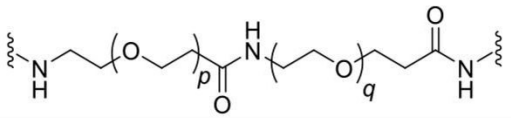
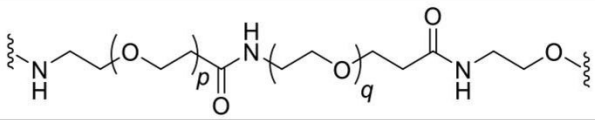
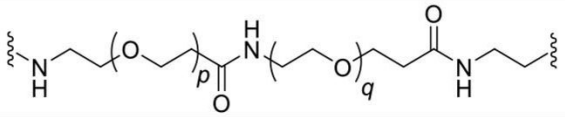
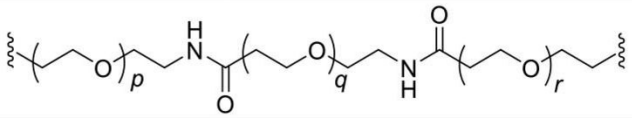
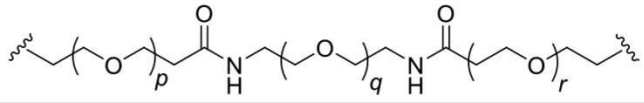
【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$のそれぞれは独立に、表２の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１０９】

【表２】

表２：本発明のＬ$_1$部分とＬ$_2$部分の例

名称	構造
リンカー1	
リンカー2	
リンカー3	
リンカー4	
リンカー5	
リンカー6	
リンカー7	
リンカー8	
リンカー9	
リンカー10	
リンカー11	
リンカー12	

ただし、

（ｉ）リンカー１、６、および１１ではｐ＋ｑ＋ｒ≧５であり；

（ｉｉ）リンカー２、３、７、８、９、および１０ではｐ＋ｑ≧５であり；

（ｉｉｉ）リンカー４と５ではｐ≧５であるという条件のもとで、

それぞれのｐは独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれのｑは独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれ

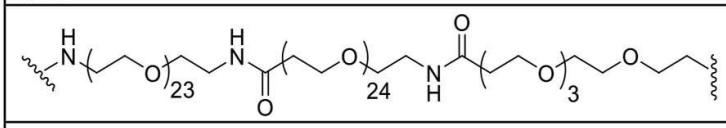
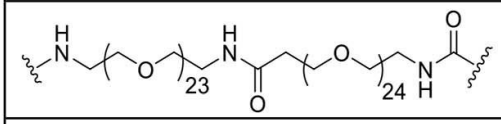
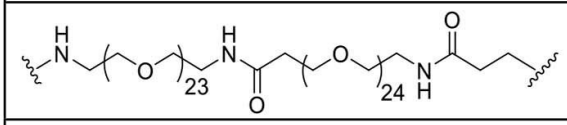
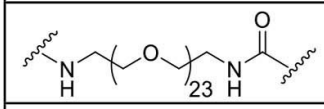
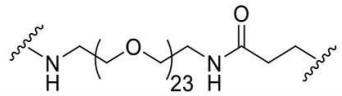
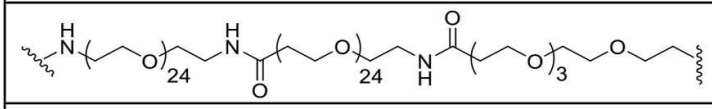
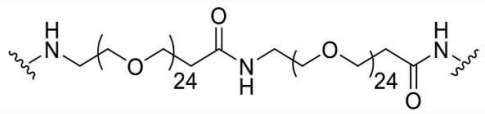
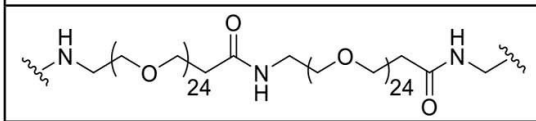
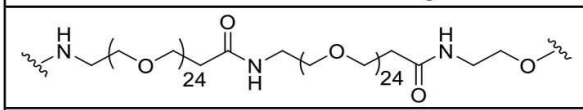
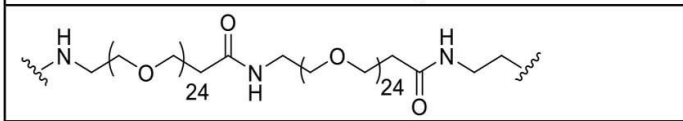
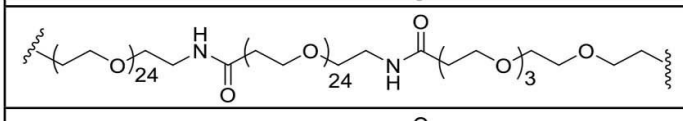
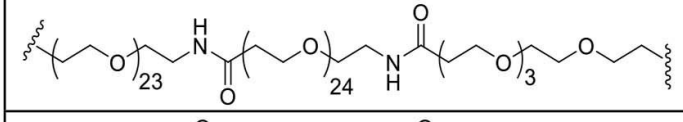
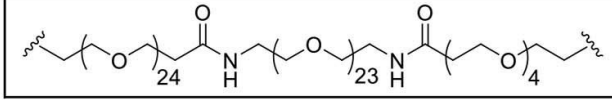
のｒは独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；それぞれの
【化５４】



は、Ｘ、Ｙ、またはＺへの接続点を示す。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれのｒは独立に、２、３、４、５、または６である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｒは４である。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、L_1とL_2のそれぞれは独立に、表３の中で同定される部分からなる群から選択される。
【０１１２】

【表３】

表３：本発明のＬ$_1$部分とＬ$_2$部分の例。

構造














ただし

【化５５】



は、Ｘ、Ｙ、またはＺへの接続点を示す。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は同じである。他の実施例では、Ｌ$_1$とＬ$_2$は異

なる。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは不飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは不飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは飽和脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは分岐した脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは分岐した脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは直鎖脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは直鎖脂質である。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つはコレステリルである。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれはコレステリルである。いくつかの実施形態では、ＸとＹは同じである。他の実施形態では、ＸとＹは異なる。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは約１０～約４５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは約１０～約４０個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは約１０～約３５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは約１０～約３０個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｘの少なくとも１つは約１０～約２５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは約１０～約２０個の炭素原子を含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約４５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約４０個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約３５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約３０個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約２５個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約２０個の炭素原子を含む。例えばＸとＹはそれぞれ独立に、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、または５０個の炭素原子を含むことができる。

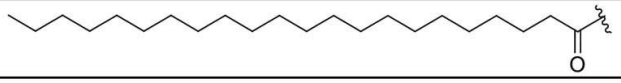
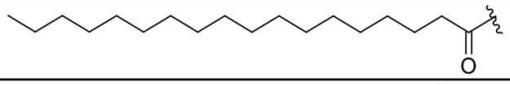
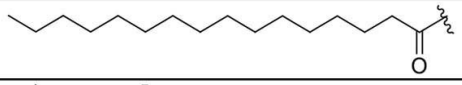
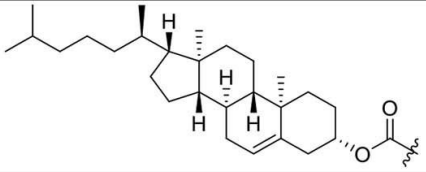
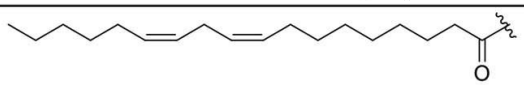
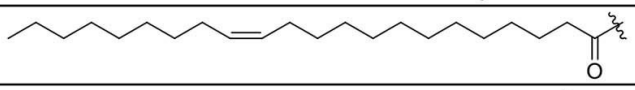
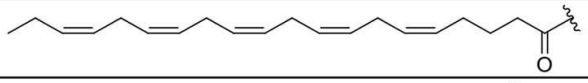
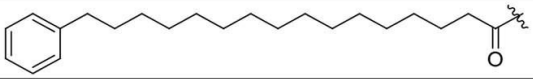
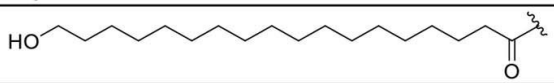
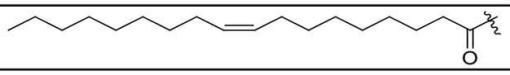
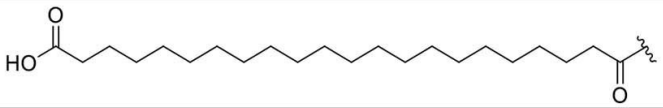
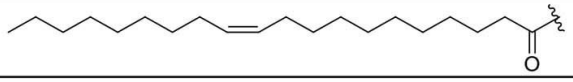
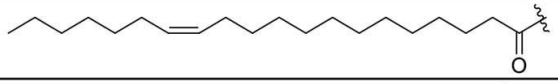
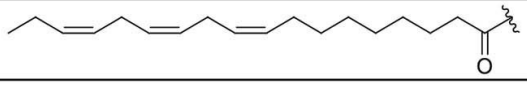
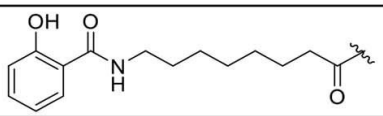
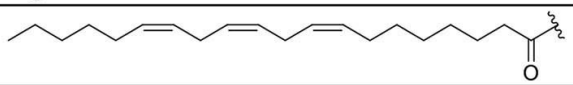
【０１１７】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表４の中で同定される部分からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表４の中で同定される部分からなる群から選択される。

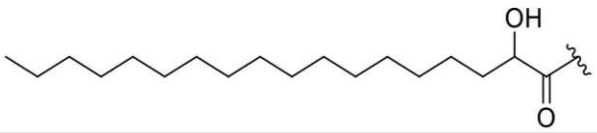
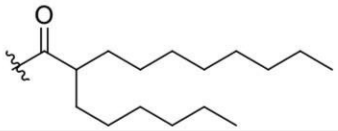
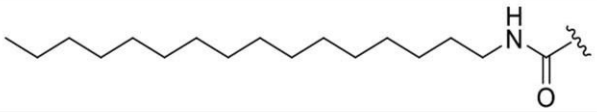
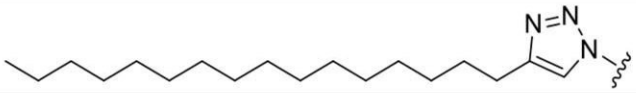
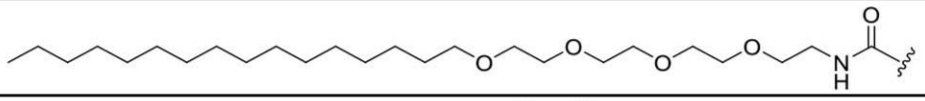
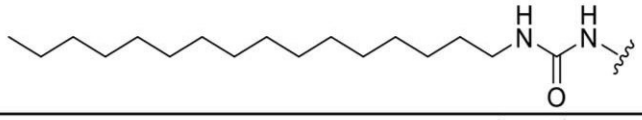
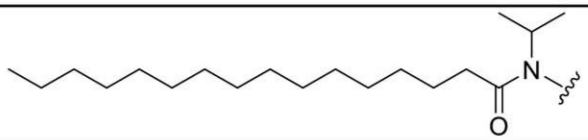
【０１１８】

【表４－１】

表４：本発明のＸ部分とＹ部分の例。

名称	構造
脂質1	
脂質2	
脂質3	
脂質4 （コレステリル）	
脂質5	
脂質6	
脂質7	
脂質8	
脂質9	
脂質10	
脂質11	
脂質12	
脂質14	
脂質15	
脂質16	
脂質17	

【表４－２】

脂質18	
脂質19	
脂質20	
脂質21	
脂質22	
脂質23	
脂質24	

ただし

【化５６】



はＬ$_1$またはＬ$_2$への接続点を示す。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_A$は少なくとも１つのＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_A$はＰＥＧ単位をまったく含まない。いくつかの実施形態では、Ｌ$_A$は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－、場合により置換されたアルコキシ、または場合により置換されたアルキレンヘテロシクリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_A$は結合である。

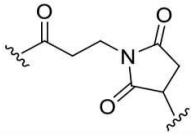
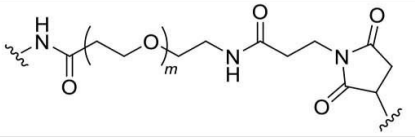
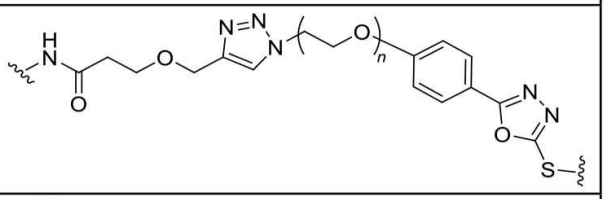
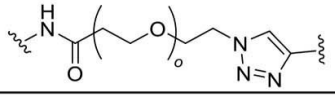
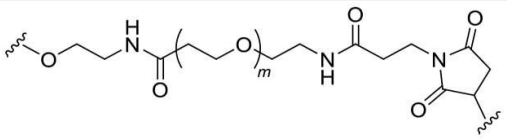
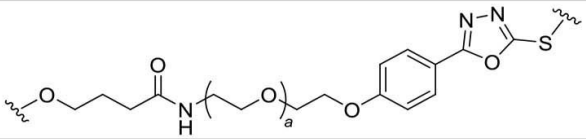
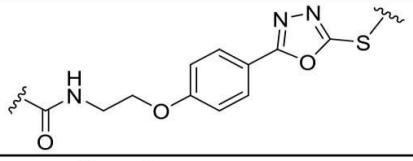
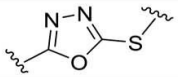
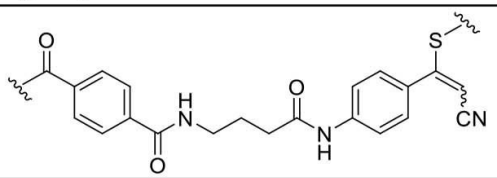
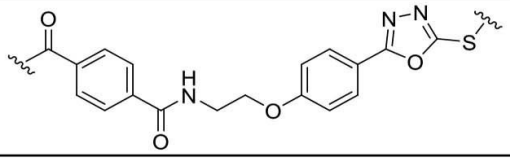
【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_A$は、表５の中で同定される部分からなる群から選択される。

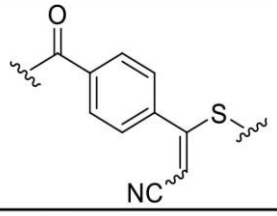
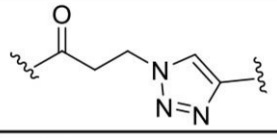
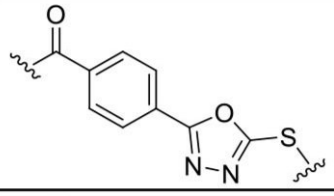
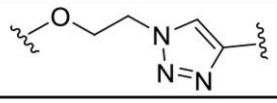
【０１２１】

【表５－１】

表５：本発明のＬ$_A$部分の例。

名称	構造
テザー1	
テザー2	
テザー3	
テザー4	
テザー5	
テザー6	
テザー7	
テザー8	
テザー9	
テザー10	

【表５－２】

テザー11	
テザー12	
テザー13	
テザー14	

ただしｍ、ｎ、ｏ、およびａのそれぞれは独立に、１、２、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、または３０であり、それぞれの

【化５７】



は、ＺまたはＲＮＡｉ剤への接続点を示す。

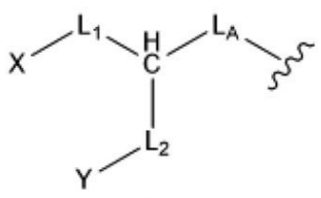
【０１２２】

いくつかの実施形態では、それぞれのｍは独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、２１、２２、２３、または２５であり；それぞれのｎは独立に、２、３、４、または５であり；それぞれのａは独立に、２、３、または４であり；それぞれのｏは独立に、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｍは独立に、２、４、８、または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｎは３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｏは独立に、４、８、または１２である。いくつかの実施形態では、それぞれのａは３である。

【０１２３】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｉａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化５８】



(Ia)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしL_A、L_1、L_2、Ｘ、および

Ｙは、式（Ｉ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；

【化５９】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、ＸとＹは、それぞれ独立に、表４に示されている脂質３、脂質４、脂５、脂質６、脂質７、脂質１０、脂質１２、および脂質１９からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化６０】



は、L_1またはL_2への接続点を示す）。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、L_1とL_2のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー２、リンカー３、リンカー４、およびリンカー５からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化６１】



は、式（Ｉａ）のＸ、Ｙ、またはＣＨへの接続点を示す）。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。

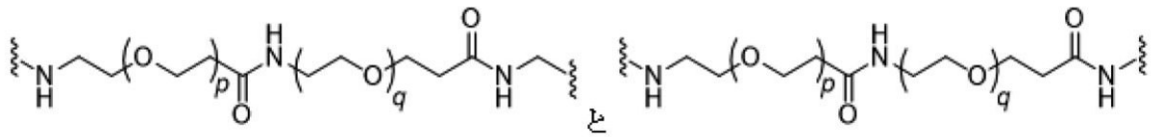
【０１２６】

いくつかの実施形態では、L_Aは、表５に示されているテザー２、テザー３、およびテザー４からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれのｍは独立に、２、４、８、または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｎは４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｏは独立に、４、８、または１２である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、L_1とL_2は独立に、

【化６２】



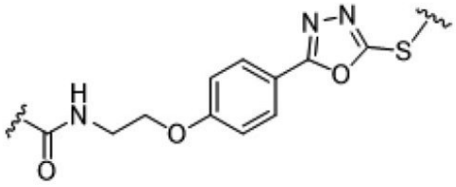
からなる群から選択され；その中のそれぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれの

【化６３】



は、式（Ｉａ）のＸ、Ｙ、またはＣＨへの接続点を示す。いくつかの実施形態では、それ

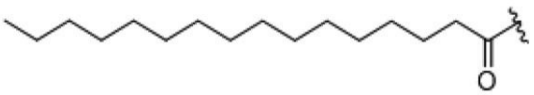
ぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。
【０１２８】
いくつかの実施形態では、L_Aは
【化６４】



であり、それぞれの
【化６５】



は、ＲＮＡｉ剤または式（Ｉａ）のへの接続点を示す。
【０１２９】
いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは
【化６６】



であり；その中の
【化６７】



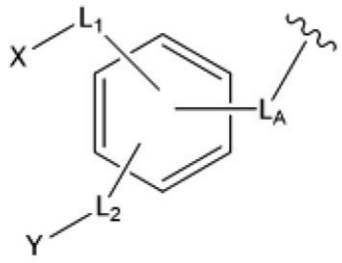
は、L_1またはL_2への接続点を示す。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　２１０ａまたはＬＰ　２１７ａ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の１つの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのL_{AA}は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり、それぞれの
【化６８】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１３１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　２１０ｂとＬＰ　２１７ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の１つの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化６９】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１３２】
本発明の別の１つの態様により、式（Ｉｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化７０】



(Ib)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしL_A、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）または（Ｉａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；
【化７１】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。
【０１３３】
いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、表４に示されている脂質３と脂質１９からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化７２】



は、L_1またはL_2への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ脂質３である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは、それぞれ脂質１９である。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、L_1とL_2のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー３、リンカー５、およびリンカー９からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化７３】



は、式（Ｉｂ）のＸ、Ｙ、またはフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、L_Aは、表５に示されているテザー５、テザー６、テザー７、テザー８、およびテザー１４からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化７４】

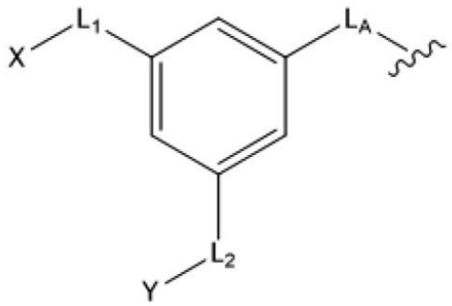


は、ＲＮＡｉ剤または式（Ｉｂ）のフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、それぞれのｍは２または４である。いくつかの実施形態では、それぞれのａは３である。

【０１３６】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｉｂ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化７５】



(Ib1)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＬ$_A$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、または（Ｉｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；

【化７６】

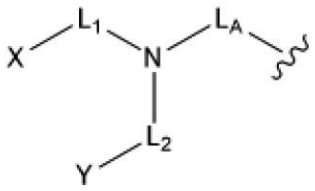


は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１３７】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化７７】



(Ic)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＬ$_A$、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、または（Ｉｂ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；

【化７８】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、表４に示されている脂質１、脂質２、脂質３、脂質５、脂質８、脂質９、脂質１１、脂質１２、脂質１４、脂質１５、脂質１６、脂質１７、脂質１８、脂質１９、脂質２０、脂質２１、脂質２２、脂質２３、および脂質２４からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化７９】



は、L_1とL_2への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは、脂質１、脂質２、脂質３、脂質５、脂質８、脂質９、脂質１１、脂質１２、脂質１４、脂質１５、脂質１６、脂質１７、脂質１８、脂質１９、脂質２０、脂質２１、脂質２２、脂質２３、または脂質２４である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、L_1とL_2のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー１、リンカー６、リンカー１０、リンカー１１、およびリンカー１２からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化８０】



は、式（Ｉｃ）のＸ、Ｙ、またはＮへの接続点を示す）。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｒは４である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、L_Aは、表５に示されているテザー１、テザー９、テザー１０、テザー１１、テザー１２、およびテザー１３からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化８１】

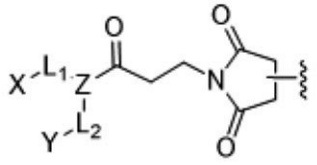


は、ＲＮＡｉ剤または式（Ｉｃ）のＮへの接続点を示す）。

【０１４１】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化８２】



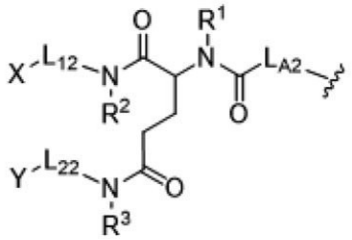
(Id)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしL_A、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；

【化８３】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。
【０１４２】
本発明の別の１つの態様により、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化８４】



(II)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；L_{12}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_1であり；L_{22}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_2であり；L_{A2}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_Aであり；R^1、R^2、およびR^3はそれぞれ独立に、水素またはC_{1-6}アルキルであり；
【化８５】



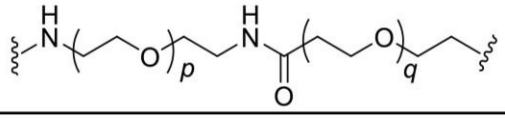
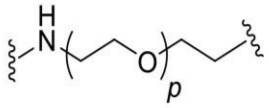
は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、L_{A2}は、ＲＮＡｉ剤を－Ｃ（Ｏ）－に接続する結合または２価部分であり；R^1、R^2、およびR^3はそれぞれ独立に水素またはC_{1-6}アルキルであり；L_{12}とL_{22}はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；
【化８６】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、L_{12}とL_{22}のそれぞれは独立に、表６の中で同定される部分からなる群から選択される。
【０１４５】

【表６】

表６：本発明のＬ１２部分とＬ２２部分の例。

名称	構造
リンカー1-2	
リンカー2-2	

ただし、
（ｉ）リンカー１－２ではｐ＋ｑ≧５である；および
（ｉｉ）リンカー２－２ではｐ≧５という条件のもとで、
ｐとｑはそれぞれ独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれの
【化８７】



は、Ｘ、Ｙ、－ＮＲ^{2}－、または－ＮＲ^{3}－への接続点を示す。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、Ｌ１２とＬ２２は同じである。他の実施形態では、Ｌ１２とＬ２２は異なる。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化８８】



は、Ｌ１２またはＬ２２への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化８９】



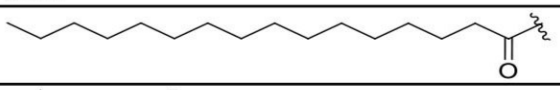
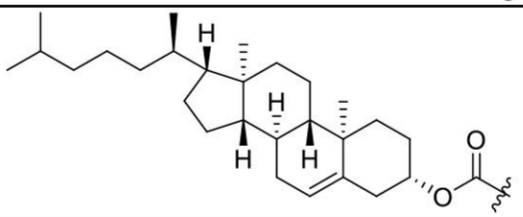
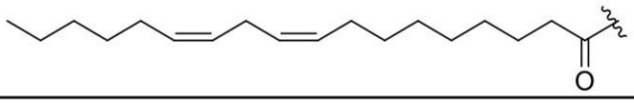
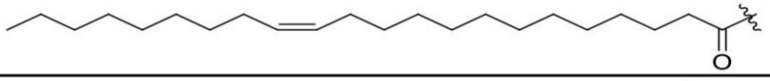
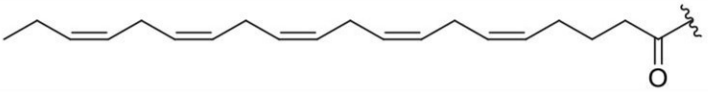
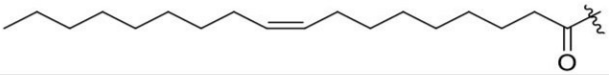
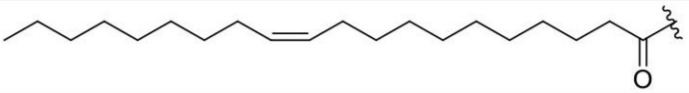
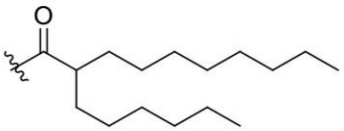
は、Ｌ１２またはＬ２２への接続点を示す）。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表７の中で同定される部分から

なる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表７の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１５０】

【表７】

表７：式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのＸ部分とＹ部分の例。

名称	構造
脂質3	
脂質4	
脂質5	
脂質6	
脂質7	
脂質10	
脂質12	
脂質19	

ただし

【化９０】



は、Ｌ$_{21}$またはＬ$_{22}$への接続点を示す。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A2}$は少なくとも１つのＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A2}$はＰＥＧ単位をまったく含まない。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A2}$は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、場合により置換されたアルコキシ、または場合により置換されたアルキレンヘテロシクリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A2}$は結合である。

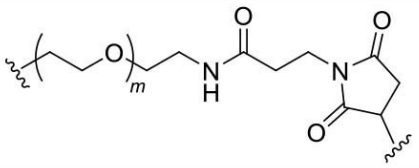
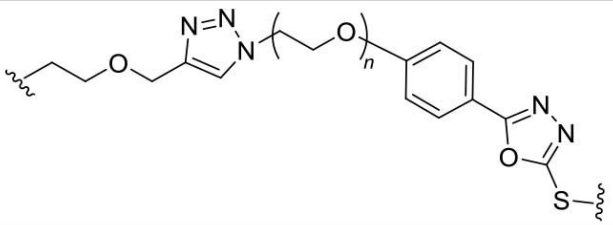
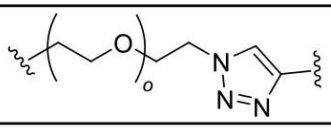
【０１５２】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A2}$は、表８の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１５３】

【表８】

表８：本発明のＬ$_{A\ 2}$部分の例。

名称	構造
テザー1-2	
テザー2-2	
テザー3-2	

ただしｍ、ｎ、およびｏのそれぞれは独立に、１、２、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、または３０であり、それぞれの

【化９１】



は、ＲＮＡｉ剤または－Ｃ（Ｏ）－への接続点を示す。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ｍは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、２１、２２、２３、または２５である。いくつかの実施形態では、ｍは、２、４、８、または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｎは、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、ｏは、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３である。いくつかの実施形態では、ｏは、４、８、または１２である。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}のそれぞれは独立に、水素またはＣ$_{1-3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}のそれぞれは水素である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　３８ａ、ＬＰ　３９ａ、ＬＰ　４３ａ、ＬＰ　４４ａ、ＬＰ　４５ａ、ＬＰ　４７ａ、ＬＰ　５３ａ、ＬＰ　５４ａ、ＬＰ　５５ａ、ＬＰ　５７ａ、ＬＰ　５８ａ、ＬＰ　５９ａ、ＬＰ　６２ａ、ＬＰ　１０１ａ、ＬＰ　１０４ａ、およびＬＰ　１１１ａ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのＬ$_{AA}$は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり、それぞれの

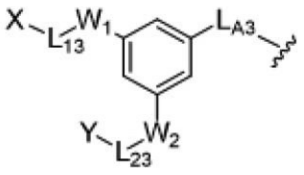
【化９２】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　３８ｂ、ＬＰ　３９ｂ、ＬＰ　４１ｂ、ＬＰ　４２ｂ、ＬＰ　４３ｂ、ＬＰ　４４ｂ、ＬＰ　４５ｂ、ＬＰ　４７ｂ、ＬＰ　５３ｂ、ＬＰ　５４ｂ、ＬＰ　５５ｂ、ＬＰ　５７ｂ、ＬＰ　５８ｂ、ＬＰ　５９ｂ、ＬＰ　６０ｂ、ＬＰ　６２ｂ、ＬＰ　１０１ｂ、ＬＰ　１０４ｂ、ＬＰ　１０６ｂ、ＬＰ　１０７ｂ、ＬＰ　１０８ｂ、ＬＰ　１０９ｂ、およびＬＰ　１１１ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化９３】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１５８】
本発明の別の１つの態様により、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：
【化９４】



(III)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、または（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；L_{13}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_1であるか、L_{13}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{12}であり；L_{23}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_2であるか、L_{23}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{22}であり；W_1は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_1$－または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ$_1$Ｃ（Ｏ）－であり、その中のＲ$_1$は水素またはC_{1-6}アルキルであり；W_2は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$－または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ$_2$Ｃ（Ｏ）－であり、その中のＲ$_2$は水素またはC_{1-6}アルキルであり；L_{A3}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_Aであるか、L_{A3}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{A2}であり；
【化９５】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、L_{A3}は、ＲＮＡｉ剤をフェニル環に接続する結合または２価部分であり；W_1は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_1$－または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ$_1$Ｃ（Ｏ）－であ

り、その中のＲ１は水素またはＣ１－６アルキルであり；Ｗ２は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２－または－ＯＣＨ２ＣＨ２ＮＲ２Ｃ（Ｏ）－であり、その中のＲ２は水素またはＣ１－６アルキルであり；Ｌ１３とＬ２３はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化９６】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。

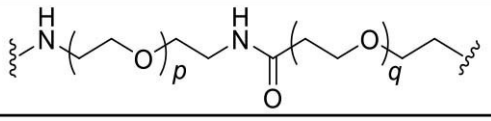
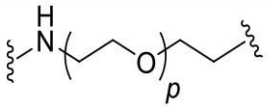
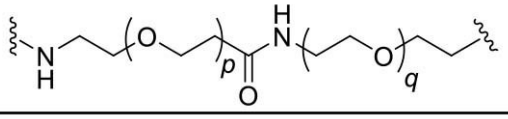
【０１６０】

いくつかの実施形態では、Ｌ１３とＬ２３のそれぞれは独立に、表９の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１６１】

【表９】

表９：本発明のＬ１３部分とＬ２３部分の例。

名称	構造
リンカー1-3	
リンカー2-3	
リンカー3-3	

ただし、

（ｉ）リンカー１－３とリンカー３－３ではｐ＋ｑ≧５であり；

（ｉｉ）リンカー２－３ではｐ≧５であるという条件のもとで、

ｐとｑはそれぞれ独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれの

【化９７】



は、Ｘ、Ｙ、Ｗ１、またはＷ２への接続点を示す。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化９８】



は、Ｌ１３またはＬ２３への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化９９】



は、Ｌ１３またはＬ２３への接続点を示す）。

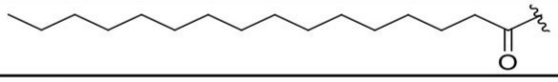
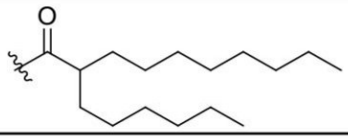
【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表１０の中で同定される部分からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表１０の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１６５】

【表１０】

表１０：式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータＸ部分とＹ部分の例。

名称	構造
脂質3	
脂質19	

ただし

【化１００】



は、Ｌ１３またはＬ２３への接続点を示す。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、ＬＡ３は少なくとも１つのＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、ＬＡ３はＰＥＧ単位をまったく含まない。いくつかの実施形態では、ＬＡ３は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、場合により置換されたアルコキシ、または場合により置換されたアルキレンヘテロシクリルを含む。いくつかの実施形態では、ＬＡ３は結合である。

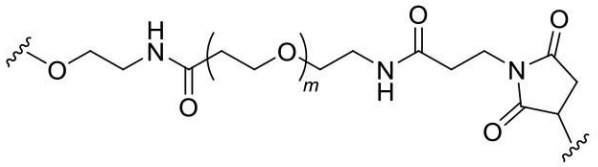
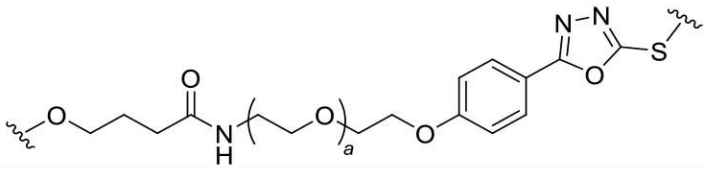
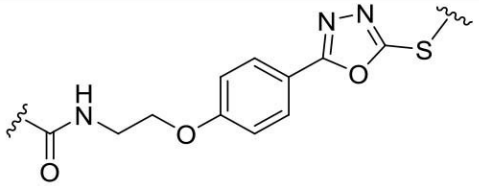
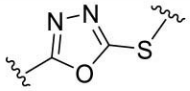
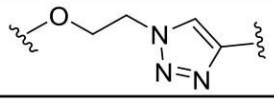
【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＬＡ３は、表１１の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０１６８】

【表１１】

表１１：本発明のＬ$_{A3}$部分の例。

名称	構造
テザー1-3	
テザー2-3	
テザー3-3	
テザー4-3	
テザー5-3	

ただしｍとａのそれぞれは独立に、１、２、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、または３０であり、それぞれの

【化１０１】



は、ＲＮＡｉ剤または式（ＩＩＩ）のフェニル環への接続点を示す。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、ｍは、１、２、３、４、５、２０、２１、２２、２３、または２５である。いくつかの実施形態では、ｍは、１、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ｍは２または４である。いくつかの実施形態では、ａは、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ａは３である。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}とＲ^{2}のそれぞれは独立に、水素またはＣ$_{1-3}$アルキル（例えばメチル、エチル、またはｎ－プロピル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}とＲ^{2}の両方が水素である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　１１０ａ、ＬＰ　１２４ａ、ＬＰ　１３０ａ、およびＬＰ　２２０ａ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのＬ$_{AA}$は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり；それぞれの

【化１０２】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　１１０ｂ、ＬＰ　１２４ｂ、ＬＰ　１３０ｂ、ＬＰ　１４３ｂ、ＬＰ　２２０ｂ、ＬＰ　２２１ｂ、およびＬＰ　２４０ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１０３】

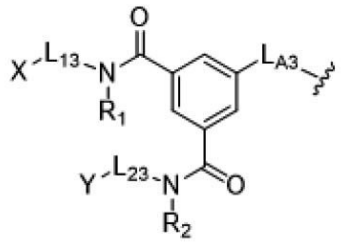


は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０１７３】

本発明の別の１つの態様により、式（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化１０４】



(IIIa)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、または（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；L_{13}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_1であるか、L_{13}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{12}であるか、L_{13}は、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{12}であり；L_{23}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_2であるか、L_{23}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{22}であるか、L_{13}は、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；L_{A3}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_Aであるか、L_{A3}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{A2}であるか、L_{A3}は、式（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；R_1とR_2のそれぞれは、式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；

【化１０５】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、L_{A3}は、ＲＮＡｉ剤をフェニル環に接続する結合または２価部分であり；R_1とR_2はそれぞれ独立に水素またはC_{1-6}アルキル（例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、またはｎ－ペンチル）であり；L_{13}とL_{23}はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化１０６】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、L_{13}とL_{23}のそれぞれは、表９に示されているリンカー１－３とリンカー２－３からなる群から選択される（ただし、

（ｉ）リンカー１－３ではｐ＋ｑ≧５であり；

（ｉｉ）リンカー２－３ではｐ≧５であるという条件が付き、それぞれの

【化１０７】



は、式（ＩＩＩａ）の中のＸ、Ｙ、－NR_1－、または－NR_2－への接続点を示す）。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、L_{13}とL_{23}の一方はリンカー１－３であり、他方はリンカー２－３である。いくつかの実施形態では、L_{13}とL_{23}のそれぞれはリンカー１－３である。いくつかの実施形態では、L_{13}とL_{23}のそれぞれはリンカー２－３である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、ｑは２４である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表１０に示されている脂質３と脂質１９からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１０８】



は、式（ＩＩＩａ）のL_{13}またはL_{23}への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、脂質３と脂質１９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹの一方は脂質３であり、他方は脂質１９である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは脂質３である。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれ

は脂質１９である。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、L_{A3}は、表１１に示されているテザー１－３、テザー２－３、およびテザー５－３からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化１０９】



は、ＲＮＡｉ剤または式（ＩＩＩａ）のフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、L_{A3}はテザー１－３である。いくつかの実施形態では、L_{A3}はテザー２－３である。いくつかの実施形態では、L_{A3}はテザー５－３である。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、ｍは、１、２、３、４、５、２０、２１、２２、２３、または２５である。いくつかの実施形態では、ｍは、１、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ｍは２または４である。いくつかの実施形態では、ａは、２、３、４、または５である。いくつかの実施形態では、ａは３である。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、R^1とR^2のそれぞれは独立に、水素またはC_{1-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1とR^2のそれぞれは独立に水素である。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　１１０ａ、ＬＰ　１２４ａ、およびＬＰ　１３０ａ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのL_{AA}は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり；それぞれの
【化１１０】

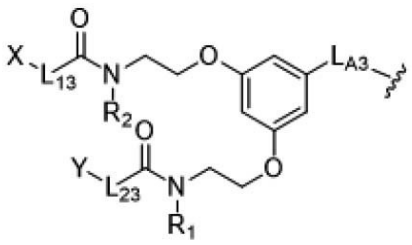


は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　１１０ｂ、ＬＰ　１２４ｂ、ＬＰ　１３０ｂ、ＬＰ　１４３ｂ、およびＬＰ　２４０ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化１１１】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０１８４】
本発明の別の１つの態様により、式（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化１１２】



(IIIb)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されている通りであり；L_{13}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_1であるか、L_{13}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_{12}であるか、L_{13}は、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；L_{23}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_2であるか、L_{23}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{22}であるか、L_{13}は、式（ＩＩ）または（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；L_{A3}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかに定義されているL_Aであるか、L_{A3}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{A2}であるか、L_{A3}は、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；R_1とR_2のそれぞれは、式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、または（ＩＩＩａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；

【化１１３】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、L_{A3}は、ＲＮＡｉ剤をフェニル環に接続する結合または２価部分であり；R_1とR_2はそれぞれ独立に、水素またはC_{1-6}アルキルから選択され；L_{13}とL_{23}はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化１１４】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、L_{13}とL_{23}のそれぞれは表９に示されているリンカー３－３である（ただし、リンカー３－３ではｐ＋ｑ≧５であるという条件が付き、それぞれの

【化１１５】



は、Ｘ、Ｙ、または－Ｃ（Ｏ）－への接続点を示す）。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、ｐは２３または２４である。いくつかの実施形態では、ｐは２３である。いくつかの実施形態では、ｐは２４である。いくつかの実施形態では、ｑは２４である。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは表１０に示されている脂質３である（ただしそれぞれの

【化１１６】



は、L_{13}またはL_{23}への接続点を示す）。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、L_{A3}は、表１１に示されているテザー３－３とテザー４－３からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１１７】



は、ＲＮＡｉ剤または式（ＩＩＩｂ）のフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、L_{A3}はテザー３－３である。いくつかの実施形態では、L_{A3}はテザー４－３である。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、R^1とR^2のそれぞれは独立に、水素またはC_{1-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1とR^2のそれぞれは水素である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　２２０ａまたはその医薬として許容可能な塩である（ただしL_{AA}は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり；

【化１１８】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　２２０ｂとＬＰ　２２１ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１１９】

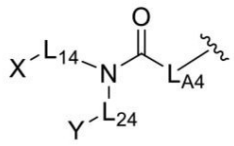


は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０１９３】

本発明の別の１つの態様により、式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化１２０】



(IV)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；L_{14}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_1であるか、L_{14}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{12}であるか、L_{14}は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{13}であり；L_{24}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、または（Ｉｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_2であるか、L_{24}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{22}であるか、L_{24}は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{23}であり；L_{A4}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_Aであるか、L_{A4}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{A2}であるか、L_{A4}は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されているL_{A3}であり；

【化１２１】



は、ＲＮＡｉへの接続点を示す）。

【０１９４】

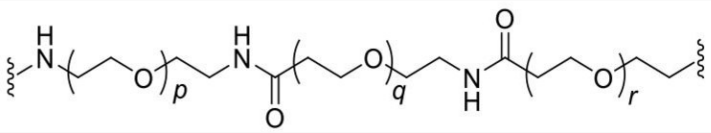
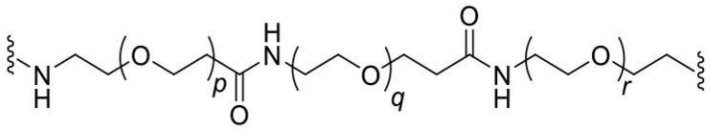
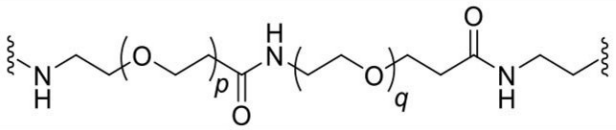
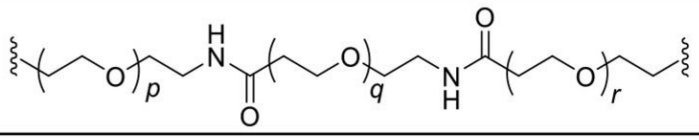
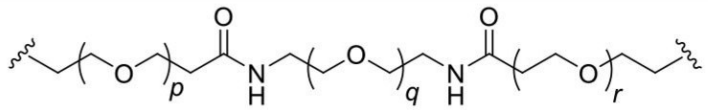
いくつかの実施形態では、L_{A4}は、ＲＮＡｉ剤を－Ｃ（Ｏ）－に接続する結合または２価部分であり；L_{14}とL_{24}はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原子を含む脂質であり；

【化１２２】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、L_{14}とL_{24}のそれぞれは、表１２の中で同定される部分からなる群から選択される。
【０１９６】
【表１２】

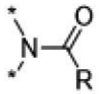
表１２：本発明のL_{14}部分とL_{24}部分の例。

名称	構造
リンカー1-4	
リンカー2-4	
リンカー3-4	
リンカー4-4	
リンカー5-4	

ただし、
（ｉ）リンカー１－４、リンカー２－４、およびリンカー４－４ではｐ＋ｑ＋ｒ≧５であり；
（ｉｉ）リンカー３－４ではｐ＋ｑ≧５であるという条件のもとで、
それぞれのｐは独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれのｑは独立に、１、２、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、または３０であり；それぞれのｒは独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり；それぞれの
【化１２３】



は、式（ＩＶ）のＸ、Ｙ、または
【化１２４】



への接続点を示す（ただしそれぞれの＊は、L_{14}またはL_{24}への接続点を示す）。
【０１９７】

いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２３である。いくつかの実施形態では、ｒは、２、３、４、５、または６である。いくつかの実施形態では、それぞれのｒは４である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１２５】



は、L_{14}またはL_{24}への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは、表４の中で同定される部分からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１２６】



は、L_{14}またはL_{24}への接続点を示す）。

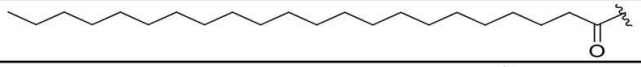
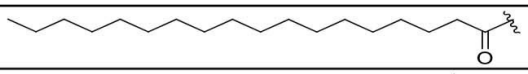
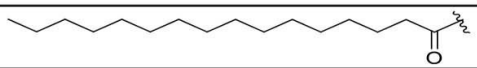
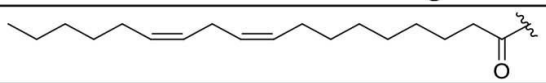
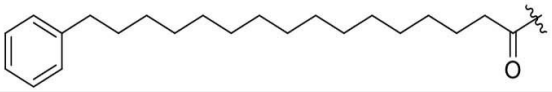
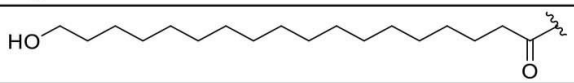
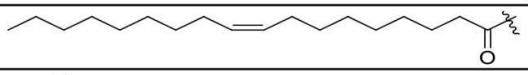
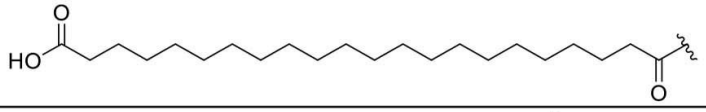
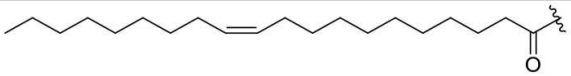
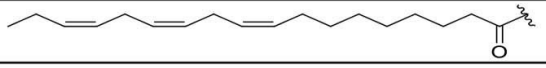
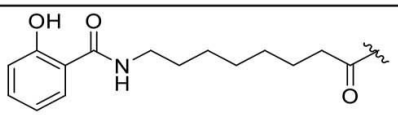
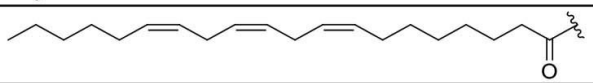
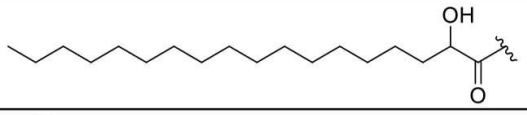
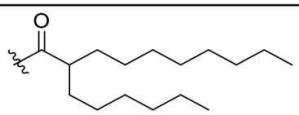
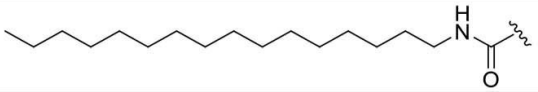
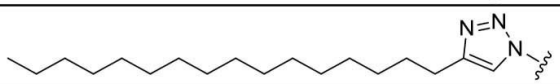
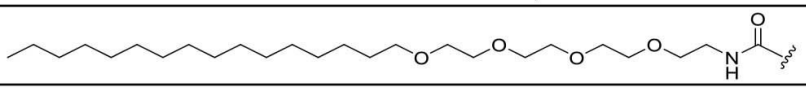
【０１９９】

いくつかの実施形態では、ＸとＹの少なくとも１つは、表１３の中で同定される部分からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは独立に、表１３の中で同定される部分からなる群から選択される。

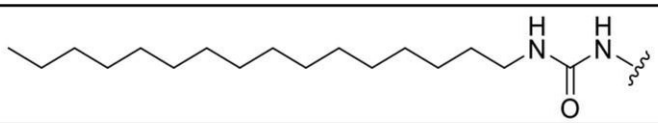
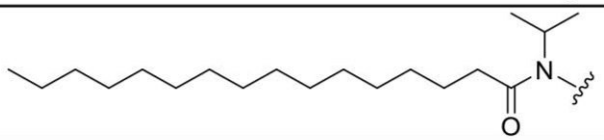
【０２００】

【表１３－１】

表１３：式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのＸ部分とＹ部分の例。

名称	構造
脂質1	
脂質2	
脂質3	
脂質5	
脂質8	
脂質9	
脂質10	
脂質11	
脂質12	
脂質15	
脂質16	
脂質17	
脂質18	
脂質19	
脂質20	
脂質21	
脂質22	

【表１３－２】

脂質23	
脂質24	

ただし

【化１２７】



は、Ｌ$_{14}$またはＬ$_{24}$への接続点を示す。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A4}$は少なくとも１つのＰＥＧ単位を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A4}$はＰＥＧ単位をまったく含まない。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A4}$は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、場合により置換されたアルコキシ、または場合により置換されたアルキレンヘテロシクリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A4}$は結合である。

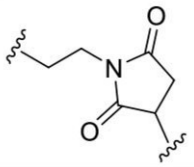
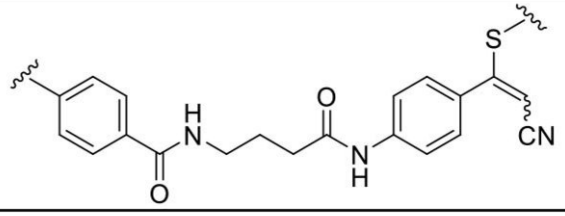
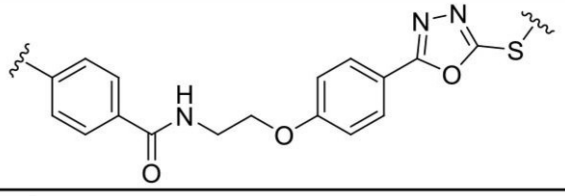
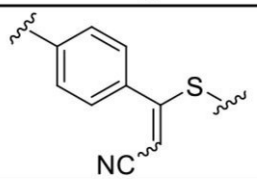
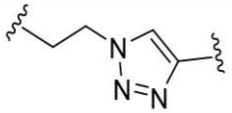
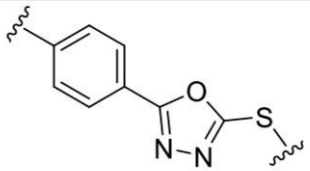
【０２０２】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A4}$は、表１４の中で同定される部分からなる群から選択される。

【０２０３】

【表１４】

表１４：本発明のＬ$_{A4}$部分の例。

名称	構造
テザー1-4	
テザー2-4	
テザー3-4	
テザー4-4	
テザー5-4	
テザー6-4	

ただしそれぞれの

【化１２８】



は、ＲＮＡｉ剤または式（ＩＶ）の－Ｃ（Ｏ）－への接続点を示す。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１５に示されているＬＰ　１ａ、ＬＰ　２８ａ、ＬＰ　２９ａ、ＬＰ　４８ａ、ＬＰ　４９ａ、ＬＰ　５６ａ、ＬＰ　６１ａ、ＬＰ　８７ａ、ＬＰ　８９ａ、ＬＰ　９０ａ、ＬＰ　９２ａ、ＬＰ　９３ａ、ＬＰ　９４ａ、ＬＰ　９５ａ、ＬＰ　１０２ａ、ＬＰ　１０３ａ、ＬＰ　２２３ａ、ＬＰ　２２５ａ、ＬＰ　２４６ａ、ＬＰ　３３９ａ、ＬＰ　３４０ａ、ＬＰ　３５７ａ、およびＬＰ　３５８ａ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのＬ$_{AA}$は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり；それぞれの

【化１２９】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータは、表１７に示されているＬＰ　１ｂ、ＬＰ　２８ｂ、ＬＰ　２９ｂ、ＬＰ　４８ｂ、ＬＰ　４９ｂ、ＬＰ　５６ｂ、ＬＰ　６１ｂ、ＬＰ　８７ｂ、ＬＰ　８９ｂ、ＬＰ　９０ｂ、ＬＰ　９２ｂ、ＬＰ　９３ｂ、ＬＰ　９４ｂ、ＬＰ　９５ｂ、ＬＰ　１０２ｂ、ＬＰ　１０３ｂ、ＬＰ　２２３ｂ、ＬＰ　２２４ｂ、ＬＰ　２２５ｂ、ＬＰ　２２６ｂ、ＬＰ　２３８ｂ、ＬＰ　２４６ｂ、ＬＰ　２４７ｂ、ＬＰ　３３９ｂ、ＬＰ　３４０ｂ、ＬＰ　３５７ｂ、およびＬＰ　３５８ｂ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１３０】

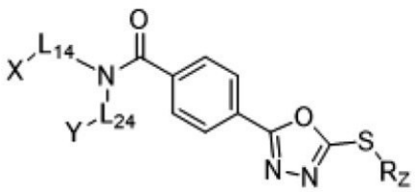


は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０２０６】

本発明の別の１つの態様により、式（ＩＶａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ：

【化１３１】



(IVa)

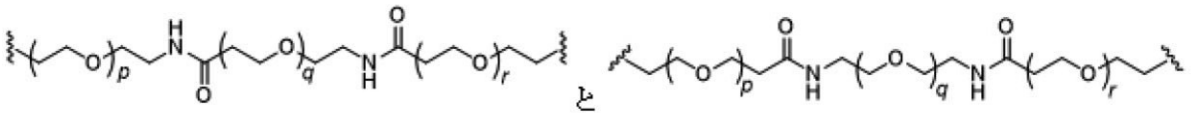
またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＸとＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、

（ＩＩＩｂ）、または（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの実施形態に定義されている通りであり；Ｌ$_{14}$とＬ$_{24}$は、式（ＩＶ）の化合物の実施形態のいずれかの中で定義されている通りであり；Ｒ$_{Z}$はオリゴヌクレオチド系薬剤を含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_{Z}$はオリゴヌクレオチド系薬剤を含み；Ｌ$_{14}$とＬ$_{24}$のそれぞれは独立に、

【化１３２】



と

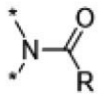
からなる群から選択され、その中のそれぞれの

【化１３３】



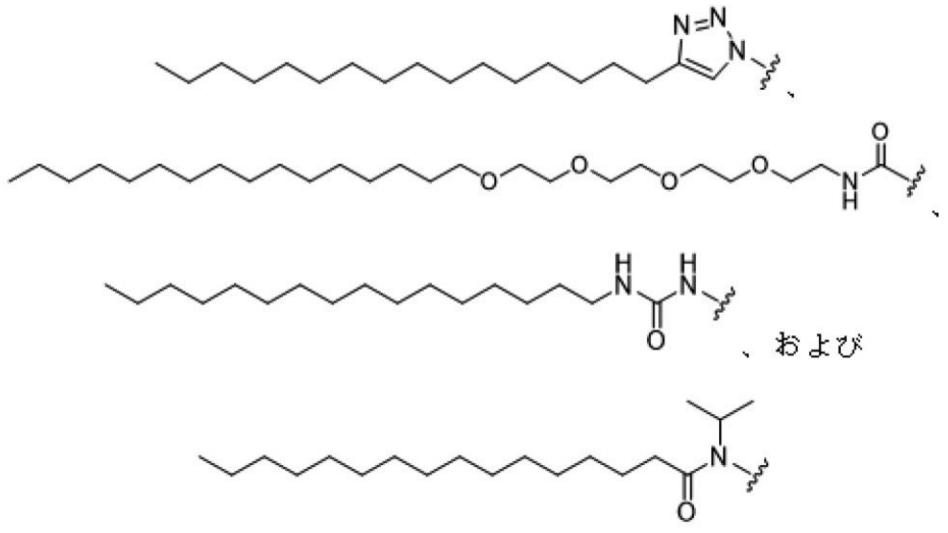
は、式（ＩＶａ）のＸ、Ｙ、または

【化１３４】



への接続点を示し、それぞれの＊は、Ｌ$_{14}$またはＬ$_{24}$への接続点を示し、それぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり、それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり、それぞれのｒは独立に、２、３、４、５、または６であり；ＸとＹのそれぞれは独立に、

【化１３５】



、および

からなる群から選択される（ただし

【化１３６】



は、L_{14}またはL_{24}への接続点を示す）。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、それぞれのｐは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは独立に、２３または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｒは４である。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶａ）の化合物は、表１６に示されているＬＰ　３３９ｂ、ＬＰ　３４０ｂ、ＬＰ　３５７ｂ、およびＬＰ　３５８ｂ、またはこれら化合物のいずれかの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される（ただしそれぞれのR_Zはオリゴヌクレオチド系薬剤を含む）。

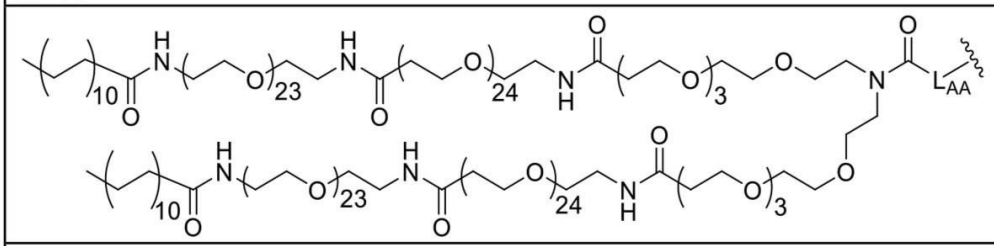
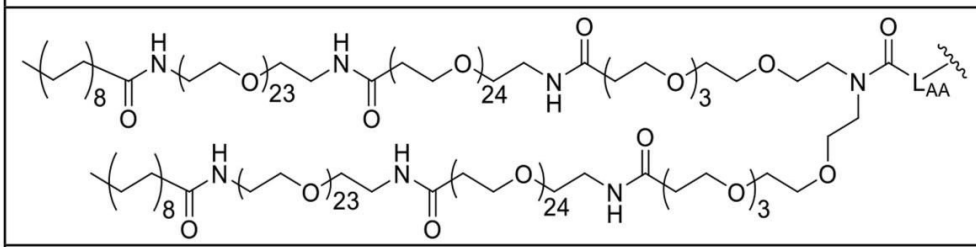
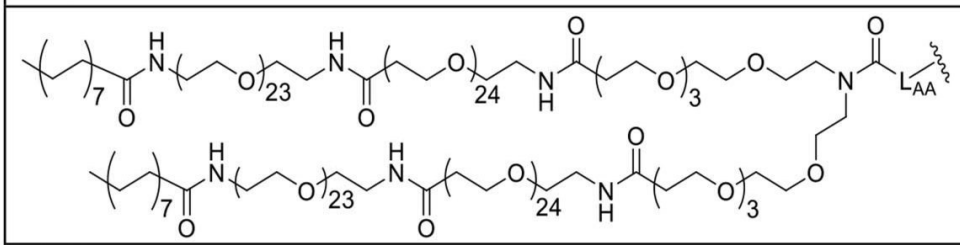
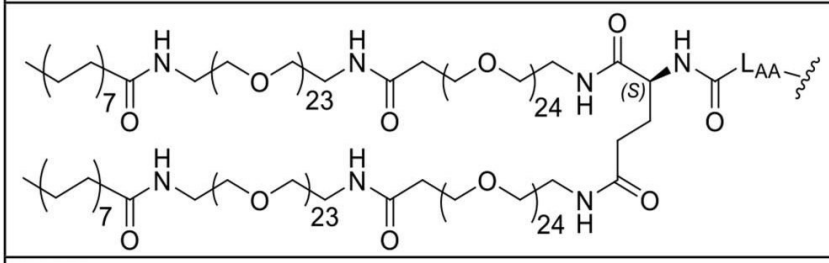
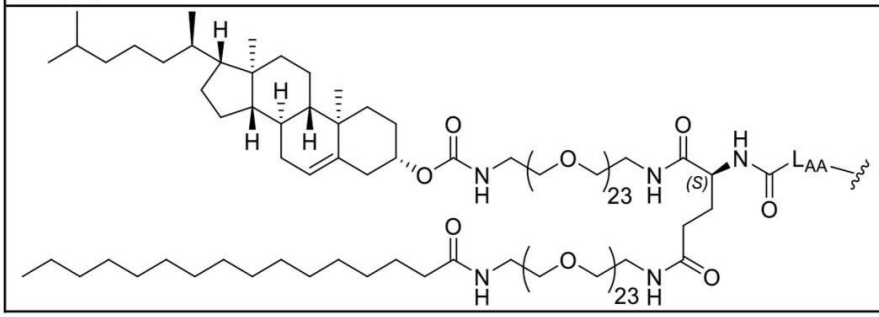
【０２１０】

本発明の別の１つの態様では、ＲＮＡｉ剤は、表１５の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータに接合させることができる。

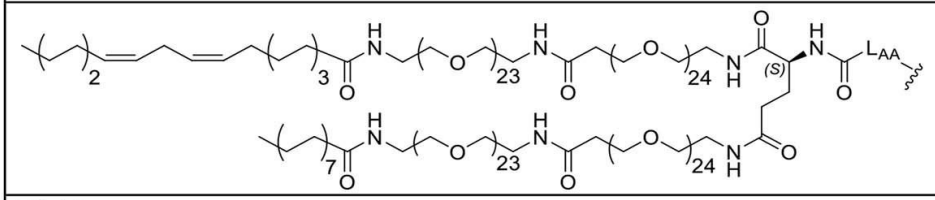
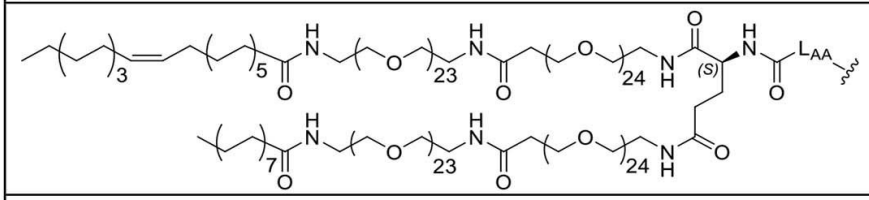
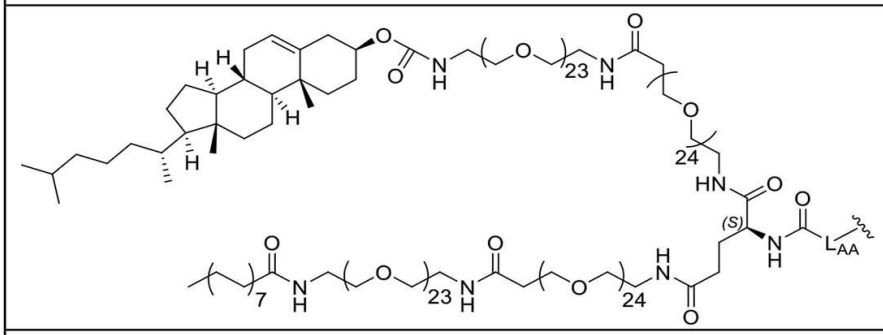
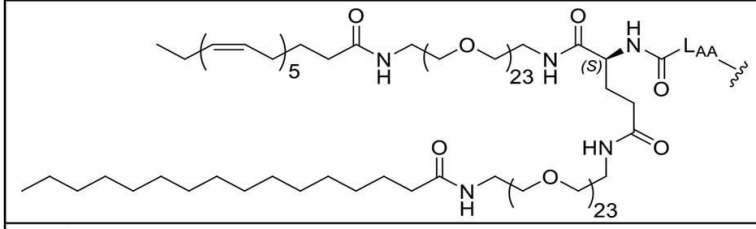
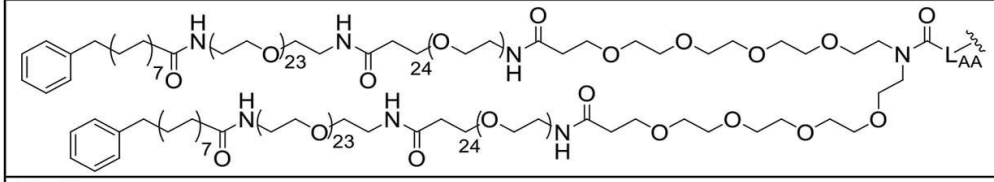
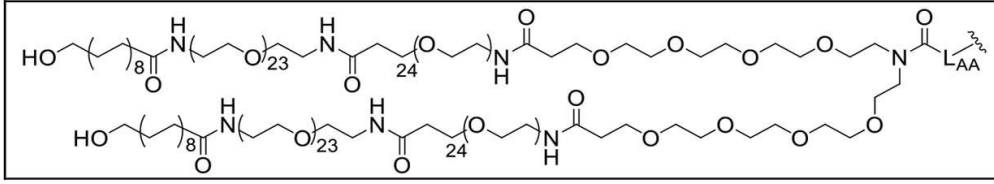
【０２１１】

【表１５－１】

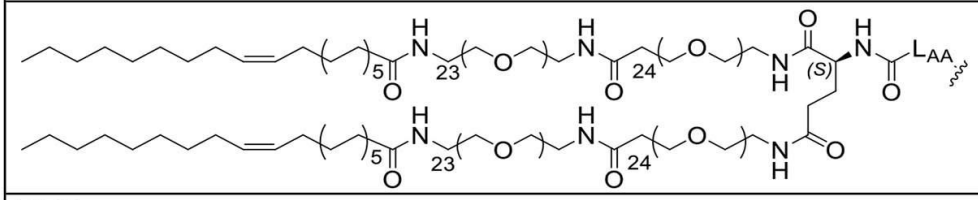
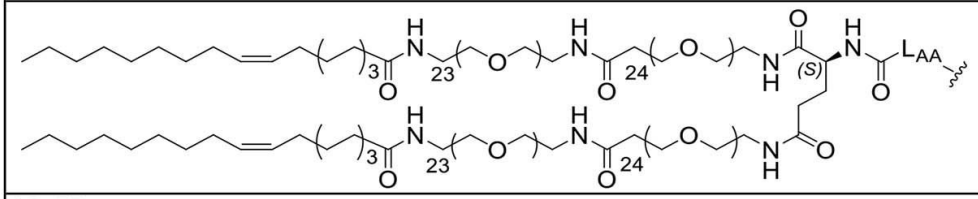
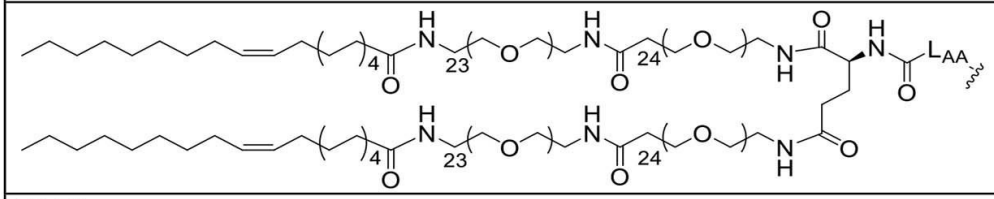
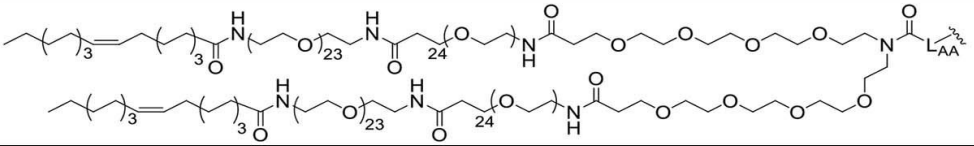
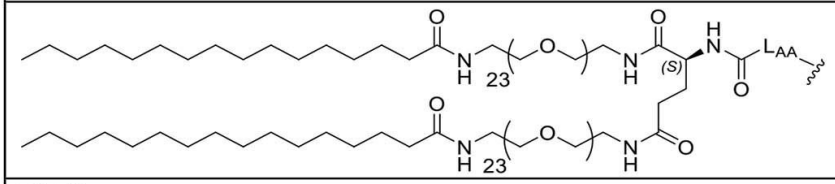
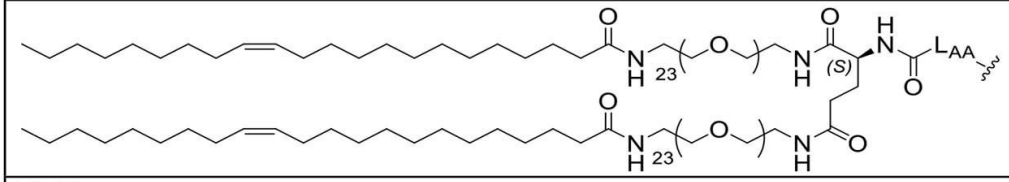
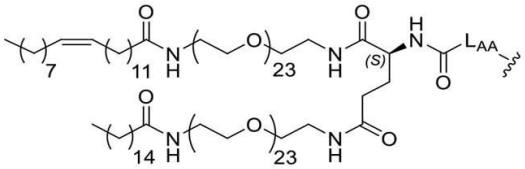
表１５：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP 1a

LP 28a

LP 29a

LP 38a

LP 39a


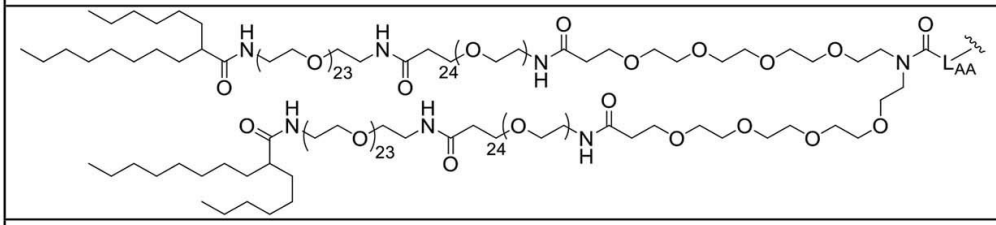
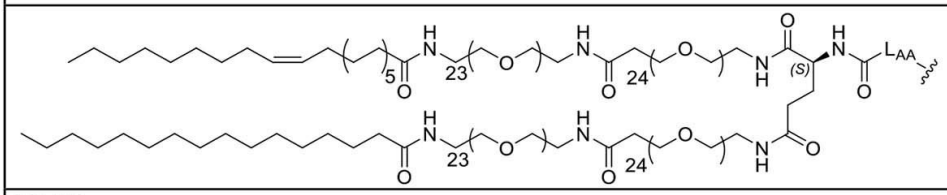
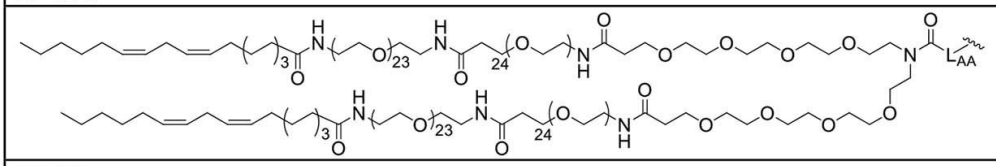
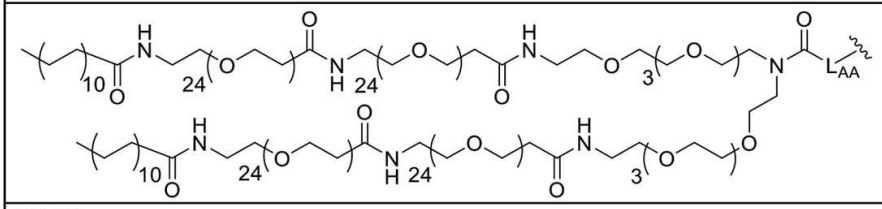
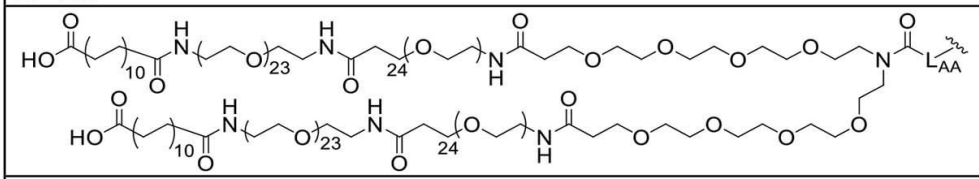
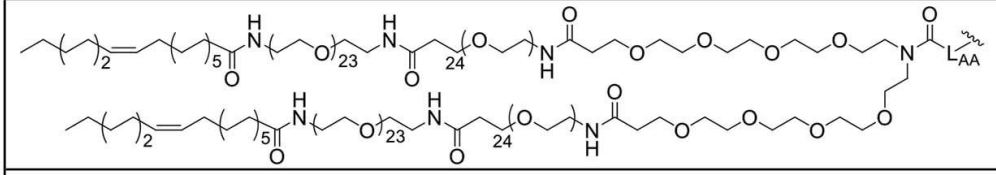
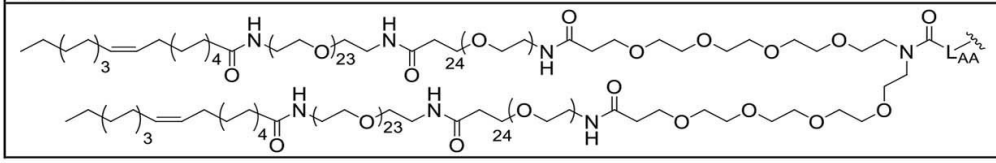
【表１５－２】

LP 43a

LP 44a

LP 45a

LP 47a

LP 48a

LP 49a


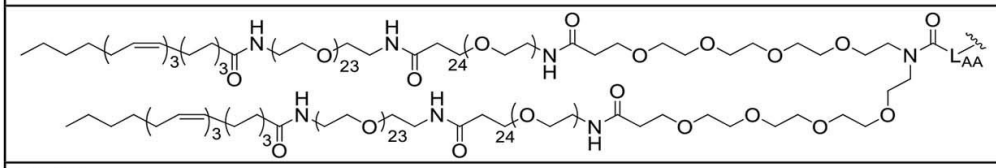
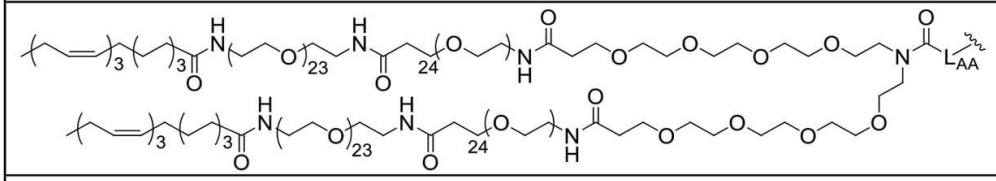
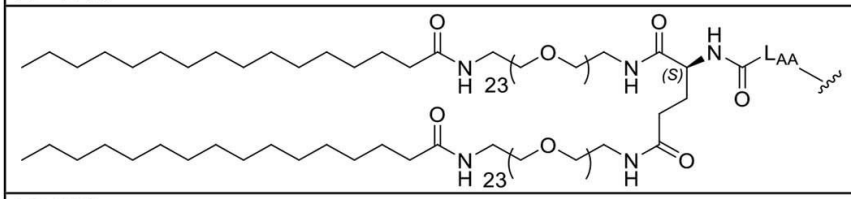
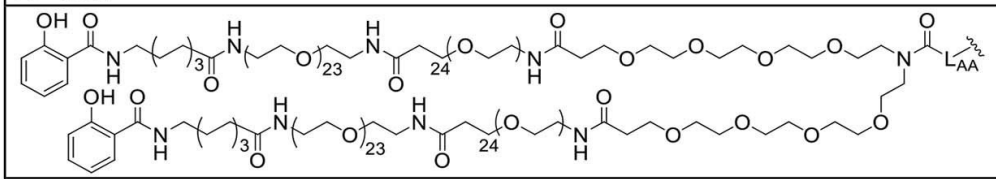
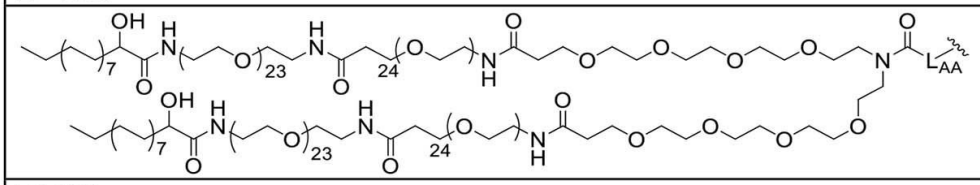
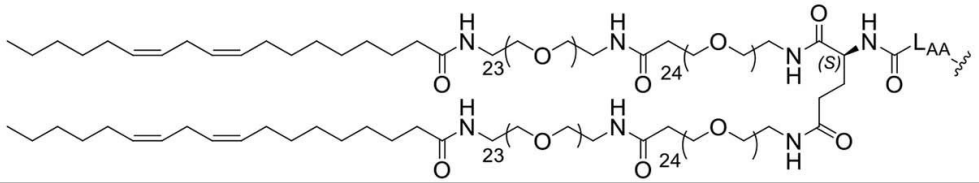
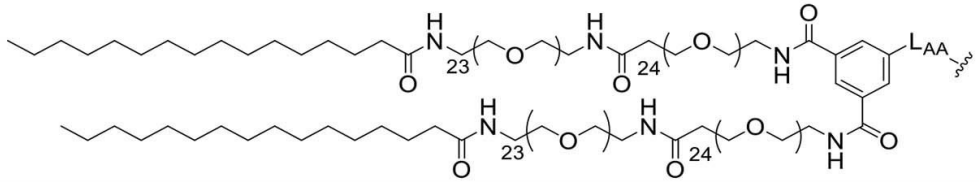
【表１５－３】

LP 53a

LP 54a

LP 55a

LP 56a

LP 57a

LP 58a

LP 59a


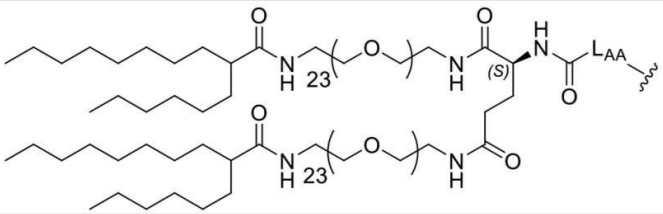
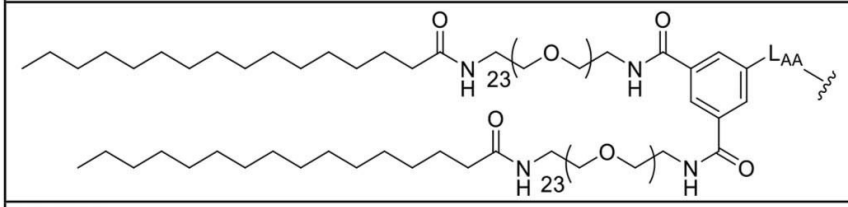
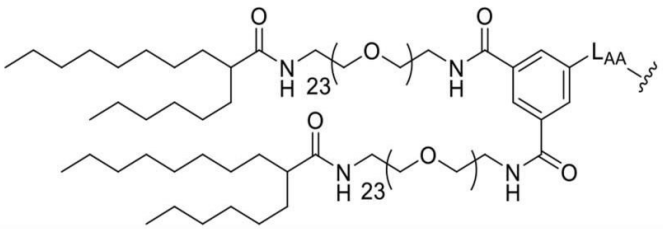
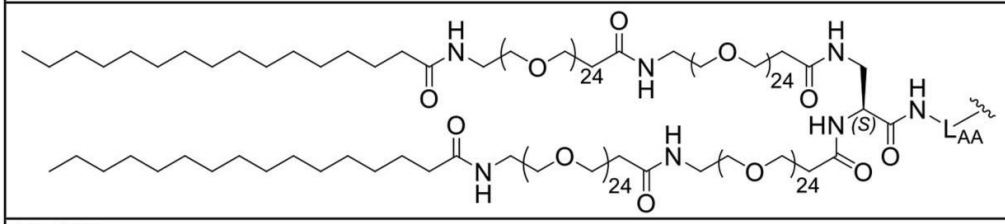
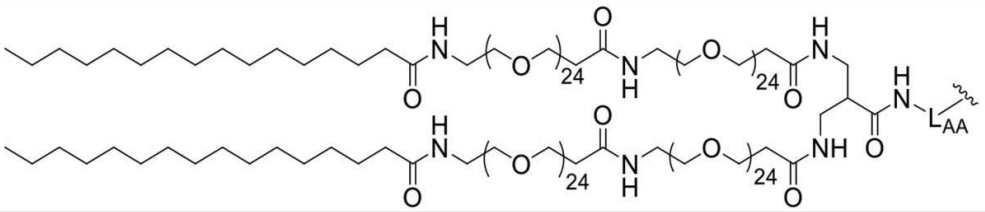
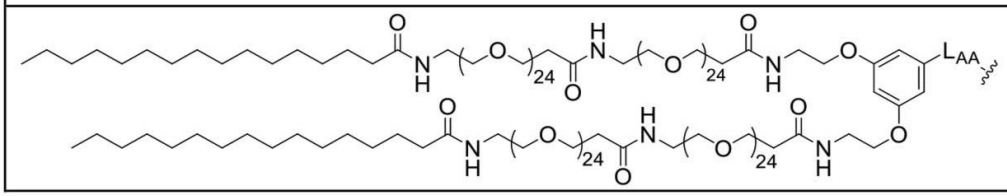
【表１５－４】

LP 61a

LP 62a

LP 87a

LP 89a

LP 90a

LP 92a

LP 93a


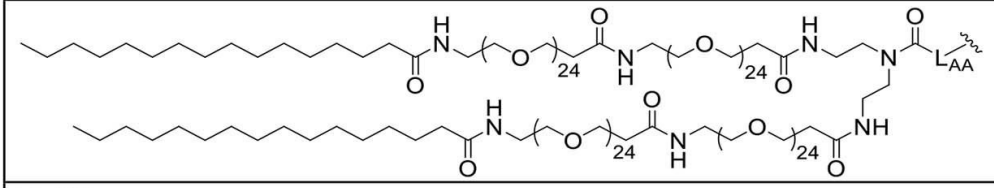
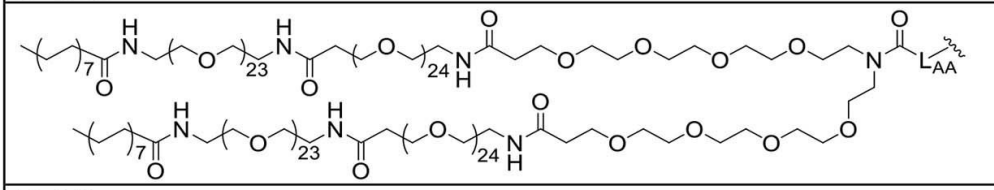
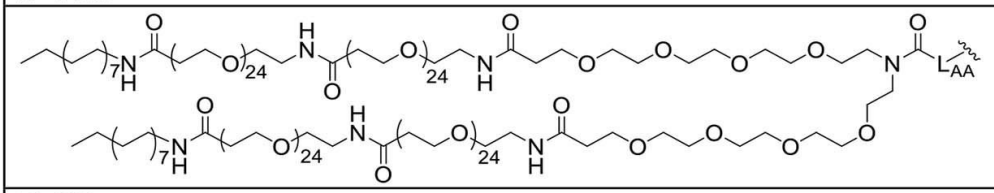
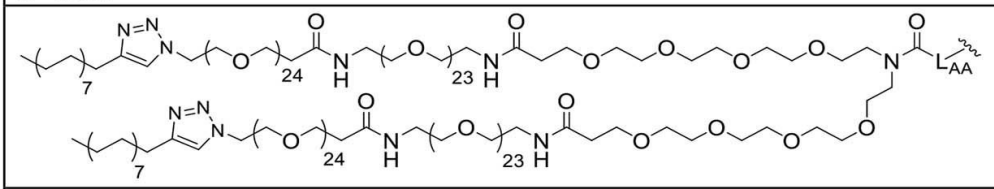
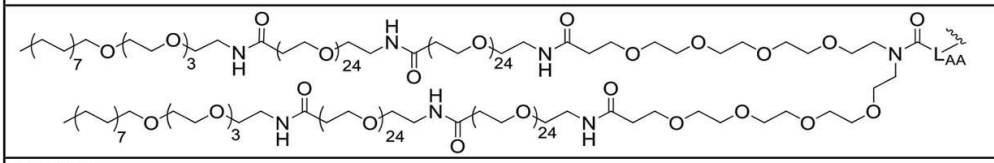
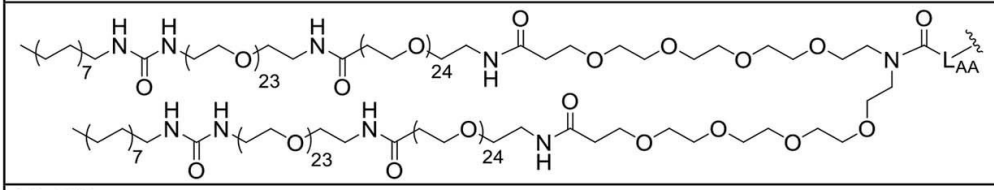
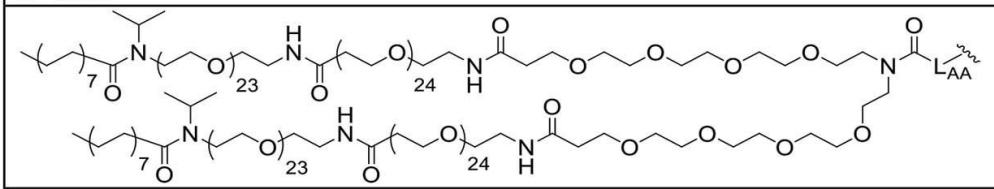
【表１５－５】

LP 94a

LP 95a

LP 101a

LP 102a

LP 103a

LP 104a

LP 110a


【表１５－６】

LP 111a

LP 124a

LP 130a

LP 210a

LP 217a

LP 220a


【表１５－７】

LP 223a

LP 225a

LP 246a

LP 339a

LP 340a

LP 357a

LP 358a


またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩（ただしそれぞれのL_{AA}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかの中で定義されているL_Aであるか、L_{AA}は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかの中で定義されているL_{A2}であるか、L_{AA}は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかの中で定義されているL_{A3}であるか、L_{AA}は、式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの実施形態のいずれかの中で定義されているL_{A4}であり；それぞれの

【化１３７】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、それぞれのＬ$_{AA}$は、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続する結合または２価部分であり；それぞれの

【化１３８】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。

【０２１３】

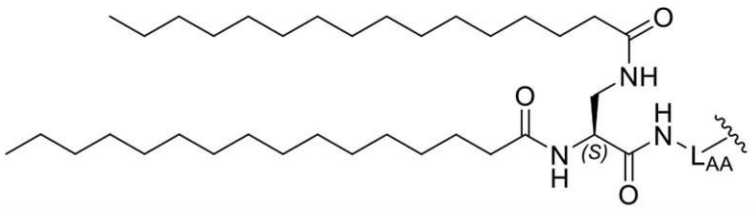
本発明の別の１つの態様では、ＲＮＡｉ剤は、表１６の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータに接合させることができる。

【０２１４】

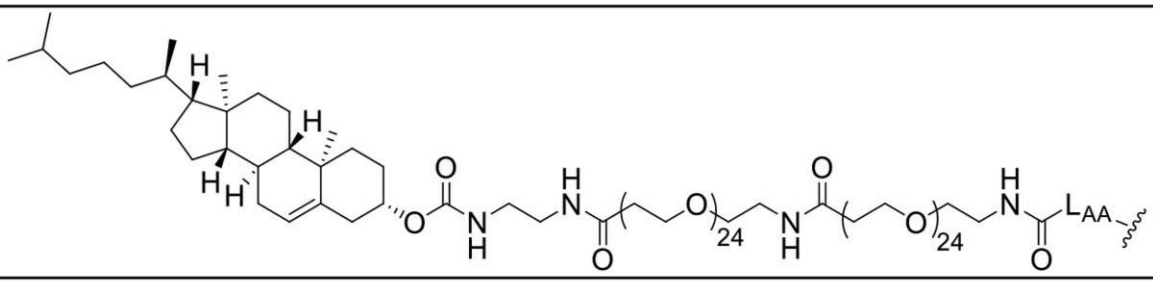
【表１６】

表１６：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP 5a



LP 33a



またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩（ただしそれぞれのＬ$_{AA}$は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの中で定義されているＬ$_{A}$であり、Ｌ$_{AA}$は、式（ＩＩ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの中で定義されているＬ$_{A2}$であり、Ｌ$_{AA}$は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、または（ＩＩＩｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの中で定義されているＬ$_{A3}$であるか、Ｌ$_{AA}$は、式（ＩＶ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの中で定義されているＬ$_{A4}$であり；それぞれの

【化１３９】



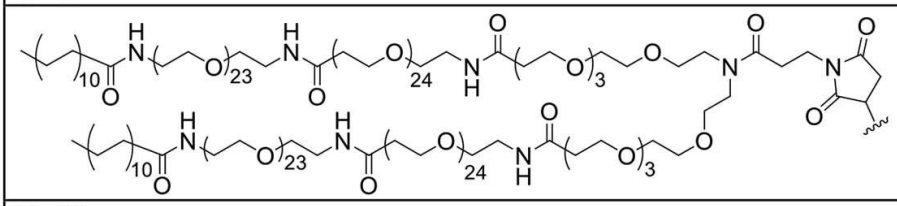
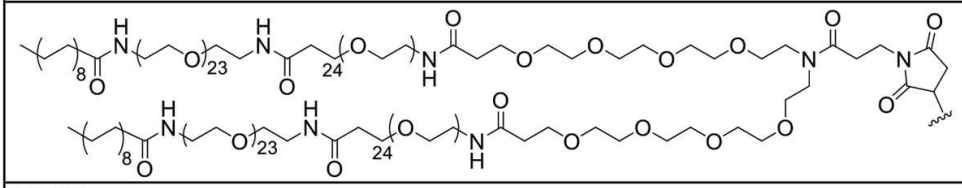
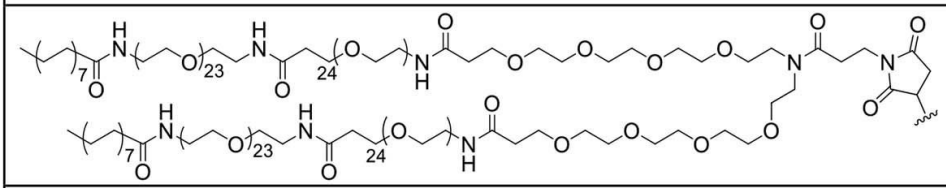
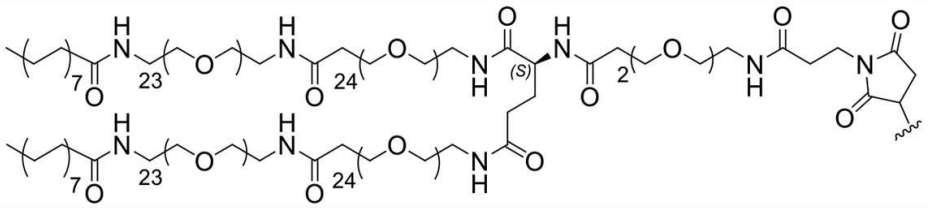
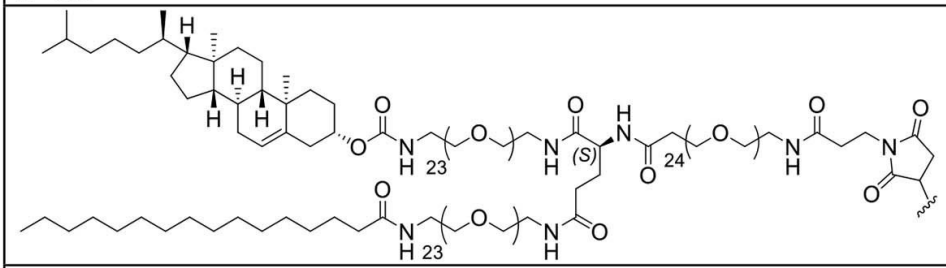
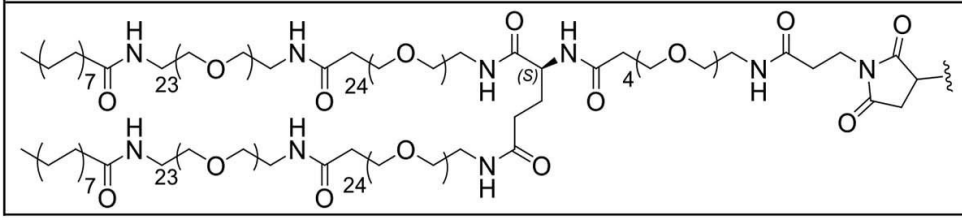
は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、それぞれのＬＡＡは、ＲＮＡｉ剤を脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの残部に接続するための結合または２価部分であり；それぞれの
【化１４０】



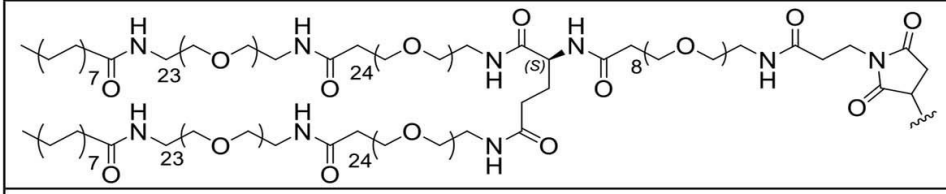
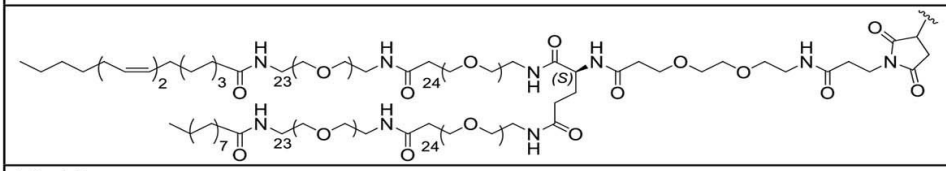
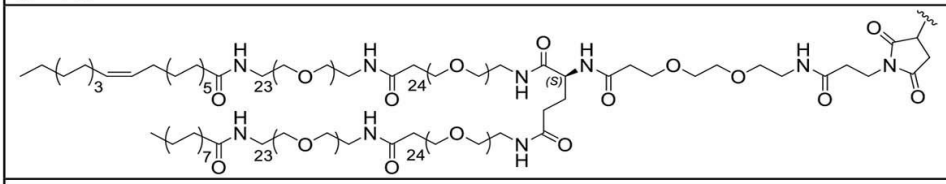
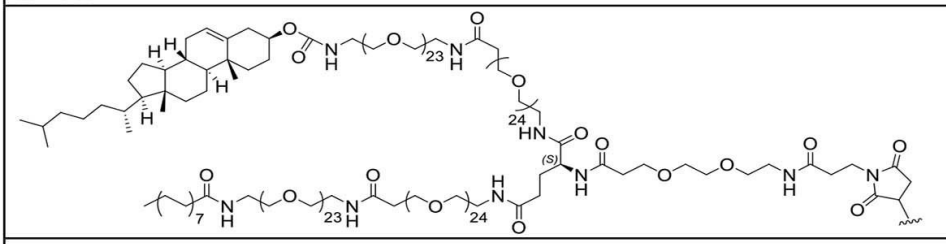
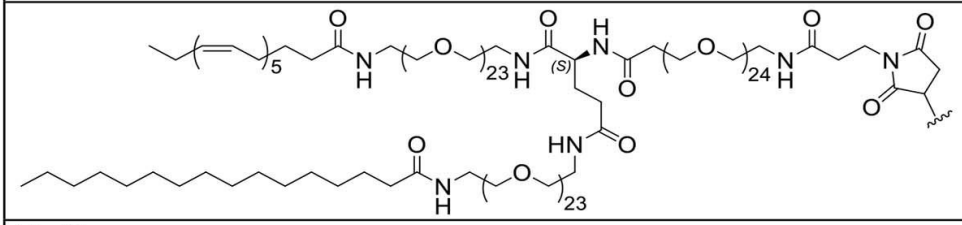
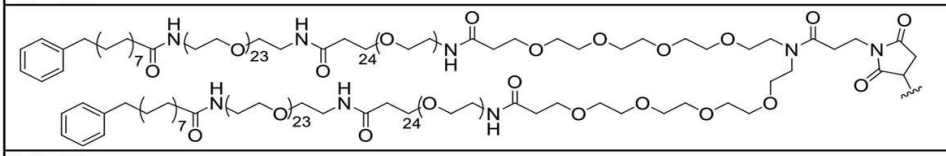
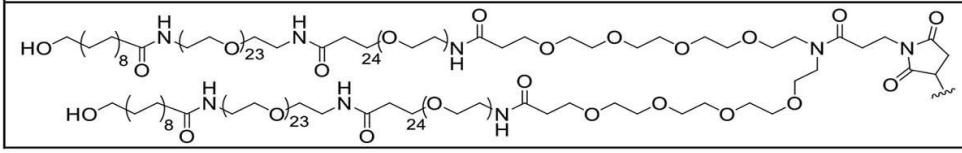
は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す。
【０２１６】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、表１７の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータに接合させることができる。
【０２１７】

【表１７－１】

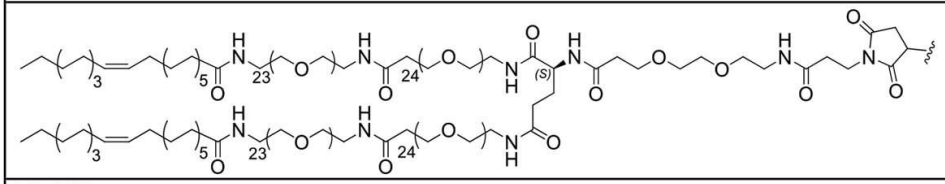
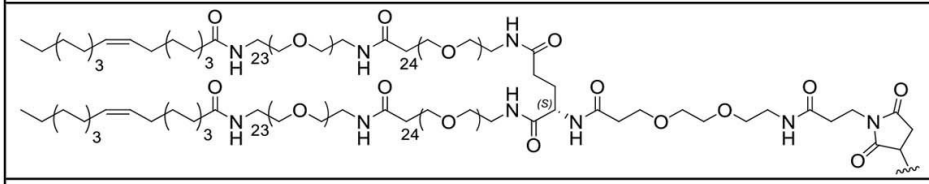
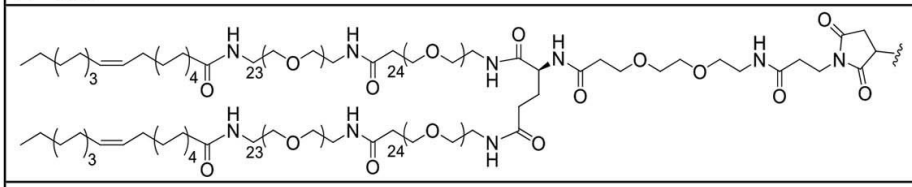
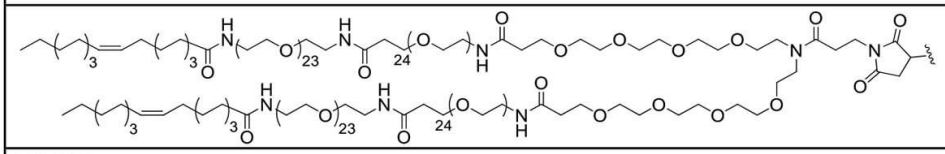
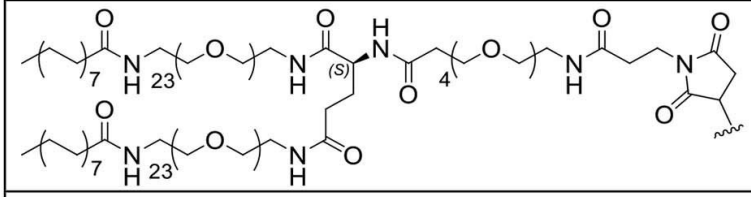
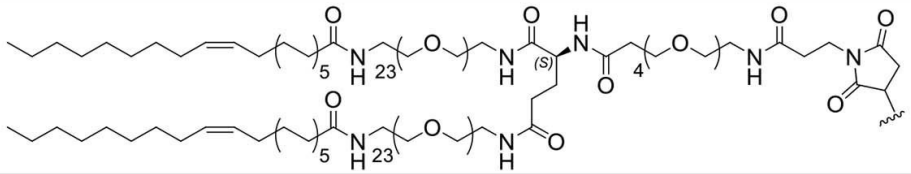
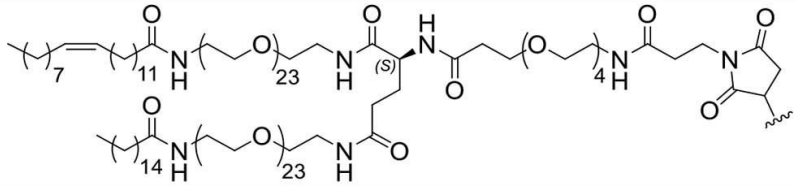
表１７：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP 1b

LP 28b

LP 29b

LP 38b

LP 39b

LP 41b


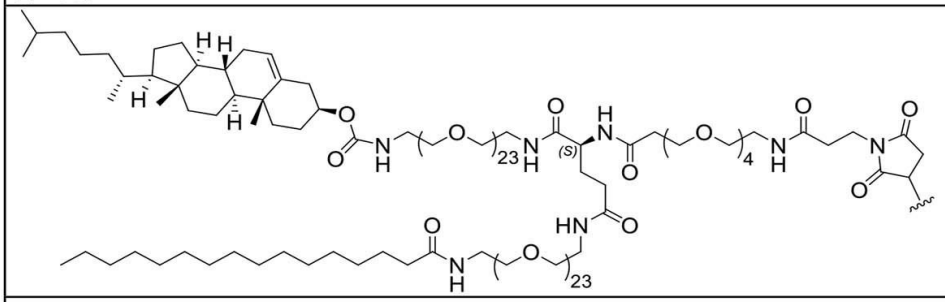
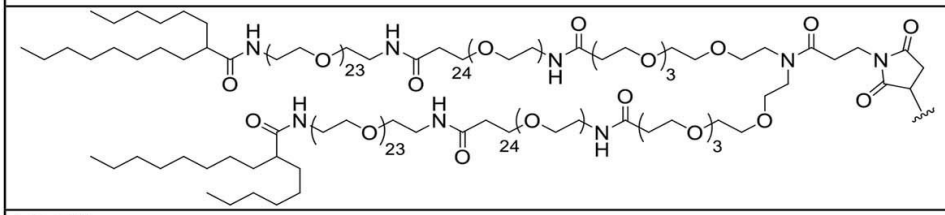
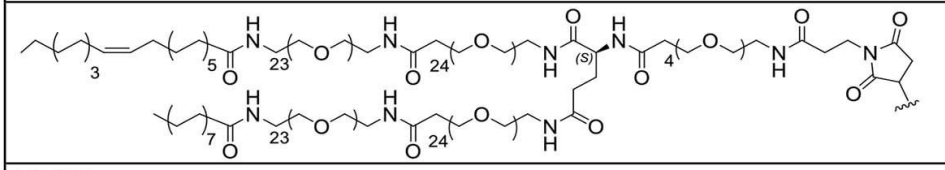
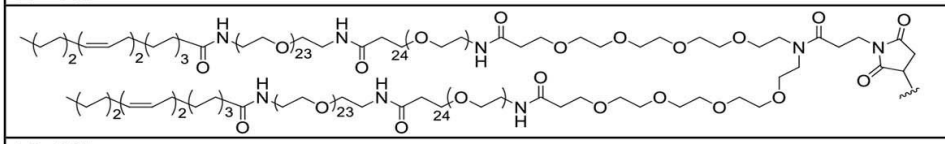
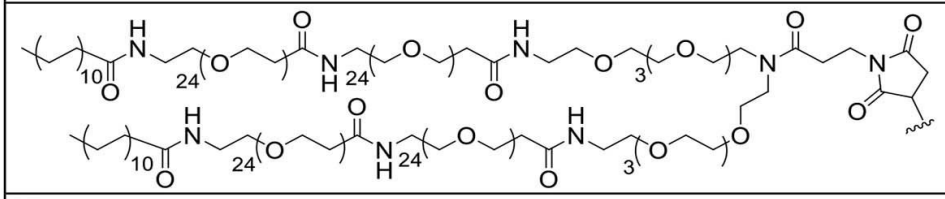
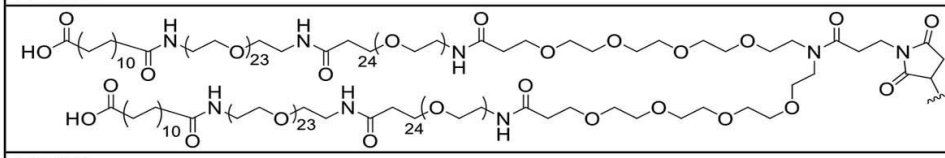
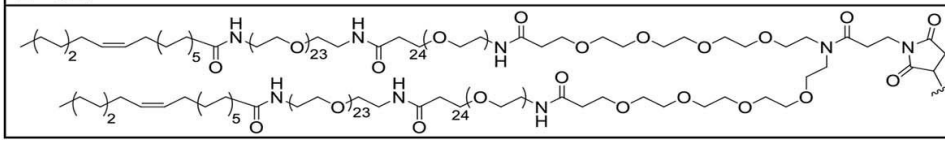
【表１７－２】

LP 42b

LP 43b

LP 44b

LP 45b

LP 47b

LP 48b

LP 49b


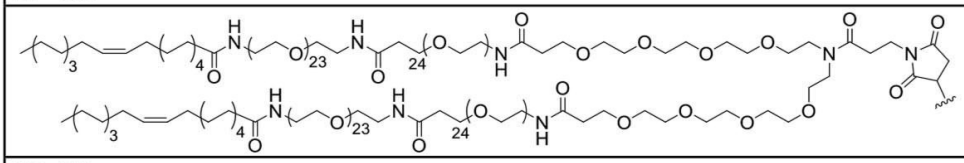
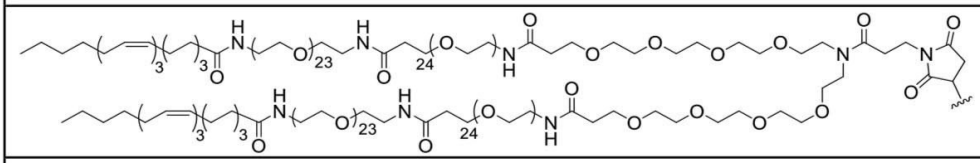
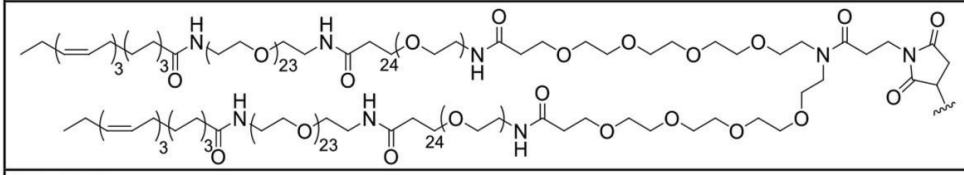
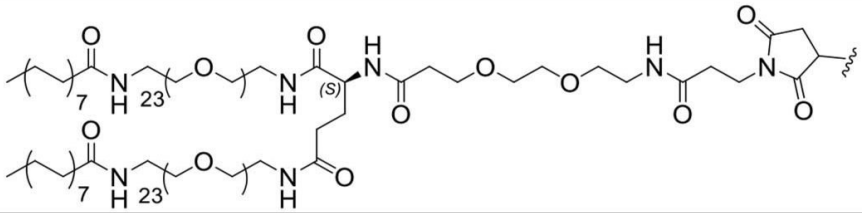
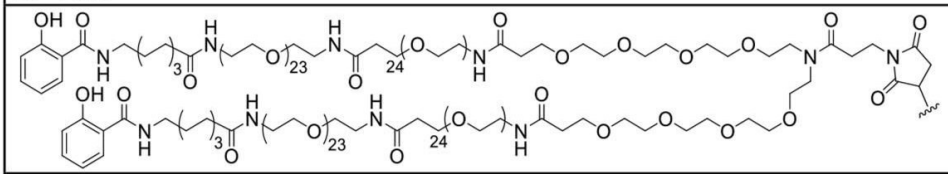
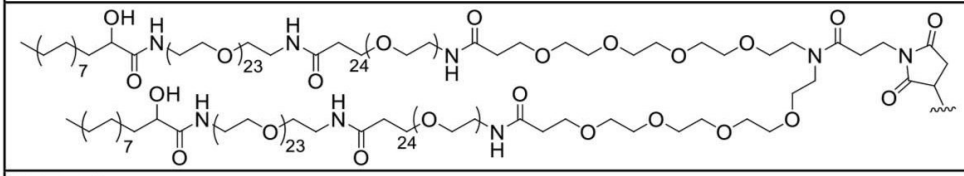
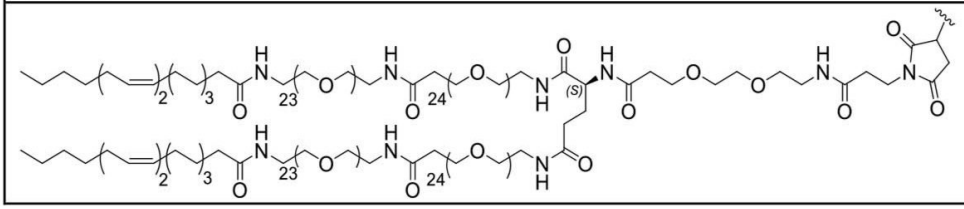
【表１７－３】

LP 53b

LP 54b

LP 55b

LP 56b

LP 57b

LP 58b

LP 59b


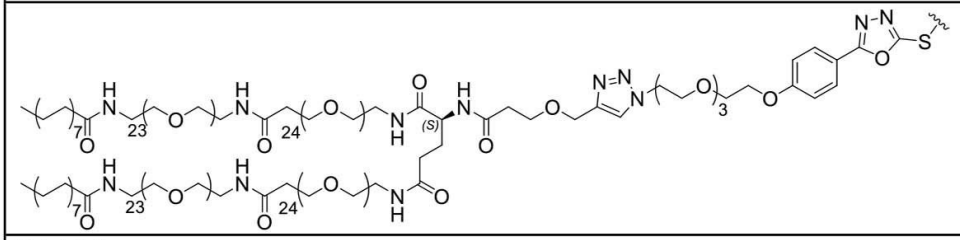
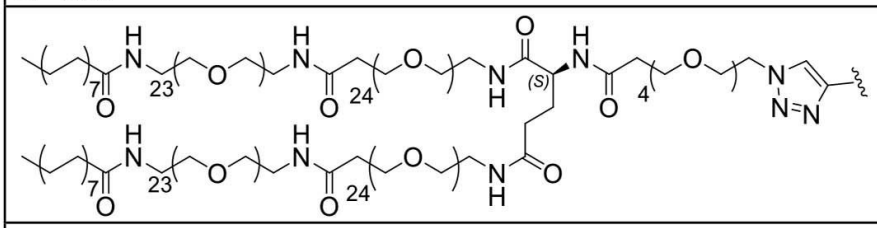
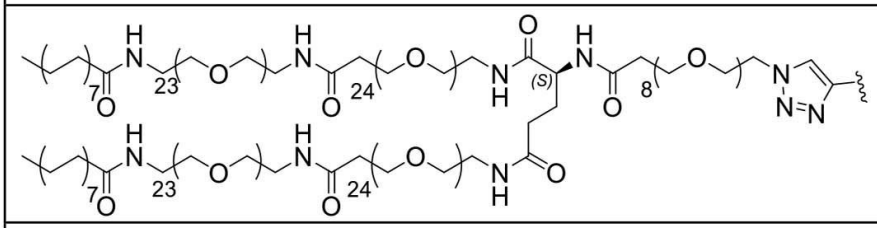
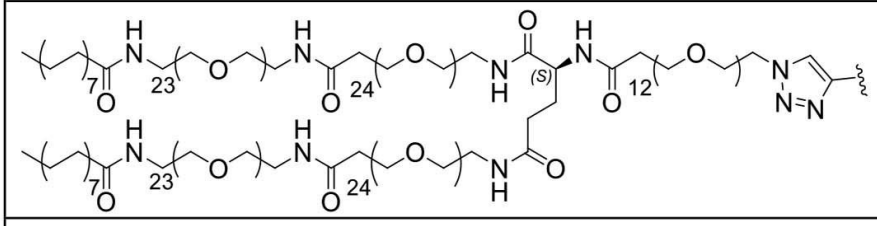
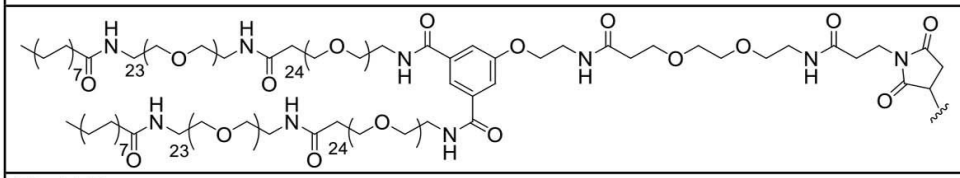
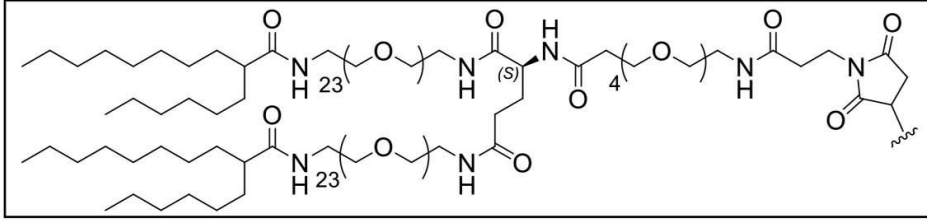
【表１７－４】

LP 60b

LP 61b

LP 62b

LP 87b

LP 89b

LP 90b

LP 92b


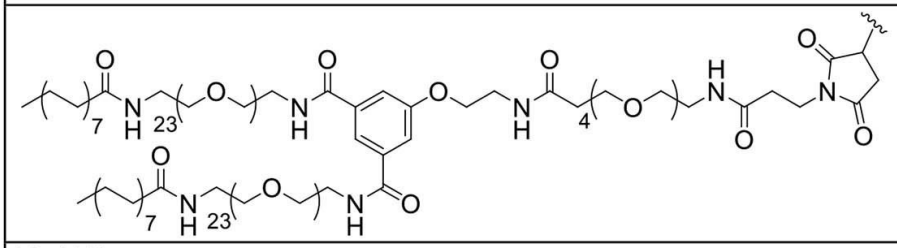
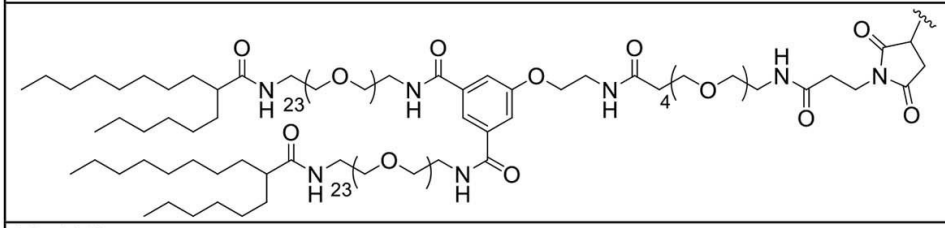
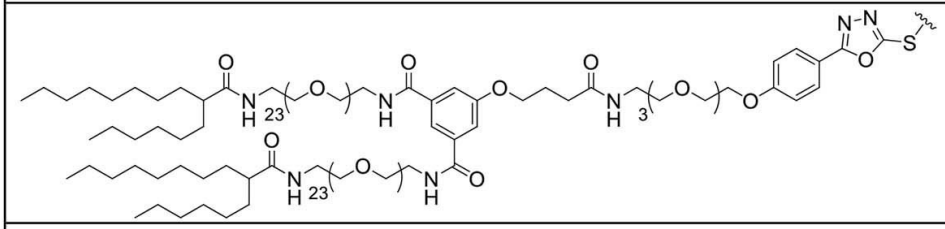
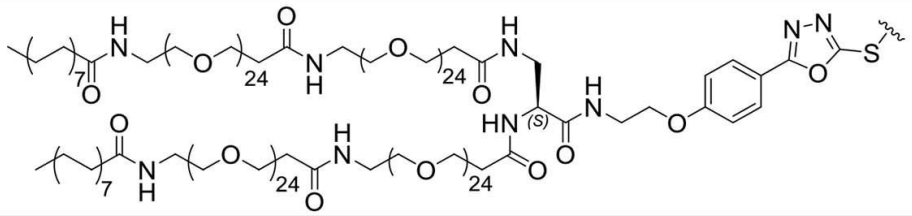
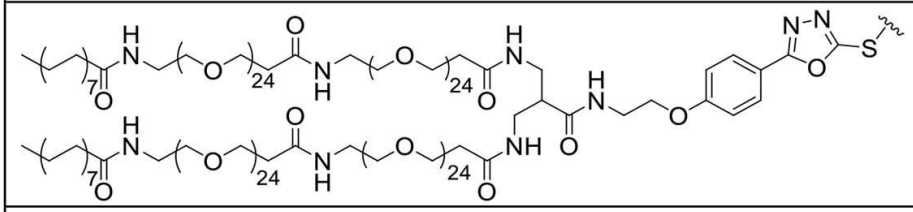
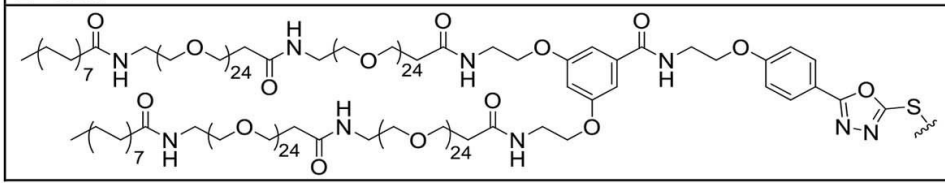
【表１７－５】

LP 93b

LP 94b

LP 95b

LP 101b

LP 102b

LP 103b

LP 104b


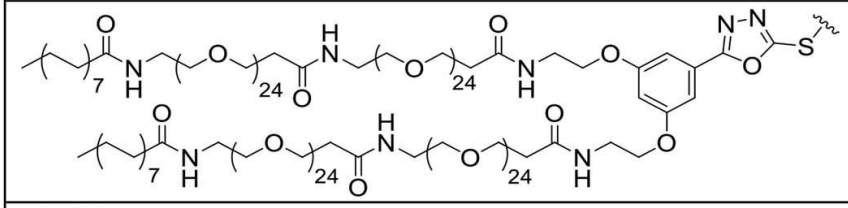
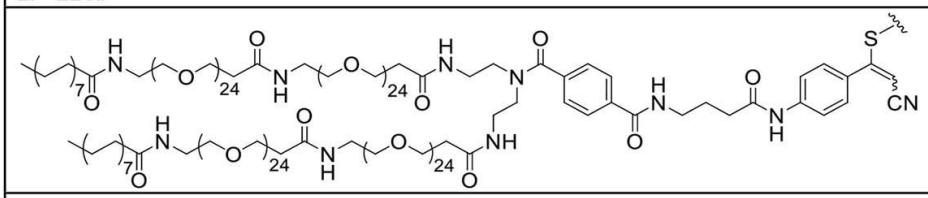
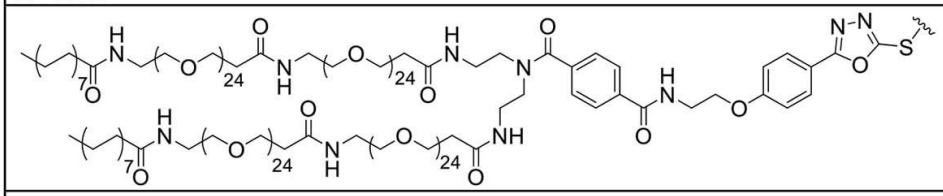
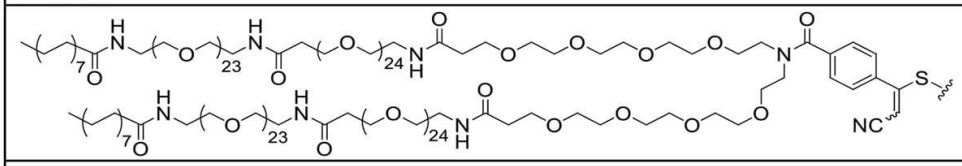
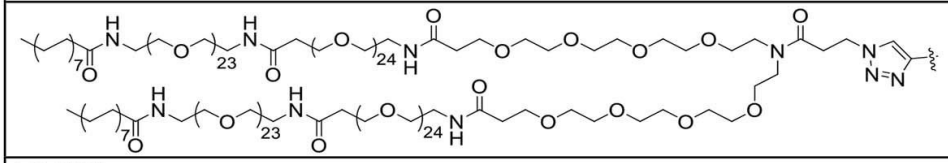
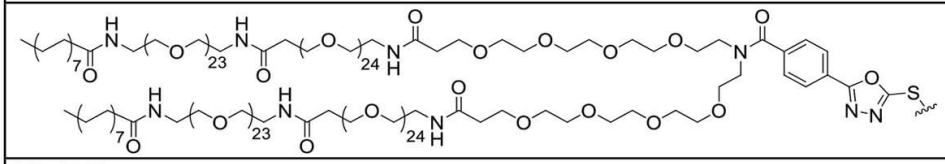
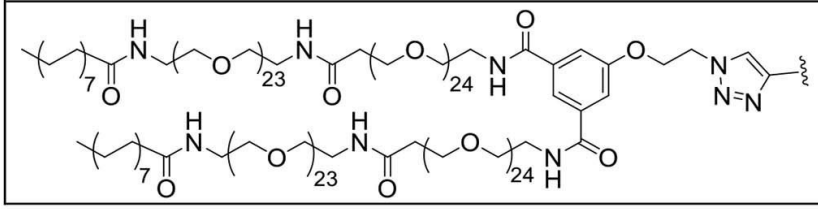
【表１７－６】

LP 106b

LP 107b

LP 108b

LP 109b

LP 110b

LP 111b


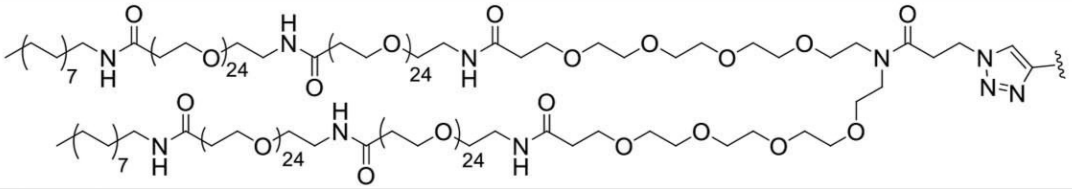
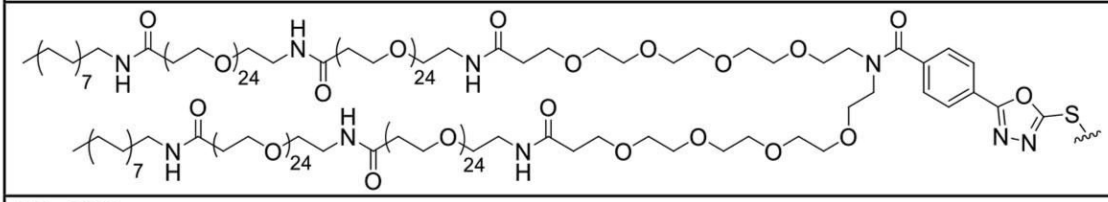
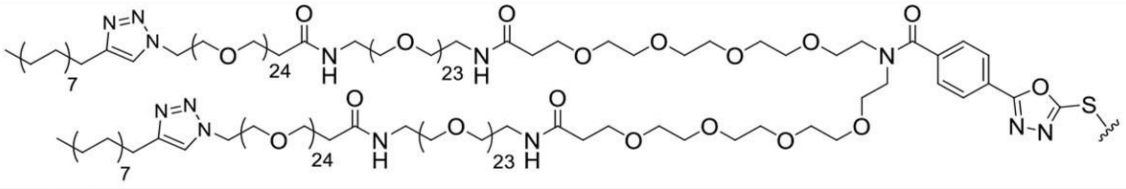
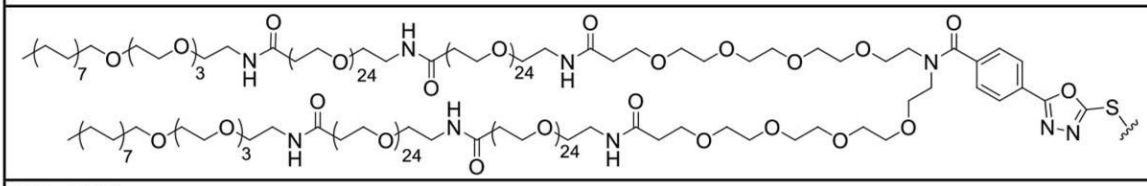
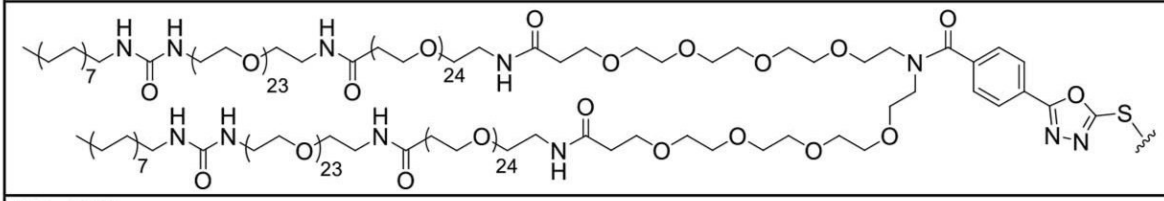
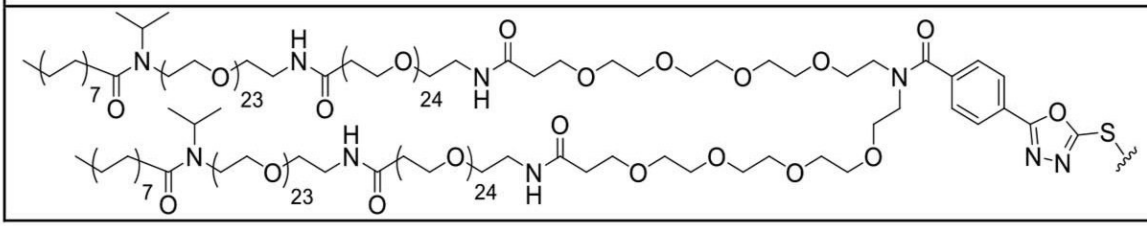
【表１７－７】

LP 124b

LP 130b

LP 143b

LP 210b

LP 217b

LP 220b


【表１７－８】

LP 221b

LP 223b

LP 224b

LP 225b

LP 226b

LP 238b

LP 240b


【表１７－９】

LP 246b

LP 247b

LP 339b

LP 340b

LP 357b

LP 358b


またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩（ただしそれぞれの

【化１４１】



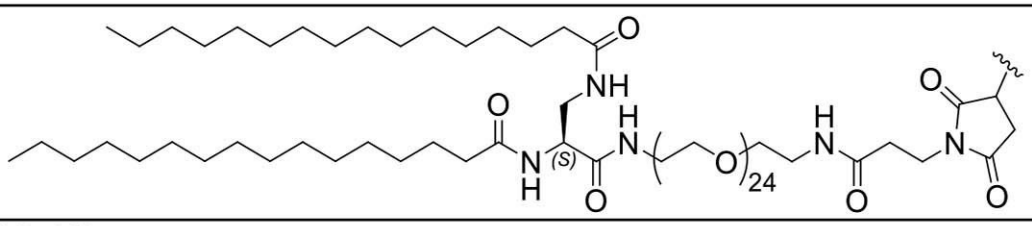
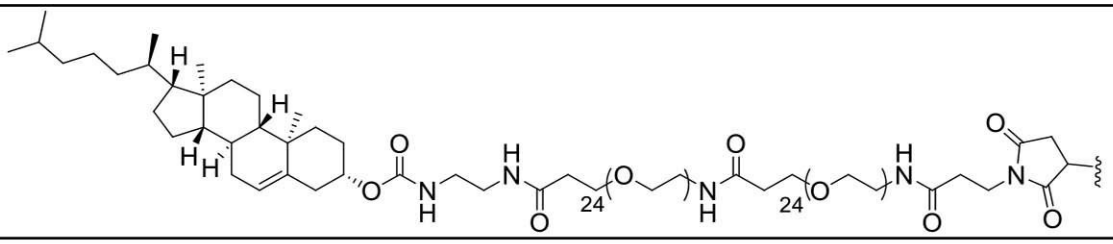
は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０２１８】

本発明の別の１つの態様では、ＲＮＡｉ剤は、表１８の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータからなる群から選択される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータに接合させることが

できる。
【０２１９】
【表１８】

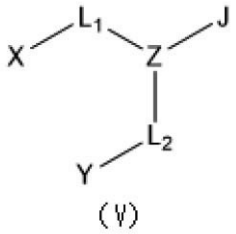
表１８：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP 5b

LP 33b


またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩（ただしそれぞれの
【化１４２】



は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。
【０２２０】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤に連結させるのに適した脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体として、式（Ｖ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：
【化１４３】



(V)

またはその医薬として許容可能な塩が可能である（ただし、Ｚ、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の実施形態に関して定義されている通りであり；ＪはL_{A5}－R_Xであり；L_{A5}は、R_XをＺに接続する結合または２価部分であり：R_Xは、ＲＮＡｉ剤との接合のための反応性部分である）。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、ＪはL_{A5}－R_Xであり；L_{A5}は、R_XをＺに接続する結合または２価部分であり；R_Xは、ＲＮＡｉ剤との接合のための反応性部分であり；Ｚは、ＣＨ、フェニル、またはＮであり；L_1とL_2はそれぞれ独立に、少なくとも約５個のＰＥＧ単位を含むリンカーであり；ＸとＹはそれぞれ独立に、約１０～約５０個の炭素原

子を含む脂質である。

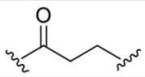
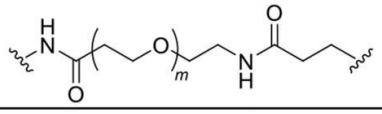
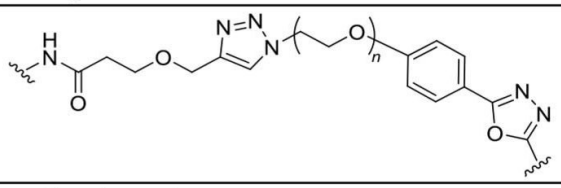
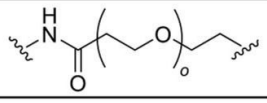
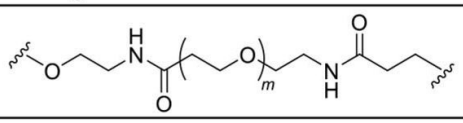
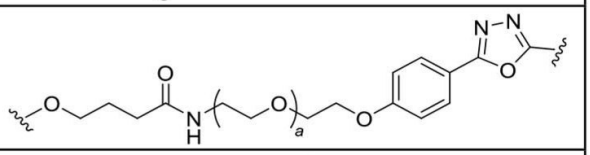
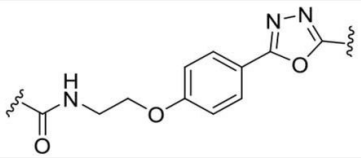
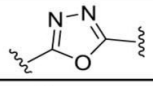
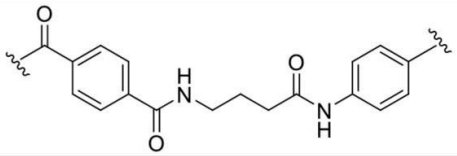
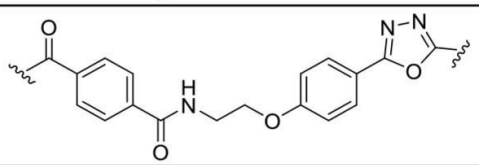
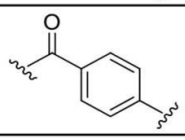
【０２２２】

いくつかの実施形態では、L_{A5}は、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｂ１）、または（Ｉｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータの任意の実施形態の中で定義されているL_Aである。いくつかの実施形態では、L_{A5}は、表１９の中で同定される部分からなる群から選択される。

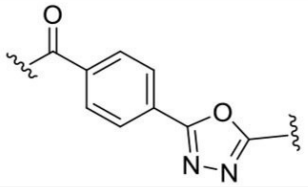
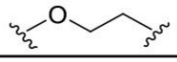
【０２２３】

【表１９－１】

表１９：本発明のL_{A5}部分の例。

名称	構造
テザー1-5	
テザー2-5	
テザー3-5	
テザー4-5	
テザー5-5	
テザー6-5	
テザー7-5	
テザー8-5	
テザー9-5	
テザー10-5	
テザー11-5	

【表１９－２】

テザー12-5	
テザー13-5	

ただしｍ、ｎ、ｏ、およびａのそれぞれは独立に、１、２、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、または３０であり、それぞれの

【化１４４】



は、ＺまたはＲ$_X$への接続点を示す。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、それぞれのｍは独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、２１、２２、２３、または２５であり；それぞれのｎは独立に、２、３、４、または５であり；それぞれのａは独立に、２、３、または４であり；それぞれのｏは独立に、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３である。

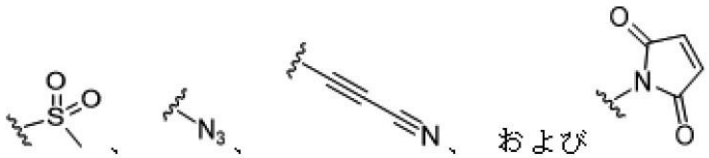
【０２２５】

いくつかの実施形態では、それぞれのｍは独立に、２、４、８、または２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｎは４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｏは独立に、４、８、または１２である。いくつかの実施形態では、それぞれのａは３である。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_X$は、

【化１４５】



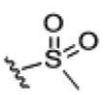
からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１４６】



は、Ｌ$_{A5}$への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、Ｒ$_X$は

【化１４７】

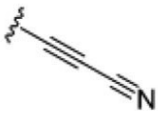


である。いくつかの実施形態では、Ｒ$_X$は

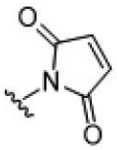
【化１４８】



である。いくつかの実施形態では、R_Xは
【化１４９】



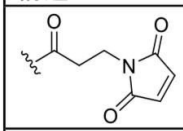
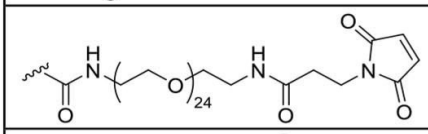
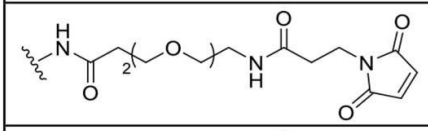
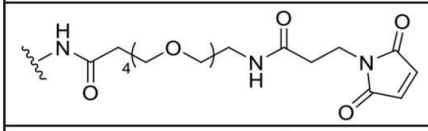
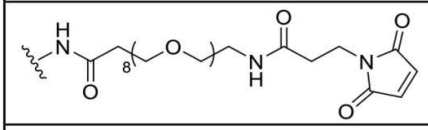
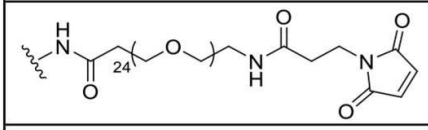
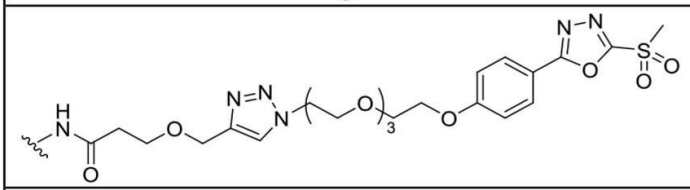
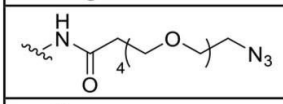
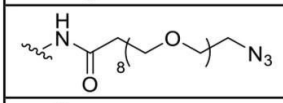
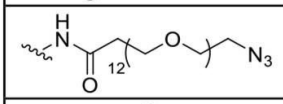
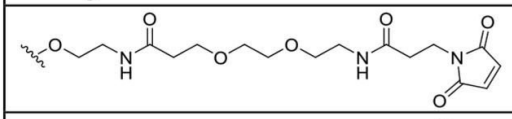
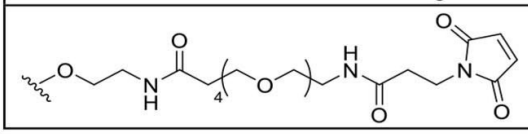
である。いくつかの実施形態では、R_Xは
【化１５０】



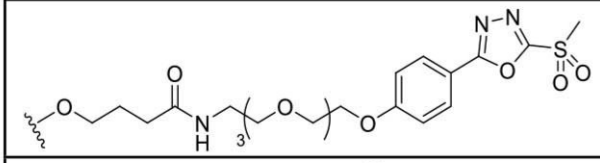
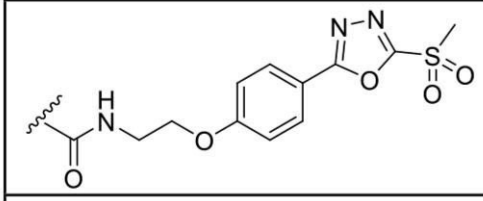
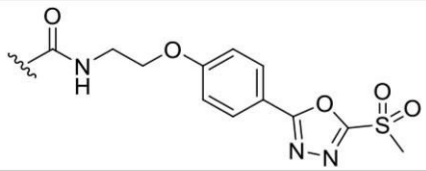
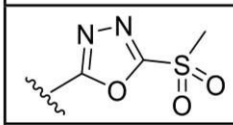
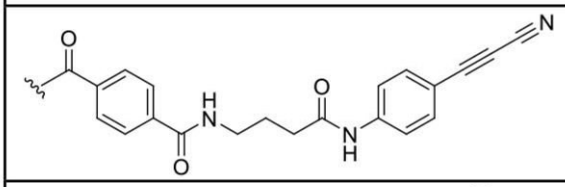
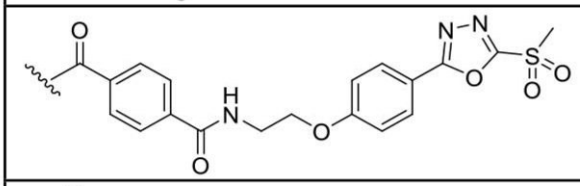
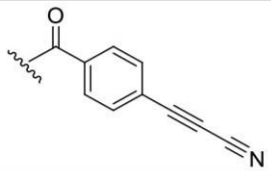
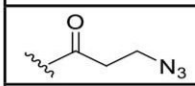
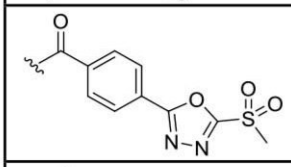
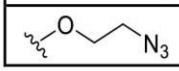
である。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、Ｊは、表２０の中で同定される部分からなる群から選択される。
【０２２８】

【表２０－１】

表２０：本発明のＪ部分の例。

構造













【表２０－２】

ただしそれぞれの

【化１５１】

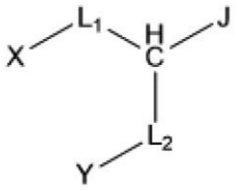


はＺへの接続点を示す。

【０２２９】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１５２】



（Va）

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＪ、Ｌ１、Ｌ２、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、表４に示されている脂質３、脂質４、脂質５、脂質６、脂質７、脂質１０、脂質１２、および脂質１９からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１５３】



は、Ｌ１またはＬ２への接続点を示す）。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、Ｌ１とＬ２のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー２、リンカー３、リンカー４、およびリンカー５からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１５４】



は、式（Ｖａ）のＸ、Ｙ、またはＣＨへの接続点を示す。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２３である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、ＬＡ５は、表１９に示されているテザー２－５、テザー３－５、およびテザー４－５からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１５５】

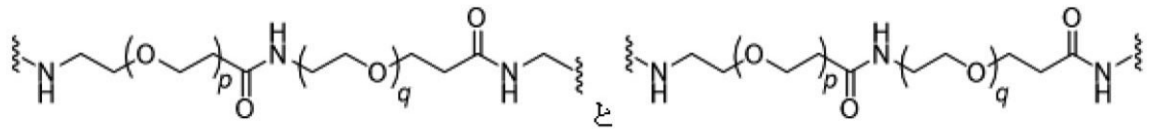


は、式（Ｖａ）のＲＸまたはＣＨへの接続点を示す。いくつかの実施形態では、ｍは、２、４、８、または２４である。いくつかの実施形態では、ｎは４である。いくつかの実施形態では、ｏは、４、８、または１２である。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、Ｌ１とＬ２のそれぞれは独立に、

【化１５６】



からなる群から選択され；その中のそれぞれのｐは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれのｑは独立に、２０、２１、２２、２３、２４、または２５であり；それぞれの

【化１５７】

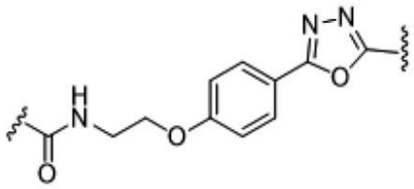


は、式（Ｖａ）のＸ、Ｙ、またはＣＨへの接続点を示す。いくつかの実施形態では、それぞれのｐは２４である。いくつかの実施形態では、それぞれのｑは２４である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、L_{A5}は

【化１５８】



であり；その中のそれぞれの

【化１５９】

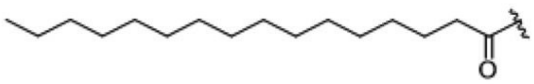


は、式（Ｖａ）のR_XまたはＣＨへの接続点を示す。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは

【化１６０】



である（ただし

【化１６１】



は、L_1またはL_2への接続点を示す）。

【０２３６】

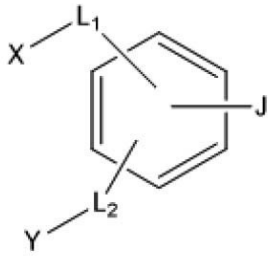
いくつかの実施形態では、式（Ｖａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体は、表２１

に示されているＬＰ２１０－ｐまたはＬＰ　２１７－ｐ、またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のいずれか１つの医薬として許容可能な塩からなる群から選択される。

【０２３７】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｂ）脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１６２】



(Vb)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＪ、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）または（Ｖａ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている）。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、表４に示されている脂質３と脂質１９からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１６３】



は、Ｌ$_1$またはＬ$_2$への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ脂質３である。いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ脂質１９である。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$とＬ$_2$のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー３、リンカー５、およびリンカー９からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１６４】



は、式（Ｖｂ）のＸ、Ｙ、またはフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ｐは２３または２４である。いくつかの実施形態では、ｑは２４である。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、Ｌ$_{A5}$は、表１９に示されているテザー５－５、テザー、６－５、テザー７－５、テザー８－５、および１３－５からなる群から選択される（ただしそれぞれの

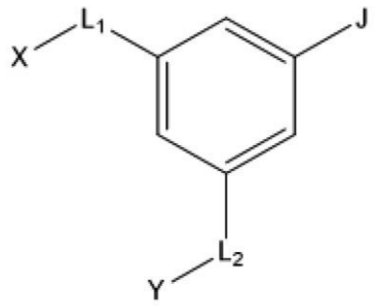
【化１６５】



は、式（Ｖｂ）のＲ$_X$またはフェニル環への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ｍは２または４である。いくつかの実施形態では、ａは３である。

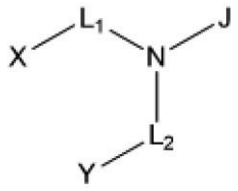
【０２４１】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｂ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：
【化１６６】



(Vb1)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＪ、Ｌ１、Ｌ２、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、または（Ｖｂ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。
【０２４２】
本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：
【化１６７】



(Vc)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＪ、Ｌ１、Ｌ２、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）、または（Ｖｂ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。
【０２４３】
いくつかの実施形態では、ＸとＹはそれぞれ独立に、表４に示されている脂質１、脂質２、脂質３、脂質５、脂質８、脂質９、脂質１１、脂質１２、脂質１４、脂質１５、脂質１６、脂質１７、脂質１８、脂質１９、脂質２０、脂質２１、脂質２２、脂質２３、および脂質２４からなる群から選択される（ただしそれぞれの
【化１６８】



は、Ｌ１とＬ２への接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ＸとＹのそれぞれは、脂質１、脂質２、脂質３、脂質５、脂質８、脂質９、脂質１１、脂質１２、脂質１４、脂質１５、脂質１６、脂質１７、脂質１８、脂質１９、脂質２０、脂質２１、脂質２２、脂質２３、または脂質２４である。
【０２４４】
いくつかの実施形態では、Ｌ１とＬ２のそれぞれは独立に、表２に示されているリンカー１、リンカー６、リンカー１０、リンカー１１、およびリンカー１２からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１６９】



は、式（Ｖｃ）のＸ、Ｙ、またはＮへの接続点を示す）。いくつかの実施形態では、ｐは２３または２４である。いくつかの実施形態では、ｑは２４である。いくつかの実施形態では、ｒは４である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、L_{A5}は、表１９に示されているテザー１－５、テザー９－５、テザー１０－５、テザー１１－５、またはテザー１２－５からなる群から選択される（ただしそれぞれの

【化１７０】

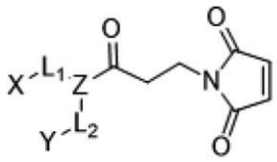


は、ＲＮＡｉ剤または式（Ｖｃ）のＮへの接続点を示す）。

【０２４６】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７１】



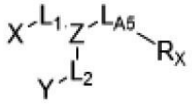
(Vd)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、L_1、L_2、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、または（Ｖｃ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２４７】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｅ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７２】



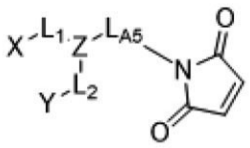
(Ve)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、L_1、L_2、R_X、L_{A5}、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、（Ｖｃ）、または（Ｖｄ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２４８】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｅ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７３】



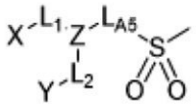
(Ve1)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、Ｌ１、Ｌ２、ＬＡ５、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、または（Ｖｅ）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２４９】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｅ２）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７４】



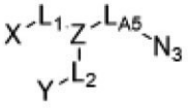
(Ve2)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、Ｌ１、Ｌ２、ＬＡ５、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、（Ｖｅ）、または（Ｖｅ１）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２５０】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｅ３）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７５】



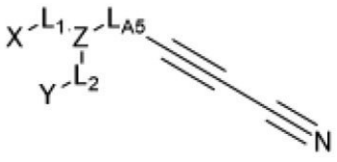
(Ve3)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、Ｌ１、Ｌ２、ＬＡ５、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、（Ｖｅ）、（Ｖｅ１）、または（Ｖｅ２）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

【０２５１】

本発明の別の１つの態様により、式（Ｖｅ４）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体：

【化１７６】



(Ve4)

またはその医薬として許容可能な塩が提供される（ただしＺ、Ｌ１、Ｌ２、ＬＡ５、Ｘ、およびＹは、式（Ｖ）、（Ｖａ）、（Ｖｂ）（Ｖｂ１）、（Ｖｃ）、（Ｖｄ）、（Ｖｅ）

、（Ｖｅ１）、（Ｖｅ２）、または（Ｖｅ３）の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の実施形態のいずれかの中で定義されている通りである）。

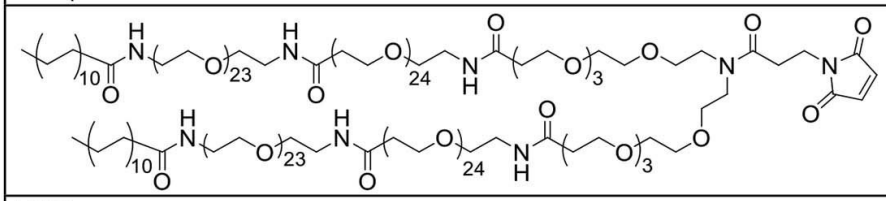
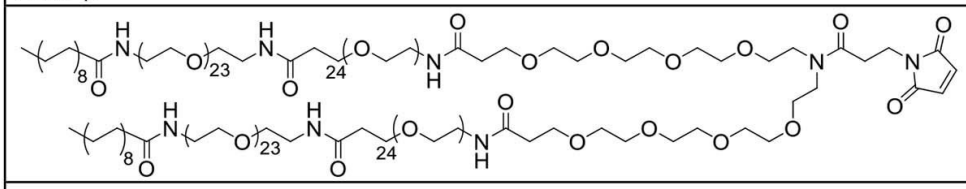
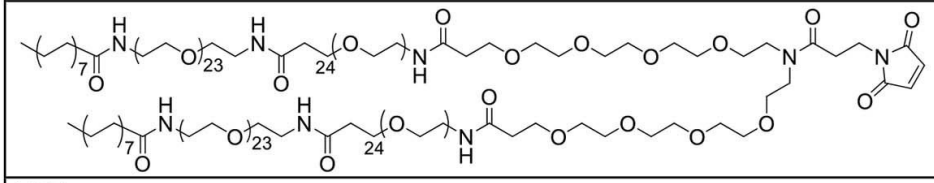
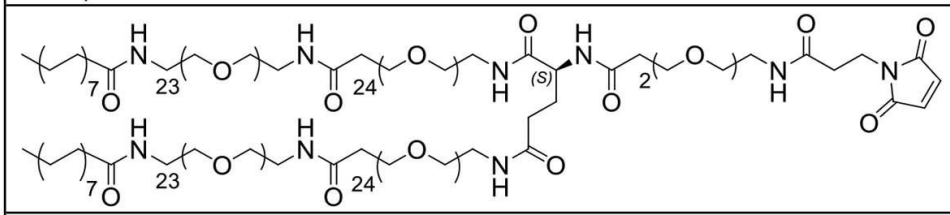
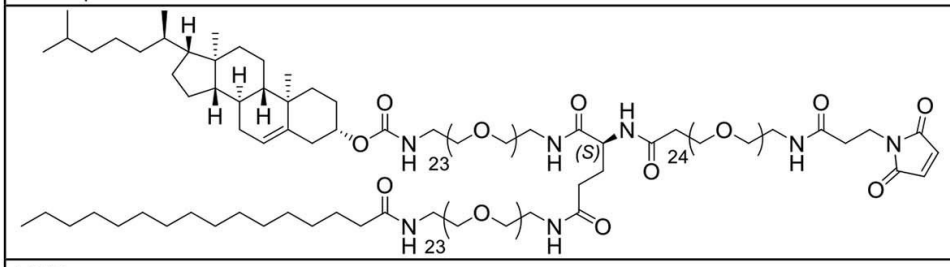
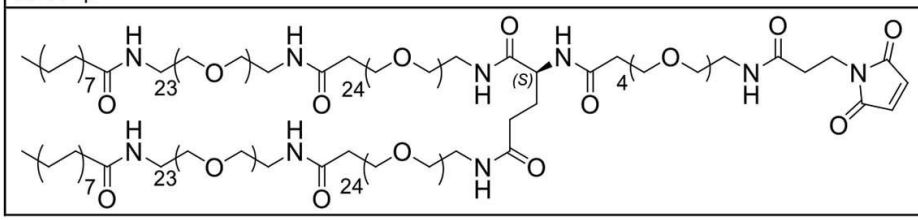
【０２５２】

いくつかの実施形態では、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体は、表２１の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体からなる群から選択することができる。

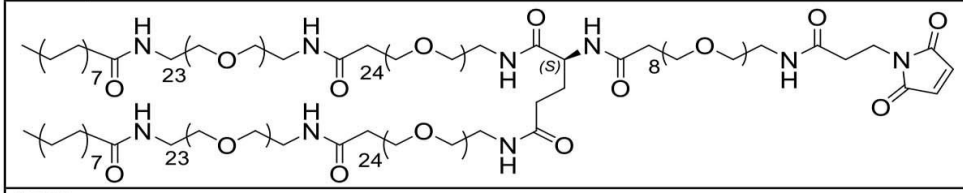
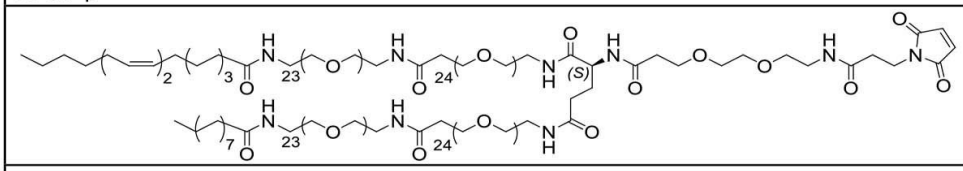
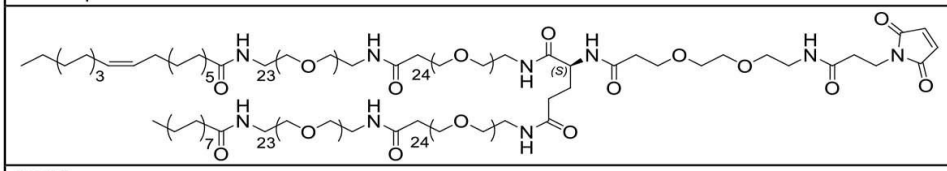
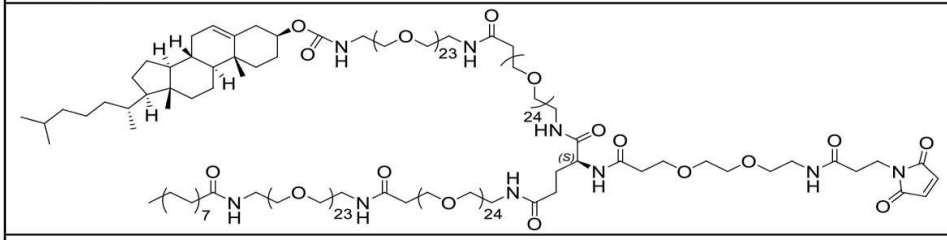
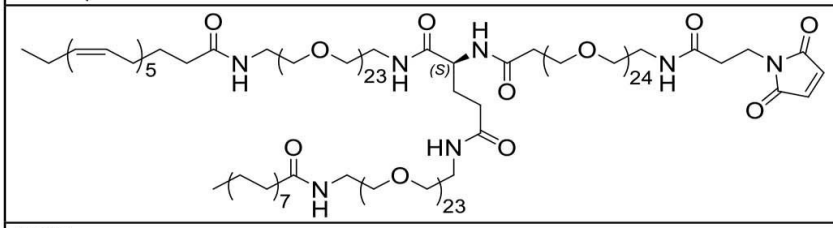
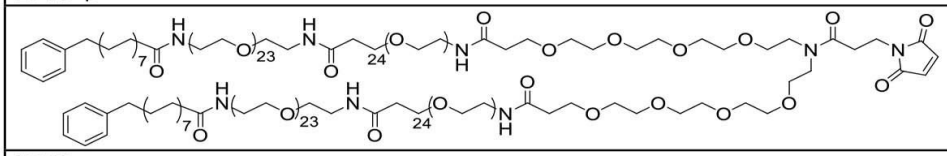
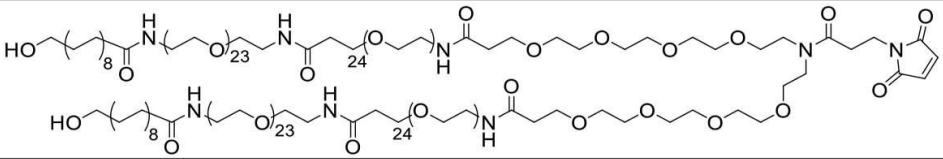
【０２５３】

【表２１－１】

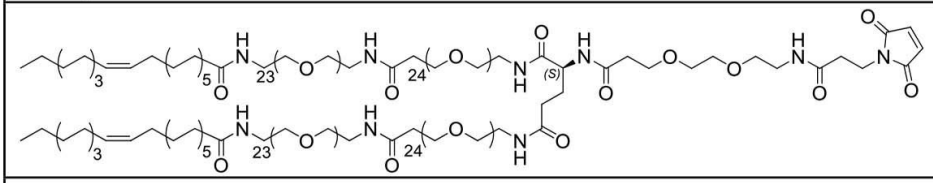
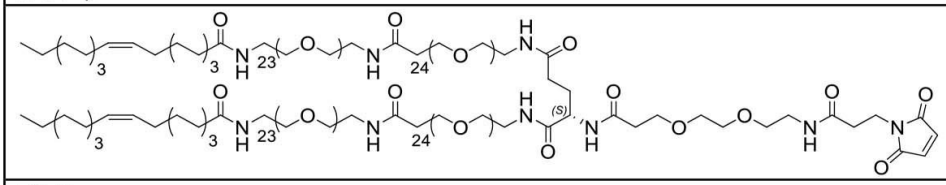
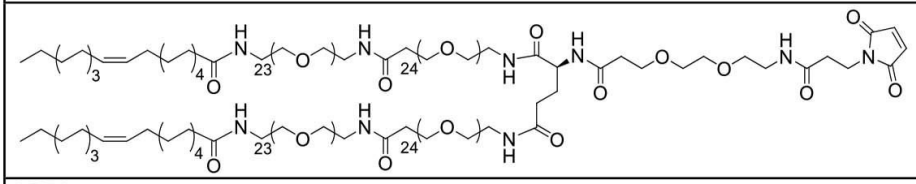
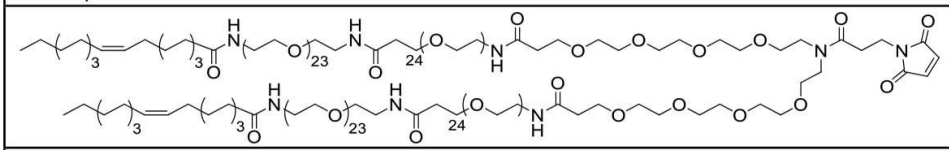
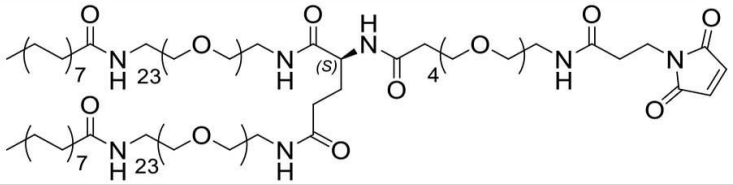
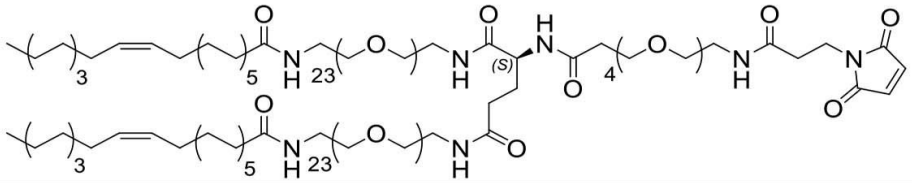
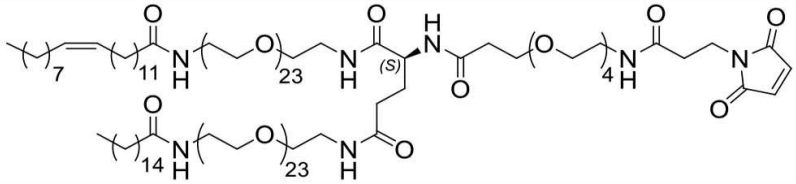
表２１：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP1-p

LP28-p

LP29-p

LP38-p

LP39-p

LP41-p


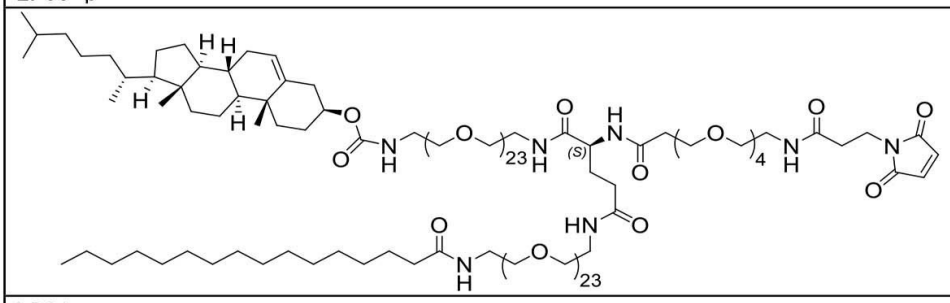
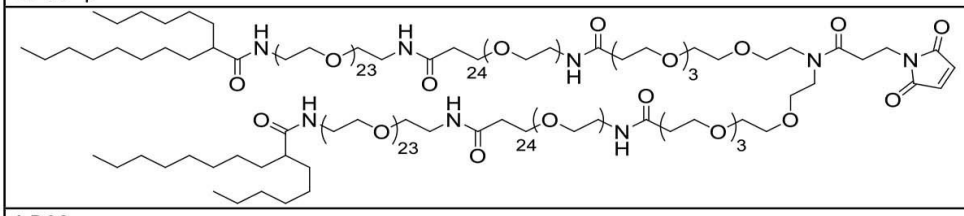
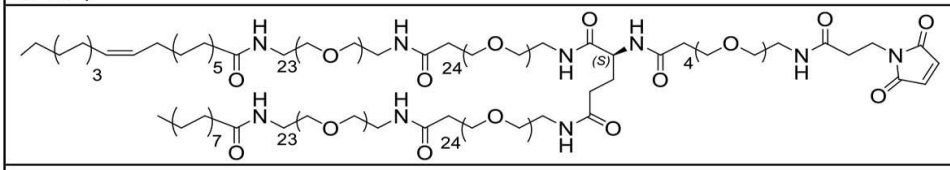
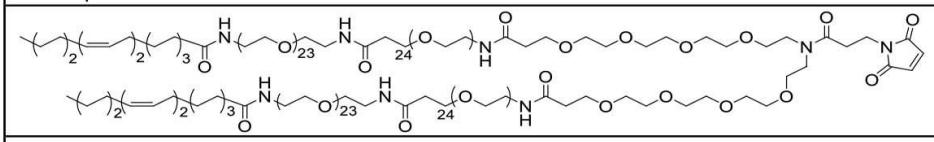
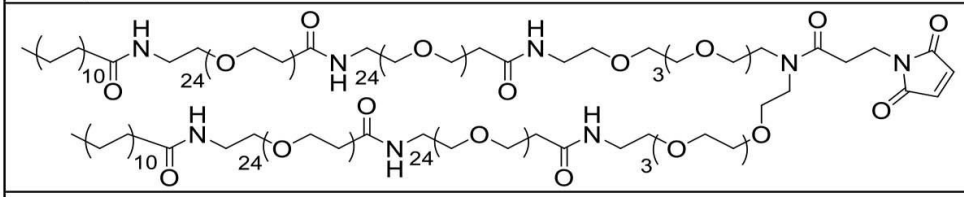
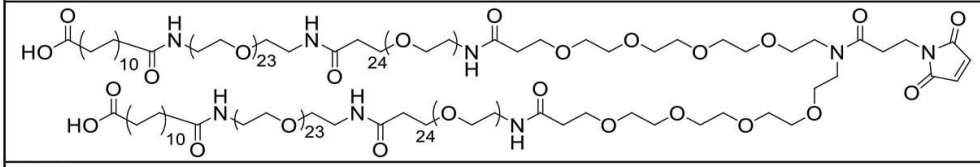
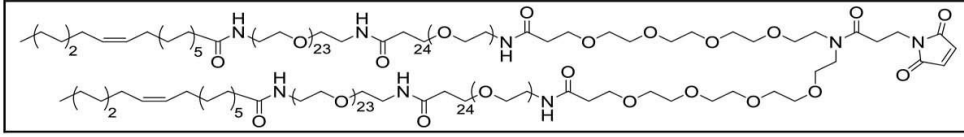
【表２１－２】

LP42-p

LP43-p

LP44-p

LP45-p

LP47-p

LP48-p

LP49-p


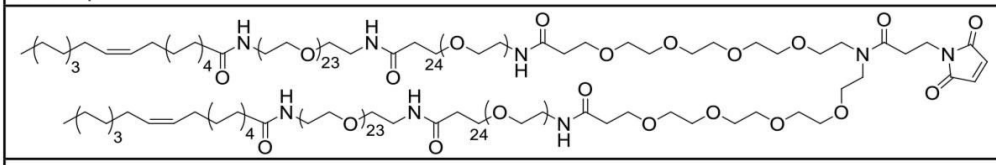
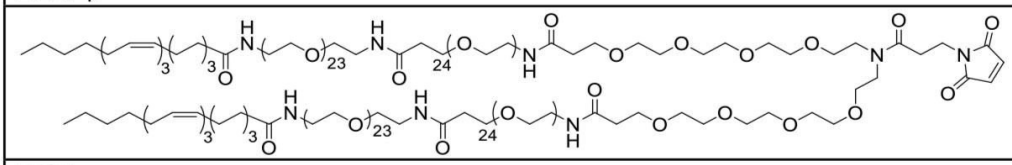
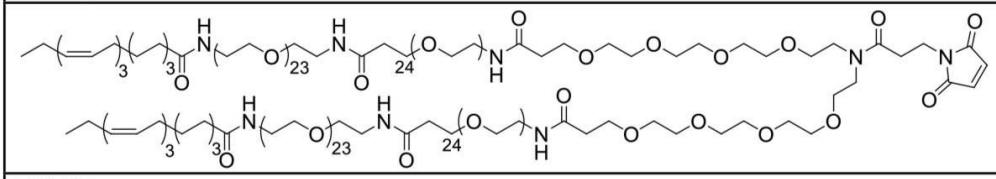
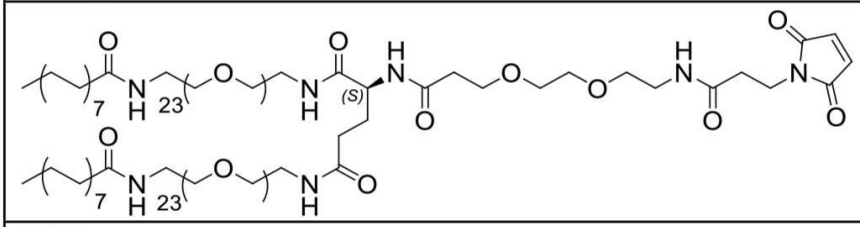
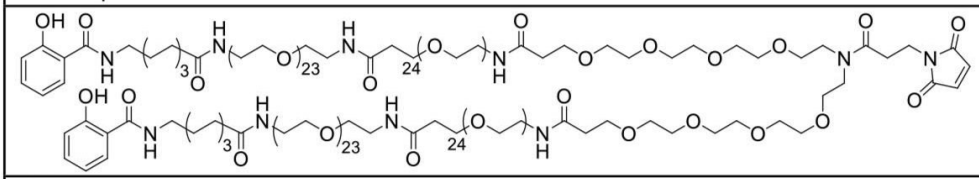
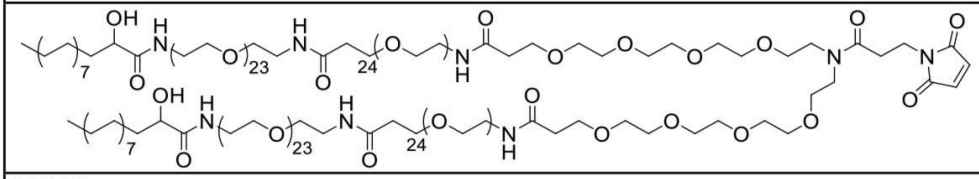
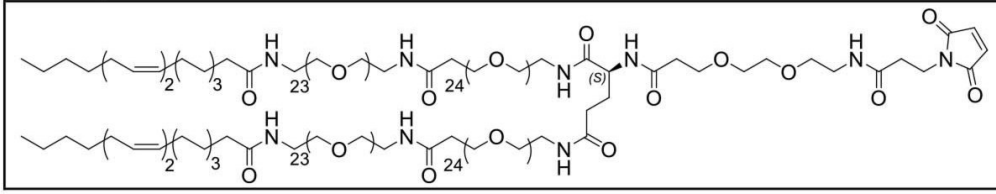
【表２１－３】

LP53-p

LP54-p

LP55-p

LP56-p

LP57-p

LP58-p

LP59-p


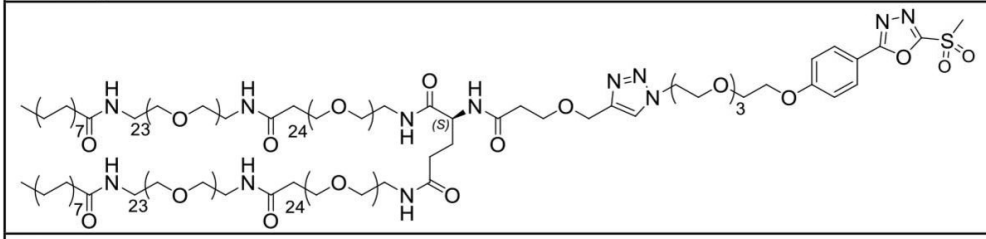
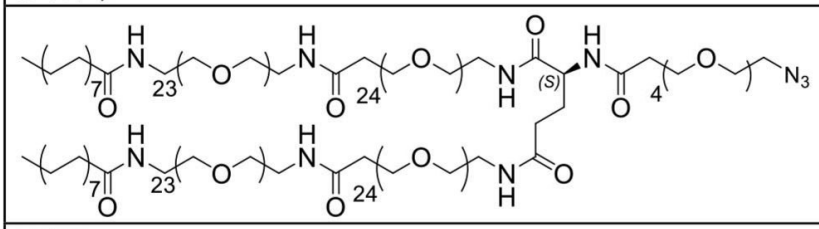
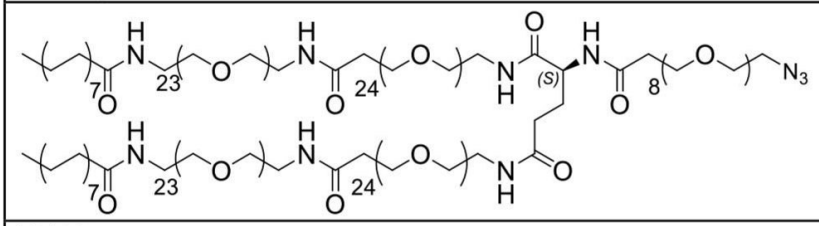
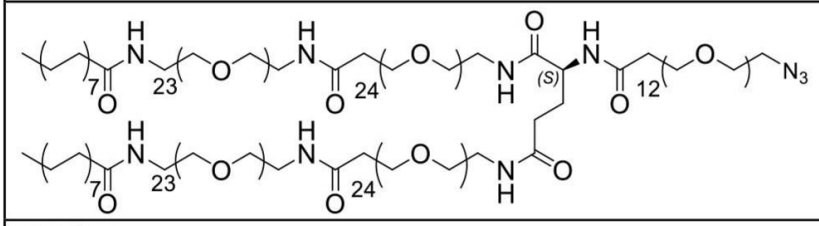
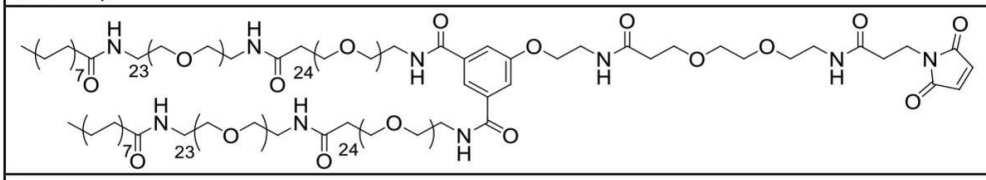
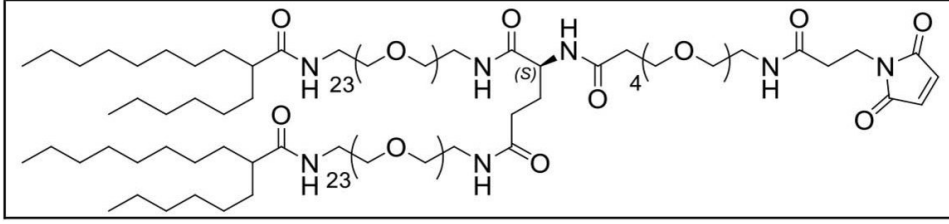
【表２１－４】

LP60-p

LP61-p

LP62-p

LP87-p

LP89-p

LP90-p

LP92-p


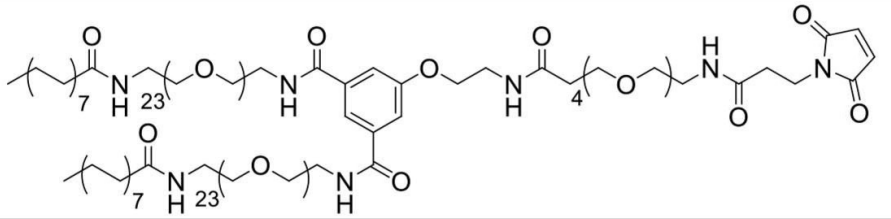
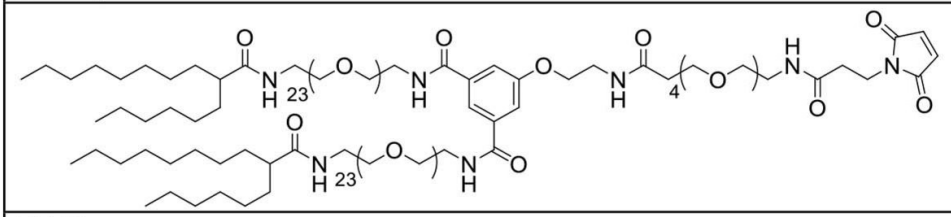
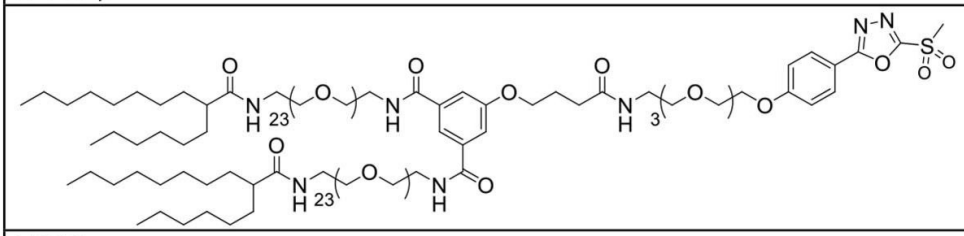
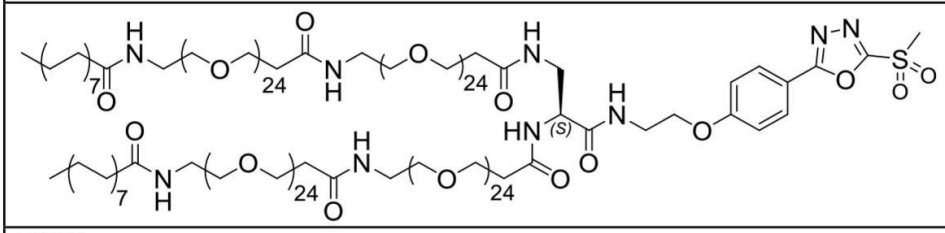
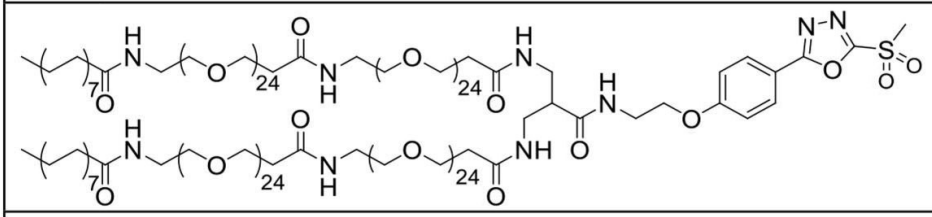
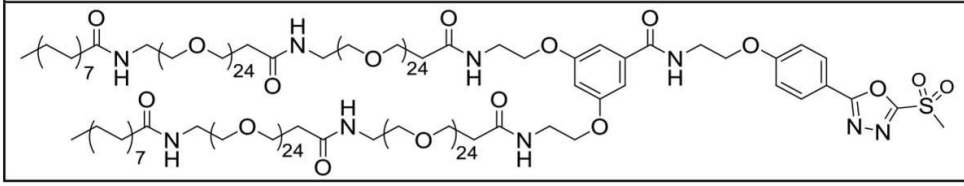
【表２１－５】

LP93-p

LP94-p

LP95-p

LP101-p

LP102-p

LP103-p

LP104-p


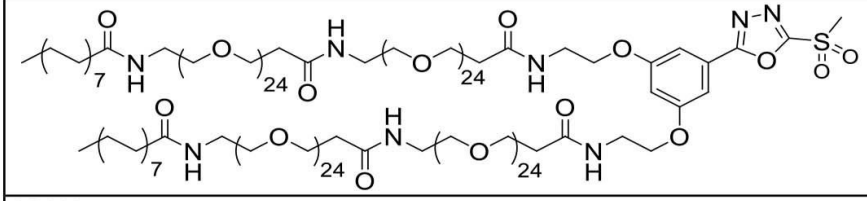
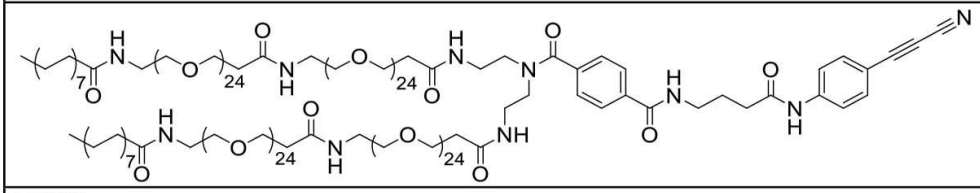
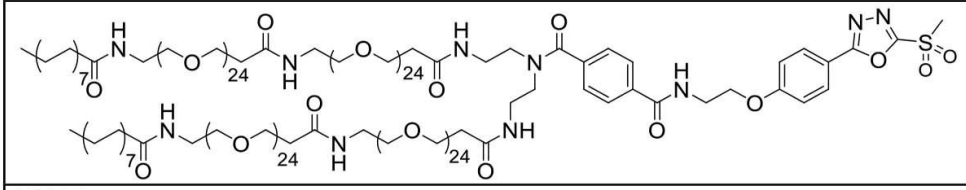
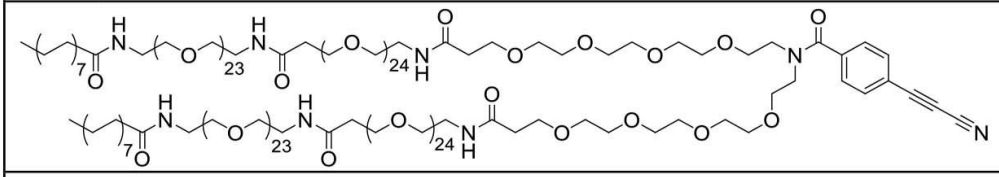
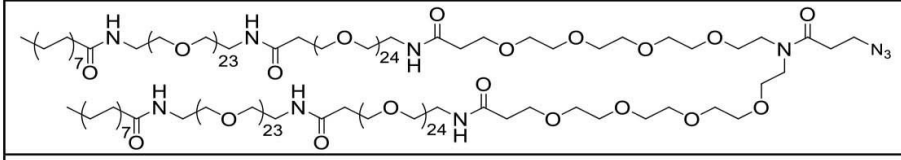
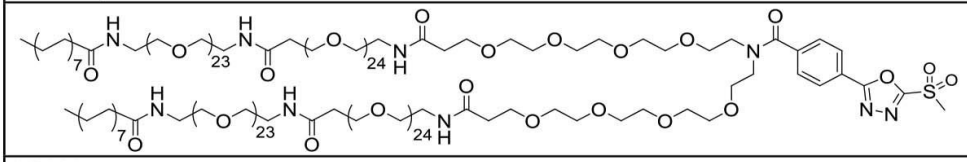
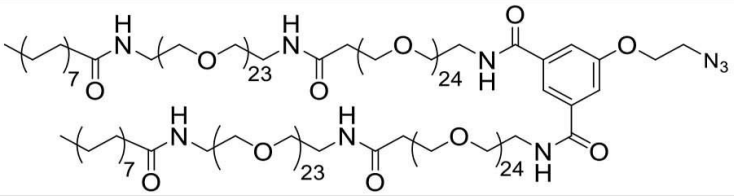
【表２１－６】

LP106-p

LP107-p

LP108-p

LP109-p

LP110-p

LP111-p


【表２１－７】

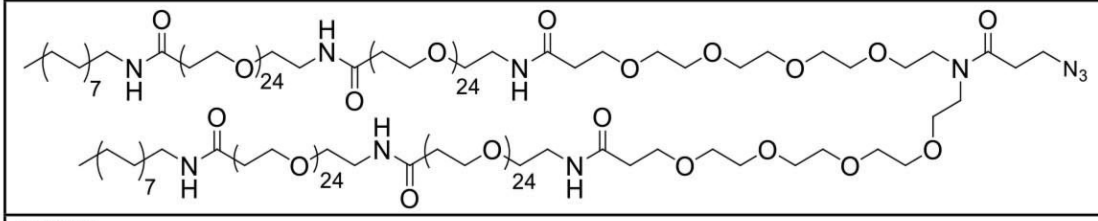
LP124-p

LP130-p

LP143-p

LP210-p

LP217-p

LP220-p


【表２１－８】

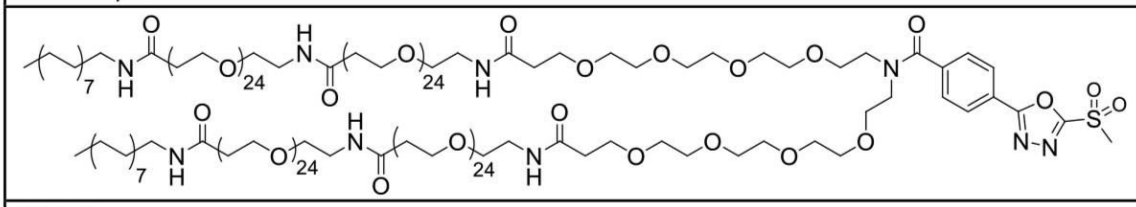
LP221-p

LP223-p

LP224-p

LP225-p

LP226-p

LP238-p

LP240-p


【表２１－９】

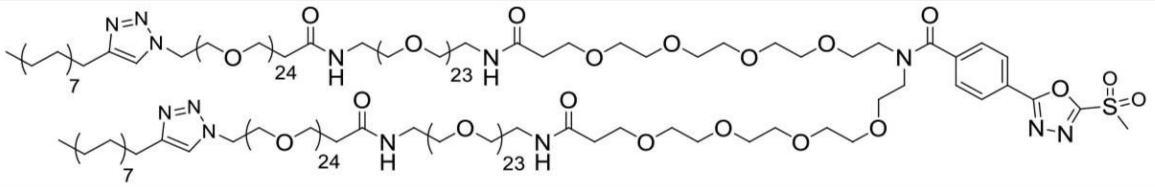
LP246-p



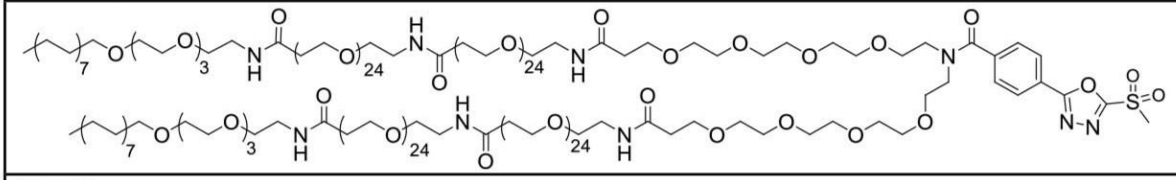
LP247-p



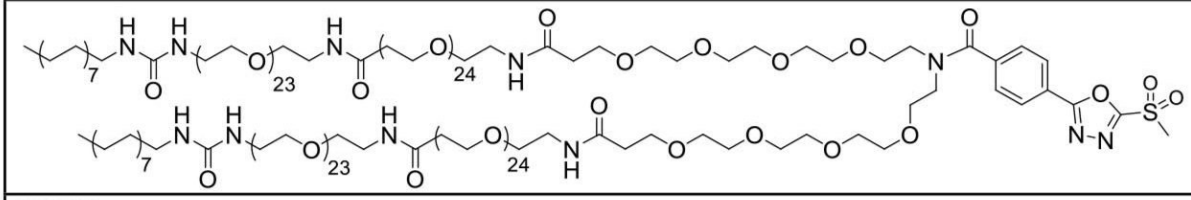
LP339-p



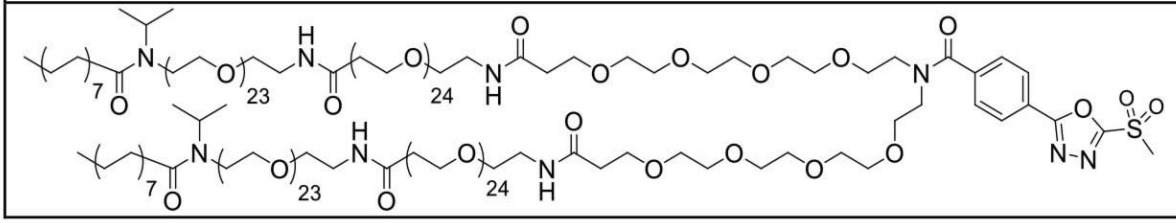
LP340-p



LP357-p



LP358-p



またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のいずれかの医薬として許容可能な塩。

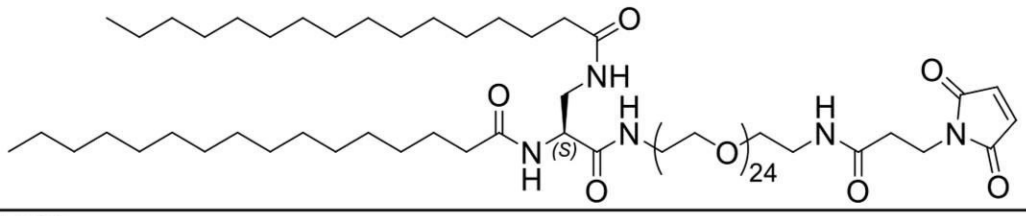
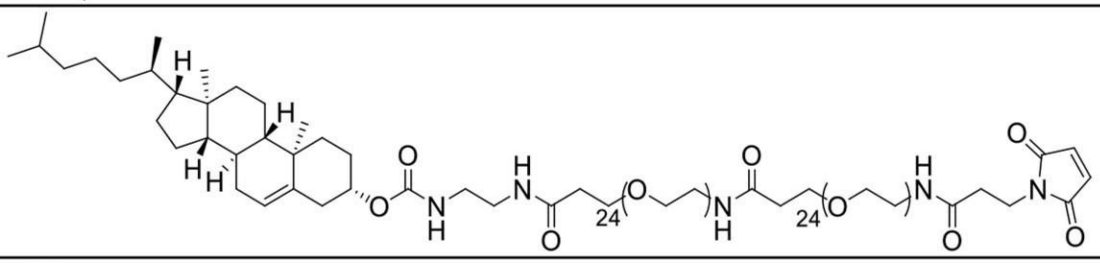
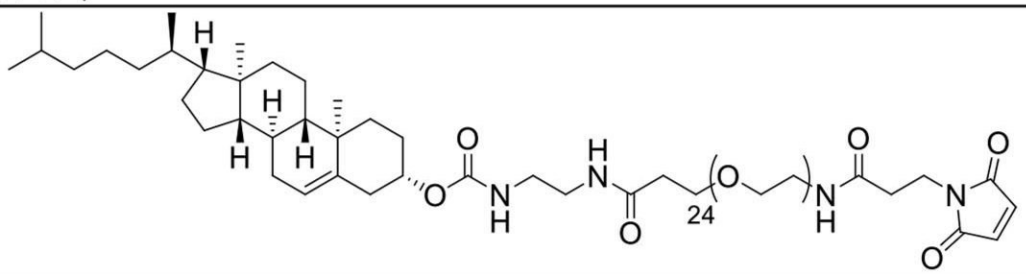
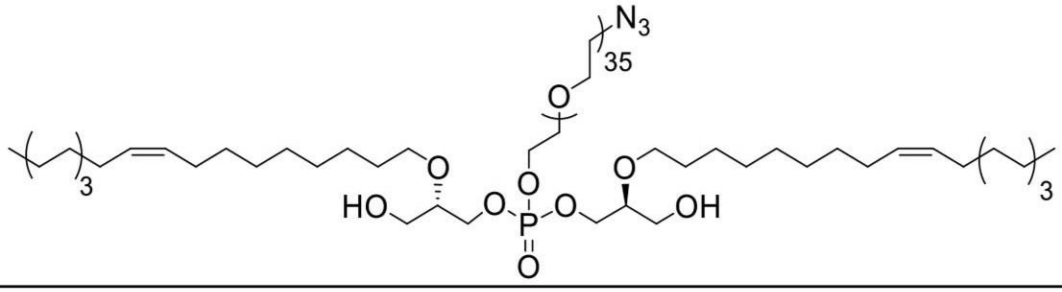
【０２５４】

本発明の別の１つの態様では、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体は、表２２の中で同定される脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体からなる群から選択することができる。

【０２５５】

【表２２】

表２２：本発明の脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の例（化合物の番号が構造の前にある）。

LP5-p

LP33-p

LP81-p

LP105-p


またはこれら脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のいずれかの医薬として許容可能な塩。

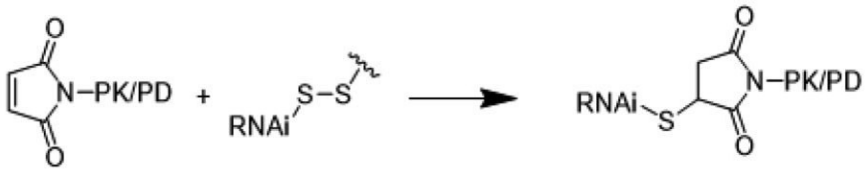
【０２５６】

いくつかの実施形態では、送達ビヒクルは１つ以上のＰＫ／ＰＤモジュレータを含むことができる。いくつかの実施形態では、送達ビヒクルは、１、２、３、４、５、６、７個、またはそれよりも多数のＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０２５７】

ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体は、本分野で知られている任意の方法を使用してＲＮＡｉ剤に接合させることができる。いくつかの実施形態では、マレイミド部分を含むＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をジスルフィド結合を含むＲＮＡｉ剤と反応させ、ＲＮＡｉ剤に接合したＰＫ／ＰＤモジュレータを含む化合物を形成することができる。マイケル付加反応によってそのジスルフィドを還元してマレイミドに付加することができる。反応スキームの一例を下に示す：

【化１７７】



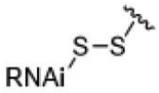
化合物Ａ

（ただし化合物Ａは、マレイミド部分を含むＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体であり、ＲＮＡｉはＲＮＡｉ剤を含み、

【化１７８】

は、本分野で知られている適切な任意の基への接続点を示す）。上記の反応スキームのいくつかの実施形態では、

【化１７９】

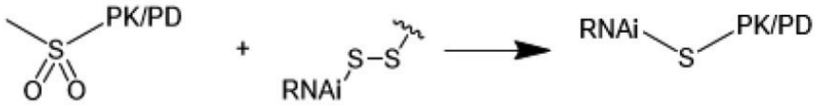


はアルキル基（ヘキシル（C_6H_{13}）など）に付着される。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体はスルホン部分を含むことができ、ジスルフィドと反応させることができる。反応スキームの一例を下に示す：

【化１８０】



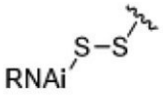
化合物Ｂ

（ただし化合物Ｂはスルホン部分を含むＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体であり、ＲＮＡｉはＲＮＡｉ剤を含み、

【化１８１】

は、本分野で知られている適切な任意の基への接続点を示す。上記の反応スキームのいくつかの場合には、

【化１８２】

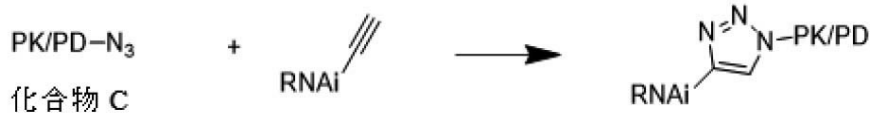


はアルキル基（ヘキシル（C_6H_{13}）など）に付着される。

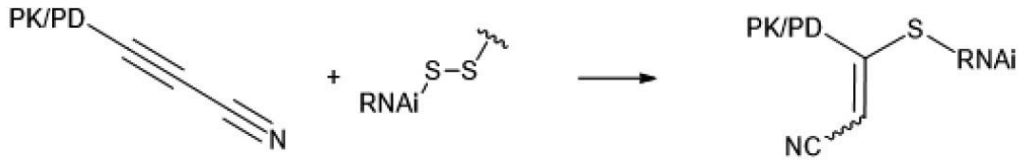
【０２５９】

いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体はアジド部分を含むことができ、下記の一般的な反応スキームに従ってアルキンを含むＲＮＡｉ剤と反応させ、ＲＮＡ

ｉ剤に接合したＰＫ／ＰＤモジュレータを含む化合物を形成することができる：
【化１８３】



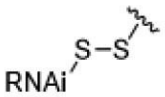
（ただし化合物Ｃはアジド部分を含むＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体であり、ＲＮＡｉはＲＮＡｉ剤を含む）。
【０２６０】
いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体はアルキン部分を含むことができ、下記の一般的な反応スキームに従ってジスルフィドを含むＲＮＡｉ剤と反応させ、ＲＮＡｉ剤に接合したＰＫ／ＰＤモジュレータを含む化合物を形成することができる：
【化１８４】



化合物Ｄ

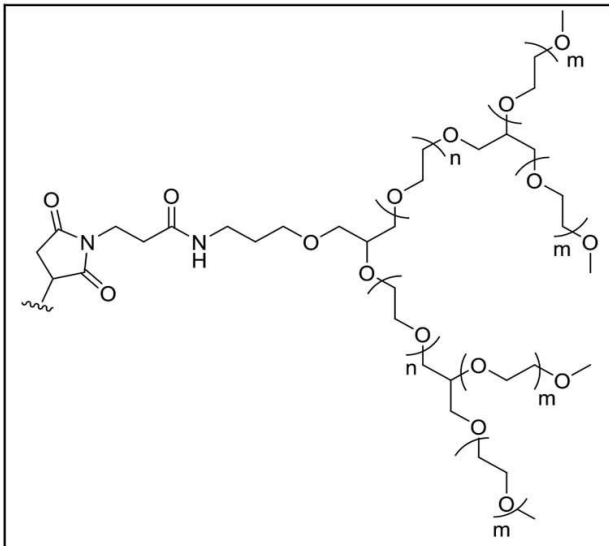
（ただし化合物Ｄはアルキンを含むＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体であり、ＲＮＡｉはＲＮＡｉ剤を含み、
【化１８５】

は、本分野で知られている適切な任意の基への接続点を示す）。上記の反応スキームのいくつかの場合には、
【化１８６】

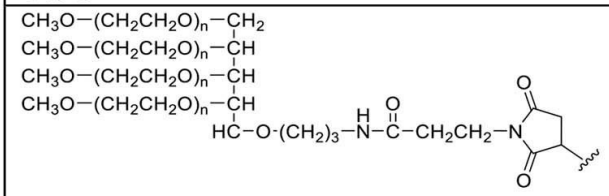


はアルキル基（ヘキシル（Ｃ６Ｈ１３）など）に付着される。
【０２６１】
いくつかの実施形態では、ＰＫ／ＰＤモジュレータは、センス鎖またはアンチセンス鎖の５’末端、センス鎖またはアンチセンス鎖の３’末端、またはＲＮＡｉ剤の内部ヌクレオチドに接合させることができる。いくつかの実施形態では、上に示した適切な一般的合成スキームのいずれかを使用してセンス鎖の３’末端にジスルフィド含有部分を持つＲＮＡｉ剤を合成し、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をセンス鎖の３’末端に接合させることができる。
【０２６２】
ＲＮＡｉ剤に共有結合したＰＫ／ＰＤモジュレータの例を下に示す：

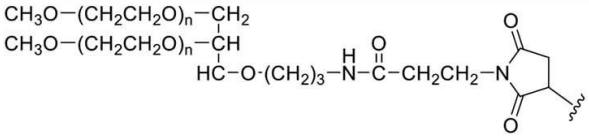
【表２３－１】



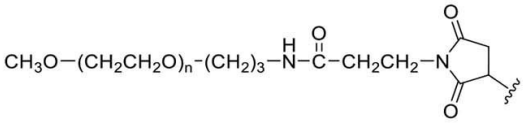
PEG40K（2×2-アーム）、
ただしnとmはそれぞれ独立に整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである



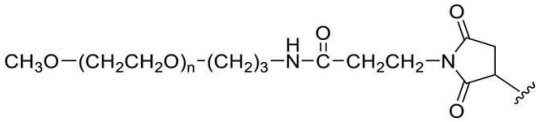
PEG40K（4-アーム）、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである



PEG40K（2-アーム）、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである

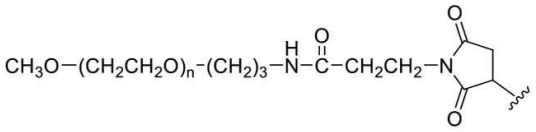


PEG40K、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約40キロダルトンである

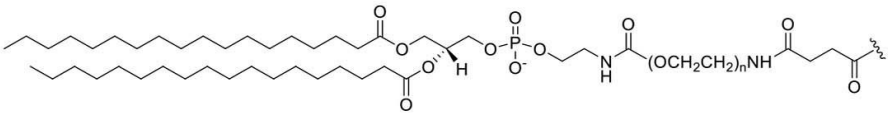


PEG10K、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約10キロダルトンである

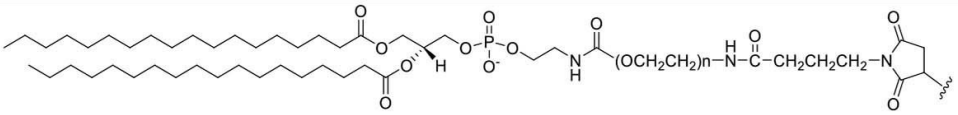
【表２３－２】



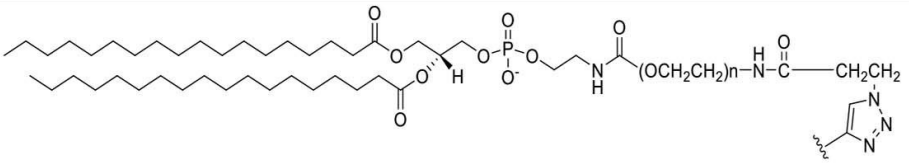
PEG5K、
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



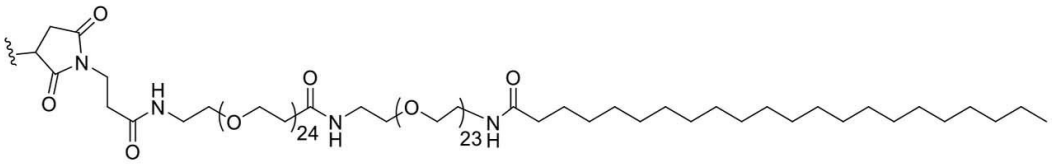
DSPE-PEG5K-NHS
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



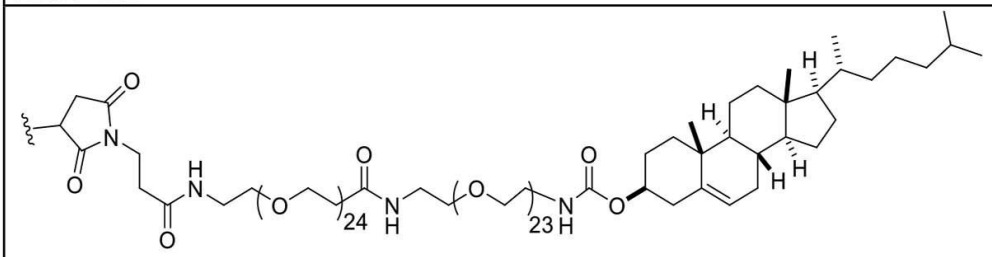
DSPE-PEG5K-MAL
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



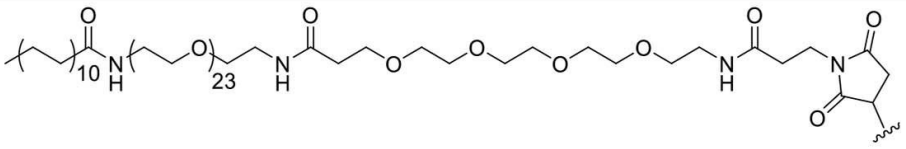
DSPE-PEG5K-N3
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである



PEG47+C22

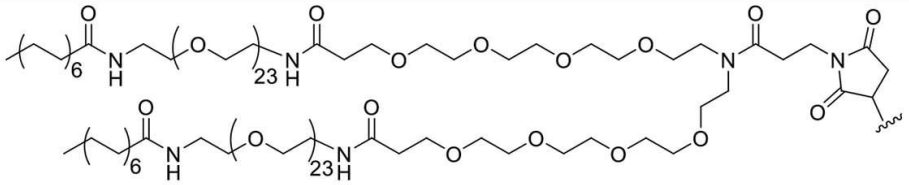
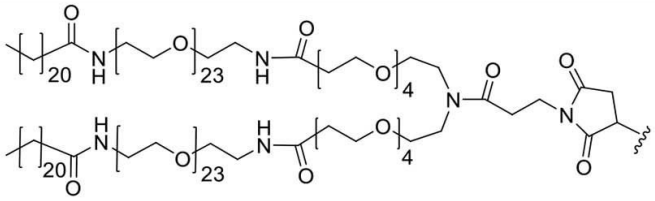
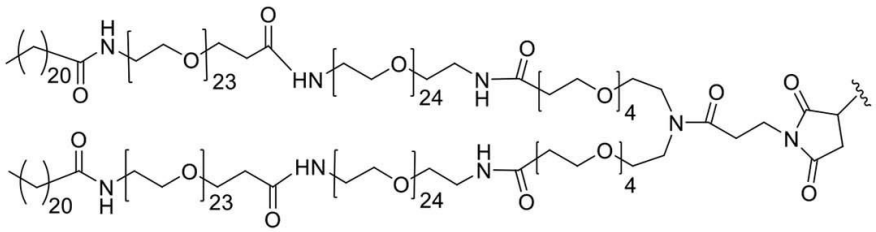
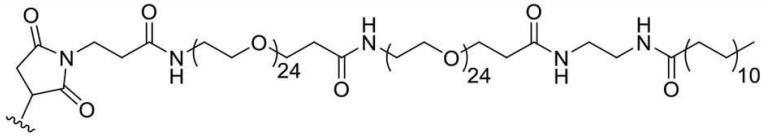
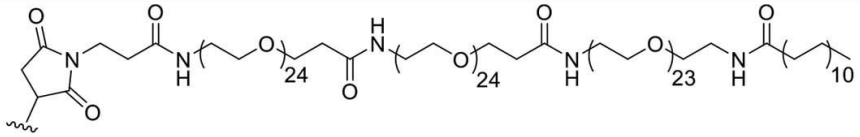
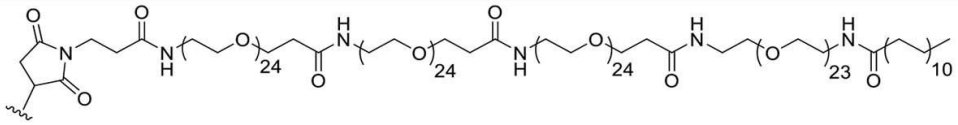
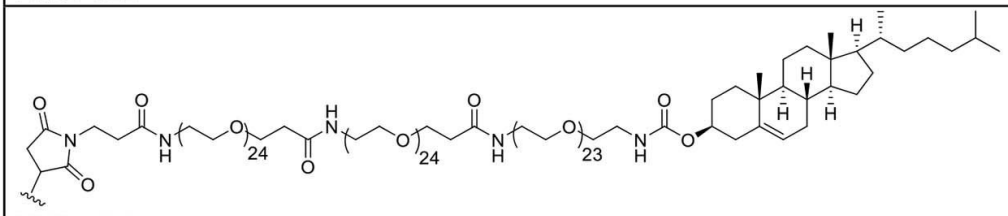


PEG47+CLS（コレステロール）

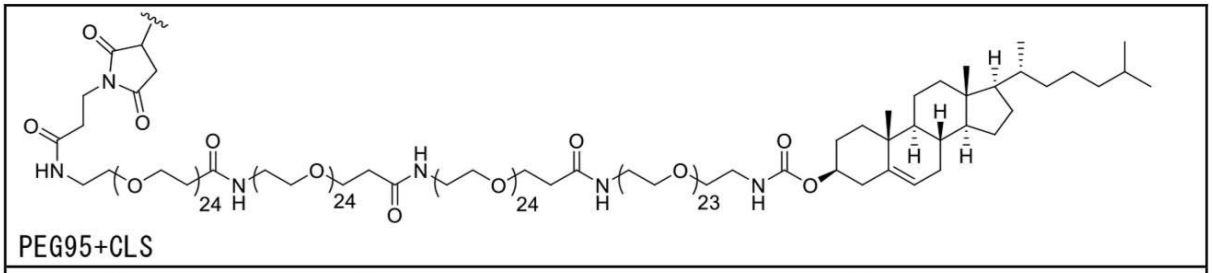


PEG23+C22

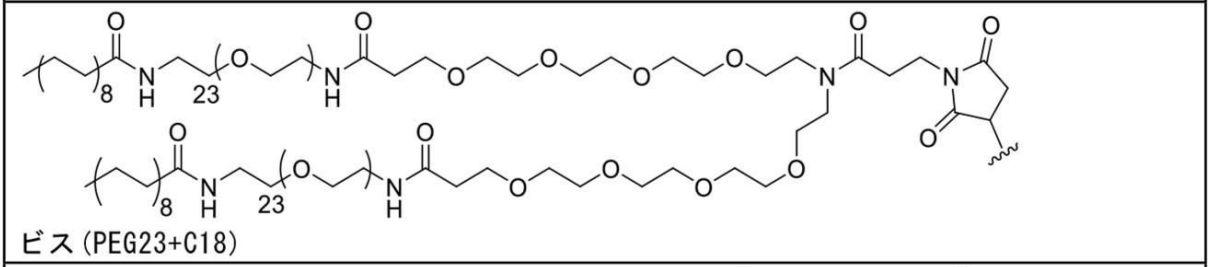
【表２３－３】

 ビス(PEG23+C14)
 ビス(PEG23+C22)
 ビス(PEG47+C22)
 PEG48+C22
 PEG71+C22
 PEG95+C22
 PEG71+CLS

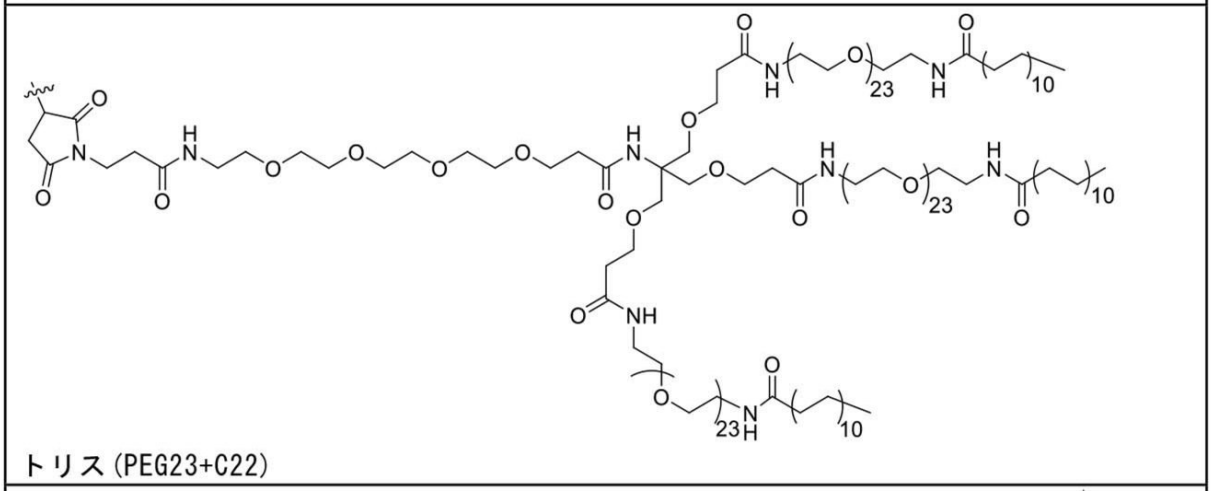
【表２３－４】



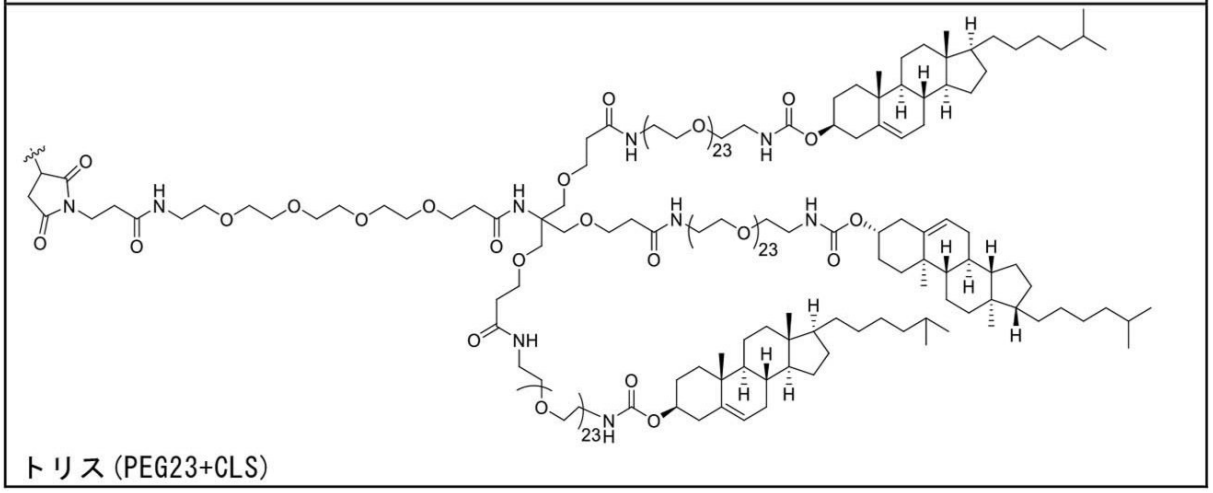
PEG95+CLS



ビス(PEG23+C18)

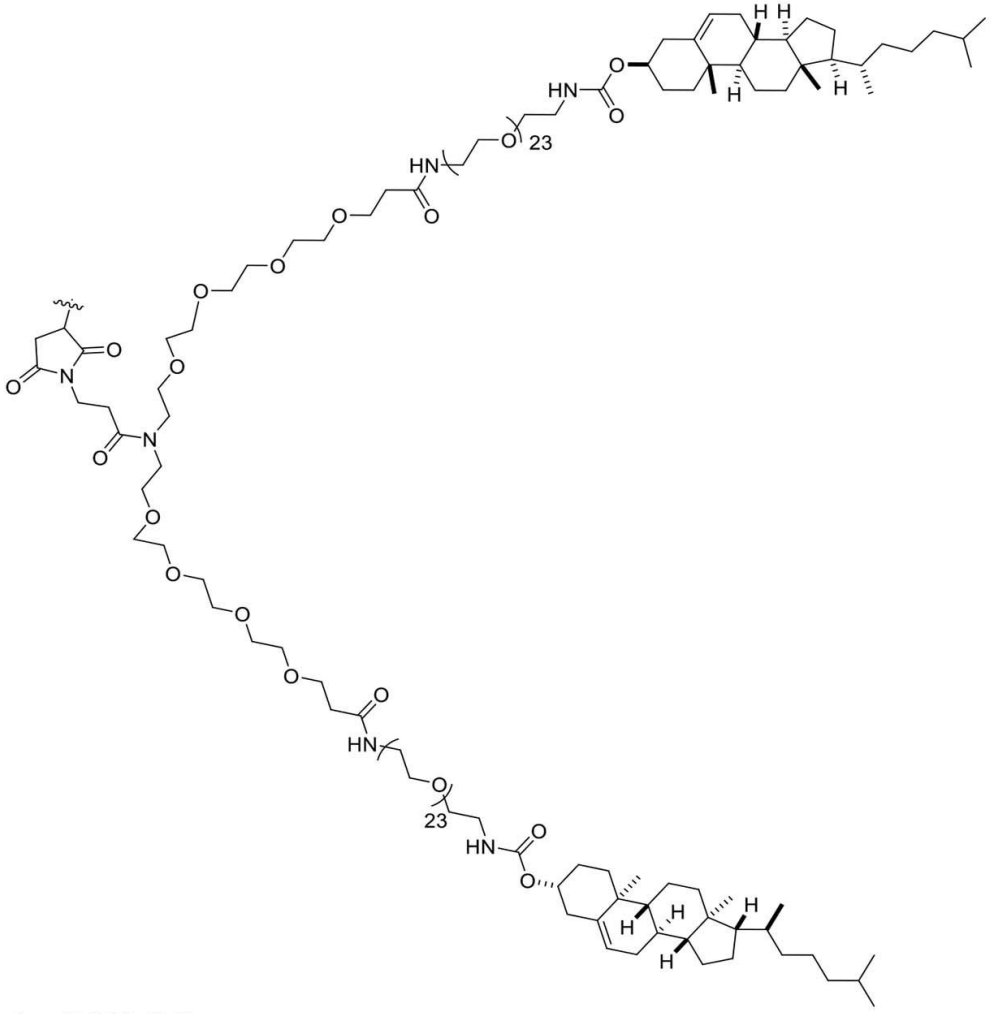


トリス(PEG23+C22)

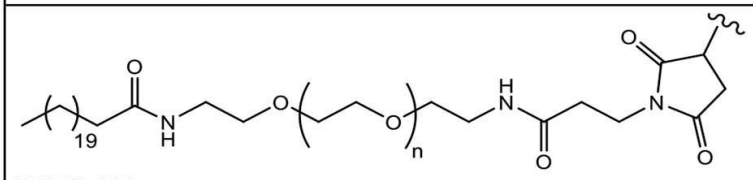


トリス(PEG23+CLS)

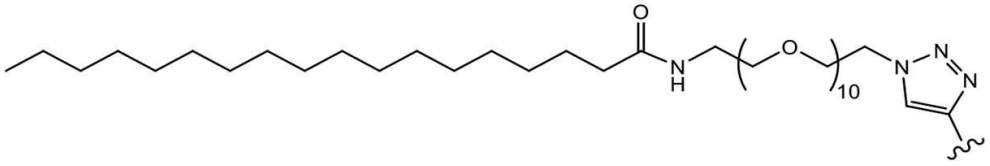
【表２３－５】



ビス(PEG23+CLS)

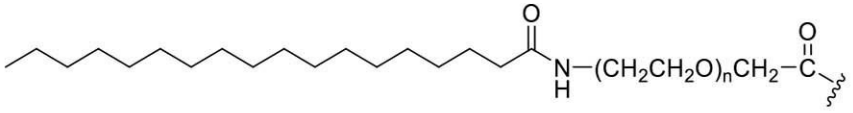


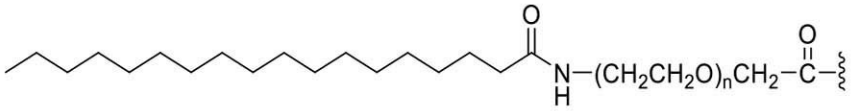
PEG5K+C22
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである

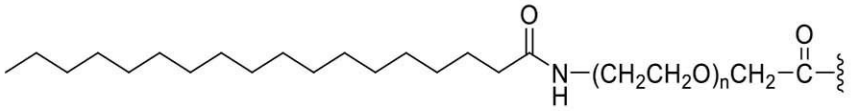


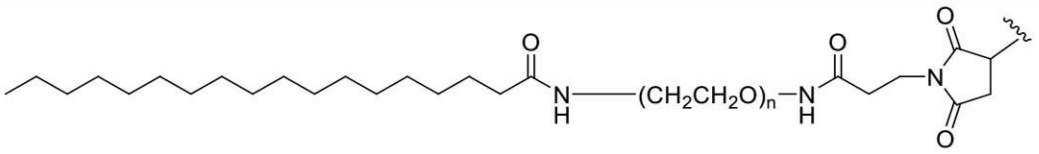
C18

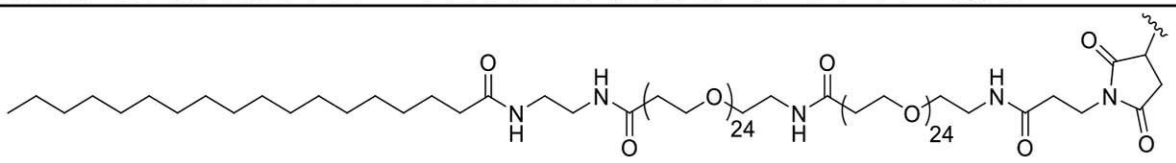
【表２３－６】


(NHS)-PEG1K+C18
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約1キロダルトンである


(NHS)-PEG2K+C18
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約2キロダルトンである


(NHS)-PEG5K+C18
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである


(MAL)-PEG5K+C18
ただしnは整数であり、全PEG単位の和の分子量は約5キロダルトンである


PEG48+C18

またはこれらＰＫ／ＰＤモジュレータのいずれかの医薬として許容可能な塩（ただし

【化１８７】

は、ＲＮＡｉ剤への接続点を示す）。

【０２６３】

連結基と送達剤

【０２６４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、１つ以上の非ヌクレオチド基を含有するか、１つ以上の非ヌクレオチド基に接合されている（非ヌクレオチド基の非限定的な例に含まれるのは連結基または送達剤である）。この非ヌクレオチド基は、ＲＮＡｉ剤のターゲティング、送達、または付着を増強することができる。連結基の例は表２３に提示されている。この非ヌクレオチド基は、センス鎖および／またはアンチセンス鎖いずれかの３’末端および／または５’末端に共有結合させることができる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、センス鎖の３’末端および／または５’末端に連結された非ヌクレオチド基を含有する。いくつかの実施形態では、非ヌクレオチド基はＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に連結される。非ヌクレオチド基は、ＲＮＡｉ剤に直接的に、またはリンカー／連結基を介して間接的に連結させることができる。いくつかの実施形態では、非ヌクレオチド基は、不安定な、切断可能な、または可逆的な結合またはリンカーを介してＲＮＡｉ剤に連結される。

【０２６５】
いくつかの実施形態では、非ヌクレオチド基は、それが付着するＲＮＡｉ剤または複合体の薬物動態特性または体内分布特性を増強してその複合体の細胞特異的または組織特異的な分布と細胞特異的な取り込みを改善する。いくつかの実施形態では、非ヌクレオチド基はＲＮＡｉ剤のエンドサイトーシスを増強する。
【０２６６】
５’末端および／または３’末端に反応基（アミノ基（本明細書ではアミンとも呼ぶ）など）を持つ本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を合成することができる。その後、本分野で典型的な方法を使用し、その反応基を用いてターゲティング部分を付着させることができる。
【０２６７】
例えばいくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端にNH_2-C_6基を持つ本明細書に開示のＲＮＡｉ剤が合成される。その後末端アミノ基を反応させ、例えば１つ以上のインテグリン（すなわち、それに加えてインテグリンターゲティングリガンド）に対する親和性を持つ化合物またはＰＫ／ＰＤモジュレータを含む基を持つ複合体を形成することができる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に１つ以上のアルキン基を持つ本明細書に開示のＲＮＡｉ剤が合成される。その後末端アルキン基を反応させ、例えばターゲティングリガンドを含む基を持つ複合体を形成することができる。
【０２６８】
いくつかの実施形態では、ターゲティング基はインテグリンターゲティングリガンドを含む。いくつかの実施形態では、インテグリンターゲティングリガンドは、インテグリンアルファ－ｖ－ベータ６に対する親和性を持つ化合物を含む。インテグリンターゲティングリガンドの使用により、それぞれのインテグリンをそれぞれの表面に持つ細胞への細胞特異的ターゲティングが容易になり、インテグリンターゲティングリガンドの結合により、そのリガンドに連結されたＲＮＡｉ剤が細胞（骨格筋細胞など）の中に入ることが容易になる。ターゲティングリガンド、ターゲティング基、および／またはＰＫ／ＰＤモジュレータは、本分野で一般に知られている方法を使用して、ＲＮＡｉ剤の３’末端および／または５’末端に、および／またはＲＮＡｉ剤上の内部ヌクレオチドに付着させることができる。ターゲティングリガンドとターゲティング基（インテグリンαｖβ６など）の調製は下記の実施例３に記載されている。
【０２６９】
本開示の実施形態は、ＲＮＡｉ剤を生体内の骨格筋細胞に送達するための医薬組成物を含む。このような医薬組成物は、例えばインテグリンαｖβ６に対する親和性を持つインテグリンターゲティングリガンドを含むターゲティング基に接合されたＲＮＡｉ剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、ターゲティングリガンドは、インテグリンαｖβ６に対する親和性を持つ化合物からなる。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤は、以下の組織、すなわち三頭筋、二頭筋、四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋、ＥＤＬ（長趾伸筋）、ＴＡ（前脛骨筋）、および／または横隔膜の１つ以上における遺伝子発現を低下させることができる。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、連結基を持つＲＮＡｉ剤が合成され、その後その連結基が、ＲＮＡｉ剤を、ターゲティングリガンド、ターゲティング基、ＰＫ／ＰＤモジュレータ、または他のタイプの送達用ポリマーまたは送達ビヒクルに容易に共有結合させることを可能にする。連結基は、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖またはアンチセンス鎖の３’末端および／または５’末端に連結させることができる。いくつかの実施形態では、連結基はＲＮＡｉ剤のセンス鎖に連結される。いくつかの実施形態では、連結基は、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端または３’末端に接合される。いくつかの実施形態では、連結基はＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に接合される。連結基の非限定的な例に含まれるのは、Ａｌｋ－ＳＭＰＴ－Ｃ６、Ａｌｋ－ＳＳ－Ｃ６、ＤＢＣＯ－ＴＥＧ、Ｍｅ－Ａｌｋ－ＳＳ－Ｃ６、および

Ｃ６－ＳＳ－Ａｌｋ－Ｍｅ、反応基（そのような第１級アミンとアルキン、アルキル基、脱塩基残基／ヌクレオチド、アミノ酸、トリアルキンで機能化された基、リビトール、および／またはＰＥＧ単位）である。

【０２７２】

リンカーまたは連結基は、２個の原子の間にあって、１つの化学基（ＲＮＡｉ剤など）または興味ある区画を、１つ以上の共有結合を介して別の化学基（ターゲティングリガンド、ターゲティング基、ＰＫ／ＰＤモジュレータ、または送達剤など）または興味ある区画に連結する２価の接続である。不安定な連結は不安定な結合を含有する。連結は、場合により、接合された２個の原子間の距離を大きくするスペーサを含むことができる。スペーサはさらに、可撓性および／または長さをその連結に付加することができる。スペーサの非限定的な例に含まれるのは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、アラルケニル基、およびアラルキニル基であり；そのそれぞれは、１つ以上のヘテロ原子、複素環、アミノ酸、ヌクレオチド、および糖を含有することができる。スペーサ基は本分野で周知であり、直上のリストが本明細書の範囲を制限することは意図していない。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、ターゲティング基は追加リンカーを使用せずにＲＮＡｉ剤に連結される。いくつかの実施形態では、ターゲティング基は、ＲＮＡｉ剤への連結を容易にするため、存在することが容易なリンカーを持つように設計される。いくつかの実施形態では、２つ以上のＲＮＡｉ剤が組成物に含まれているとき、それら２つ以上のＲＮＡｉ剤は同じリンカーを用いて各ターゲティング基に連結させることができる。いくつかの実施形態では、２つ以上のＲＮＡｉ剤が組成物に含まれているとき、それら２つ以上のＲＮＡｉ剤は異なるリンカーを用いて各ターゲティング基に連結される。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、連結基は、合成により本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端または３’末端に接合させることができる。いくつかの実施形態では、連結基は、合成によりＲＮＡｉ剤のセンス鎖の５’末端に接合される。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤に接合された連結基としてトリアルキン連結基が可能である。

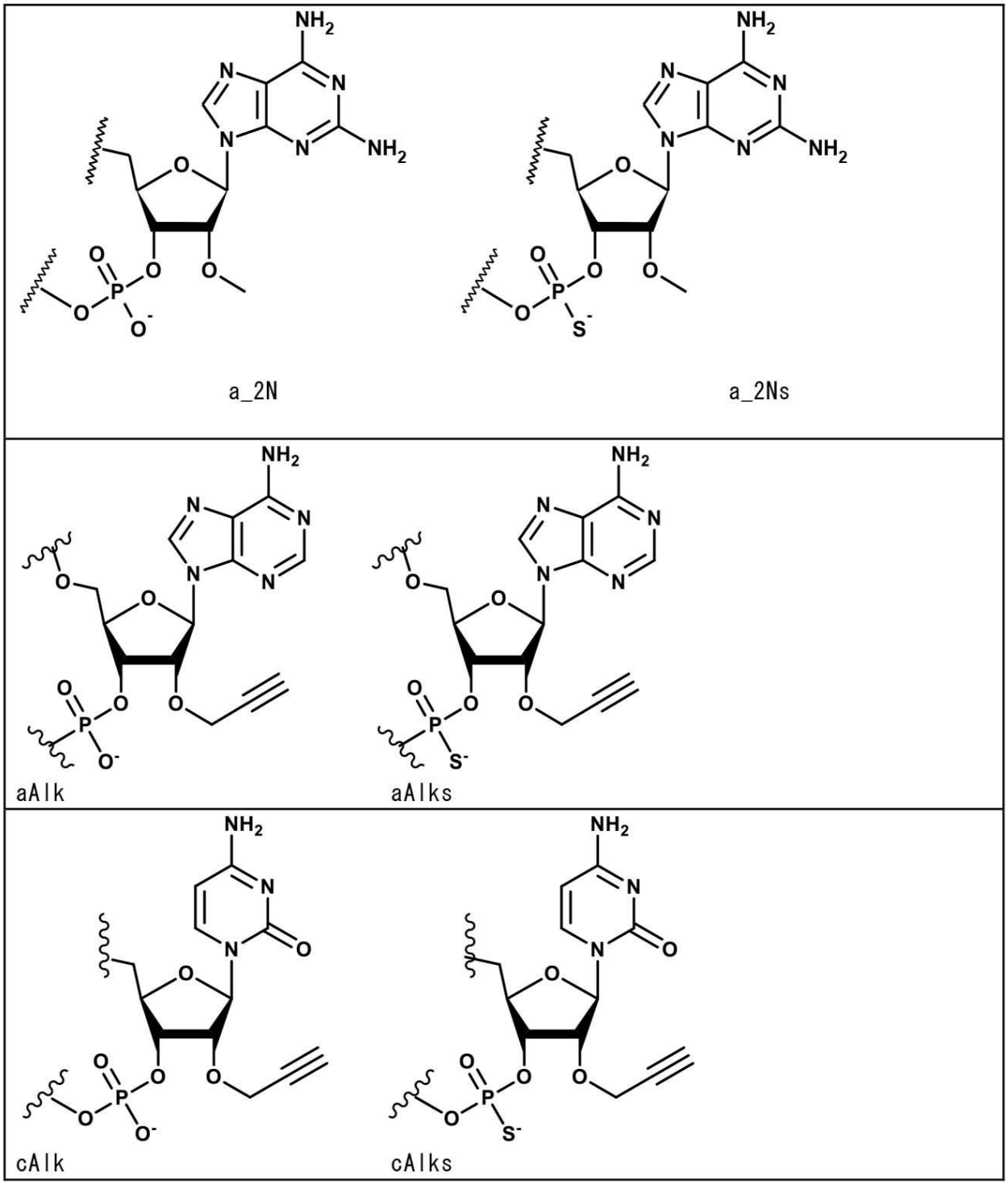
【０２７５】

いくつかの修飾されたヌクレオチドと連結基の例が表２３に提示されている。

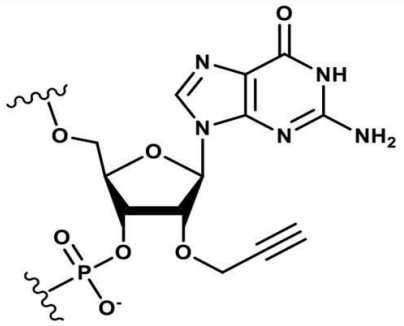
【０２７６】

【表２４－１】

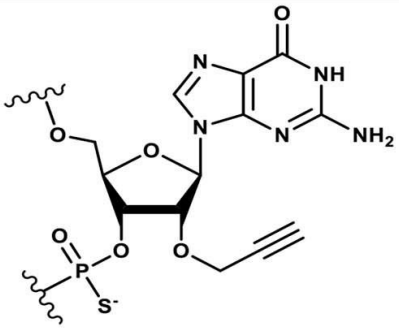
表２３：さまざまな修飾されたヌクレオチドと連結基を表わす構造。



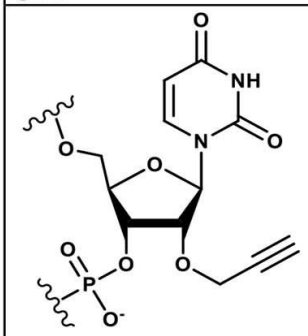
【表２４－２】



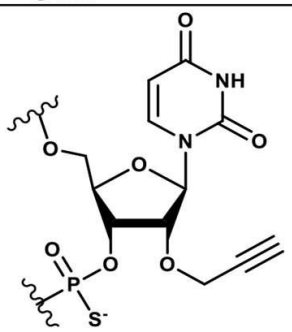
gAlk



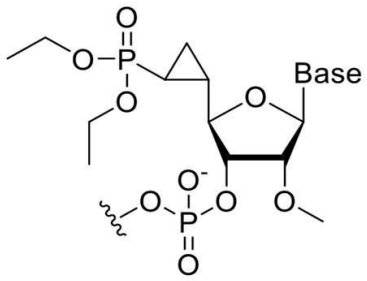
gAlks



uAlk

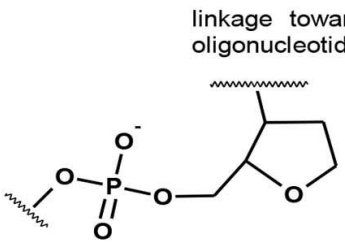


aAlks



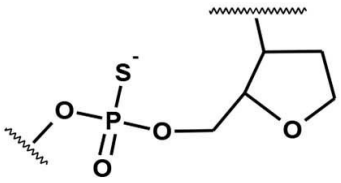
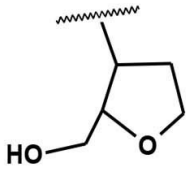
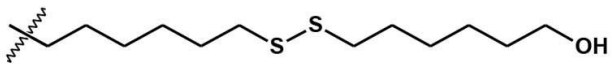
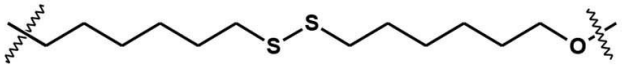
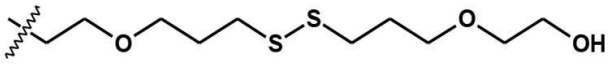
cPrp

オリゴヌクレオチドの内部に位置するとき：
オリゴヌクレオチドの5’末端への連結　オリゴヌクレオチドの3’末端への連結

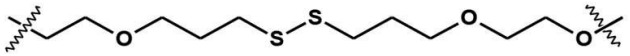
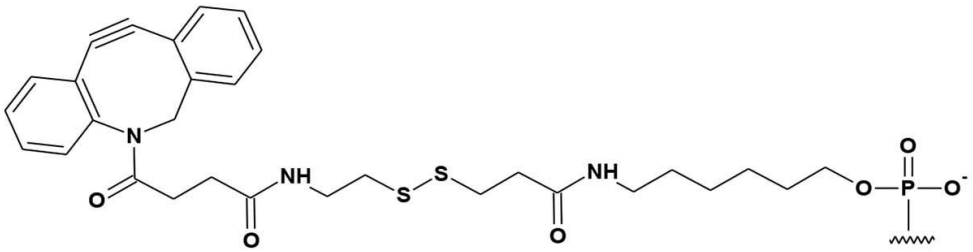
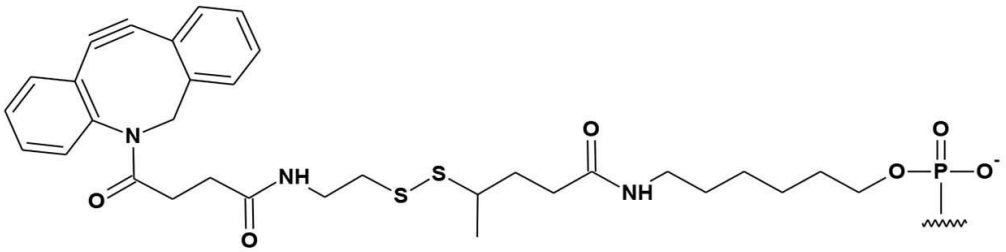
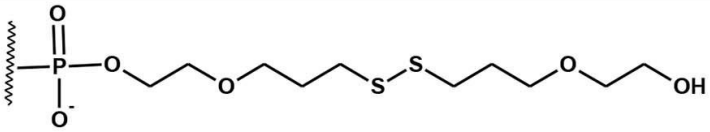
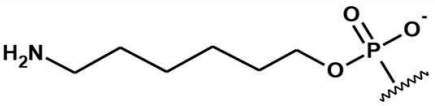
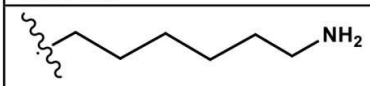
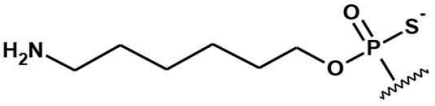


(invAb)

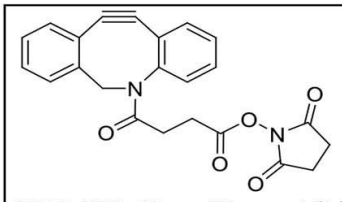
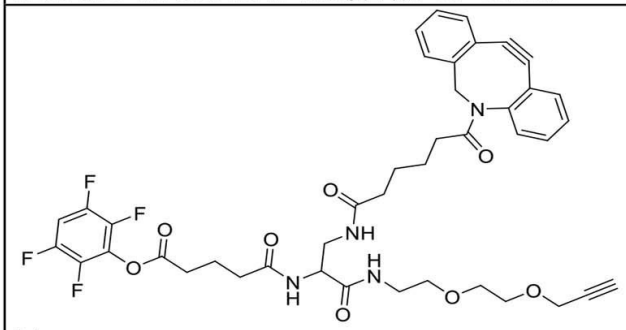
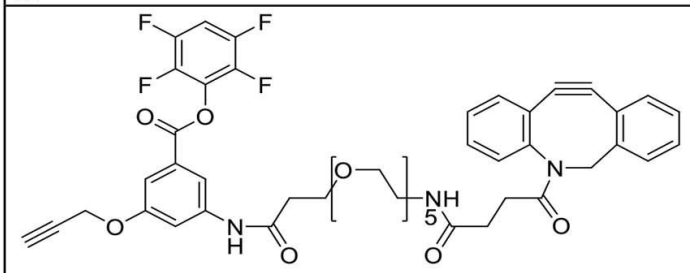
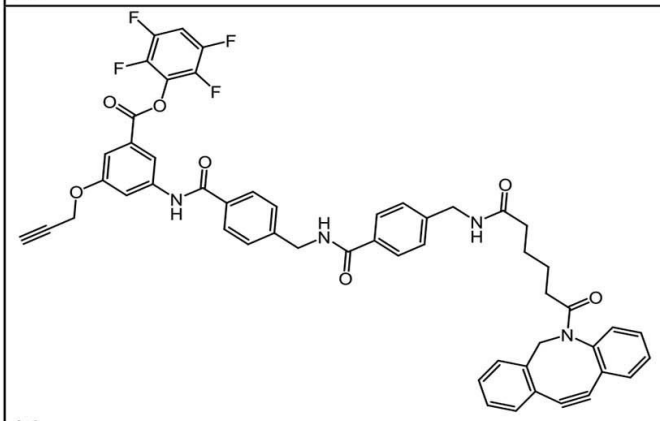
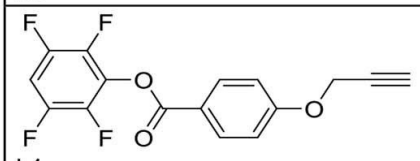
【表２４－３】

オリゴヌクレオチドの内部に位置するとき： オリゴヌクレオチドの5’末端への連結　オリゴヌクレオチドの3’末端への連結 linkage towards 5' end of oligonucleotide    linkage towards 3' end of oligonucleotide (invAb)s
オリゴヌクレオチドの3’末端に位置するとき： オリゴヌクレオチドの5’末端への連結 linkage towards 5' end of oligonucleotide    (invAb)
オリゴヌクレオチドの3’末端に位置するとき：    (C6-SS-C6)
オリゴヌクレオチドの内部に位置するとき： オリゴヌクレオチドの5’末端への連結　オリゴヌクレオチドの3’末端への連結 linkage towards 5' end of oligonucleotide　linkage towards 3' end of oligonucleotide    (C6-SS-C6)
オリゴヌクレオチドの3’末端に位置するとき：    (6-SS-6)

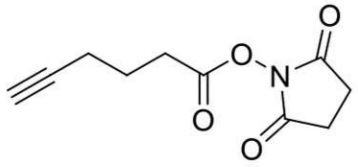
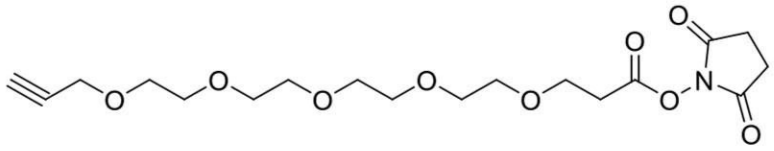
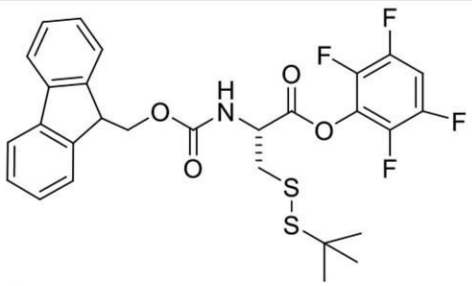
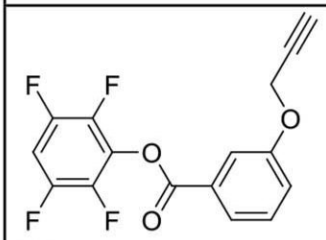
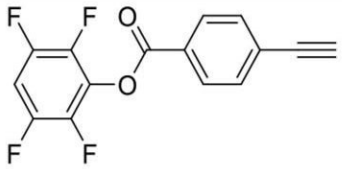
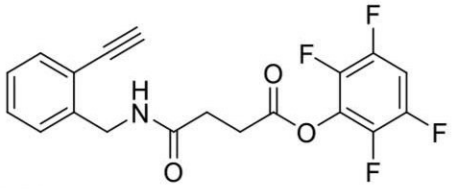
【表２４－４】

オリゴヌクレオチドの内部に位置するとき： オリゴヌクレオチドの5’末端への連結　オリゴヌクレオチドの3’末端への連結 linkage towards 5' end of oligonucleotide　linkage towards 3' end of oligonucleotide  (6-SS-6)
 (C6-SS-Alk)または(Alk-SS-C6)
 (C6-SS-Alk-Me)
 (PEG-C3-SS)
 (NH2-C6)
 (C6-NH2)
 (NH2-C6)s

【表２４－５】

 DBCO-NHS（BroadPharm（登録商標）BP-22231）
 L1
 L2
 L3
 L4

【表２４－６】

 L5（Activate Scientific（登録商標）AS28942）
 L6（BroadPharm（登録商標）BP-20907）
 L7
 L8
 L9
 L10

【０２７７】

あるいは本分野で知られている他の連結基を使用することができる。

【０２７８】

ＲＮＡｉ剤を１つ以上のターゲティングリガンド、ターゲティング基、および／またはＰＫ／ＰＤモジュレータに連結させることに加え、またはその代わりに、いくつかの実施形態では、送達剤を用いてＲＮＡｉ剤を細胞または組織に送達することができる。送達剤は、細胞または組織へのＲＮＡｉ剤の送達を改善することのできる化合物であり、非限定的な例として、ポリマーである両親媒性ポリマー、膜活性ポリマー、ペプチド、メリチンペプチド、メリチン様ペプチド（ＭＬＰ）、脂質、可逆的に修飾されたポリマーまたはペ

プチド、または膜活性ポリアミンなどを含むこと、またはこれらからなることが可能である。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤は、脂質、ナノ粒子、ポリマー、リポソーム、ミセル、ＤＰＣ、または本分野で入手可能な他の送達系と組み合わせることができる。ＲＮＡｉ剤は、ターゲティング基、脂質（その非限定的な例に含まれるのはコレステロールとコレステリル誘導体である）、ナノ粒子、ポリマー、リポソーム、ミセル、ＤＰＣ（例えばＷＯ２０００／０５３７２２、ＷＯ２００８／０２２３０９、ＷＯ２０１１／１０４１６９、およびＷＯ２０１２／０８３１８５、ＷＯ２０１３／０３２８２９、ＷＯ２０１３／１５８１４１参照；これらのそれぞれは、参照によって本明細書に組み込まれている）、または本分野で入手可能な他の送達系に化学的に接合させることもできる。

【０２８０】

医薬組成物

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本開示により、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤の１つ以上を含む、それからなる、または実質的にそれからなる医薬組成物が提供される。

【０２８２】

本明細書では、「医薬組成物」は、薬理学的に有効な量の活性な医薬成分（ＡＰＩ）を含み、場合により、医薬として許容可能な１つ以上の賦形剤を含む。医薬として許容可能な賦形剤（賦形剤）は、薬送達系の中に意図的に含まれている活性な医薬成分（ＡＰＩ、治療製品）以外の物質である。賦形剤は、意図する用量では治療効果を及ぼさないか、及ぼすことを意図していない。賦形剤の可能な機能は、ａ）製造中に薬送達系の処理を助けること、ｂ）ＡＰＩの安定性、生物学的使用能、または患者受容可能性を保護、支援、または増強すること、ｃ）製品の同定を助けること、および／またはｄ）保管中または使用中のＡＰＩの全体的な安全性、有効性、送達に関する他のあらゆる属性を増強することである。医薬として許容可能な賦形剤は、不活性物質であっても、不活性物質でなくてもよい。

【０２８３】

賦形剤の非限定的な例に含まれるのは、吸収増強剤、付着防止剤、消泡剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝剤、キャリアー、被覆剤、着色剤、送達増強剤、送達用ポリマー、デキストラン、デキストロース、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、流動促進剤、保湿剤、潤滑剤、油、ポリマー、保存剤、生理食塩水、塩、溶媒、糖、懸濁剤、持続放出マトリックス、甘味剤、増粘剤、ビヒクル、撥水剤、および湿潤剤である。

【０２８４】

本明細書に記載されている医薬組成物は、医薬組成物の中に一般に見いだされる他の追加成分を含有することができる。いくつかの実施形態では、追加成分は医薬として活性な材料である。医薬として活性な材料の非限定的な例に含まれるのは、かゆみ止め、収斂剤、局所麻酔剤、または抗炎症剤（例えば抗ヒスタミン、ジフェンヒドラミンなど）、小分子薬、抗体、抗体断片、アプタマー、および／またはワクチンである。

【０２８５】

医薬組成物は、保存剤、可溶剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着臭剤、浸透圧を変化させるための塩、バッファ、被覆剤、または抗酸化剤も含有することができる。医薬組成物は、治療上の利益があることが知られている他の薬剤も含有することができる。

【０２８６】

医薬組成物は、局所治療が望ましいか全身治療が望ましいかと、治療する領域に応じて多くのやり方で投与することができる。投与は本分野で一般に知られている任意のやり方で実現することができ、その非限定的な例に含まれるのは、局所（例えば経皮パッチによる）、肺（例えば粉末またはエアロゾルの吸入または送気による（その中には、吸入器、気管内、鼻腔内による場合が含まれる）、表皮、経皮、経口、または非経口である。非経

口投与の非限定的な例に含まれるのは、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内の注射または輸液；表皮下（例えば埋め込まれた装置を通じて）、頭蓋内、実質内、髄腔内、および脳室内の投与である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は皮下注射によって投与される。医薬組成物は、例えば錠剤、被覆錠剤、ドラジェ、硬質または軟質ゼラチンカプセル、溶液、乳剤、または懸濁液の形態で経口投与することができる。投与は、直腸で例えば座薬を用いて；局所または経皮的に例えば軟膏、クリーム、ゲル、または溶液を用いて；または、非経口で例えば注射溶液を用いて実施することもできる。

【０２８７】

注射で使用するのに適した医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液と、滅菌注射溶液または分散液を即時調製するための殺菌粉末が含まれる。静脈内投与に適したキャリアーには、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）ＥＬ（ＢＡＳＦ、パーシッパニー、ニュージャージー州）、またはリン酸塩緩衝化生理食塩水が含まれる。それは製造と保管の条件下で安定でなければならず、微生物（細菌と真菌など）の汚染作用から保護されていなければならない。キャリアーとして、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、およびこれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒体が可能である。適切な流動性は、例えばコーティング（レシチンなど）を使用することによって、分散液の場合には必要な粒子サイズを維持することによって、そして界面活性剤を使用することによって維持することができる。多くの場合、等張剤（例えば糖、ポリアルコール（マンニトールなど）、ソルビトール、および塩化ナトリウム）を組成物の中に含めることが好ましかろう。注射組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えばモノステアリン酸アルミニウムとゼラチン）を組成物の中に含めることによって実現できる。

【０２８８】

滅菌注射溶液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて上に列挙した成分の１つまたは組み合わせとともに適切な溶媒の中に組み込んだ後、濾過殺菌することによって調製できる。一般に、分散液は、活性な化合物を、基本的分散媒体と、上に列挙したもののうちの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射溶液を調製するための殺菌粉末の場合には、調製法は、活性成分と望むあらゆる追加成分の粉末を、それら成分の溶液を前もって殺菌濾過したものから生成させる真空乾燥と凍結乾燥を含む。

【０２８９】

関節内投与に適した製剤は、微結晶の形態にできる本明細書に記載の任意のリガンドの滅菌水性調製物の形態（例えば水性微結晶懸濁液の形態）にすることができる。関節内投与と目への投与の両方のために本明細書に記載の任意のリガンドを提供するのにリポソーム製剤または生物分解性ポリマー系を用いることもできる。

【０２９０】

活性化合物は、化合物が身体から迅速に排泄されないようにするキャリアーを用いて調製することができる（制御放出製剤などであり、その中にはインプラントとマイクロカプセル化された送達系が含まれる）。生物分解性、生体適合性ポリマー（エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸など）を使用することができる。このような製剤を調製する方法は当業者には明らかであろう。リポソーム懸濁液は、医薬として許容可能なキャリアーとして使用することもできる。これらは、例えばアメリカ合衆国特許第４，５２２，８１１号に記載されているように、当業者に知られている方法に従って調製することができる。

【０２９１】

医薬組成物は、医薬組成物の中に一般に見いだされる他の追加成分を含有することができる。そのような追加成分の非限定的な例に含まれるのは、かゆみ止め、収斂剤、局所麻酔剤、または抗炎症剤（例えば抗ヒスタミン、ジフェンヒドラミンなど）である。本明細書では、「薬理学的に有効な量」、「治療に有効な量」、または単純に「有効な量」は、

薬理学的結果、治療結果、または予防結果を生じさせる、薬理活性のある薬剤の量を意味する。

【０２９２】

ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含有する薬のほか、そのような薬を製造する方法も本発明の１つの目的であり、その方法は、ＲＮＡｉ剤を含有する１つ以上の送達ビヒクルと、望む場合には、治療上の利益があることが知られている１つ以上の他の物質とを、医薬として許容可能な形態にすることを含む。

【０２９３】

ＲＮＡｉ剤を含む記載されている送達ビヒクルと、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含む医薬組成物は、キット、容器、パック、またはディスペンサーの中にパッケージすることまたは含めることができる。ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルと、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含む医薬組成物は、プレフィルドシリンジまたはバイアルの中にパッケージすることができる。

【０２９４】

治療の方法と発現の阻害

【０２９５】

本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、そのＲＮＡｉ剤の投与からの利益があると考えられる疾患または障害を持つ対象（例えばヒトまたは他の哺乳類）の治療に用いることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、ｍＲＮＡおよび／または標的タンパク質の発現レベルの低下および／または阻害からの利益があると考えられる対象（例えばヒト）、例えば筋ジストロフィーに関係する症状を持つと診断されたか、その症状を患っている対象の治療に用いることができる。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤を含む１つ以上の送達ビヒクルを治療に有効な量で投与される。対象の治療は、治療的治療および／または予防的治療を含むことができる。対象として、ヒト、患者、またはヒト患者が可能である。対象として、成人、青年、子供、または幼児が可能である。本明細書に記載されている医薬組成物の投与はヒトまたは動物に対して可能性である。

【０２９７】

本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、標的遺伝子に関係する疾患または障害、または標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される疾患または障害を持つ対象における少なくとも１つの症状を治療するのに使用できる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、少なくとも部分的に標的ｍＲＮＡの減少からの利益があるか、少なくとも部分的に標的ｍＲＮＡの減少を媒介とすると考えられる疾患または障害を持つ対象の臨床症状の治療または管理に使用される。対象は、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクル、または本明細書に記載されている送達ビヒクルを含む組成物の１つ以上を治療に有効な量で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている方法は、本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含む組成物を、治療を受ける対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＲＮＡｉ剤を含む記載されている送達ビヒクルの任意の１つ以上を予防に有効な量で投与され、そのことによって少なくとも１つの症状が予防または阻害されることによりその対象が治療される。

【０２９８】

ある実施形態では、本開示により、標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される疾患、障害、状態、または病的状態を治療する方法が、それを必要とする対象に提供され、その方法は、本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルのいずれかをその患者に投与することを含む。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、送達ビヒクルを投与された対象における標的遺伝子の遺伝子

発現のレベルおよび／またはｍＲＮＡのレベルは、送達ビヒクルを投与される前の対象、または送達ビヒクルを投与されていない対象と比べて少なくとも約３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９％超低下する。対象における遺伝子発現のレベルおよび／またはｍＲＮＡのレベルは、その対象の１個の細胞、一群の細胞、および／または組織において低下する可能性がある。

【０３００】

いくつかの実施形態では、送達ビヒクルを投与された対象におけるタンパク質のレベルは、送達ビヒクルを投与される前の対象、または送達ビヒクルを投与されていない対象と比べて少なくとも約３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９％超低下する。対象におけるタンパク質のレベルは、その対象の１個の細胞、一群の細胞、組織、血液、および／または他の体液において低下する可能性がある。

【０３０１】

ｍＲＮＡのレベルとタンパク質のレベルの低下は、本分野で知られている任意の方法によって評価することができる。本明細書では、ｍＲＮＡのレベルおよび／またはタンパク質のレベルの低下または減少を、本明細書ではまとめて標的遺伝子の低下または減少、または標的遺伝子の発現の阻害または低下と呼ぶ。本明細書に示されている実施例は、遺伝子発現の阻害を評価するための既知の方法を説明している。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される疾患、障害、または症状の治療に使用するための医薬組成物の調製に用いることができる。いくつかの実施形態では、標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される前記疾患、障害、または症状は、筋ジストロフィーである。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、対象を治療する方法は、その対象の体重に依存する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、対象の体重１ｋｇ当たり約０．０５ｍｇ～約４０．０ｍｇの用量で投与することができる。他の実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、対象の体重１ｋｇ当たり約５ｍｇ～約２０ｍｇの用量で投与することができる。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、分割用量で投与することができる。これは、短い（例えば２４時間未満の）期間に対象に２回投与されることを意味する。いくつかの実施形態では、望む１日量の約半分が初回投与で投与され、残った望む１日量の約半分は、最初の投与の約４時間後に投与される。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、週に１回（すなわち毎週）投与することができる。他の実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルは、２週間ごとに（２週間に１回）投与することができる。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、ＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクル、またはＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含む組成物は、標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される疾患、障害、または症状の治療に使用することができる。いくつかの実施形態では、標的遺伝子の発現によって少なくとも一部が媒介される前記疾患、障害、または症状は、筋ジストロフィーである。

【０３０７】

細胞、組織、および非ヒト生物

【０３０８】

本明細書に記載されているＲＮＡｉ剤の少なくとも１つを含む細胞、組織、および非ヒト生物を考慮する。その細胞、組織、および非ヒト生物は、本分野で使用可能な任意の手

段によってＲＮＡｉ剤をその細胞、組織、または非ヒト生物に送達することによって作製される。いくつかの実施形態では、細胞は哺乳類細胞であり、その非限定的な例にヒト細胞が含まれる。

【０３０９】

上に提示した実施形態と項目を以下の非限定的な実施例でこれから説明する。

【０３１０】

実施例

【０３１１】

以下の実施例は非限定的であり、本明細書に開示されているいくつかの実施形態を説明することが想定されている。

【０３１２】

明示的に異なる記載がある場合を除き、所与の実施例および／または反応スキームの化合物に言及するのに用いられている数字は、その特定の実施例および／または反応スキームに言及するためだけに使用され、他のどの実施例および／または本明細書に開示されている反応スキームにも関係しない。例えば実施例４の中の「ＬＰ１－ｐの合成」の化合物１は、実施例４の中の「ＬＰ－５ｐの合成」の化合物１とは異なっており、それには言及していない。同様に、本明細書に開示されているある特定の化合物は、異なる実施例および／または反応スキームの中では異なる数字によって同定される可能性があることがわかるであろう。例えば実施例４の中の「ＬＰ２２３－ｐの合成」の化合物１２は、実施例４の中の「ＬＰ２２４－ｐの合成」の化合物３と同じである。

【０３１３】

【表２５】

表２４：実施例で用いられているいくつかの一般的な略号

名称	略号
トリエチルアミン	TEA、NEt_3
ジクロロメタン	DCM、CH_2Cl_2
酢酸エチル	EA、EtOAc
ヘキサン	Hex
メタノール	MeOH
アセトニトリル	ACN、MeCN
トリフルオロ酢酸	TFA
酢酸	AcOH
フルオレニルメチルオキシカルボニル	FMOC
t-ブチルオキシカルボニル	BOC
ジメチルホルムアミド	DMF
トルエン	PhMe、Tol.
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	EDC
トリイソプロピルシラン	TIS、TIPS
テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウム	TBTU
N,N-ジイソプロピルエチルアミン	DIPEA、DIEA、$i\text{-}Pr_2NEt$
ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム	HBTU
ヘキサフルオロリン酸1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウム	COMU
ヘキサフルオロリン酸1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシド,/	HATU
N-ヒドロキシスクシンイミド	NHS
ジベンゾシクロオクチン	DBCO
トリ(2-フリル)ホスフィン	TFP
テトラヒドロフラン	THF
塩酸	HCl
ヨウ化メチル	MeI、CH_3I
4-ジメチルアミノピリジン	DMAP
メタ-クロロペルオキシ安息香酸	mCPBA
二硫化炭素	CS_2
水酸化ナトリウム	NaOH
当量（単数形）、当量（複数形）	Eq、Equiv
無水	Anhyd
水性	Aq

【０３１４】

明示的に異なる記載がなされている場合を除き、本明細書の実施例における「ＥＤＣ」という用語の使用は、市場で入手できるＥＤＣ塩酸塩を意味すると理解されたい。

【０３１５】

実施例１　ＲＮＡｉ剤と組成物の合成。

【０３１６】

以下に、本明細書に示されている非限定的な実施例の中に記載されているあるＲＮＡｉ剤とその複合体を合成するための一般的な手続きを記述する。

【０３１７】

ＲＮＡｉ剤の合成。ＲＮＡｉ剤は、本分野で一般に知られている方法を用いて合成することができる。本明細書に示されている実施例に記載のＲＮＡｉ剤を合成するため、ＲＮＡｉ剤のセンス鎖とアンチセンス鎖を、オリゴヌクレオチド合成で使用される固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。スケールに応じ、ＭｅｒＭａｄｅ９６Ｅ（登録商標）（Ｂｉｏａｕｔｏｍａｔｉｏｎ）、ＭｅｒＭａｄｅ１２（登録商標）（Ｂｉｏａｕｔｏｍａｔｉｏｎ）、またはＯｌｉｇｏｐｉｌｏｔ １００（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用した。合成は、細孔が制御されたガラス（ＣＰＧ、５００オングストロームまたは６００オングストローム、Ｐｒｉｍｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、アストン、ペンシルヴェニア州、アメリカ合衆国から取得）またはポリスチレン（Ｋｉｎｏｖａｔｅ、オーシャンサイド、カリフォルニア州、アメリカ合衆国から取得）で作製された固体支持体上で実施した。すべてのＲＮＡと２′－修飾ＲＮＡホスホロアミダイトを、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（ミルウォーキー、ウィスコンシン州、アメリカ合衆国）、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ（ウィルミントン、マサチューセッツ州、アメリカ合衆国）、またはＨｏｎｇｅｎｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ（モリスヴィル、ノースカロライナ州、アメリカ合衆国）から購入した。具体的には以下の２′－Ｏ－メチルホスホロアミダイトを使用し、その中に含まれるのは、以下のもの、すなわち（５′－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{6}－（ベンゾイル－２′－Ｏ－メチル－アデノシン－３′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイト、５′－Ｏ－ジメトキシ－トリチル－Ｎ^{4}－（アセチル）－２′－Ｏ－メチル－シチジン－３′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－アミノ）ホスホロアミダイト、（５′－Ｏ－ジメトキシトリチル－Ｎ^{2}－（イソブチリル）－２′－Ｏ－メチル－グアノシン－３′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイト、および５′－Ｏ－ジメトキシトリチル－２′－Ｏ－メチル－ウリジン－３′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイトである。２′－デオキシ－２′－フルオロ－ホスホロアミダイトと２′－Ｏ－プロパルギルホスホロアミダイトは、２′－Ｏ－メチルホスホロアミダイトと同じ同じ保護基を持っていた。５′－ジメトキシトリチル－２′－Ｏ－メチル－イノシン－３′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ）ホスホロアミダイトはＧｌｅｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（ヴァージニア州）から購入した。反転脱塩基（３′－Ｏ－ジメトキシトリチル－２′－デオキシリボース－５′－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソ－プロピルアミノ）ホスホロアミダイトはＣｈｅｍＧｅｎｅｓから購入した。以下のＵＮＡホスホロアミダイトを使用し、その中に含まれるのは、以下のもの、すなわち５′－（４，４’－ジメトキシトリチル）－Ｎ６－（ベンゾイル）－２′，３′－セコ－アデノシン、２′－ベンゾイル－３′－［（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル）］－ホスホロアミダイト、５′－（４，４’－ジメトキシトリチル）－Ｎ－アセチル－２′，３′－セコ－シトシン、２′－ベンゾイル－３′－［（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ－ジイソ－プロピル）］－ホスホロアミダイト、５′－（４，４’－ジメトキシトリチル）－Ｎ－イソブチリル－２′，３′－セコ－グアノシン、２′－ベンゾイル－３′－［（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル）］－ホスホロアミダイト、および５′－（４，４’－ジメトキシ－トリチル）－２′，３′－セコ－ウリジン、２′－ベンゾイル－３′－［（２－シアノエチル）－（Ｎ，Ｎ－ジイソ－プロピル）］－ホスホロアミダイトであった。ホスホロチオエート結合を導入するため、１００ｍＭの３－フェニル１，２，４－ジチアゾリン－５－オン（ＰＯＳ、ＰｏｌｙＯｒｇ，Ｉｎｃ．、レミンスター、マサチューセッツ州、アメリカ合衆国から取得）を無水アセトニトリルに溶かした溶液、または２００ｍＭのキサンタンヒドリド（ＴＣＩ Ａｍｅｒｉｃａ、ポートランド、オレゴン州、アメリカ合衆国）をピリジンに溶かした溶液を使用した。

【０３１８】

（ＮＨ２－Ｃ６）反応基リンカーを導入するため、ＴＦＡ ａｍｉｎｏｌｉｎｋホスホロアミダイトも市場で購入した（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）。ＴＦＡ ａｍｉｎｏｌｉｎｋホスホロアミダイトを無水アセトニトリル（５０ｍＭ）に溶かし、分子篩（３オング

ストローム）を添加した。５－ベンジルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＢＴＴ、アセトニトリルの中に２５０ｍＭ）または５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＥＴＴ、アセトニトリルの中に２５０ｍＭ）をアクチベータ溶液として使用した。カップリング時間は１０分間（ＲＮＡ）、９０秒間（２’Ｏ－Ｍｅ）、および６０秒間（２’Ｆ）であった。トリアルキン含有ホスホロアミダイトを合成してそれぞれの（ＴｒｉＡｌｋ＃）リンカーを導入した。本明細書のある実施例に提示されているＲＮＡｉ剤に関係して使用されるときには、トリアルキン含有ホスホロアミダイトを無水ジクロロメタンまたは無水アセトニトリルに溶かす（５０ｍＭ）のに対し、他のあらゆるアミダイトは無水アセトニトリルに溶かし（５０ｍＭ）、分子篩（３オングストローム）を添加した。５－ベンジルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＢＴＴ、アセトニトリルの中に２５０ｍＭ）または５－エチルチオ－１Ｈ－テトラゾール（ＥＴＴ、アセトニトリルの中に２５０ｍＭ）をアクチベータ溶液として使用した。カップリング時間は１０分間（ＲＮＡ）、９０秒間（２’Ｏ－Ｍｅ）、および６０秒間（２’Ｆ）であった。

【０３１９】

いくつかのＲＮＡｉ剤については、リンカー（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６基または６－ＳＳ－６基など）をセンス鎖の３’末端に導入した。それぞれのリンカーを有するプレロード樹脂を市場で取得した。あるいはいくつかのセンス鎖については、ｄＴ樹脂を使用した後、それぞれのリンカーを標準的なホスホロアミダイト合成によって付加した。

【０３２０】

支持体に結合したオリゴマーの切断と脱保護。固相合成が完了した後、乾燥させた固体支持体を、４０重量（ｗｔ．）％のメチルアミンを含む水と２８％～３１％水酸化アンモニウム溶液（Ａｌｄｒｉｃｈ）（１：１体積溶液）で３０℃にて１．５時間処理した。この溶液を蒸発させ、固体残留物を水の中で再構成した（下記参照）。

【０３２１】

精製。粗オリゴマーを、ＴＳＫｇｅｌ（登録商標）ＳｕｐｅｒＱ－５ＰＷ　１３μｍカラム（Ｔｏｓｏｈ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから入手可能）とＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－８システムを用いた陰イオン交換ＨＰＬＣによって精製した。バッファＡは、２０ｍＭのトリス、５ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ９．０であり、２０％のアセトニトリルを含有しており、バッファＢはバッファＡと同じだが、１．５Ｍの塩化ナトリウムが添加されていた。２６０ｎｍでＵＶトレースを記録した。適切な画分をプールした後、１００ｍＭの炭酸水素アンモニウム、ｐＨ６．７と２０％のアセトニトリルまたは濾過された水からなるランニングバッファを用い、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ-２５　ｆｉｎｅをロードされたＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　ＸＫ　１６／４０カラムを使用してサイズ排除ＨＰＬＣを実施した。

【０３２２】

アニーリング。１×ＰＢＳ（リン酸塩緩衝化生理食塩水、１×、Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）、Ｃｅｌｌｇｒｏ（登録商標））の中で相補鎖を同モルのＲＮＡ溶液（センスとアンチセンス）と組み合わせることによって混合し、ＲＮＡｉ剤を形成した。いくつかのＲＮＡｉ剤を凍結乾燥させて－１５～－２５℃で保管した。二本鎖の濃度を、１×ＰＢＳの中で溶液の吸光度をＵＶ－Ｖｉｓ分光器で測定することによって求めた。その後、溶液の２６０ｎｍでの吸光度に変換因子と希釈因子を掛けて二本鎖の濃度を求めた。使用した変換因子は、０．０３７ｍｇ／（ｍＬ・ｃｍ）であるか、実験で求めた消散係数からの計算値のいずれかであった。

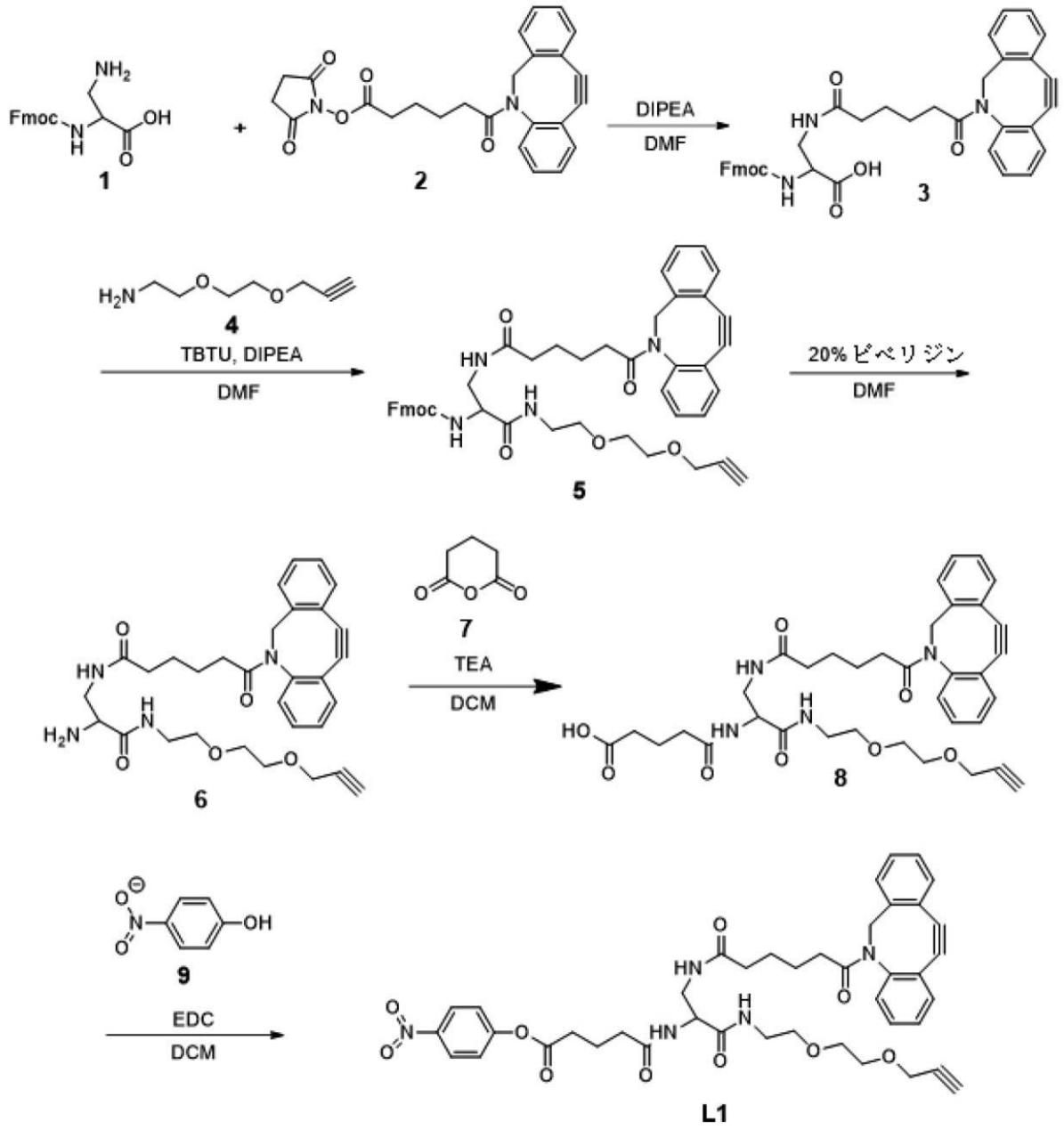
【０３２３】

実施例２ 連結基の合成

【０３２４】

Ｌ１の合成

【化１８８】



【０３２５】

化合物１（４２３ｍｇ）と化合物２（５１６ｍｇ）をＤＭＦの中でまとめて混合した後、ＤＩＰＥＡ（０．２６ｍｌ）を添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。生成物を順相カラムクロマトグラフィによって単離すると４５０ｍｇの化合物３が得られた。

【０３２６】

化合物３（４５０ｍｇ、１当量）と化合物４（０．１２ｍｌ、１．２当量）、ＴＢＴＵ（２４８ｍｇ、１．１当量）、およびＤＩＰＥＡ（０．１８３ｍｌ、１．５当量）をＤＭＦの中でまとめて混合した。この反応混合物を一晩撹拌した。生成物を順相カラムクロマトグラフィによって単離すると化合物５が得られた。

【０３２７】

化合物５を、２０％のピペリジンを含むＤＭＦで半時間処理した。生成物を順相カラムクロマトグラフィによって単離すると化合物６が得られた。

【０３２８】

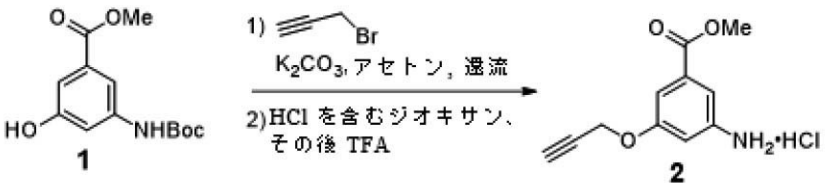
化合物６（９３ｍｇ、１当量）と７（２５．９ｍｇ、１．３当量）、ＴＥＡ（０．０４５ｍｌ、２当量）をまとめてＤＣＭの中で混合した。この反応混合物を一晩撹拌した。こ

の混合物に化合物９（５７ｍｇ）とＥＤＣ（７２ｍｇ）を添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。生成物を順相カラムクロマトグラフィによって単離すると化合物Ｌ１（１００ｍｇ）が得られた。

【０３２９】

Ｌ２の合成

【化１８９】



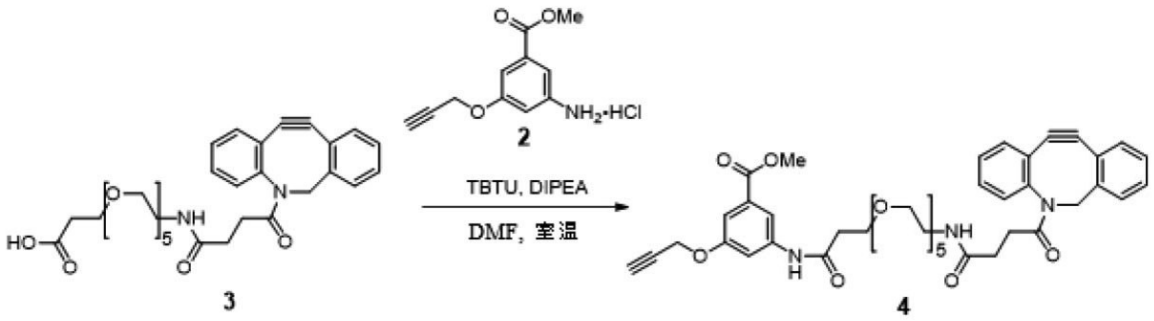
【０３３０】

化合物１（１．６９ｇ、６．３ｍｍｏｌ）と臭化プロパルギル（１．４９９ｇ、１．４ｍＬ、ｄ＝１．５７ｇ／ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ）をアセトン（５０ｍＬ）に溶かした溶液にK_2CO_3（３．４７７ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を還流させながら３時間（ｈｒｓ）撹拌した。出発材料が消費されると反応混合物を真空下で濃縮し、ＥＡ／ヘキサン／ＤＣＭ（それぞれ３０ｍＬ）に溶かし、濾過した。母液を濃縮し、残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＥｔＯＡｃ（０～５０％）を含むヘキサンの勾配を用いて溶出させた。生成物の収量：０．４３８ｇ（２３％）。$C_{16}H_{18}NO_5$に関する［Ｍ－Ｈ］計算値：３０４．１２、観測値：３０４．４６。

【０３３１】

上記の反応の生成物（４３８ｍｇ）を４ＭのＨＣｌを含むジオキサンに室温で５時間かけて溶かし、この反応混合物をＬＣ－ＭＳによってモニタすると、変換はわずか５０％であった。この混合物を遠心分離で沈降させた後、濾過した。その後２ｍＬのＴＦＡを固体に添加すると、ＬＣ－ＭＳによってモニタしたとき２時間後に出発材料が消費された。この混合物を真空下で濃縮した。化合物２の収量：３３３ｍｇ、固体、９６％。$C_{11}H_{12}NO_3$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：２０６．０８、観測値：２０６．２６。

【化１９０】

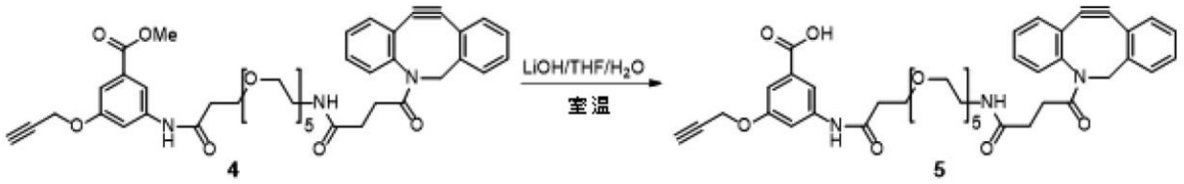


【０３３２】

ＴＢＴＵ（２２．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＤＢＣＯ－ＰＥＧ５－酸３（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２７ｍｇ、３６μＬ、ｄ＝０．７４２ｇ／ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．８ｍＬ）に溶かした溶液に２（１６．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。すべての出発材料が消費されたことをＬＣ－ＭＳによって確認した後、この反応混合物を２ｍＬの飽和$NaHCO_3$水溶液によってクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。１つにまとめた有機相をＨＣｌ（ａｑ）とブラインの順で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカカラムにロードし、精製する（ＭＰ

Ａ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間（ｍｉｎ）で０から３０％まで上昇）と、化合物４が得られた。収量：７６．５ｍｇ、９９％。$C_{43}H_{50}N_3O_{11}$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：７８４．３４、観測値：７８４．８３。

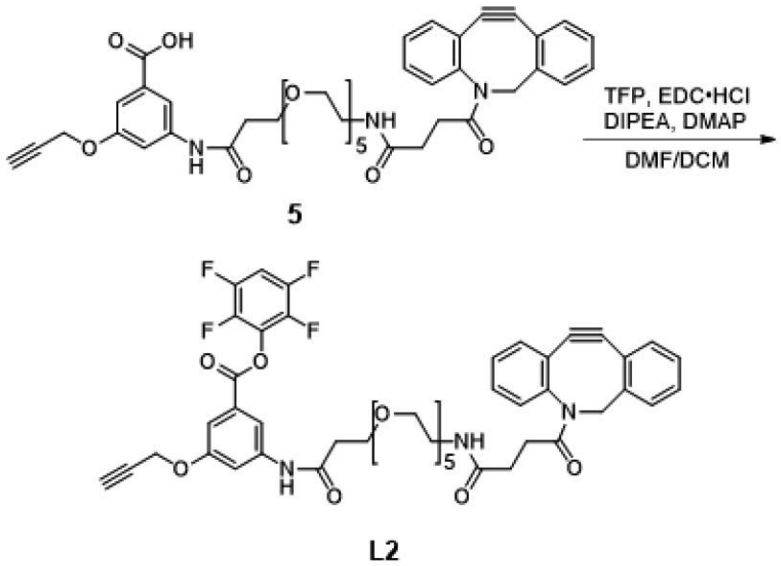
【化１９１】



【０３３３】

化合物４を０．３ｍＬのＴＨＦ／H_2O（２：１ｖ／ｖ）に溶かし、この反応混合物に５５．６ｍｇのＬｉＯＨを添加した。室温で一晩撹拌した後、この反応混合物をシリカゲルの短いパッドを通過させて濾過した。濾液を回収し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカカラムにロードし、精製する（ＭＰＡ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間で０から５０％まで上昇）と生成物が得られた。収量：４２．９ｍｇ。$C_{42}H_{48}N_3O_{11}$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：７７０．３３、観測値：７７０．９１。

【化１９２】



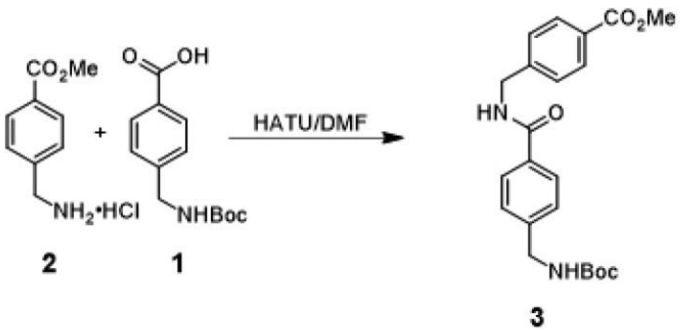
【０３３４】

５（４３ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、２，３，５，６－テトラフルオロフェノール（４６．５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１４４．５ｍｇ、０．１９ｍＬ、ｄ＝０．７４２ｇ／ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣ塩酸塩（５３．５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによってすべての出発材料が消費されたことを確認した後、この反応混合物を凍結乾燥によって濃縮し、シリカカラムにロードし、精製する（ＭＰＡ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間で０から３０％まで上昇）と、生成物Ｌ２が得られた。収量：１２ｍｇ、２３％。$C_{48}H_{48}F_4N_3O_{11}$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：９１８．３２、観測値：９１８．８９。

【０３３５】

Ｌ３の合成

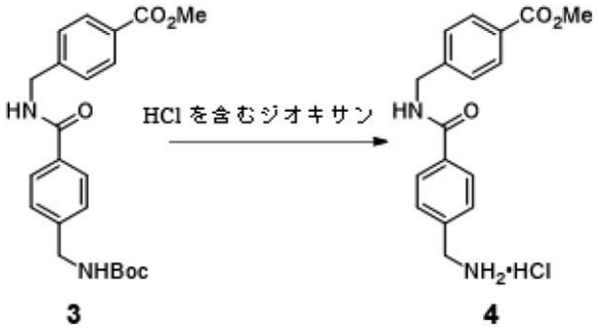
【化１９３】



【０３３６】

酸１（１．２４６１ｇ、４．９５９１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．２６１３ｇ、５．９５０９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２．３０３０ｇ、３．１ｍＬ、ｄ＝０．７４２ｇ／ｍＬ、１７．８５２７ｍｍｏｌ、３当量）をＤＭＦ（４ｍＬ）に溶かした溶液にアミン２（１ｇ、４．９５９１ｍｍｏｌ）／ＤＭＦ（１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによってすべての出発材料が消費されたことを確認した後、この反応混合物を凍結乾燥によって濃縮し、シリカカラムにロードし、精製する（ＭＰＡ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間で０から３０％まで上昇）と、化合物３が得られた。収量：１．３２６９ｇ、６７％。$C_{22}H_{27}N_2O_5$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：３９９．１９、観測値：３９９．３９。

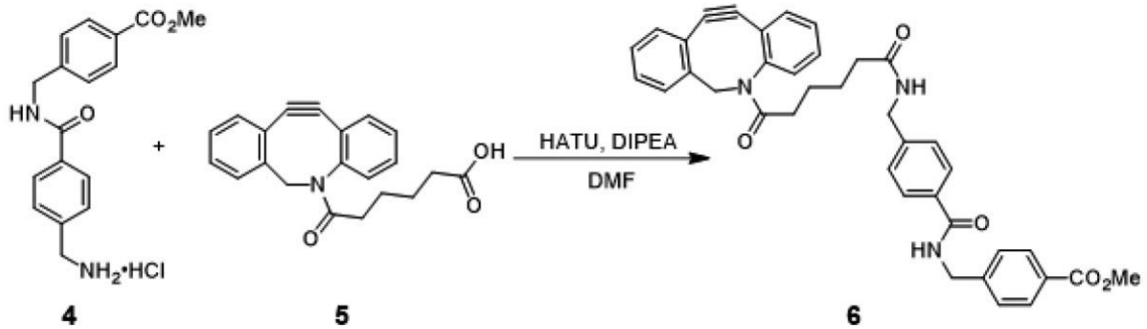
【化１９４】



【０３３７】

４ＭのＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液に化合物３（１．３２６９ｇ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、出発材料は完全に消費された。化合物４が、単なる濾過によって白色の固体として得られた。収量、６３０ｍｇ、６３％。$C_{17}H_{19}N_2O_3$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：２９９．１４、観測値：２９９．３４。

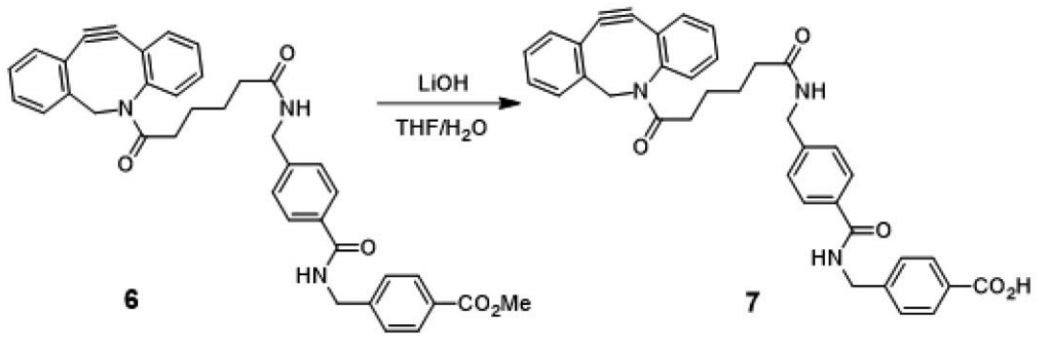
【化１９５】



【０３３８】

ＤＢＣＯ－酸５（０．１９９３ｇ、０．５９７９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．２７２６ｇ、０．７１７５ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（０．１８５１ｇ、０．２４９ｍＬ、ｄ＝０．７４２ｇ／ｍＬ、１．４３５ｍｍｏｌ、２当量）をＤＭＦ（０．３ｍＬ）に溶かした溶液に化合物４（０．２ｇ、０．５９７９ｍｍｏｌ）／ＤＭＦ（０．３ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによってすべての出発材料が消費されたことを確認した後、この反応混合物を凍結乾燥下で濃縮し、シリカカラムにロードし、精製する（ＭＰＡ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間で０から３０％まで上昇）と、化合物６が得られた。収量：０．３２９７ｇ、９０％。$C_{38}H_{36}N_3O_5$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：６１４．２６、観測値：６１４．５１。

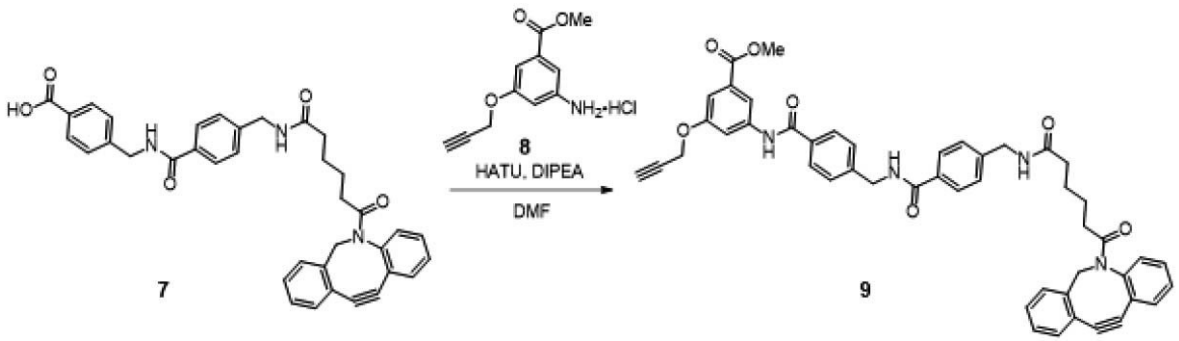
【化１９６】



【０３３９】

化合物６をＴＨＦ／水（４ｍＬ、１：１ｖ／ｖ）に溶かした溶液にＬｉＯＨ（０．０３８７ｇ、１．６１１７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。ＬＣ－ＭＳによってすべての出発材料が消費されたことを確認した後、ＨＣｌ（１．６ｍｍｏｌ、４Ｍ、０．４ｍＬ）を含むジオキサンを添加して塩基を中和した。この反応混合物を凍結乾燥によって濃縮し、シリカカラムにロードし、精製する（ＭＰＡ：ＤＣＭ、ＭＰＢ：１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、３０分間で０から５０％まで上昇）と、化合物７が得られた。収量：０．２５７５ｇ、８０％。$C_{37}H_{34}N_3O_5$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：６００．２５、観測値：６００．４６。

【化１９７】

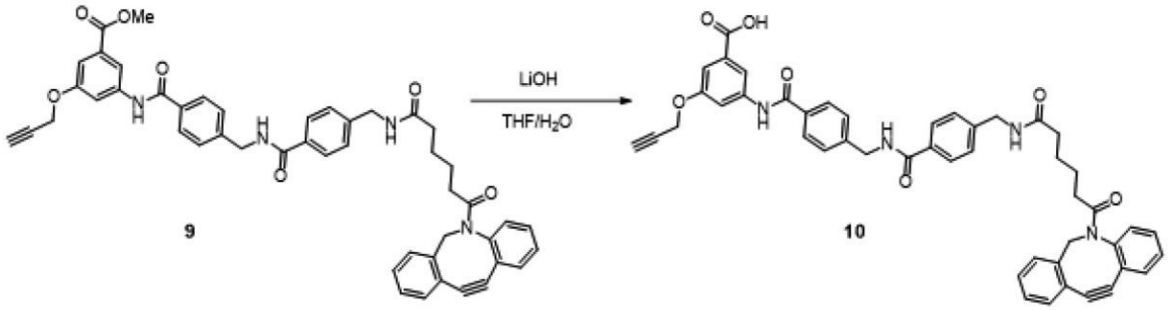


【０３４０】

酸７（０．１２４１ｇ、０．２０６９ｍｍｏｌ）、アミン８（０．０５ｇ、０．２０６９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（０．０９６１ｇ、０．１２９ｍＬ、０．７４４８ｍｍｏｌ、３当量、ｄ＝０．７４２ｇ／ｍＬ）をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶かした溶液にＨＡＴＵ（０．０９４３ｇ、０．２４８３ｍｍｏｌ）／ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。出発材料が消費されるとこの反応混合物を真空下で濃縮した。ＤＭＦを除去した後、粗生成物を５ｍＬのＤＣＭに溶かし、固定相としてシリカゲルを有するカラムにロードした（ＭＰＡ：ＤＣＭ；ＭＰＢ：２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ；

３０分間で０から１００％まで上昇）。化合物９の収量：０．１１０９ｇ、６８％。$C_{48}H_{43}N_4O_7$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：７８７．３１、観測値：７８７．４４。

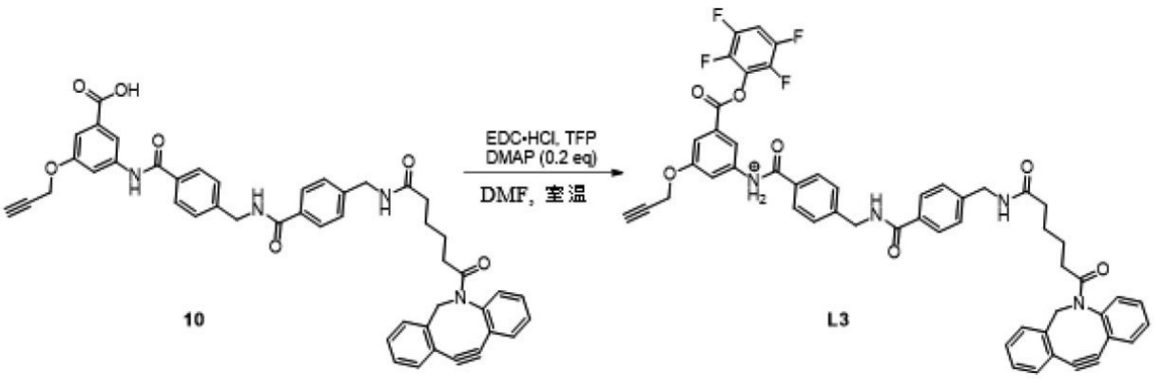
【化１９８】



【０３４１】

ＤＢＣＯ－エステル９をＴＨＦ／水（１ｍＬ、１：１ｖ／ｖ）に溶かした溶液にＬｉＯＨ（０．０１６９ｇ、０．７０４７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。出発材料が完全に消費されると残留物をＨＣｌ（ａｑ）によって中和し、真空下で濃縮した。ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製すると化合物１０が得られた。（ＭＰＡ：ＤＣＭ；ＭＰＢ：２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ；３０分間で０から１００％まで上昇）、収量：０．０３２１ｇ、固体、２９％。$C_{47}H_{41}N_4O_7$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：７７３．３０、観測値：７７３．４９。

【化１９９】



【０３４２】

酸１０（０．０３２１ｇ、０．０４１５ｍｍｏｌ）、ＴＦＰ（０．０１０３ｇ、１．５当量、０．０６２３ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（３ｍｇ、０．０２４９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（０．０２３９ｇ、０．１２４６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。出発材料が消費されるとこの反応混合物を真空下で濃縮した。ＤＭＦを除去した後、粗生成物を５ｍＬのＤＣＭに溶かし、固定相としてシリカゲルを有するカラムにロードした。（ＭＰＡ：ＤＣＭ；ＭＰＢ：２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ；３０分間で０から１００％まで上昇）。Ｌ３の収量：２０ｍｇ、油、５０％。$C_{53}H_{41}F_4N_4O_7$に関する［Ｍ＋Ｈ］の計算値：９２１．２９、観測値：９２１．８５。

【０３４３】

Ｌ４の合成

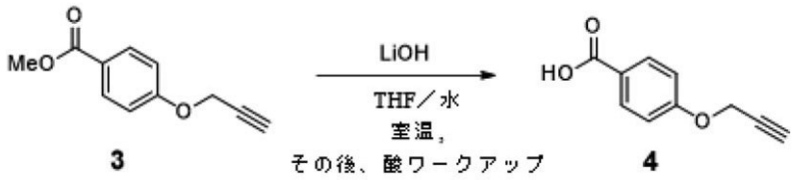
【化２００】



【０３４４】

化合物１（３．００ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にCs_2CO_3（７．７１ｇ）を室温で添加した。次いで化合物２（１．８５ｍＬ）をゆっくりと添加した。得られた反応混合物をN_2（ｇ）下で一晩撹拌した。その後、望む生成物にほぼ完全に変換されたことをＬＣ－ＭＳによって確認した。この反応混合物を$NaHCO_3$（１０ｍＬ）でクエンチした。生成物をＥｔＯＡｃ（５×１０ｍＬ）で抽出した後、水（３×８ｍＬ）とブライン（８ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ヘキサンからＥｔＯＡｃ（０～３０％）への勾配で精製すると、その中に生成物が１４％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１９１．０６ｍ／ｚ、観測値１９１．２３ｍ／ｚ。

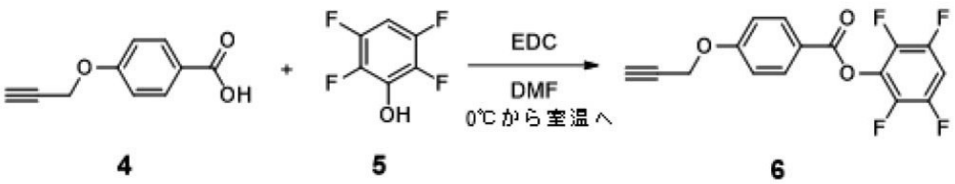
【化２０１】



【０３４５】

化合物３（２．８７ｇ）を１：１ＴＨＦ／水に溶かした溶液にＬｉＯＨ（１．０８ｇ）を室温で通常の雰囲気下にて添加した。化合物３の完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。残った出発材料をＥｔＯＡｃで抽出した後、水相を６ＮのＨＣｌで酸性化してｐＨを約３にした。化合物４が白色の固体として出現したため、真空濾過し、水で洗浄した。それは湿潤／粘着性であるため、この固体を平底フラスコに移すのに溶媒を必要とした；材料をＭｅＯＨとＤＣＭによって移した。この材料はいずれの溶媒にも組み合わせにも溶けにくいため、Na_2SO_4上で乾燥させることができなかった。化合物４を真空下で濃縮すると、白色でふわふわした結晶性の固体が得られ、それをさらに精製せずに使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１７７．０５ｍ／ｚ、観測値１７７．１９ｍ／ｚ。

【化２０２】



【０３４６】

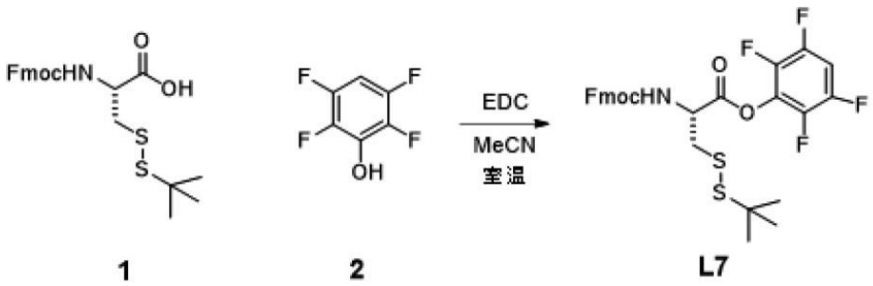
化合物４（１．００ｇ）と５（１．０４ｇ）をＤＭＦ（１０．０ｍＬ）にN_2（ｇ）下で溶かした溶液にＥＤＣ（１．２０ｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。一晩撹拌した後に生成物を観察できなかったため、この反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチした。得られた沈殿物が出発材料を含有することをＬＣ－ＭＳによって確認した後、真空濾過し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭの中に

再懸濁させることを試み、その後真空下で濃縮した。次いでこの混合物をＤＭＦに再び溶かし、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空濾過し、ＤＭＦでリンスした。ＥＤＣを、濾液（すなわち化合物４と５）を含むＤＭＦに再度添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を直接濃縮し、単離するためＭｅＯＨおよびＰｈＭｅと共沸させた。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。Ｌ４が０％Ｂで溶出し、白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３２５．０４ｍ／ｚ、観測値３２５．３５ｍ／ｚ。

【０３４７】

Ｌ７の合成

【化２０３】



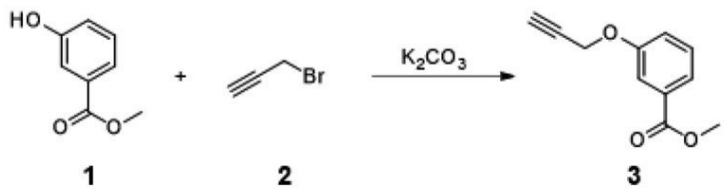
【０３４８】

化合物１（０．３００ｇ）と２（０．２３１ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＥＤＣ（０．１６０ｇ）を周囲条件下で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を２時間にわたって撹拌した。この反応混合物をその後濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりヘキサンからＥｔＯＡｃ（０～３０％）への勾配で精製すると、その中に生成物が１０％Ｂで溶出した。生成物含有画分を真空下で濃縮するとＬ７が白色の油性残留物として得られた。収量：０．３２９ｇ（８１．６％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５８０．１２ｍ／ｚ、観測値５８０．５６ｍ／ｚ。

【０３４９】

Ｌ８の合成

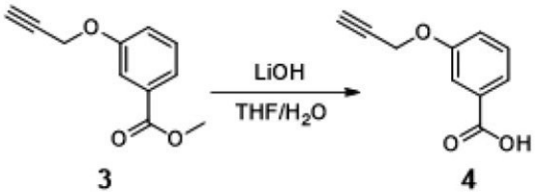
【化２０４】



【０３５０】

化合物１（５００ｍｇ、３．２８６ｍｍｏｌ、１．０当量）と炭酸カリウム（９０８ｍｇ、６．５７２ｍｍｏｌ、２．０当量）を無水アセトン（５ｍＬ）に溶かした溶液に化合物２（０．５４９ｍＬ、４．９２９ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を５０℃に３時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチした。水相を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、５～１０％の酢酸エチルを含むヘキサンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１９１．０６、観測値１９１．１９。

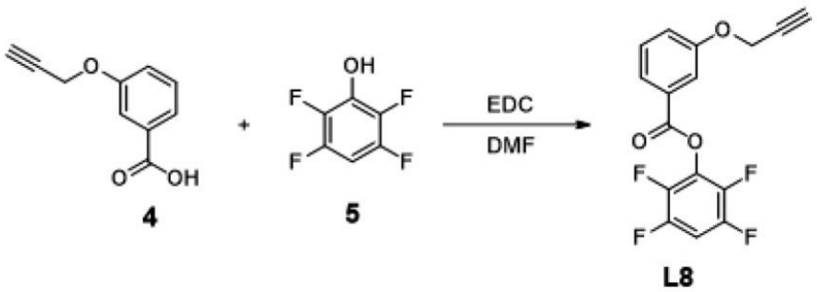
【化２０５】



【０３５１】

化合物３（５８４ｍｇ、３．０７０ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）に溶かした溶液に水酸化リチウム（２２０ｍｇ、９．２１１ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を４０℃に１時間維持した。この反応混合物をＨＣｌ溶液でクエンチし、ｐＨを３．０に調節した。水相を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１７７．１７、観測値１７７．３７。

【化２０６】



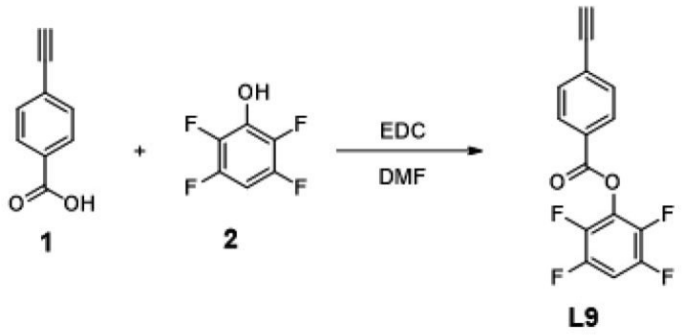
【０３５２】

化合物４（１８５ｍｇ、１．０５０ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（２１８ｍｇ、１．３１２ｍｍｏｌ、１．２５当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣＨＣｌ（２５１ｍｇ、１．３１２ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチした。水相を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物Ｌ８をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、５～１０％の酢酸エチルを含むヘキサンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３２５．０４、観測値３２５．２６。

【０３５３】

Ｌ９の合成

【化２０７】



【０３５４】

化合物１（２００ｍｇ、１．３６８ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（２８４ｍｇ、

１．７１０ｍｍｏｌ、１．２５当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣＨＣｌ（３２７ｍｇ、１．７１０ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチした。水相を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物Ｌ９をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、５～１０％酢酸エチルを含むヘキサンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２９５．０３、観測値２９４．６９。

【０３５５】

Ｌ１０の合成

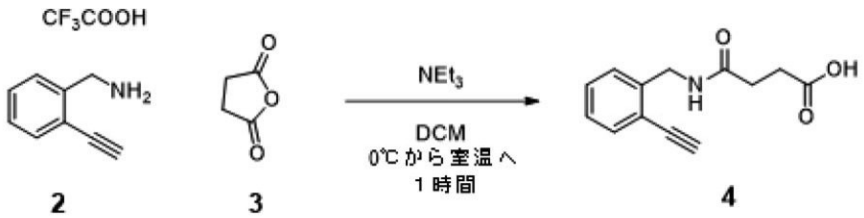
【化２０８】



【０３５６】

化合物１（０．２００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液にＴＦＡ（１．９９ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅと共沸させ、真空下で濃縮すると、２が茶色の油として得られた。収量：０．３０９ｇ（１４６％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３２．０７ｍ／ｚ、観測値１３２．１０ｍ／ｚ。

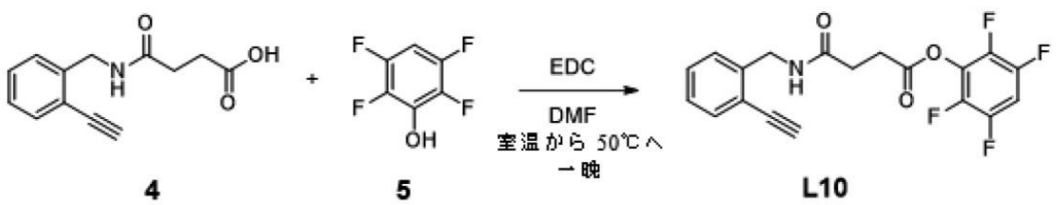
【化２０９】



【０３５７】

化合物２（０．２１２ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液に３（０．０８６５ｇ）を０℃で添加した。この混合物を１．５時間撹拌した後、室温まで温めて撹拌した。０．５時間後にNEt_3を添加すると、０．５時間以内に完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認された。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～２５％Ｂ）への勾配で精製した。生成物が９％Ｂで溶出した。濃縮すると４が紫色の固体として得られた。収量：０．１７１ｇ（８５．５％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２３２．０９ｍ／ｚ、観測値２３２．２８ｍ／ｚ。

【化２１０】



【０３５８】

化合物４（０．０４００ｇ）と５（０．０３１６ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＥＤＣ（０．０３９８ｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を１時間撹拌した。１時間後、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察された。この反応混合物を$NaHCO_3$（１５ｍＬ）でクエンチした。生成物をＥｔＯＡｃ（３×８ｍＬ）で抽出し、水（３×８ｍＬ）で洗浄した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（０～２５％Ｂ）への勾配で精製しした。生成物が６％Ｂで溶出し、Ｌ１０が白色の固体として得られた。収量：０．０２５５ｇ（３８．９％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３８０．０８ｍ／ｚ、観測値３８０．３５ｍ／ｚ。

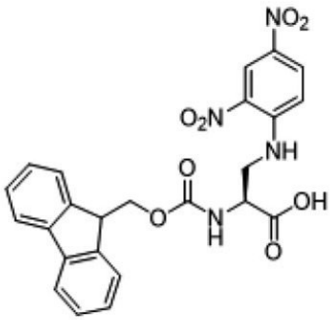
【０３５９】

実施例３　ターゲティングリガンドの合成

【０３６０】

この実施例のペプチドは、標準的なペプチド合成を使用して合成した。ＣｈｅｍＭａｔｒｉｘ（登録商標）Ｒｉｎｋアミド樹脂を焼結ポリプロピレン製注射器の中に入れ、使用前にＤＣＭの中で３０分間かき混ぜた。以下の標準的な固相ペプチド合成条件を使用した。Ｆｍｏｃ脱保護は、樹脂１ミリモル当たり４０ｍｌのピペリジン：ＤＭＦ溶液（２０：８０ｖ／ｖ）に２０分間浸すことによって実施した。アミドカップリングは、樹脂を、４モル当量のＦｍｏｃ－アミノ酸、４モル当量のＨＢＴＵ、および１０モル当量のジイソプロピルエチルアミンを含むＤＭＦに、ＤＭＦの中でＦｍｏｃ－アミノ酸を０．１Ｍの濃度にして４０分間浸すことによって実施した。Ｆｍｏｃ－Ｄａｐ（ＤＮＰ）－ＯＨを用いてＤＮＰ発色団を樹脂に付着させ、ペプチドを合成してＤａｐのα－アミンから離した。樹脂からの切断をＴＦ溶液の中で２時間実施した。圧縮空気によって溶媒を元の体積の１０％に減らし、Et_2Oを用いて沈殿させた。ＴＦＡによる微小切断と分析ＨＰＬＣ－ＭＳにより、生成物が何であるかを確認した。次いで分取スケールＳｈｉｍａｄｚｕ　ＨＰＬＣでＳｕｐｅｌｃｏ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（登録商標）ＢＩＯ　ｗｉｄｅ　ｐｏｒｅ　Ｃ１８カラム（２５ｃｍ×２１ｍｍ、１０ｕｍの粒子、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手可能）を用いてペプチドを精製して９５％超の純度にし、線形勾配を用いて約１ｍｌ／分で溶出させた。純度は、Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１３０　Ｃ１８カラム（２５０ｍｍ×６．６ｍｍ、５μｍの粒子）を備えた分析用Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＨＰＬＣ　を用い、１０～９０％のＢ溶媒を５０分間用いて評価した。Ａ溶媒はH_2O：F_3CCO_2H　１００：０．１ｖ／ｖであり、Ｂ溶媒はCH_3CN：F_3CCO_2H　１００：０．１ｖ／ｖであった。

【化２１１】

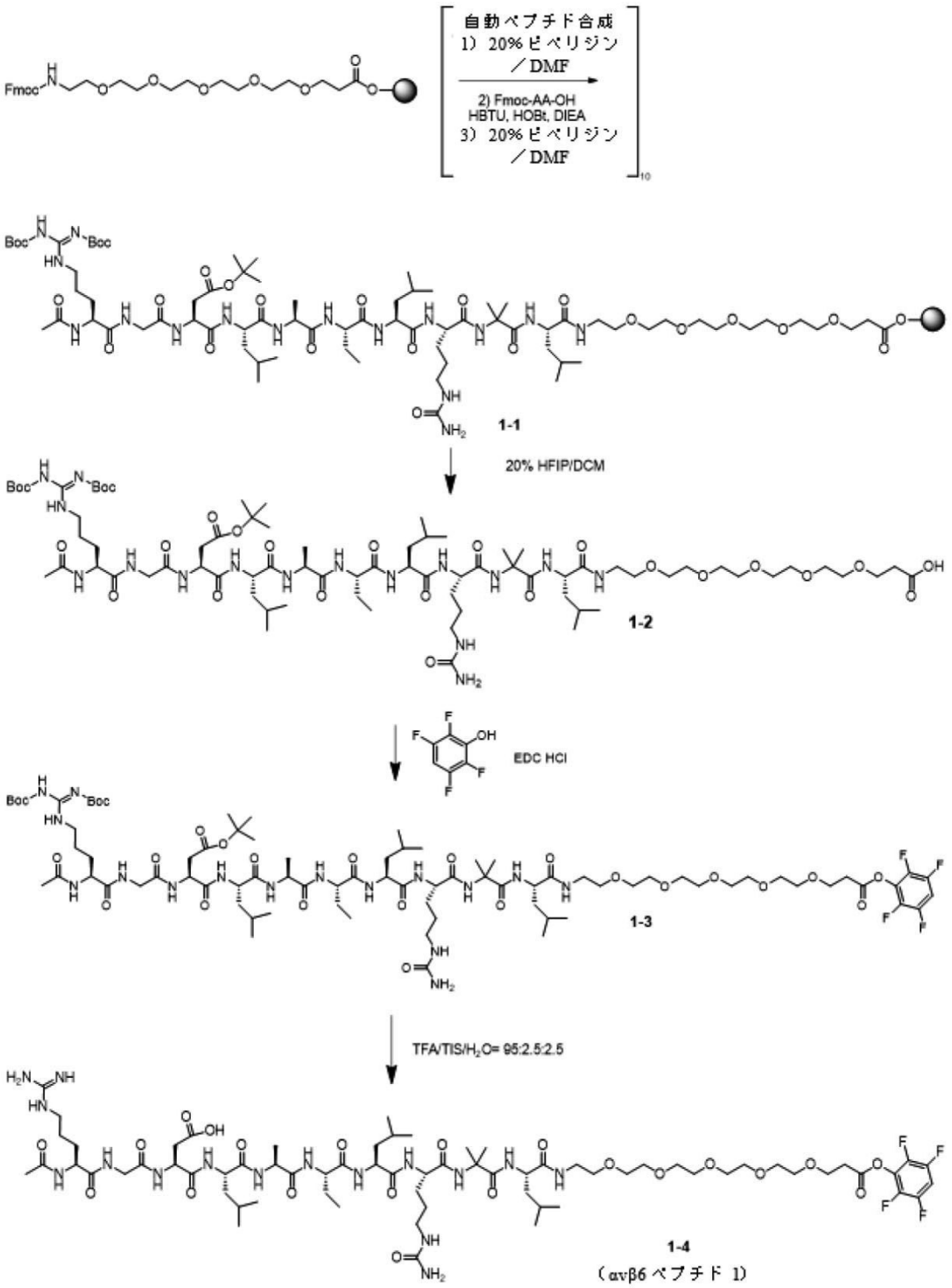


Fmoc-Dap(DNP)-OH

【０３６１】

αｖβ６ペプチド１の合成

【化２１２】



【０３６２】

上記のようにして４．１ミリモルのスケールでＦｍｏｃ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$－Ｈをあらかじめロードされた２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂（０．７９ｍｍｏｌ／ｇ）をＣＳ　Ｂｉｏペプチド合成装置で用いて一般的なＦｍｏｃペプチド化学を使用して得たＡｒｇ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｂｕ－Ｌｅｕ－Ｃｉｔ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$－２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂１－１の修飾により、αｖβ６ペプチド１を調製した。ペプチド１－２を樹脂から切断した後にテトラフルオロフェニルエステル１－３に変換し、この粗生成物を精製せずに次の工程で使用した。

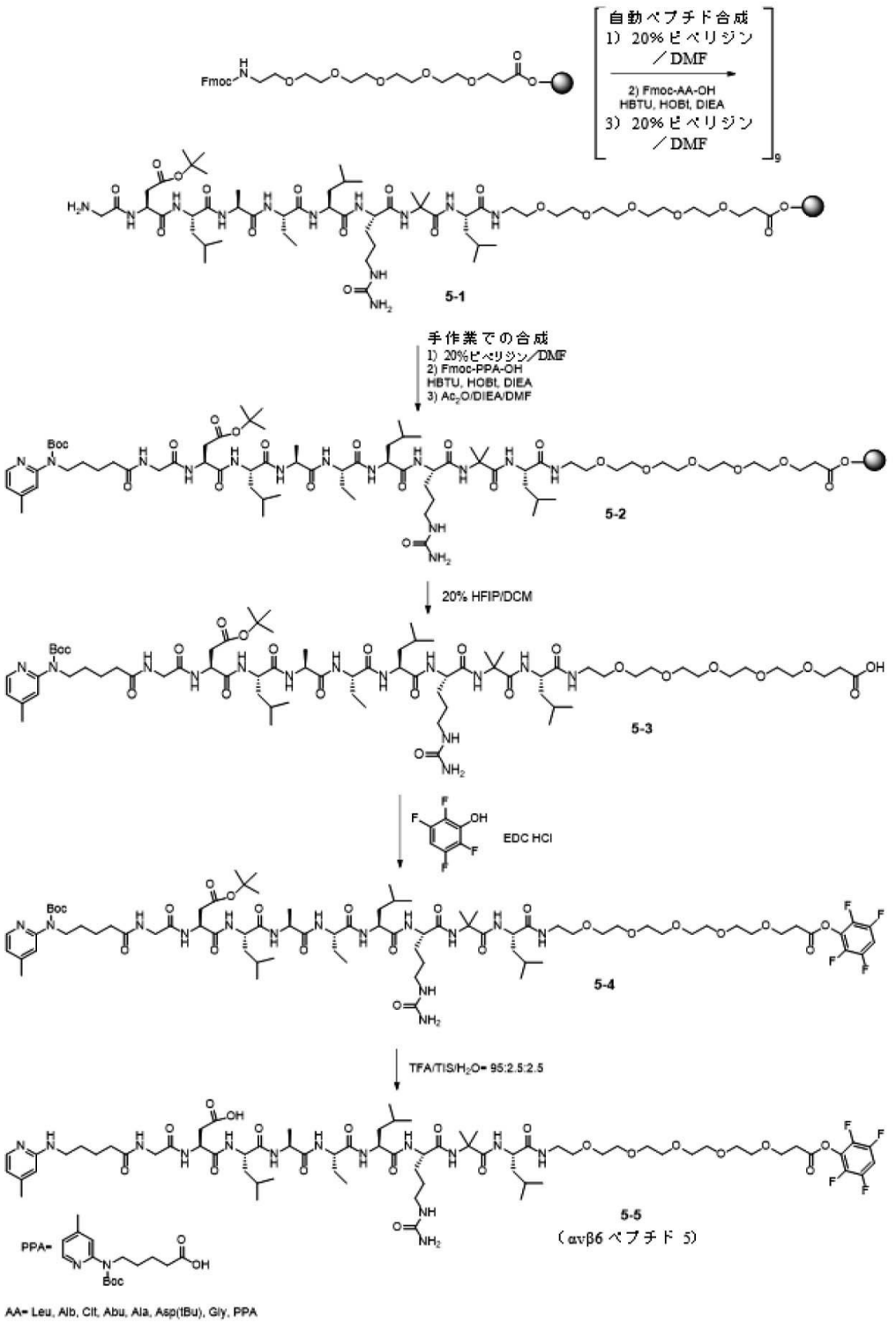
【０３６３】

最終的な脱保護は、粗ペプチド１－３を脱保護カクテルＴＦＡ／ＴＩＳ／H_2O＝９０：５：５（８０ｍＬ）で１．５時間処理することによって実施した。この反応混合物を一滴ずつメチルｔ－ブチルエーテル（７００ｍＬ）に添加し、得られた沈殿物を遠心分離によって回収した。ペレットを追加のメチルｔ－ブチルエーテル（５００ｍＬ）で洗浄した。残留物を逆相（ＲＰ）－ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ、１０ミクロン、６０ｍＬ／分、０．１％のＴＦＡを含有する水の中の３０～４５％ＡＣＮの勾配、１回の操作につき粗生成物が約１グラム）によって精製すると、４．２５ｇの純粋なペプチド１－４（αｖβ６ペプチド１）が得られた。

【０３６４】

αｖβ６ペプチド５の合成

【化２１３】



【０３６５】

０．２ミリモルのスケールでＦｍｏｃ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$Ｈをあらかじめロードされた２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂（０．８５ｍｍｏｌ／ｇ）をＳｙｍｐｈｏｎｙペプチド合成装置で用いて一般的なＦｍｏｃペプチド化学を使用して得たＨ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｂｕ－Ｌｅｕ－Ｃｉｔ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$－２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂５－１の修飾により、αｖβ６ペプチド５を調製した。カップリング工程は、樹脂を３当量のＦｍｏｃ－ＡＡ－ＯＨ、３当量のＨＢＴＵ、および６当量のＤＩＥＡで２時間処理することによって実施した。脱保護工程において、樹脂を２０％のピペリジンを含むＤＭＦで５分間と２０分間の順番で処理した。自動合成が終わると、手作業での修

飾のためペプチド－樹脂５－１をＳｙｍｐｈｏｎｙ反応容器からＳＰＰＳ容器に移し、ＤＭＦ（６ｍＬ－１分間×４回）で洗浄し、工程１、スキーム２に関して上に説明した標準的なカップリング手続きを使用して５－（Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ）－５－（４－メチルピリド－２－イル）ペンタン酸とカップルさせた。

【０３６６】

得られたペプチド－樹脂５－２を３部の切断溶液（２０％のヘキサフルオロイソプロパノール（ＨＦＩＰ）を含むＤＣＭ、６ｍｌ）で３回、１５分間にわたって処理した。切断された保護されたペプチド５－３の溶液を２０ｍｌのトルエンで希釈し、真空下で濃縮して乾燥させた。得られたＨＦＩＰを生成物からのトルエンの追加蒸発によって除去し、生成物を真空下で２時間乾燥させた。

【０３６７】

１部の粗ペプチド５－３（１３３ｍｇ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶かし、０℃まで冷やした。テトラフルオロフェノール（２２ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）とＥＤＣ塩酸塩（２６ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）を添加し、冷浴を除去し、この反応混合物を室温で２時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮して乾燥させ、粗ペプチドをＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、２５分間）を用いて精製すると、７４ｍｇの純粋なペプチド５－４が得られた。

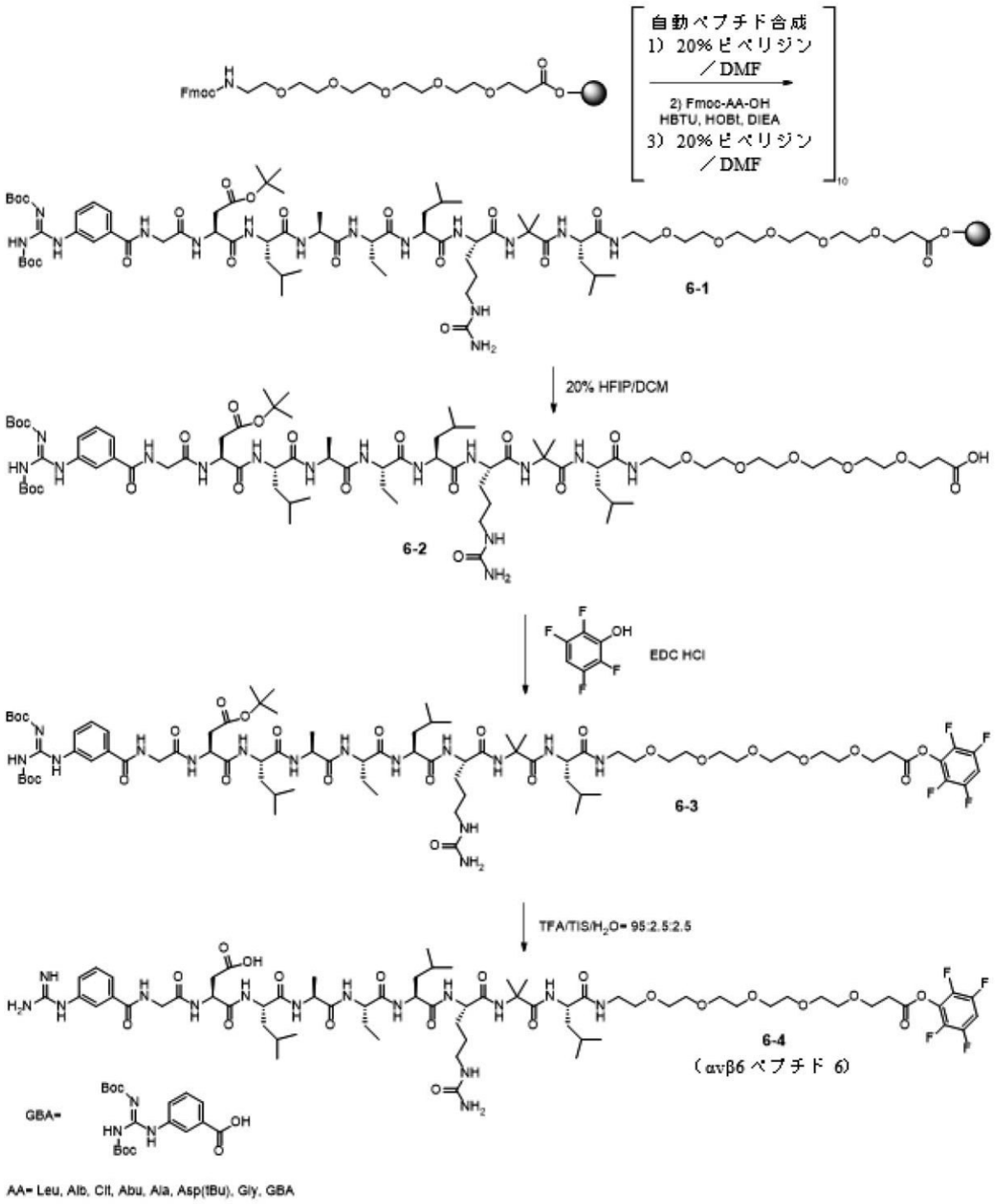
【０３６８】

最終的な脱保護は、精製されたペプチド５－４を脱保護カクテルＴＦＡ／ＴＩＳ／H_2O＝９５：２．５：２．５（４ｍＬ）で１．５時間処理することによって実施した。この反応混合物を真空下で濃縮して乾燥させた。残留トルエンは、トルエンとの共蒸発によって除去した。粗ペプチド５－５（αｖβ６ペプチド５）をＨＰＬＣによって精製した。そのとき使用したのは、カラム：Ｓｙｎｃｒｏｎｉｓ（商標）ａＱ ２５０ ｘ ２０（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、ＡＣＮ（ＴＦＡ ０．１％）を含むH_2O（ＴＦＡ ０．１％）２０～３０％、２５分間と、条件：ＡＣＮ（ＴＦＡ０．１％）を含むH_2O（ＴＦＡ ０．１％）３５～６０％、２５分間であった。収量５５ｍｇ。分子量（ＭＷ）の計算値１５５６．８１、１／２Ｍ＝７７８．４０。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１５５７．５２［Ｍ＋１］$^{+}$；７８０．３９［Ｍ＋２］$^{2+}$。

【０３６９】

αｖβ６ペプチドの合成

【化２１４】



【０３７０】

上記のようにして０．２ミリモルのスケールでＦｍｏｃ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$－Ｈをあらかじめロードされた２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂（０．８５ｍｍｏｌ／ｇ）をＣＳ　Ｂｉｏペプチド合成装置で用いて一般的なＦｍｏｃペプチド化学を使用して得たＧＢＡ－Ｇｌｙ－Ａｓｐ（ｔＢｕ）－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ａｂｕ－Ｌｅｕ－Ｃｉｔ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｐｅｇ$_5$－ＣＯ$_2$－２－Ｃｌ－Ｔｒｔ樹脂６－１の修飾により、αｖβ６ペプチド６を調製した。ペプチド６－２を樹脂から切断した後にテトラフルオロフェニルエステル６－３に変換し、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配１５～１００％、２５分間）を用いて精製し、１６０ｍｇの純粋なペプチド６－３を得た。最終的な脱保護は、粗ペプチド６－３を脱保護カクテルＴＦＡ／ＴＩＳ／Ｈ$_2$Ｏ＝９０：５：５（８０ｍＬ）で１．５時間処理することによって実施した。この反応混合物を

一滴ずつメチルｔ－ブチルエーテル（７００ｍＬ）に添加し、得られた沈殿物を遠心分離によって回収した。ペレットを追加のメチルｔ－ブチルエーテル（５００ｍＬ）で洗浄した。残留物をＨＰＬＣ精製によって精製した。そのとき使用した条件は、ＡＣＮ（ＴＦＡ０．１％）を含むH_2O（ＴＦＡ　０．１％）２７～５７％、２５分間である。収量９４ｍｇ。計算値ＭＷ　１５２７．７６、１／２Ｍ＝７６３．８８。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１５２９．４８［Ｍ＋１］$^{+}$；７６５．３９［Ｍ＋２］$^{2+}$。

【０３７１】

実施例４　ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の合成

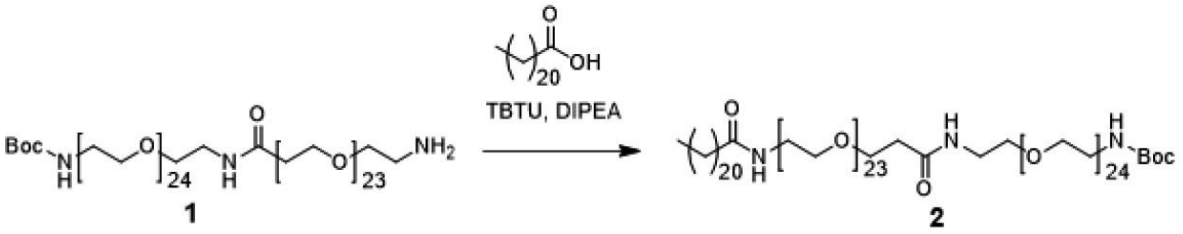
【０３７２】

表１のＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のいくつかは、表１に示されているように市場の供給者から購入した。以下の手続きを使用して残りのＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を調製した。

【０３７３】

ビス（ＰＥＧ４７＋Ｃ２２）の合成

【化２１５】



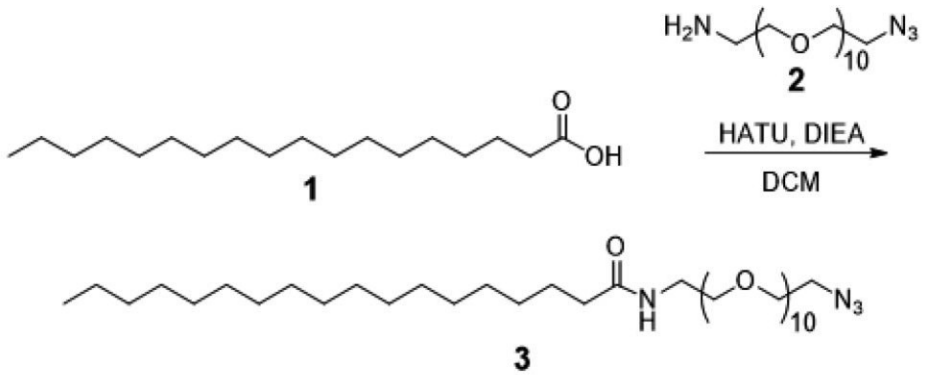
【０３７４】

固体ＴＢＴＵ（１．６８ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を、ベヘン酸（１．４８６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ－アミン１（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、１０ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２．２７ｍＬ、１３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。この反応混合物を超音波処理して固体を溶かし、室温で１６時間撹拌した。水（３ｍＬ）を添加し、溶媒を真空下で濃縮した。得られた残留物をクロロホルム（３００ｍＬ）に溶かし、$NaHCO_3$（２×７５ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。生成物２を乾燥させ（Na_2SO_4）、真空下で濃縮し、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、２５分間）を用いて精製した。収量１０ｇ（８８％）。計算値ＭＷ　２６２３．７２、（Ｍ＋２×１８）／２＝１３２９．８６、（Ｍ＋３Ｈ）／３＝８７５．５７　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３３０．５８［Ｍ＋２NH_4］$^{2+}$、８７５．９３［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$.

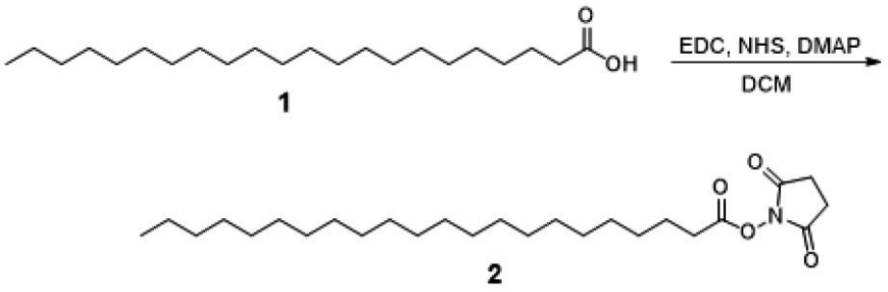
【０３７５】

Ｃ１８の合成

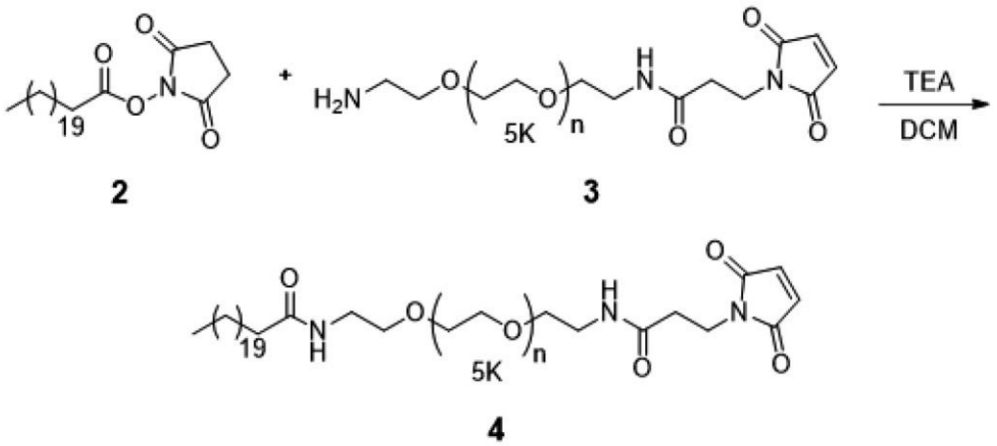
【化２１６】



【０３７６】
化合物１（Ｓｉｇｍａ　Ｓ４７５１）（０．１２５ｇ）をＤＣＭ（２．０ｍＬ）に溶かした。次いでＨＡＴＵ（０．２４９ｇ）とＤＩＥＡ（０．２６３ｍＬ）をその混合物に添加した。この反応混合物を１５分間撹拌し、０．２６５ｇの化合物２（ＢｒｏａｄＰｈａｒｍ（登録商標）ＢＰ－２２２２６）を添加した。この反応混合物を１時間撹拌した。
【０３７７】
次いでこの反応混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×７ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。有機相を２ｍＬのＤＣＭの中に取り込み、カラム（２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ：ＤＣＭの中のＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）、ＲｅｄｉＳｅｐｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム；３０分間で０～４０％移動相Ｂで精製した。生成物を含有する画分を回収し、真空下で濃縮すると、化合物３が得られた。収量２２３ｍｇ（５６％）。
【０３７８】
Ｃ２２－ＰＥＧ５Ｋ－Ｍａｌの合成
【化２１７】



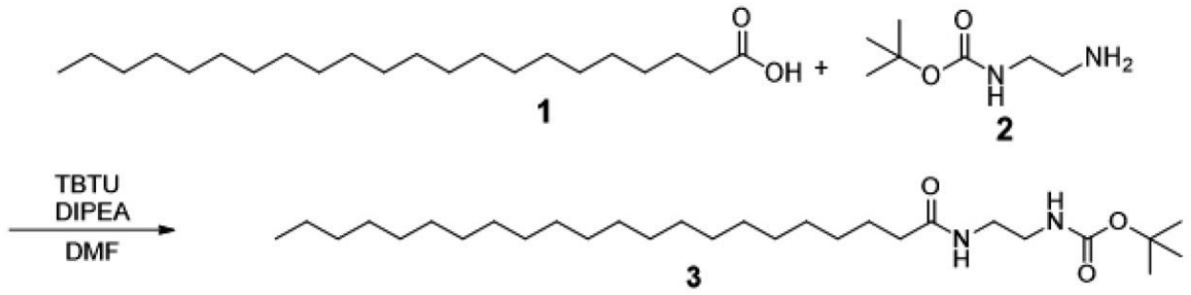
【０３７９】
化合物１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標）２１６９４１）（０．３００ｇ）を４．５ｍＬのＤＣＭに溶かした。次いでＥＤＣ（Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　０２４８１０）（０．２１１ｇ）をその溶液に添加した。次いでＮＨＳ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標）１３０６７２）（０．２０３ｇ）をその溶液に添加した。最後にＤＭＡＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標）１０７７００）（０．０２１５ｇ）を添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。この溶液を４０ｍＬのＤＣＭで希釈し、酸性H_2O（３×７ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。濃縮された生成物を乾燥させ、（移動相Ａ：移動相Ｂ）Ｈｅｘ：２５分間でＥｔＯＡｃ　０→５０％の中の１２　Ｇ　Ｒｅｄｉ－Ｓｅｐ　ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム（３ｍＬのシリカ）にロードした。生成物２を含有する画分を回収して濃縮した。収量２８３ｇ（７３％）。
【化２１８】



【０３８０】
化合物３（Ｃｒｅａｔｉｖｅ　ＰＥＧＷｏｒｋｓ　ＰＨＢ－９４２）（０．１００ｇ）を２ｍＬのＤＣＭに溶かした。次いで化合物２（０．０４３８ｇ）を添加した。次いで０．０４２ｍＬのＴＥＡをこの混合物に添加した。この反応混合物を２時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮した。次いで濾液を１ｍＬのＤＣＭの中に取り込み、２０分間で２０％のＭｅＯＨ　０→１００％を含むＤＣＭ：ＤＣＭの中の４　Ｇ　Ｒｅｄｉ－Ｓｅｐ　ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラムにロードした。生成物４を含有する画分を回収し、ロータリー・エバポレータで濃縮した。収量４１ｍｇ（３８％）。

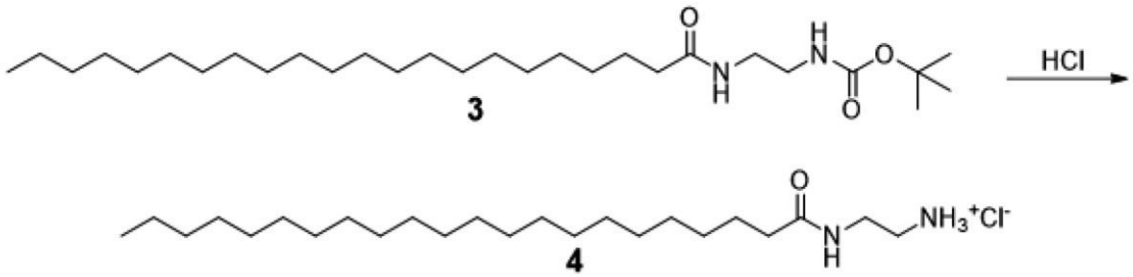
【０３８１】
ＰＥＧ４８＋Ｃ２２の合成

【化２１９】



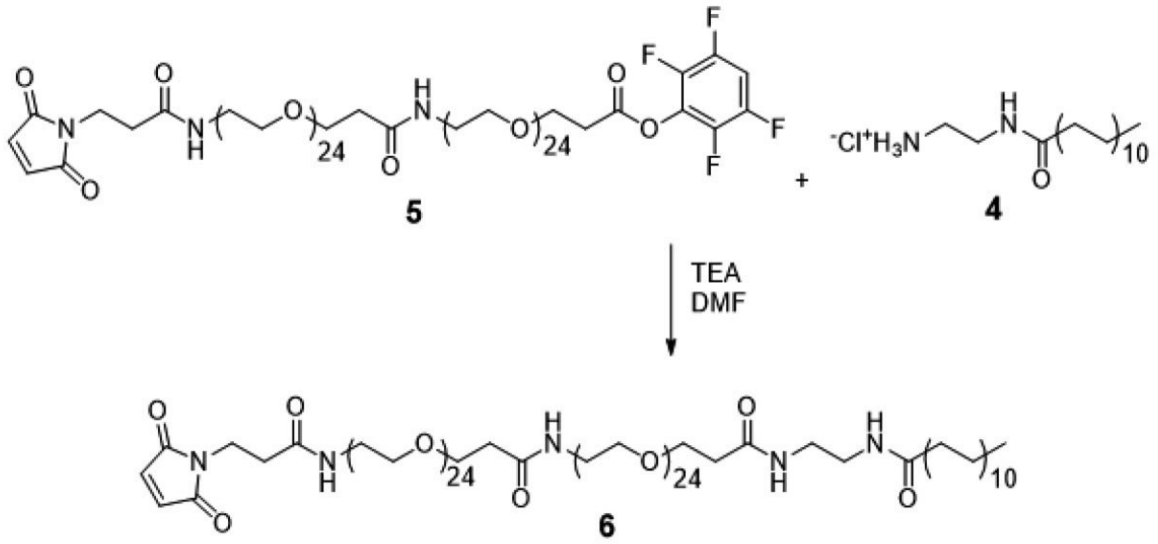
【０３８２】
化合物１（３５０ｍｇ、１．０２７ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（１８１ｍｇ、１．１３０ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびＤＩＰＥＡ（０．５３７ｍＬ、３．０８２ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（３９６ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、４～５％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４８３．４４、観測値４８３．６７。

【化２２０】



【０３８３】
化合物３（２９０ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．７５１ｍＬ、３．００３ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３８３．３９、観測値３８３．５７。

【化２２１】



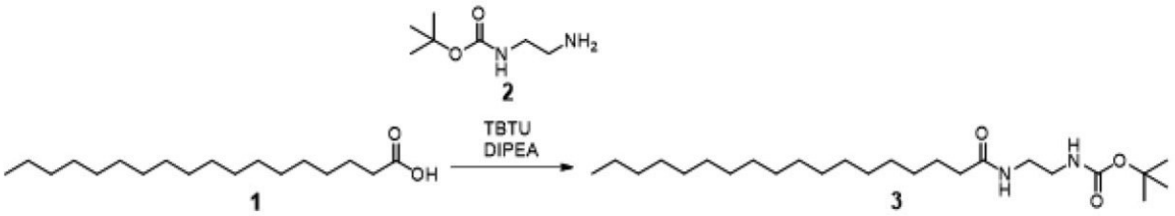
【０３８４】

化合物５（８３ｍｇ、０．０３２２ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（１３．５ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１４ｍＬ、０．０９６７ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１５％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６９８．１８、観測値６９８．４９、計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　９３０．５８、観測値９３０．６１。

【０３８５】

ＰＥＧ４８＋Ｃ１８の合成

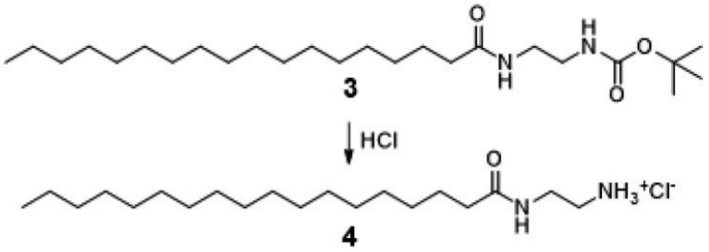
【化２２２】



【０３８６】

化合物１（１４３７ｍｇ、５．０５１ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（８９０ｍｇ、５．５５６ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびＤＩＰＥＡ（２．６３９ｍＬ、１５．１５４ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１９４６ｍｇ、６．０６１ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、４～５％メタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４２７．３８、観測値４２７．７４。

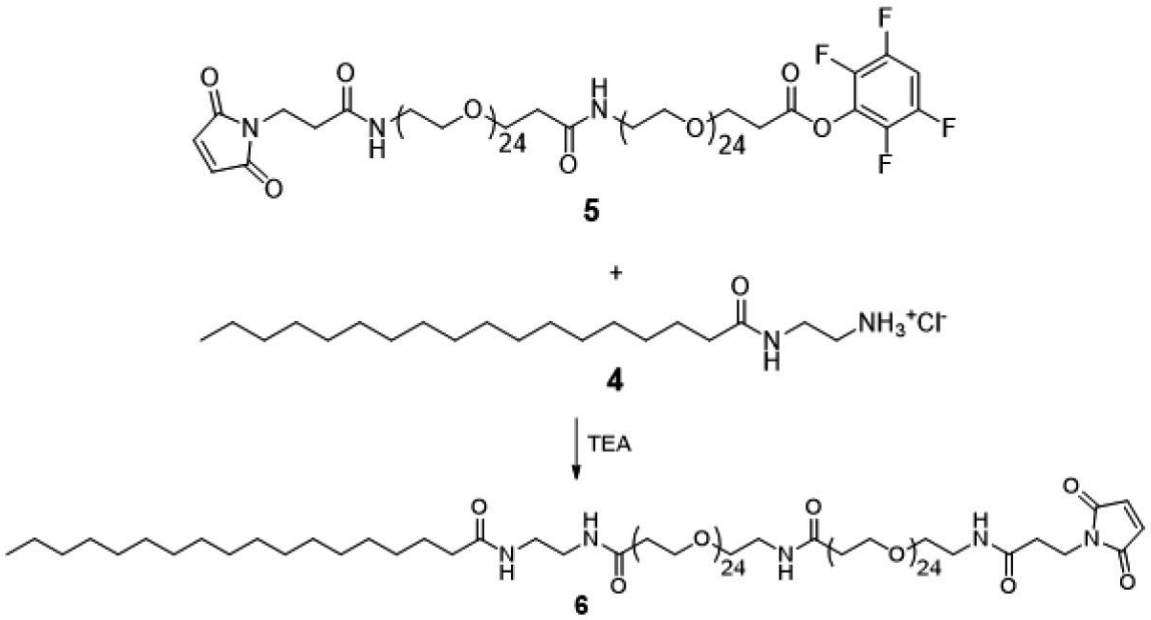
【化２２３】



【０３８７】

化合物３（４４５ｍｇ、１．０４２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（１．３０４ｍＬ、５．２１４ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３２７．３３、観測値３２７．４８。

【化２２４】



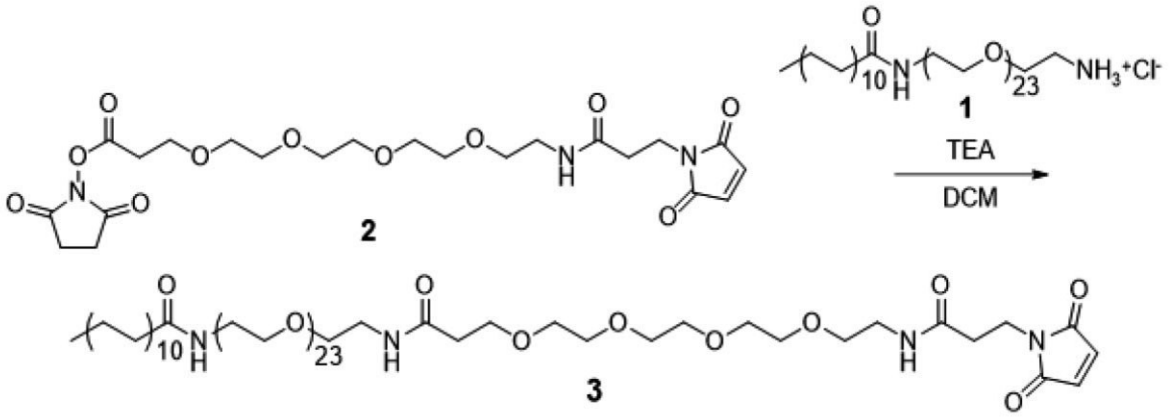
【０３８８】

化合物５（９０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（１３．３ｍｇ、０．０３６７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１５ｍＬ、０．１０４ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　９１１．９０、観測値９１２．６５、［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６８４．１７、観測値６８５．２１。

【０３８９】

ＰＥＧ２３＋Ｃ２２の合成

【化２２５】



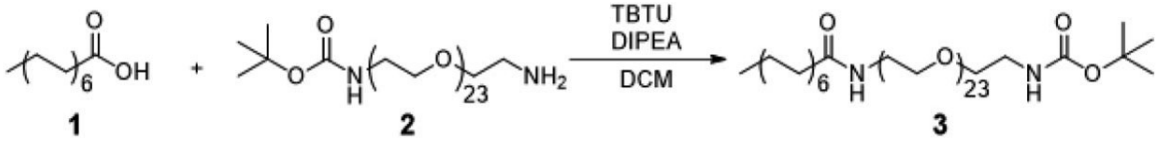
【０３９０】

化合物１（０．０７００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液に化合物２（０．０２５１ｇ）とＴＥＡ（０．０１４８ｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を０．５時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）への勾配を用いて溶出させた。生成物が６０％Ｂで溶出した。濃縮すると３が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１７９４．１６ｍ／ｚ、観測値８９８．０１（＋２／２）ｍ／ｚ。収量：０．０７８４ｇ（８９．４％）。

【０３９１】

ビス（ＰＥＧ２３＋Ｃ１４）の合成

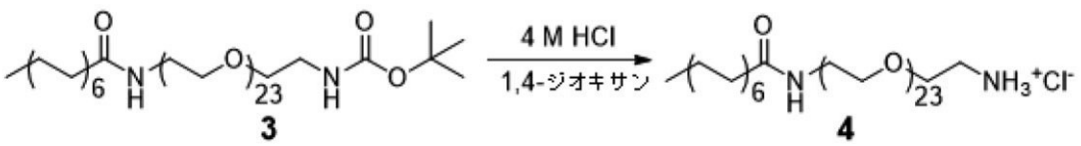
【化２２６】



【０３９２】

化合物１（０．０４３０ｇ）と２（０．２２１ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液にＴＢＴＵ（０．０７２５ｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．０９８ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を１時間撹拌した。次いでこの反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）への勾配で精製すると、その中に生成物が３１％Ｂで溶出した。生成物３を真空下で濃縮すると白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３８３．９２ｍ／ｚ、観測値６９３．０２（＋２／２）ｍ／ｚ。収量：０．２５３ｇ（９７．０％）。

【化２２７】

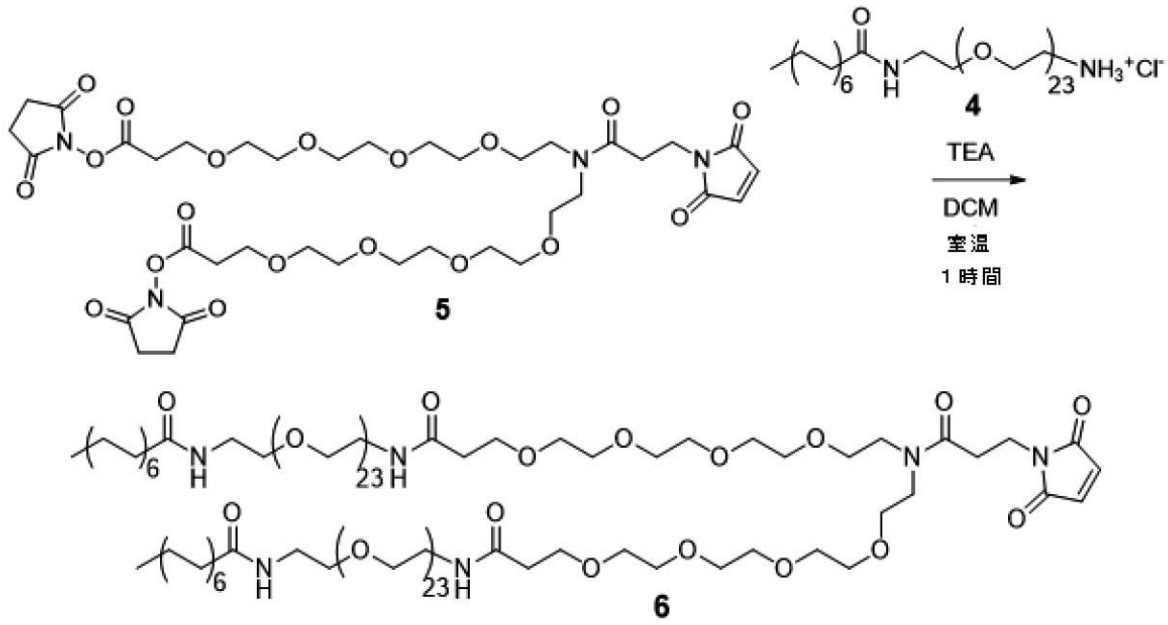


【０３９３】

化合物３（０．２５３ｇ）に、４ＭのＨＣｌ（２．７４ｍＬ）を含む１，４－ジオキサンを室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮すると、４が白色の固体として

得られた。さらに精製する必要はなかった。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３１９．８５ｍ／ｚ、観測値６４２．９７（＋２／２）ｍ／ｚ。収量：０．２４１ｇ（９９．７％）。

【化２２８】



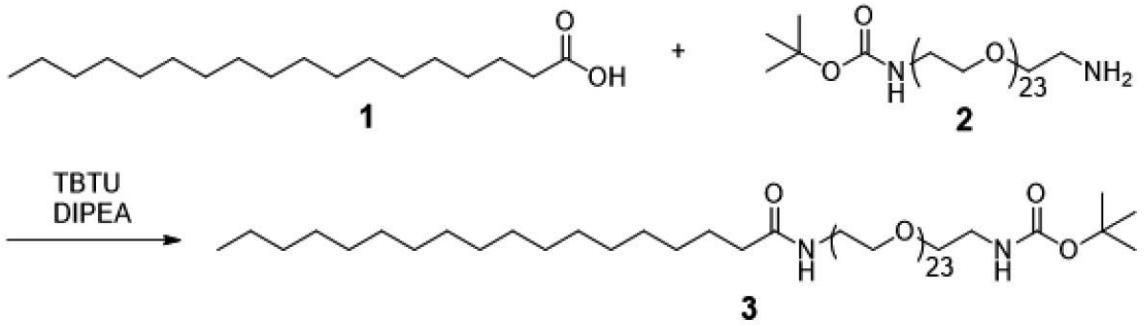
【０３９４】

化合物４（０．１６９ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液に化合物５（０．０５００）を、次いでＴＥＡ（０．０４９ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この混合物を一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）への勾配を用いて溶出させた。生成物が９５％Ｂで溶出した。濃縮すると６が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３１９５．０２ｍ／ｚ、観測値８００．４３（＋４／４）ｍ／ｚ。収量０．０６７４（３６．２％）。

【０３９５】

ビス（ＰＥＧ２３＋Ｃ１８）の合成

【化２２９】

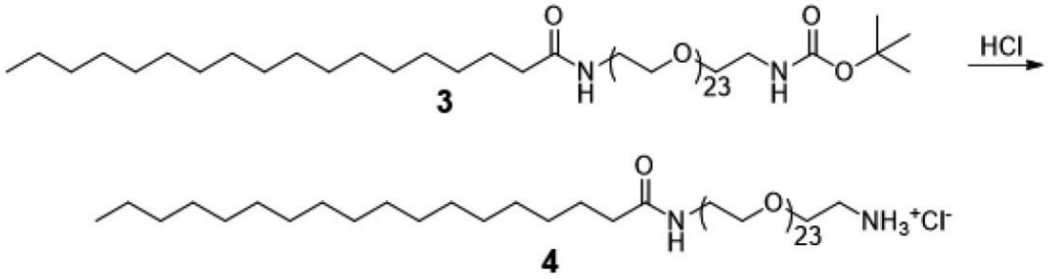


【０３９６】

化合物１（１３０ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（５３６ｍｇ、０．４５７ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．２３９ｍＬ、１．３７０ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１７６ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）でクエン

チし、水相を酢酸エチル（６×５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、４～８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４３９．９９、観測値　１４４０．５３。

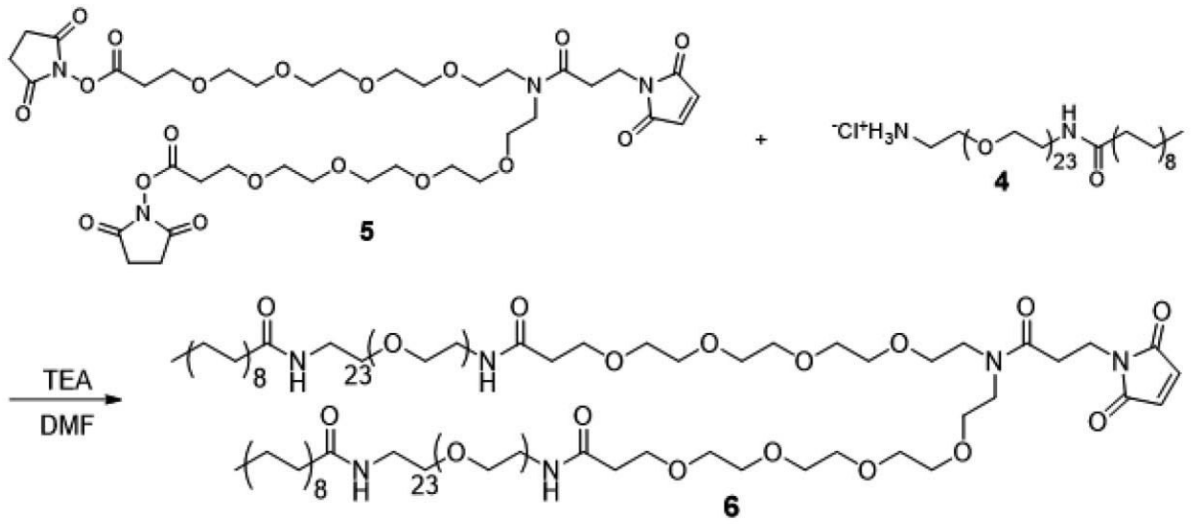
【化２３０】



【０３９７】

化合物３（４４５ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．３８６ｍＬ、１．５４５ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　６７０．４６、観測値６７０．９３。

【化２３１】



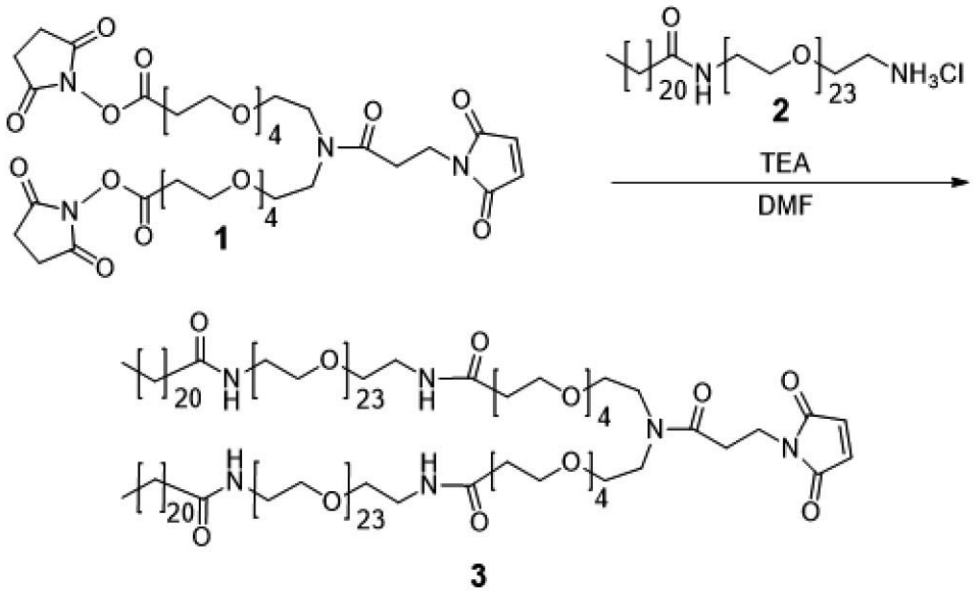
【０３９８】

化合物１（１００ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（３５２ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、２．２当量）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０８２ｍＬ、０．５８２ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１７％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　８２７．５３、観測値８２８．１６、計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　１１０３．０５、観測値１１０４．２１。

【０３９９】

ビス（ＰＥＧ２３＋Ｃ２２）の合成

【化２３２】



【０４００】

Ｃ２２－ＰＥＧ２３－アミン塩酸塩（２）、（Ｑｕａｎｔａ Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ Ｌｉｍｉｔｅｄ、１８３ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、およびビス－ＮＨＳエステル１、（ＢｒｏａｄＰｈａｒｍ、５０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした溶液を、ＴＥＡ（５０ｕＬ、０．３５ｍｍｏｌ）の存在下で室温にて３時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して真空下で乾燥させた。残留ＤＭＦを真空下でトルエンの共蒸発によって除去し、生成物３をＣｏｍｂｉｆｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配１５～８０％、２５分間）を用いて精製した。収量８４ｍｇ（４５％）。計算値ＭＷ　３４１９．２８、１／２Ｍ＝１７０９．６４、（Ｍ　＋２　ｘ　１８）／２＝１７２７．６４、（Ｍ＋１８＋２）／３＝１１４６．４２。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１７２７．７３［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］$^{2+}$、１１４６．９４［Ｍ＋ＮＨ$_4$＋　２Ｈ］$^{3+}$

【０４０１】

ビス（ＰＥＧ２３＋ＣＬＳ）の合成

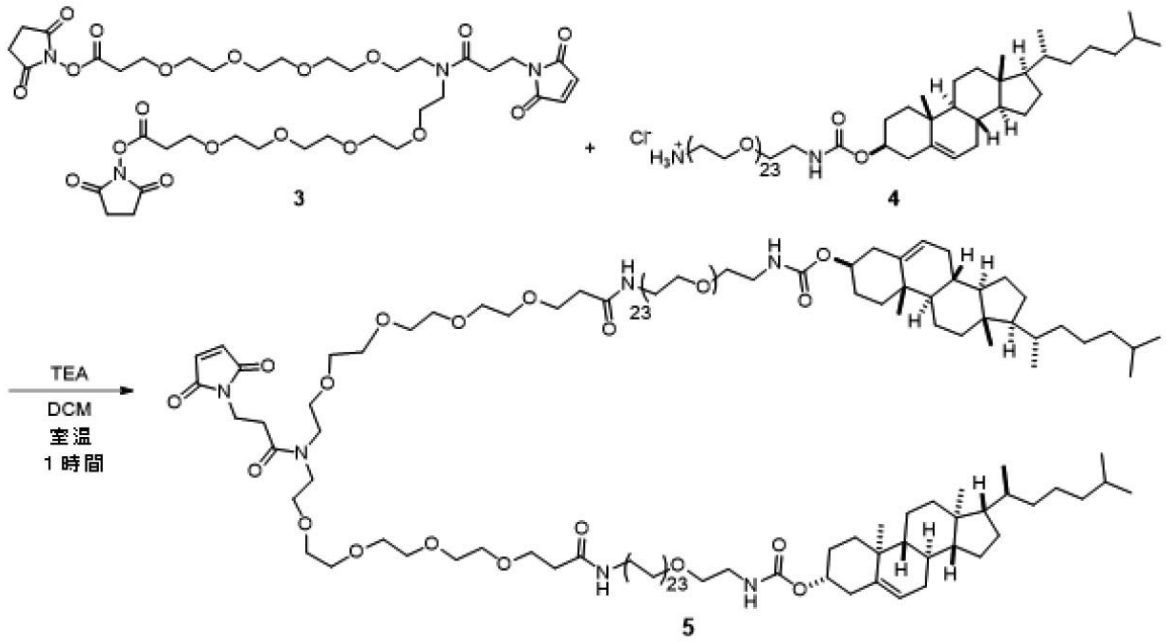
【化２３３】



【０４０２】

化合物１（０．１５８ｇ）を１：１ＴＨＦ／水に溶かした溶液にＬｉＯＨ（０．０４７３ｇ）を室温にて通常の雰囲気下で添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した後、５０℃まで加熱し、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで一晩撹拌した。この反応混合物を６ＮのＨＣｌで酸性化してｐＨを約３にした。生成物をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、２が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２２７．０６ｍ／ｚ、観測値２２７．０６ｍ／ｚ。収量：１５２ｍｇ（１０２％）。

【化２３４】



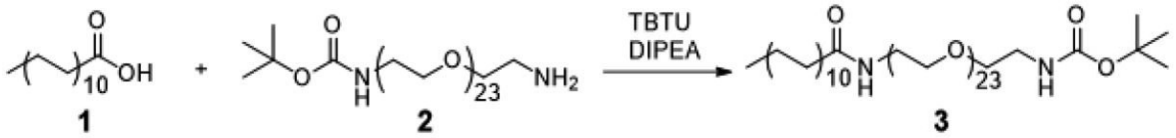
【０４０３】

化合物４（０．０７０９ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液に化合物３（０．０２００ｇ）を、次いでＴＥＡ（０．０１９ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）への勾配を用いて溶出させた。生成物が８２％Ｂで溶出した。濃縮すると、５が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３５９９．３０ｍ／ｚ、観測値１２００．２３（＋３／３）ｍ／ｚ。収量０．０２１１ｇ（２５．２％）

【０４０４】

トリス（ＰＥＧ２３＋Ｃ２２）の合成

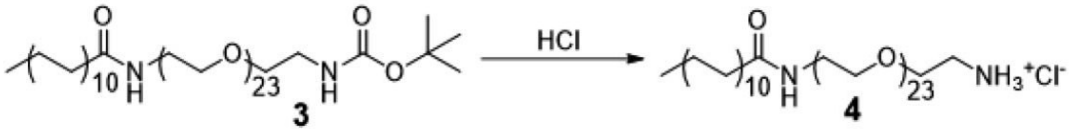
【化２３５】



【０４０５】

化合物１（２９０ｍｇ、０．８５１ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（９９９ｍｇ、０．８５１ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．４４５ｍＬ、２．５５４ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（３２８ｍｇ、１．０２１ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、７～１６％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４９６．０５、観測値１４９６．５９。

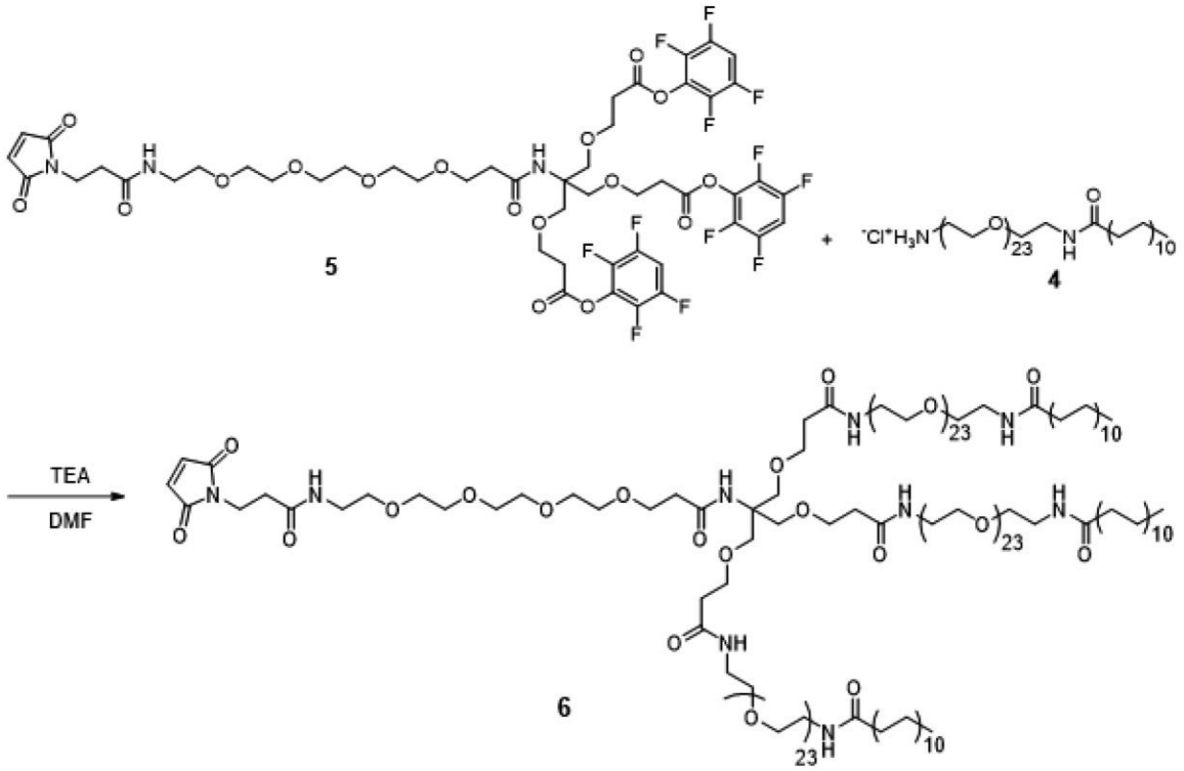
【化２３６】



【０４０６】

化合物１（６４２ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（２．１４６ｍＬ、８．５８２ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋　計算値１３９６．００、観測値１３９６．６０。

【化２３７】



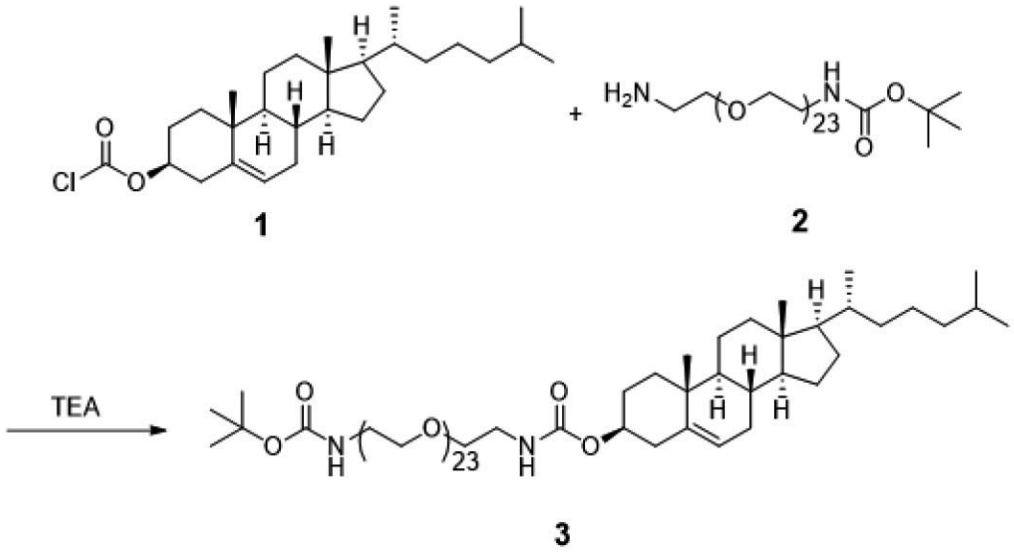
【０４０７】

化合物５（２４ｍｇ、０．０２０３ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（９４ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、３．０５当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１４ｍＬ、０．１０１ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１３～１６％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値９７４．２５、観測値９７５．１８。

【０４０８】

トリス（ＰＥＧ２３＋ＣＬＳ）の合成

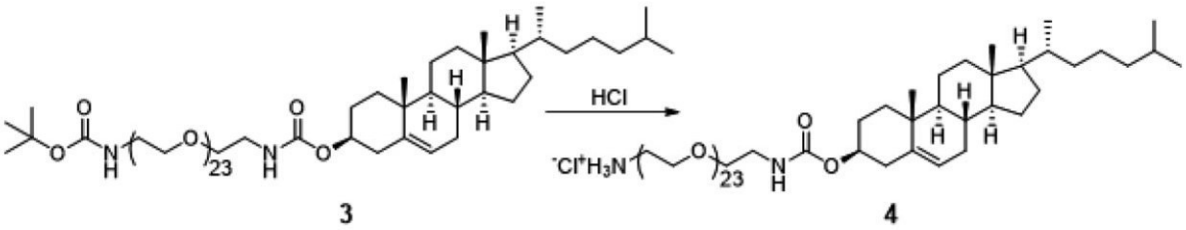
【化２３８】



【０４０９】

化合物１（１００ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（２７４ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ、１．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０９４ｍＬ、０．６６８ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した後、真空下で濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１５％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ２Ｏ］＋１６０３．１７、観測値１６０３．１８。

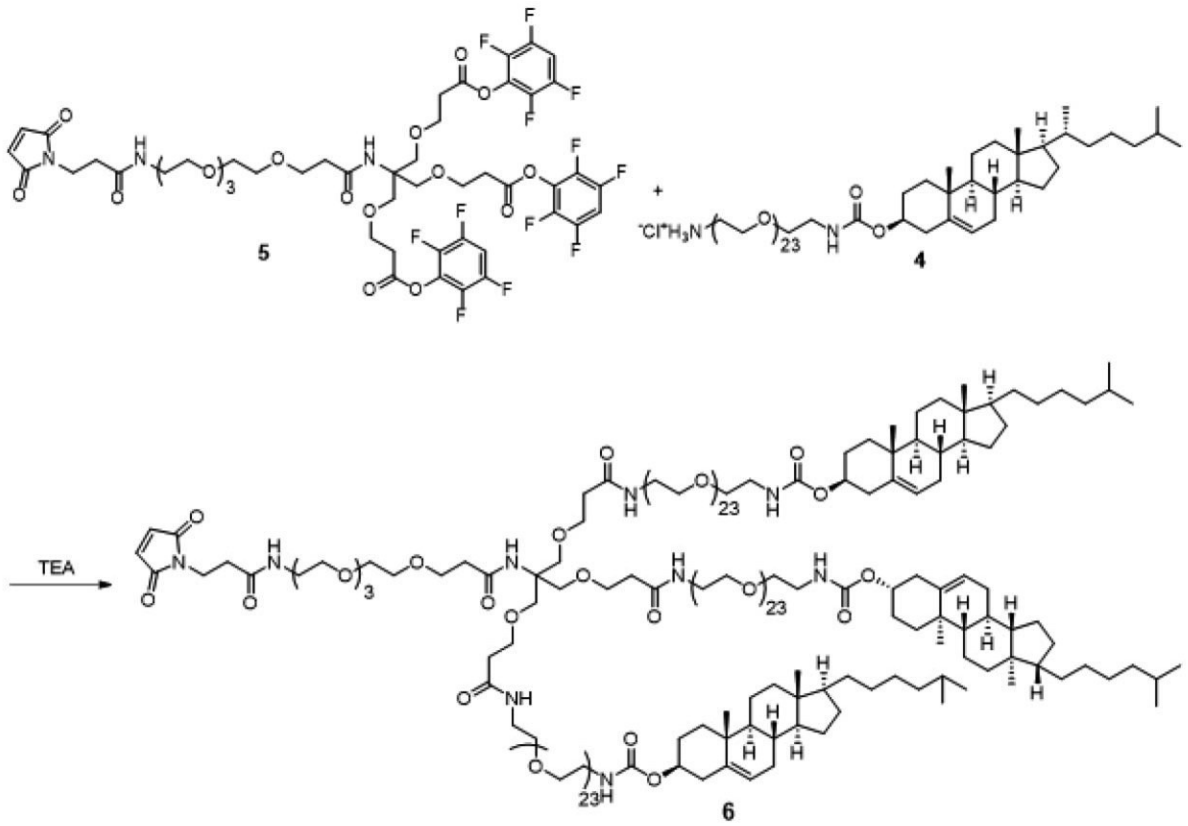
【化２３９】



【０４１０】

化合物３（３５３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（１．１１ｍＬ、４．４５１ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４８６．０１、観測値１４８６．５０。

【化２４０】



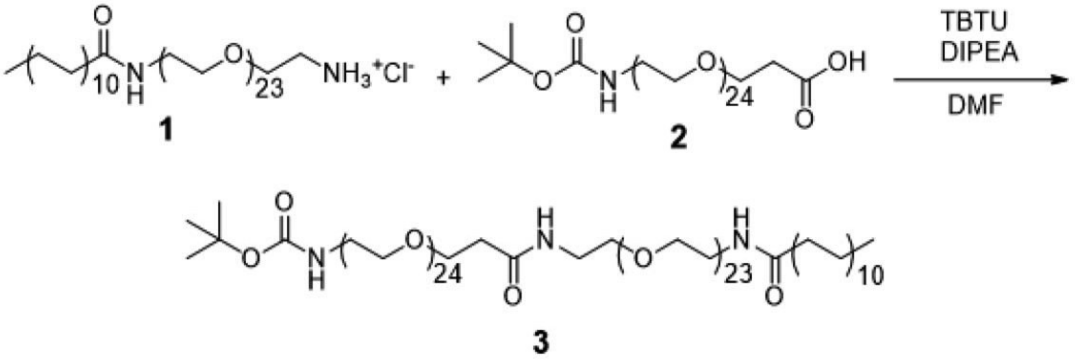
【０４１１】

化合物５（２４ｍｇ、０．０２０３ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（９４ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、３．０５当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１４ｍＬ、０．１０１ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１３～１６％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。

【０４１２】

ＰＥＧ９５＋Ｃ２２の合成

【化２４１】

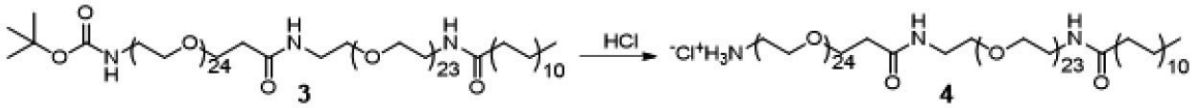


【０４１３】

化合物１（６０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（５２ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＤＩＰＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１６ｍｇ、０．０５０３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を濃縮した。生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によっ

て精製し、６～８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６５６．６６、観測値　６５６．１７。収量：０．０６３ｇ（５７．３％）。

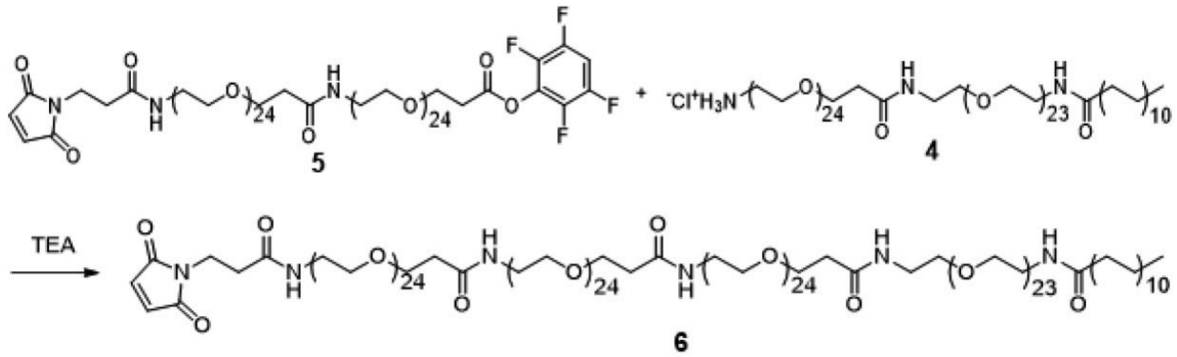
【化２４２】



【０４１４】

化合物１（６０ｍｇ、０．０２２９ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．２８６ｍＬ、１．１４３ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　８４１．８８、観測値８４１．４８、計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６３１．６６、観測値６３２．４１。

【化２４３】



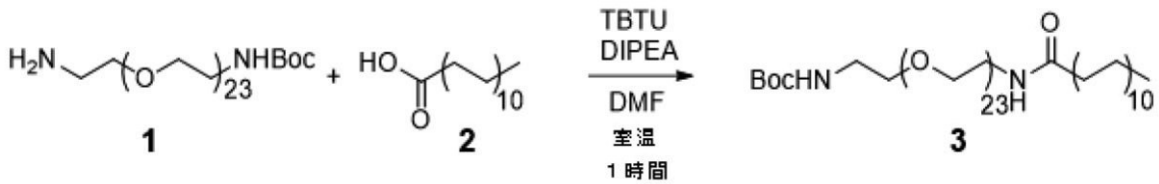
【０４１５】

化合物５（５５ｍｇ、０．０２１４ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（５４．７ｍｇ、０．０２１４ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．００９ｍＬ、０．０６４１ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１５～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　９８６．８０、観測値９８７．１９、計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　８２２．５０、観測値８２２．６４。

【０４１６】

ＰＥＧ４７＋Ｃ２２の合成

【化２４４】

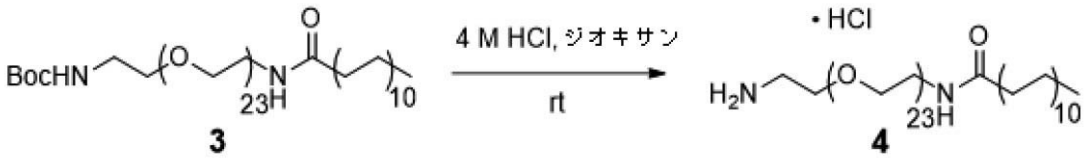


【０４１７】

化合物１（０．２００ｇ）と２（０．０５８０ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＴＢＴＵ（０．０６５７ｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．０８９ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を２時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～５０％）への勾配を使用して精製すると、その中に生成物が８３％Ｂで溶出した。生成物を真空下で濃縮する

と、３が透明な無色の油として得られた。収量：０．１６１ｇ（６３．０％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４９５．０５ｍ／ｚ、観測値１４９４．３０ｍ／ｚ。

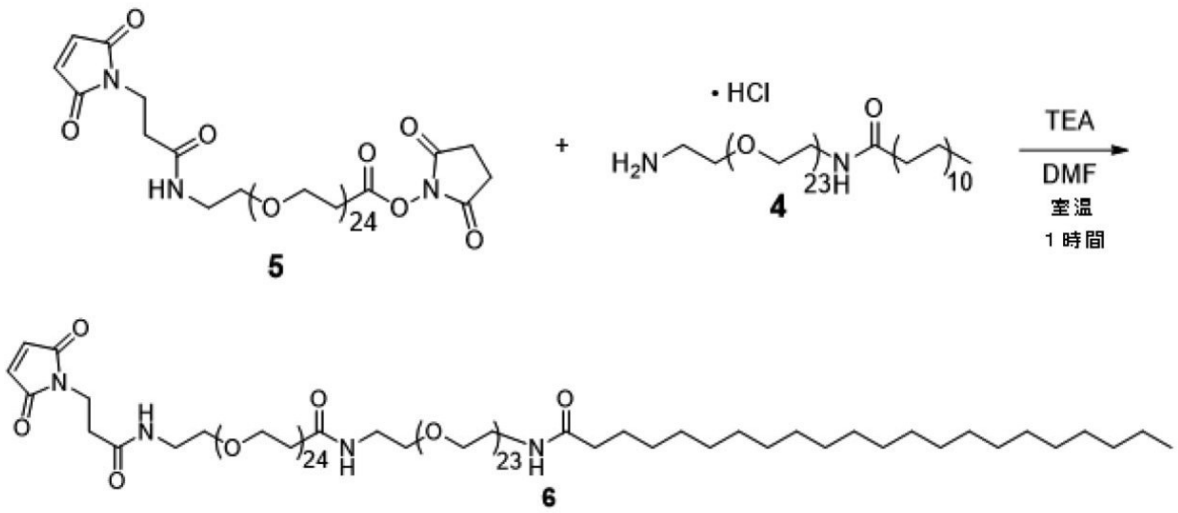
【化２４５】



【０４１８】

化合物１（０．１６１ｇ）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．８０５ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。１０分後、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認された。この反応混合物を真空下で濃縮すると、生成物が白色の固体として得られた。さらに精製する必要はなかった。収量：０．１５６ｇ（１０１％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３９６．００ｍ／ｚ、観測値１３９６．４８ｍ／ｚ。

【化２４６】



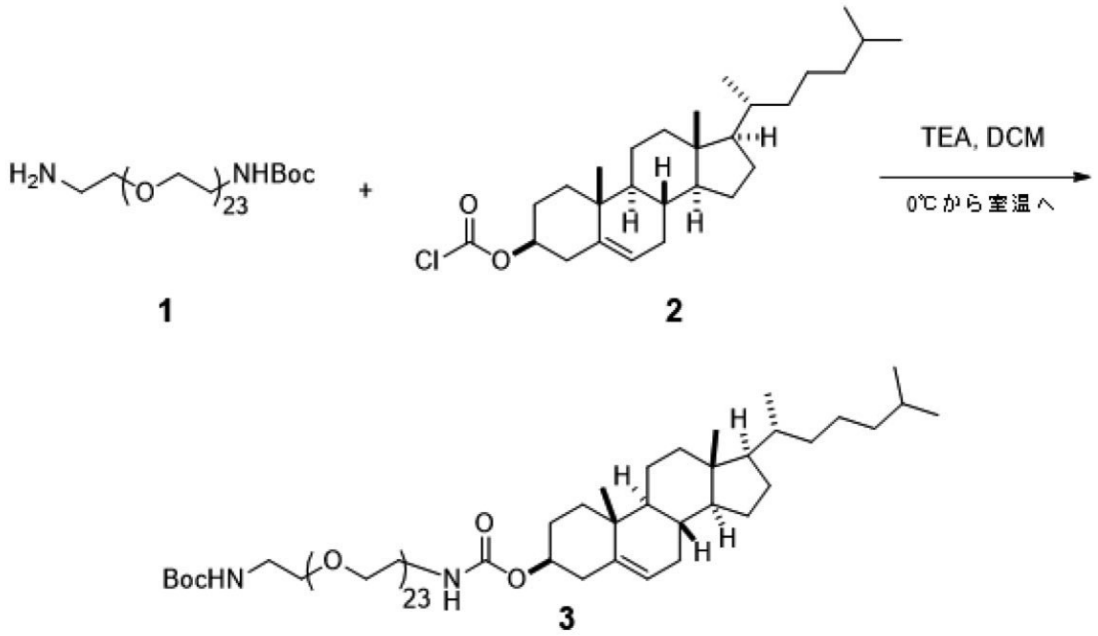
【０４１９】

化合物５（０．１５２ｇ）と４（０．１５６ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＴＥＡ（０．０４６ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。１．５時間後、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認された。この反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）への勾配を用いて溶出させた。生成物が１００％Ｂで溶出した。画分を濃縮すると、６が白色の固体として得られた。収量：０．２１６ｇ（７４．０％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２６７４．６９ｍ／ｚ、６８７．６７ｍ／ｚ（水付加物）；観測値６８６．８９ｍ／ｚ。

【０４２０】

ＰＥＧ４７＋ＣＬＳの合成

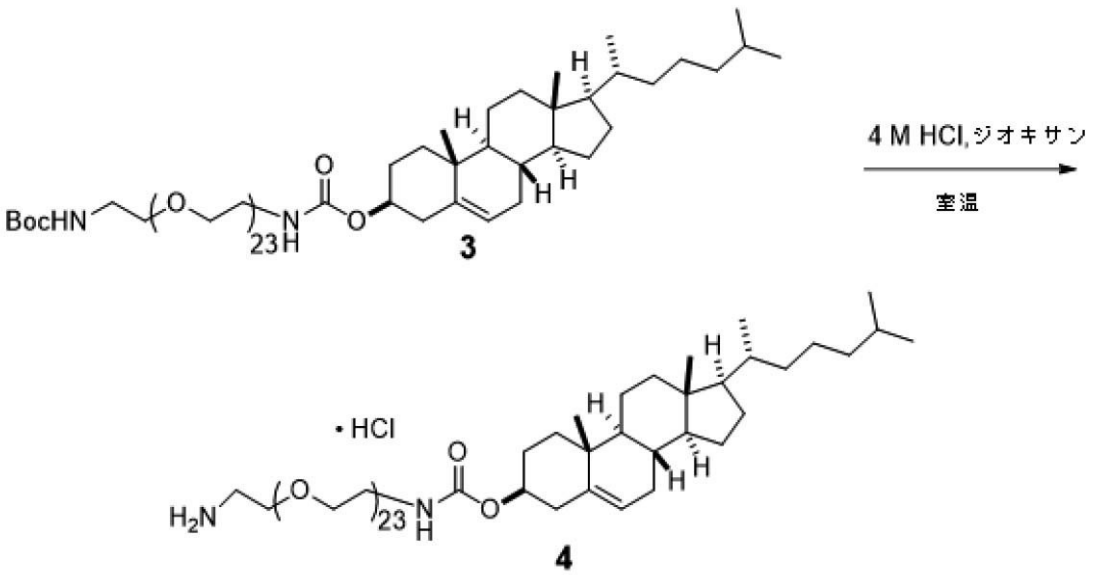
【化２４７】



【０４２１】

化合物１（０．２００ｇ）と２（０．０７６５ｇ）を氷－水浴の中で０℃にてＤＣＭに溶かした溶液にＴＥＡを通常の雰囲気下で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を氷－水浴の中で１０分間、次いで室温で２時間撹拌した。単離するためこの反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（０～５０％）への勾配を用いて精製すると、その中に生成物が２３％Ｂで溶出した。生成物３を真空下で濃縮すると白色の固体が得られた。収量：０．１５６ｇ（５７．８％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１５８６．０６ｍ／ｚ、観測値１６０４．１４ｍ／ｚ。

【化２４８】

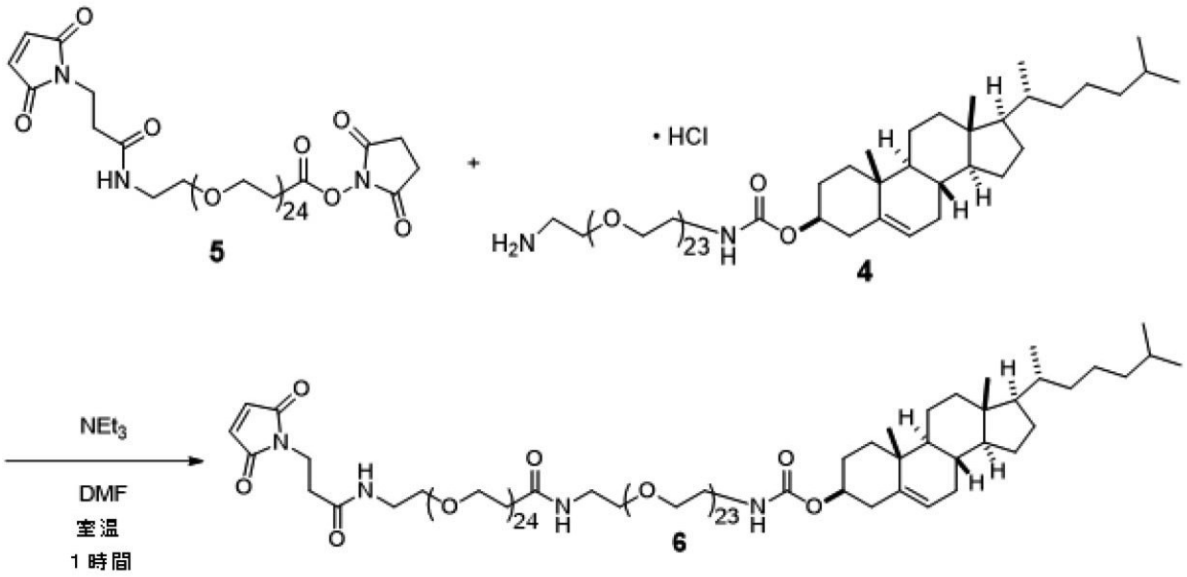


【０４２２】

化合物３（０．１６１ｇ）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．７５９ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。１０分後、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認された。この反応混合物を真空下で濃縮すると４が白色の固体として得られた

。さらに精製する必要はなかった。収量：０．１５７ｇ（１０２％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４８６．０１ｍ／ｚ、観測値１４８７．５８ｍ／ｚ。

【化２４９】



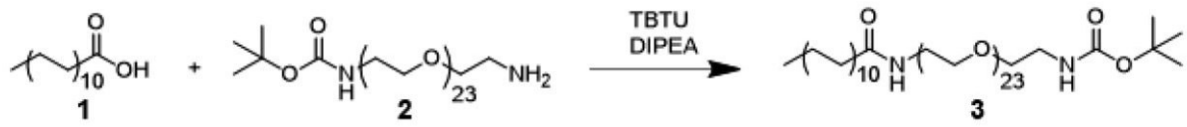
【０４２３】

化合物５（０．１４４ｇ）と４（０．１５７ｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＮＥｔ３（０．０４３ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。１．５時間後、完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認された。この反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で溶出させた。生成物が３７％Ｂで溶出した。画分を濃縮すると、６が白色の固体として得られた。収量：０．２２５ｇ（７９．０％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２７６４．７０ｍ／ｚ、７１０．１７ｍ／ｚ（水付加物）；観測値７０９．４６ｍ／ｚ。

【０４２４】

合成ＰＥＧ７１＋Ｃ２２

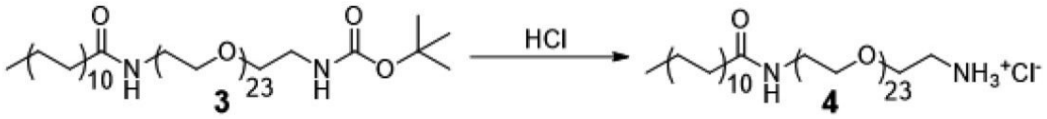
【化２５０】



【０４２５】

化合物１（５０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（１７２ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０７７ｍＬ、０．４４０ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（５６ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濃縮した。生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、６～８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４９６．０５、観測値１４９６．２３。

【化２５１】

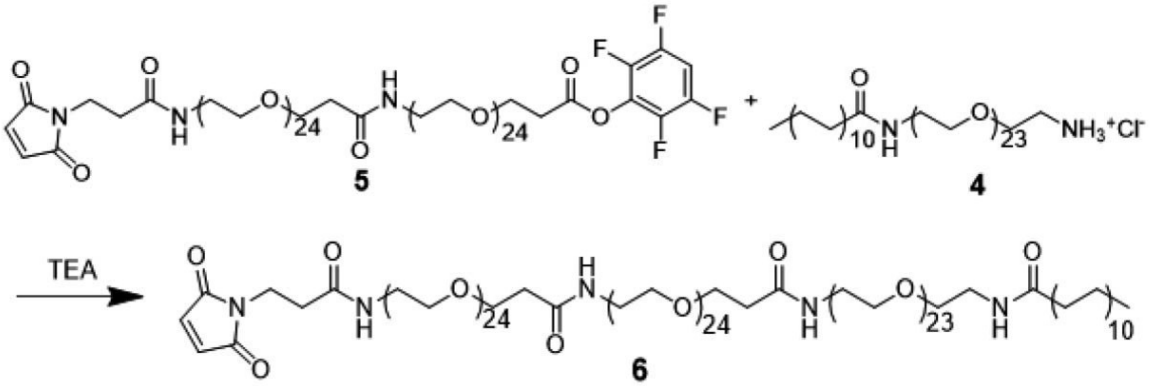


3　4

【０４２６】

化合物１（１２０ｍｇ、０．０８０２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（１．００ｍＬ、４．０１０ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３９６．００、観測値１３９６．６０。

【化２５２】



5　4　6

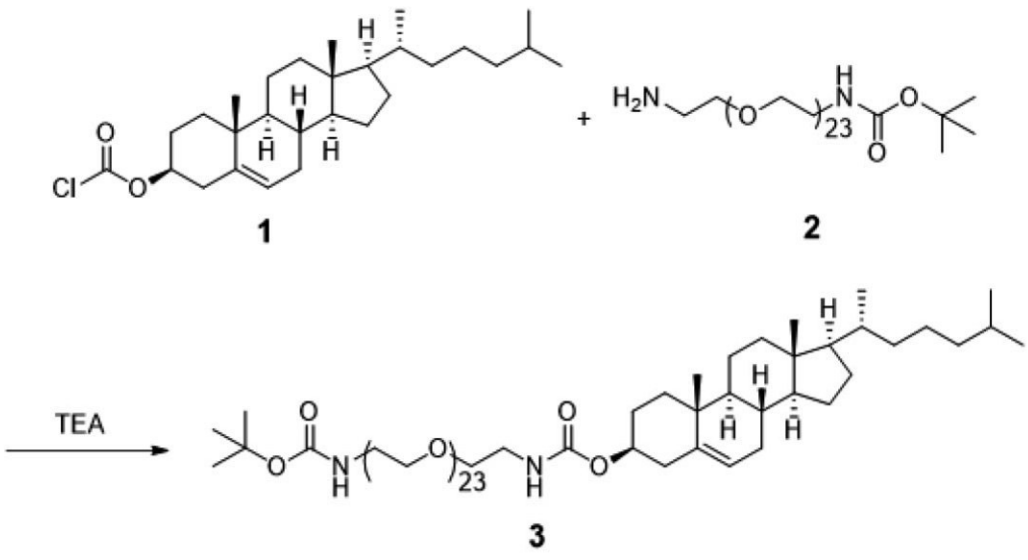
【０４２７】

化合物５（９８ｍｇ、０．０３８１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（５４．５ｍｇ、０．０３８１ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１６ｍＬ、０．１１４ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１５～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　９５１．２５、観測値９５２．１４、計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　７６１．２０、観測値７６１．６７。

【０４２８】

ＰＥＧ７１＋ＣＬＳの合成

【化２５３】

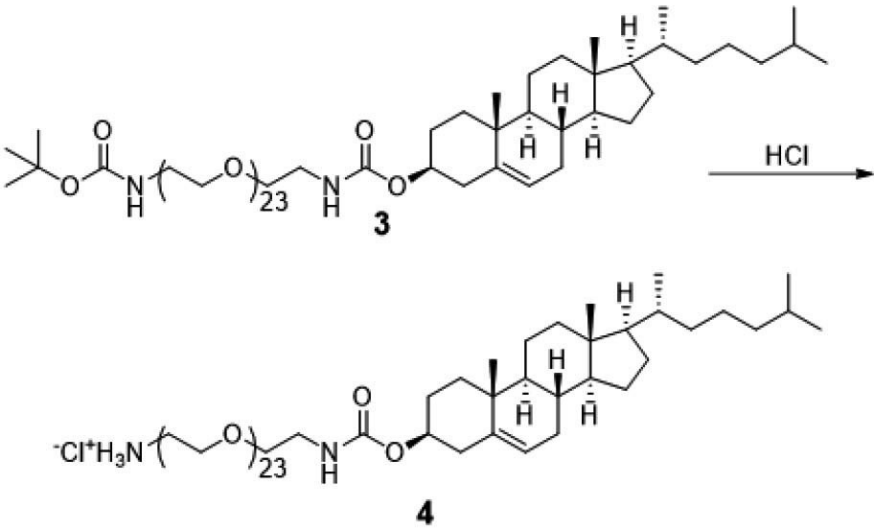


1　2　3

【０４２９】

化合物１（１００ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（２７４ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ、１．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０９４ｍＬ、０．６６８ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持し、この反応混合物を濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１５％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ］＋１６０３．１７、観測値１６０３．１８。

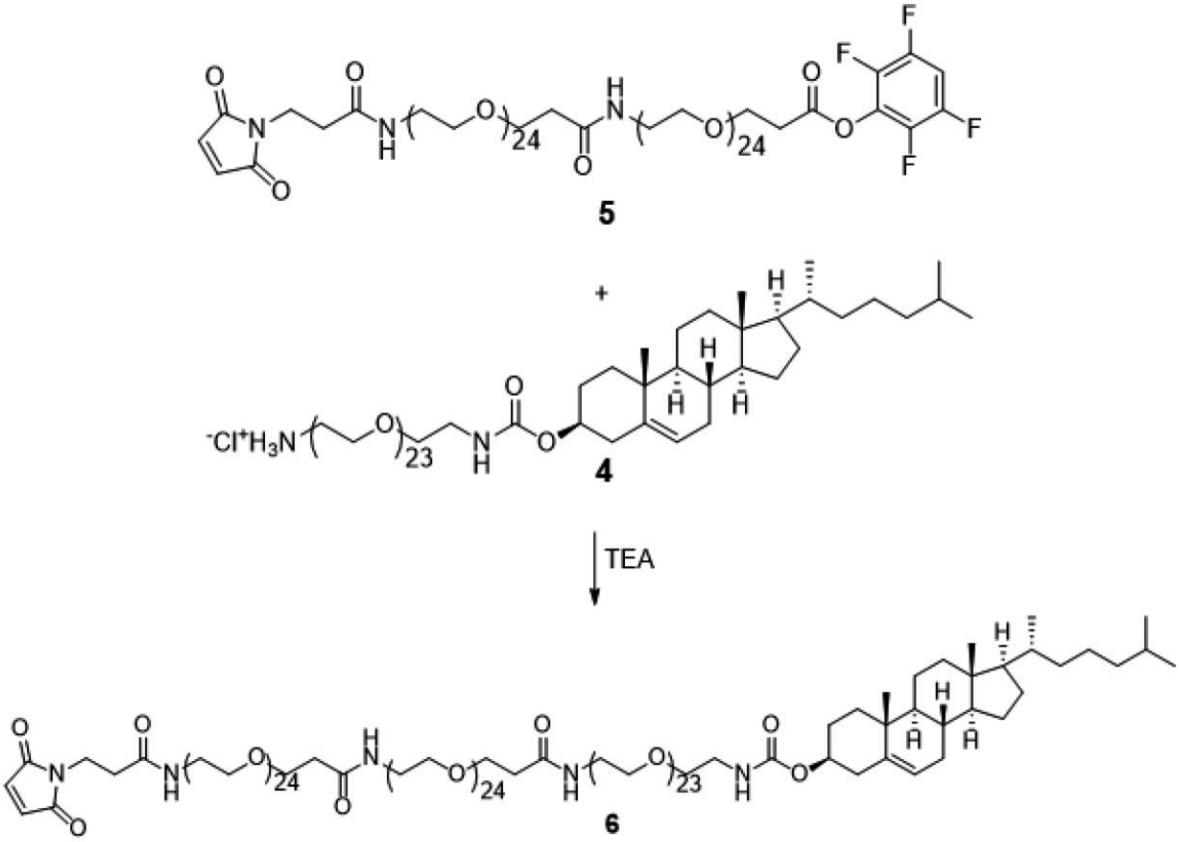
【化２５４】



【０４３０】

化合物３（３５３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（１．１１ｍＬ、４．４５１ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４８６．０１、観測値１４８６．５０。

【化２５５】



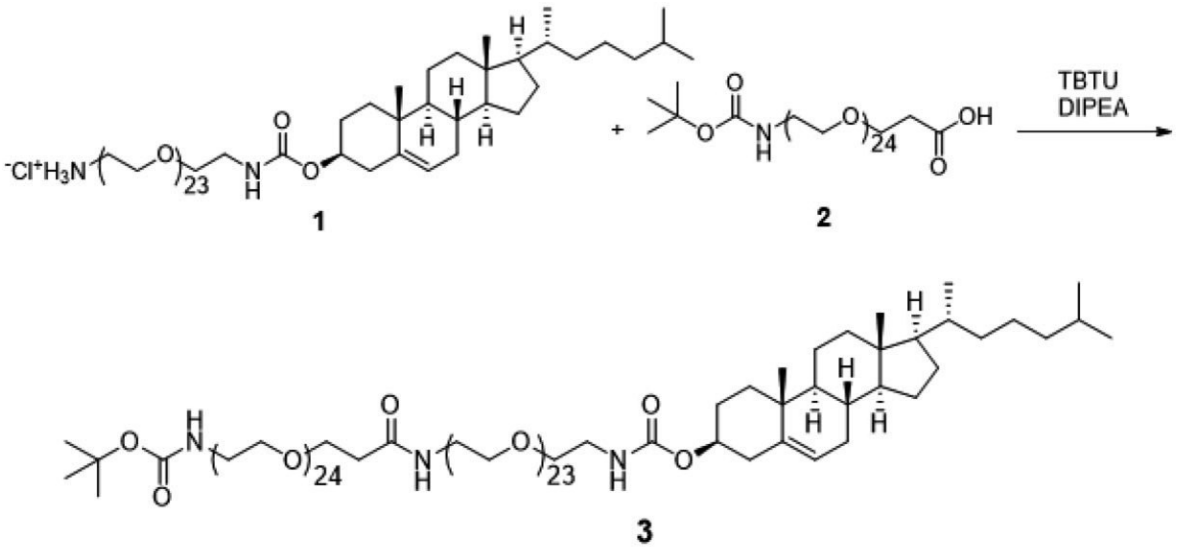
【０４３１】

化合物５（７０ｍｇ、０．０２７２ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（４１．４ｍｇ、０．０２７２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１２ｍＬ、０．０８１６ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１３～１９％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　９７３．８４、観測値９７４．５８、［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　７７９．２７、観測値７７９．７９。

【０４３２】

ＰＥＧ９５＋ＣＬＳの合成

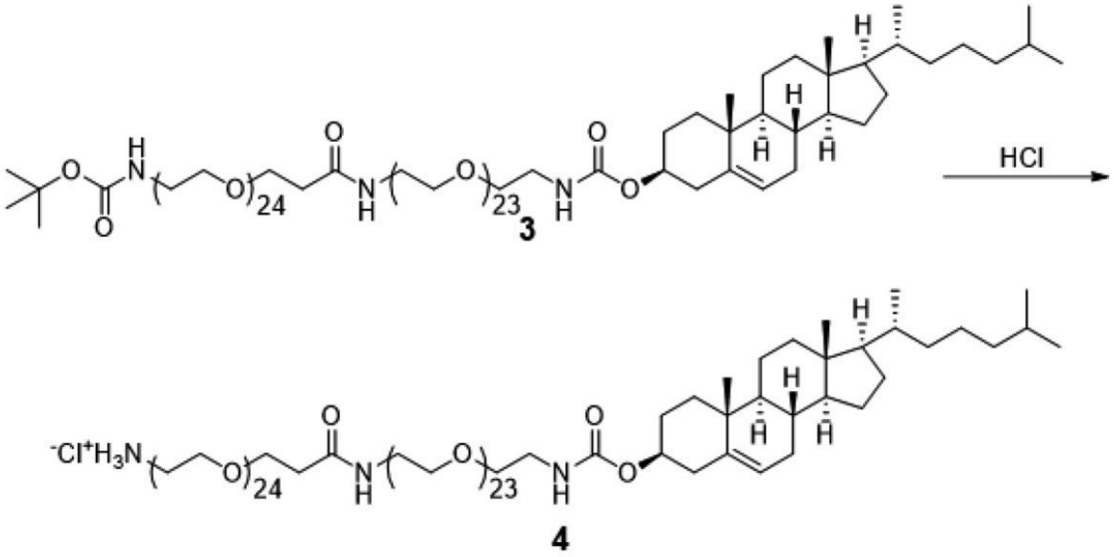
【化２５６】



【０４３３】

化合物１（６０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（５２ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＤＩＰＥＡ（０．０２２ｍＬ、０．１２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１６ｍｇ、０．０５０３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を真空下で濃縮した。生成物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６７９．１８、観測値６７９．９３、［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　９０５．２４、観測値９０５．８１。収量：０．０８２ｇ（７６．７％）。

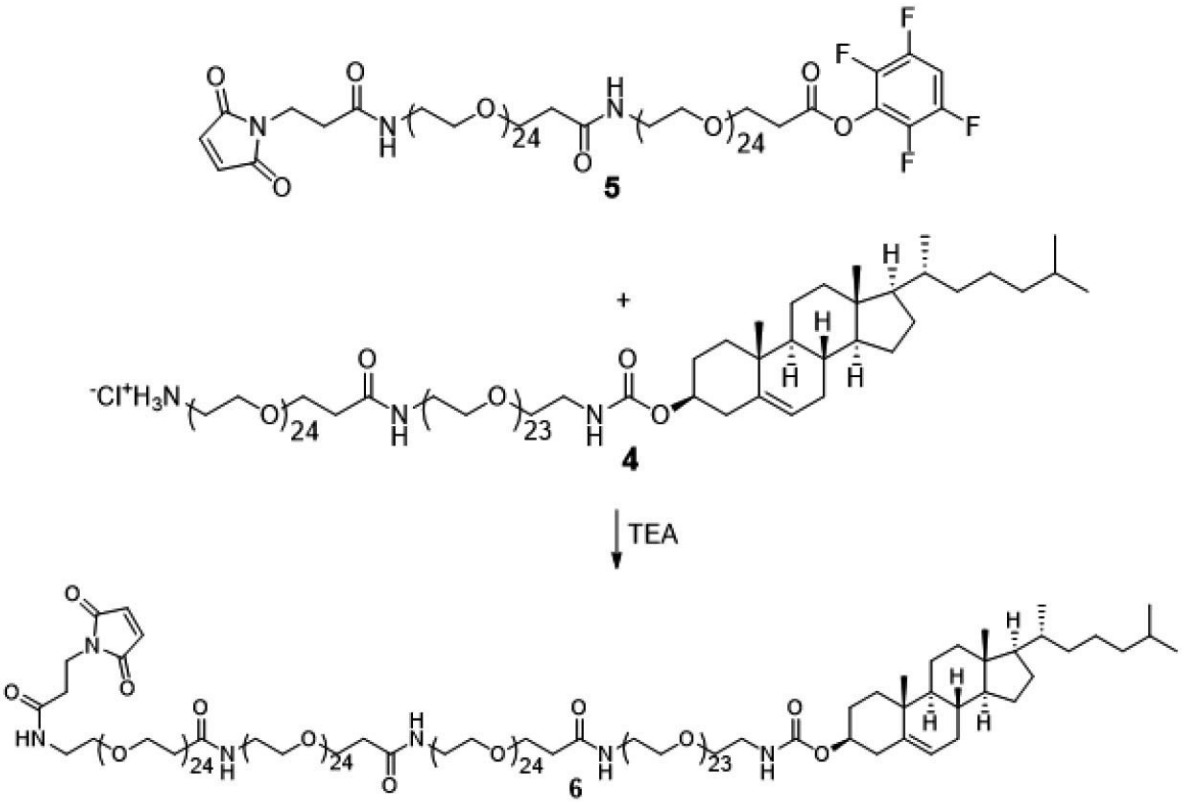
【化２５７】



【０４３４】

化合物３（８５ｍｇ、０．０３１３ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．３９１ｍＬ、１．５６５ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。生成物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　８７１．８９、観測値８７１．７２、［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６５４．１７、観測値６５４．９７。

【化２５８】



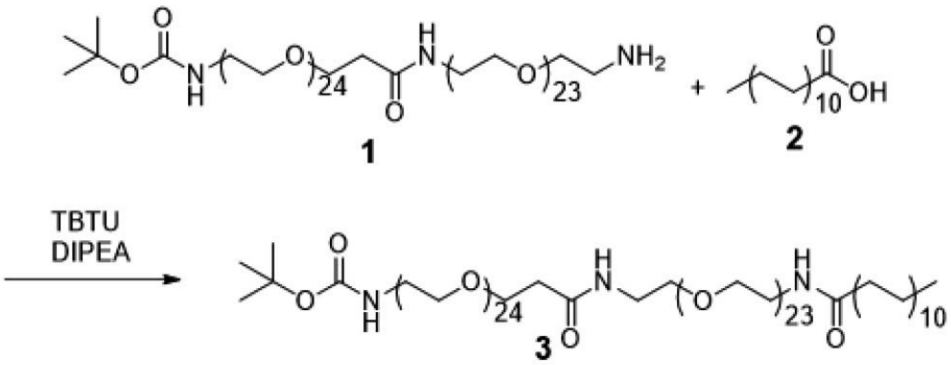
【０４３５】

化合物５（８０ｍｇ、０．０３１１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（８２ｍｇ、０．０３１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０１３ｍＬ、０．０９３２ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１３～１９％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　１２５５．７６、観測値１２５５．５７、［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　１００４．８１、観測値１００５．７９。

【０４３６】

ＬＰ１－ｐの合成

【化２５９】

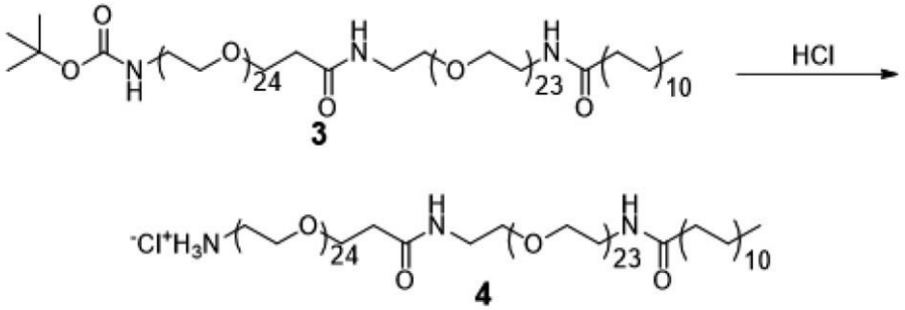


【０４３７】

化合物１（２６３０ｍｇ、１．１４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（４２８ｍｇ、１．２５６ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．５９７ｍＬ、３．４２７ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（４４０ｍｇ、１．３７１ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混

合物を室温に２時間維持した後、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１７％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６５６．６６、観測値６５６．６５。

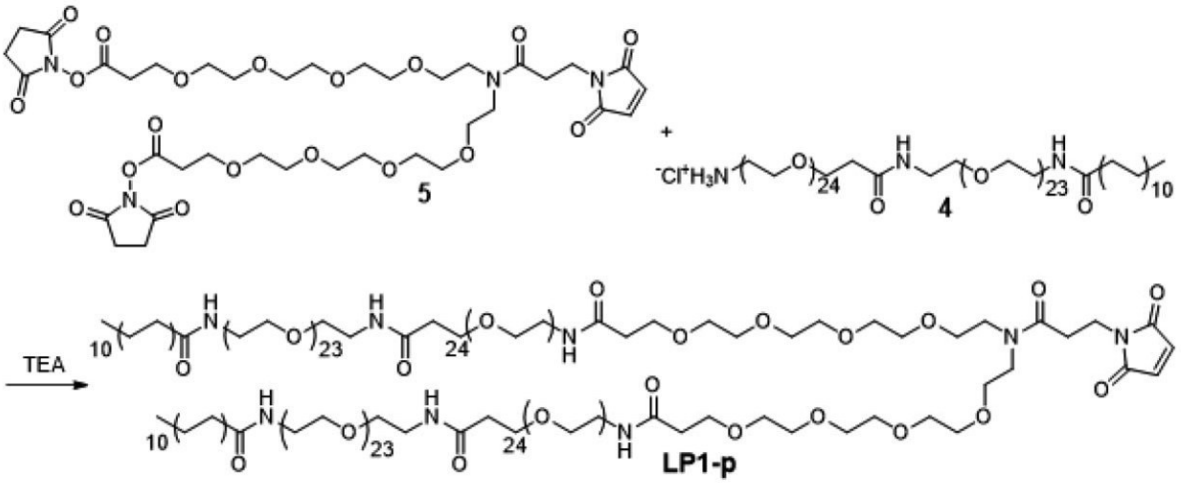
【化２６０】



【０４３８】

固体の化合物３（１１５０ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（５．４７８ｍＬ、２１．９１０ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］＋／３　８４１．８８、観測値８４２．５６、計算値［Ｍ＋４Ｈ］＋／４　６３１．６６、観測値６３２．４１。

【化２６１】



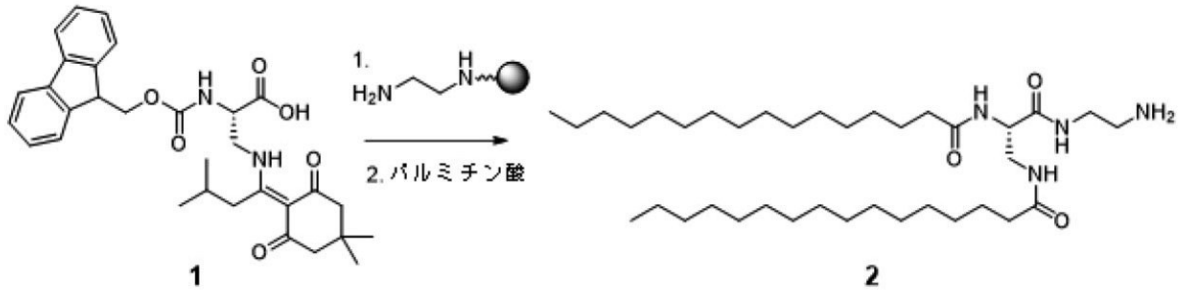
【０４３９】

化合物５（１７５ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（１０９５ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、２．１当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．１４４ｍＬ、１．０１８ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持し、溶媒を真空下で濃縮した。ＬＰ１－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１７％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９４６．６０、観測値９４７．１０、計算値［Ｍ＋７Ｈ］＋／７　８１１．５１、観測値８１１．３５。

【０４４０】

ＬＰ５－ｐの合成

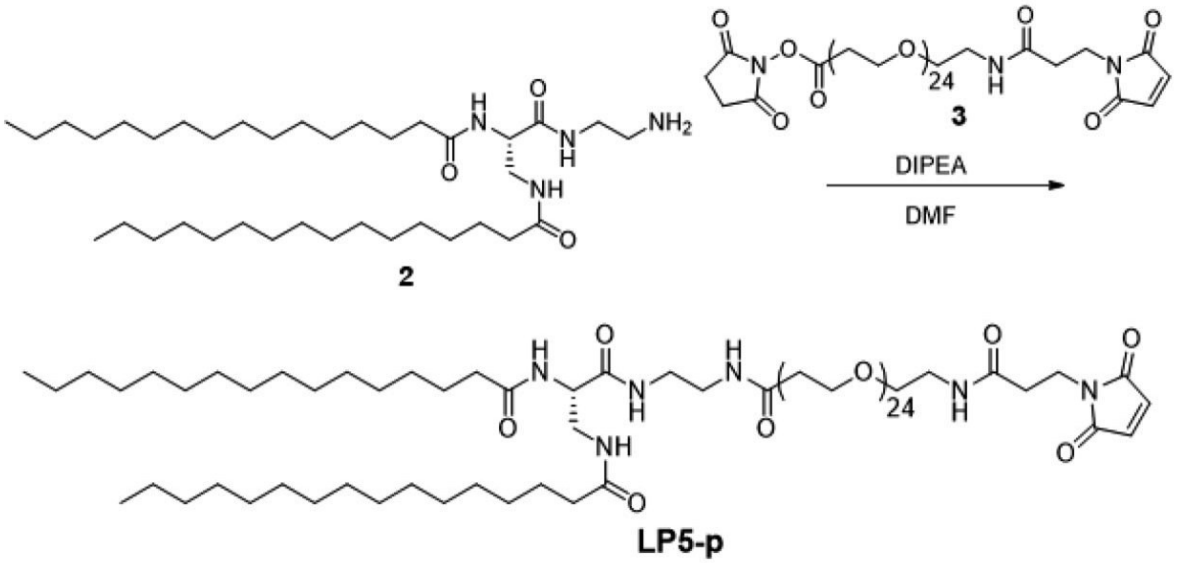
【化２６２】



【０４４１】

化合物１（１０５ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦをＴＢＴＵ（４当量）で処理し、５分間かき混ぜた。その後ＤＩＥＡ（８当量）を添加し、この混合物を、あらかじめ膨潤させた２－クロロトリチル樹脂の表面の１モル当量のエチルアミンジアミンに添加した。３０分間かき混ぜた後、樹脂をＤＭＦで３回洗浄し、次いで２％のヒドラジンを含むＤＭＦで１０分間処理した。化合物１のカップリングと同じ手続きを用いてパルミチン酸（２０２ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）のカップリングを繰り返した。完了すると、樹脂を３部のＤＣＭで洗浄し、１％のＴＦＡを含むＤＣＭ溶液で１０分間処理した。ＴＦＡ処理を繰り返した後、樹脂を３部のＤＣＭで洗浄した。あらゆる揮発性物質を除去した後、粗化合物２をさらに精製せずに使用した。収量１２６ｍｇ（８１％）。

【化２６３】



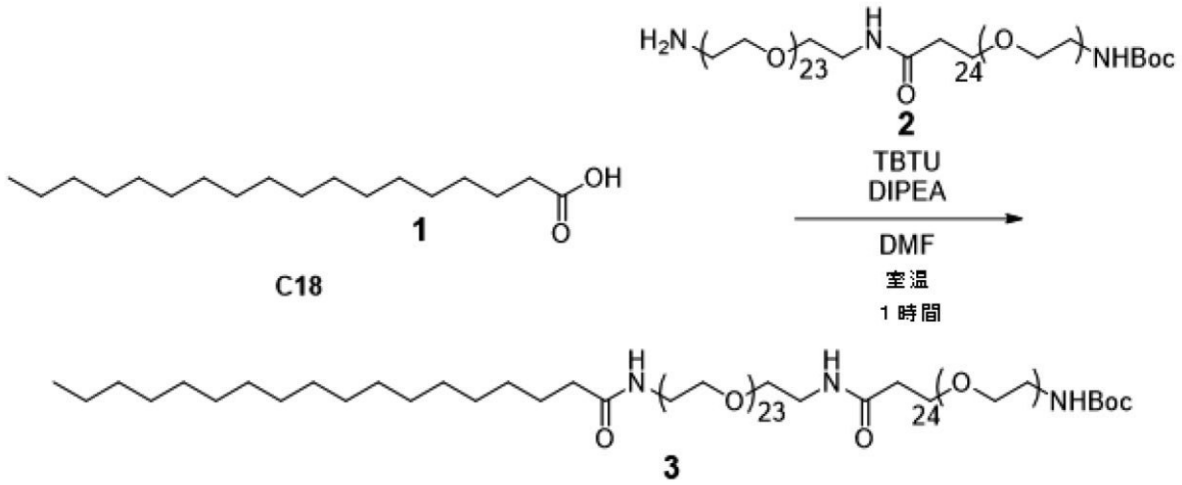
【０４４２】

化合物２（２３ｍｇ、３７μｍｏｌ）とＤＩＥＡ（１４．１ｕＬ、８１μｍｏｌ）の混合物を含むＤＭＦ（１ｍＬ）にＮＨＳ－ＰＥＧ２４－ＭＡＬ（化合物３、６１．５ｍｇ、０．０４４１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。完了すると、粗ＬＰ５－ｐを乾燥させてシリカにロードし、ＭｅＯＨを含むＤＣＭの勾配で溶出させて単離した。収量１５ｍｇ（２１％）。

【０４４３】

ＬＰ２８－ｐの合成

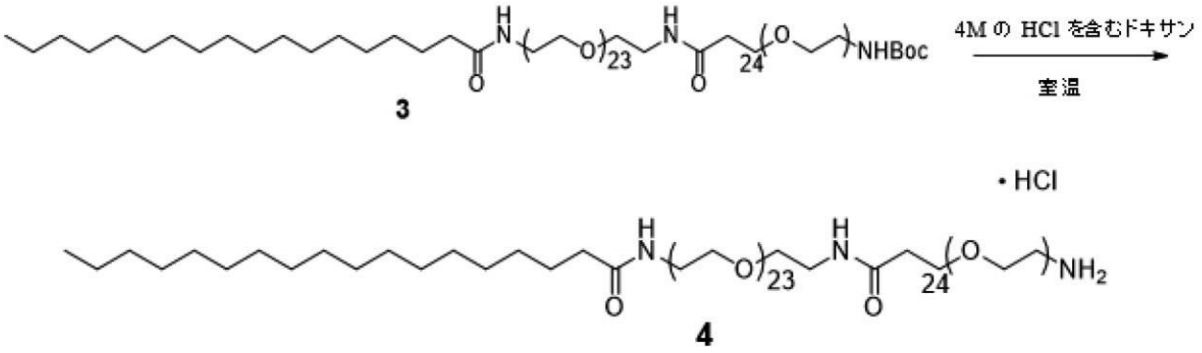
【化２６４】



【０４４４】

化合物１（８０ｍｇ）と２（６０．２ｍｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＴＢＴＵ（９０．３ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．１４７ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。その後この反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～８０％、アイソクラティック、そしてその後１００％まで）に２０～３０分間かける勾配を用いて精製すると、その中に化合物３が６８％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５６７．６５ｍ／ｚ、観測値１３０１．７８（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

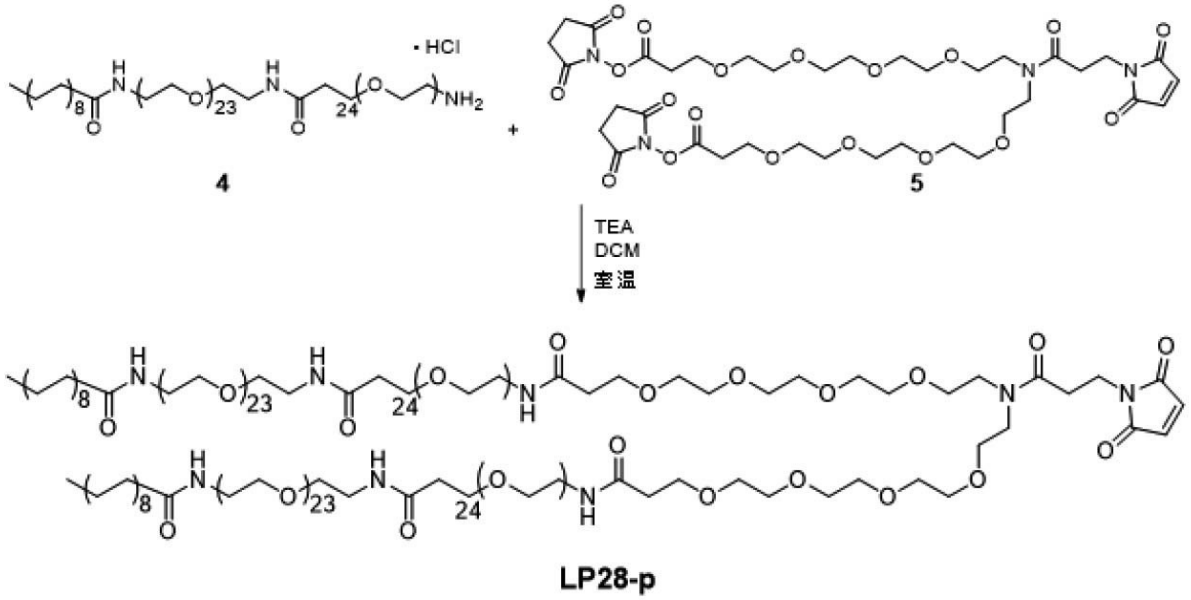
【化２６５】



【０４４５】

化合物３（１００．４ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（１４．３ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４６７．６０ｍ／ｚ、観測値１２４３．３２ｍ／ｚ。

【化２６６】



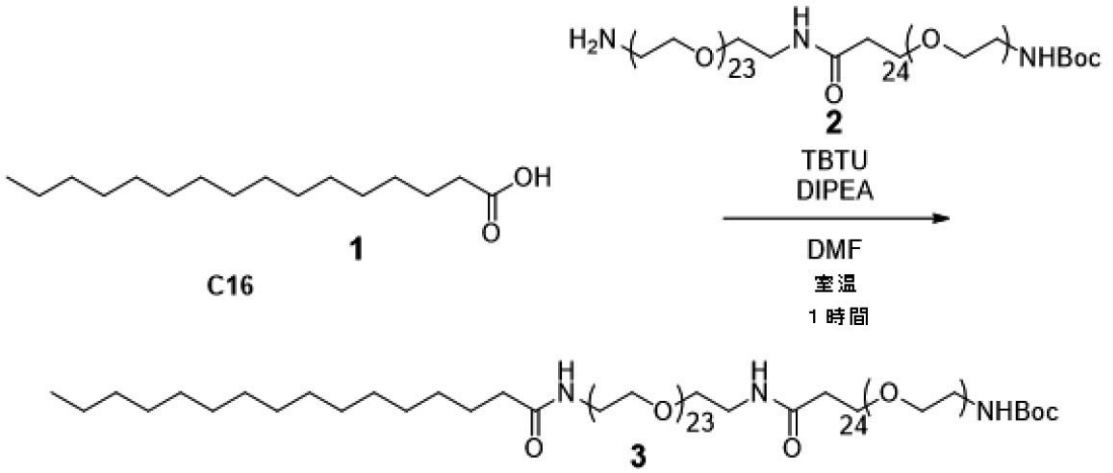
【０４４６】

化合物４（９７．９ｍｇ）とＴＥＡ（０．０１６ｍＬ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液を調製し、散布窒素雰囲気下で撹拌した。次いで化合物５（１５．８ｍｇ）をこの反応混合物に添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で溶出させた。ＬＰ２８－ｐが６７％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５５６２．４８ｍ／ｚ、観測値１４０９．６８（＋４／４，＋H_2O）ｍ／ｚ。

【０４４７】

ＬＰ２９－ｐの合成

【化２６７】

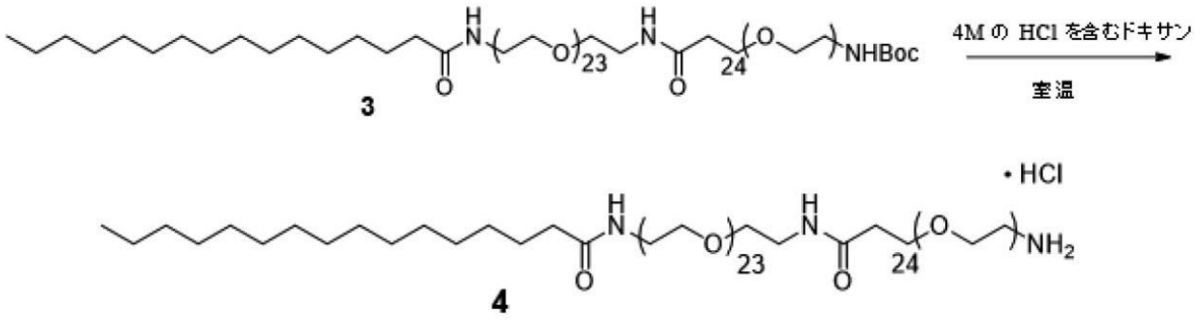


【０４４８】

化合物１（４０ｍｇ）と２（３３４ｍｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＴＢＴＵ（５０．１ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商

標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～８０％）に２０～３０分間かける勾配で精製すると、その中に化合物３が７１％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５３９．６２ｍ／ｚ、観測値１２８８．２１（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

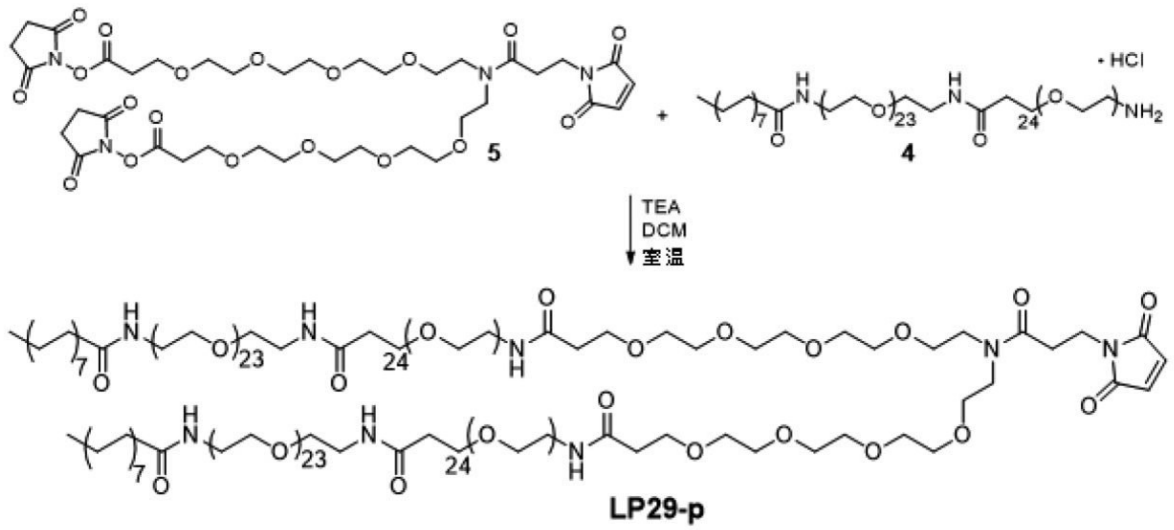
【化２６８】



【０４４９】

化合物３（１４７ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２１．２ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４３９．５７ｍ／ｚ、観測値６１１．１６（＋４／４）ｍ／ｚ。

【化２６９】



【０４５０】

化合物４（１４３ｍｇ）とＴＥＡ（０．０２４ｍＬ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液を調製し、散布窒素雰囲気下で撹拌した。次いで化合物５（２３．４ｍｇ）をこの反応混合物に添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観測されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

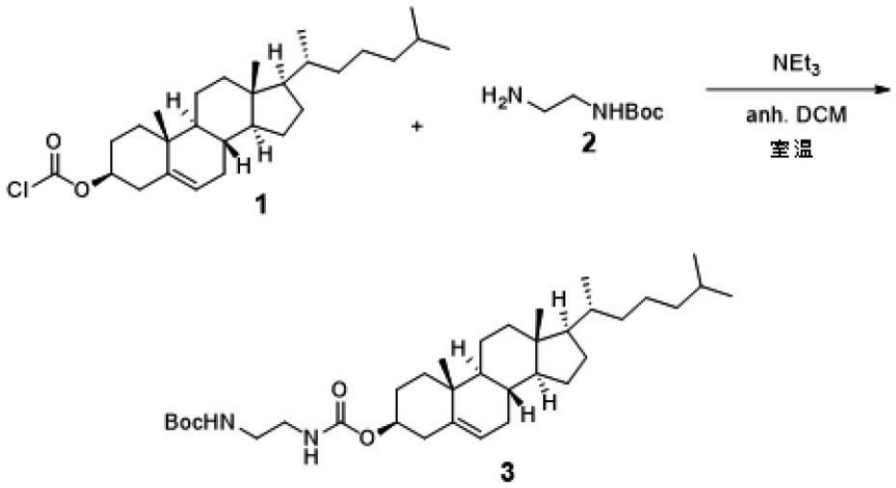
【０４５１】

次いでこの反応混合物を直接。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。ＬＰ２９－ｐが５４％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５５０６．４２ｍ／ｚ、観測値１８５４．４１（＋３／３，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【０４５２】

ＬＰ３３－ｐの合成

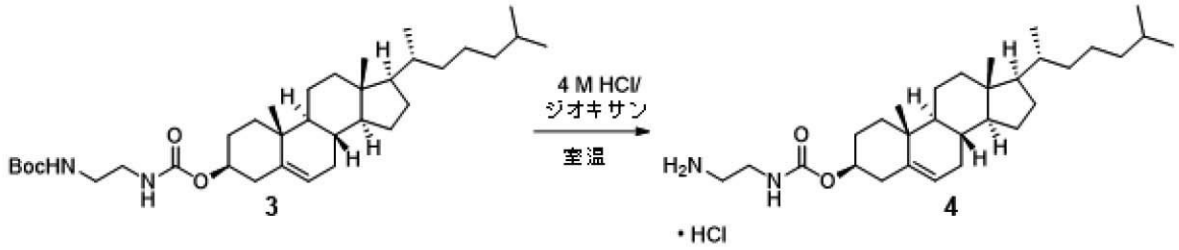
【化２７０】



【０４５３】

化合物１（２．００ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）と２（１．０７ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液にＮＥｔ３（１．８６ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に４５分間かける勾配で精製すると、その中に化合物３が８％Ｂで溶出した。化合物３を濃縮すると白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５７３．４６ｍ／ｚ、観測値５７３．６０ｍ／ｚ。

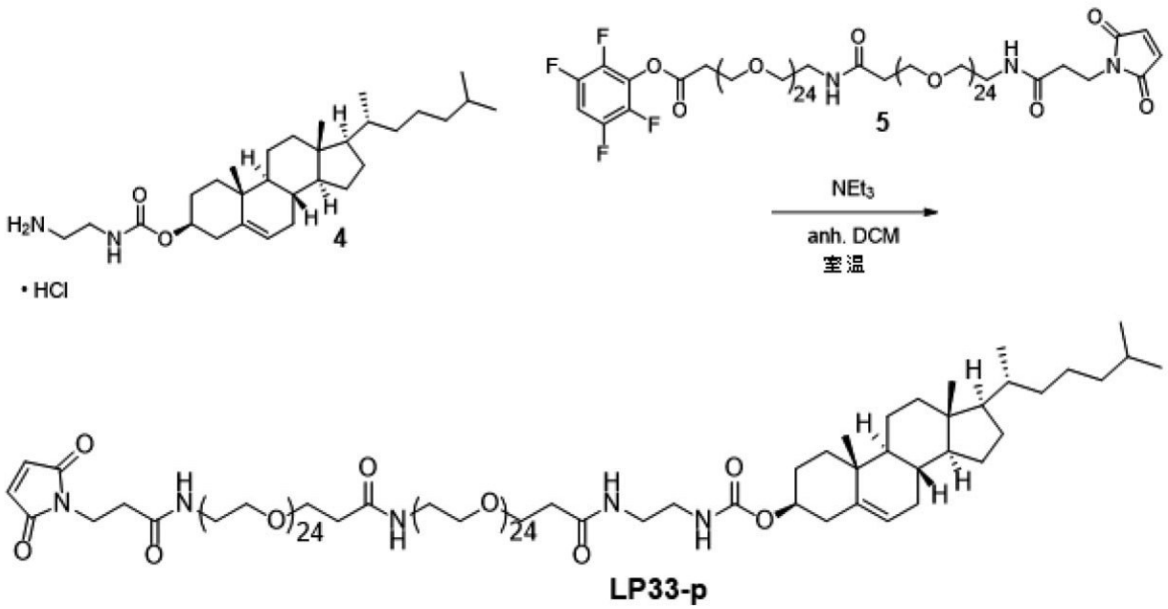
【化２７１】



【０４５４】

化合物３（３１７ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（１．３８３ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物を高真空下で一晩濃縮すると、化合物４が透明で無色のグリース状の残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４７３．４０ｍ／ｚ、観測値４７３．５８ｍ／ｚ。

【化２７２】



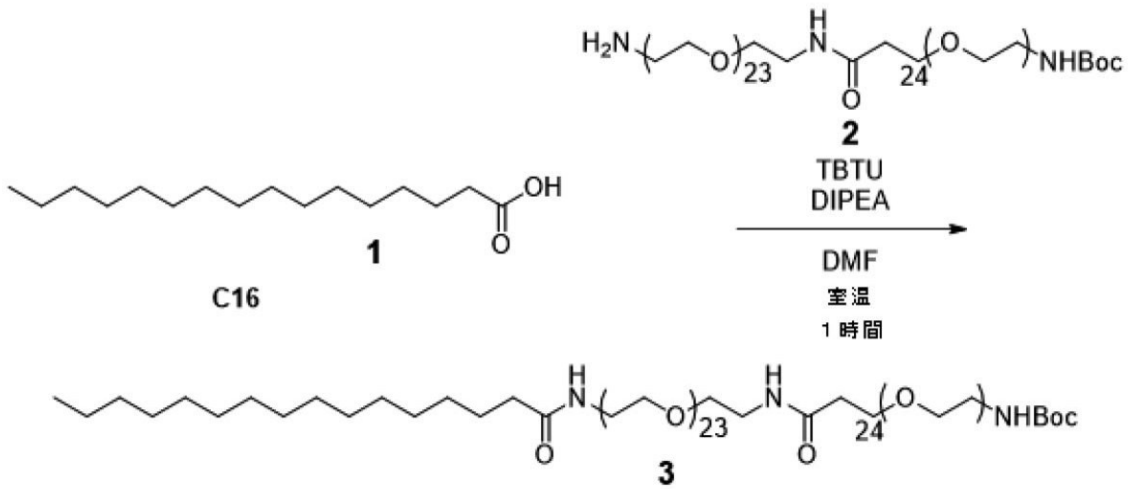
【０４５５】

化合物４（２８２ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）と５（１．３５ｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭにN_2（ｇ）下で溶かした溶液にNEt_3（０．３８６ｍＬ）を添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。その後この反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に４５分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ３３－ｐが４６％Ｂで溶出した。ＬＰ３３－ｐを濃縮すると白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２８７９．７６ｍ／ｚ、観測値９６０．９８（＋３／３）ｍ／ｚ。

【０４５６】

ＬＰ３８－ｐの合成

【化２７３】

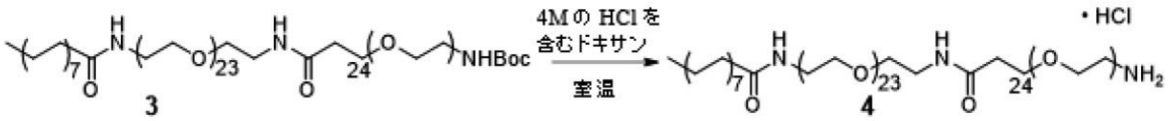


【０４５７】

化合物１（３５ｍｇ）と２（２９９ｍｇ）をＤＭＦに溶かした溶液にＴＢＴＵ（４３．８ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．０７１ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に２０～３０分間かけ

る勾配で精製すると、その中に化合物３が５６％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５３９．６２ｍ／ｚ、観測値１２８８．０７（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

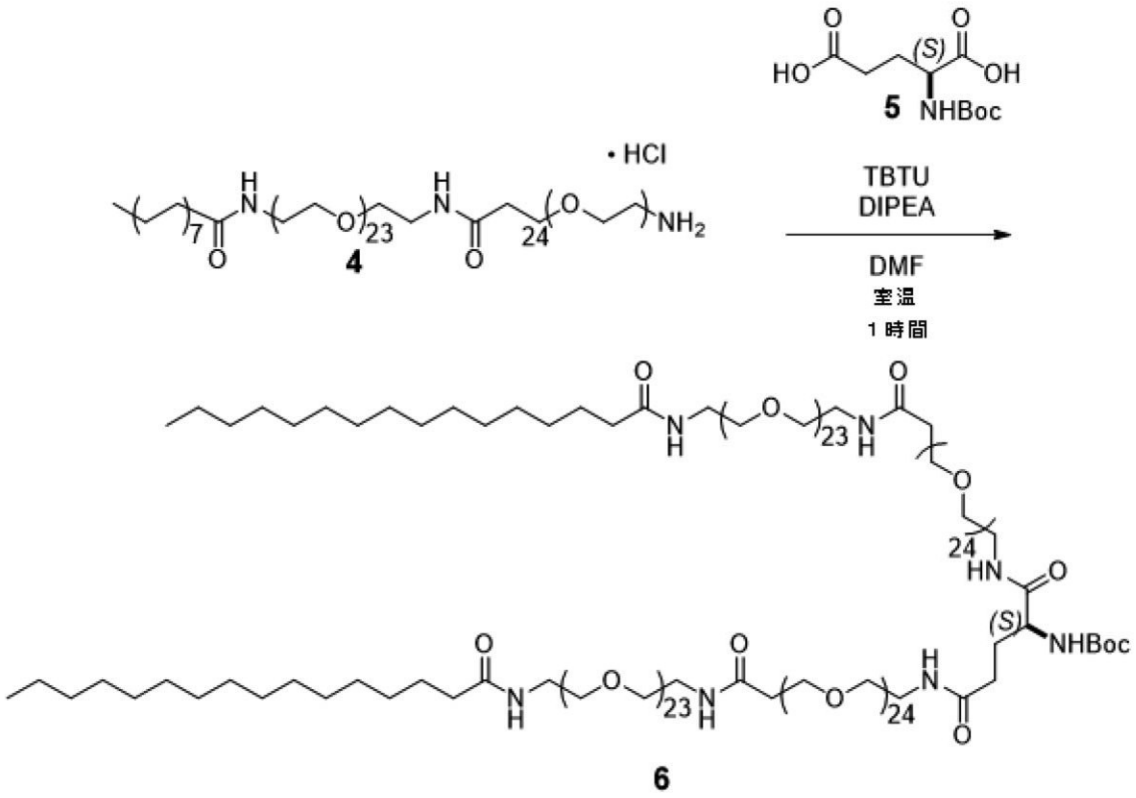
【化２７４】



【０４５８】

化合物３（１８６ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２６．７ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４３９．５７ｍ／ｚ、観測値１２２０．９７（＋２／２）ｍ／ｚ。

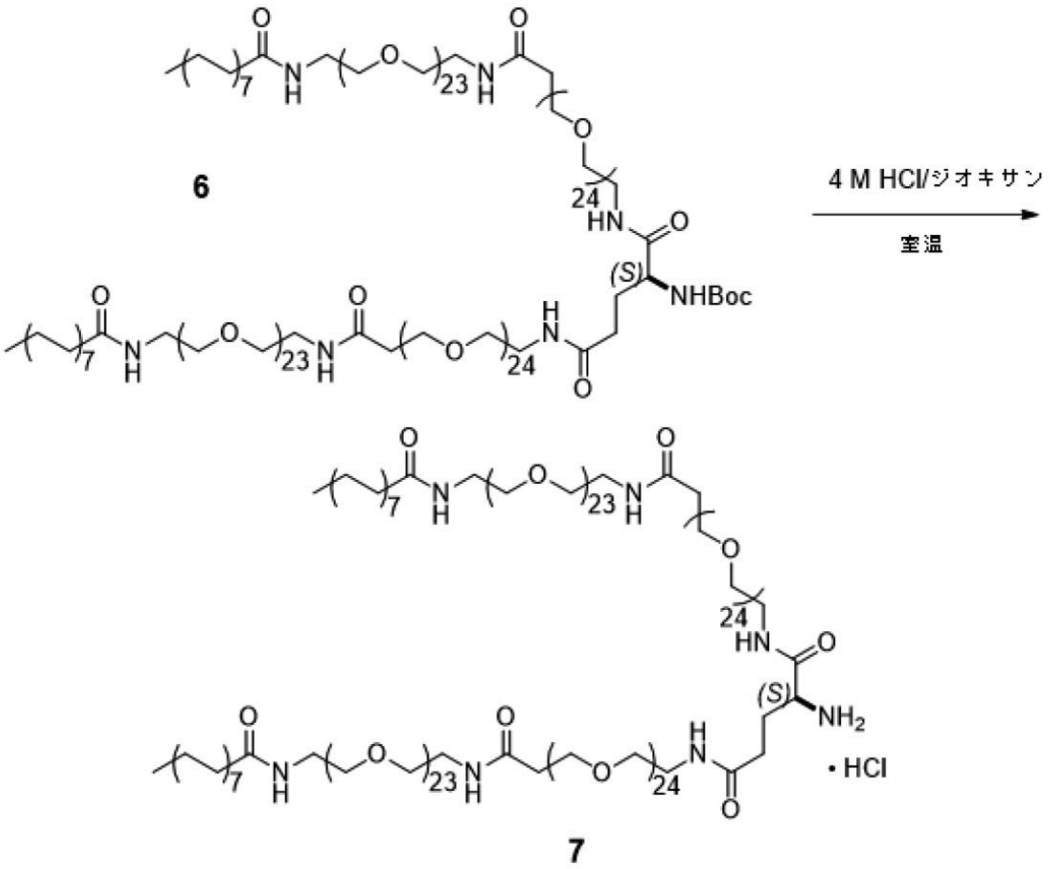
【化２７５】



【０４５９】

化合物４（１８１ｍｇ）、ＴＢＴＵ（２４ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０３３ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物５（８．７ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、反応物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、２０～３０分間０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）の勾配で精製すると、その中に化合物６が６５％Ｂで溶出した。化合物６を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５０８９．２２ｍ／ｚ、観測値１０３６．２４（＋５／５，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

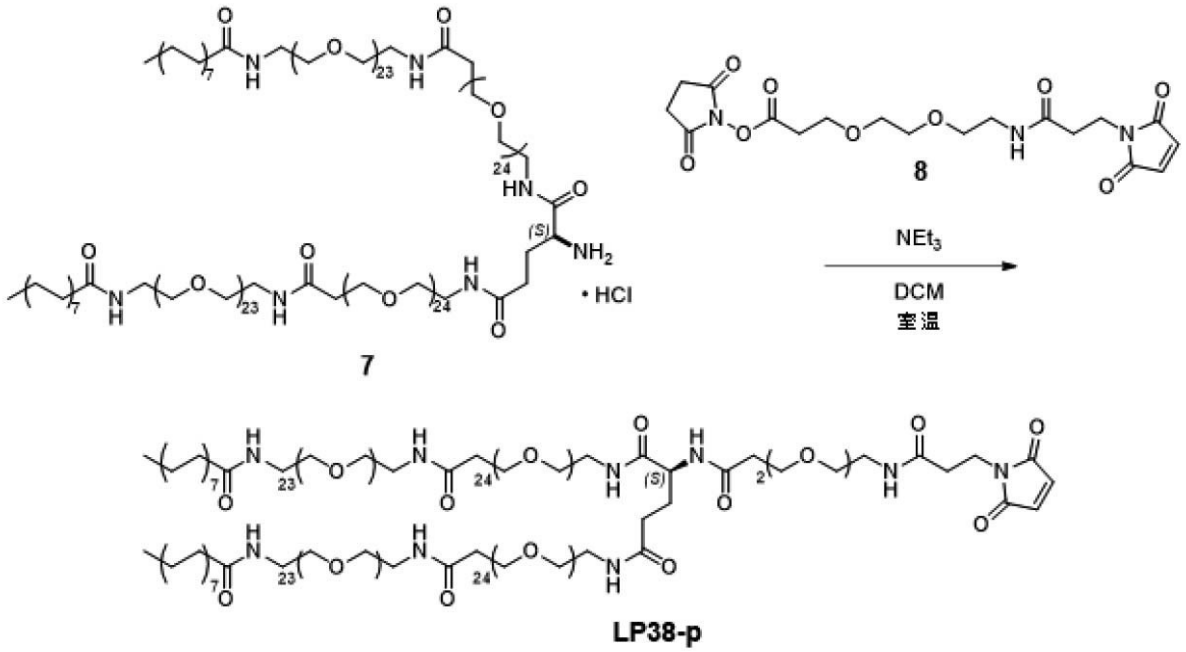
【化２７６】



【０４６０】

化合物６（１３０ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（９．３ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物７が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４９８９．１７ｍ／ｚ、観測値１２４８．５８（＋４／４）ｍ／ｚ。

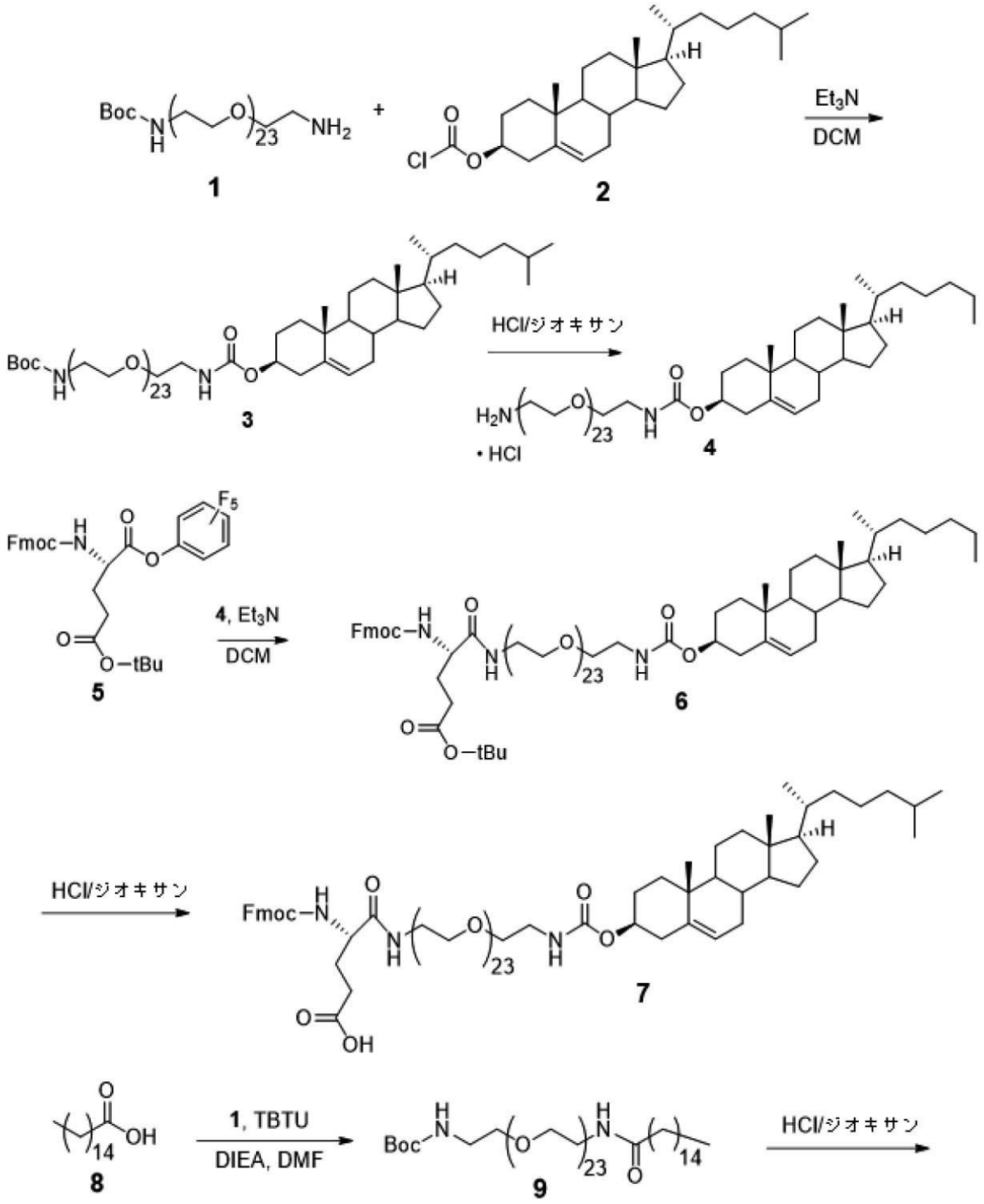
【化２７７】



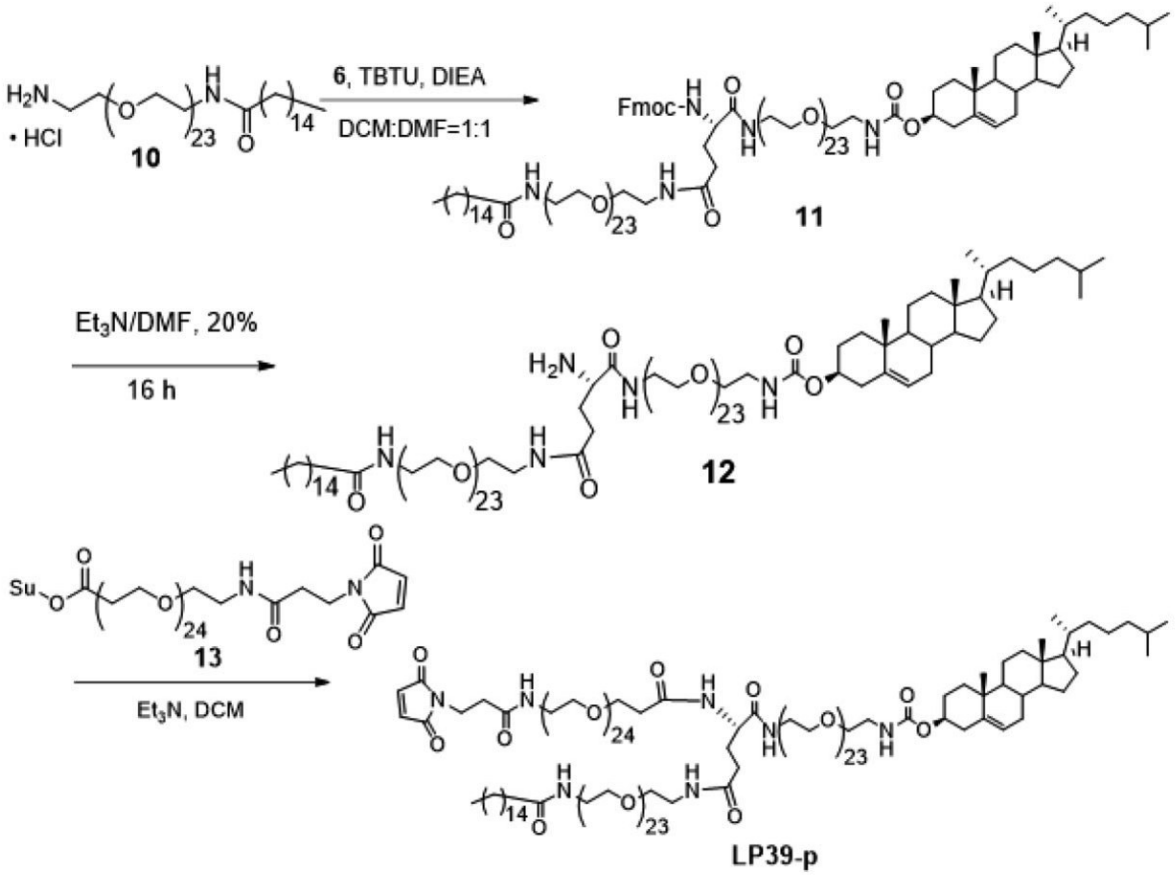
【０４６１】
化合物７（１２８ｍｇ）とＮＥｔ$_3$（０．０１８ｍＬ）を無水ＤＣＭに散布Ｎ$_2$（ｇ）下で溶かした溶液を室温で調製した。次いで化合物８（１０．３ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に３０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ３８－ｐが１００％Ｂで溶出した。ＬＰ３８－ｐを濃縮すると白色の固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５２９９．２８ｍ／ｚ、観測値１７８６．６２（＋３／３，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【０４６２】
ＬＰ３９－ｐの合成

【化２７８－１】


Boc
N
H
O
23
NH2
1
+
Cl
O
H
2
Et3N
DCM
3
HCl/ジオキサン
H2N
• HCl
4
Fmoc
F5
O
O−tBu
5
4, Et3N
DCM
6
7
OH
8
1, TBTU
DIEA, DMF
9

【化２７８－２】



【０４６３】

Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ２３－アミン１（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、２００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）をクロロギ酸コレステロール２（７７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（４８ｕＬ、０．３４１ｍｍｏｌ）とともに５ｍＬのＤＣＭの中で１．５時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をＳｉＯ２（１ｇ）と混合し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）にロードした。化合物３を系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、４０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　１５８６．０９、Ｍ＋１８＝１６０４．０９、（Ｍ＋２ｘ１８）／２＝８１１．０５　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１６０３．５５［Ｍ＋ＮＨ４］＋、８１１．０７［Ｍ＋２ＮＨ４］２＋。

【０４６４】

生成物３のＢｏｃ保護を外し、得られた塩酸塩４（６２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をペンタフルオロフェニルエステル５（２４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびＥｔ３－Ｎ（１４ｕＬ、０．１ｍｍｏｌ）とともにＤＣＭ（５ｍＬ）の中で１．５時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をＳｉＯ２（４００ｍｇ）と混合し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）にロードした。生成物６を系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～７０％、３０分間）を用いて精製した。収量５７ｍｇ。計算値ＭＷ　１８９３．４４、Ｍ＋１８＝１９１１．４４、（Ｍ＋２ｘ１８）／２＝９６４．７２　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１９１１．００［Ｍ＋ＮＨ４］＋、９６４．４６［Ｍ＋２ＮＨ４］２＋。

【０４６５】

生成物６を、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（１０ｍＬ）で室温にて４時間処理した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、生成物７を乾燥させ、次の工程で直接使用した。

【０４６６】

固体ＴＢＴＵ（５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ$_{23}$－アミン１（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、１５２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、パルミチン酸８（３３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６８ｕＬ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９ｍＬ）に溶かした溶液に添加した。この反応混合物を超音波処理して固体を溶かし、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、残留物をクロロホルム（５０ｍＬ）に溶かし、ＮａＨＣＯ$_3$（２×１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。化合物９を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4-}$）、真空下で濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）（ＳｉＯ$_2$）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、２０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　１４１１．８５、Ｍ＋１８＝１４２９．８５、（Ｍ＋１＋１８）／２＝７１５．４３　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１４２９．２４［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$、７１５．４１［Ｍ＋Ｈ＋ＮＨ$_4$］$^{2+}$。

【０４６７】

ＨＣｌ／ジオキサン溶液を用いて９のＢｏｃ保護を外し、化合物１０を次の工程で直接使用した。

【０４６８】

誘導体７（６０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を、塩酸塩１０（４２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（１１ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１８ｕＬ、０．１ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ：ＤＭＦ＝１：１（８ｍＬ）とともに３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、固体をＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）に懸濁させた。懸濁液を２％ＮａＨＣＯ$_{-3}$とブラインで２回洗浄した。真空下で濃縮した後、生成物１１をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で精製した（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～７０％、３５分間）

【０４６９】

生成物１１（５１ｍｇ、０．０１６２ｍｍｏｌ）を、Ｅｔ$_3$Ｎを含むＤＭＦ（２０％、３ｍＬ）とともに１６時間撹拌し、溶媒をＥｔ$_3$Ｎとともに真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させて保護が外れたアミン１２を取得した。計算値ＭＷ　２９０８．８１、（Ｍ＋１＋１８）／２＝１４６３．９１、（Ｍ＋１＋１８ｘ２）／３＝９８１．９４　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１４６３．６９［Ｍ＋Ｈ＋ＮＨ$_4$］$^{2+}$、９８１．９９［Ｍ＋Ｈ＋２ＮＨ$_4$］$^{3+}$。

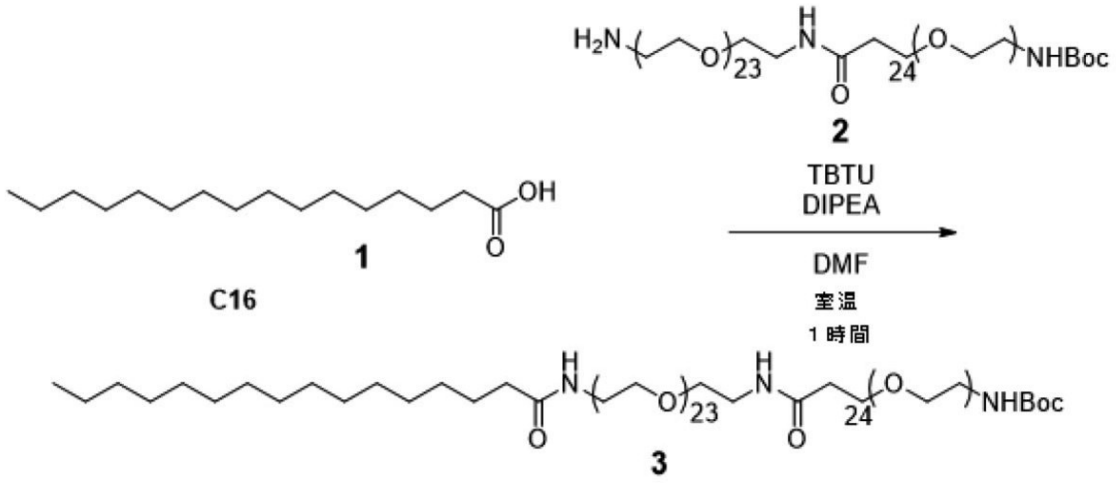
【０４７０】

アミン１２（４７ｍｇ、０．０１６２ｍｍｏｌ）を、ＮＨＳエステル１３（２１ｍｇ、０．０１４７ｍｍｏｌ）とＥｔ$_{3-}$Ｎ（６ｕＬ、０．０４１ｍｍｏｌ）の混合物を含むＤＣＭ（４ｍＬ）とともに１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、生成物ＬＰ３９－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、４０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　４１８８．２８、（Ｍ＋２＋１８）／３＝１４０２．７６、（Ｍ＋３＋１８ｘ２）／４＝１０５２．３２　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１４０２．７１［Ｍ＋２Ｈ＋ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１０５２．３２［Ｍ＋３Ｈ＋ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

【０４７１】

ＬＰ４１－ｐの合成

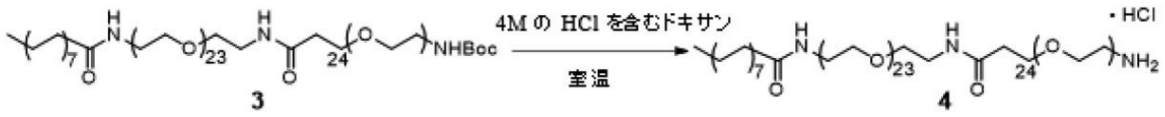
【化２７９】



【０４７２】

化合物１（４０．０ｍｇ）、ＴＢＴＵ（５０．１ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０９８ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（２９８ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０～１００％Ｂ）に２０～３０分間かける勾配を用いて精製すると、その中に化合物３が４３％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５３９．６２ｍ／ｚ、観測値１２８７．８３（＋２／２，＋Ｈ２Ｏ）ｍ／ｚ。

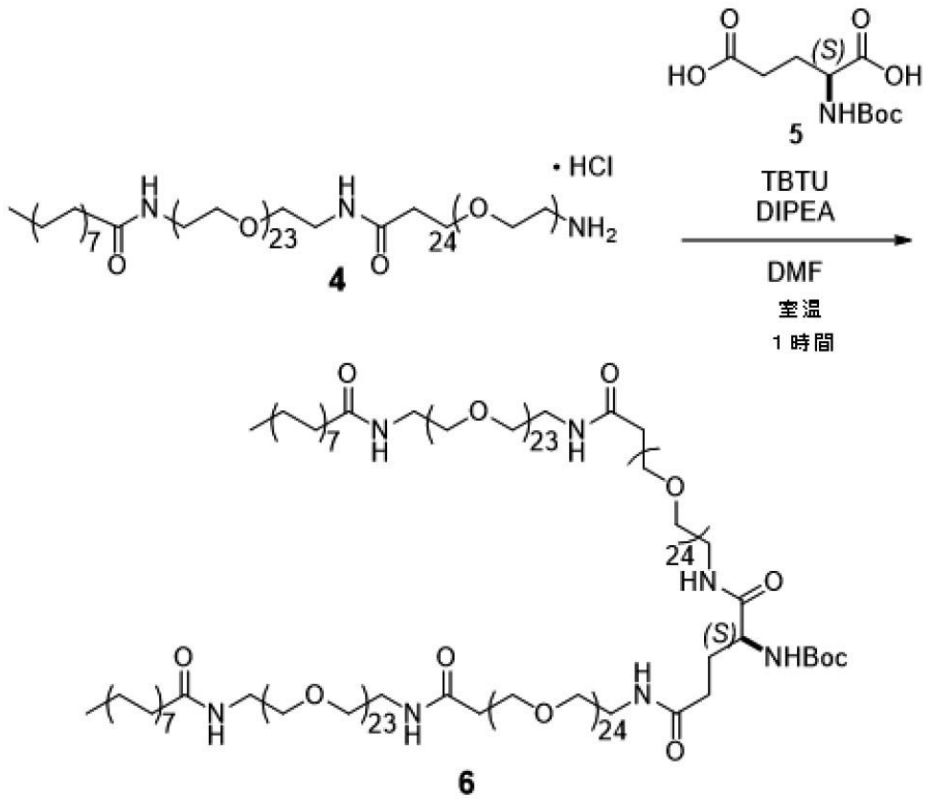
【化２８０】



【０４７３】

化合物１（２６０ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（３７．４ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４３９．５７ｍ／ｚ、観測値１２２０．６１（＋２／２）ｍ／ｚ。

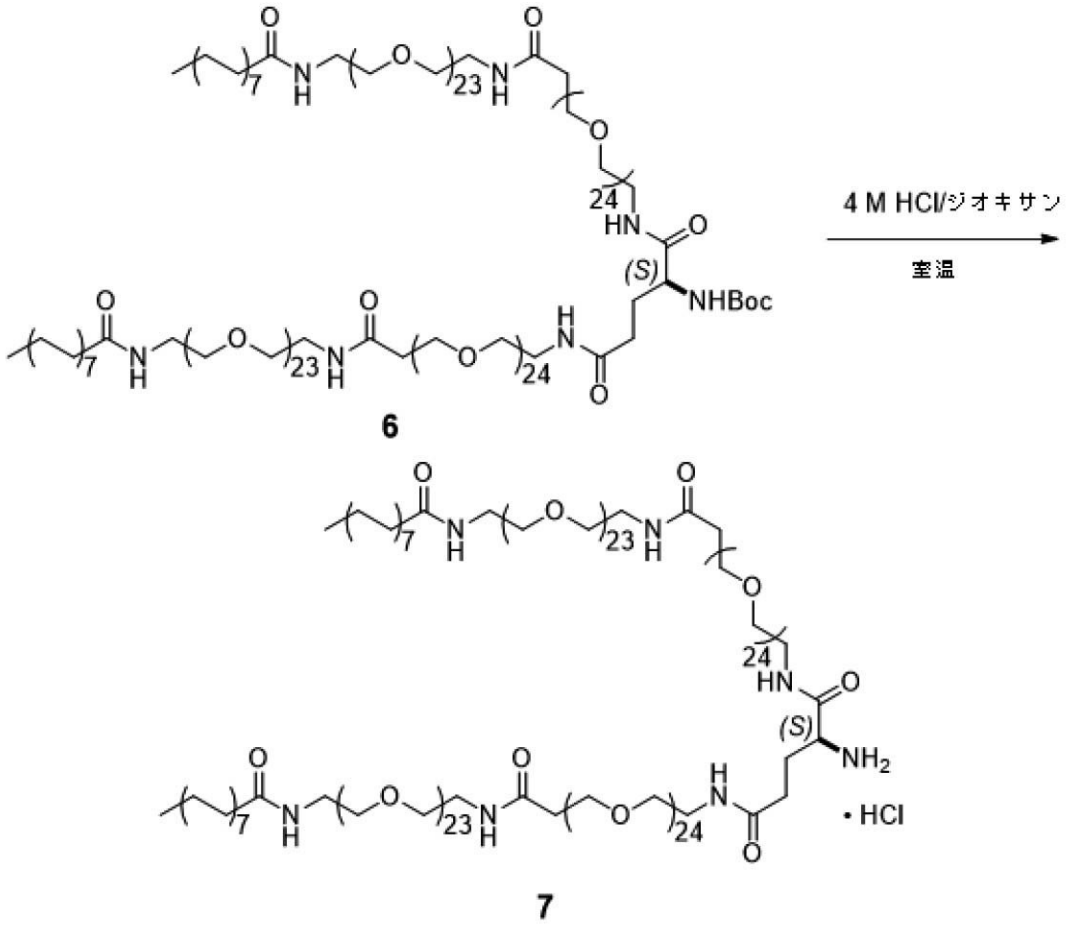
【化２８１】



【０４７４】

化合物４（２５３ｍｇ）、ＴＢＴＵ（３６．１ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０４５ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物５（１１．９ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０～３０、３５、その後１００％）に３０分間かける勾配で精製すると、その中に化合物６が３５％Ｂで溶出した。化合物６を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５０８９．２２ｍ／ｚ、観測値１７１５．４３（＋３／３，＋Ｈ２Ｏ）ｍ／ｚ。

【化２８２】



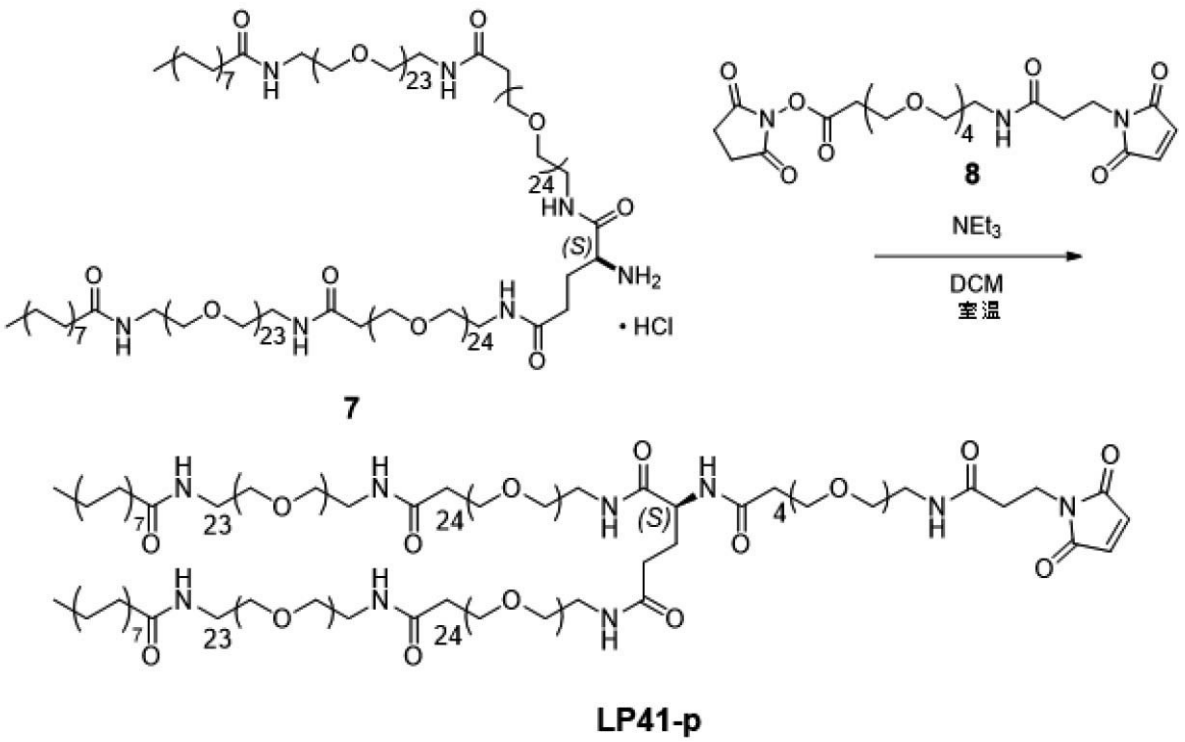
6

7

【０４７５】

化合物６（３５．４ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２．５ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で濃縮し、高真空下で一晩濃縮すると、化合物７が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４９８９．１７ｍ／ｚ、観測値１６７６．４２（＋ＨＣｌ，＋３／３）ｍ／ｚ。

【化２８３】



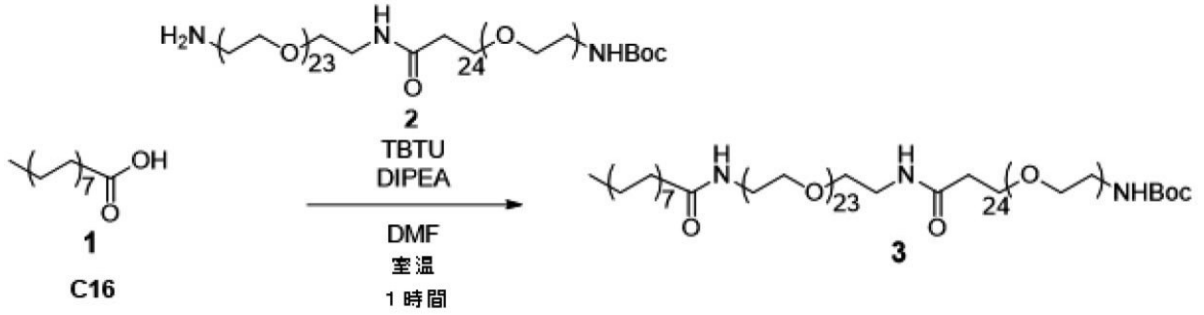
【０４７６】

化合物７（３５ｍｇ）とＮＥｔ３（０．００５ｍＬ）を無水ＤＣＭに散布Ｎ２（ｇ）下で溶かした溶液を室温で調製した。次いで化合物８（３．２ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１０から３０％、４０％、５０％、７０％、そして１００％Ｂへ）に３０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ４１－ｐが１００％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５８３７．８４ｍ／ｚ、観測値１０７９．９０（＋５／５）ｍ／ｚ。

【０４７７】

ＬＰ４２－ｐの合成

【化２８４】

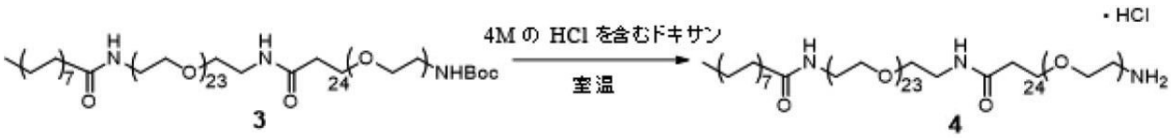


【０４７８】

化合物１（４０ｍｇ）、ＴＢＴＵ（５０．１ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０９８ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（２９８ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０～１００％Ｂ）に２０～３０分

間かける勾配で精製すると、その中に化合物３が４３％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５３９．６２ｍ／ｚ、観測値１２８７．８３（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

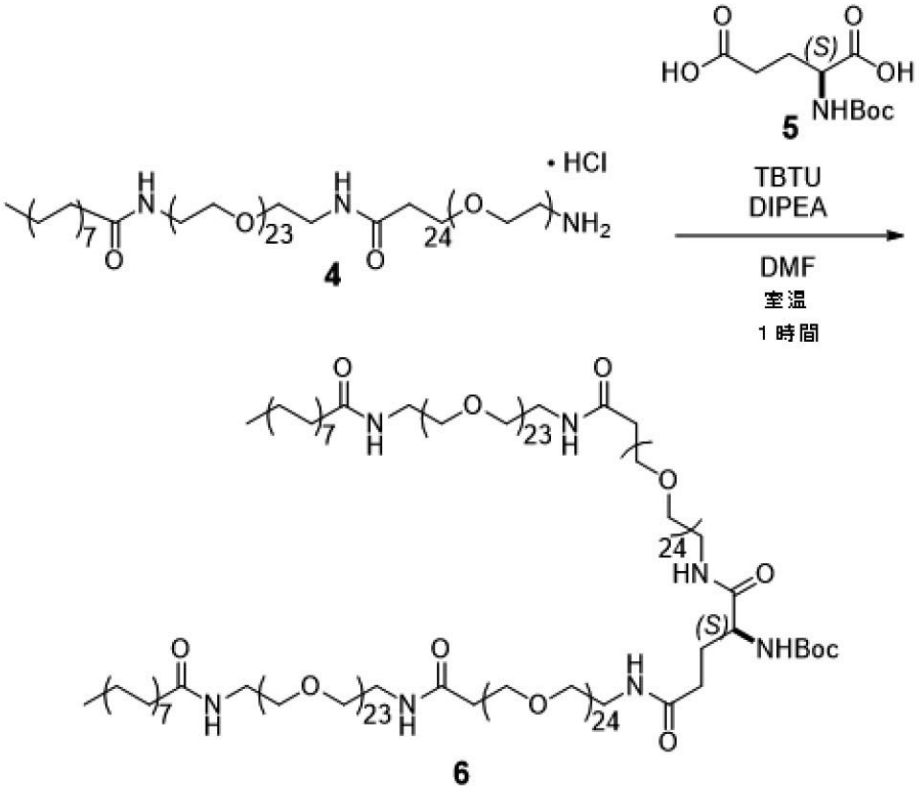
【化２８５】



【０４７９】

化合物３（２６０ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（３７．４ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、反応物を撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４３９．５７ｍ／ｚ、観測値１２２０．６１（＋２／２）ｍ／ｚ。

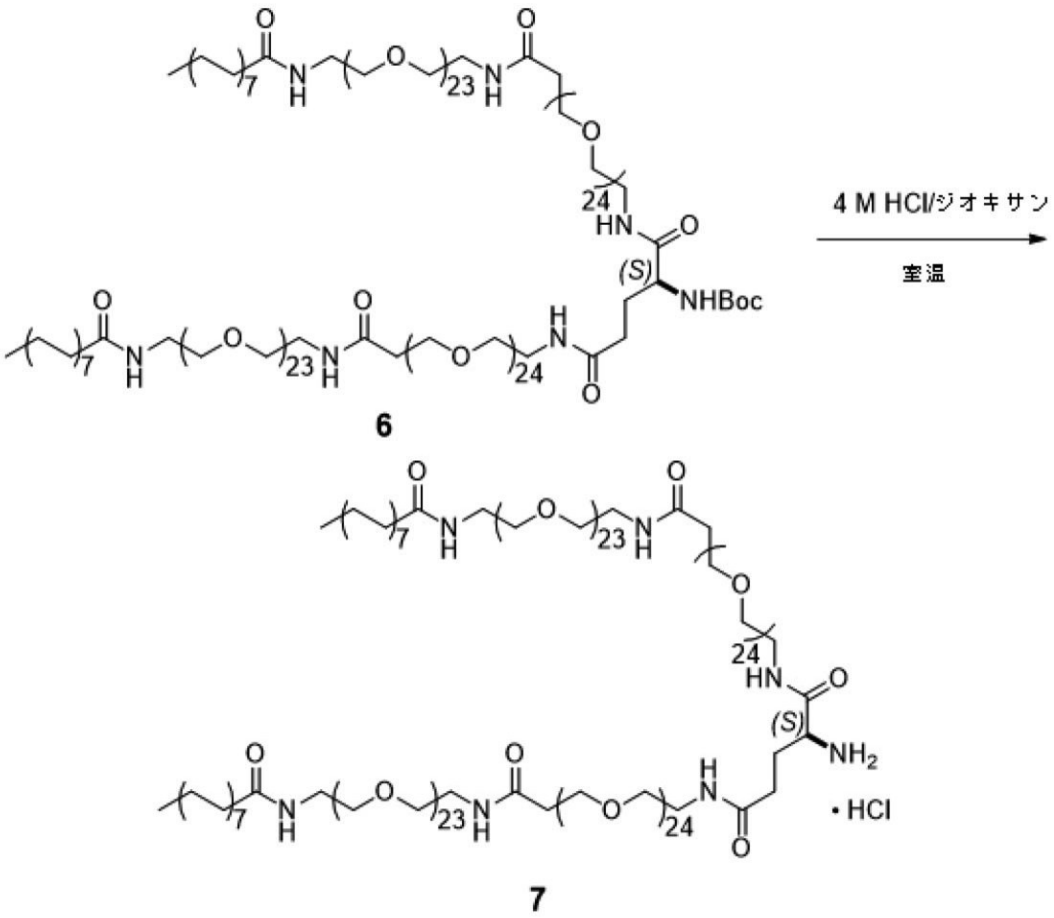
【化２８６】



【０４８０】

化合物４（２５３ｍｇ）、ＴＢＴＵ（３６．１ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０４５ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物５（１１．９ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０から３０、３５、その後１００％へ）に３０分間かける勾配で精製すると、その中に化合物６が３５％Ｂで溶出した。化合物６を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５０８９．２２ｍ／ｚ、観測値１７１５．４３（＋３／３，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【化２８７】



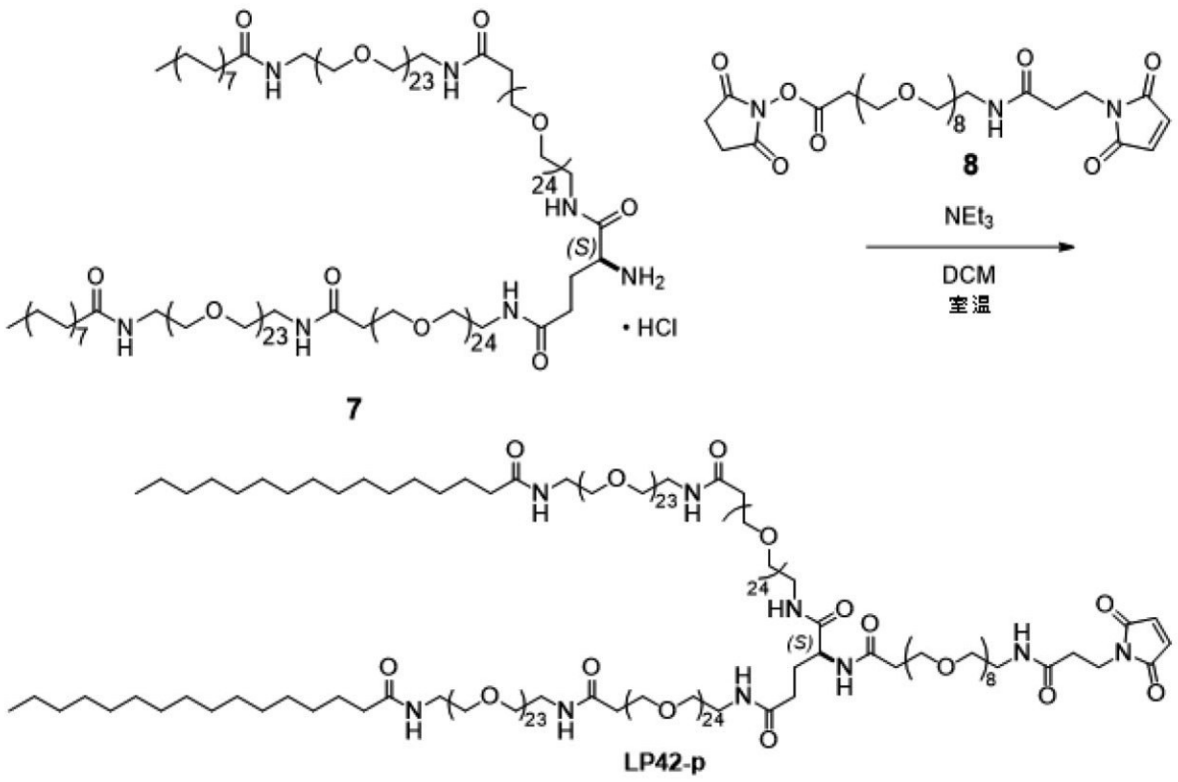
6

7

【０４８１】

化合物６（２８．２ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（２．０ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で一晩濃縮すると油が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４９８９．１７ｍ／ｚ、観測値１０００．２１（＋５／５）ｍ／ｚ。

【化２８８】



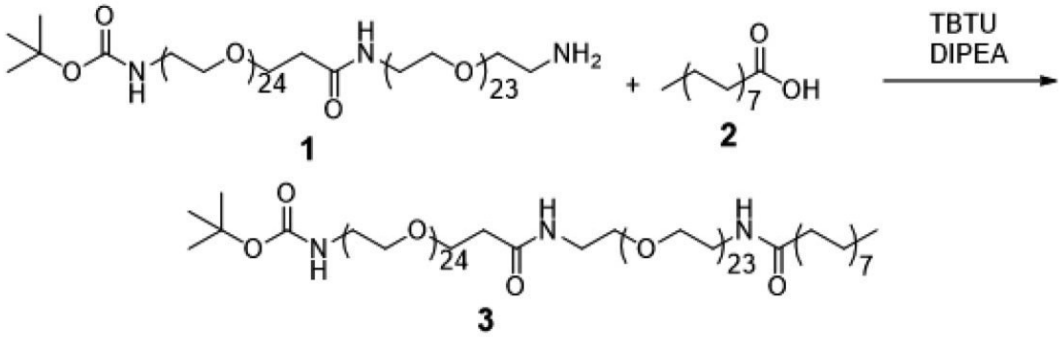
【０４８２】

化合物７（２７．９ｍｇ）とＮＥｔ３（０．００４ｍＬ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液を散布Ｎ２（ｇ）下で室温にて調製した。次いで化合物８（３．４ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（２５から５０％、そして１００％Ｂへ）に３０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ４２－ｐが１００％Ｂで５分後に１００％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５５６３．４４ｍ／ｚ、観測値９４６．４５（＋６／６，＋水）ｍ／ｚ。

【０４８３】

ＬＰ４３－ｐの合成

【化２８９】

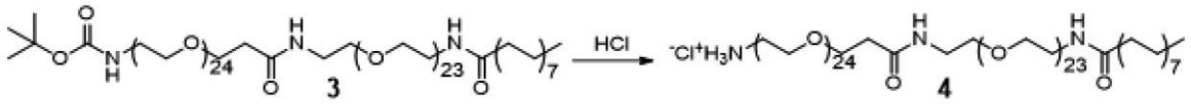


【０４８４】

化合物１（３．０ｇ、１．３０３ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（０．４０１ｇ、１．５６４ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．６８１ｍＬ、３．９１ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（０．５０２ｇ、１．５６４ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を

室温に３時間維持した。この反応混合物を濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。構造がＨ－ＮＭＲによって確認された。

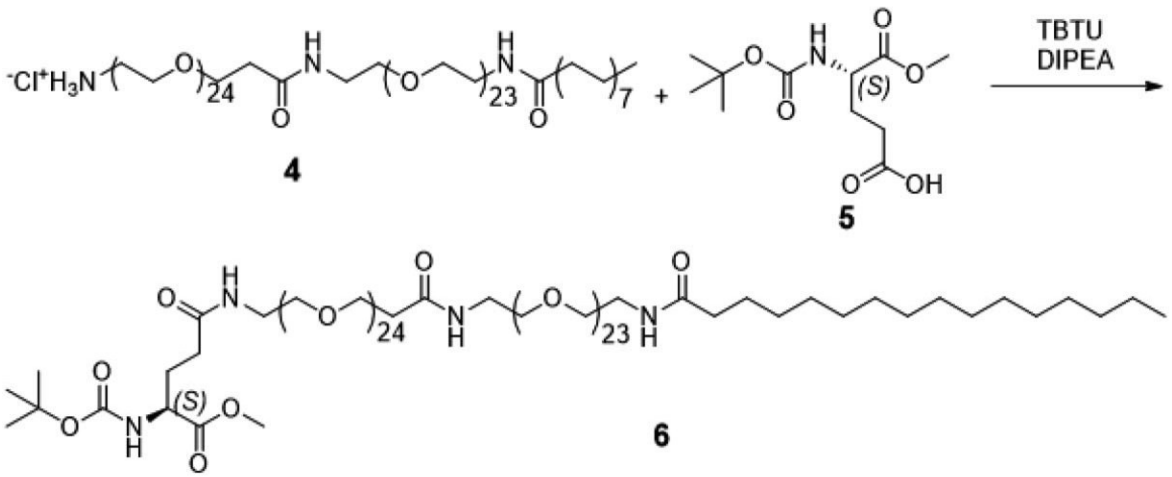
【化２９０】



【０４８５】

固体の化合物３（２０６０ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（４．０５５ｍＬ、１６．２１９ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。構造がＨ－ＮＭＲによって確認された。

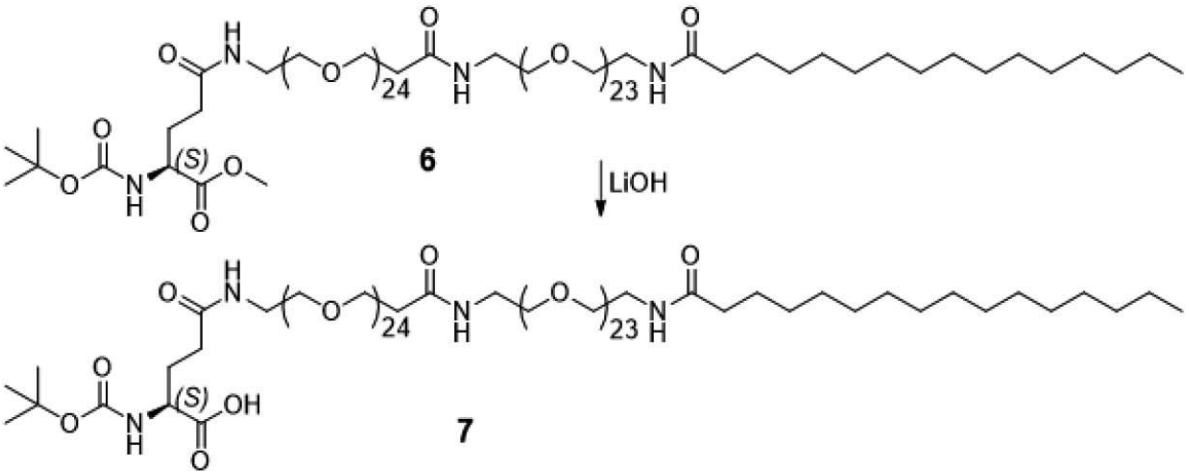
【化２９１】



【０４８６】

化合物４（２０３０ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（２５７ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．４２８ｍＬ、２．４５９ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（３１５ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。この反応混合物を濃縮した。化合物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２、計算値１３４１．８４、観測値１３４２．６９。

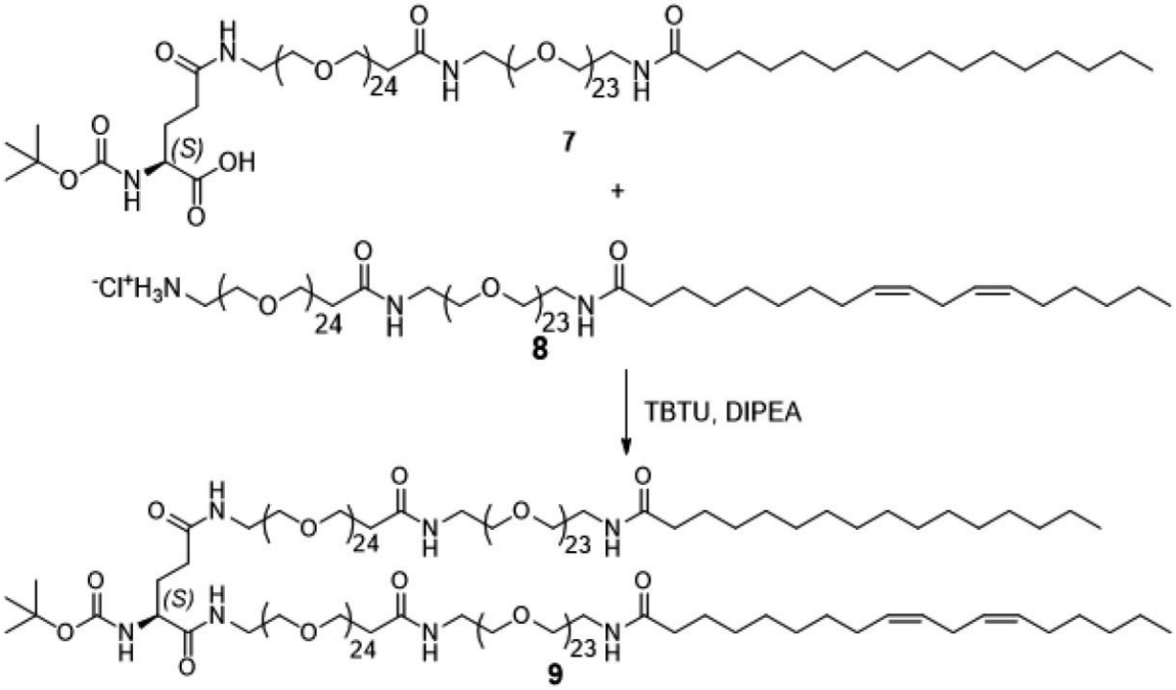
【化２９２】



【０４８７】

化合物６（１４３０ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）に溶かした溶液に水酸化リチウム（６３．８ｍｇ、２．６６４ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した。この反応混合物をＨＣｌ溶液でクエンチし、ｐＨを３．０に調節した。水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物７をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１３３４．８３、観測値１３３５．４９。

【化２９３】

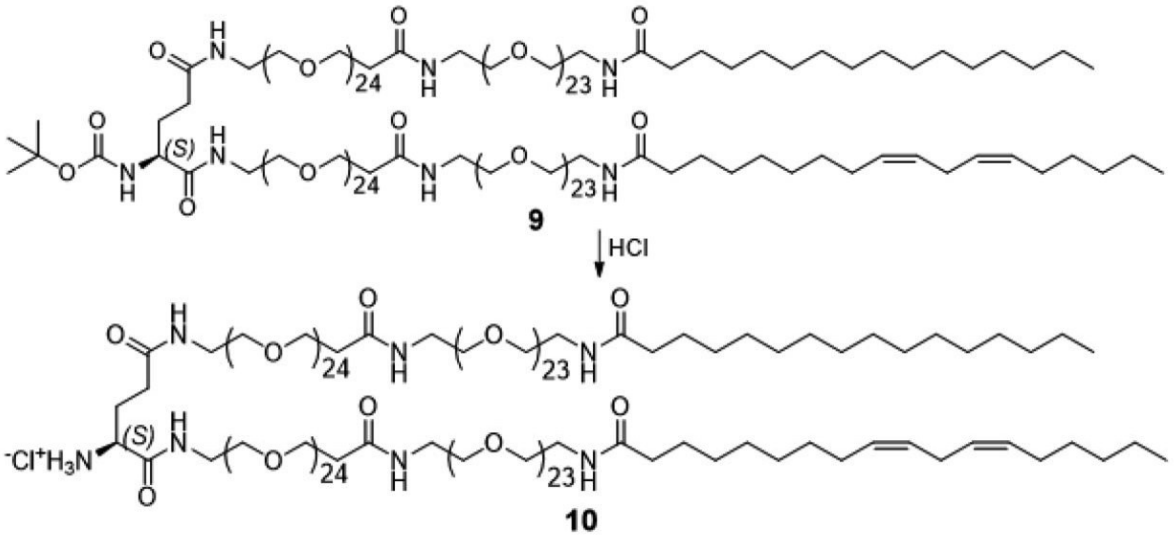


【０４８８】

化合物７（１１０ｍｇ、０．０４１２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物８（１０３ｍｇ、０．０４１２ｍｍｏｌ、１．００当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０２２ｍＬ、０．１２３ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１５．９ｍｇ、０．０４９５ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。化合物９をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標

）によって精製し、１６～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０２３．４４、観測値１０２４．００。

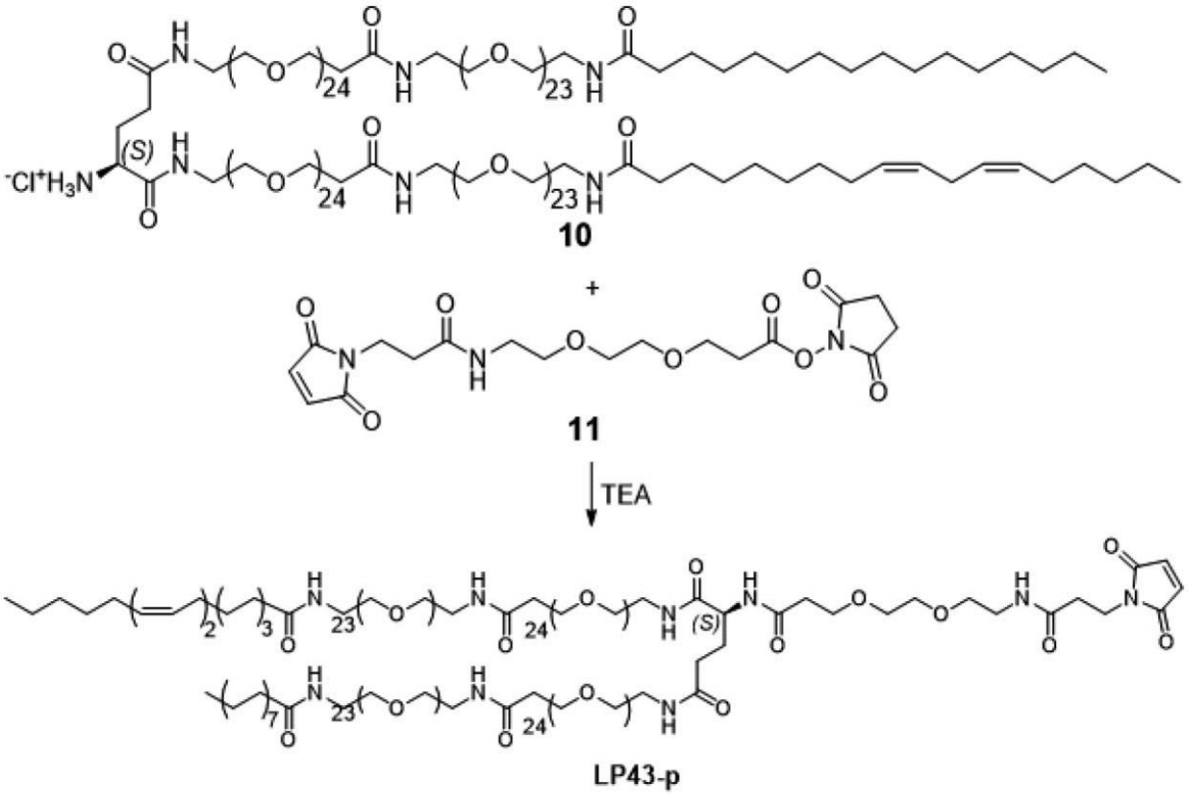
【化２９４】



【０４８９】

化合物９（８４ｍｇ、０．０１６４ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．２０５ｍＬ、０．０８２１ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物１０をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５ 計算値１００３．４４、観測値１００４．０７。

【化２９５】



【０４９０】

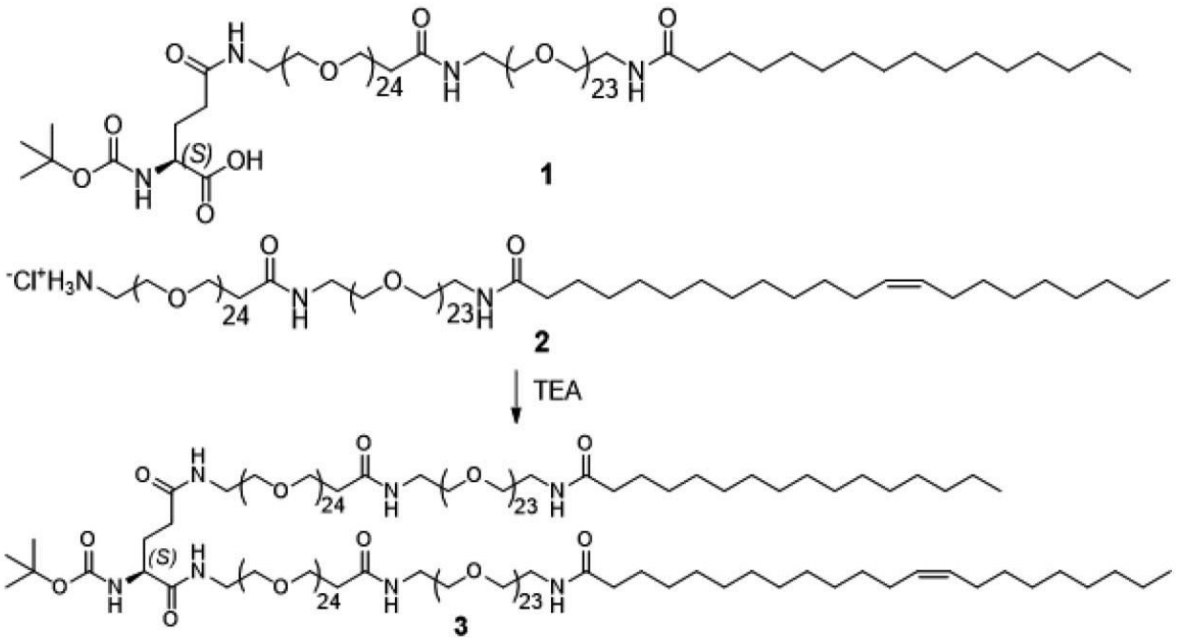
化合物１０（１２５ｍｇ、０．０２４７ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物１１（１１６ｍｇ、０．０２７２ｍｍｏｌ、１．１０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液に

トリエチルアミン（０．０１７ｍＬ、０．１２３ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。ＬＰ４３－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１８～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０６５．４６、観測値１０６６．１３。

【０４９１】

ＬＰ４４－ｐの合成

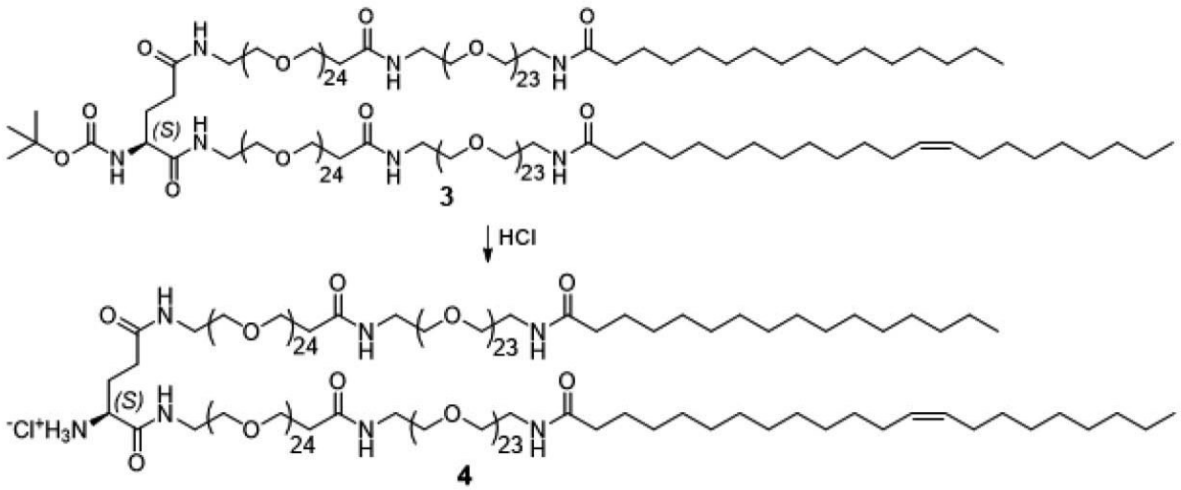
【化２９６】



【０４９２】

上記のＬＰ４３－ｐの合成における工程に示したようにして化合物１を合成した（ＬＰ４３－ｐの合成における化合物７）。化合物１（１３５ｍｇ、０．０５０６ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（１２９ｍｇ、０．０５０６ｍｍｏｌ、１．００当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０２６ｍＬ、０．１５１ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１９．５ｍｇ、０．０６０７ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０３５．０６、観測値１０３５．４０。

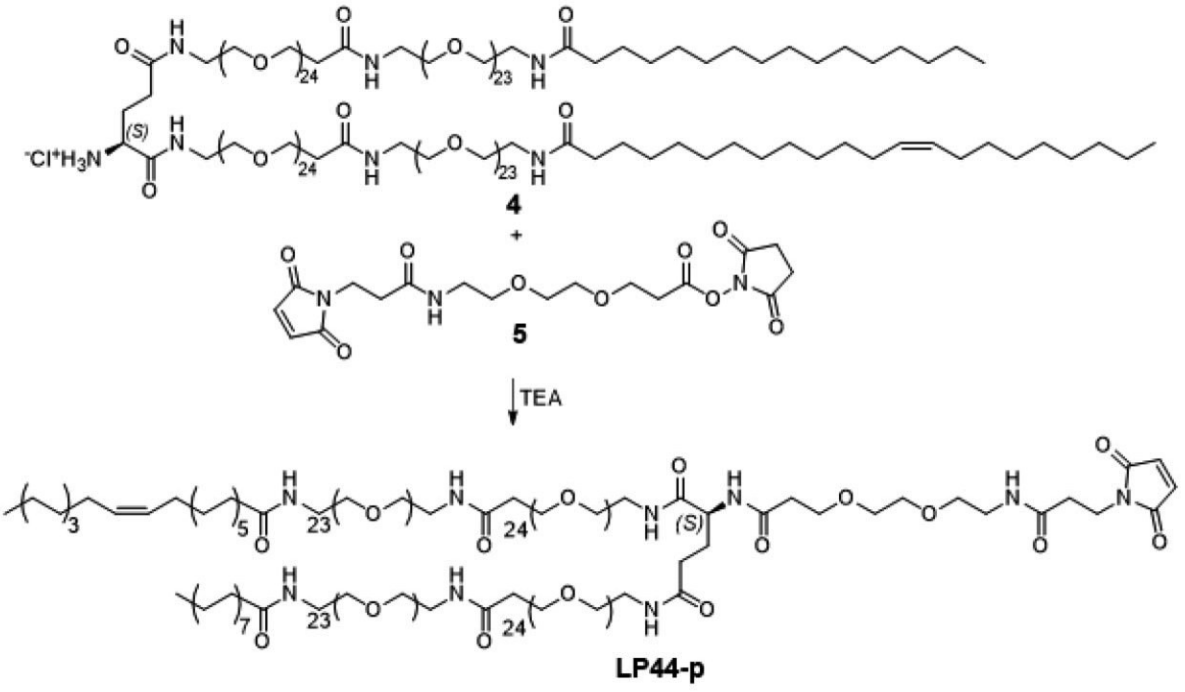
【化２９７】



【０４９３】

化合物３（１００ｍｇ、０．０１９３ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．２４２ｍＬ、０．９６６ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０１５．０５、観測値１０１５．７１。

【化２９８】



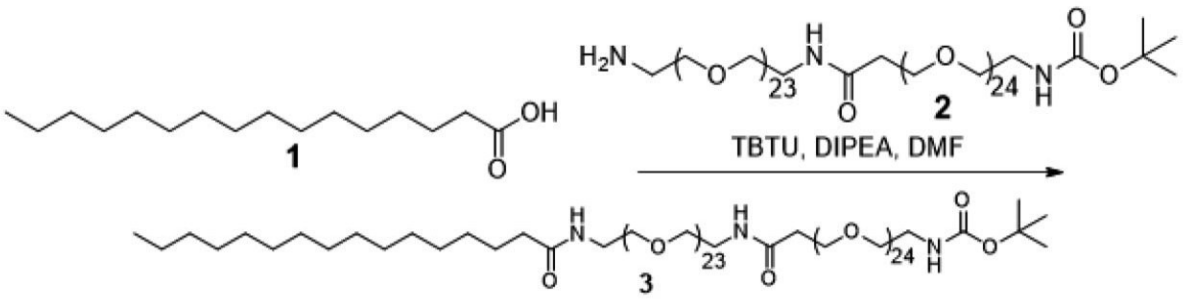
【０４９４】

化合物４（９５ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物５（８ｍｇ、０．０１８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．０１３ｍＬ、０．０９３０ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ４４－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］／５　１０７７．７４、観測値１０７９。

【０４９５】

ＬＰ４５－ｐの合成

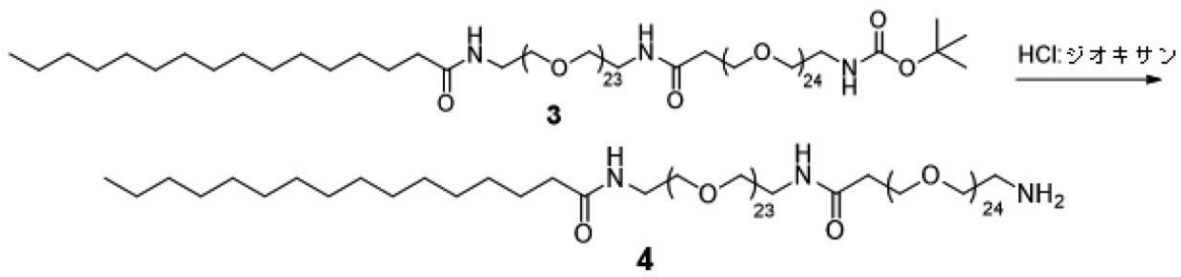
【化２９９】



【０４９６】

パルミチン酸１（３０ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）をＢｏｃ－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$ ２（２６９ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）とともにＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（４５．１ｍｇ、０．１４０４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（６０ｕＬ）を添加した。この反応混合物を一晩撹拌した後、水を添加し、化合物３をＤＣＭ：２０％ＴＦＥを用いて抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去して乾燥させ、化合物３をフラッシュクロマトグラフィ（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）によって精製した。

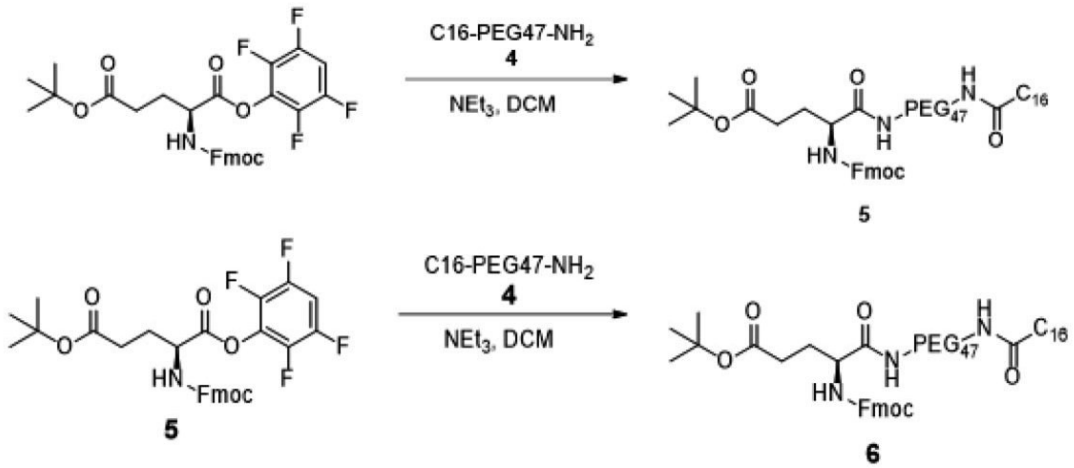
【化３００】



【０４９７】

化合物３に４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加し、ＬＣ－ＭＳによって完了と判断されるまでこの反応混合物を無水条件下で撹拌した：Ｃ$_{16}$－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$に関する計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２３０１ｍ／ｚ、観測値２３０２。

【化３０１】

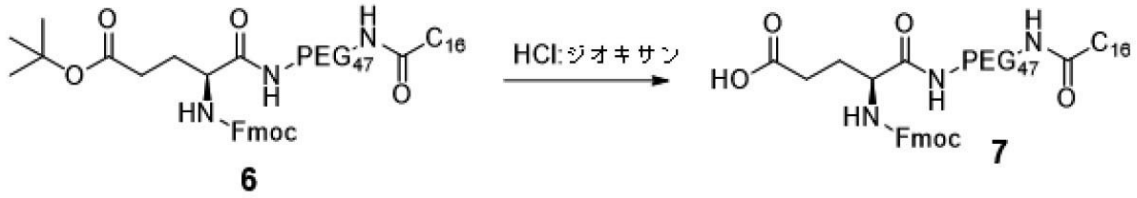


【０４９８】

Ｃ$_{16}$－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$ ４（２０６ｍｇ、０．０．０８４５ｍｍｏｌ）の溶液の中のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｏｐｆｐ ５（５０ｍｇ、０．０８４５ｍｍｏｌ）

に、ＮＥｔ$_3$（２９ｕＬ）を含むＤＣＭ（５．０ｍＬ）を撹拌しつつ添加した。この反応混合物が完了したと判断されたとき、溶媒を真空下で除去して乾燥させ、粗化合物６をフラッシュクロマトグラフィ（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）によって精製した。

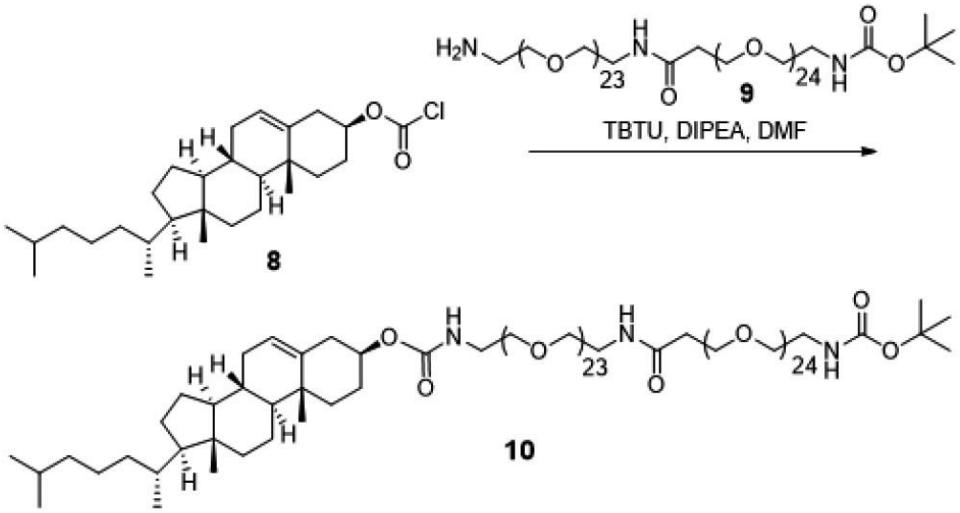
【化３０２】



【０４９９】

化合物６に４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加し、ＬＣ－ＭＳによって完了と判断されるまで無水条件下で撹拌した：計算値２８６６．０［Ｍ＋Ｈ］＋観測値２８６７。

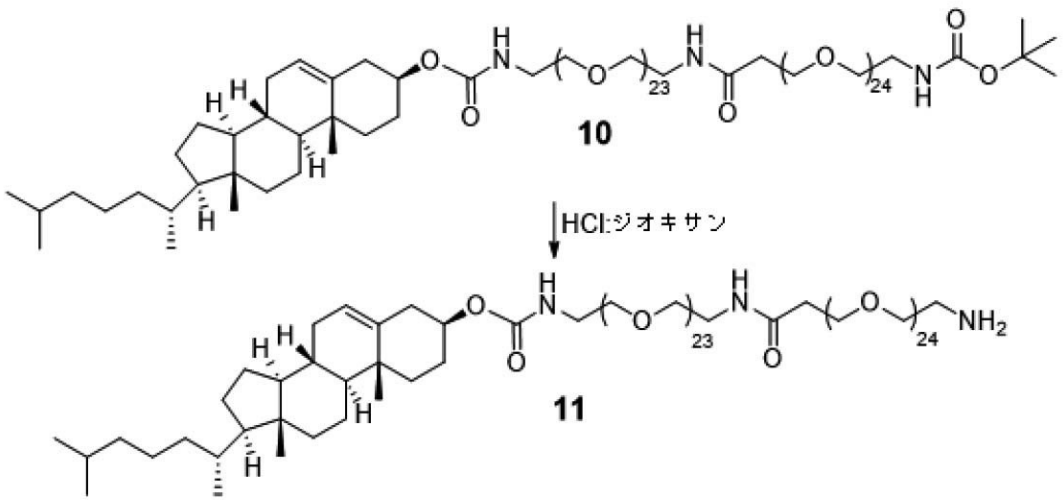
【化３０３】



【０５００】

Ｂｏｃ－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$　９（２６９ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）をＴＢＴＵ（４５．１ｍｇ、０．１４０４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６０ｕＬ）とともにＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶かして撹拌している溶液の中に化合物８（３０ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を一晩撹拌した後、水を添加し、生成物をＤＣＭ：２０％のＴＦＥを用いて抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去して乾燥させ、化合物１０をフラッシュクロマトグラフィ（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）によって精製した。計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２６１４．３２ｍ／ｚ、観測値２６１５．３２。

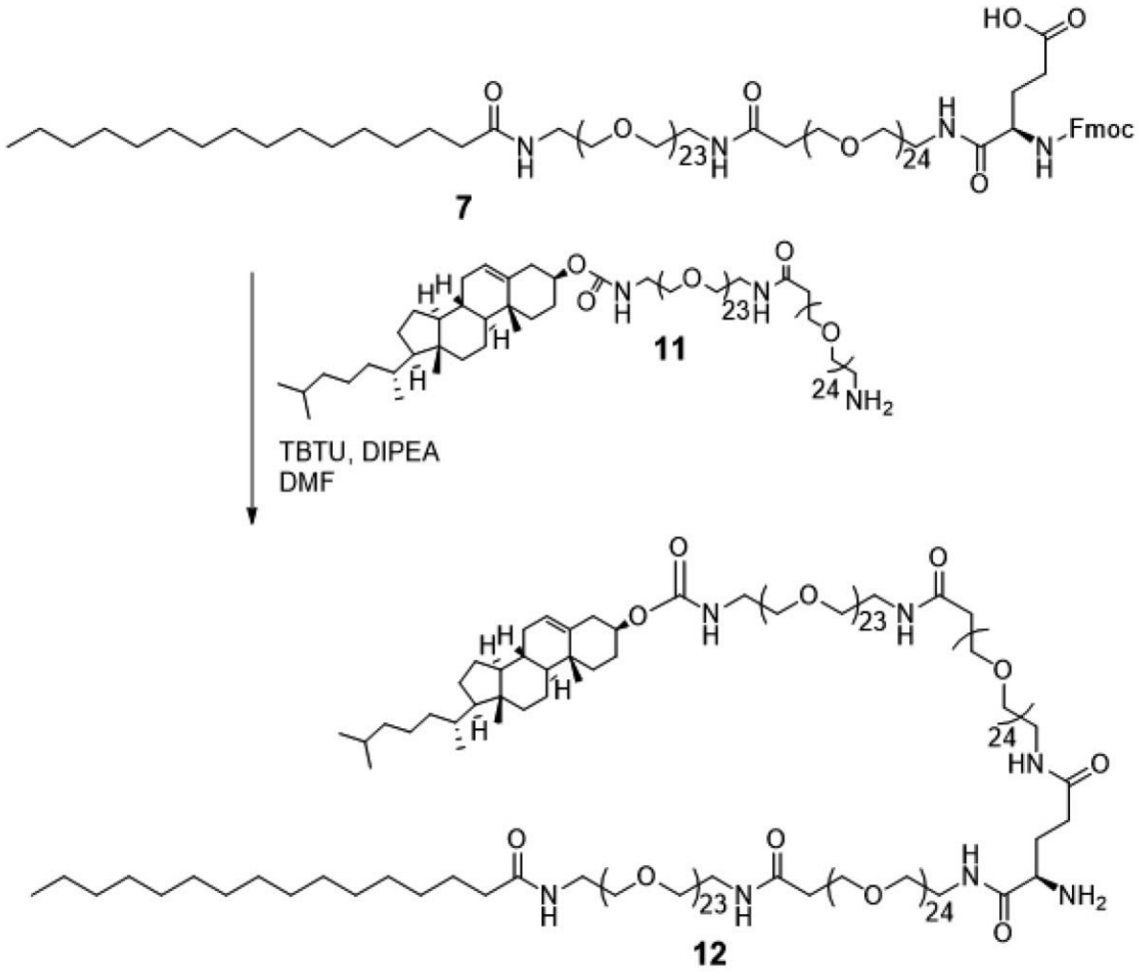
【化３０４】



【０５０１】

化合物１０に４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加した。完了したと判断されるまで、この反応混合物を無水条件下で撹拌した。生成物１１をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【化３０５】

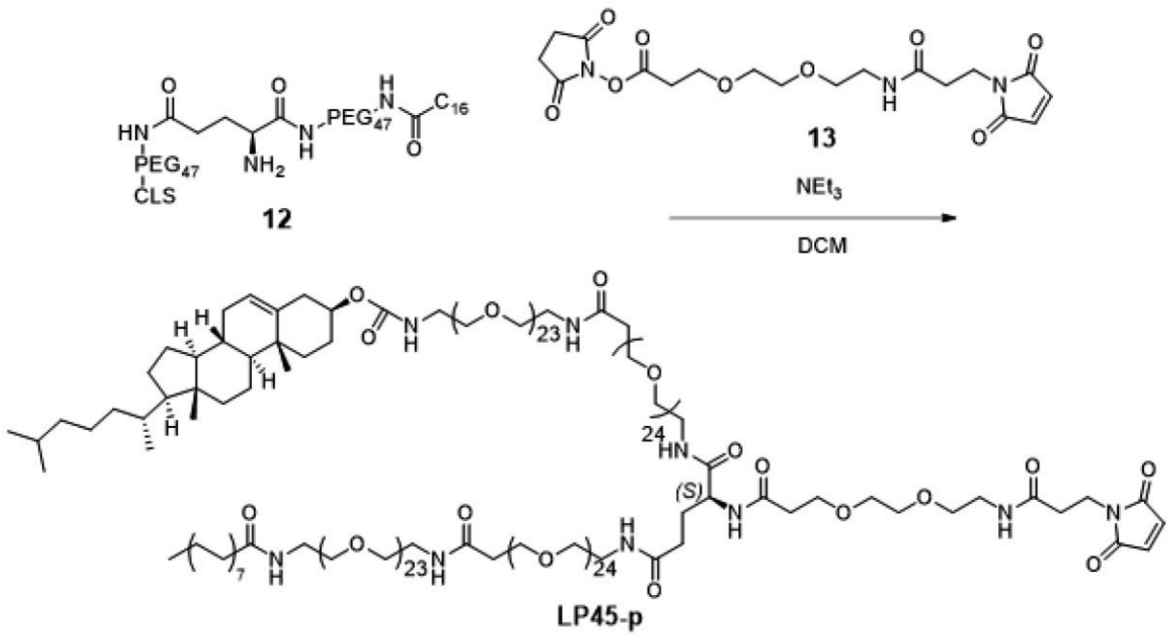


【０５０２】

化合物７（１００ｍｇ、０．０３７５ｍｍｏｌ）を化合物１１（９８ｍｇ、０．１９１

４ｍｍｏｌ）とともにＤＭＦ（５．０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１４．４ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（２０ｕＬ）を添加した。得られた懸濁液を一晩撹拌した後、水を添加し、ＤＣＭ：２０％のＴＦＥを用いて抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去して乾燥させ、精製物をフラッシュクロマトグラフィ（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）によって精製した。これに４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加し、ＬＣ－ＭＳによって完了と判断されるまでこの反応混合物を無水条件下で撹拌すると、化合物１２が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５１３４．２６ｍ／ｚ、観測値５１３５。

【化３０６】



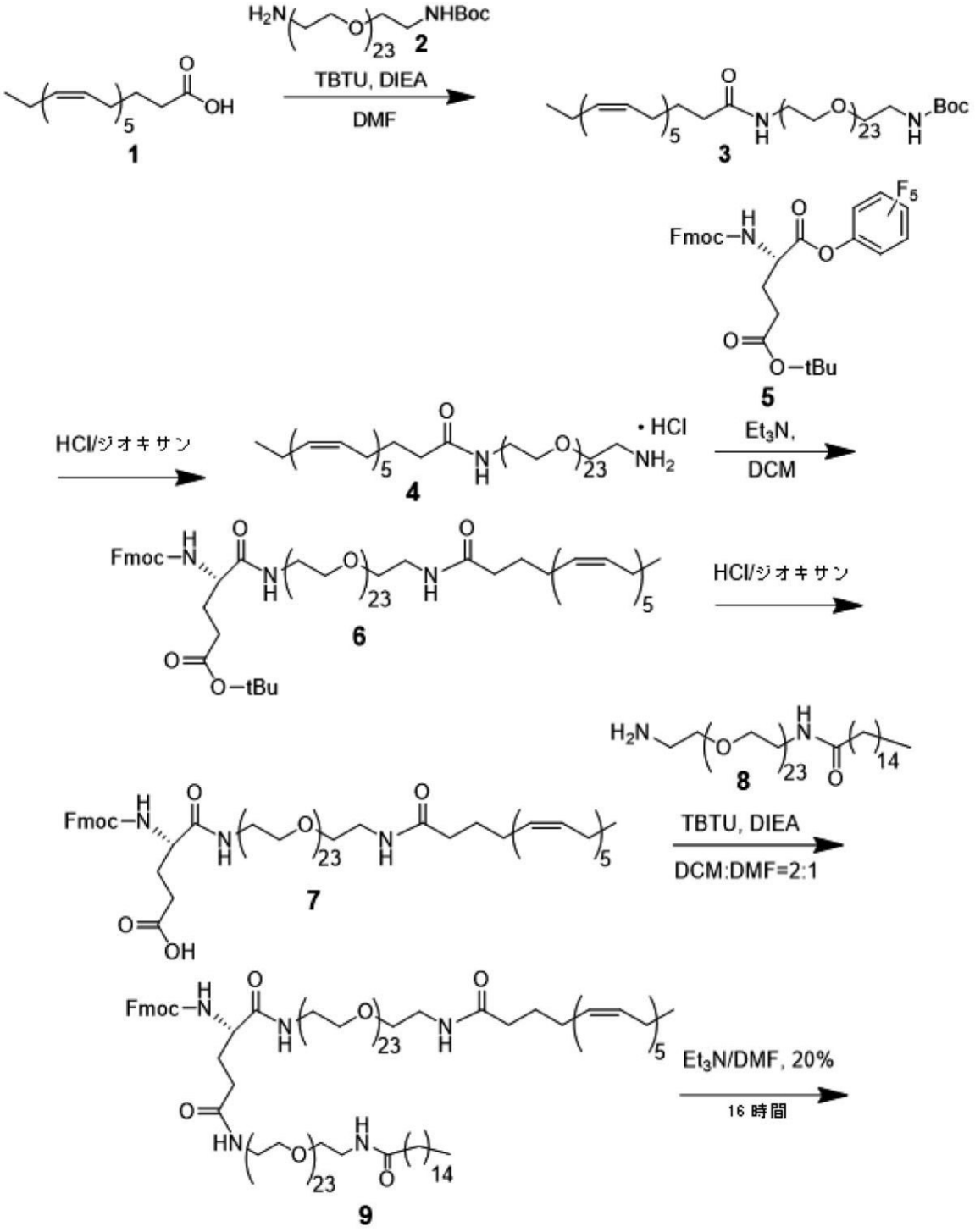
【０５０３】

化合物１３（１０ｍｇ、０．０２３５ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物１２（１２０ｍｇ、０．０２３５ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（１７ｕＬ、０．１１７５ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ４５－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１７％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋５４７４．３８、観測値５４７５．０１。

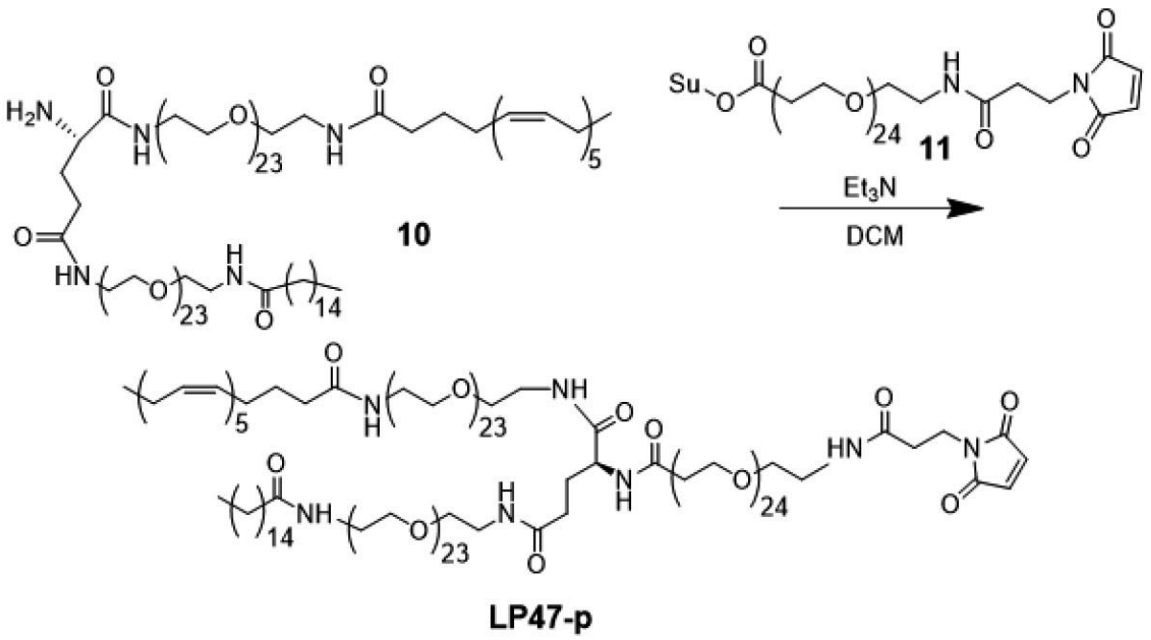
【０５０４】

ＬＰ４７－ｐの合成

【化３０７－１】


H2N
NHBoc
23
2
TBTU, DIEA
DMF
OH
5
1
N
H
Boc
3
F5
Fmoc
O
O−tBu
5
HCl/ジオキサン
• HCl
NH2
4
Et3N,
DCM
6
7
8
14
TBTU, DIEA
DCM:DMF=2:1
Et3N/DMF, 20%
16 時間
HN
9

【化３０７－２】



【０５０５】

固体ＴＢＴＵ（５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃで保護されたＰｅｇ２３－アミン２（Ｑｕａｎｔａ Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ Ｌｉｍｉｔｅｄ、１５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、エイコサペンタエン酸１（３９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６８μＬ ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９ｍＬ）に溶かした溶液に添加した。この反応混合物を超音波処理して固体を溶かし、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、残留物をクロロホルム（５０ｍＬ）に溶かし、ＮａＨＣＯ$_3$（２×１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。生成物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空下で濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）（ＳｉＯ$_2$）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、２０分間）を用いて精製した。４ＭのＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液を用いてＢｏｃ基を除去すると塩酸塩４が得られた。計算値ＭＷ １３５７．７６、（Ｍ＋２）／２＝６７９．８８ 観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３５８．２９［Ｍ＋Ｈ］＋、６７９．７７［Ｍ＋２Ｈ］２＋。

【０５０６】

ＤＣＭ（５ｍＬ）の中で塩酸塩４（１６７ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）をペンタフルオロフェニルエステル５（７３ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（４３ｕＬ、０．３１ｍｍｏｌ）とともに２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をＳｉＯ$_2$（１ｇ）と混合し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）にロードした。生成物６を、系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～５０％、２５分間）を用いて精製した。収量１６９ｍｇ。計算値ＭＷ １７６５．２３、Ｍ＋１８＝１７８３．２３、（Ｍ＋１＋１８）／２＝８９２．１２ 観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１７８２．７８［Ｍ＋ＮＨ４］＋、８９１．９７［Ｍ＋Ｈ＋ＮＨ４］２＋。

【０５０７】

生成物６を、ＨＣｌを含むジオキサンで処理して遊離酸７を取得し、次の工程で直接使用した。計算値ＭＷ ３００２．８４、（Ｍ＋２×１８）／２＝１５１９．４２、（Ｍ＋３×１８）／３＝１０１８．９５。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１５１９．３９［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］２＋、１０１９．１７［Ｍ＋Ｈ＋２ＮＨ４］３＋。

【０５０８】

ＤＣＭ：ＤＭＦ＝１：１（８ｍＬ）の中で誘導体７（４７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を塩酸塩８（４２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（１１ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１８ｕＬ、０．１ｍｍｏｌ）とともに３時間撹拌した。溶媒を真空

下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、固体をＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）に懸濁させた。この懸濁液を２％ＮａＨＣＯ$_3$とブラインで２回洗浄した。真空下で濃縮した後、生成物９をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で精製した（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～７０％、３５分間）。

【０５０９】

生成物９（４９ｍｇ、０．０１６２ｍｍｏｌ）を、Ｅｔ$_3$Ｎを含むＤＭＦ（２０％、３ｍＬ）と１６時間混合し、溶媒をＥｔ$_3$Ｎとともに真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させると保護が外れたアミン１０が得られ、それを次の工程で直接使用した。

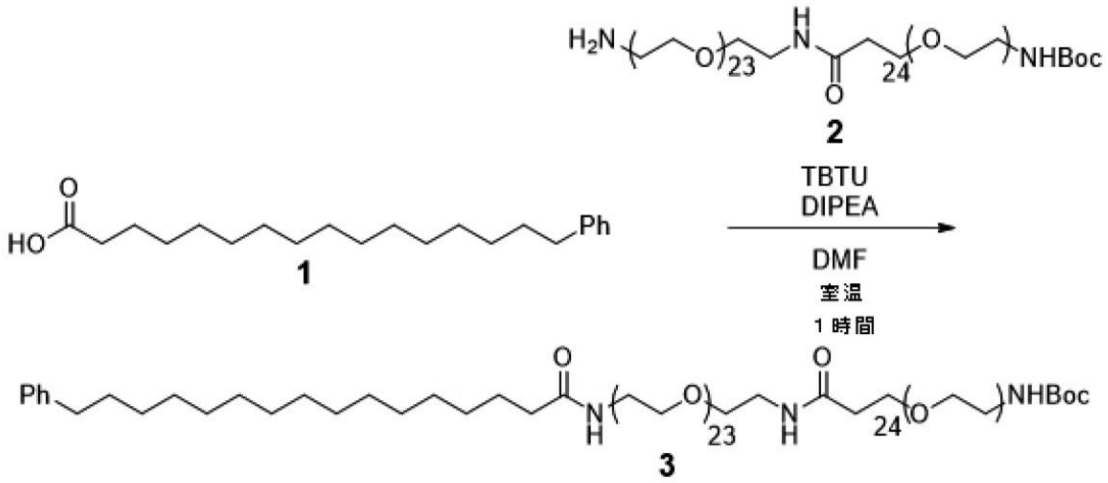
【０５１０】

アミン１０（４５ｍｇ、０．０１６２ｍｍｏｌ）を、ＮＨＳエステル１１（２１ｍｇ、０．０１４７ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（６ｕＬ、０．０４１ｍｍｏｌ）の混合物を含むＤＣＭ（４ｍＬ）とともに１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、生成物ＬＰ４７－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、４０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　４０６０．０７、（Ｍ＋３×１８）／３＝１３７１．３６、（Ｍ＋４×１８）／４＝１０３３．０２　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３７１．７６［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１０３３．７０［Ｍ＋４ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

【０５１１】

ＬＰ４８－ｐの合成

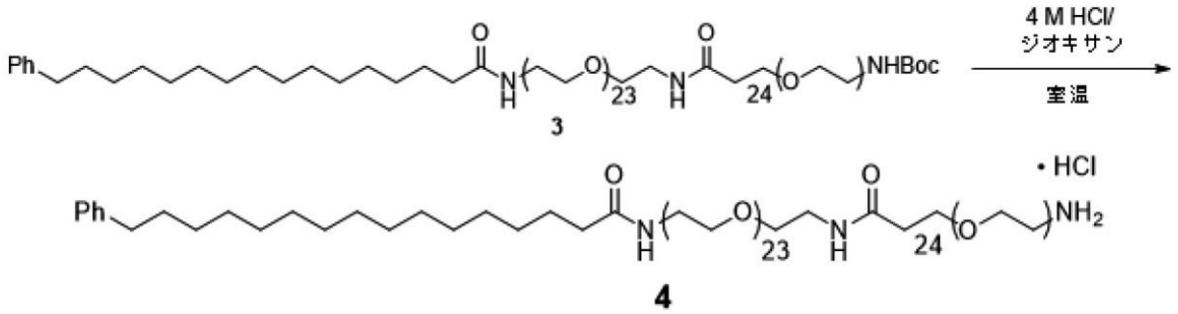
【化３０８】



【０５１２】

化合物１（２７．５ｍｇ）、ＴＢＴＵ（２６．６ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０２２ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（１７３ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルの１２－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０～１００％）に２０分間かける勾配を利用して精製すると、その中に化合物３が６６％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２６１５．６５ｍ／ｚ、観測値１３２６．５２（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

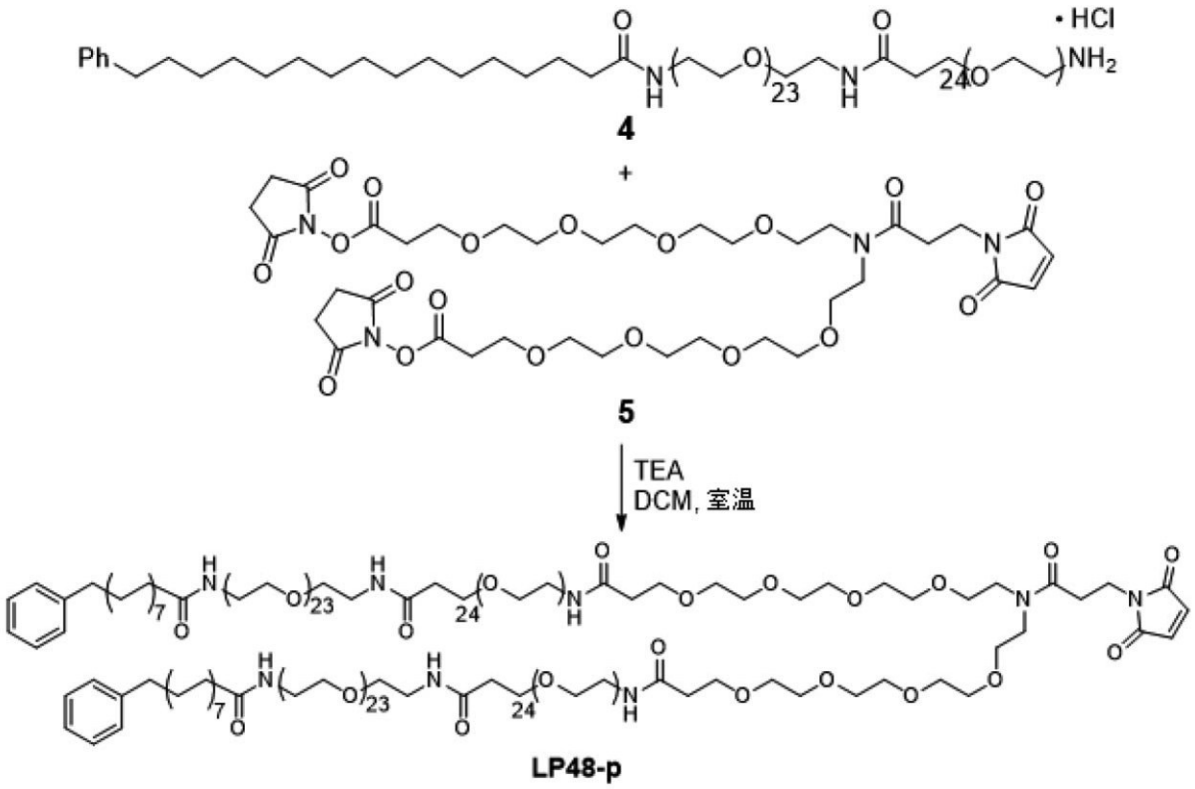
【化３０９】



【０５１３】

化合物３（５６．７ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（７．９ｍｇ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応物を一晩撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で一晩濃縮すると、化合物４が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５１５．６０ｍ／ｚ、観測値１２５９．９１（＋２／２）ｍ／ｚ。

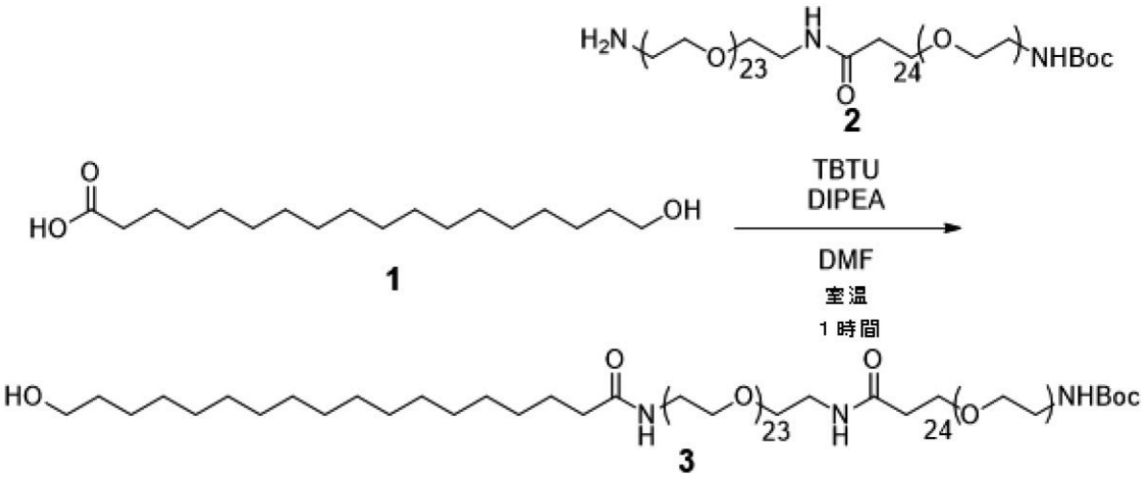
【化３１０】



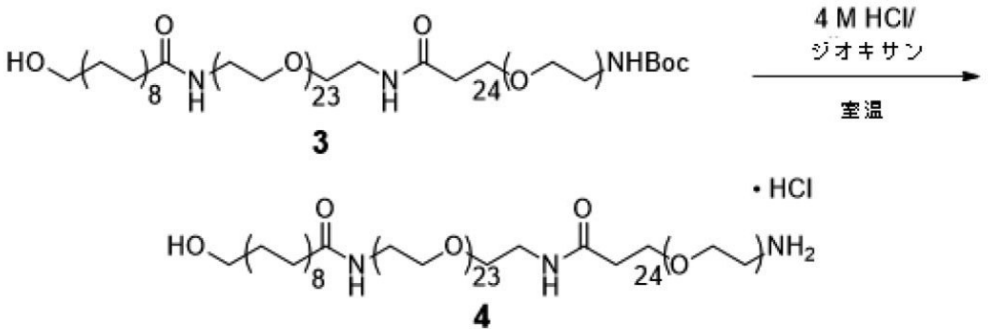
【０５１４】

化合物４（５５．４ｍｇ）とＮＥｔ$_3$（０．０１５ｍＬ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液を散布Ｎ$_2$（ｇ）下で室温にて調製した。次いで化合物５（８．９ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルの４－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１０％Ｂから１００％Ｂへ）に２０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ４８－ｐが１００％Ｂで溶出した。ＬＰ４８－ｐを濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５５５８．４８ｍ／ｚ、観測値１１５２．９８（＋５／５，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【０５１５】
ＬＰ４９－ｐの合成
【化３１１】

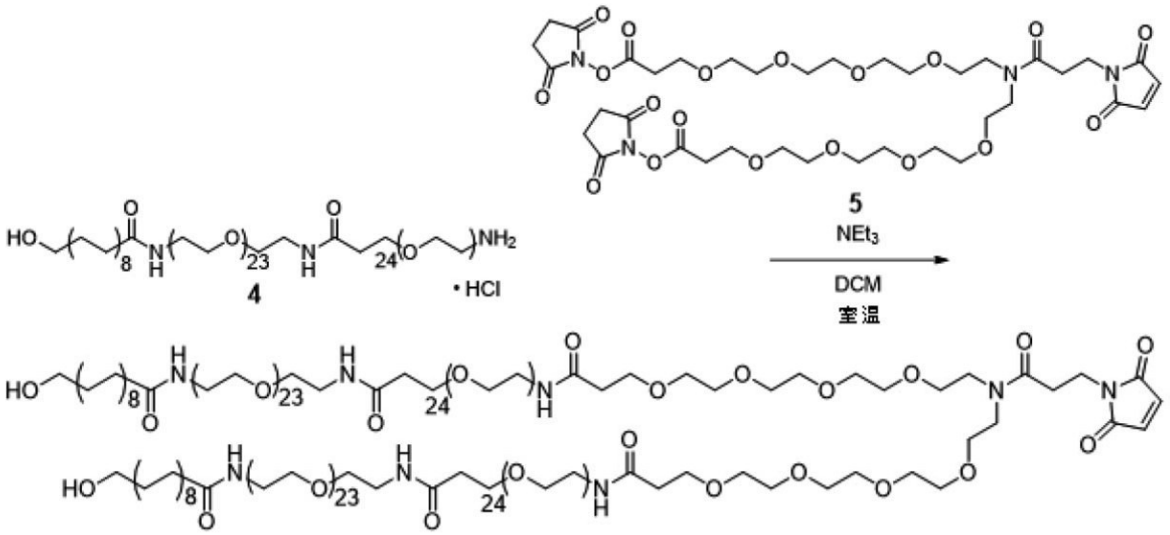


【０５１６】
化合物１（３１．３ｍｇ）、ＴＢＴＵ（３３．４ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．０２３ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（１９９ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０～１００％）に３０分間かける勾配で精製すると、その中に化合物３が５７％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５８３．６５ｍ／ｚ、観測値１３１１．０３（＋２／２，＋H_2O）ｍ／ｚ。
【化３１２】



【０５１７】
化合物３（７０ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（９．９ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅとともに共沸させ、真空下で一晩濃縮すると、化合物４が油として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４８３．５９ｍ／ｚ、観測値８４１．３２（＋２／２，＋H_2O）ｍ／ｚ。

【化３１３】



LP49-p

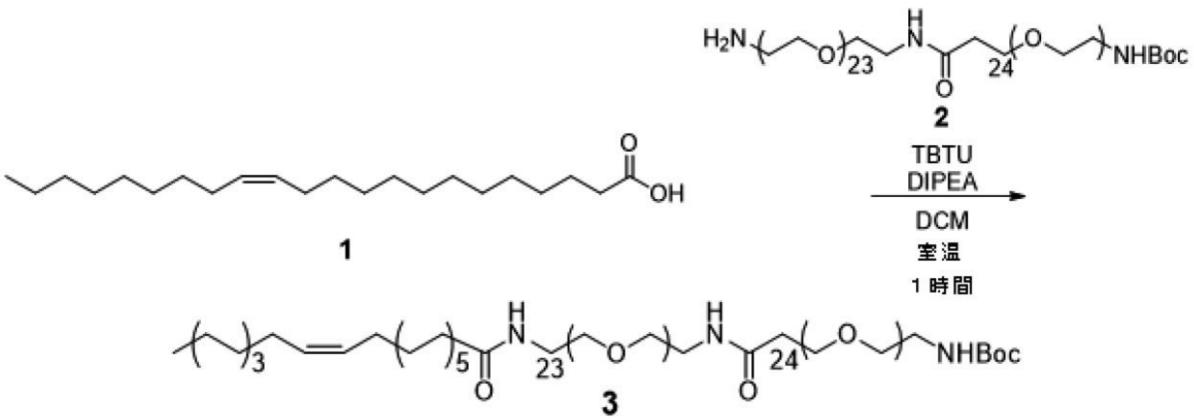
【０５１８】

化合物４（６８．３ｍｇ）とＮＥｔ３（１３．７ｍｇ）を無水ＤＣＭに散布Ｎ２（ｇ）下で溶かした溶液を室温で調製した。次いで化合物５（１１．２ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルの４－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（１０％Ｂから１００％Ｂへ）に２０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ４９－ｐが１００％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５５９４．９７ｍ／ｚ、観測値１４１８．６８（＋４／４，＋Ｈ２Ｏ）ｍ／ｚ。

【０５１９】

ＬＰ５３－ｐの合成

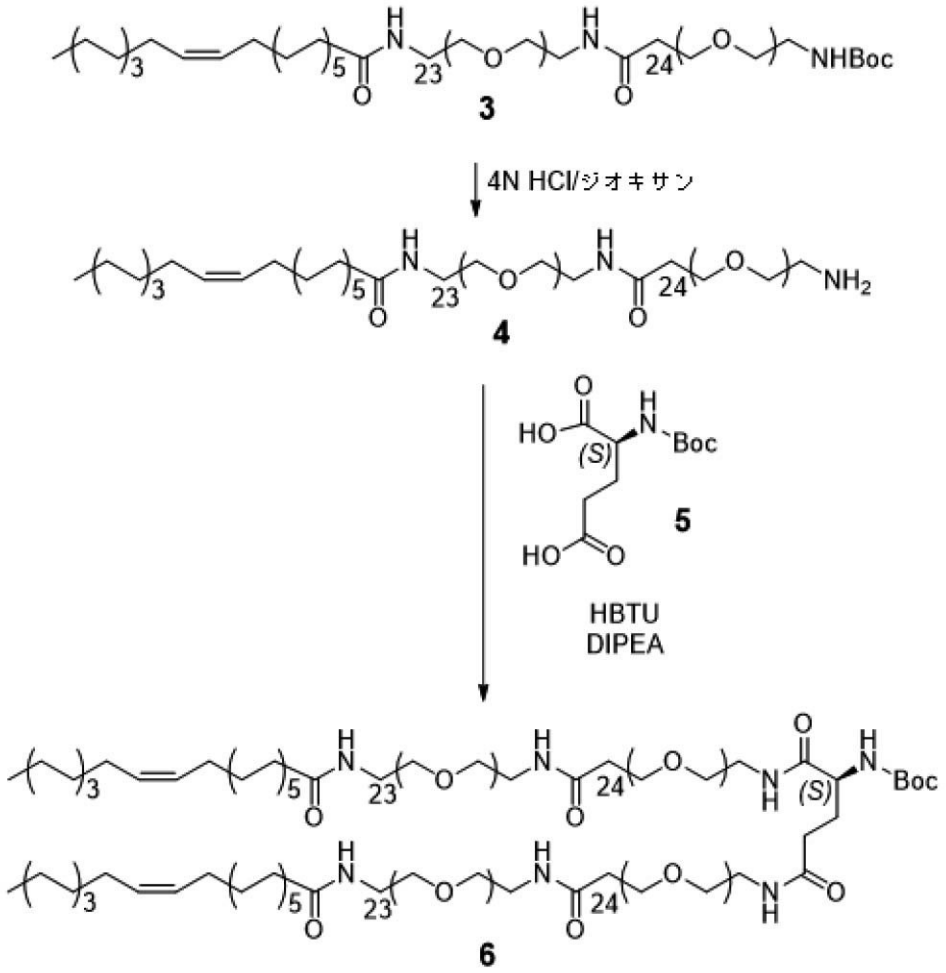
【化３１４】



【０５２０】

化合物１（７０６ｍｇ）と２（４．００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液にＴＢＴＵ（６７０ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．９０８ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を単離のため直接濃縮した。残留物を、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に４０分間かける勾配での液体注入を利用して精製した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油性残留物が得られた。

【化３１５】



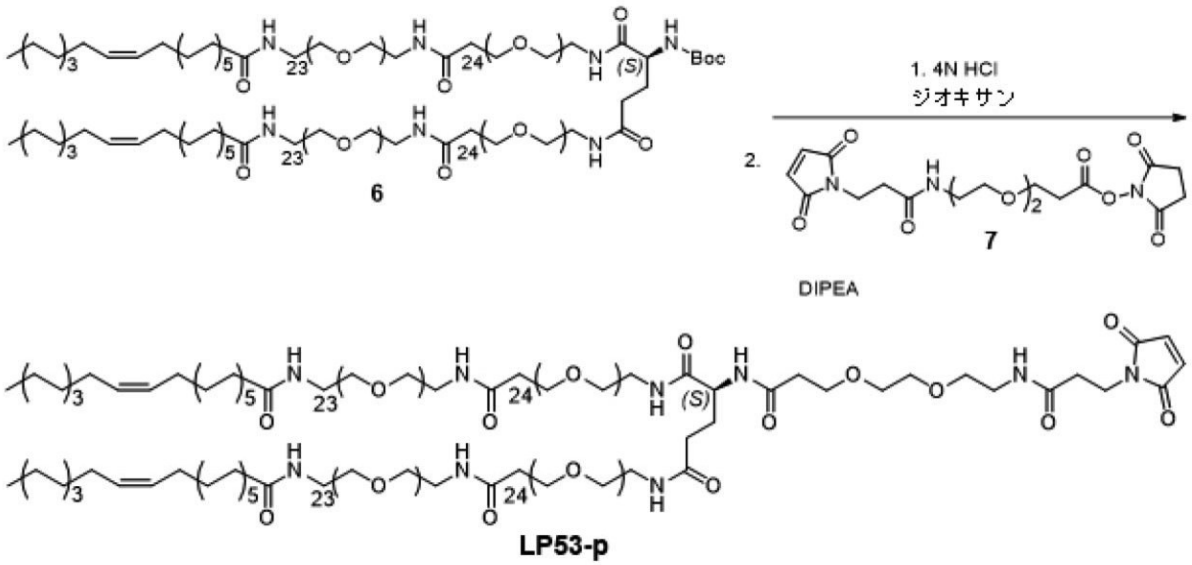
【０５２１】

化合物３（４．００ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを２５ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次いでこの反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物５（１８９ｍｇ）、ＨＢＴＵ（５８８ｍｇ）、およびＤＩＰＥＡ（０．７９７ｍＬ）を添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０５２２】

この反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製すると、化合物６が得られた。

【化３１６】



【０５２３】

化合物６（２．００ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを２０ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物７（１７０ｍｇ）とＤＩＰＥＡ（１４８ｍｇ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

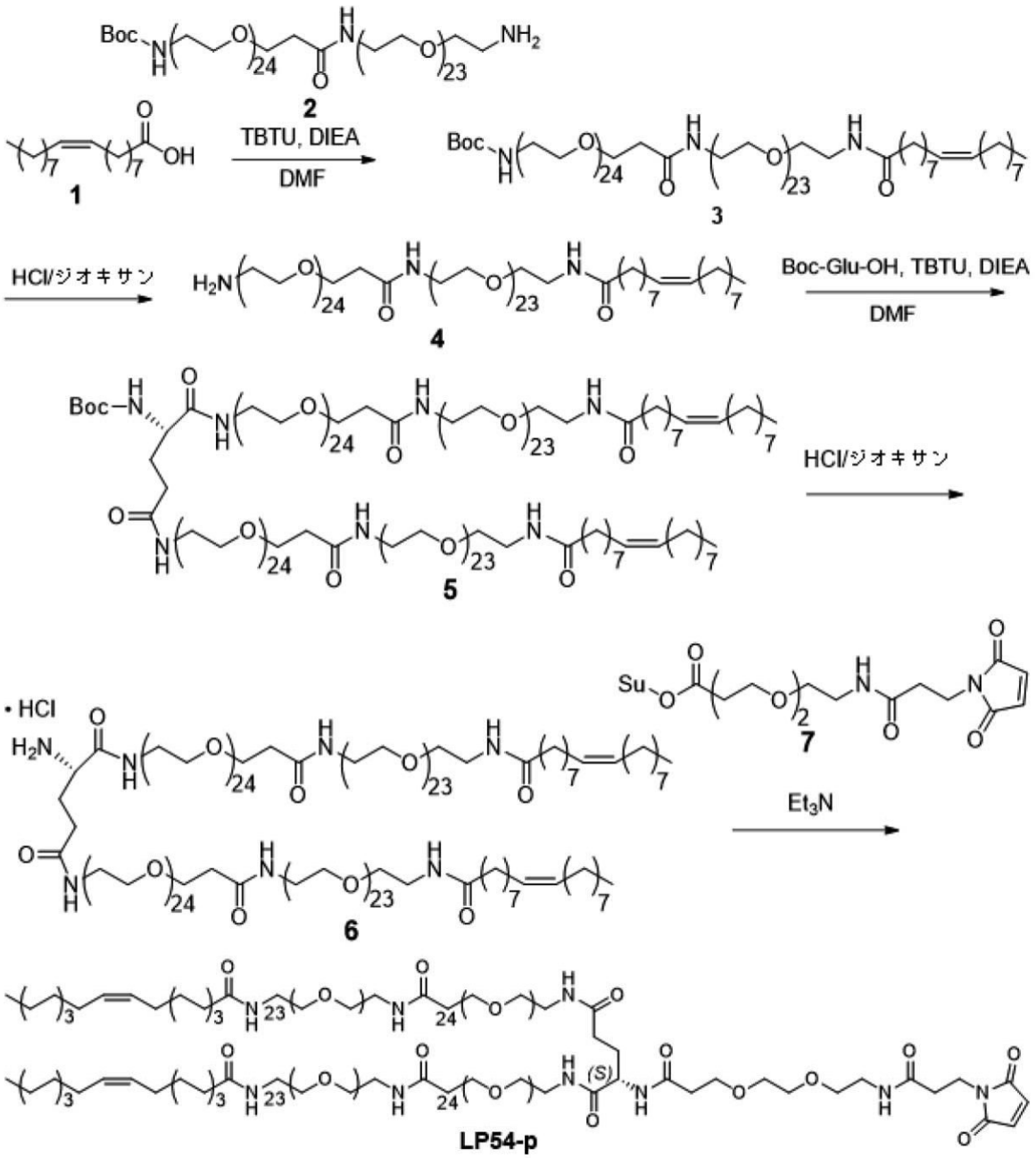
【０５２４】

生成物ＬＰ５３－ｐを標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）によって抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【０５２５】

ＬＰ５４－ｐの合成

【化３１７】



【０５２６】

オレイン酸１（４９１ｍｇ、１．７３６ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃ－アミノ－ＰＥＧ$_{47}$誘導体２、ＴＢＴＵ（６７０ｍｇ、２．０８６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（９０８ｕＬ、５．２１ｍｍｏｌ）とともに、ＤＭＦ（５０ｍＬ）の中で４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させ、残留物を$CHCl_3$（１５０ｍＬ）の中に懸濁させた。得られた懸濁液をH_2Oで洗浄し、２％$NaHCO_3$で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で処理した。この混合物を濃縮すると生成物３が得られ、それを真空下で乾燥させた。収量４．３９１ｇ。計算値ＭＷ　２５６６．２４、（Ｍ＋２×１８）／２＝１３０１．１２、（Ｍ＋３×１８）／３＝８７３．４１　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３０１．７９［Ｍ＋２ＮＨ４］$^{2+}$、８７４．０８［Ｍ＋３ＮＨ４］$^{3+}$。

【０５２７】

化合物３を、氷で冷やした４ＭのＨＣｌ／ジオキサン溶液（５ｍＬ）で処理した後、室温で１時間撹拌することにより、アミン塩酸塩４に変換した。この反応混合物を濃縮し、

真空下で乾燥させ、残ったＨＣｌを、生成物からトルエンを２回蒸発させることによって除去した。得られたアミン塩酸塩４を、Ｂｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＨ（１９７ｍｇ、０．７９６ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（５９４ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１ｍＬ、５．７４ｍｍｏｌ）とともに、ＤＭＦ：ＤＣＭ＝１：１（６０ｍＬ）の中で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させ、残留物を$CHCl_3$（３００ｍＬ）の中に懸濁させた。この懸濁液をH_2Oで洗浄し、２％$NaHCO_3$で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。生成物５をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、４５分間）を用いて精製した。収量２．７２ｇ。計算値ＭＷ　５１４３．４６、（Ｍ＋３×１８）／３＝１７３２．４９、（Ｍ＋４×１８）／４＝１３０３．８７　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１７３３．４６［$M+3NH_4$］$^{3+}$、１３０４．５５［$M+4NH_4$］$^{4+}$。

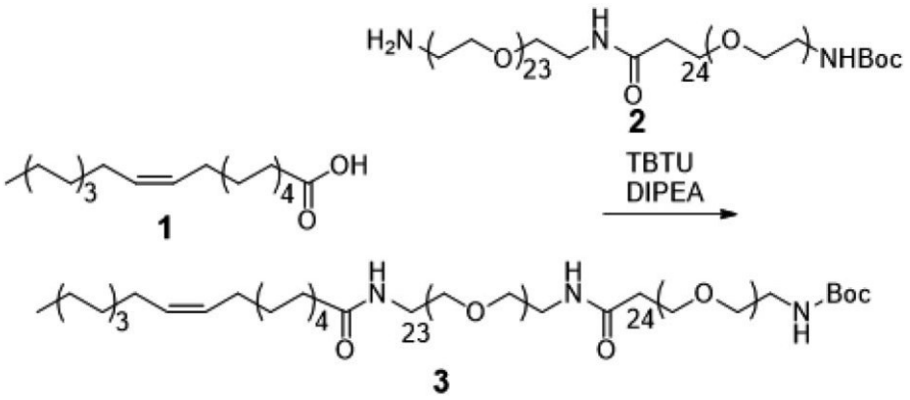
【０５２８】

化合物５（２．７２ｇ、０．５２９ｍｍｏｌ）を４ＭのＨＣｌ／ジオキサン溶液（３０ｍＬ）の中で１時間撹拌し、溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、得られた無水塩酸塩６をＮＨＳ－エステル７（２１２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびEt_3N　ｉｎ　ＤＣＭ（４５ｍＬ）とともに１６時間撹拌した。この反応混合物を$CHCl_3$で３回希釈し、H_2Oとブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、生成物ＬＰ５４－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、５５分間）を用いて精製した。収量４４０ｍｇ。計算値ＭＷ　５３５３．６５、（Ｍ＋３×１８）／３＝１８０２．５５、（Ｍ＋４×１８）／４＝１３５６．４１　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１８０３．１９［$M+3NH_4$］$^{3+}$、１３５７．２４［$M+4NH_4$］$^{4+}$。

【０５２９】

ＬＰ５５－ｐの合成

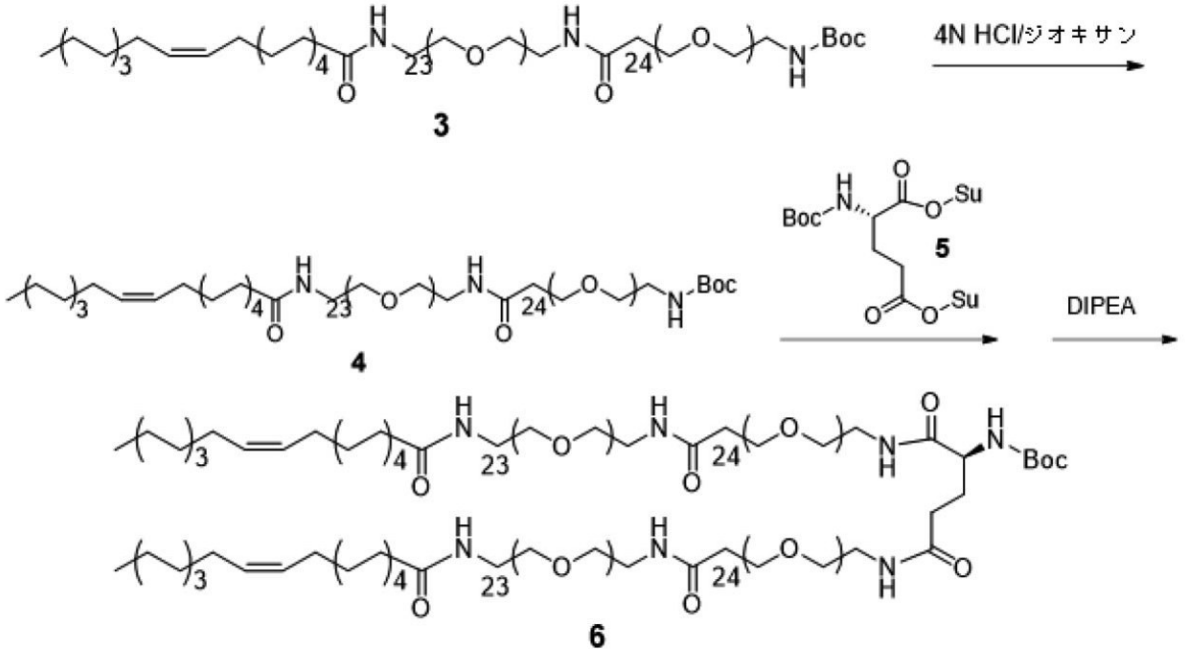
【化３１８】



【０５３０】

化合物１（２９７ｍｇ）と２（２．００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液にＴＢＴＵ（３０７ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．４５４ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$、ブラインでの洗浄）によって抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させた。粗化合物３を次の工程で直接使用した。

【化３１９】



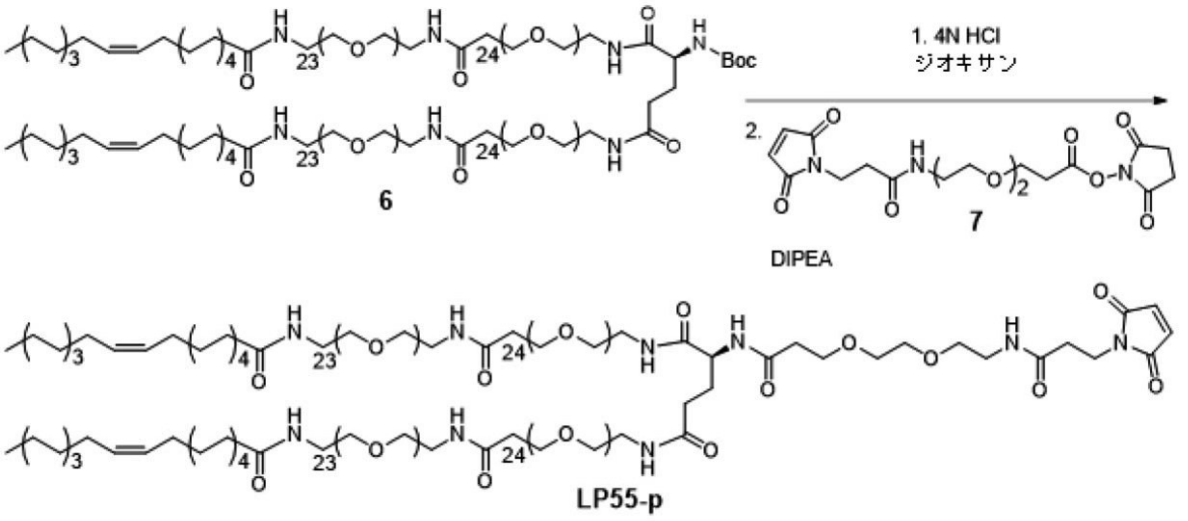
【０５３１】

化合物３（２．００ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを２０ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、ＤＩＰＥＡ（０．０４０３ｍＬ）を添加した。その後シリンジポンプを用いて化合物５（ＤＣＭの中に１６０ｍｇ）をゆっくりと（２～３時間で）添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０５３２】

生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製すると、化合物６が得られた。

【化３２０】



【０５３３】

化合物６（１．２２ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを１０ｍＬ添加した。完全

な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物７（１０５ｍｇ）とＤＩＰＥＡ（１４８ｍｇ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

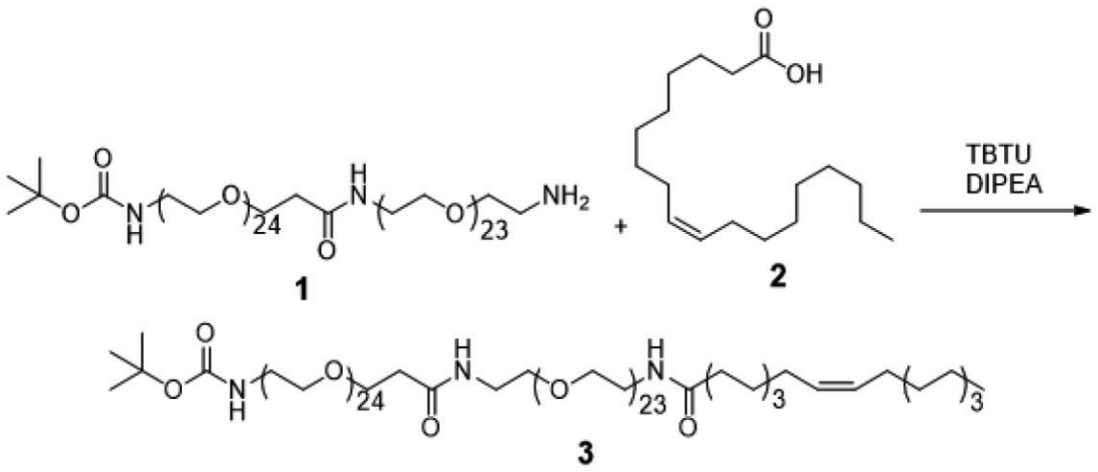
【０５３４】

生成物ＬＰ５５－ｐを標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$、ブライン）を利用して抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【０５３５】

ＬＰ５６－ｐの合成

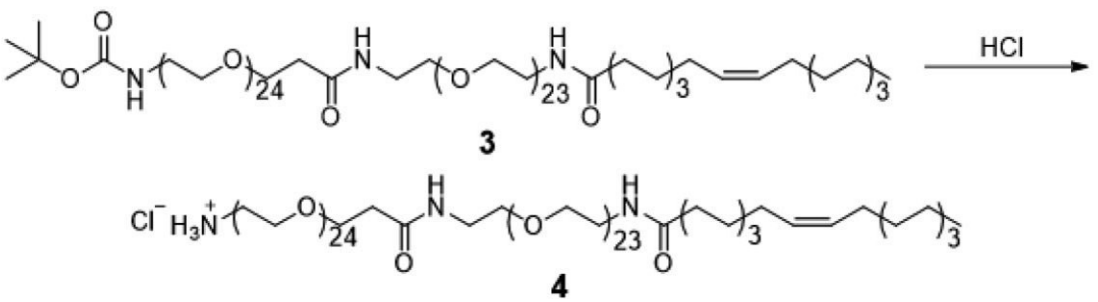
【化３２１】



【０５３６】

化合物１（１５０ｍｇ、０．０６５２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（２０ｍｇ、０．０７１７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３４ｍＬ、０．１９５ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（２５．１ｍｇ、０．０７８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した後、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２８３．３２、観測値１２８３．８７。

【化３２２】

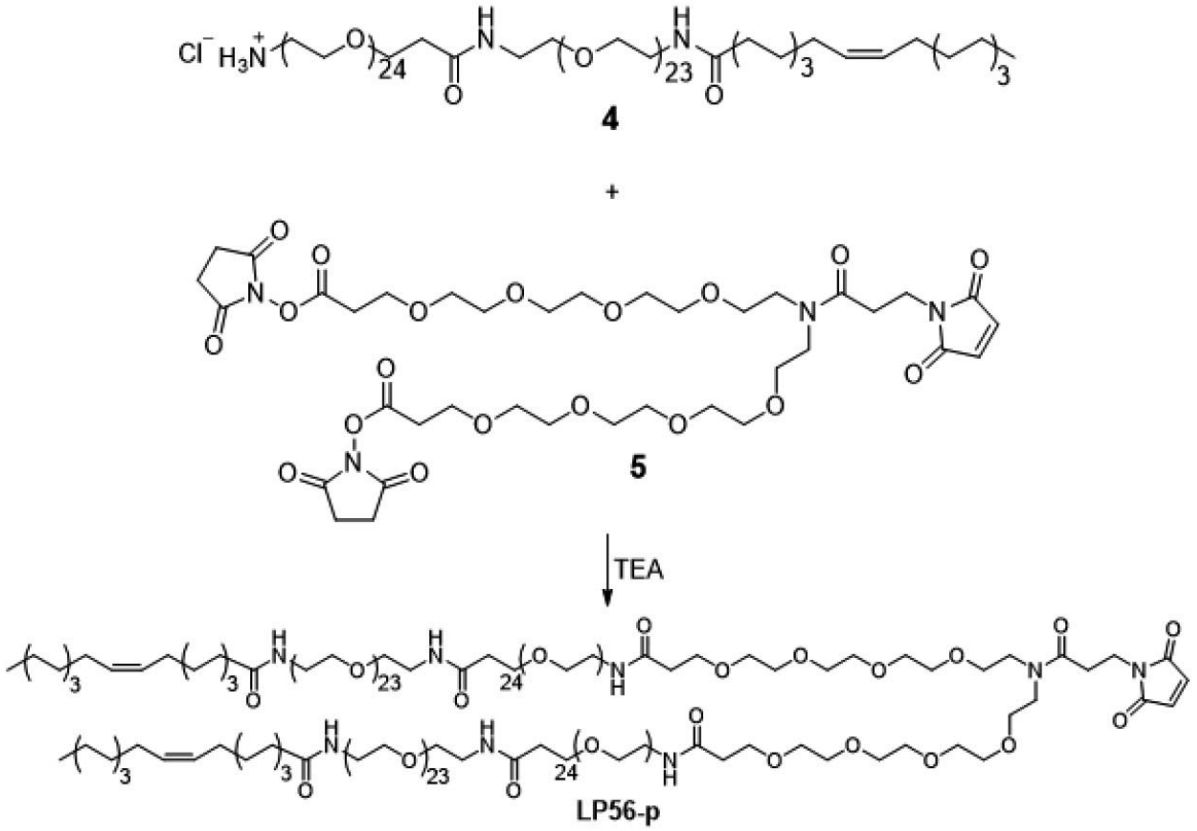


【０５３７】

固体の化合物３（８２ｍｇ、０．０３２０ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．４ｍＬ、１．５９７ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２３３．２９、観測

値１２３３．６９。

【化３２３】



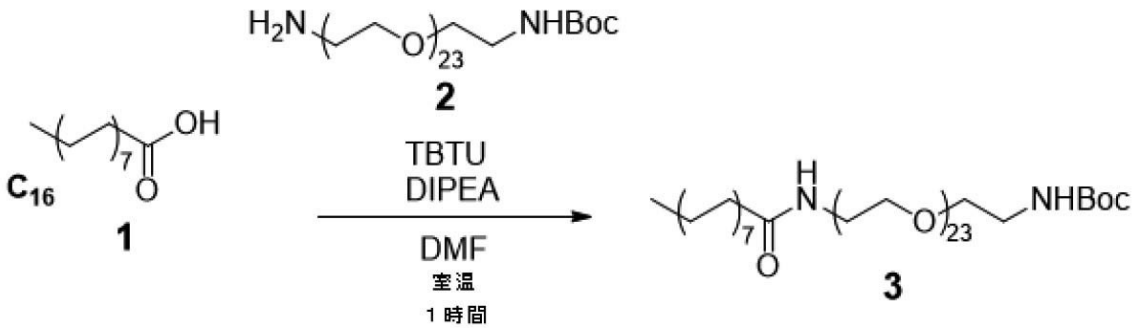
【０５３８】

化合物５（１３ｍｇ、０．０１５１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（７７．７ｍｇ、０．０３１０ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．０１１ｍＬ、０．０７５７ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持し、溶媒を濃縮した。ＬＰ５６－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　１１１２．４９、観測値１１１２．３４、計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９２７．２４、観測値９２７．９７。

【０５３９】

ＬＰ５７－ｐの合成

【化３２４】



【０５４０】

化合物１（７８７ｍｇ）、ＴＢＴＵ（９８５ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（６６２ｍｇ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（３．０６ｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－

ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を一晩撹拌した。次いでこの反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、２０％のトリフルオロエタノール／ＤＣＭで抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルの８０－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭへ（０～１００％）に４５分間かける勾配で精製すると、その中に化合物３が２８％Ｂで溶出した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油状の残留物が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４１１．９５ｍ／ｚ、観測値７２４．８０（＋２／２，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【化３２５】

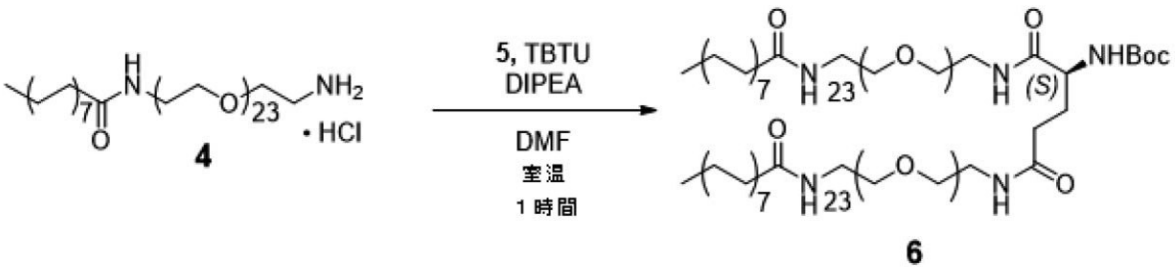


3　　4

【０５４１】

化合物３（１．２７ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（３２９ｍｇ）を添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で一晩濃縮すると、化合物４が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３１１．９０ｍ／ｚ、観測値６５７．５９（＋２／２）ｍ／ｚ。

【化３２６】



4　　6

【０５４２】

化合物４（１．２２ｇ）、ＴＢＴＵ（３４８ｍｇ）、およびＤＩＥＡ（０．３８２５ｍＬ）をＤＭＦに溶かした溶液に化合物５（１０９ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、２０％の２，２，２－トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）／ＤＣＭで抽出し、ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に３０分間かける勾配で精製すると、その中に化合物６が５１％Ｂで溶出した。クリーンな画分と不純な画分を回収して濃縮した。この不純な画分をＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭへ（０～１００％Ｂ）により再度単離すると、その中に化合物６が５４％Ｂで溶出したため回収し、濃縮して純粋な画分にした。真空下で濃縮すると、化合物６が白色の油性残留物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２８３３．８９ｍ／ｚ、観測値７２７．５６（＋４／４，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

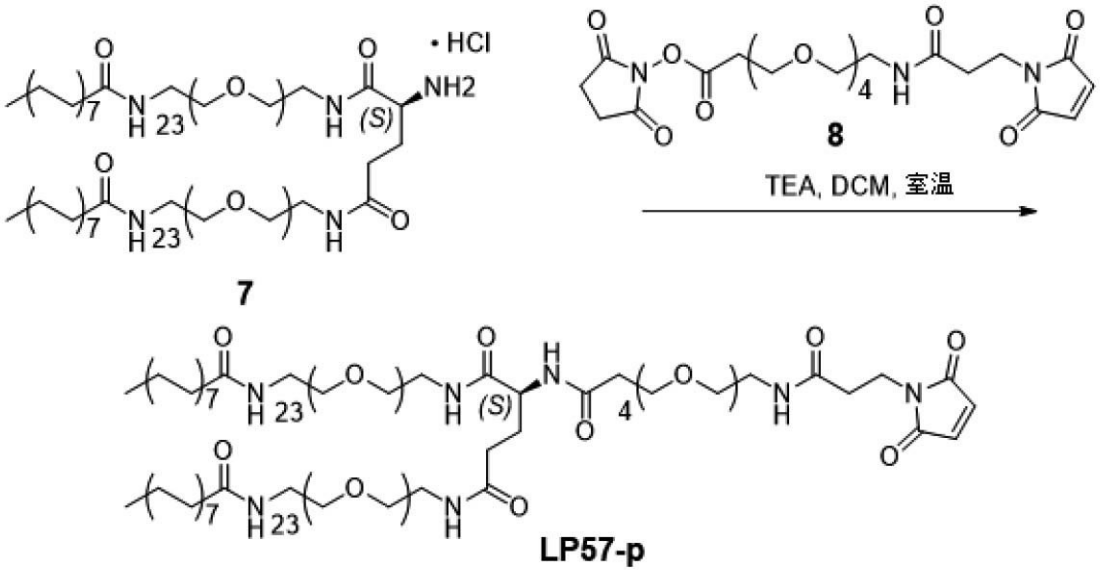
【化３２７】



【０５４３】

化合物６（１３０ｍｇ）に４ＭのＨＣｌ／ジオキサン（１６．７ｍｇ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で一晩濃縮すると、化合物７が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２７６９．８１ｍ／ｚ、観測値６９４．０７（＋ＨＣｌ，＋４／４）ｍ／ｚ。

【化３２８】



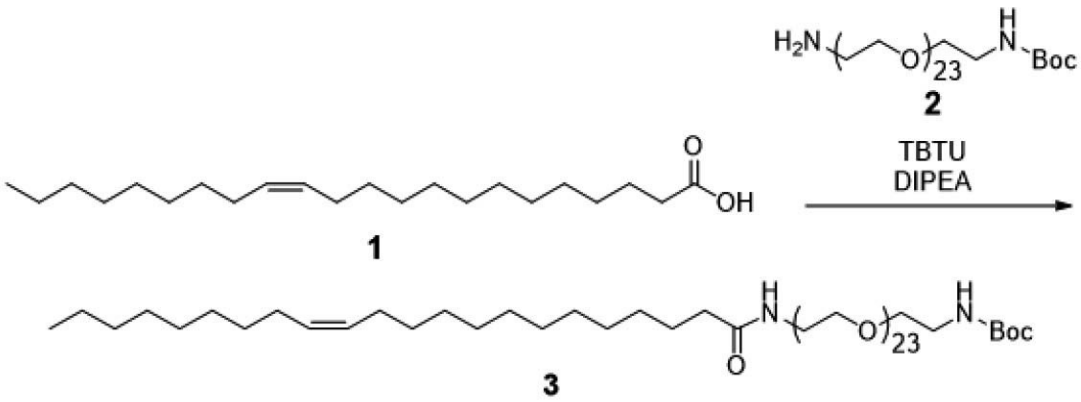
【０５４４】

化合物７（１２７ｍｇ）とＴＥＡ（０．０２６ｍＬ）を無水ＤＣＭに溶かした溶液を散布$Ｎ_2$（ｇ）下で室温にて調製した。次いで化合物８（２４．８ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルの１２－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０％Ｂから１００％Ｂへ）に２０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ５７－ｐが１００％Ｂで溶出した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋３１３２．００ｍ／ｚ、観測値１５８４．８９（＋３／３，＋$Ｈ_2Ｏ$）ｍ／ｚ。

【０５４５】

ＬＰ５８－ｐの合成

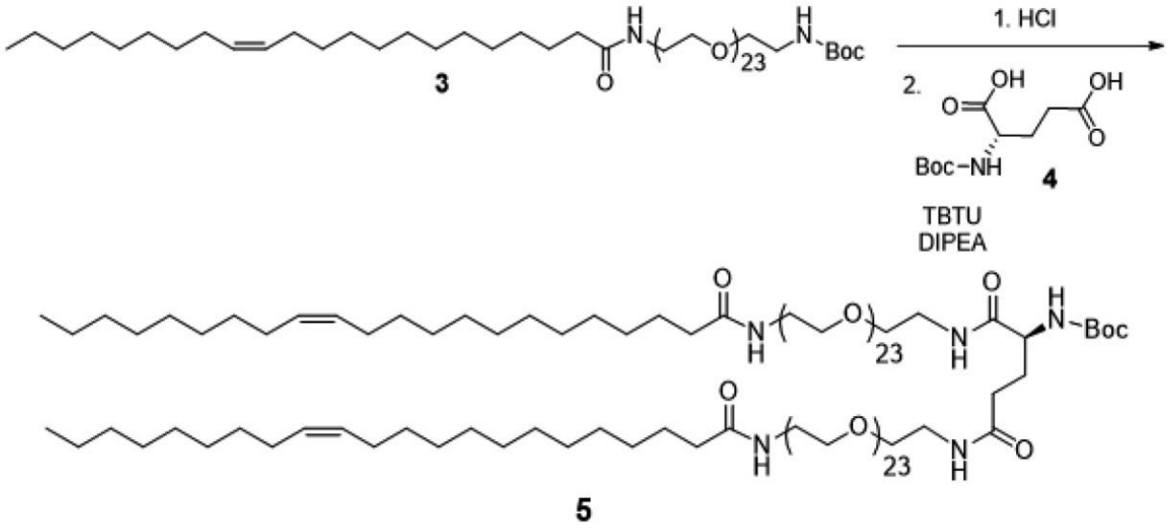
【化３２９】



【０５４６】

化合物１（６０６ｍｇ）と２（２．００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液にＴＢＴＵ（６５７ｍｇ）を、次いでＤＩＰＥＡ（０．８９１ｍＬ）を室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％）に４０分間かける勾配での液体注入を利用して精製した。化合物３を真空下で濃縮すると白色の油状残留物が得られた。

【化３３０】



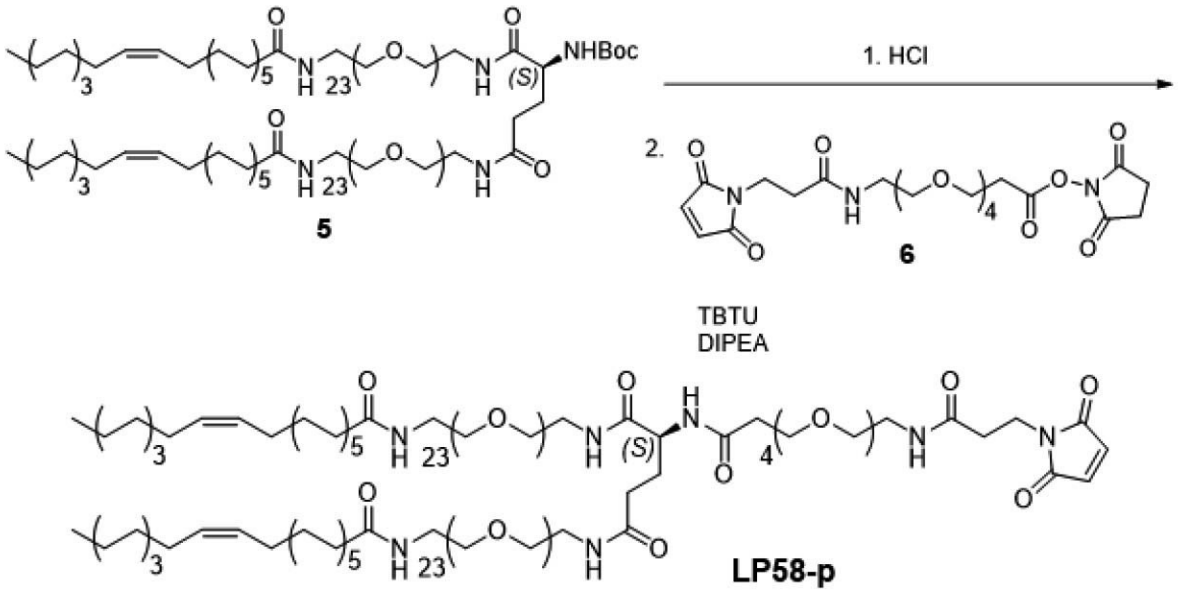
【０５４７】

化合物３（２．２０ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを５ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物４（１７１ｍｇ）、ＴＢＴＵ（５６７ｍｇ）、およびＤＩＰＥＡ（０．７７０ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０５４８】

生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【化３３１】



【０５４９】

化合物５（１．３４ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを１０ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物６、ＴＢＴＵ（１７２ｍｇ）、およびＤＩＰＥＡ（０．２３４ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって確認されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

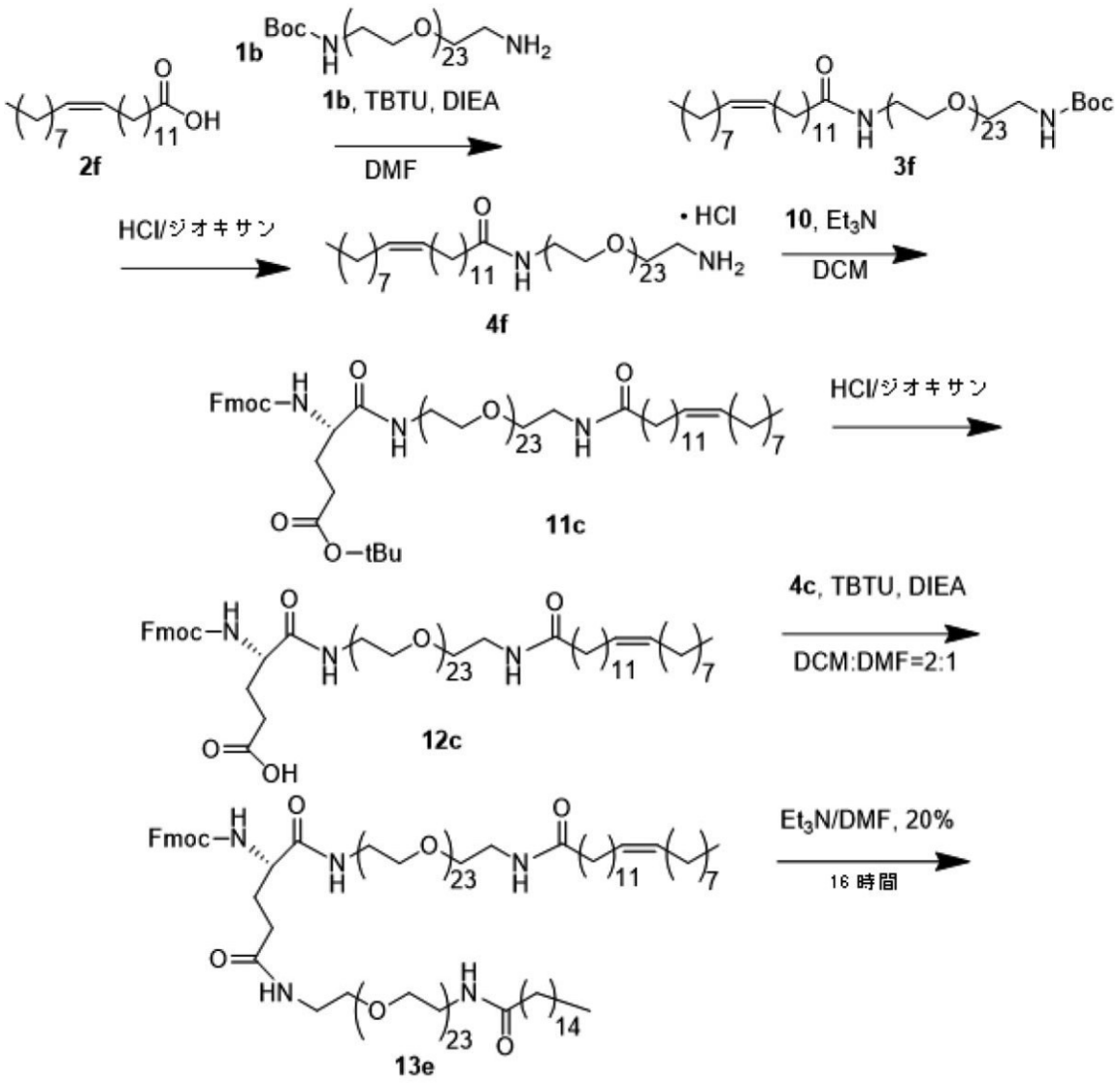
【０５５０】

生成物ＬＰ５８－ｐを標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で溶出させた。

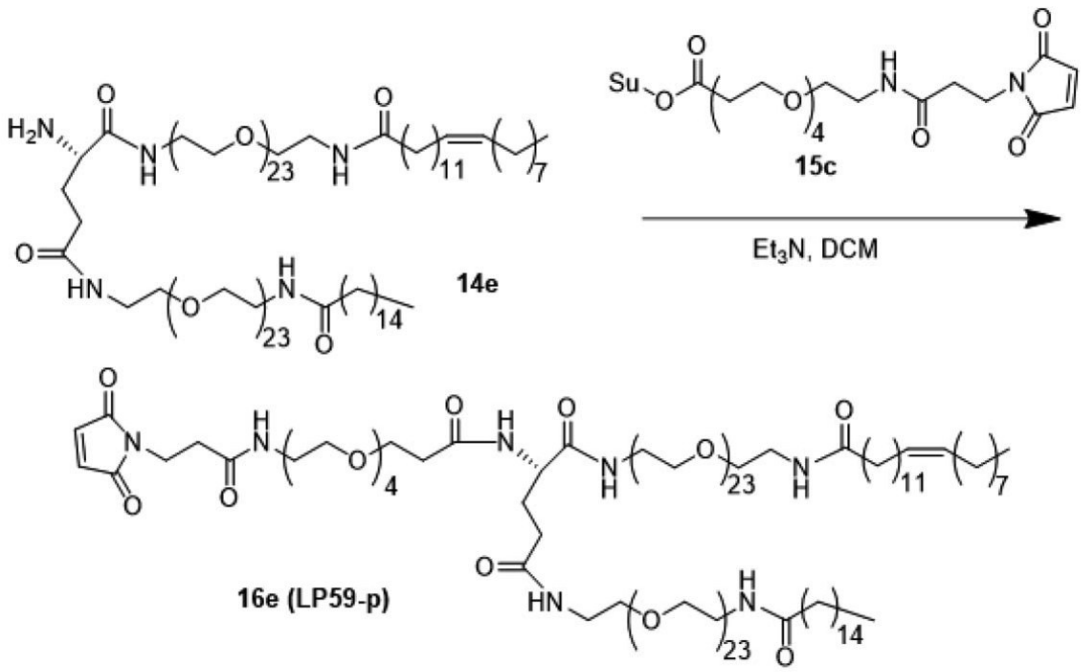
【０５５１】

ＬＰ５９－ｐの合成

【化３３２－１】


1b
1b, TBTU, DIEA
DMF
2f
3f
HCl/ジオキサン
• HCl
10, Et3N
DCM
4f
11c
HCl/ジオキサン
4c, TBTU, DIEA
DCM:DMF=2:1
12c
Et3N/DMF, 20%
16 時間
13e

【化３３２－２】



【０５５２】

エルカ酸２ｆ（５８７ｍｇ、１．７３６ｍｍｏｌ）をＢｏｃ－アミノｐｅｇ４７誘導体１ｂ、ＴＢＴＵ（６７０ｍｇ、２．０８６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（９０８ｕＬ、５．２１ｍｍｏｌ）とともにＤＭＦ（５０ｍＬ）の中で４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させ、残留物をＣＨＣｌ$_3$（１５０ｍＬ）に懸濁させた。得られた懸濁液をH_2Oで洗浄し、２％ＮａＨＣＯ$_3$で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で処理した。生成物３ｆを単離し、濃縮し、真空下で乾燥させた。収量４．３９１ｇ。計算値ＭＷ　１４９４．００、Ｍ＋１８＝１５１２．００、（Ｍ＋２×１８）／２＝７６５．００。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１５１２．５３［Ｍ＋NH_4］$^+$、７６５．７２［Ｍ＋２NH_4］$^{2+}$。

【０５５３】

４ＭのＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液でＢｏｃ保護基を除去すると塩酸塩４ｆ（１．１９２ｇ、．８３４ｍｍｏｌ）が得られ、それを精製せずに次の工程で直接使用した。ペンタフルオロフェニルエステル１０（４９３ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）とＥｔ-$_3$－Ｎ（２９０ｕＬ、２．０８４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）の中で塩酸塩４ｆと混合した。２時間撹拌した後、この反応混合物をＣＨＣｌ$_3$－（１５０ｍＬ）で希釈し、Ｈ－$_2$-Ｏ、水性３％ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで洗浄した。乾燥させた生成物１１ｃ（１．５３９ｇ）を次の工程で直接使用した。

【０５５４】

化合物１１ｃ（１．５３９ｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）を４ＭのＨＣｌ／ジオキサン溶液（２０ｍＬ）の中で４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させると保護が外れた乾燥した酸１２ｃ（１．５２ｇ、０．８２７ｍｍｏｌ）が得られた。この酸をアミン塩酸塩４ｃ（１．１１４ｇ、０．８２７ｍｍｏｌ、上記のＬＰ３９に関する合成で示したようにして合成した）、ＴＢＴＵ（３１８．６ｍｇ、０．９９２ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（５３２ｕＬ、３．０５ｍｍｏｌ）とともにＤＣＭ：ＤＭＦ＝１：２（３０ｍＬ）の混合物の中で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残ったＤＭＦをトルエンの３回の追加蒸発で除去した。残留物をＣＨＣｌ$_3$（１５０ｍＬ）に懸濁させ、H_2Oで洗浄し、３％ＮａＨＣＯ$_3$で２回洗浄し、ブラインで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させた後、生成物１３ｅを濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、５５分間）を用いて精製し

た。収量１．４２９ｇ。計算値ＭＷ　３０３８．９６、（Ｍ＋２×１８）／２＝１５３７．４８、（Ｍ＋３×１８）／３＝１０３０．９９　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１５３７．９７［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］$^{2+}$、１０３１．６６［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$。

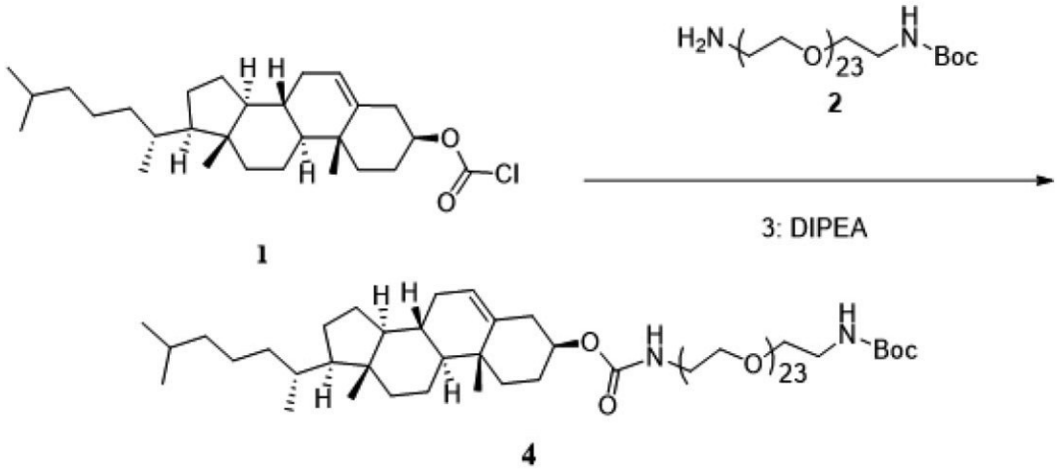
【０５５５】

上記のＬＰ３９に関する手続きで記載したようにして生成物１３ｅからＦｍｏｃの保護を外した。上記のＬＰ３９に関する手続きで記載したようにして生成物１４ｅを乾燥させてＮＨＳ－エステル１５ｃと反応させた。生成物１６ｅ（ＬＰ５９－ｐ）を、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製を利用して単離した。計算値ＭＷ　３２１５．１３、（Ｍ＋２×１８）／２＝１６２５．５７、（Ｍ＋３×１８）／４＝１０８９．７１。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１６２６．３０［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］$^{2+}$、１０９０．５８［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$。

【０５５６】

ＬＰ６０－ｐの合成

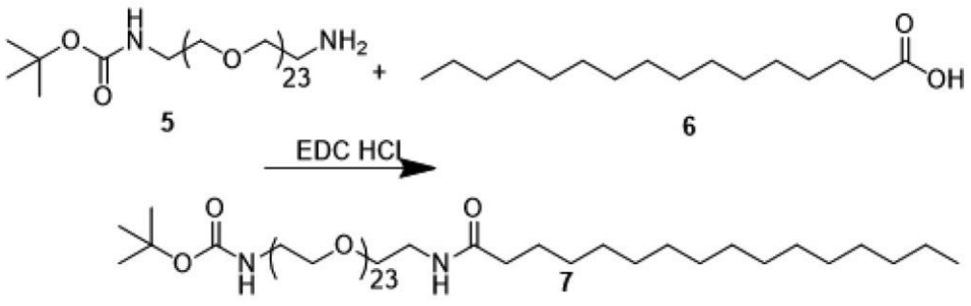
【化３３３】



【０５５７】

化合物１（２７８ｍｇ）と２（１．００ｇ）をＤＣＭに溶かした溶液に化合物３（ＤＩＰＥＡ、０．２２３ｍＬ）を添加した。２の完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。粗化合物４を次の工程で直接使用した。

【化３３４】

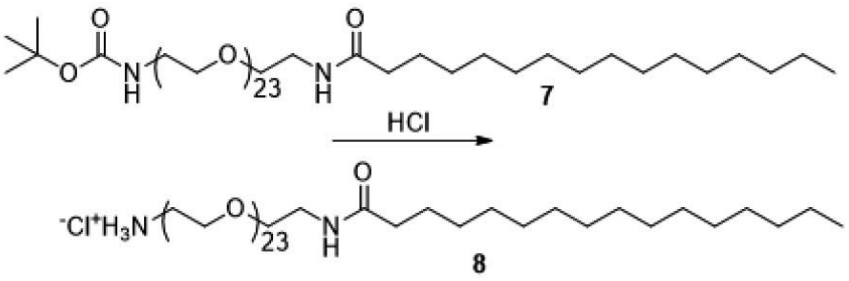


【０５５８】

化合物５（２５００ｍｇ、２．１３０ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物６（６５５ｍｇ、２．５５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣＨＣｌ（６３０ｍｇ、３．１９５ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。この反応混合物を濃縮した。生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ

（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４１１．９５、観測値１４１３．６４。

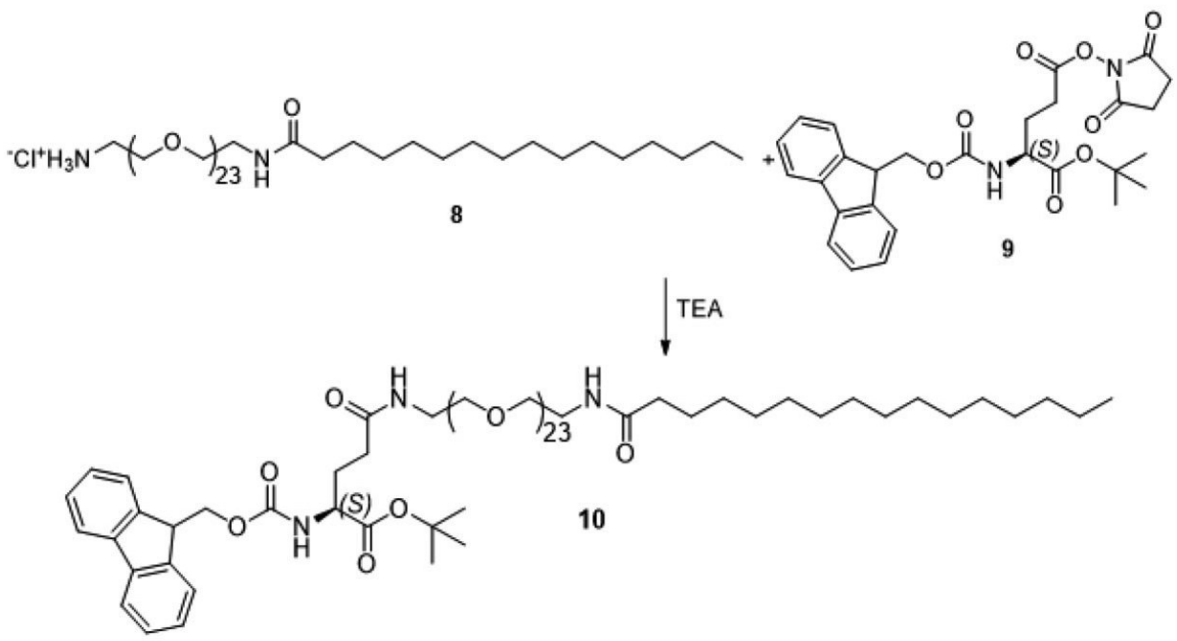
【化３３５】



【０５５９】

固体の化合物７（２１００ｍｇ、１．４８７ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（７．４３８ｍＬ、２９．７５ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持し、溶媒を濃縮した。化合物８をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３１１．９０、観測値１３１２．９５。

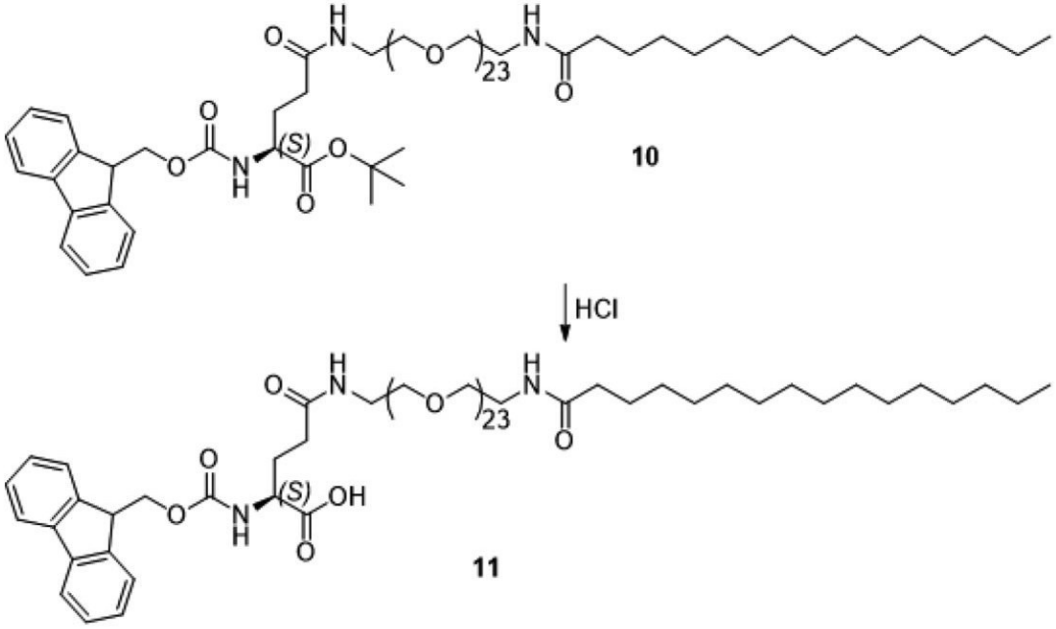
【化３３６】



【０５６０】

化合物８（１２１０ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物９（５３９ｍｇ、１．０３２ｍｍｏｌ、１．１５当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．３８１ｍＬ、２．６９２ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。有機相を飽和NH_4Clと飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物１０をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１７１９．０７、観測値１７１９．４２。

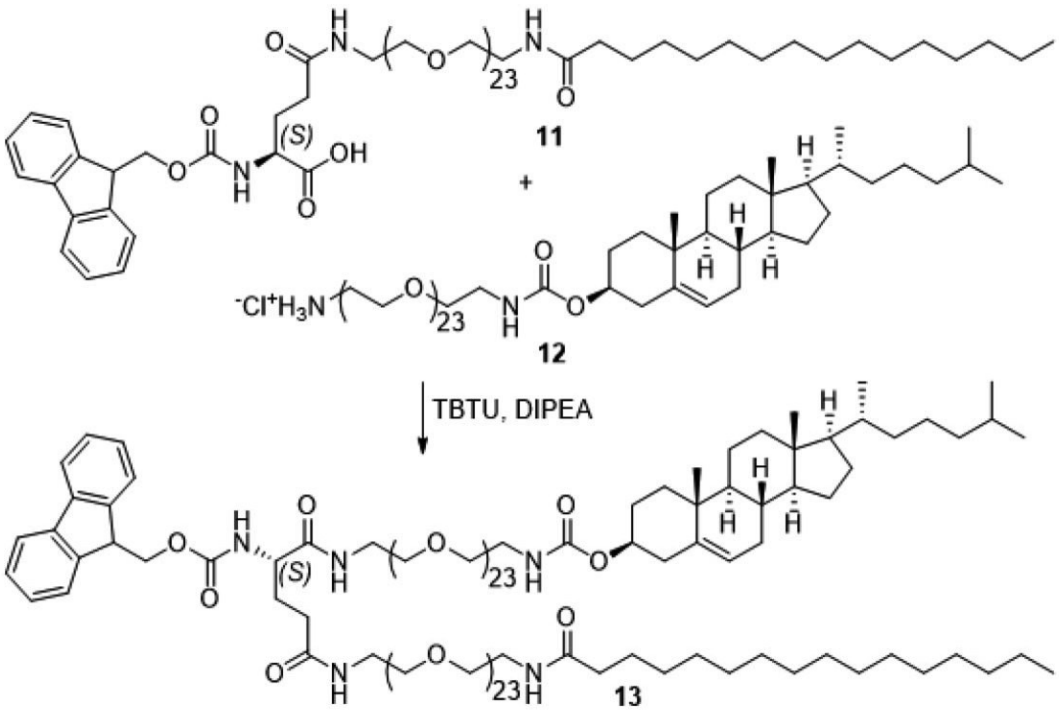
【化３３７】



【０５６１】

化合物１０（１１００ｍｇ、０．６３９ｍｍｏｌ、１．０当量）に４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（３．１９９ｍＬ、１２．７９６ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に８時間維持した。この反応混合物を濃縮した。化合物１１をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋　計算値１６６３．０１、観測値１６６４．００。

【化３３８】

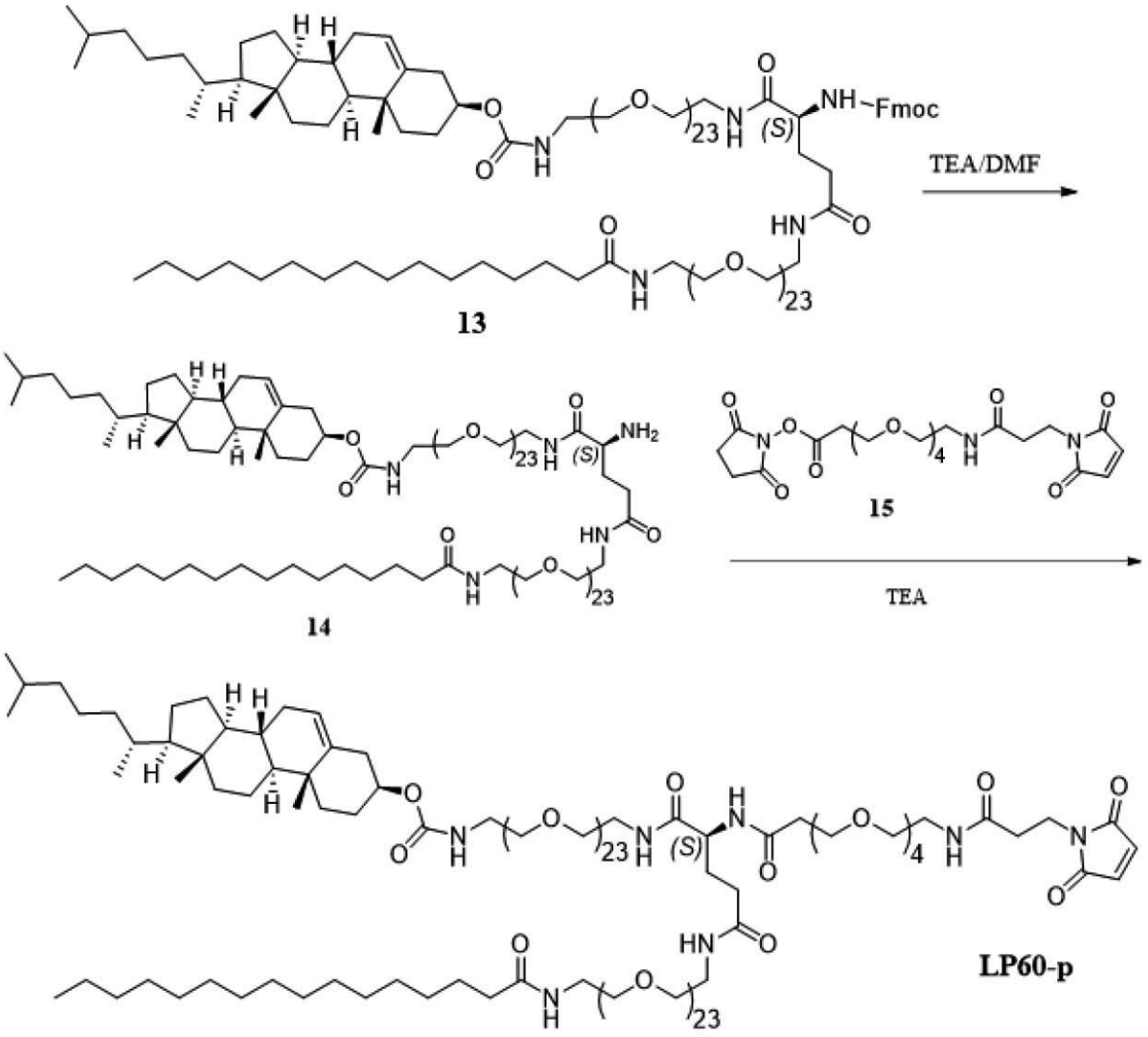


【０５６２】

化合物１１（１０６０ｍｇ、０．６３７ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物１２（９７０ｍｇ、０．６３７ｍｍｏｌ、１．００当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．４４４ｍＬ、２．５４９ｍｍｏｌ、４．０当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液に

ＴＢＴＵ（２４５ｍｇ、０．７６４ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を濃縮した。残留物を飽和塩化アンモニウムと炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。化合物１３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１５６５．５０、観測値１５６７．１３。

【化３３９】



【０５６３】

化合物１３（１．０５ｇ）を４ｍＬのＤＭＦに溶かした溶液に１ｍＬのＴＥＡを室温で添加した。この反応混合物を一晩撹拌し、溶媒を真空下で除去すると化合物１４が得られた。化合物１４をさらに精製せずに使用した。

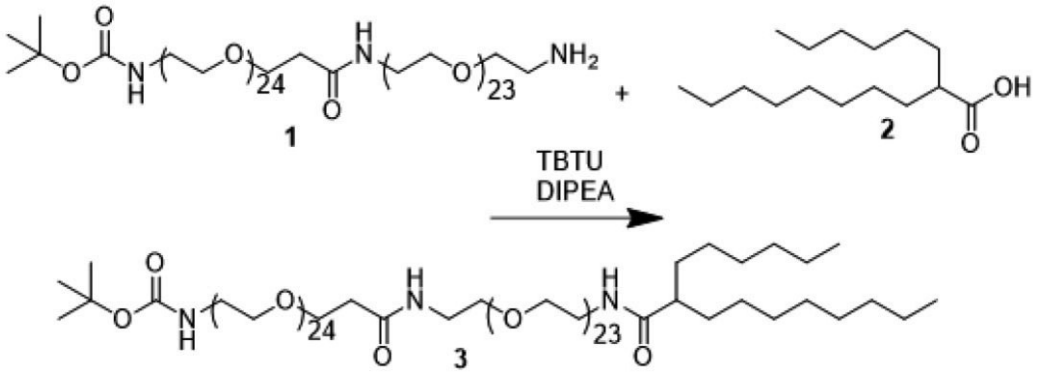
【０５６４】

化合物１４（５８５ｍｇ）を６ｍＬのＤＣＭに溶かした溶液に化合物１５（１２４ｍｇ）とＴＥＡ（０．０８５ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させた。ＬＰ６０－ｐをカラムクロマトグラフィでさらに精製した。

【０５６５】

ＬＰ６１－ｐの合成

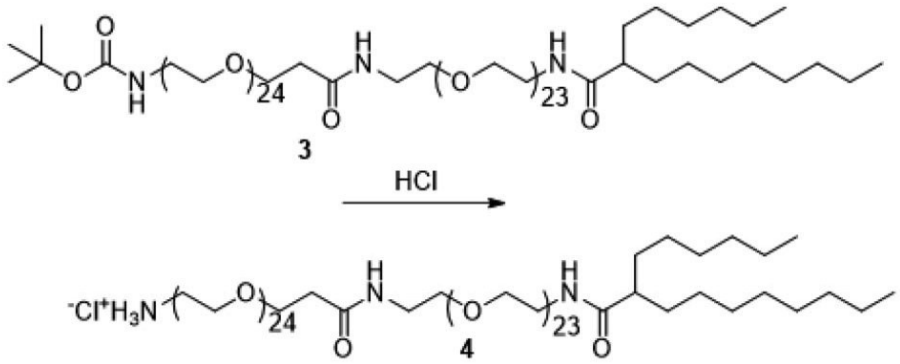
【化３４０】



【０５６６】

化合物１（１２４ｍｇ、０．０５３９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（１９．５ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０２８ｍＬ、０．１６１ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（２０．８ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１２％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２７０．３１、観測値１２６９．１５。

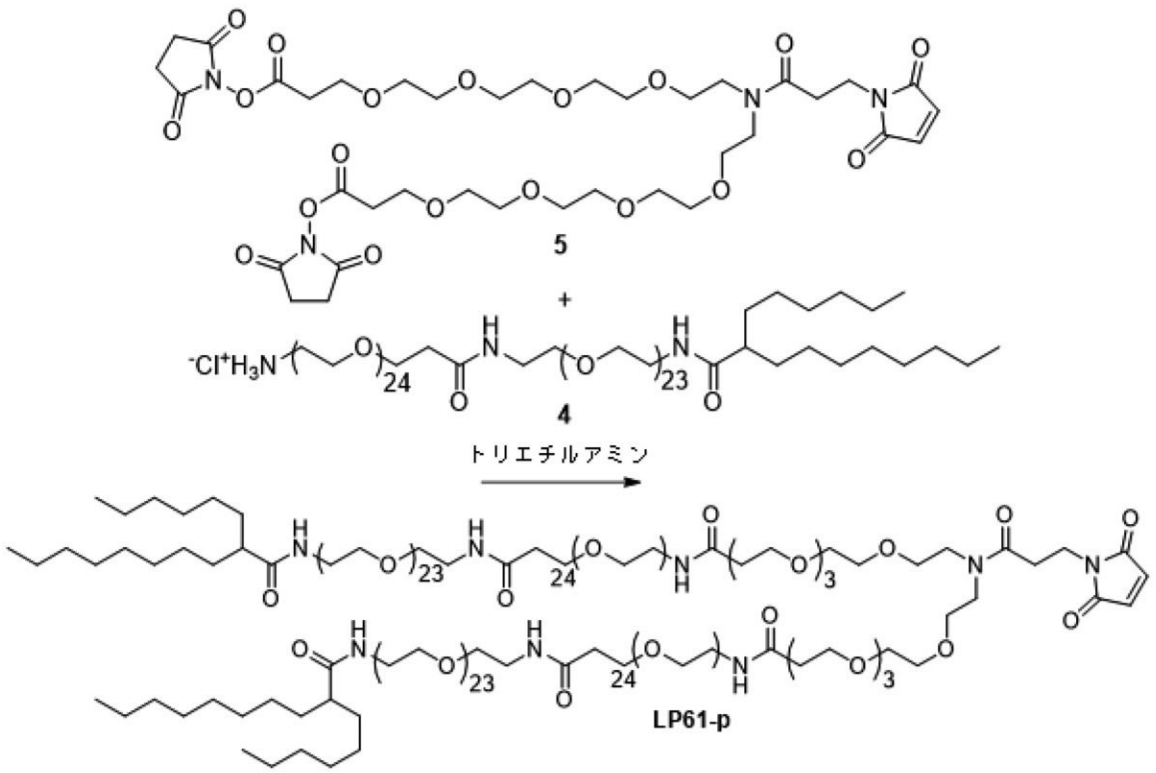
【化３４１】



【０５６７】

化合物３（５６ｍｇ、０．０２２０ｍｍｏｌ、１．０当量）に４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．２７６ｍＬ、１．１０２ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１２２０．２８、観測値１２２１．６３。

【化３４２】



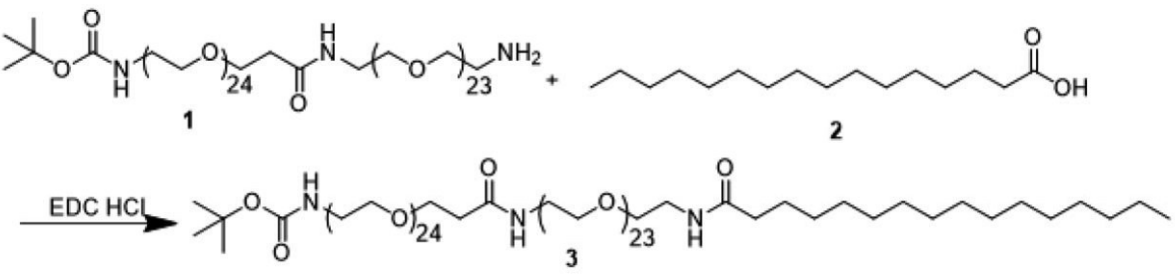
【０５６８】

化合物５（１０ｍｇ、０．０１１６ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物６（５９．１ｍｇ、０．０２３９ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．００８ｍＬ、０．０９３１ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に４時間維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ６１－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１５％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９１８．５７、観測値９１９．６９。

【０５６９】

ＬＰ６２－ｐの合成

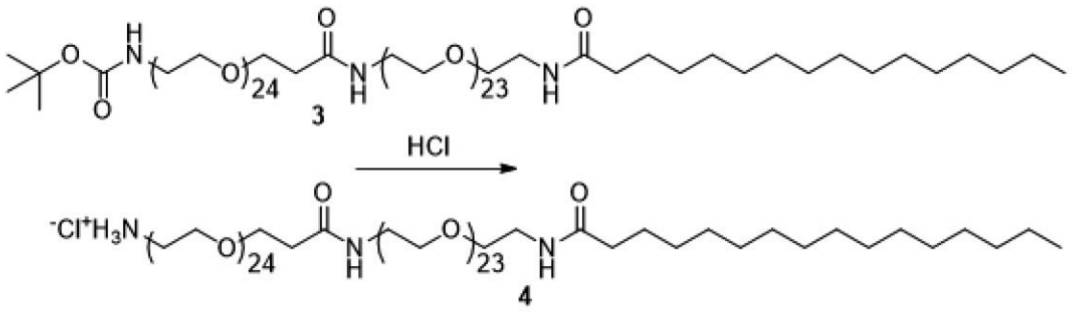
【化３４３】



【０５７０】

化合物１（１５００ｍｇ、０．６５１７ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（２００ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣ　ＨＣｌ（１９２ｍｇ、０．９９７ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２７０．３１、観測値１２７１．４３。

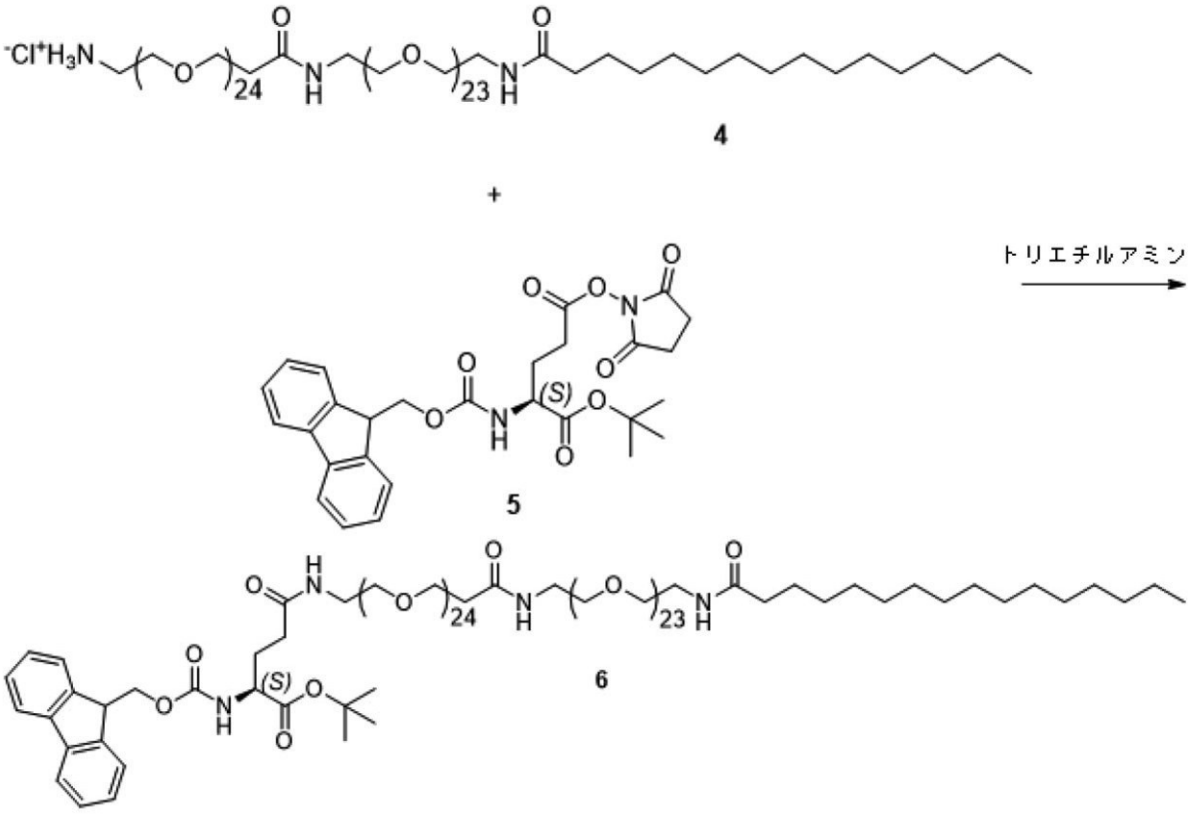
【化３４４】



【０５７１】

化合物３（１３００ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ、１．０当量）に４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（６．３９７ｍＬ、２５．５８８ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１２２０．２８、観測値１２２１．８７。

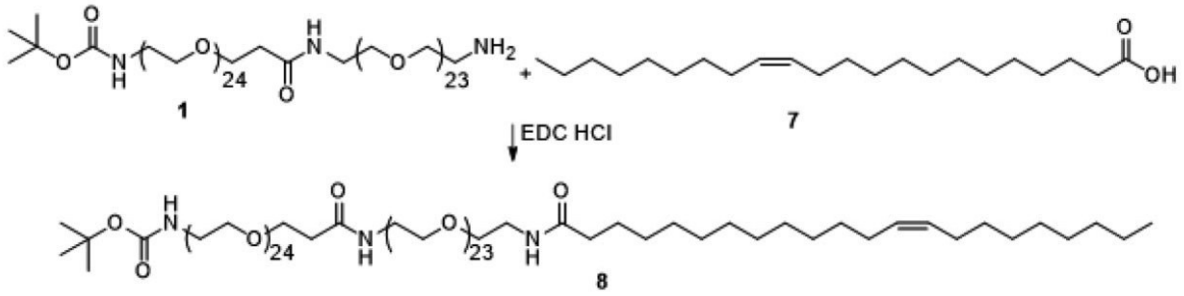
【化３４５】



【０５７２】

化合物４（１３５０ｍｇ、０．ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物５（３２７ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ、１．１５当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．２３１ｍＬ、１．６２５ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。化合物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］／３　９４９．５８、観測値９５０．７７。

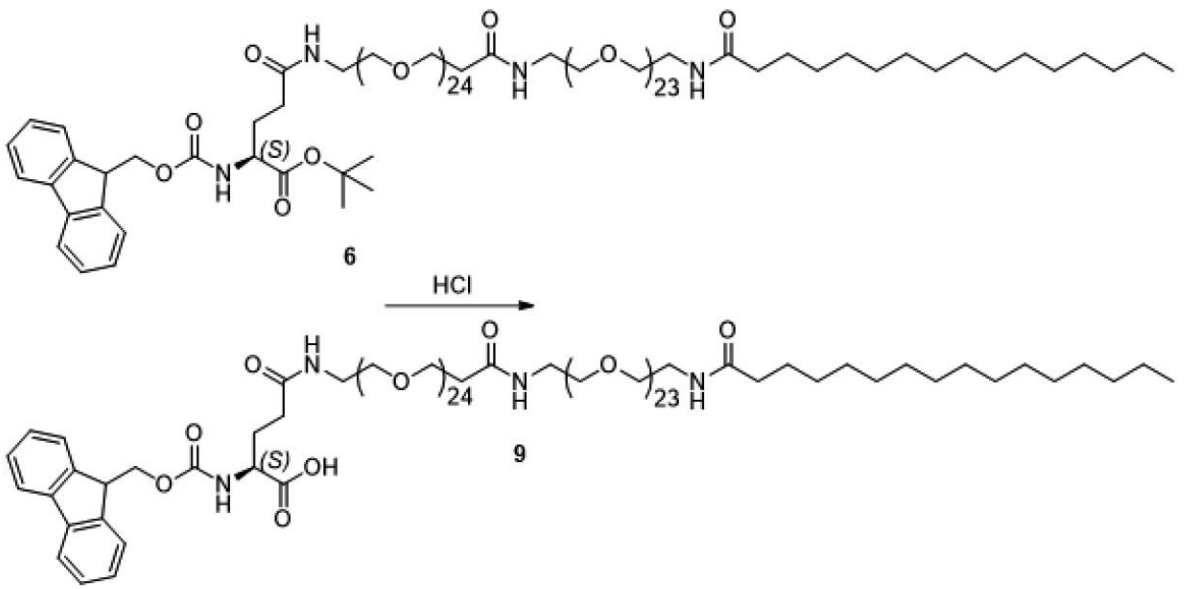
【化３４６】



【０５７３】

化合物１（１５００ｍｇ、０．６５１７ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物７（２６５ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣ　ＨＣｌ（１９２ｍｇ、０．９９７ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した後、濃縮した。生成物である化合物８をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１３１１．３５、観測値１３１１．８７。

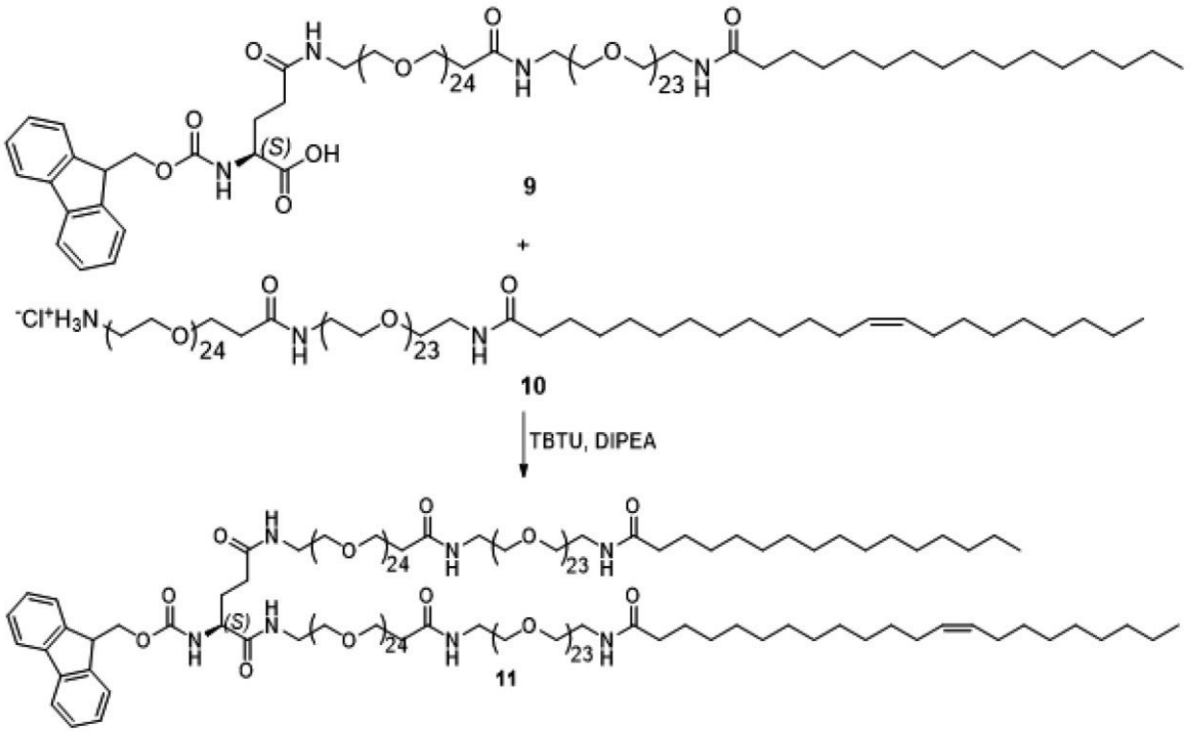
【化３４７】



【０５７４】

化合物６（１２２０ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ、１．０当量）に４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（２．１４２ｍＬ、８．５６８ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に５時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。化合物９をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋３Ｈ］／３　計算値９３０．８９、観測値９３２．２９。

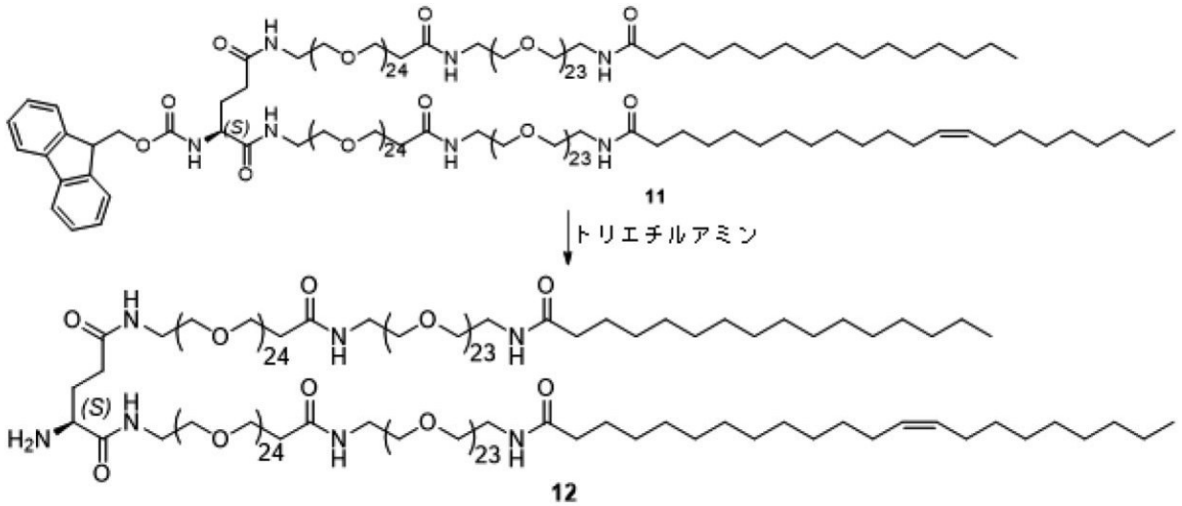
【化３４８】



【０５７５】

化合物９（８００ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物１０（従来の脱保護条件下で化合物８から調製；７３３ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、１．００当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．１５０ｍＬ、０．８５９ｍｍｏｌ、３．０当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１１０ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。化合物１１をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０５９．４６、観測値１０６０．９４。

【化３４９】

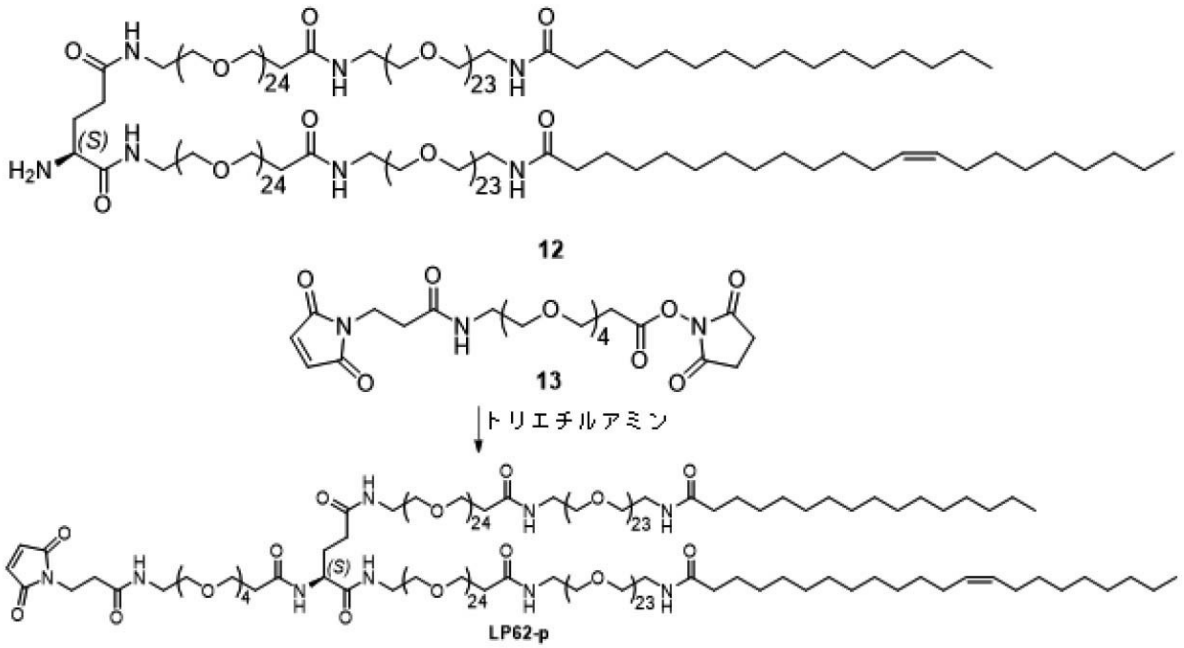


【０５７６】

化合物１１（９１４ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（４ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（１ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温

に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物１２をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０１５．０５、観測値１０１６．４１。

【化３５０】



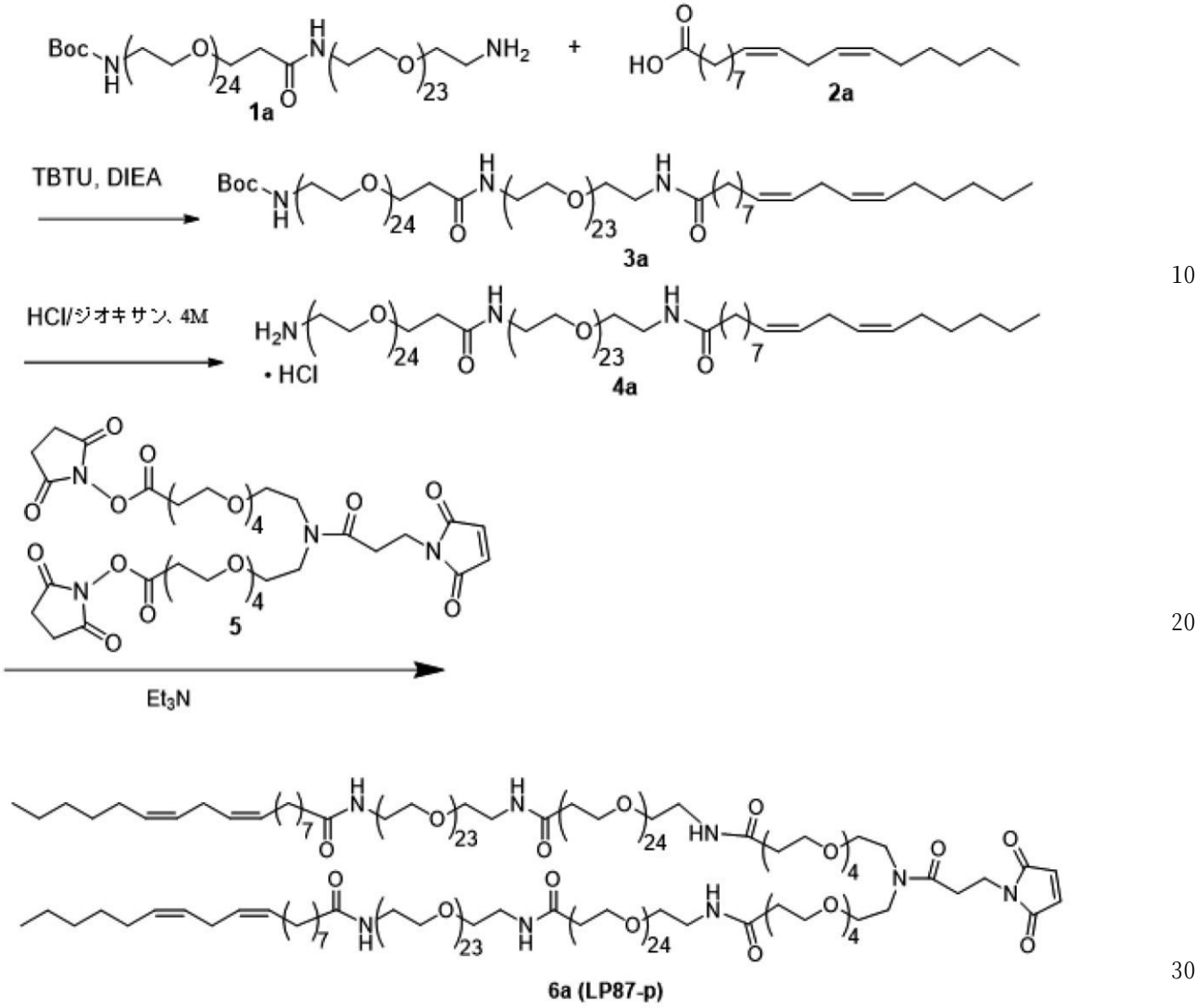
【０５７７】

化合物１２（８７５ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物１３（９７．５ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、１．１当量）を無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．０７３ｍＬ、０．５１７ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を濃縮した。ＬＰ６２－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］／５　１０９４．６８、観測値１０９５．９８。

【０５７８】

ＬＰ８７－ｐの合成

【化３５１】



【０５７９】

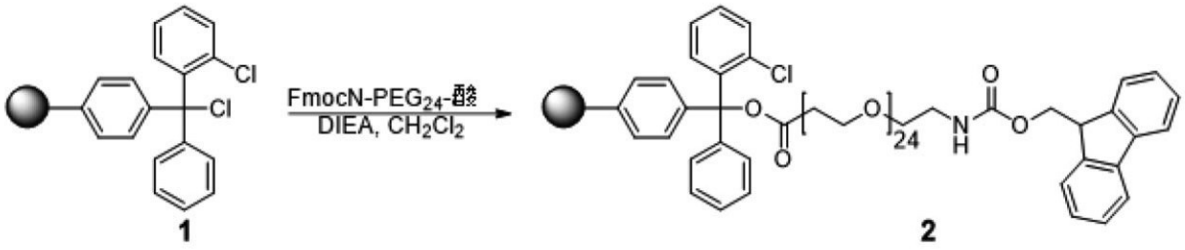
固体ＴＢＴＵ（５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ$_{47}$－アミン１ａ（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、３００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、リノレン酸２ａ（３７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６８μＬ　ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９ｍＬ）に溶かした溶液に添加した。この反応混合物を超音波処理して固体を溶かし、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させた。残留物をクロロホルム（５０ｍＬ）に溶かし、ＮａＨＣＯ$_3$（２×１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。生成物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空下で濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）（ＳｉＯ$_2$）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、２０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　２５６４．２２、（Ｍ＋２×１８）／２＝１３００．１、（Ｍ＋３×１８）／３＝８７２．７４　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１２９９．７４［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］$^{2+}$、８７３．０４［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$。化合物３ａ（１９５ｍｇ、０．０７６４ｍｍｏｌ）を氷で冷やした４ＭのＨＣｌ／ジオキサン溶液（５ｍＬ）で処理した後、室温で１時間撹拌することにより、アミン塩酸塩４ｂに変換した。この反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させ、残ったＨＣｌを生成物からトルエンの２回の蒸発によって除去した。乾燥したアミン塩酸塩を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かし、ビス－ＮＨＳエステル５（２８ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（２８ｕＬ、０．１９８ｍｍｏｌ）を添加し、室温

で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させ、生成物６ａ（ＬＰ８７－ｐ）をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、３０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　５５５６．９，（Ｍ＋３×１８）／３＝１８７０．５０、（Ｍ＋４×１８）／４＝１４０７．２３観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１８７０．５０［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１４０７．４０［Ｍ＋４ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

【０５８０】

ＬＰ８９－ｐの合成

【化３５２】



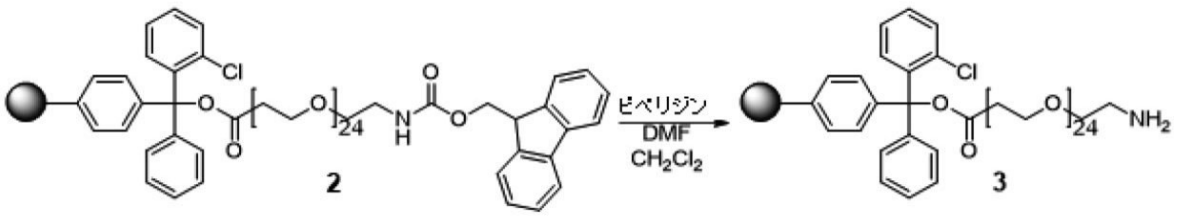
【０５８１】

２５ｍＬの焼結したペプチド合成容器に２－クロロトリチルクロリド樹脂１（０．４５８９ｇ、１．４６ｍｍｏｌ／ｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）を添加した。この樹脂をＤＣＭの中で膨潤させ、排出させた後、Ｆｍｏｃ－Ｎ－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－酸（０．９１７０ｇ、０．６７０ｍｍｏｌ、１当量）とジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（０．５８４ｍＬ、３．３５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。このフラスコを１時間震盪した後、メタノール（０．３６７ｍＬ、０．８ｍＬ／１ｇの樹脂）を添加してすべての残留トリチル樹脂を覆った。４０分後、フラスコを空にし、ＤＣＭで３回洗浄し、ＤＭＦで２回洗浄し、ＤＣＭで２回洗浄し、ＭｅＯＨで３回洗浄した（各洗浄に約５ｍＬ）。樹脂を高真空下で一晩乾燥させた。

【０５８２】

樹脂ローディング：１１．５ｍｇの樹脂を０．８ｍＬのＤＭＦの中に懸濁させ、１５分間膨潤させた。０．２ｍＬのピペリジンを添加し、この混合物を１５分間放置した。１０×希釈液をＤＭＦの中に取り込み、ＵＶ－可視光スペクトルを取得した、Ａ＝２．６６（大まかに）。樹脂ローディングは０．２９７ｍｍｏｌ／ｇであり、０．２７３ｍｍｏｌのスケールでは樹脂の合計が９１９ｍｇと計算された。

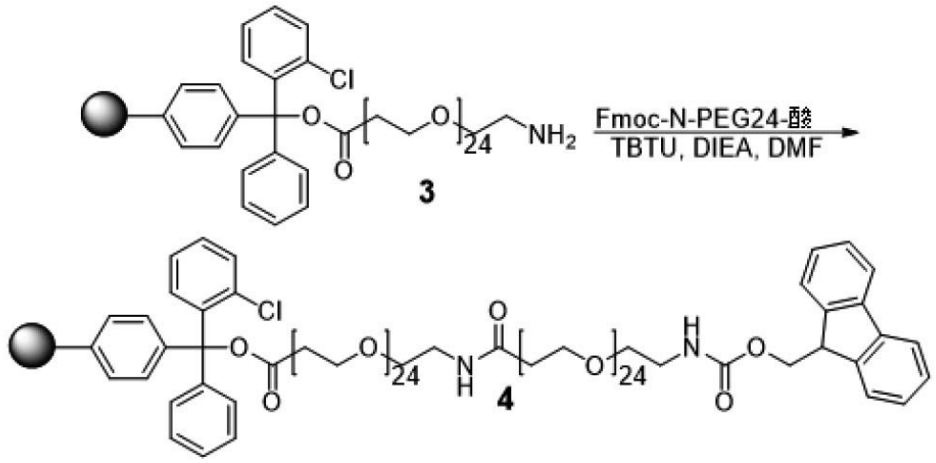
【化３５３】



【０５８３】

樹脂２をＤＣＭ／ＤＭＦ／ピペリジン（１：１：２、９．６ｍＬ）の中に懸濁させた。３０分間震盪した後、溶液を排出させ、樹脂をＤＭＦ（４×９．２ｍＬ）で洗浄した。

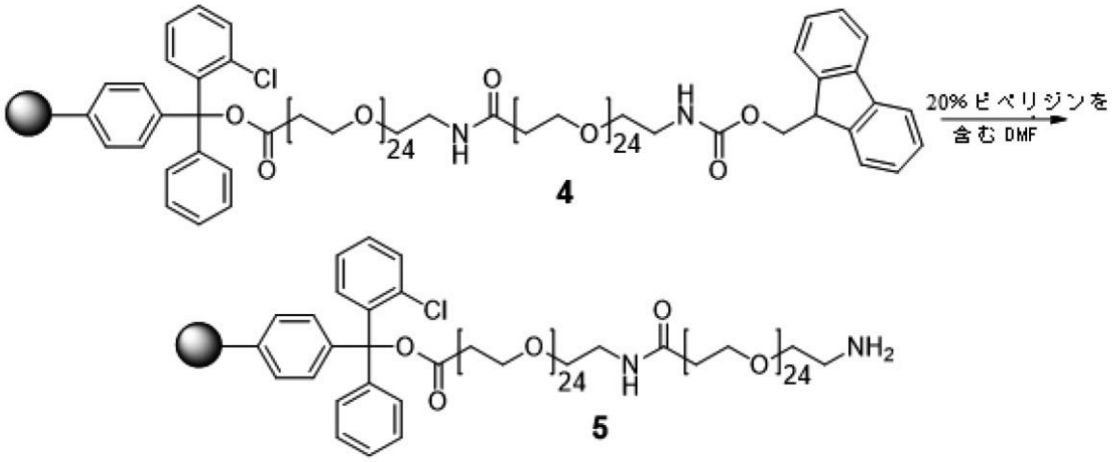
【化３５４】



【０５８４】

Ｆｍｏｃ－Ｎ－アミド－ＰＥＧ２４－酸（０．７４７３ｇ、０．５４６０ｍｍｏｌ、２当量）、ＴＢＴＵ（０．１７５３ｇ、０．５４６０ｍｍｏｌ、２当量）、およびＤＩＥＡ（０．１９０ｍＬ、１．０９２ｍｍｏｌ、４当量）をＤＭＦ（７．６ｍＬ）の中で組み合わせて２～３分間混合した後、この溶液を合成フラスコの中の樹脂に添加した。フラスコを１時間震盪した後、黄オレンジ色の溶液をオレンジ色の樹脂から排出させた。この樹脂をＤＭＦとＭｅＯＨ（それぞれ３×８．６ｍＬ）で洗浄した後、高真空下で一晩乾燥させた。１．２７７ｇの樹脂（理論値１．２２７ｇ）。微小切断の後、生成物の質量をＬＣ－ＭＳによって観測した。

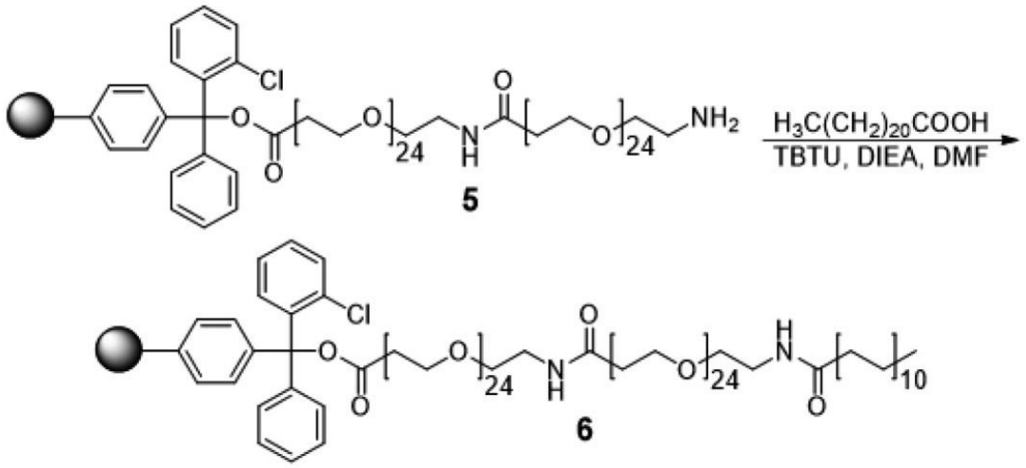
【化３５５】



【０５８５】

樹脂を２０％のピペリジンを含むＤＭＦ（１２．３ｍＬ）で３０分間処理した後、ＤＭＦ（４×１２．３ｍＬ）で洗浄した。

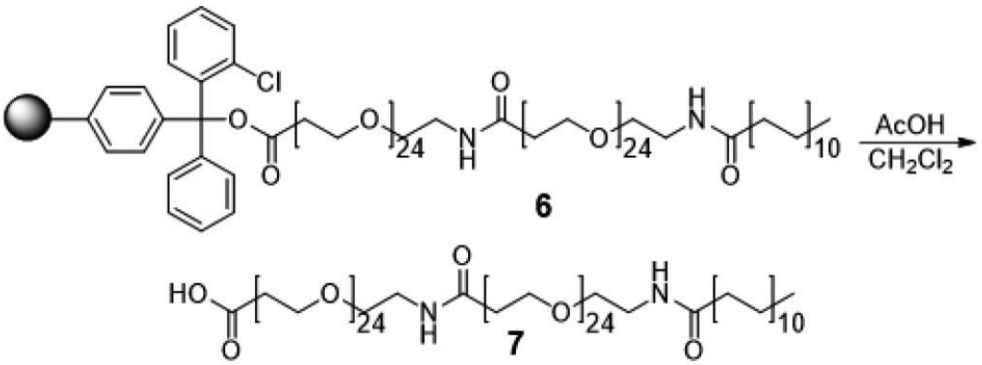
【化３５６】



【０５８６】

ベヘン酸（０．１８６ｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、２．０当量）、ＴＢＴＵ（０．１７５ｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、２当量）、およびＤＩＥＡ（０．１９０ｍＬ、１．０９２ｍｍｏｌ、４当量）をＤＭＦ（１０．７ｍＬ）に溶かした。この溶液を樹脂に添加した。溶液バイアルをＤＭＦでリンスし、樹脂に添加した（２×１ｍＬ）。この混合物を７５分間震盪した後、排出させ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、およびＭｅＯＨ（それぞれ３×１３ｍＬ）で洗浄した。樹脂を高真空下で乾燥させた（９０分間）。１．３５１ｇが得られた（理論値１．２５４ｇ）。微小切断の後、生成物の質量（出発材料の質量はなし）をＬＣ－ＭＳで観測した。

【化３５７】



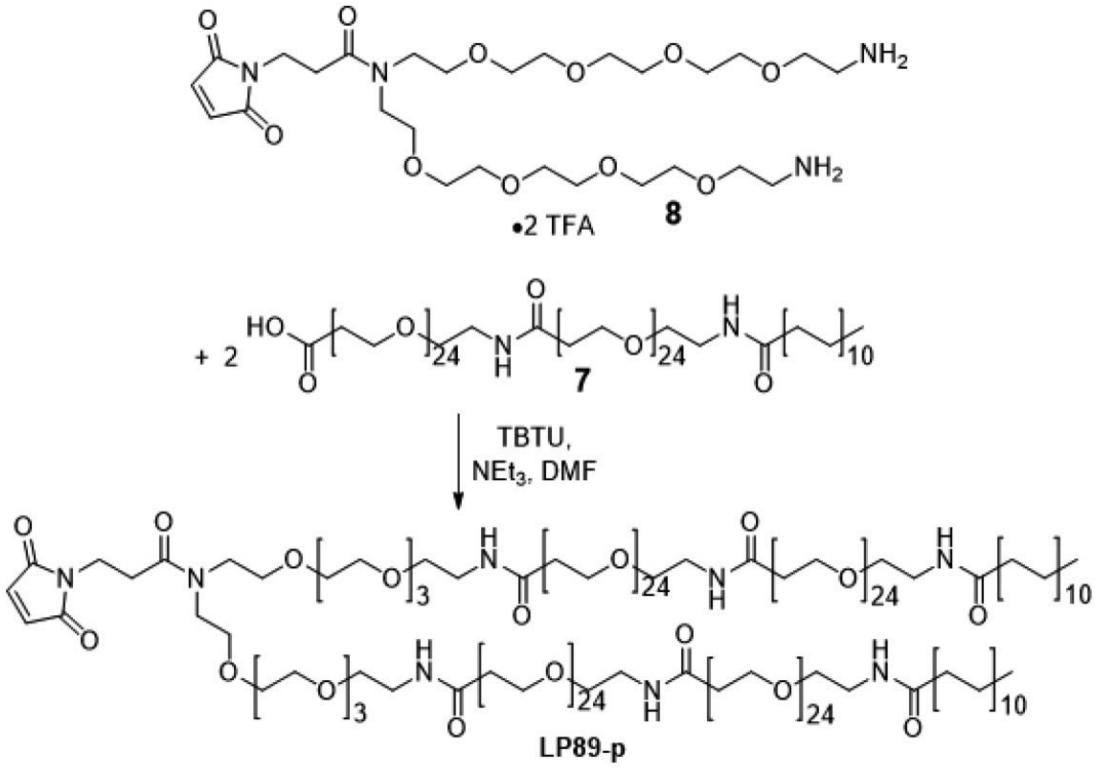
【０５８７】

樹脂をＤＣＭ（１１ｍＬ）とＡｃＯＨ（１．１ｍＬ）で３０分間処理した後、排出させた。この切断を合計４回繰り返した後、樹脂を８ｍＬのCH_2Cl_2、１ｍＬのＡｃＯＨ、および１ｍＬの２，２，２－トリフルオロエタノールで処理し、３０分間震盪し、排出させた。この切断を再度繰り返した。全切断からの溶液を１つにまとめて濃縮すると５３０．８ｍｇが得られ、それをカラムクロマトグラフィによって精製した。

【０５８８】

粗化合物をシリカカラム（２４ｇ）にロードし、０～２０％のＭｅＯＨを含むCH_2Cl_2で溶出させた。クリーンな画分を１つにまとめると標的化合物が６９．９ｍｇ得られた。

【化３５８】



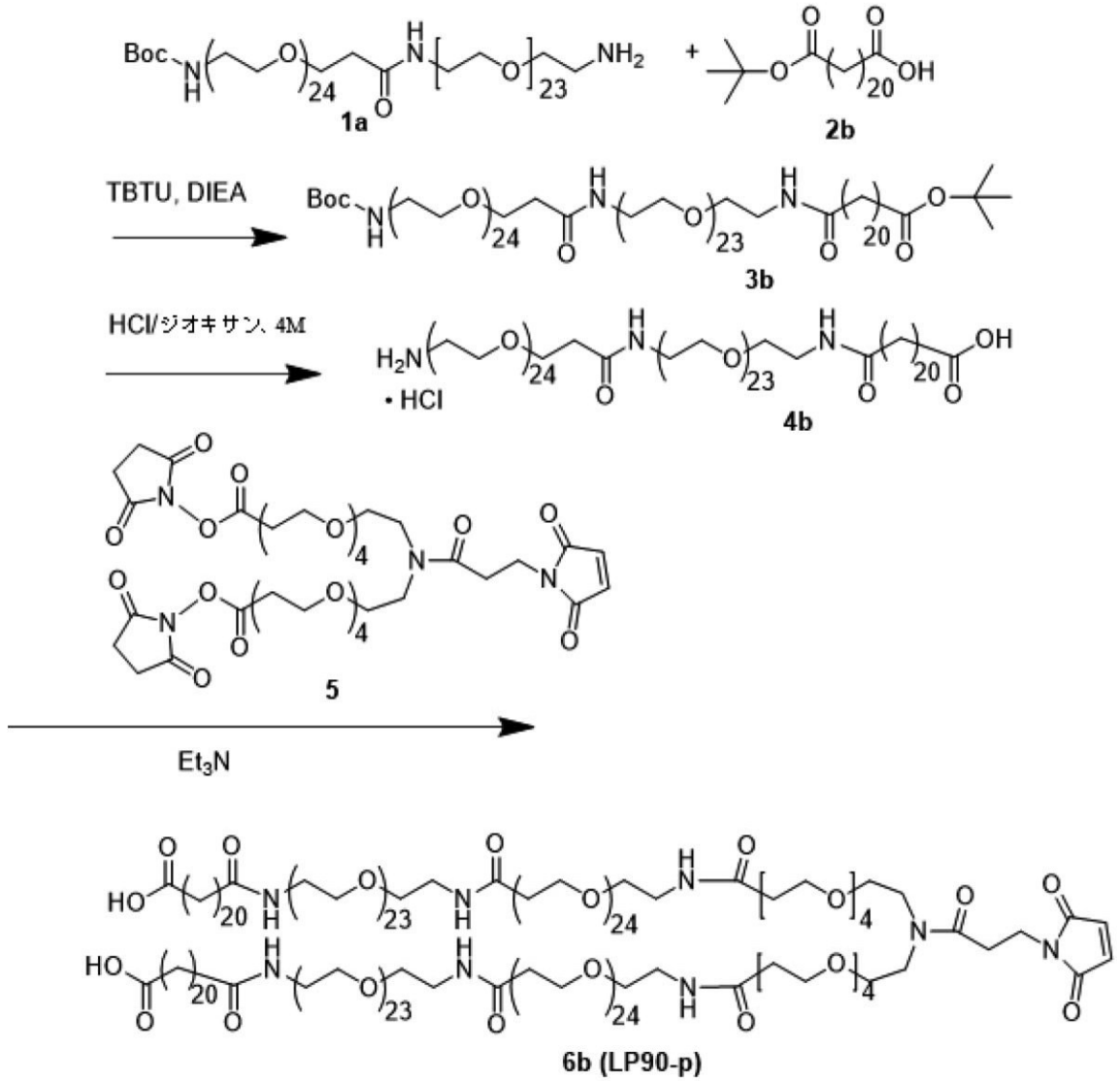
【０５８９】

バイアルに、Ｎ－ｍａｌ－Ｎ－ビス（ＰＥＧ４）アミンＴＦＡ塩（１０．７ｍｇ、０．０１２８ｍｍｏｌ、１当量）、酸－ＰＥＧ$_{24}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－Ｃ$_{22}$（６９．９ｍｇ、０．０２６９ｍｍｏｌ、２．１当量）、ＴＢＴＵ（１０．３ｍｇ、０．０３２０ｍｍｏｌ、２．５当量）、ＮＥｔ$_3$（５．４ｕＬ、０．０３８５ｍｍｏｌ、３当量）、およびＣＨ２Ｃｌ２（１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を２４時間撹拌した後、ＮＥｔ$_3$（５．４ｕＬ、０．０３８５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。約５０時間後、この反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィ（０～３０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製すると、３２．８ｍｇのＬＰ８９－ｐが得られた（４４％）。

【０５９０】

ＬＰ９０－ｐの合成

【化３５９】



【０５９１】

固体ＴＢＴＵ（５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ－アミン１ａ（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ　Ｌｉｍｉｔｅｄ、３００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、一保護されたドコサン二酸２ｂ（５６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６８μＬ　ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９ｍＬ）に溶かした溶液に添加した。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から３回蒸発させた。残留物をＤＣＭ　３０（ｍＬ）の中に取り込み、SiO_2（１．６ｇ）と混合し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）にロードした。生成物を系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、４５分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　２７１０．４５、（Ｍ＋２×１８）／２＝１３７３．２２、（Ｍ＋３×１８）／３＝９２１．４８　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３７３．１８［Ｍ＋２NH_4］$^{2+}$、９２１．３７［Ｍ＋３NH_4］$^{3+}$

【０５９２】

化合物３ｂ（２３８ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を氷で冷やした４ＭのＨＣｌ／ジオキサン溶液（６ｍＬ）で処理した後、室温で４時間撹拌することにより、アミノ酸塩酸塩４ｂに変換した。この反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させ、残留物からトルエンを２回蒸発させることにより、残ったＨＣｌを除去した。

【０５９３】

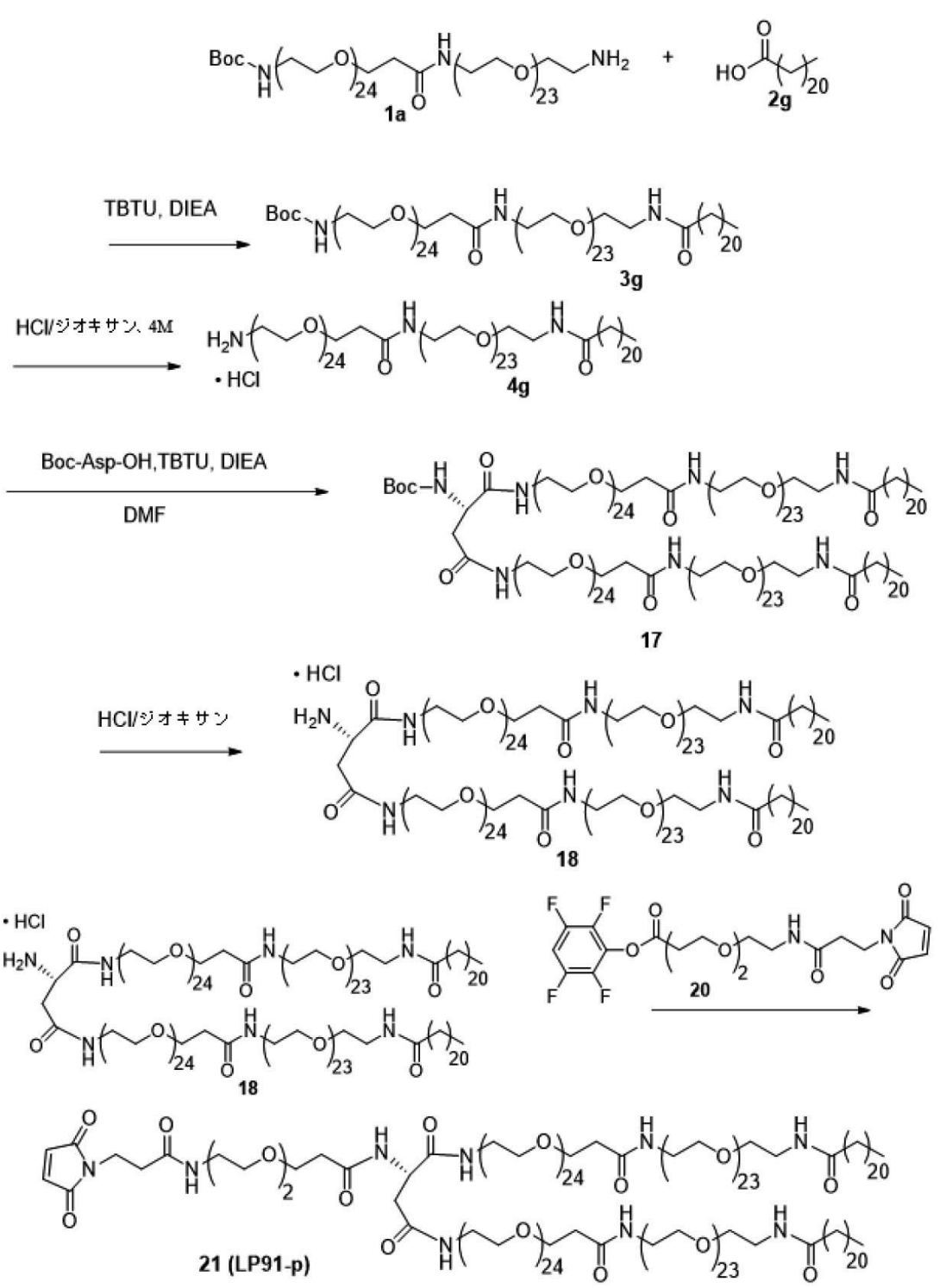
乾燥したアミノ酸塩酸塩４ｂを無水ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、ビス－ＮＨＳエステル

５（３４．２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）とＥｔ$_3$Ｎ（５５ｕＬ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、生成物６ｂ（ＬＰ９０－ｐ）をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～１００％、４０分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　５７３７．１３、（Ｍ＋３×１８）／３＝１９３０．３８、（Ｍ＋４×１８）／４＝１４５２．２８　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１９３０．４５［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１４５２．２９［Ｍ＋４ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

【０５９４】

ＬＰ９１－ｐの合成

【化３６０】



【０５９５】

固体ＴＢＴＵ（３３５ｍｇ、１．０４３ｍｍｏｌ）を、Ｂｏｃで保護されたＰＥＧ$_{47}$－アミン１ａ（２ｇ、０．８６９ｍｍｏｌ）、ベヘン酸２ｇ（２９６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（４５４μＬ　ｍＬ、２．０６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１６ｍＬ）に溶かした溶液に添加した。この反応混合物を超音波処理して固体を溶かし、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンを残留物から２回蒸発させた。残留物をクロロホルム（１５０ｍＬ）に溶かし、ＮａＨＣＯ$_3$（２×３０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。生成物３ｇを乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空下で濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）（ＳｉＯ２）で系（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ、勾配０～８０％、３５分間）を用いて精製した。計算値ＭＷ　２６２４．３６、（Ｍ＋２×１８）／２＝１３３０．１８、（Ｍ＋３×１８）／４＝８９２．７９。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３３０．５８［Ｍ＋２ＮＨ$_4$］$^{2+}$、８９３．２１［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$。

【０５９６】

化合物３ｇ（１．８６２ｇ）を上記のＬＰ３９－ｐに関する手続きで記載したようにして４ＭのＨＣｌを含むジオキサン溶液（１０ｍＬ）で処理することにより、アミン塩酸塩４ｇに変換した。

【０５９７】

乾燥した塩４ｇ（２２７ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のアリコートをＬＰ５４－ｐの調製で記載したようにしてＢｏｃ－Ａｓｐ－ＯＨ（１０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（３２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（９６ｕＬ、０．５５ｍｍｏｌ）と組み合わせ、化合物１７を得た、収量１５２ｍｇ（０．０２９ｍｍｏｌ）。この生成物を上記のＬＰ５４－ｐの合成で記載した１４ｃの調製におけるようにしてＨＣｌ／ジオキサン溶液で処理して塩酸塩１８を取得し（収率１００％）、次の工程で直接使用した。計算値　ＭＷ　５１４５．５７、（Ｍ＋３）／３＝１７１６．１９、（Ｍ＋４）／４＝１２８７．２３。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１７１５．９１［Ｍ＋３Ｈ］$^{3+}$、１２８７．２３［Ｍ＋４Ｈ］$^{4+}$。

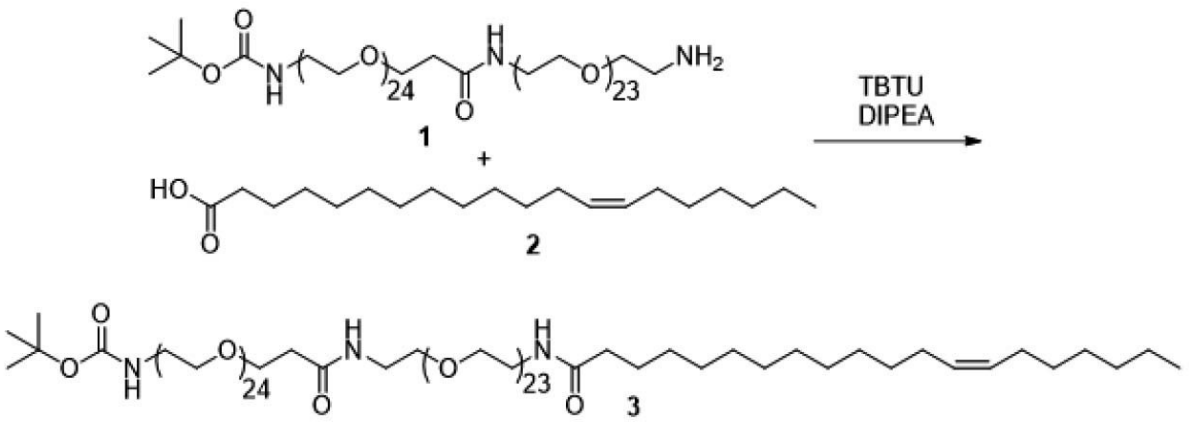
【０５９８】

塩酸塩１８（０．０２９ｍｍｏｌ）を上記のＬＰ５４－ｐの合成で１６ｃに関して記載したようにしてテトラフルオロフェニルエステル２０（Ｑｕａｎｔａ　Ｂｉｏｄｅｓｉｇｎ、１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１２ｕＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）と組み合わせた。生成物２１（ＬＰ９１－ｐ）をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で精製した。収量４０ｍｇ。計算値ＭＷ　５４５５．８７、（Ｍ＋４）／４＝１３６４．９７、（Ｍ＋５）／５＝１０９２．１７。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１３６４．６６［Ｍ＋４Ｈ］$^{4+}$、１０９２．０５［Ｍ＋４Ｈ］$^{4+}$。

【０５９９】

ＬＰ９２－ｐの合成

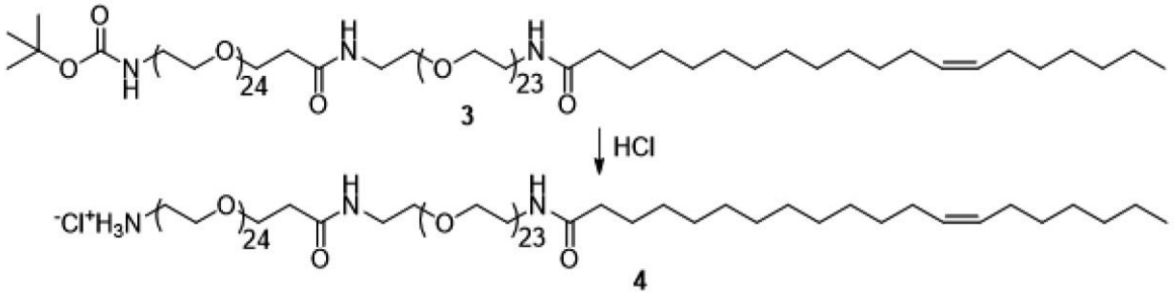
【化３６１】



【０６００】

化合物１（１４０ｍｇ、０．０６０８ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（２０．８ｍｇ、０．０６６９ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３２ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（２３．４ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。この反応混合物を濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２９７．３３、観測値１２９７．１９。

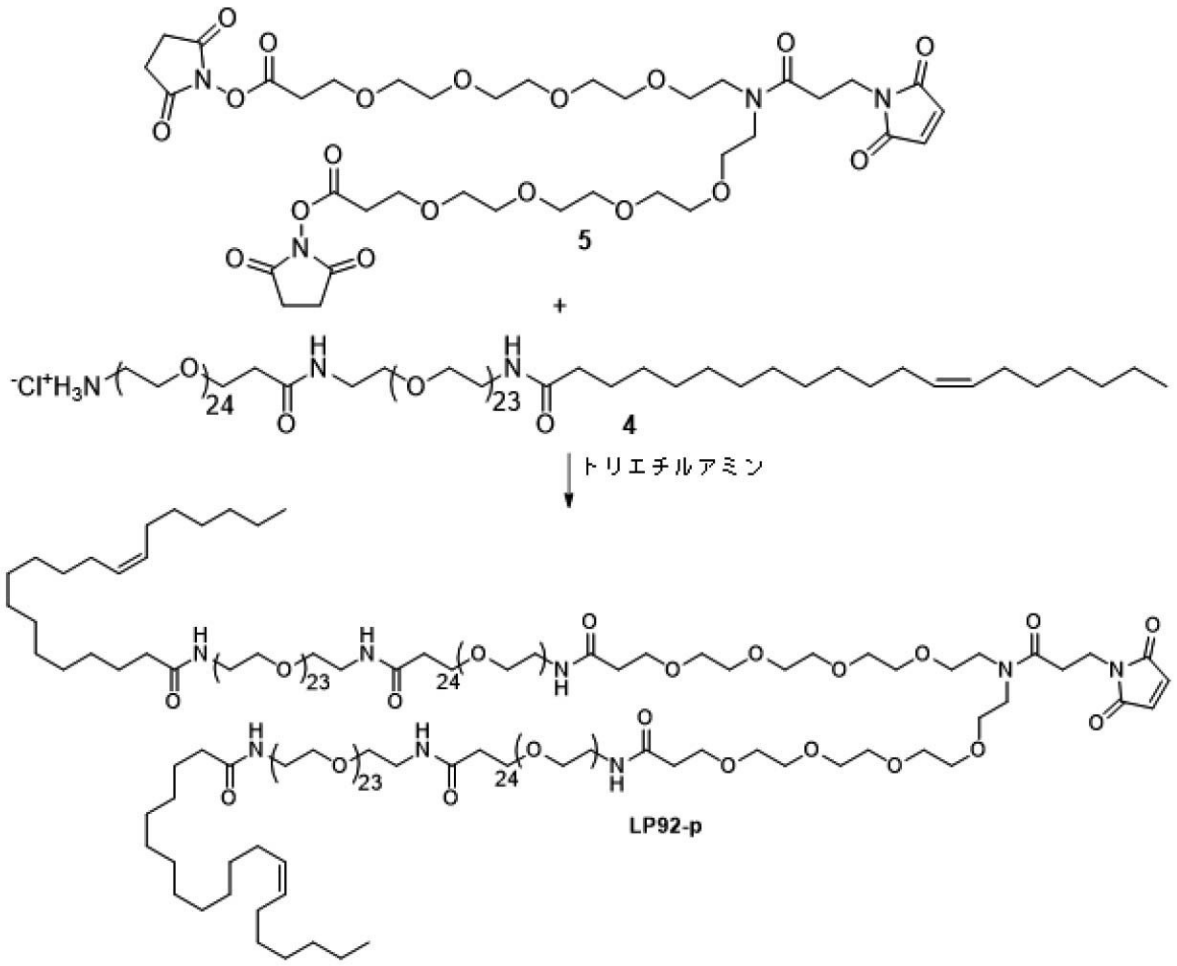
【化３６２】



【０６０１】

固体の化合物３（９０ｍｇ、０．０３４７ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（０．４３４ｍＬ、１．７３４ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２４７．３０、観測値１２４７．９８。

【化３６３】



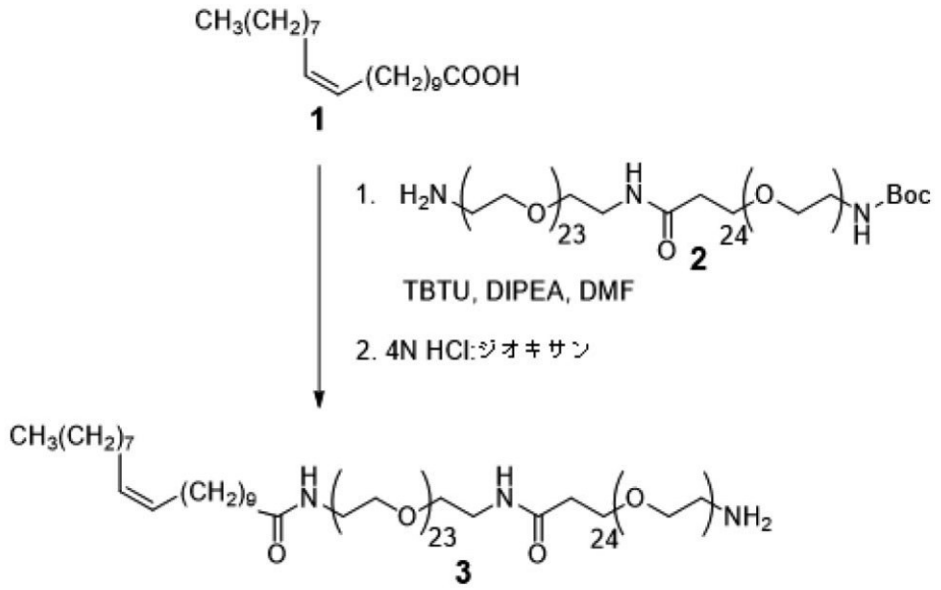
【０６０２】

化合物５（１４ｍｇ、０．０１６３ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（８４．６ｍｇ、０．０３３４ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．０１２ｍＬ、０．０８１５ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ９２－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　１１２３．７０、観測値１１２４．１０、計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９３６．５８、観測値９３７．２２。

【０６０３】

ＬＰ９３－ｐの合成

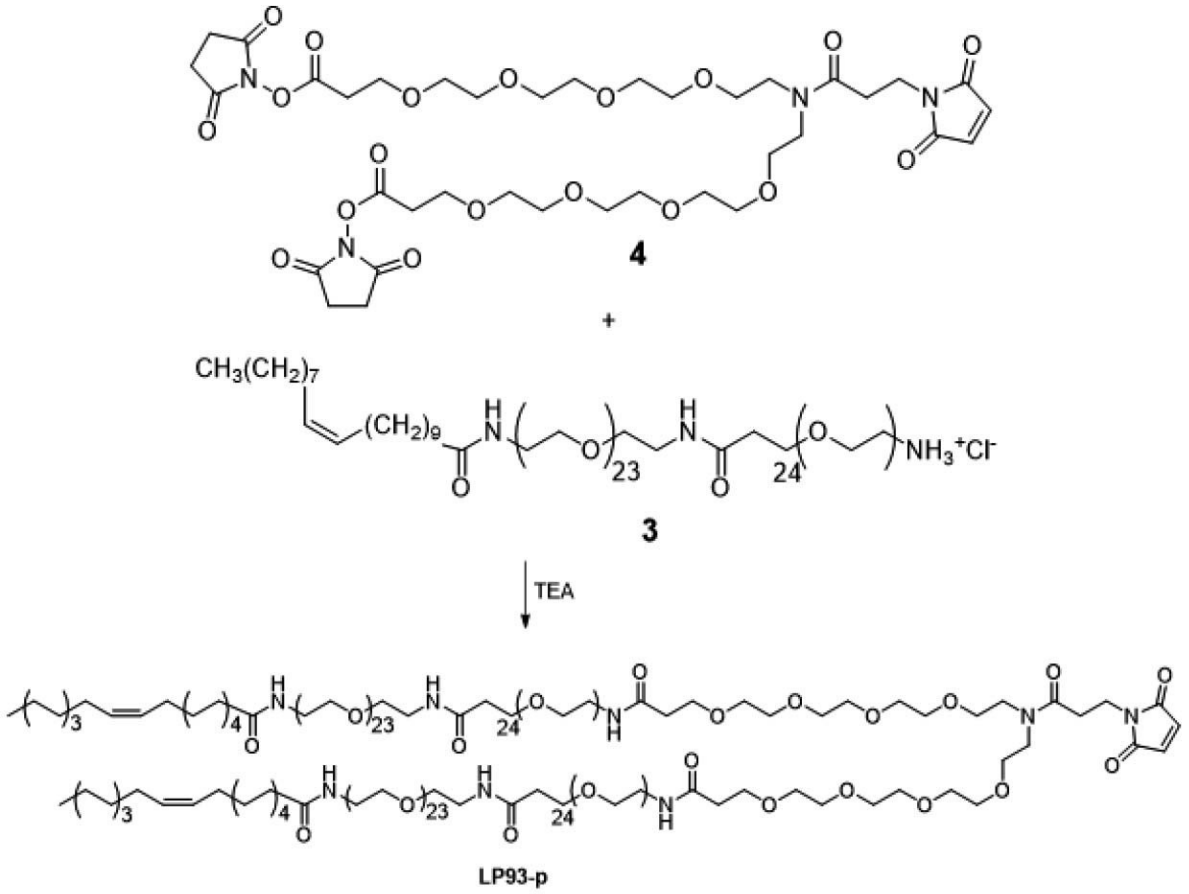
【化３６４】



【０６０４】

Ｂｏｃ－ＰＥＧ４７－ＮＨ２　２（２２３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶かした溶液の中のシス－１１－エイコセン酸１（３０ｍｇ、０．０９７９ｍｍｏｌ）にＴＢＴＵ（３７．２ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（５０ｕＬ）を添加した。得られた懸濁液を一晩撹拌した後、水を添加した。この混合物をＤＣＭ：２０％ＴＦＥを用いて抽出し、１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去して乾燥させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）。脱保護が完了したとＬＣ－ＭＳによって判断されるまで、生成物に無水条件下で４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加した：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５５０．２８ｍ／ｚ、観測値　２５５１。

【化３６５】



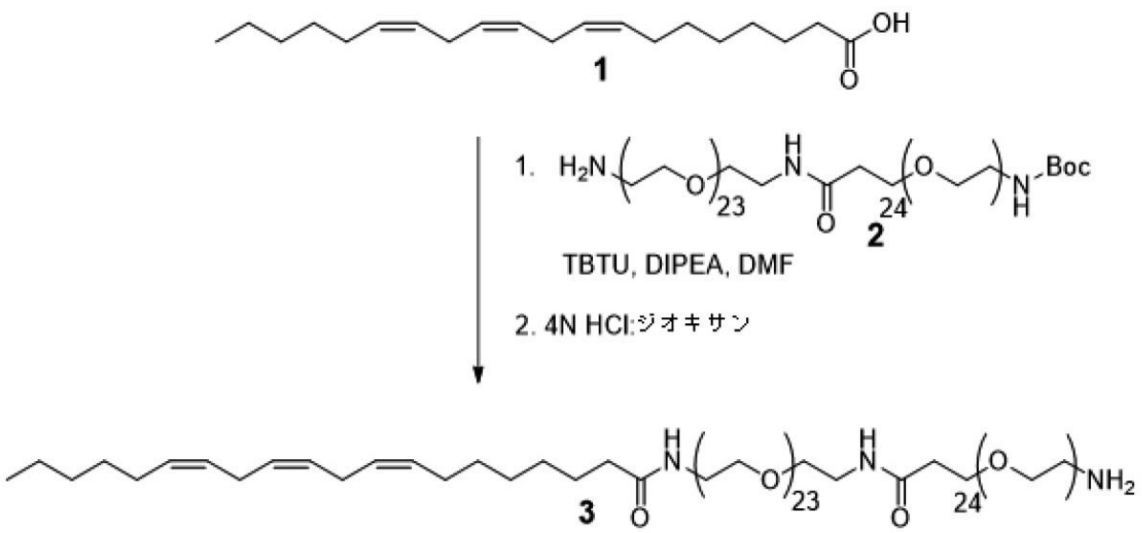
【０６０５】

化合物４（１９ｍｇ、０．０２２１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物３（１６ｍｇ、０．０４５４ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（１６ｕＬ、０．１１０６ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ９３－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１７％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。

【０６０６】

ＬＰ９４－ｐの合成

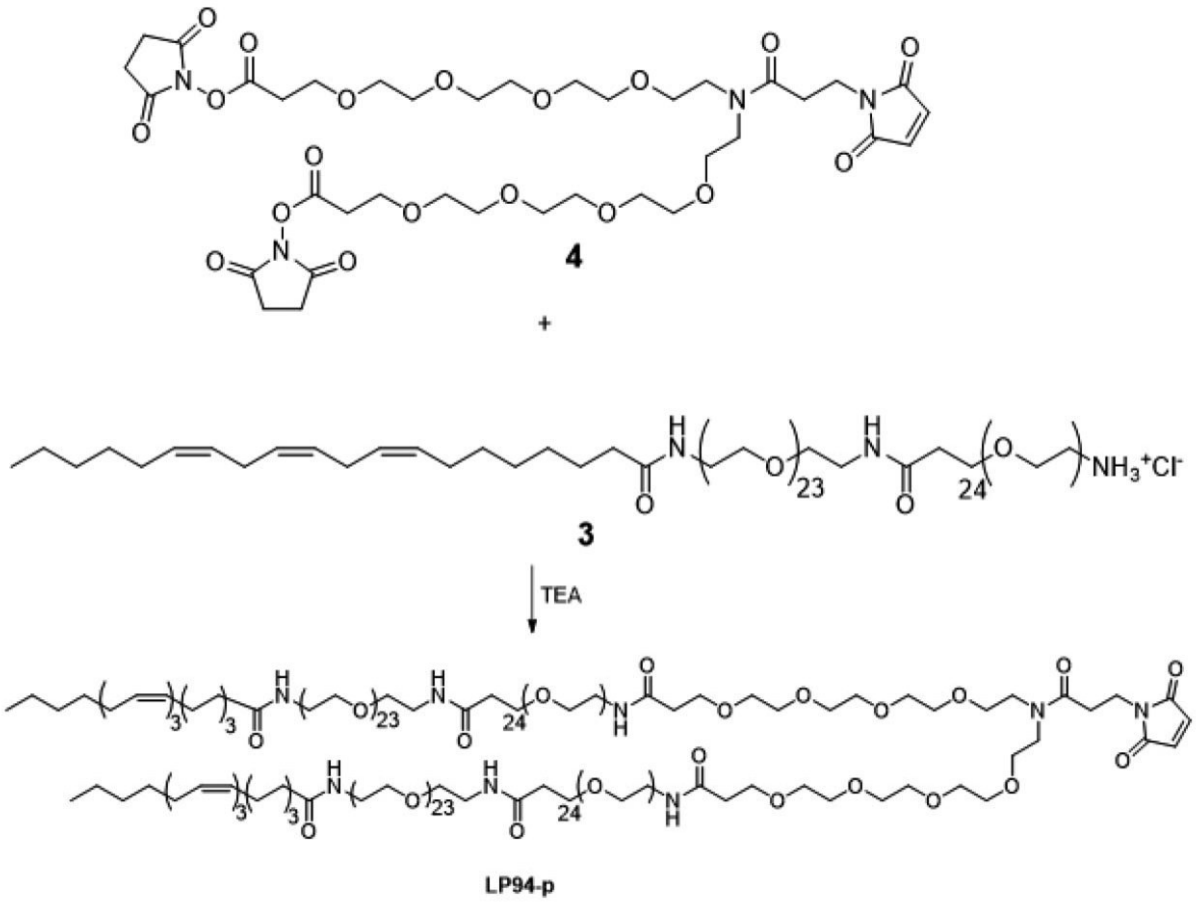
【化３６６】



【０６０７】

ジホモ－γ－リノレン酸１（３０ｍｇ、０．０９７９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶かした溶液に、Ｂｏｃ－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$　２（２２５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（３７．７ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（５０ｕＬ）を添加した。得られた懸濁液を一晩撹拌した後、水を添加した。この混合物をＤＣＭ：２０％ＴＦＥを用いて抽出し、１つにまとめた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、溶媒を濃縮して乾燥させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）。脱保護が完了したとＬＣ－ＭＳによって判断されるまで、生成物に無水条件下で４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加した：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５６０．２８ｍ／ｚ、観測値２５６１．０１。

【化３６７】



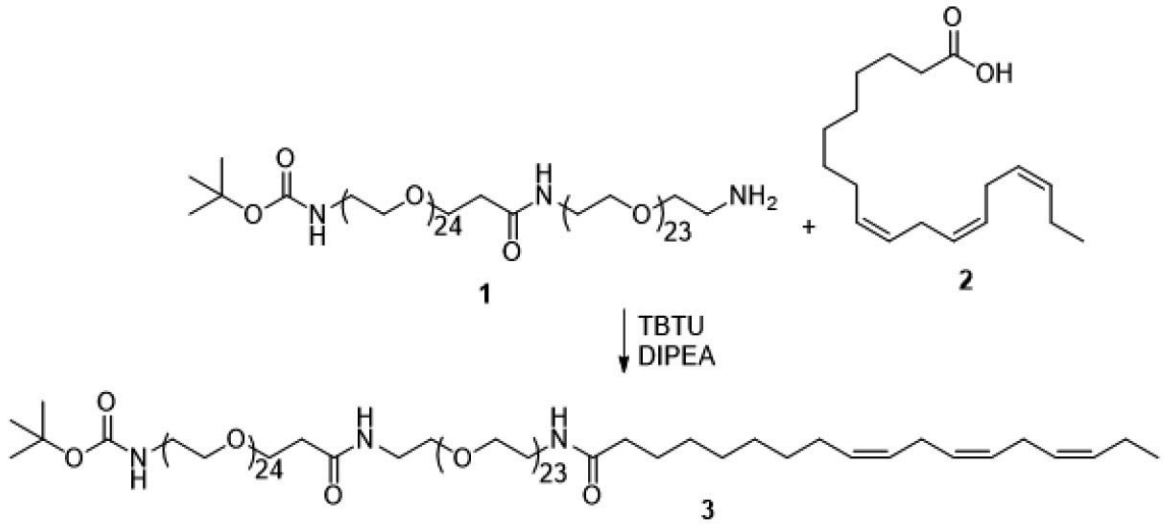
【０６０８】

化合物４（１９ｍｇ、０．０２２１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物３（１１２ｍｇ、０．０４５４ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（１６ｕＬ、０．１１０６ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ９４－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１０～１７％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。

【０６０９】

ＬＰ９５－ｐの合成

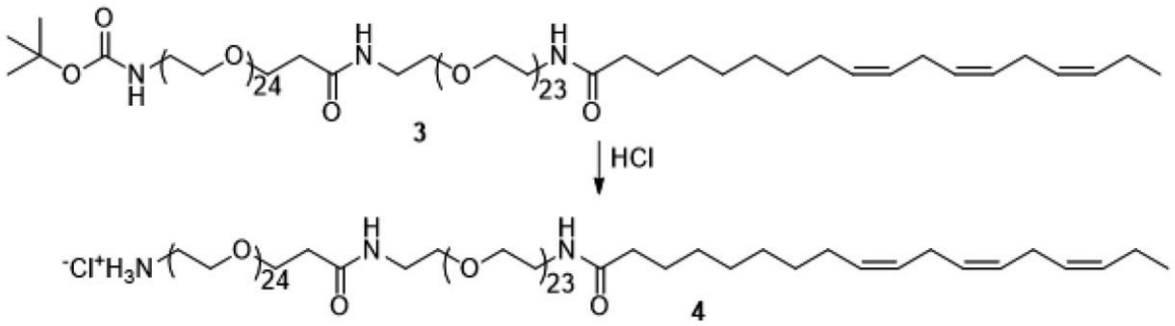
【化３６８】



【０６１０】

化合物１（１５０ｍｇ、０．０６５２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（２０ｍｇ、０．０７１７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３４ｍＬ、０．１９５ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（２５．１ｍｇ、０．０７８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２８１．３０、観測値１２８１．７１。

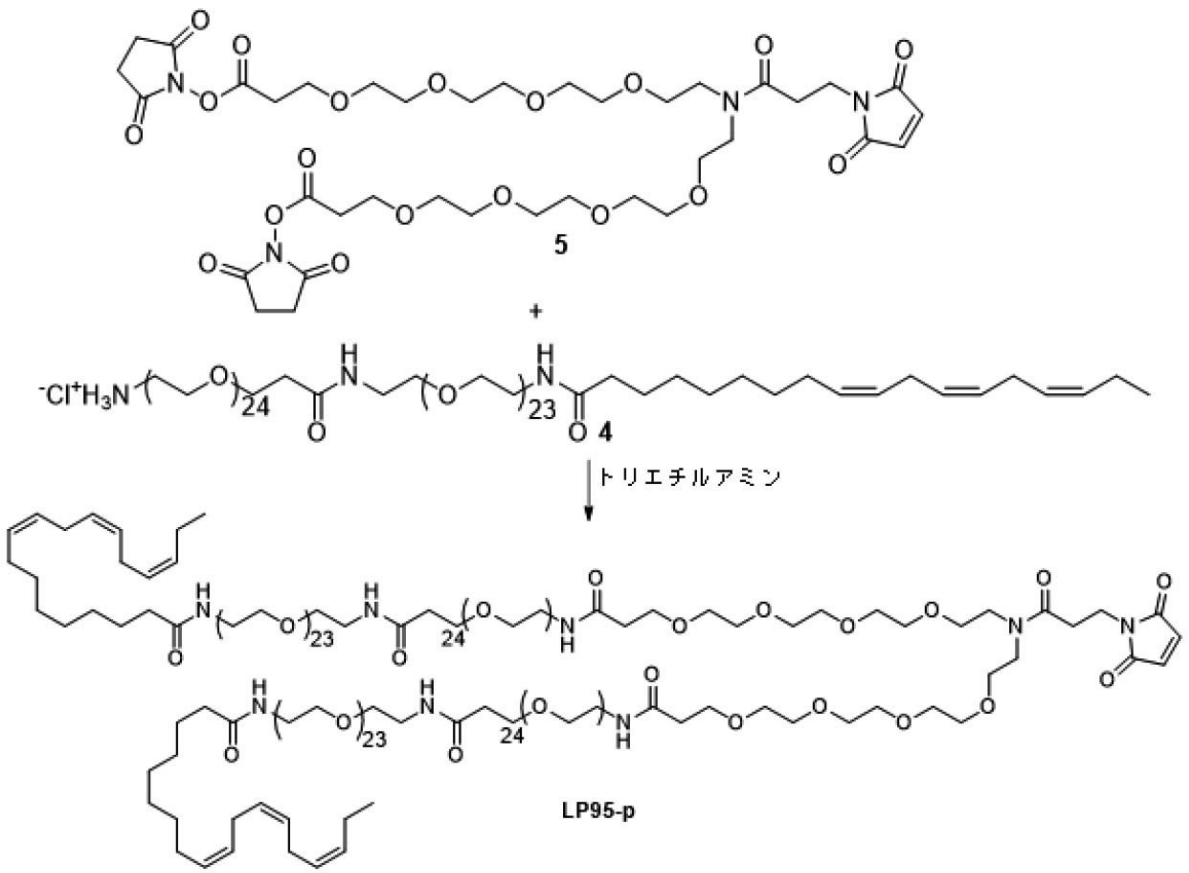
【化３６９】



【０６１１】

化合物３（８０ｍｇ、０．０３１２ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサン（０．３９０ｍＬ、１．５６１ｍｍｏｌ、５０当量）に溶かした溶液を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２３１．２７、観測値１２３１．６５。

【化３７０】



【０６１２】

化合物５（１３ｍｇ、０．０１５１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（７７．５ｍｇ、０．０３１０ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．０１１ｍＬ、０．０７５７ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ９５－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　１１１０．８８、観測値１１１１．６２、計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９２５．９０、観測値９２６．４１。

【０６１３】

ＬＰ１０１－ｐの合成

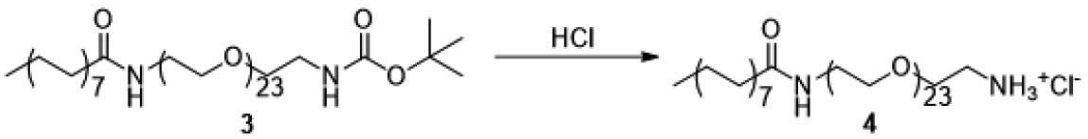
【化３７１】



【０６１４】

化合物１（２５０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（６５ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ、１．２０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．１１１ｍＬ、０．６２９ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１０２ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、６～１２％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４１１．９５、観測値１４１１．９５。

【化３７２】

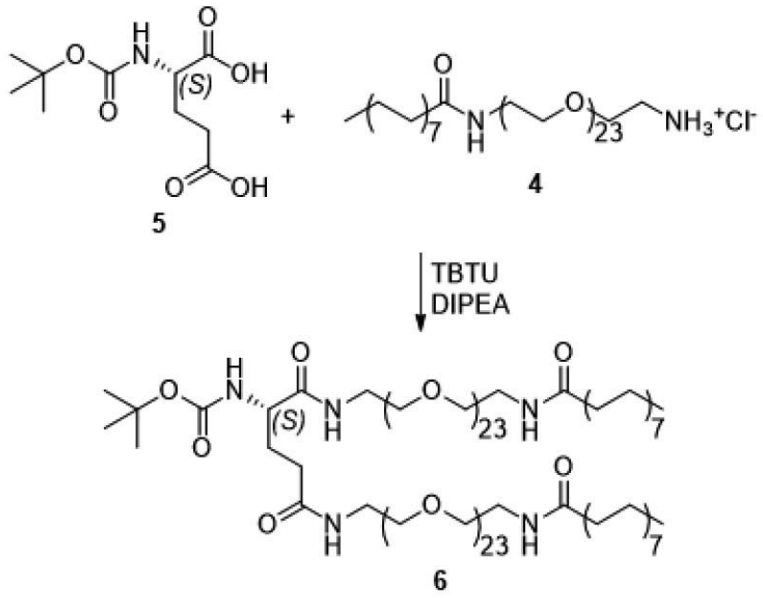


3　　4

【０６１５】

固体の化合物３（２００ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＨＣｌをジオキサン（０．７０８ｍＬ、２．８３３ｍｍｏｌ、２０当量）に溶かした溶液を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、溶媒を真空下で濃縮した。生成物をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１３１１．９０、観測値１３１２．３２。

【化３７３】

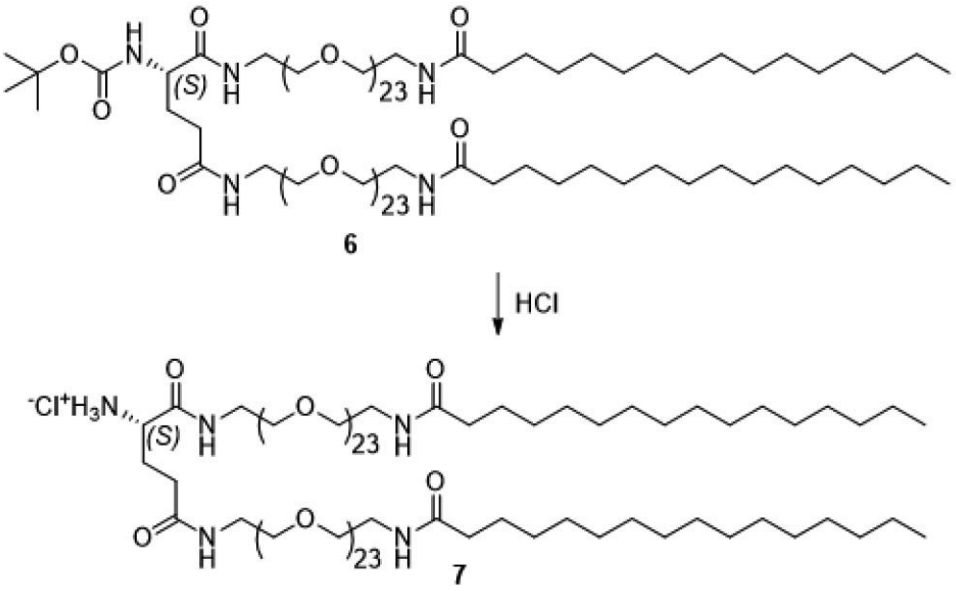


5　　4　　6

【０６１６】

化合物５（１００ｍｇ、０．０４０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物４（１１１ｍｇ、０．０８２９ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（３５ｍＬ、０．２０２ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（３２．５ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、２．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した後、濃縮した。化合物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、６～１０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１４１７．４４、観測値１４１８．１９。

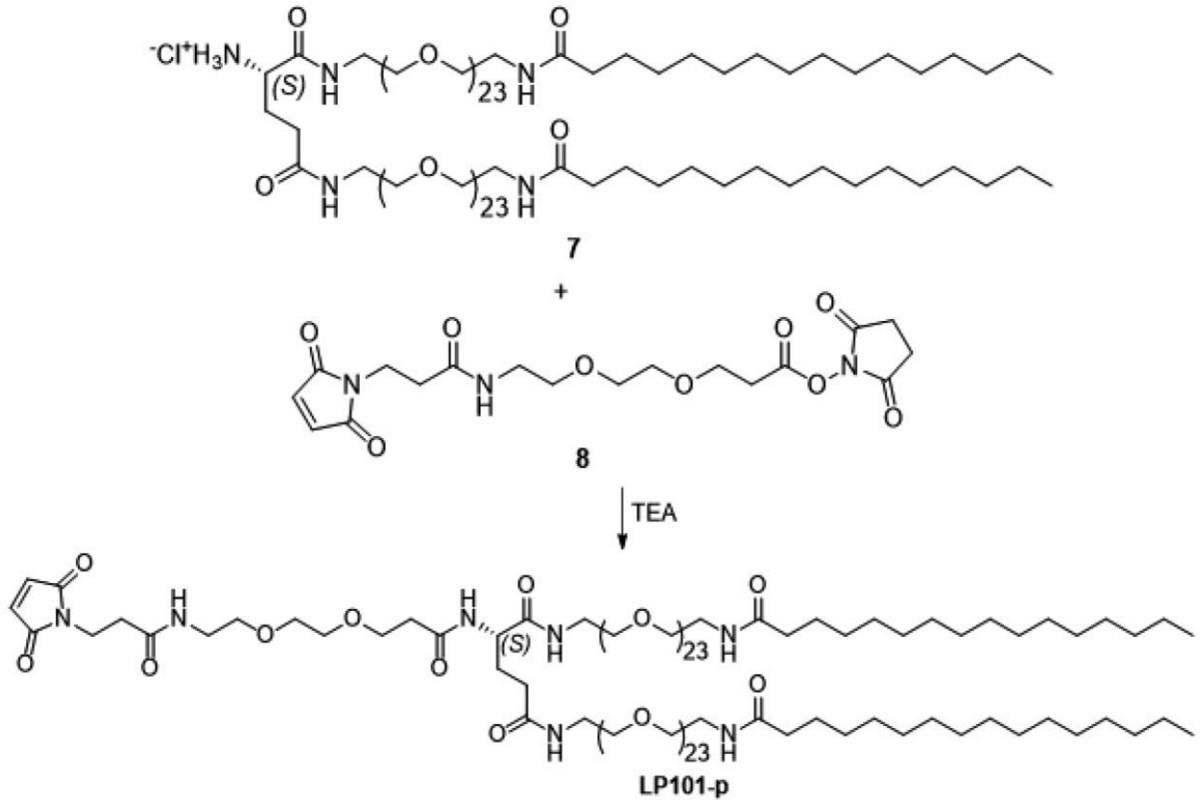
【化３７４】



【０６１７】

化合物６（８０ｍｇ、０．０２８２ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．３５３ｍＬ、１．４１１ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物７をさらに精製せずに使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１３６７．４１、観測値１３６８．２６。

【化３７５】



【０６１８】

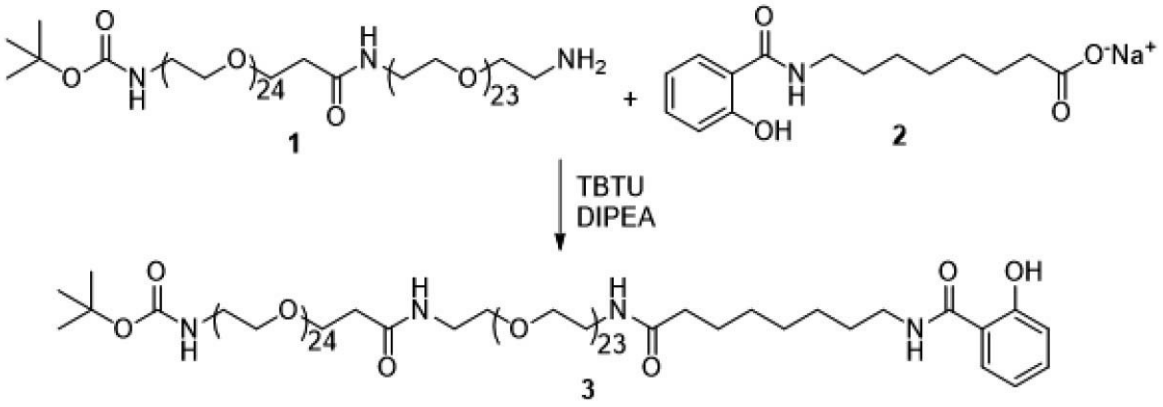
化合物７（７８ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物８（１２ｍｇ、０．０２８１ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチル

アミン（０．０２０ｍＬ、０．１４０ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を濃縮した。ＬＰ１０１－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］／３　１０１５．３１、観測値１０１５．７１。

【０６１９】

ＬＰ１０２－ｐの合成

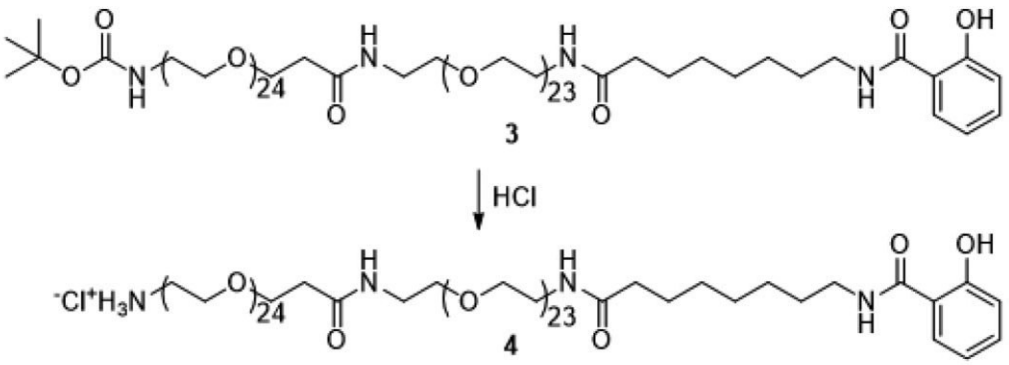
【化３７６】



【０６２０】

化合物１（１２４ｍｇ、０．０５３９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（１９．５ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０２８ｍＬ、０．１６１ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（２０．８ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出し、１つにまとめた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１２％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋２Ｈ］＋／２　１２８１．７６、観測値１２８２．１９。

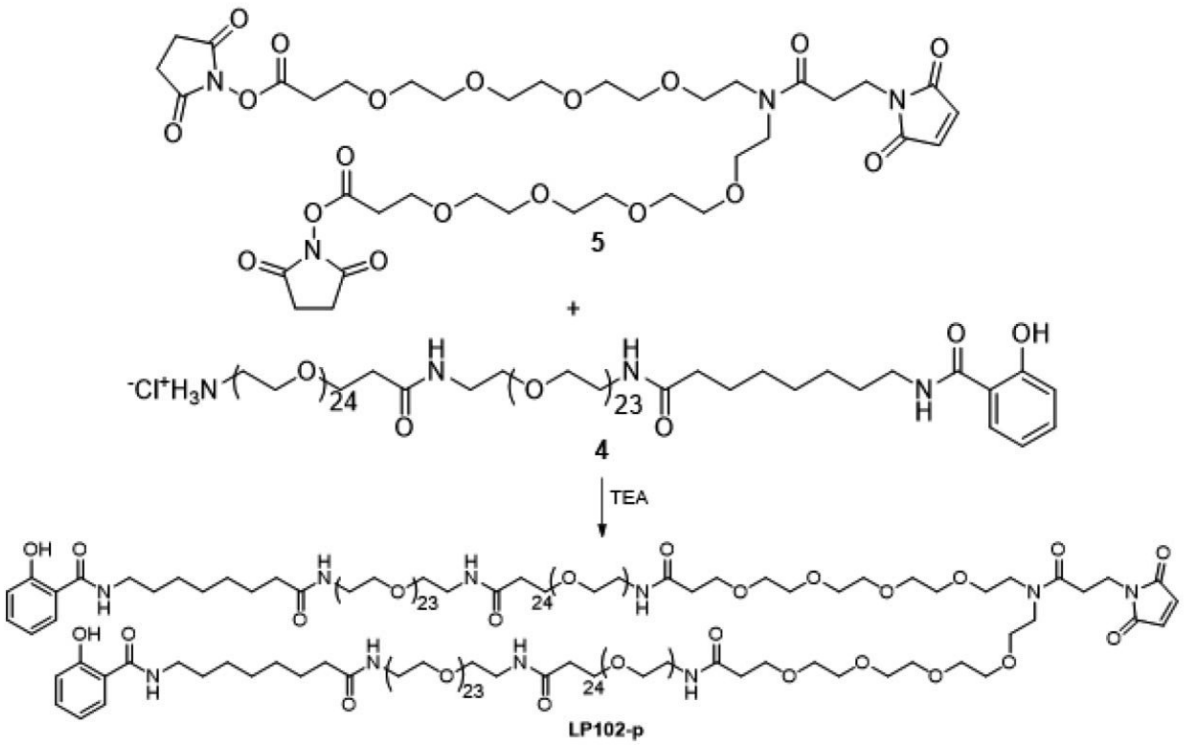
【化３７７】



【０６２１】

化合物３（６６ｍｇ、０．０２５７ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．３２２ｍＬ、１．２８７ｍｍｏｌ、５０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１２３１．７５、観測値１２３２．０１。

【化３７８】



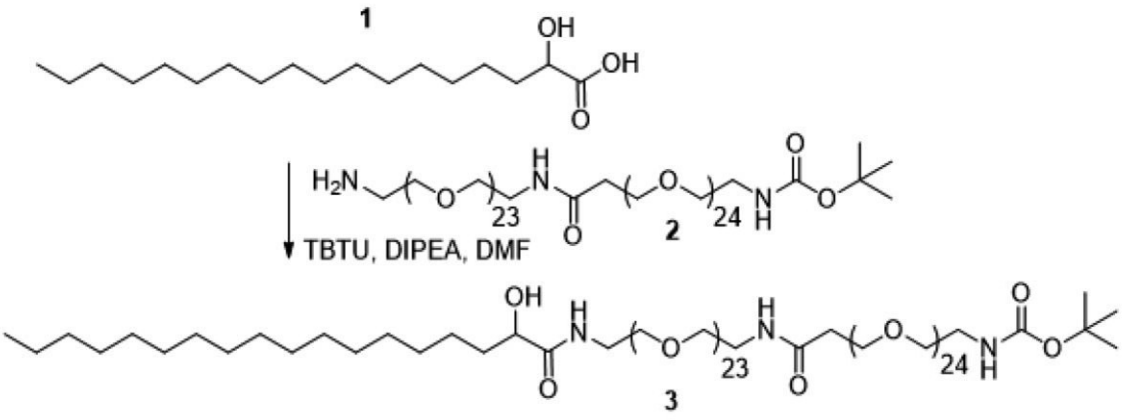
【０６２２】

化合物５（１１ｍｇ、０．０１２８ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物４（６４ｍｇ、０．０２５６ｍｍｏｌ、２．００当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．００９ｍＬ、０．０６４ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持し、溶媒を濃縮した。ＬＰ１０２－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１２～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９２６．２０、観測値９２６．４１。

【０６２３】

ＬＰ１０３－ｐの合成

【化３７９】

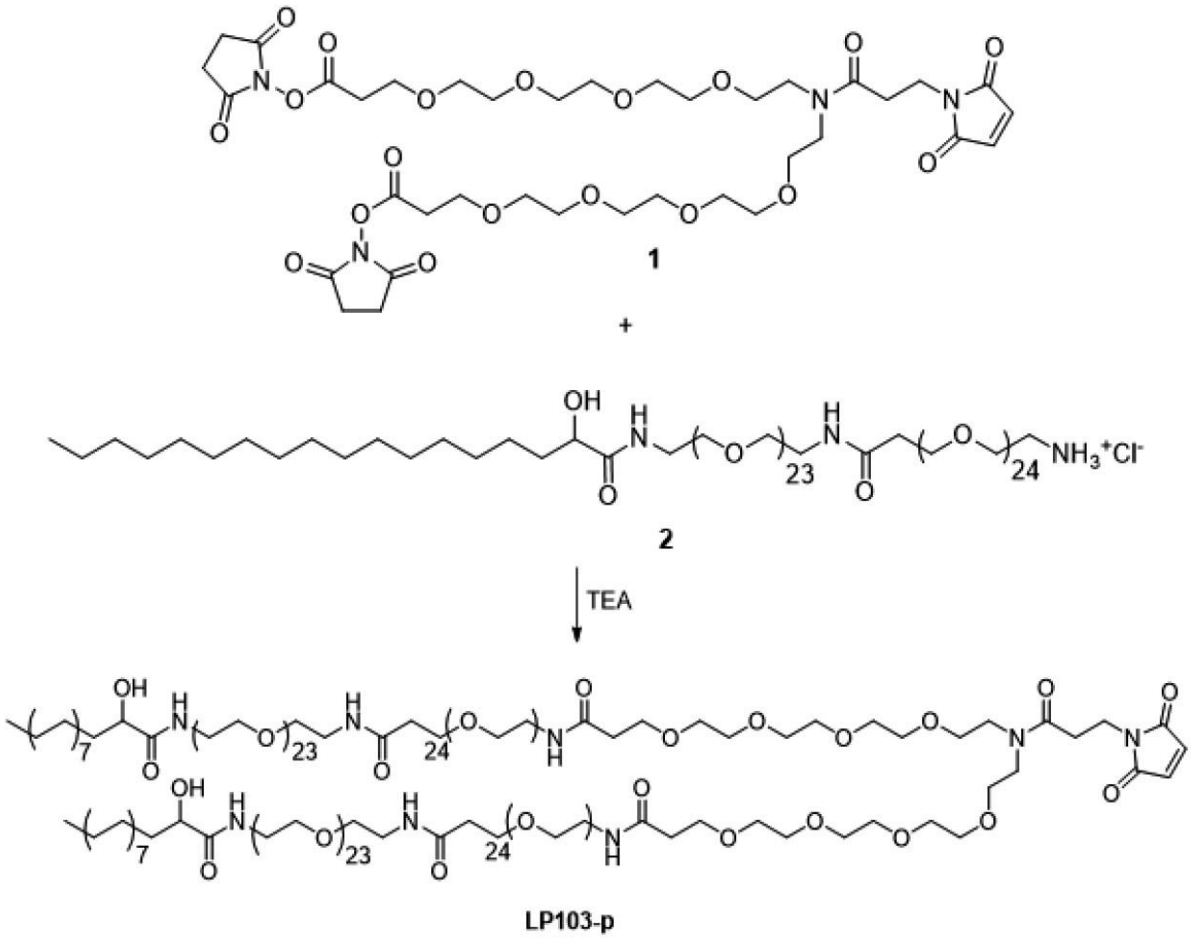


【０６２４】

化合物１（３５ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）を含む溶液ＤＭＦ（２．０ｍＬ）にＢｏｃ－ＰＥＧ$_{47}$－ＮＨ$_2$　２（２６９ｍｇ、０．１１７０ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（４５．１ｍｇ、０．１４０４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（６０ｕＬ）を添加した。得られた懸濁液を一晩撹拌した後、水を添加した。この混合物をＤＣＭ：２０％ＴＦＥを用いて抽出し、１つにまとめた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除

去して乾燥させ、粗化合物３をフラッシュクロマトグラフィによって精製した（ＤＣＭ：２０％のＭｅＯＨ）。脱保護が完了したとＬＣ－ＭＳによって判断されるまで、生成物に無水条件下で４ＮのＨＣｌ：ジオキサンを２ｍＬ添加した：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２４８３．５９ｍ／ｚ、観測値２４８４．０１。

【化３８０】



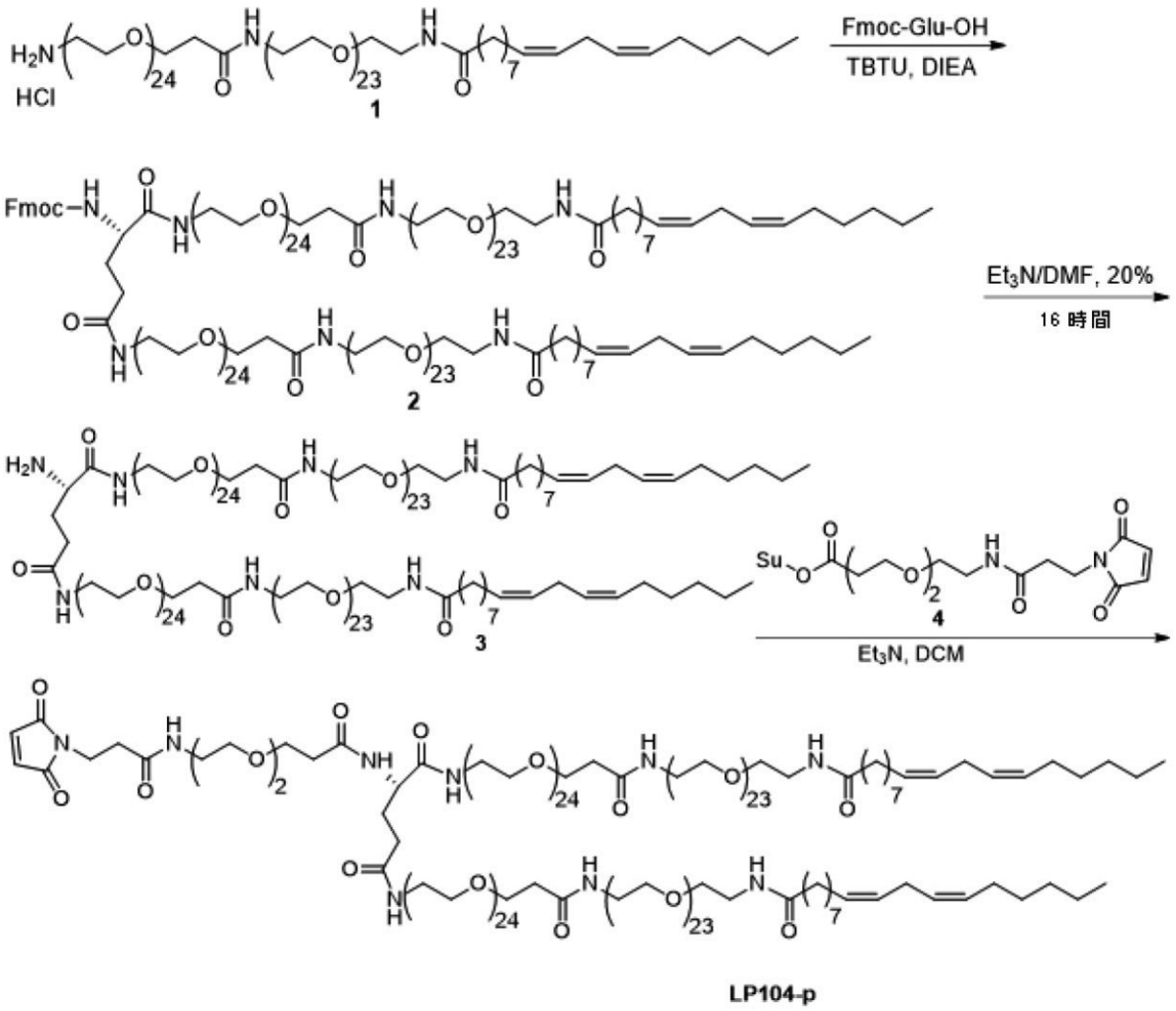
【０６２５】

化合物４（１０ｍｇ、０．０１１６ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物５（５９．３ｍｇ、０．０２３９ｍｍｏｌ、２．０５当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（８ｕＬ、０．０５８２ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ１０３－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１０～１７％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋６Ｈ］＋／６　９３３、観測値９３４、計算値［Ｍ＋７Ｈ］＋／７　８００、観測値８０１。

【０６２６】

ＬＰ１０４－ｐの合成

【化３８１】



【０６２７】

上記のＬＰ５４－ｐに関する手続きに記載されているようにして化合物１（その合成は上のＬＰ８７に関する手続きに示されている）をＦｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＨに接合した。計算値ＭＷ　５２６１．５６、（Ｍ＋３×１８）／３＝１７７１．８６、（Ｍ＋４×１８）／４＝１３３３．３９　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１７７１．９８［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１３３３．５７［Ｍ＋４ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

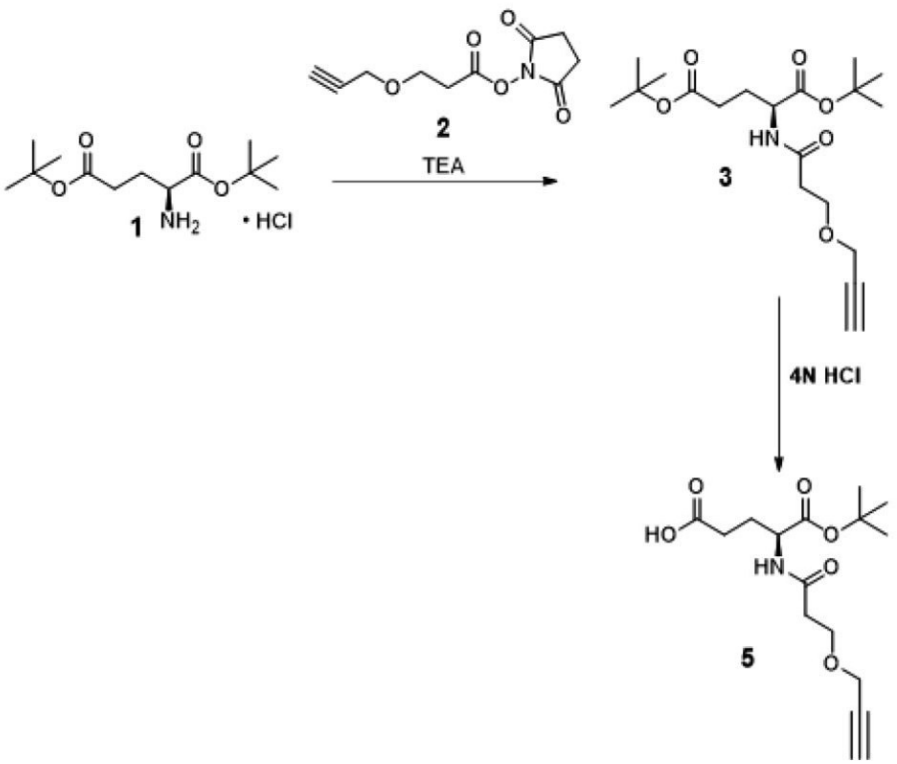
【０６２８】

上記のＬＰ３９－ｐの合成において化合物１１に関して記載されているようにして、化合物２からＦｍｏｃの保護を外した。得られた生成物３を、上記のＬＰ３９－ｐの合成に関する手続きに記載されているようにして、活性化されたエステル化合物４に接合した。ＬＰ１０４－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製に従って単離した。計算値ＭＷ　５３４９．６２、（Ｍ＋３×１８）／３＝１８０１．２１、（Ｍ＋４×１８）／４＝１３５５．４１。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１８０１．８７［Ｍ＋３ＮＨ$_4$］$^{3+}$、１３５５．９２［Ｍ＋４ＮＨ$_4$］$^{4+}$。

【０６２９】

ＬＰ１０６－ｐの合成

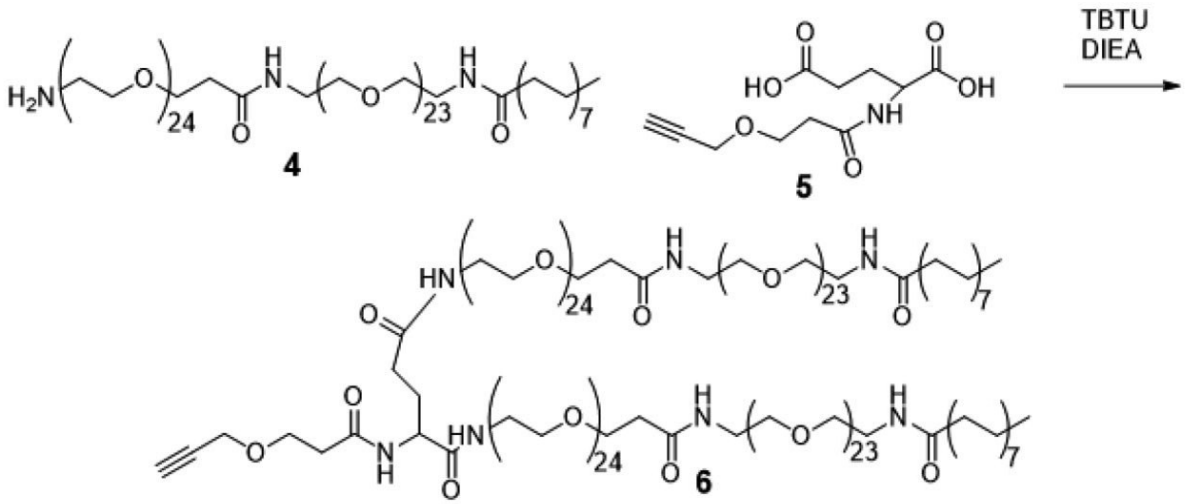
【化３８２】



【０６３０】

化合物１（２００ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）にＴＥＡ（２１８ｕＬ、１．５６ｍｍｏｌ）を、次いで化合物２（１９８ｍｇ、０．８７９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を室温で１時間撹拌した。完了すると、あらゆる揮発成分を除去し、４ＮのＨＣｌを用いて粗化合物３の保護を外すと酸５が得られ、それをその後、さらに精製せずに使用した。

【化３８３】

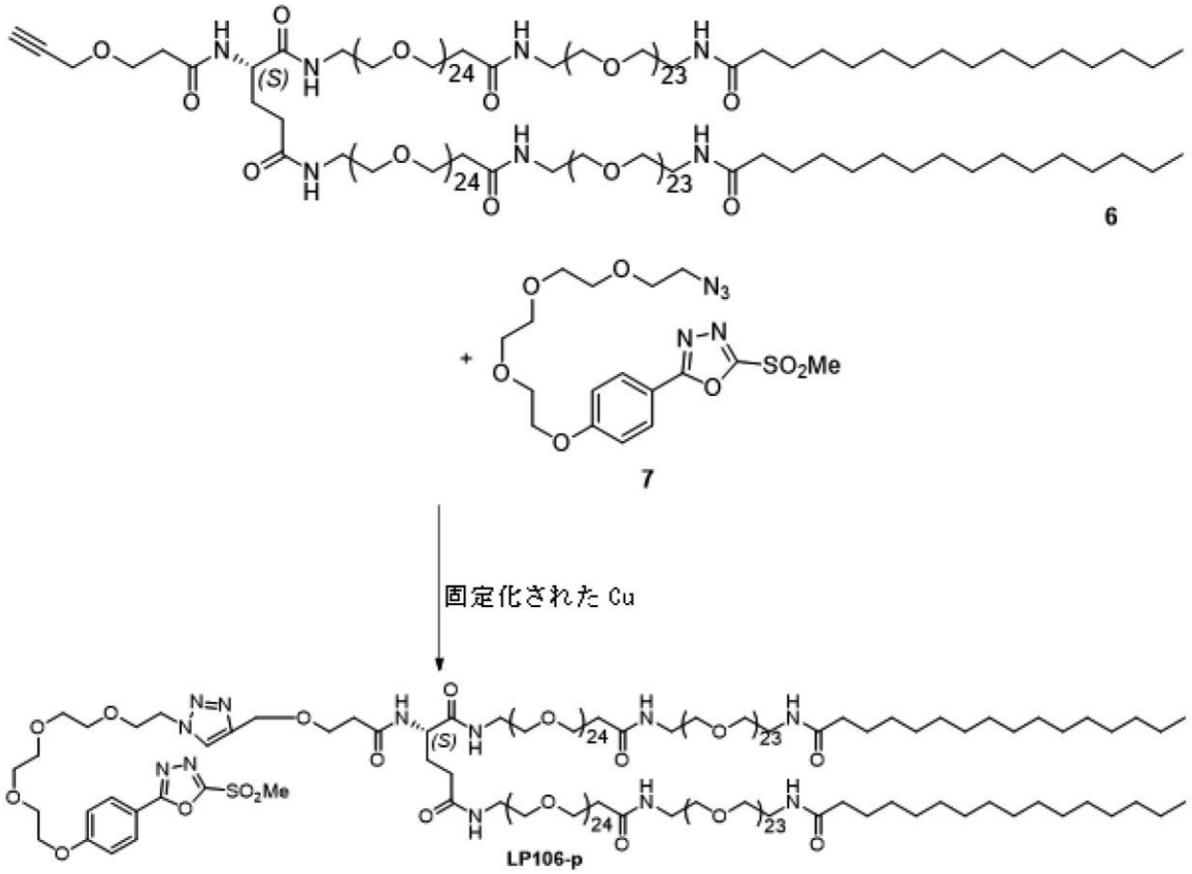


【０６３１】

粗化合物５（６０ｍｇ、０．１０１４ｍｍｏｌ推定値）をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶かし、ＴＢＴＵ（７１．６ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）で処理し、５分間撹拌した。化合物４（６６８ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）とＤＩＥＡ（９１．８ｕＬ、０．５２７ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）をその後添加し、この混合物を撹拌しながら室温で１６時間放置した。完了すると、あらゆる揮発成分を除去し、化合物６を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１

８　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）カラム（１０ｕ、５０ｍｍ×２５０ｍｍ）を用いてＭｅＯＨ（０．１％ＴＦＡ）を含む水（０．１％ＴＦＡ）の勾配で溶出させて単離した。

【化３８４】



【０６３２】

化合物６（２３．５ｍｇ、０．０５３２ｍｍｏｌ）と化合物７（２９．９ｍｇ、０．０５８６ｍｍｏｌ）を１２．０ｍＬのＤＭＦに溶かし、容器にN_2を５分間散布した。その後、固定化された銅（３３７ｍｇ、０．０５３２ｍｍｏｌ）とアスコルビン酸ナトリウム（３１．６ｍｇ、０．１５９７ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を４０℃で一晩撹拌した。

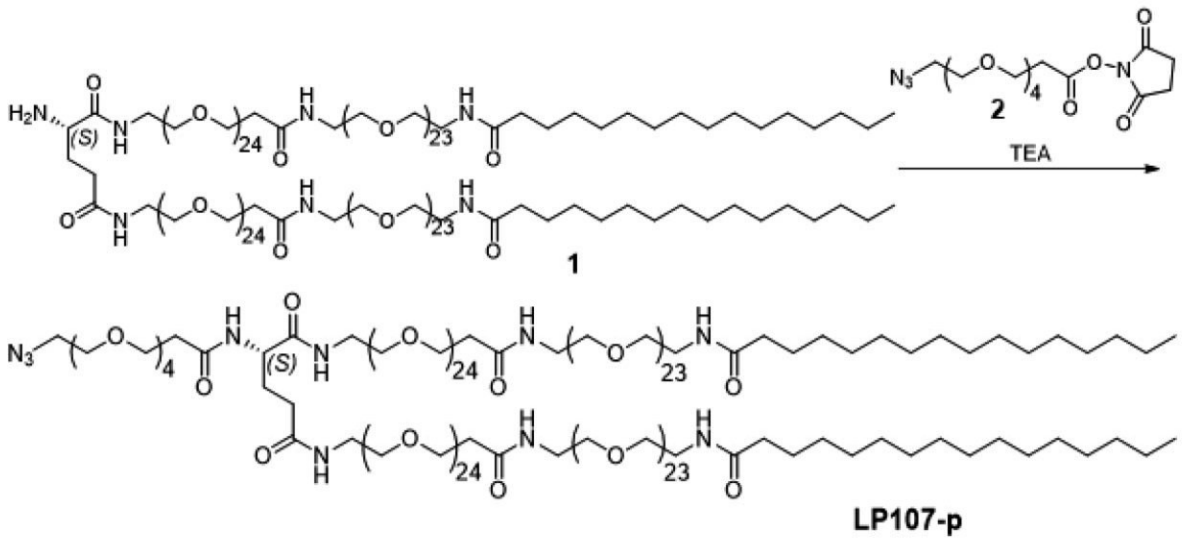
【０６３３】

樹脂と他の固体を濾過して除去した。濾液を真空下で濃縮し、ＨＰＬＣによって精製すると、ＬＰ１０６－ｐが得られた。

【０６３４】

ＬＰ１０７－ｐの合成

【化３８５】



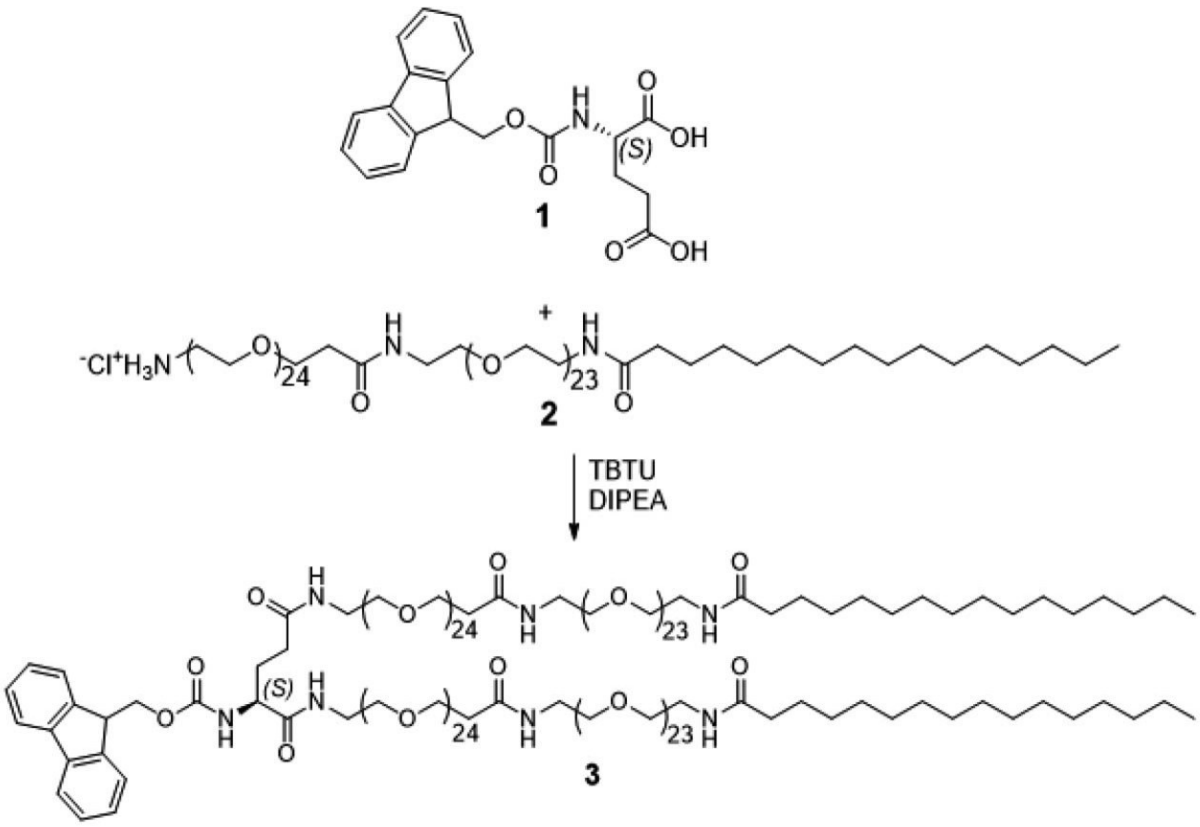
【０６３５】

化合物１（９８２ｍｇ、上記のＬＰ３８－ｐに関する手続きに示されているようにして合成）を１０ｍＬのＤＣＭに溶かした。化合物２（９０ｍｇ）とトリエチルアミン（０．０８１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を、完了まで室温で５～８時間撹拌した。生成物を１ＮのＨＣｌを用い、その後飽和$NaHCO_3$を用いて抽出した後、ブラインで洗浄し、最後にNa_2SO_4で乾燥させた。カラムクロマトグラフィを利用してＬＰ１０７－ｐをさらに精製した。

【０６３６】

ＬＰ１０８－ｐの合成

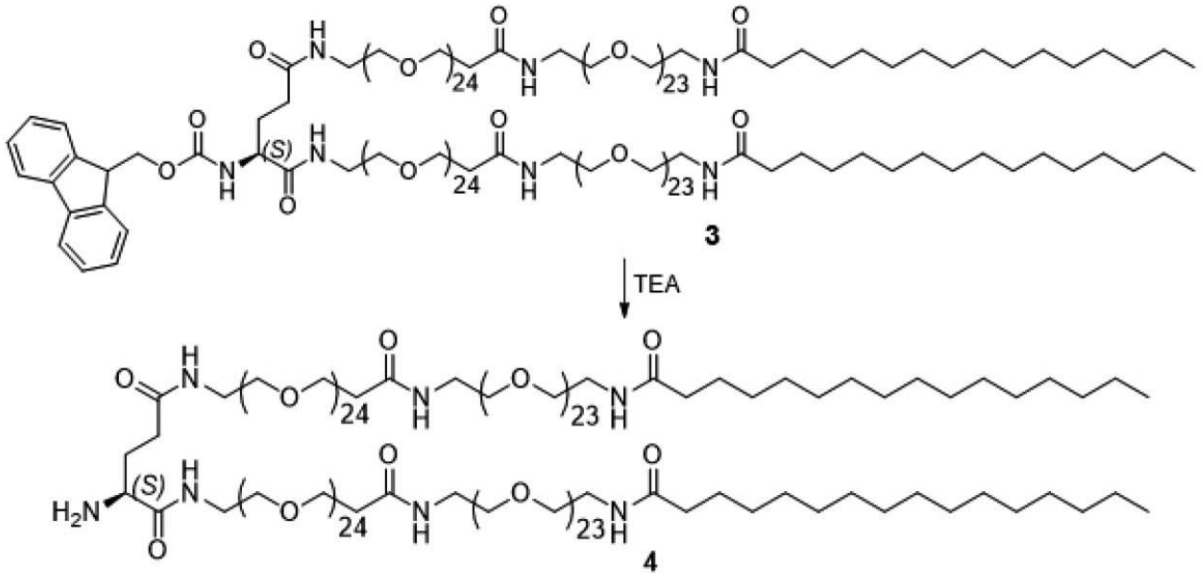
【化３８６】



【０６３７】

化合物１（５９５ｍｇ、１．６１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（８３７７ｍｇ、３．３８２ｍｍｏｌ、２．１０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（１．１２２ｍＬ、６．４４３ｍｍｏｌ、４．０当量）を無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１２４１ｍｇ、３．８６５ｍｍｏｌ、２．４当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。残留物を飽和塩化アンモニウムと炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０４３．０５、観測値１０４４．３８。

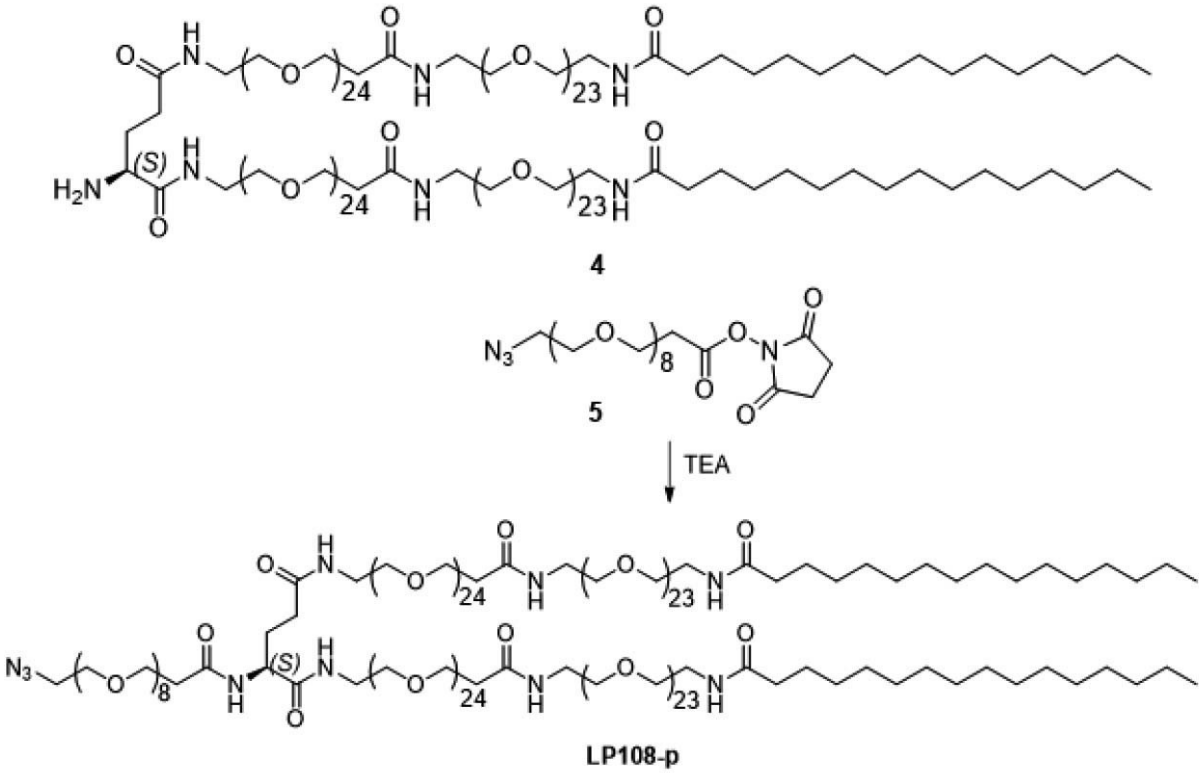
【化３８７】



【０６３８】

化合物１（１０４ｍｇ、０．０１９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（１．６ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．４ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値９９８．６３、観測値９９９．９７。

【化３８８】



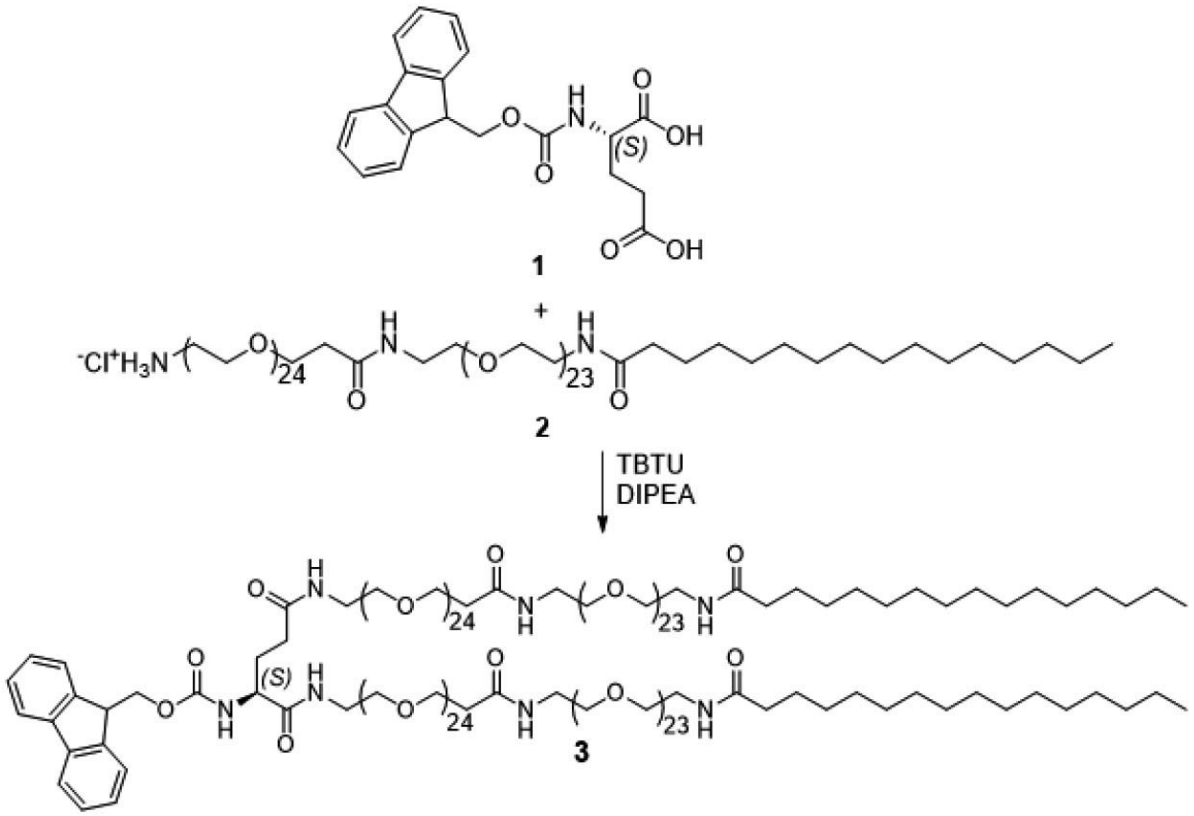
【０６３９】

化合物４（９９ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物５（１３４ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ、１．２当量）を無水ＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（０．００６ｍＬ、０．０３９７ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ１０８－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］／５　１０８８．４８、観測値１０８９．８６。

【０６４０】

ＬＰ１０９－ｐの合成

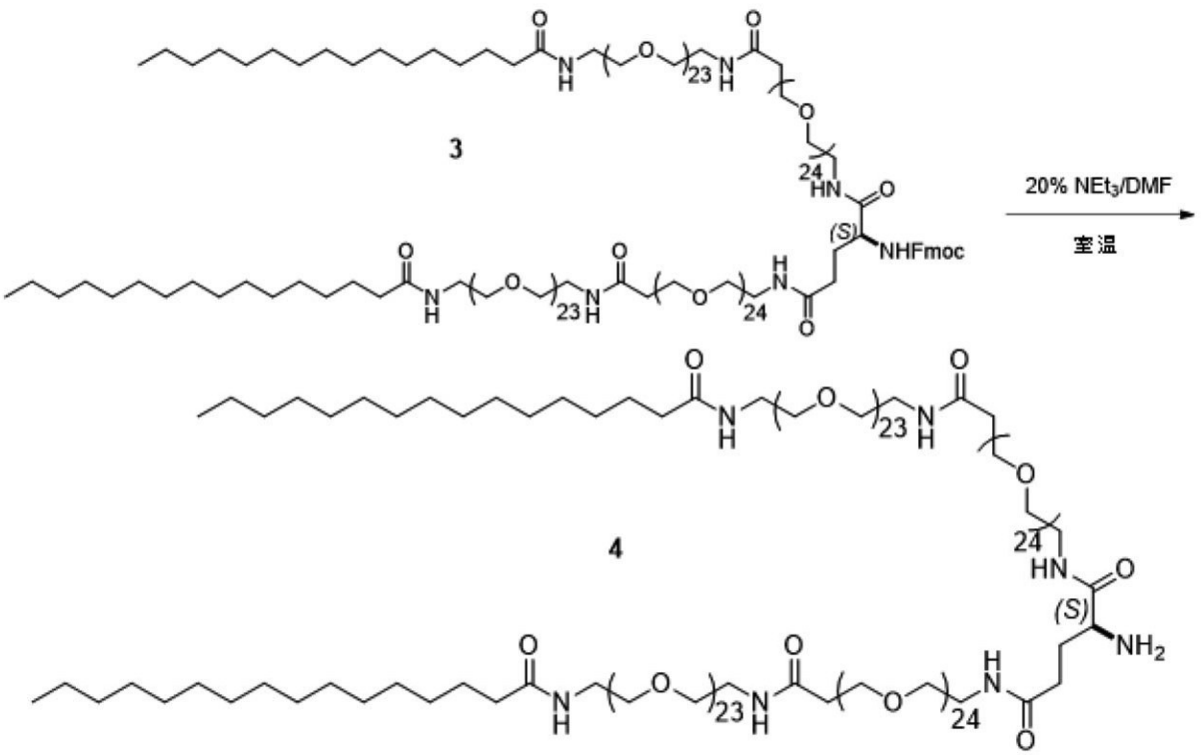
【化３８９】



【０６４１】

化合物１（５９５ｍｇ、１．６１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（８３７７ｍｇ、３．３８２ｍｍｏｌ、２．１０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（１．１２２ｍＬ、６．４４３ｍｍｏｌ、４．０当量）を無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（１２４１ｍｇ、３．８６５ｍｍｏｌ、２．４当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。残留物を飽和塩化アンモニウムと炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１２～２０％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０４３．０５、観測値１０４４．３８。

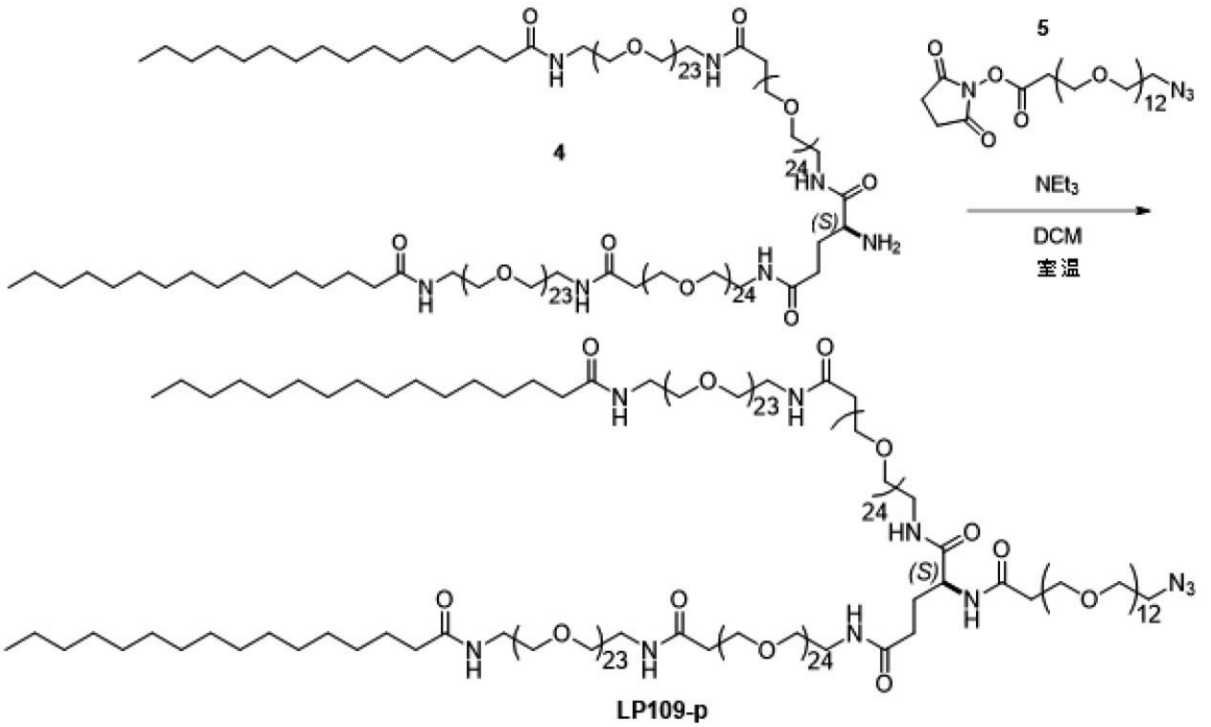
【化３９０】



【０６４２】

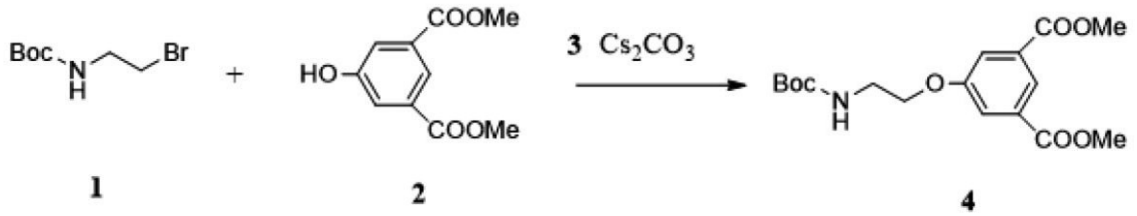
化合物３（１００ｍｇ）に、２０％のＮＥｔ$_3$（０．０５３ｍＬ）を含むＤＭＦを室温で添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。この反応混合物をＰｈＭｅ／ＭｅＯＨとともに共沸させ、高真空下で一晩濃縮すると、粗化合物４が得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋４９８９．１７ｍ／ｚ、観測値１２６２．３１（＋４／４，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【化３９１】



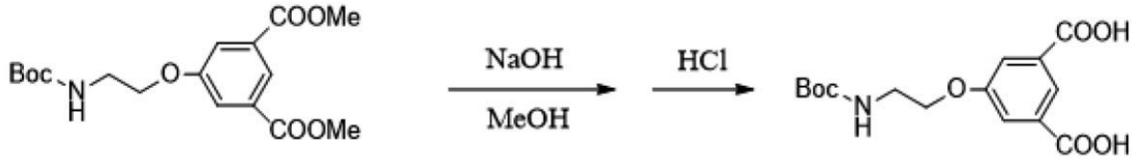
【０６４３】
化合物４（９５．７ｍｇ）とＮＥｔ$_3$を無水ＤＣＭ（０．００８ｍＬ）に散布Ｎ$_2$（ｇ）下で溶かした溶液を室温で調製した。次いで化合物５（１４．２ｍｇ）をゆっくりと添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。次いでこの反応混合物を直接濃縮した。残留物を、固定相としてシリカゲルの１２－ｇのカラムを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０％Ｂから１００％Ｂへ）に２０分間かける勾配で精製すると、その中にＬＰ１０９－ｐが１００％Ｂで溶出し、クリーンな画分と不純な画分が得られた。２つのクリーンな画分を回収して濃縮した。不純な画分を濃縮し、再び反応条件にしてさらなる変換を推進した。０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０％Ｂから１００％Ｂへ）の勾配での単離により、改善されたがそれでもいくらか不純なＬＰ１０９－ｐ溶離液が８８％Ｂで得られた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋５６１４．５１ｍ／ｚ、観察値１４２２．６４（＋４／４，＋Ｈ$_2$Ｏ）ｍ／ｚ。

【０６４４】
ＬＰ１１０－ｐの合成
【化３９２】



1　　2　　4

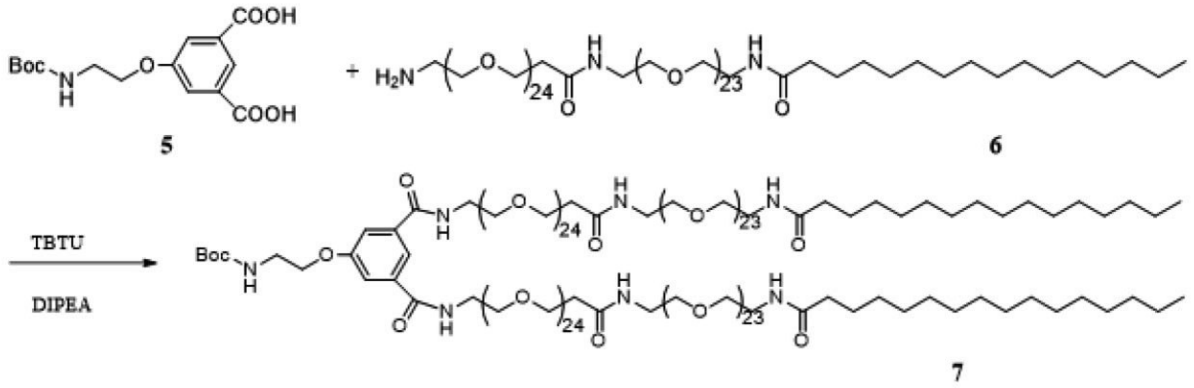
【０６４５】
化合物１（４．００ｇ）を２０ｍＬのＤＭＦに溶かした溶液に化合物２（４．５０ｇ）と３（１１．６ｇ）を室温で添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、ブライン）を利用して抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。化合物２がＮａＯＨによって除去されたことがＴＬＣによって示された。化合物４を次の工程で直接使用した。
【化３９３】



4　　5

【０６４６】
化合物４（３．０４ｇ）を１００ｍＬのＭｅＯＨに溶かした溶液にＮａＯＨ（１．０３ｇ）溶液を室温で添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮してＭｅＯＨを除去した。水相を酢酸エチルで抽出し、反応しなかったあらゆる出発材料を除去した。この混合物を酸性化してｐＨを３にした後、酢酸エチルで抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を用いて乾燥させ、濃縮すると、化合物５が白色の固体として得られた。化合物５を次の工程で直接使用した。

【化３９４】



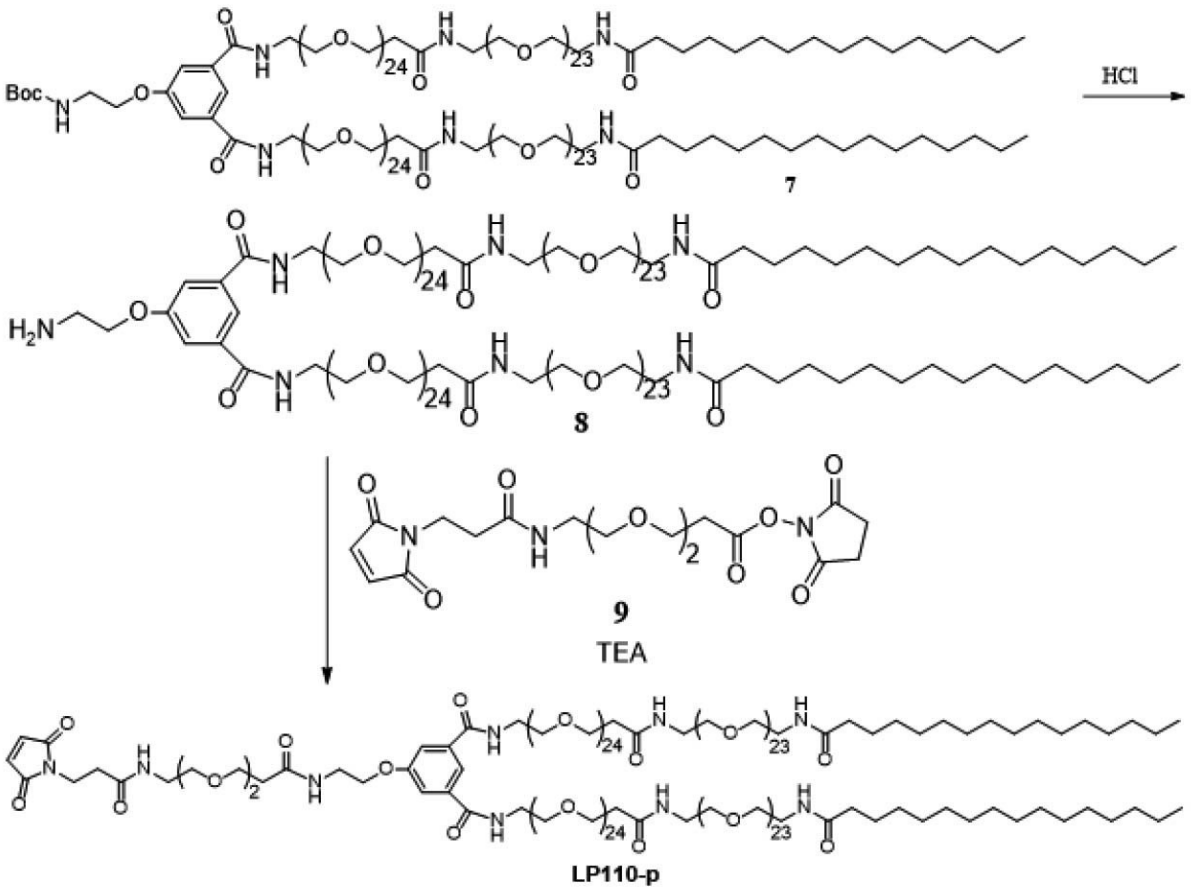
【０６４７】

化合物１（２．９ｍｇ）を含むＤＣＭに２当量のＤＩＰＥＡ（０．００６ｍＬ）を室温で添加した。化合物６（４５ｍｇ）、ＴＢＴＵ（６．３ｍｇ）、および２当量のＤＩＰＥＡ（０．００６ｍＬ）を室温で３０分間撹拌した。ＰＥＧ溶液へのこの活性化された酸混合物のゆっくりとした添加は、シリンジポンプを用いて（２～３時間で）実現した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで。この反応混合物を室温で撹拌した。

【０６４８】

生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を利用して抽出した。残留物を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【化３９５】

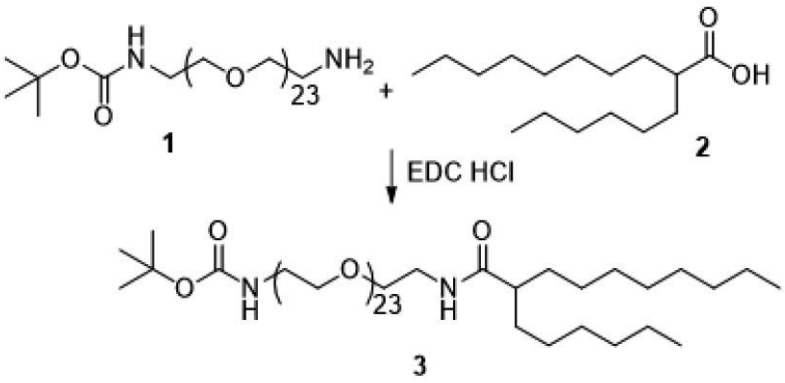


【０６４９】
化合物７（２７ｍｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを１．５ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮した。粗化合物８をＤＣＭに溶かし、化合物９（２．７ｍｇ）とＴＥＡ（１．１ｍｇ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０６５０】
ＬＰ１１０－ｐを、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭへ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

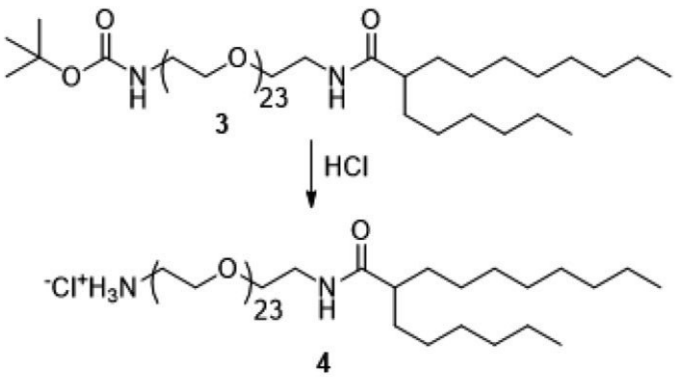
【０６５１】
ＬＰ１１１－ｐの合成

【化３９６】



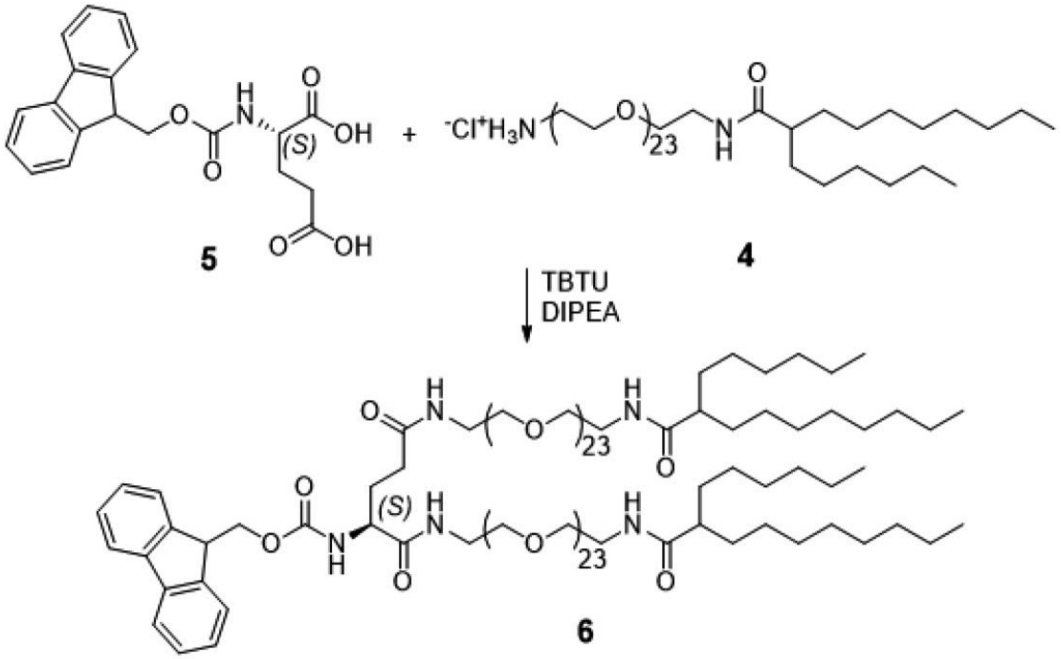
【０６５２】
化合物１（２５００ｍｇ、２．１３０ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（６５５ｍｇ、２．５５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣＨＣｌ（６３０ｍｇ、３．１９５ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。この反応混合物を濃縮した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］＋１４１１．９５、観測値１４１２．８０。

【化３９７】



【０６５３】
化合物３（２４００ｍｇ、１．６９９ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（８．４９９ｍＬ、３３．９９７ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］／＋計算値１３１１．９０、観測値１３１２．９５。

【化３９８】

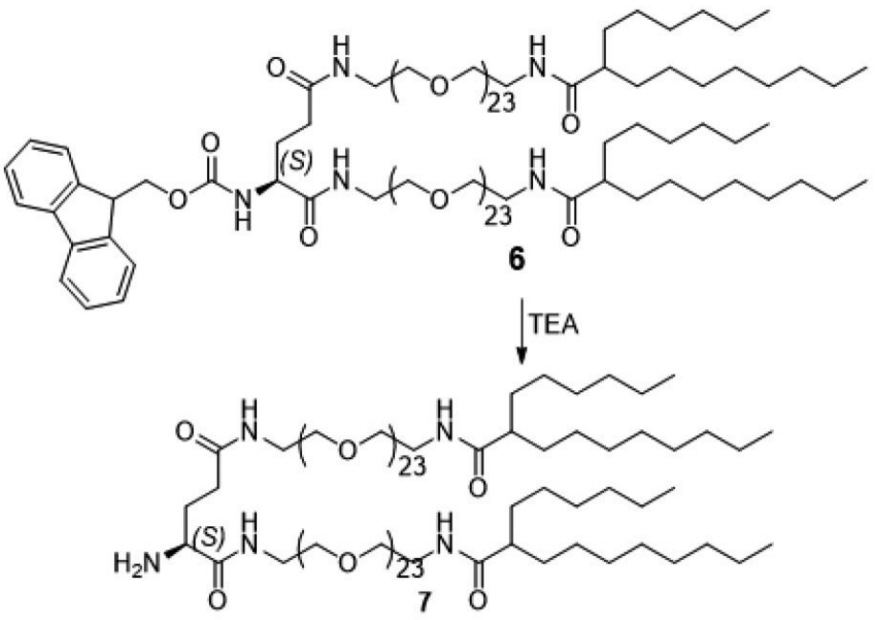


5 4 6

【０６５４】

化合物５（３００ｍｇ、０．８１２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物４（２．２９９ｇ、１．７０５ｍｍｏｌ、２．１０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．５６６ｍＬ、３．２４８ｍｍｏｌ、４．０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（６２５ｍｇ、１．９４９ｍｍｏｌ、２．４当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。次いでこの反応混合物を濃縮した。残留物を飽和塩化アンモニウムと炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。化合物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１０～１８％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２、計算値１４７８．４５、観測値１４７９．８９。

【化３９９】



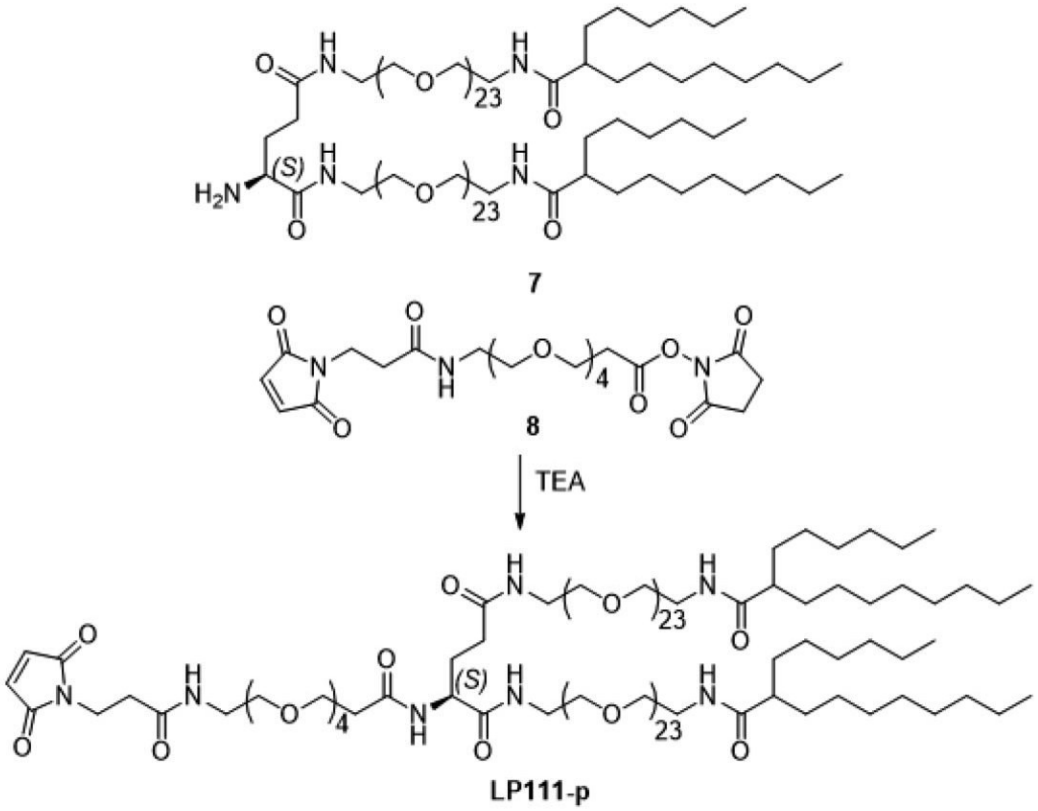
6 7

【０６５５】

化合物６（１６９０ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、１．０当量）を無水ＤＭＦ（８ｍＬ）に溶かした溶液にトリエチルアミン（２ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。化合物７をさらに精製せずに直接使用した。Ｌ

ＣＭＳ：［Ｍ＋２Ｈ］／２　計算値１３６７．４１、観測値１３６８．８８。

【化４００】



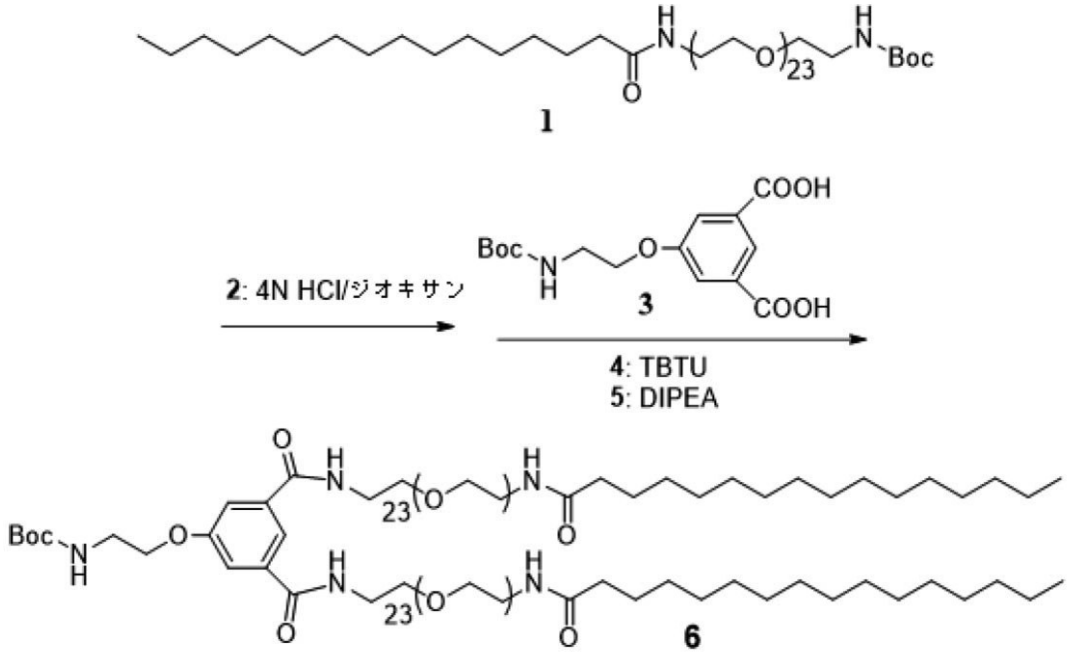
【０６５６】

化合物７（１５６３ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物２（３８１ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ、１．３当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．１６２ｍＬ、１．１４３ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持し、溶媒を真空下で除去した。ＬＰ１１１－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１６％のメタノールを含むジクロロメタンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋３Ｈ］／３　１０４４．６７、観測値１０４６．１８。

【０６５７】

ＬＰ１２４－ｐの合成

【化４０１】



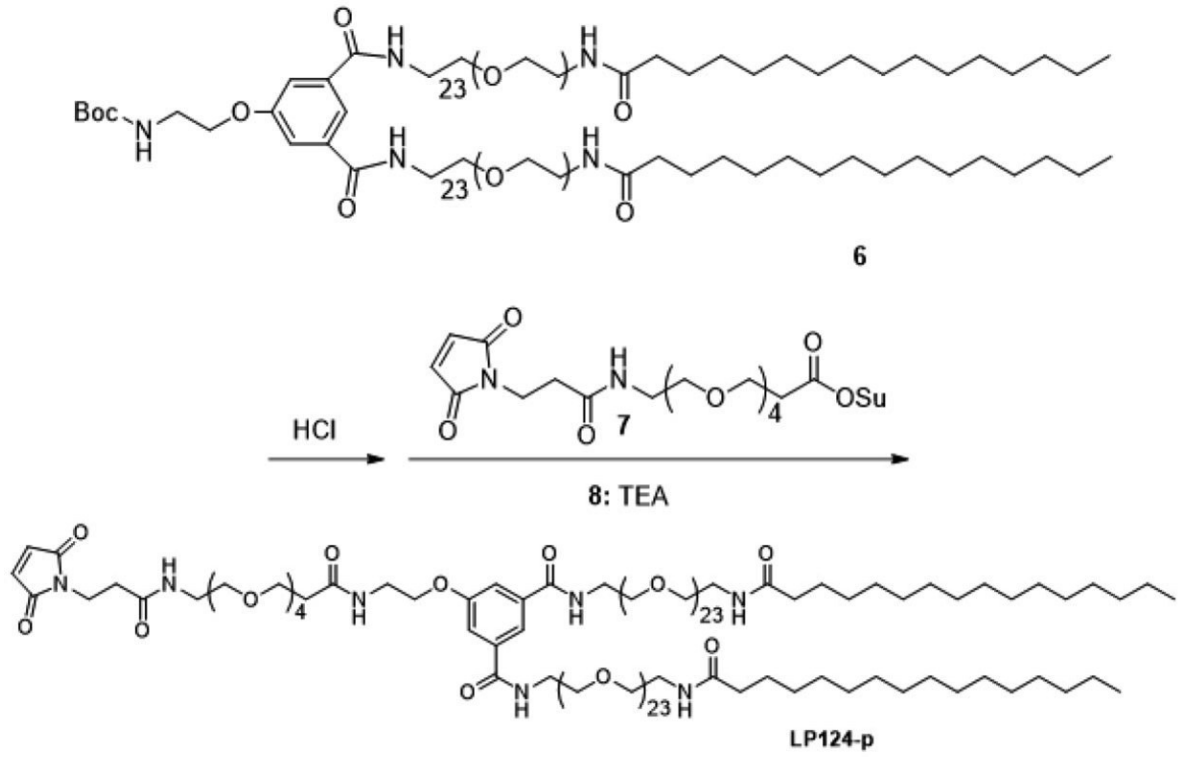
【０６５８】

化合物１（７６０ｍｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを２ｍＬ添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を１．５時間撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かし、化合物３（８４．１ｍｇ）、４（２０７ｍｇ）、および５（０．２８１ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０６５９】

生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を使用して抽出した。化合物６を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【化４０２】



【０６６０】

化合物６（２５０ｍｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを４ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で２時間撹拌したこの反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物７（５２．９ｍｇ）と８（０．０３６ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

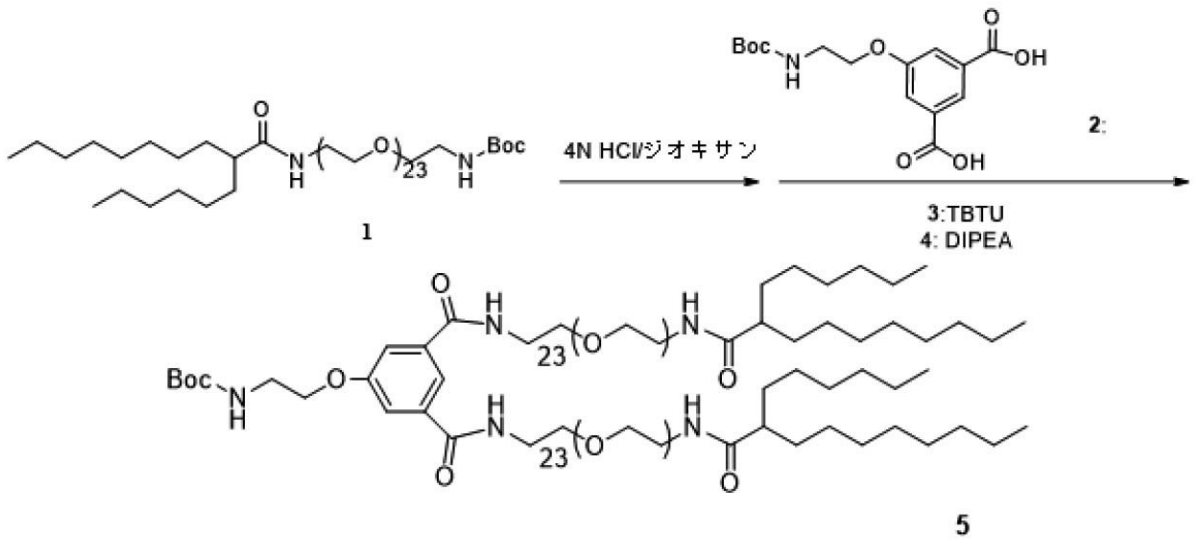
【０６６１】

ＬＰ１２４－ｐを、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【０６６２】

ＬＰ１３０－ｐの合成

【化４０３】



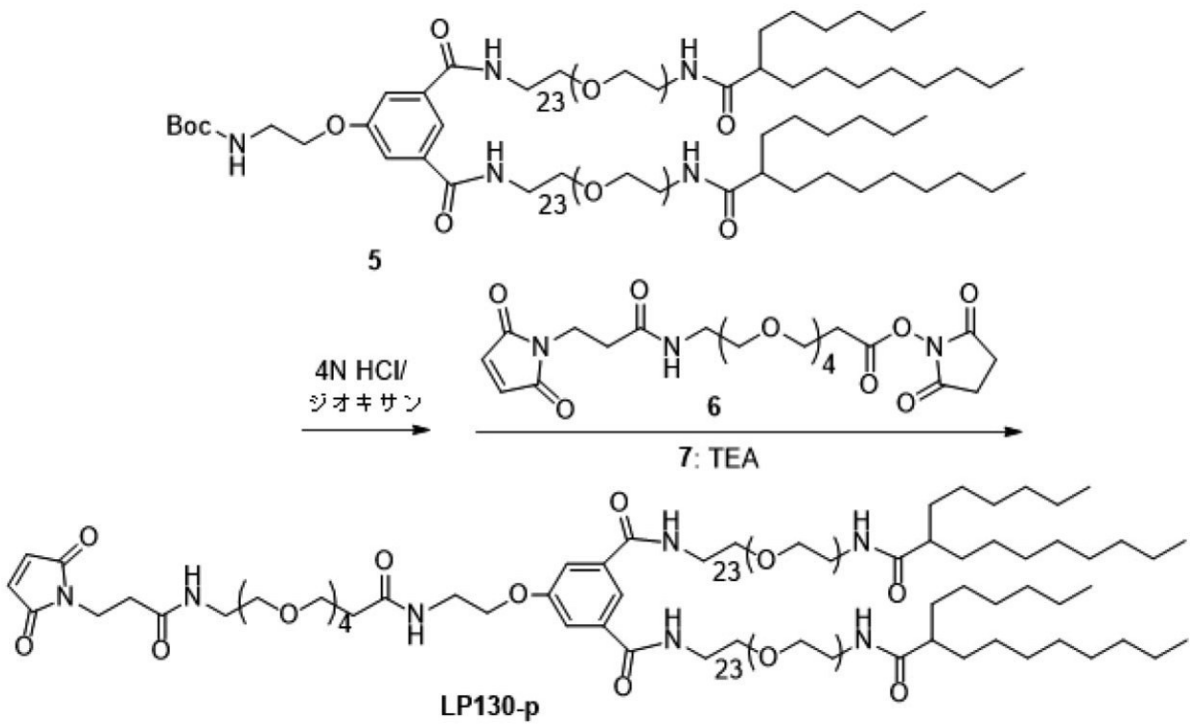
【０６６３】

化合物１（１．８９ｇ）に室温で４ＭのＨＣｌ／ジオキサンを５ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次いでこの反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かし、化合物２（２０９ｍｇ）、３（５１６ｍｇ）、および４（０．７０ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０６６４】

生成物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブライン）を使用して抽出した。化合物５を、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

【化４０４】

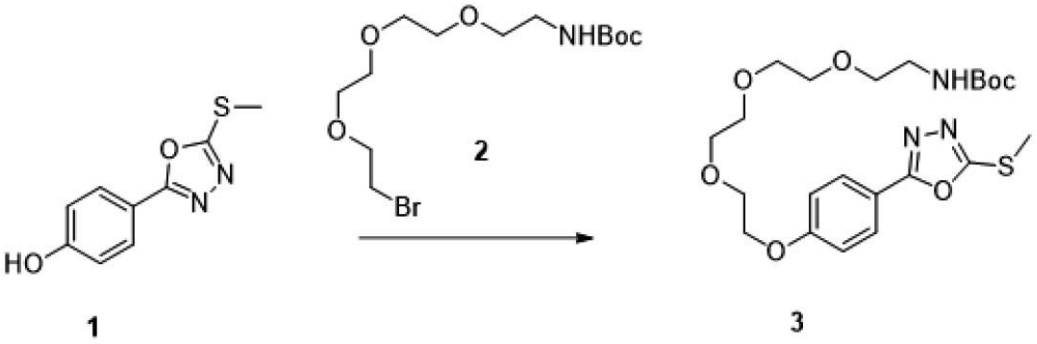


【０６６５】
化合物５（８００ｍｇ）に室温で４ＮのＨＣｌ／ジオキサンを５ｍＬ添加した。完全な変換がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いでこの反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭに溶かした後、化合物２（１６９ｍｇ）と３（０．１１６ｍＬ）を添加した。完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を室温で撹拌した。

【０６６６】
ＬＰ１３０－ｐを、固定相としてシリカゲルを用いたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により、ＤＣＭから２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭへ（０～１００％Ｂ）の勾配で精製した。

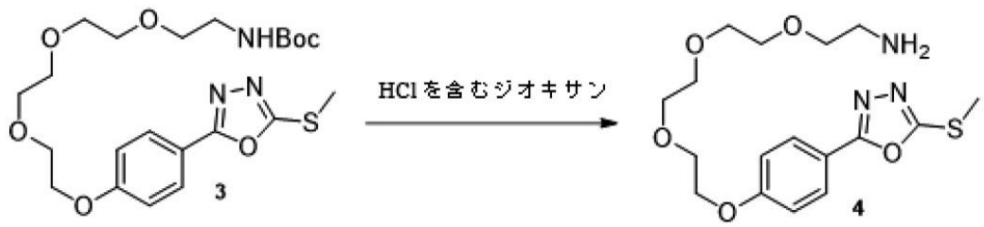
【０６６７】
ＬＰ１４３－ｐの合成

【化４０５】



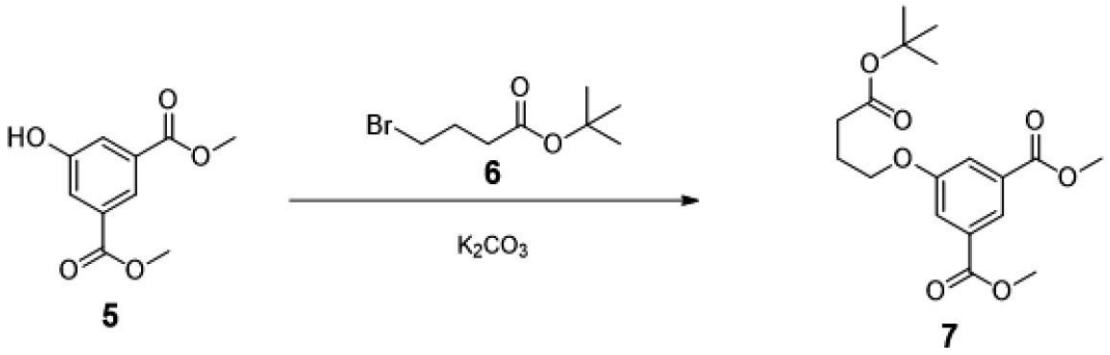
【０６６８】
圧力容器の中で化合物１（５００ｍｇ）を１０ｍＬの無水ＴＨＦに溶かし、K_2CO_3（３９８ｍｇ）を添加した。化合物２（９８３ｍｇ）を溶液として最少量のＤＭＦの中に添加し、容器に蓋をし、反応混合物を４０℃で一晩撹拌する設定にした。その後、この反応混合物を放置して室温まで冷やした。固体を濾過して除去し、この反応混合物を真空下で濃縮した。化合物３をフラッシュクロマトグラフィを使用して精製し、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むヘキサンで溶出させた。

【化４０６】



【０６６９】
化合物３（１０７０ｍｇ）を、４ＭのＨＣｌを含む４ｍＬのジオキサンに溶かし、Ｂｏｃが除去されるまで撹拌した。次いでこの反応混合物を濃縮した。化合物４をフラッシュクロマトグラフィを使用して精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。

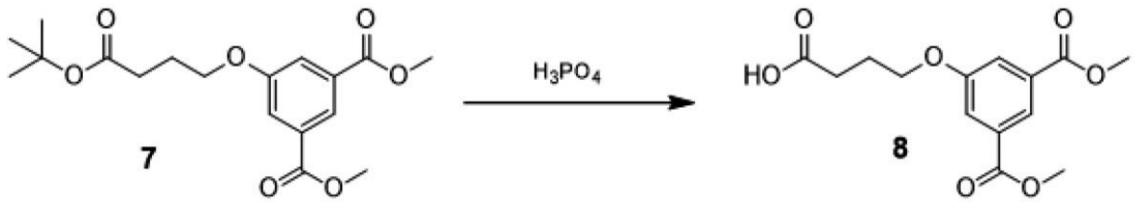
【化４０７】



【０６７０】

圧力容器の中で化合物５（１０００ｍｇ）を５ｍＬの無水ＤＭＦに溶かし、K_2CO_3（１．３１５ｇ）を添加した。その後、化合物６（８５０ｍｇ）を最少量のＤＭＦの中に添加し、この反応混合物に蓋をし、４０℃で撹拌した。その後、この反応混合物を放置して室温まで冷やした。固体を濾過して除去した後、この反応混合物を真空下で濃縮した。化合物７をフラッシュクロマトグラフィを使用して精製し、０～１００％のＥｔＯＡｃを含むヘキサンで溶出させた。

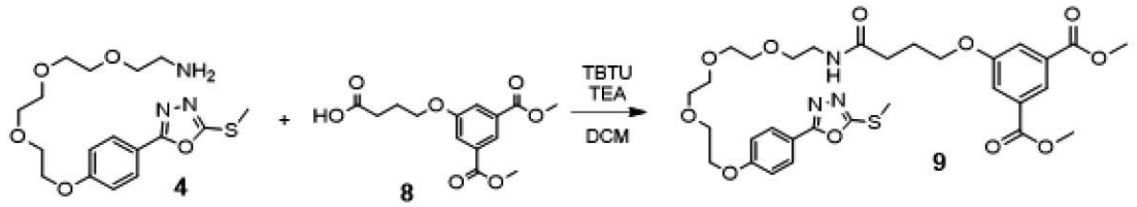
【化４０８】



【０６７１】

H_3PO_4（０．５９４ｍＬ）を、化合物７（９００ｍｇ）を２０ｍＬのトルエンに溶かして撹拌した溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いでこの反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回洗浄した。１つにまとめた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。

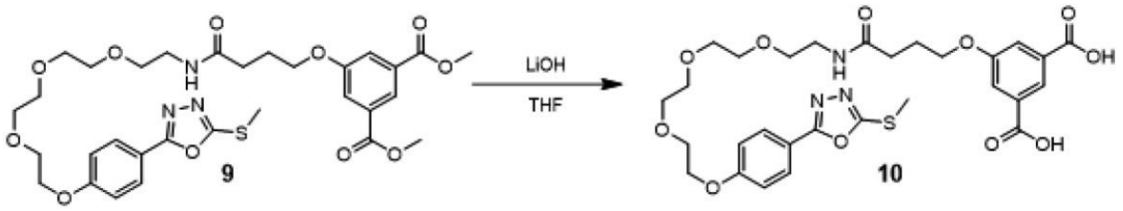
【化４０９】



【０６７２】

化合物８（１００ｍｇ）とＴＢＴＵ（１４９ｍｇ）を２ｍＬのＤＭＦに溶かし、５分間撹拌した。その後、ＴＥＡ（０．１５２ｍＬ）と化合物４（１４２ｍｇ）をこの混合物に添加し、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。化合物９をフラッシュクロマトグラフィを使用して精製し、０～１００％のヘキサン－酢酸エチルで、次いでＤＣＭ／０～２０％のＭｅＯＨで溶出させた。

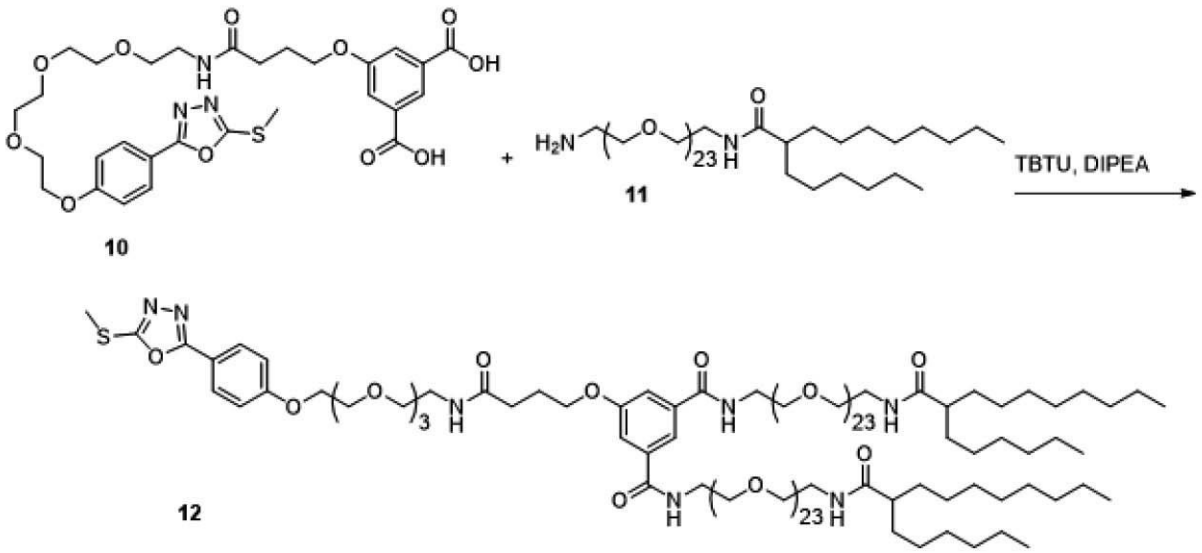
【化４１０】



【０６７３】

化合物９（１９７ｍｇ）を４ｍＬのＴＨＦに溶かした。次いでＬｉＯＨ（４３ｍｇ）と水（０．４ｍＬ）を添加した。脱保護がＬＣ－ＭＳによって確認されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応混合物をＡｍｂｅｒｌｙｓｔ（登録商標）１５でクエンチした。Ａｍｂｅｒｌｙｓｔを濾過して除去し、この反応混合物を濃縮した。化合物１０をフラッシュクロマトグラフィを使用して精製し、０．１％のＨＯＡｃを添加した０～１００％の酢酸エチルを含むヘキサンで溶出させた。

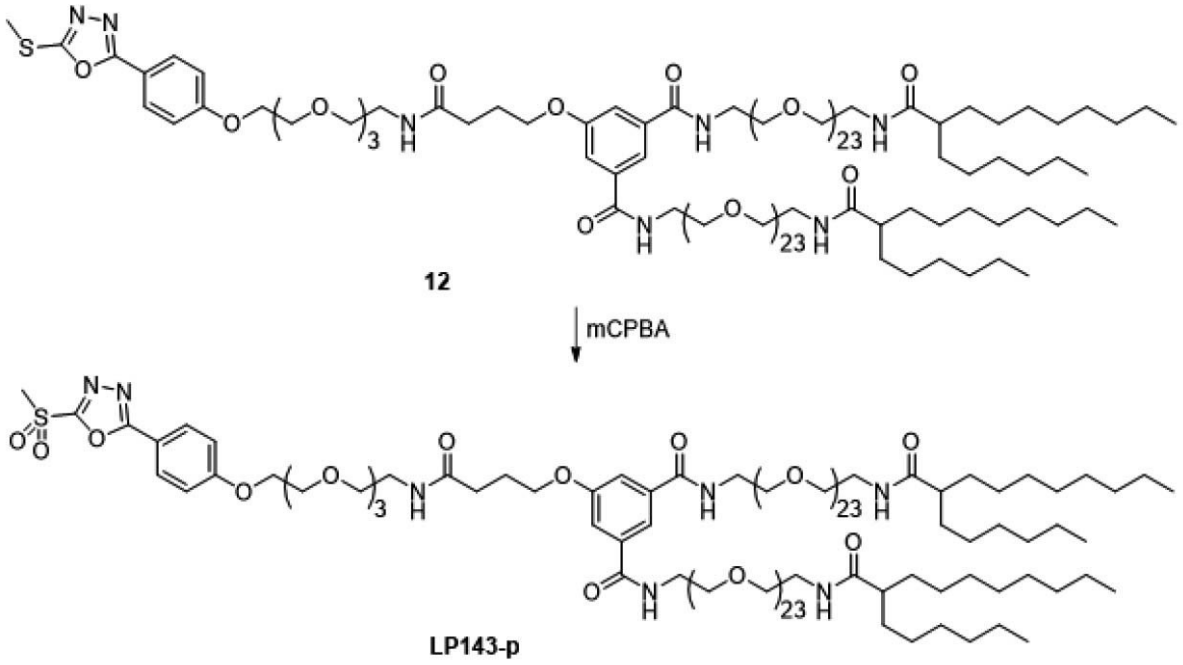
【化４１１】



【０６７４】

４ｍＬのＤＭＦの中で化合物１０（３８０ｍｇ）をＴＢＴＵ（４２４ｍｇ）と５分間混合した。その後、化合物１１（２．１２ｇ）を添加し、次いでＤＩＰＥＡ（０．５４２ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌し、キッカーを以下のように添加した。すなわち、２時間の時点で５０％のＴＢＴＵと５０％のＤＩＰＥＡを、３時間の時点で２５％のＴＢＴＵと５０％のＤＩＰＥＡを、４時間の時点で５０％のＤＩＰＥＡを、５時間の時点で５０％のＤＩＰＥＡを添加した。この反応混合物を６．５時間後にクエンチした。この反応混合物を、２０％のＴＦＥを含むＤＣＭ（１５ｍＬ）でクエンチし、飽和塩化アンモニウムで２回洗浄した（１５ｍＬ）。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。次いで化合物１２をＨＰＬＣによって精製した。

【化４１２】



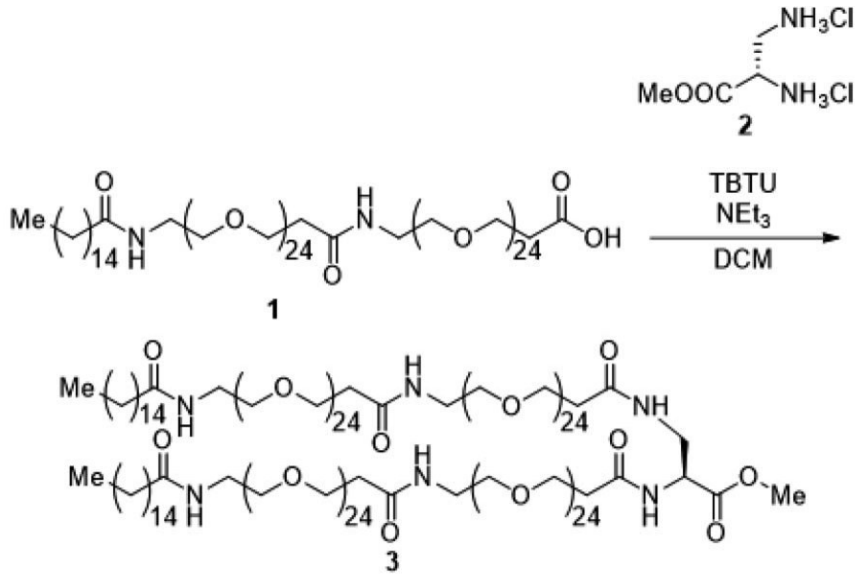
【０６７５】

ｍＣＰＢＡ（純度７０％、１２ｍｇ）を、化合物１２（２８ｍｇ）を１ｍＬのＤＣＭに０℃で溶かして撹拌している溶液に添加した。この反応混合物を一晩撹拌しながら室温まで温め、ＬＣＭＳによってモニタした。この混合物を２０％のＴＦＥを含むＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈した後、飽和硫酸ナトリウム（２×５ｍＬ）で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム（５ｍＬ）で１回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。正確な質量はＬＰ１４３－ｐに関するもので、ＬＣ－ＭＳによって確認された。

【０６７６】

ＬＰ２１０－ｐの合成

【化４１３】

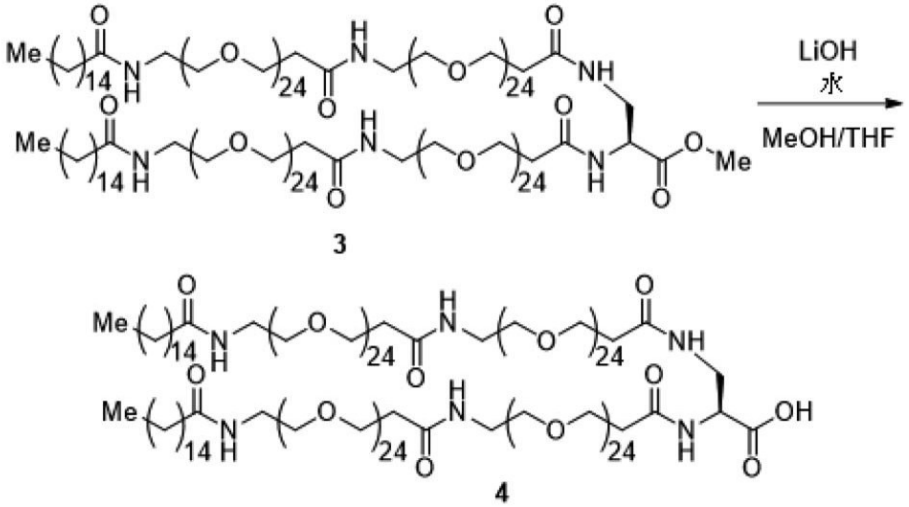


【０６７７】

化合物１（０．２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）とＴＢＴＵ（０．０５４２ｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（０．０２４４ｍＬ、０．１７５ｍｍｏ

ｌ）を添加した。別のバイアルの中で、化合物２（０．００７ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）とＮＥｔ$_3$（０．０２４４ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）をまとめてＤＣＭ（１ｍＬ）の中で撹拌した。得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、化合物２の溶液を化合物１の溶液に添加した。得られた混合物を９０分間撹拌した後、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。この反応混合物を５ｍＬの水でクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、粗化合物３が蝋状の灰白色の固体として得られた（約２００ｍｇ）。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。純粋な画分を１つにまとめると、５０（収率２７％）の化合物３が白色の固体として得られた。

【化４１４】



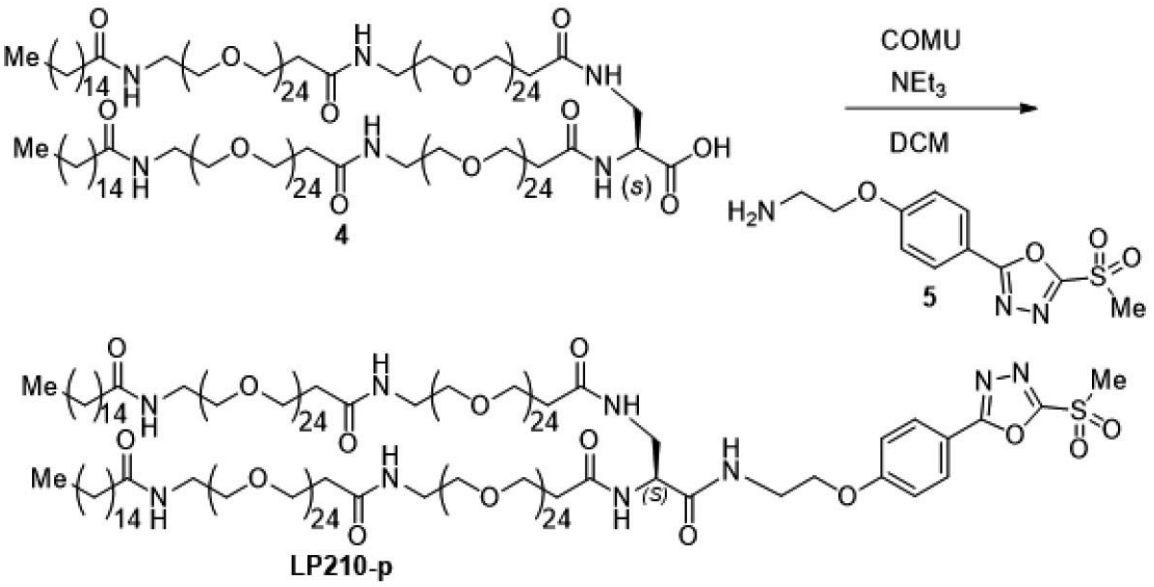
3

4

【０６７８】

化合物３（０．０５ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）を１：１ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かし、ＬｉＯＨ（０．０４２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）と水（１００μＬ、５．５５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。有機相を蒸発させて除去し、得られた懸濁液を約１０ｍＬの水で希釈した。得られた懸濁液を３ＭのＨＣｌ（ａｑ）で酸性化させてｐＨを１にし、ＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した１つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させると、化合物４が灰白色の固体として４９ｍｇ（収率９８％）得られた。この生成物をさらに精製せずに使用した。

【化４１５】



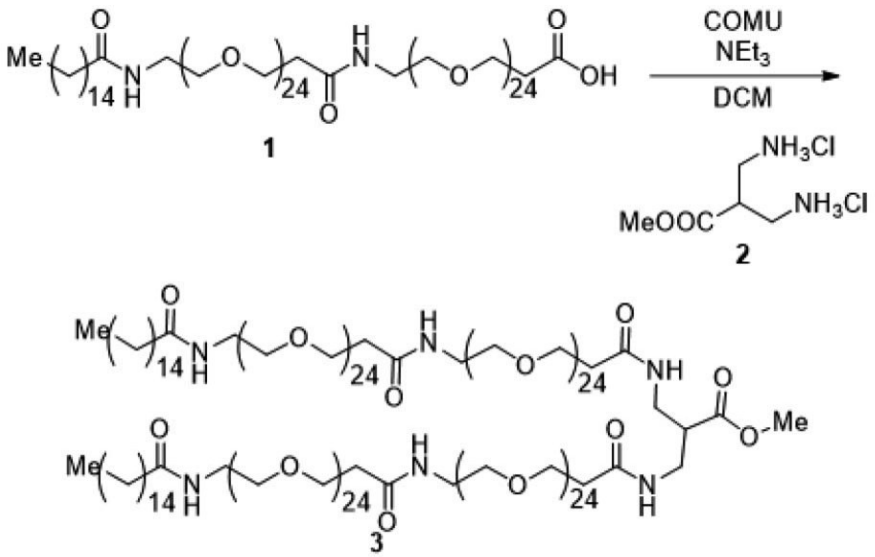
【０６７９】

化合物４（０．０５ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．００６３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（１３．７μＬ、０．０９８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を１０分間撹拌した。別のバイアルの中で化合物５をＤＣＭ（０．３ｍＬ）に溶かした。１０分後、化合物５の溶液を、１８０７－０１９を含有する溶液に添加した。得られた溶液を２時間撹拌した。この反応混合物を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（１０ｍＬ）でクエンチし、有機相を１０ｍＬのＤＣＭで希釈した。相が分離し、有機相を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）、飽和ＮＨＣＯ$_3$（ａｑ）（１×２０ｍＬ）飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（１×２０ｍＬ）でさらに洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させると、粗ＬＰ２１０－ｐが灰白色の固体として９４ｍｇ得られた。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。純粋なＬＰ２１０－ｐを含有する画分を１つにまとめ、濃縮すると、７ｍｇが得られた（収率１３．３％）。

【０６８０】

ＬＰ２１７－ｐの合成

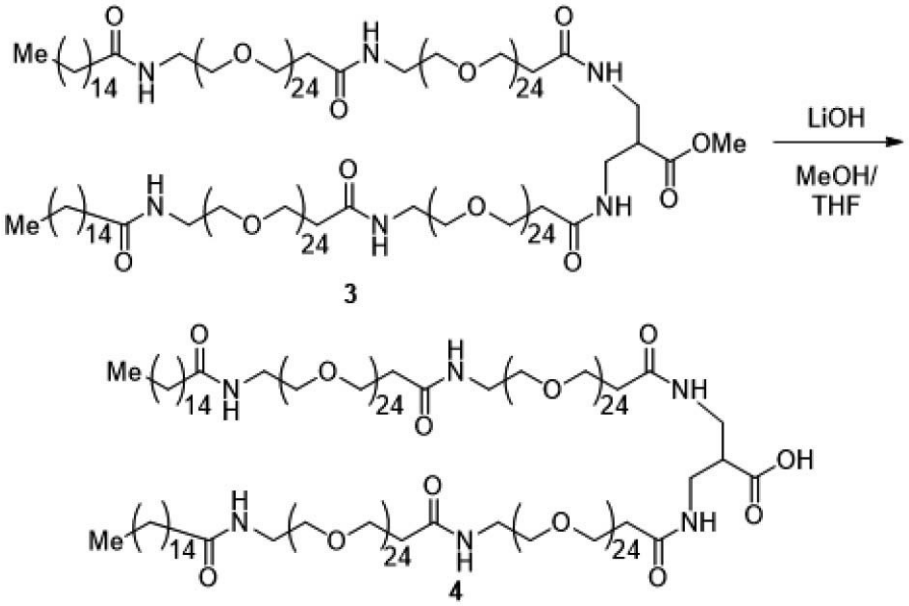
【化４１６】



【０６８１】

化合物１（０．２６５ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．０５４２ｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、NEt_3（０．１ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、化合物２（０．０１０ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）をこの反応物に添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。この反応混合物を５ｍＬの水でクエンチし、５分間撹拌した。相が分離し、有機相を飽和$NaHCO_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、２ＭのＨＣｌ（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮すると、粗化合物３が蝋状の灰白色の固体として得られた（約３５０ｍｇ）。この粗化合物３をシリカゲルクロマトグラフィ（２～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。化合物３を含有する画分をまとめると、８９ｍｇ（収率３６％）が灰白色の固体として得られた。

【化４１７】



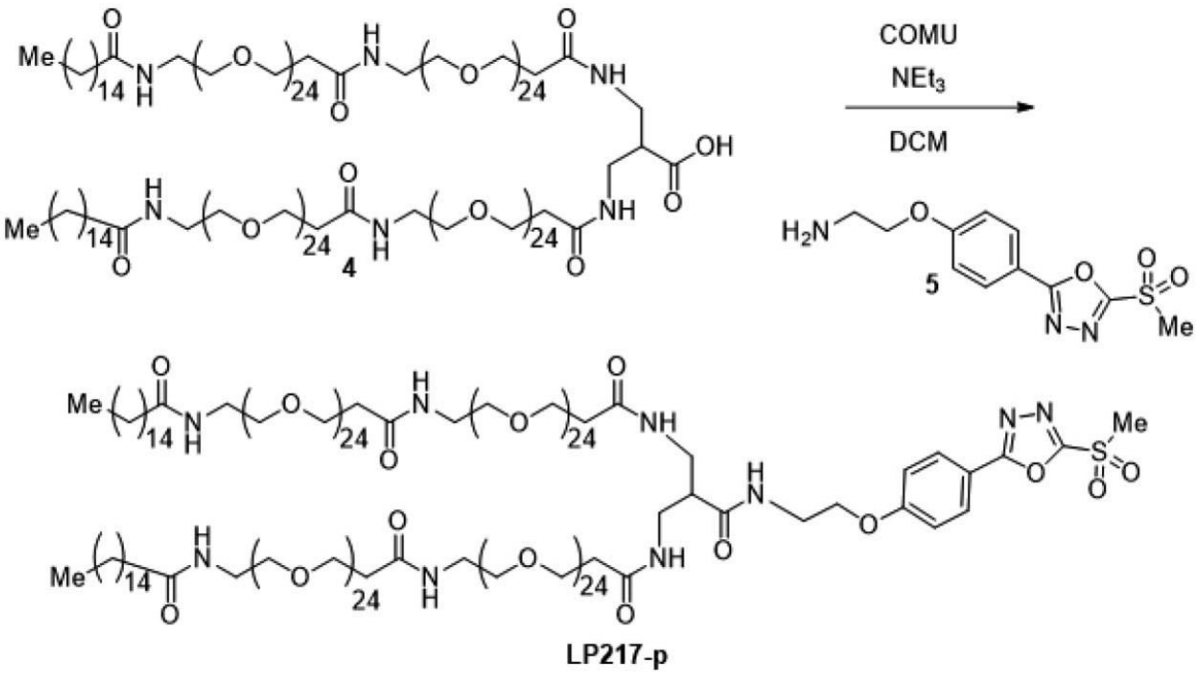
3

4

【０６８２】

化合物３（０．０８９ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を１：１ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（５ｍＬ）とＬｉＯＨ（０．０４２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）に溶かし、水（１８０μＬ、９．８５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。有機相を蒸発させて除去し、得られた懸濁液を約１０ｍＬの水で希釈した。この懸濁液を３ＭのＨＣｌ（ａｑ）で酸性化してｐＨを１にし、ＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させると、化合物４が灰白色の固体として８１ｍｇ得られた（収率９１％）。この生成物をさらに精製せずに使用した。

【化４１８】



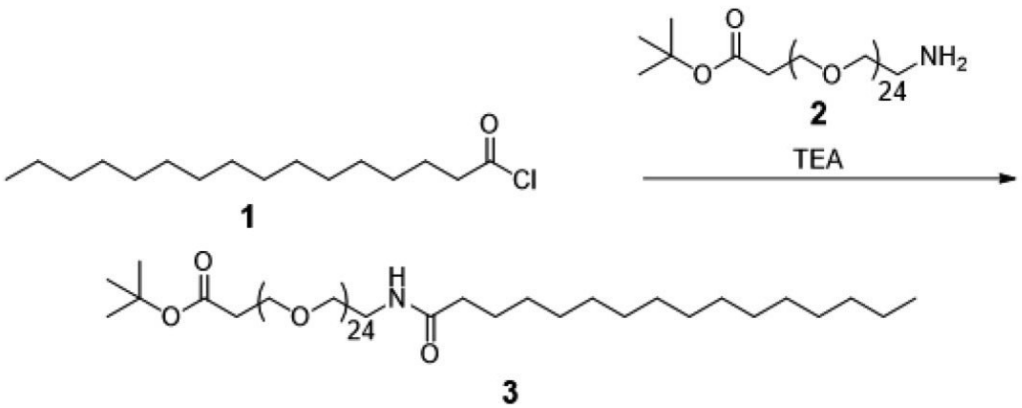
【０６８３】

化合物４（０．０８１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．０１０ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（４４．２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。別のバイアルの中で化合物５をＤＣＭ（０．３ｍＬ）に溶かした。１０分後、化合物５の溶液を、化合物４を含有する溶液に添加した。得られた混合物を２時間撹拌した。この反応混合物を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（１０ｍＬ）でクエンチし、有機相を１０ｍＬのＤＣＭで希釈した。相が分離し、有機相を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）、飽和ＮＨＣＯ$_3$（ａｑ）（１×２０ｍＬ）飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（１×２０ｍＬ）でさらに洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させると、粗ＬＰ２１７－ｐが灰白色の固体として９４ｍｇ得られた。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。純粋なＬＰ２１７－ｐを含有する画分を１つにまとめ、濃縮すると、２４ｍｇが得られた（収率２８％）。

【０６８４】

ＬＰ２２０－ｐの合成

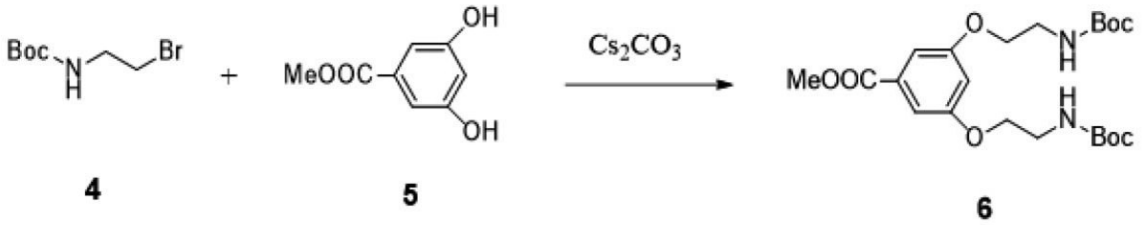
【化４１９】



【０６８５】

化合物２（３．３３８１ｍｍｏｌ、４．０１４０ｇ）とＴＥＡ（４．００５８ｍｍｏｌ、０．４０５４ｇ、０．５５８ｍＬ）をＤＣＭに溶かした溶液に化合物１（３．５０５０ｍｍｏｌ、０．９６３４ｇ、１．０５９ｍＬ）を添加した。化合物２の完全な変換がＬＣ－ＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。残留物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥）によって精製した。化合物３をさらに精製せずに使用した。収量：４．５ｇ。

【化４２０】

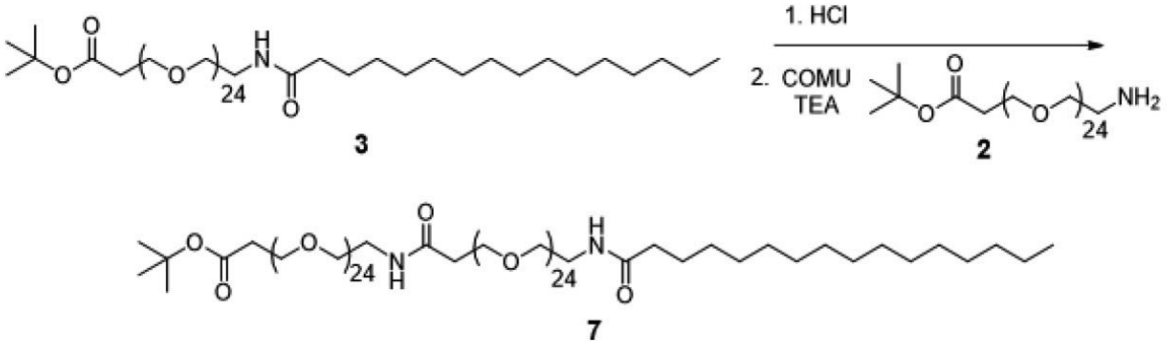


4　5　6

【０６８６】

化合物５（２９．７３５４ｍｍｏｌ、５．０００ｇ）を５０ｍＬのＤＭＦに溶かした溶液に化合物４（６５．４１７８ｍｍｏｌ、１３．７５０２ｇ）とＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１１８．９４１４ｍｍｏｌ、３８．７５３５ｇ）を室温で添加した。この反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。この反応混合物を標準的なワークアップによって精製した（１Ｎ　ＮａＯＨ、ブラインで洗浄、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥）。化合物６をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、濃縮すると、６．０ｇが得られた。

【化４２１】



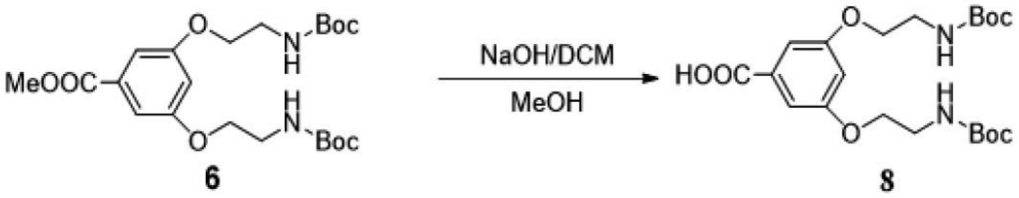
3　2

7

【０６８７】

化合物３（１．０５００ｍｍｏｌ、１．５１２９ｇ）を８ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンに溶かし、室温で５時間撹拌した。ＨＣｌを除去した後、化合物２（１．０００００ｍｍｏｌ、１．２０２０ｇ）、ＣＯＭＵ（１．２０００ｍｍｏｌ、０．５１３９ｇ）、およびＴＥＡ（３．０００００ｍｍｏｌ、０．３０３５ｇ、０．４１８ｍＬ）を含むＤＣＭを添加した。化合物２の完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。残留物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥）によって精製した。化合物７をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して濃縮すると、２．２８ｇが得られた。

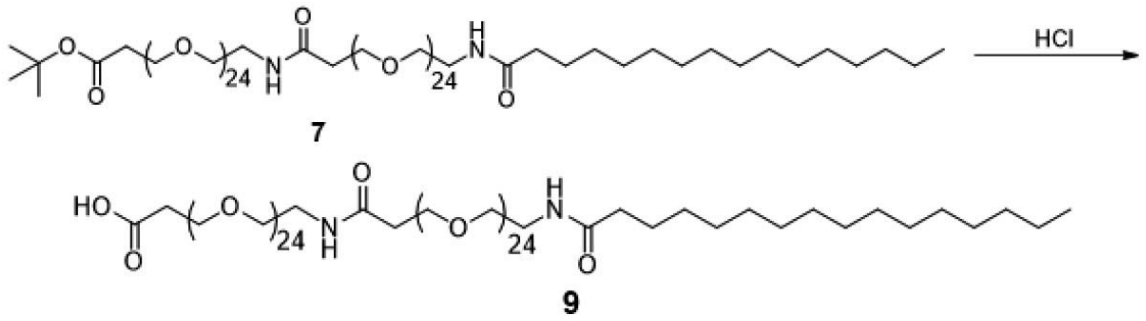
【化４２２】



【０６８８】

ＮａＯＨを５ｍＬのＭｅＯＨに溶かした溶液に、化合物６（１．０００００ｍｍｏｌ、０．４５４５ｇ）を含む２０ｍＬのＤＣＭを室温で添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を酸性化してｐＨを３にした。生成物をNa_2SO_4上で乾燥させると化合物８が０．２００ｇ得られ、それをさらに精製せずに使用した。

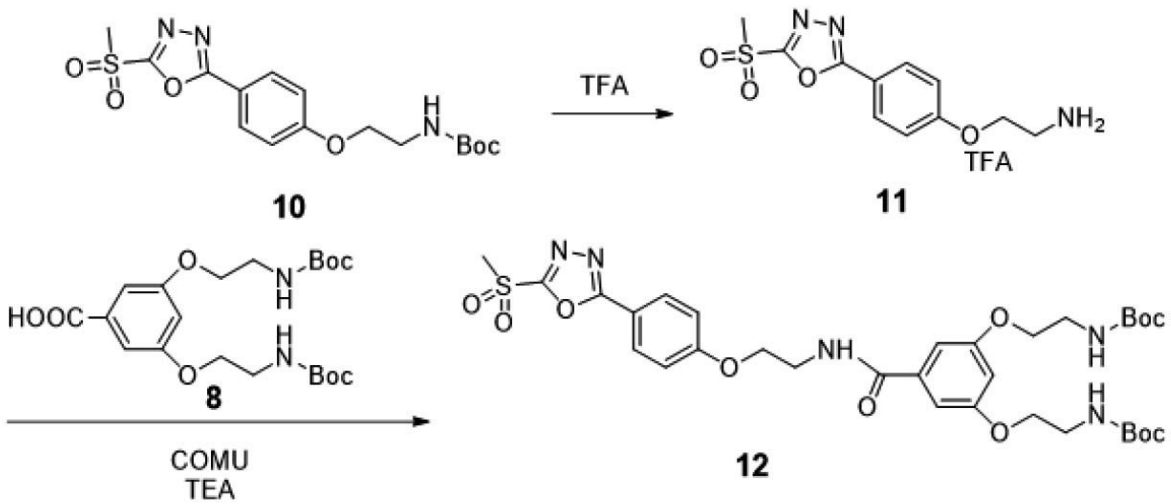
【化４２３】



【０６８９】

化合物７（０．７７０７ｍｍｏｌ、１．９８００ｇ）を１０ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンの中に室温で一晩かけて溶かした。溶媒を除去し、生成物を２時間真空下に置くと化合物９が１．５０ｇ得られ、それをさらに精製せずに使用した。

【化４２４】

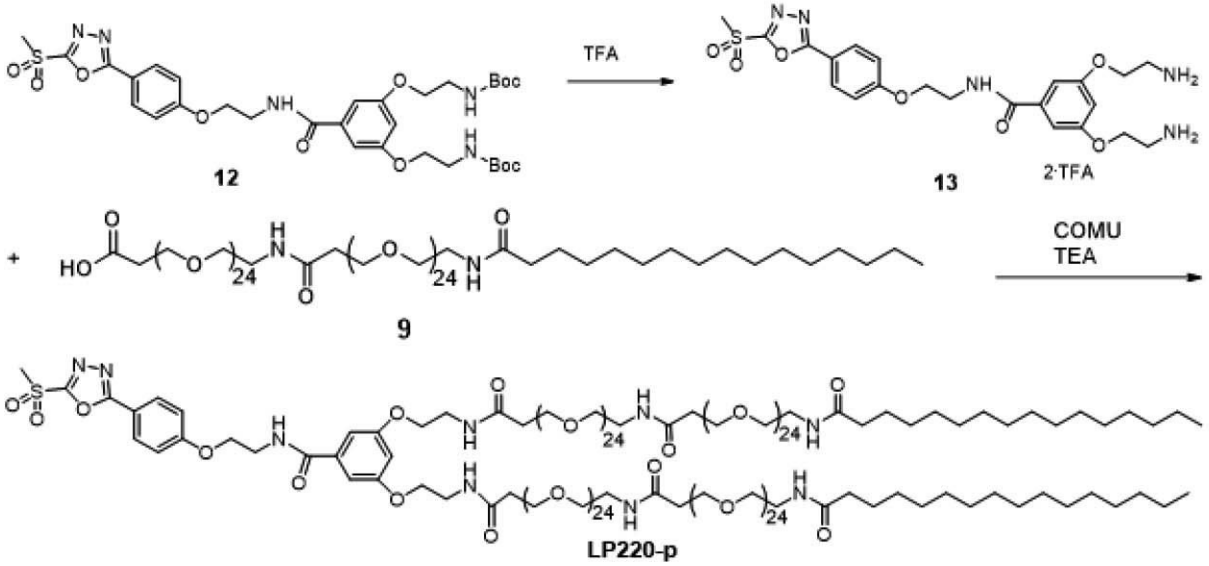


【０６９０】

化合物１０（０．０７８２ｍｍｏｌ、０．０３００ｇ）を１ｍＬのＤＣＭに溶かし、０．５ｍＬのＴＦＡを添加し、この混合物を２時間撹拌した。ＴＦＡを除去し、化合物１１を真空下で１時間乾燥させた。化合物８（０．０８２２ｍｍｏｌ、０．０３６２ｇ）、ＣＯＭＵ（０．０９３９ｍｍｏｌ、０．０４０２ｇ）、およびＴＥＡ（０．２３４７ｍｍｏｌ、０．０２３７ｇ、０．０３３ｍＬ）を５ｍＬのＤＣＭに５分間かけて溶かした後、化

合物１１を含むＤＣＭを添加した。化合物１１の完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。化合物１２をシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、０．０１３５ｇが得られた。

【化４２５】



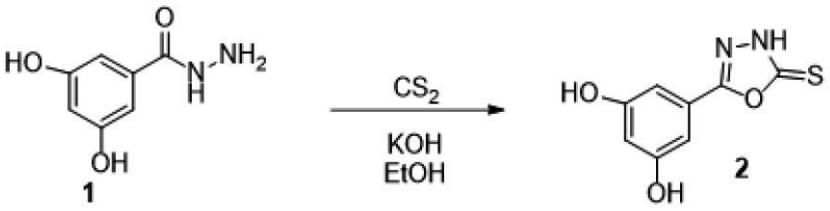
【０６９１】

化合物１２（０．０１９１ｍｍｏｌ、０．０１３５ｇ）を１ｍＬのＤＣＭに溶かし、０．５ｍＬのＴＦＡを添加し、この混合物を１時間撹拌した。ＴＦＡを除去し、化合物１３を真空下で１時間乾燥させた。化合物９（０．０３９８ｍｍｏｌ、０．１０００ｇ）、ＣＯＭＵ（０．０４７７ｍｍｏｌ、０．０２０４ｇ）、およびＴＥＡ（０．１１９４ｍｍｏｌ、０．０１２１ｇ、０．０１７ｍＬ）を３ｍＬのＤＣＭに５分間かけて溶かした後、化合物１３を含むＤＣＭを添加した。化合物１３の完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この混合物を撹拌した。ＬＰ２２０－ｐをシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、０．０４００ｇが得られた。

【０６９２】

Ｐ２２１－ｐの合成

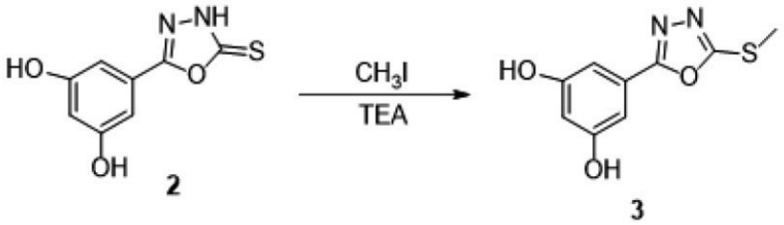
【化４２６】



【０６９３】

二硫化炭素（７５．００４５ｍｍｏｌ、５．７１０１ｇ、４．５３２ｍＬ）を、化合物１（２５ｍｍｏｌ、４．２０ｇ）と水酸化カリウムをＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）に溶かした溶液にゆっくりと添加した。この反応混合物を２４時間還流させた。完了すると、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水に溶かした。ＨＣｌを用いてこの水溶液を酸性化してｐＨ２にした。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。精製後、３．５ｇの化合物２がオレンジ色の固体として得られた。

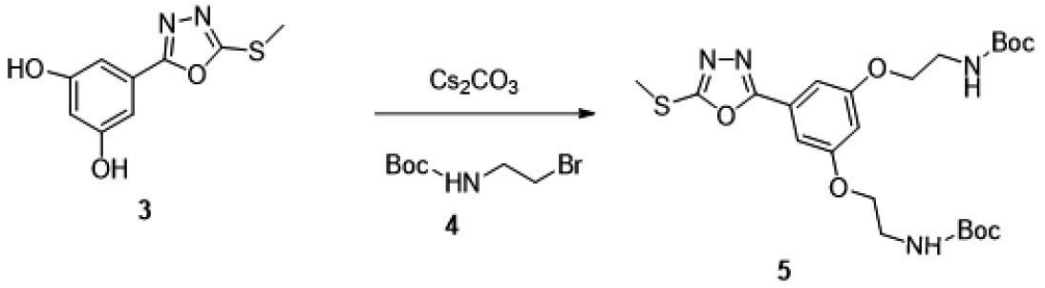
【化４２７】



【０６９４】

化合物２（１０．０００ｍｍｏｌ、２．１０２１ｇ）を含むＴＨＦ（４０ｍＬ）を０℃まで冷やした。ＣＨ３Ｉ（１１．０００ｍｍｏｌ、１．５６０９ｇ、０．６８５ｍＬ）を添加した後、ＴＥＡ（１０．１０００ｍｍｏｌ、１．０２２１ｇ、１．４０８ｍＬ）を添加した。この反応混合物を４時間撹拌した。完了すると、溶媒をＮＨ４Ｃｌによってクエンチした。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、化合物３が１．５ｇ得られた。

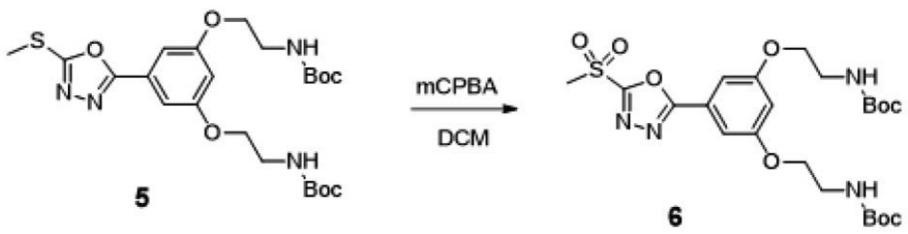
【化４２８】



【０６９５】

化合物４（６．８６７９ｍｍｏｌ、１．５３９１ｇ）を１０ｍＬのＤＭＦに溶かした溶液に化合物３（３．１２１８ｍｍｏｌ、０．７０００ｇ）とＣｓ２ＣＯ３（９．３６５４ｍｍｏｌ、３．０５１４ｇ）を室温で添加した。この反応混合物を６０℃で撹拌した。この反応混合物を標準的なワークアップ（１ＮのＮａＯＨ、ブラインで洗浄、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥）とシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、化合物５が１．０ｇ得られた。

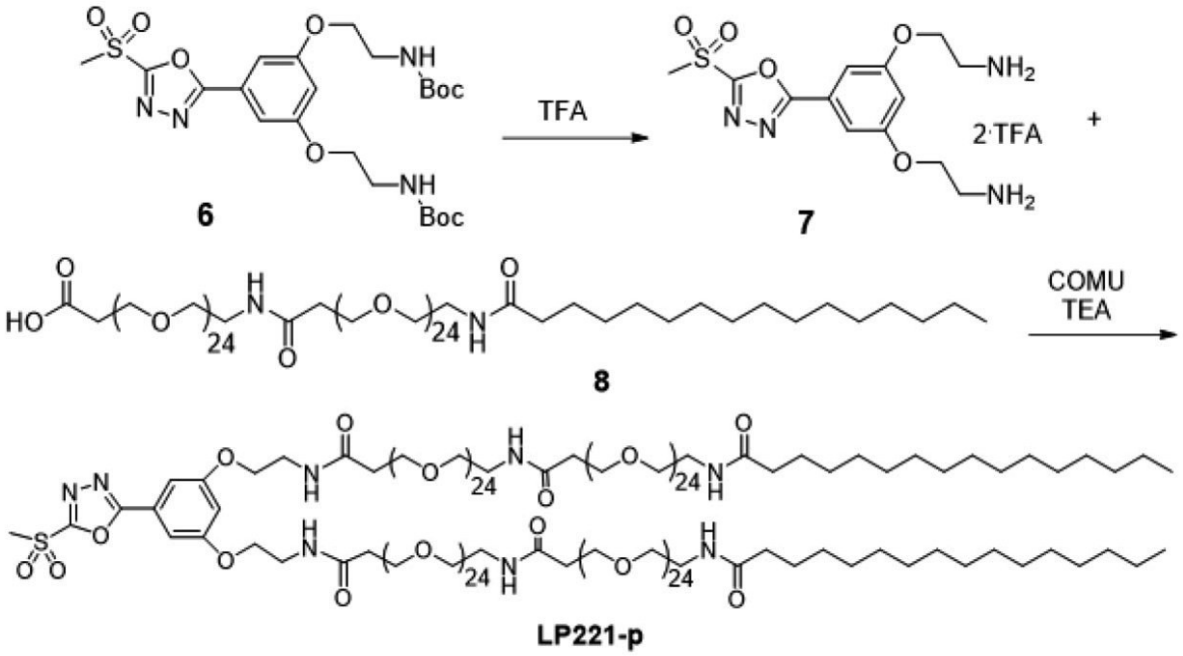
【化４２９】



【０６９６】

化合物５（０．２０００ｍｍｏｌ、０．１０２１ｇ）とｍＣＰＢＡ（０．９９９８ｍｍｏｌ、０．１７２５ｇ）の混合物を含むＤＣＭを、ｍＣＰＢＡの完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで撹拌した。この反応混合物を標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ３、ブラインで洗浄、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥）とシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、化合物６が０．０５ｇ得られた。

【化４３０】



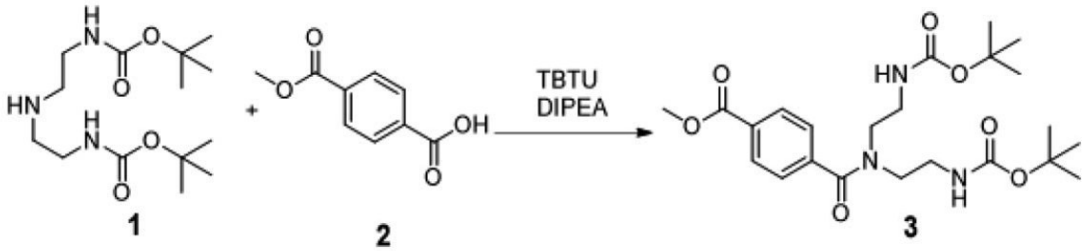
【０６９７】

化合物６（０．０１９１ｍｍｏｌ、０．０１０４ｇ）を１ｍＬのＤＣＭに溶かし、０．５ｍＬのＴＦＡを添加し、この混合物を１時間撹拌した。ＴＦＡをすべて除去し、化合物７を真空下で１時間乾燥させた。化合物８（０．０３９８ｍｍｏｌ、０．１０００ｇ）、ＣＯＭＵ（０．０４７７ｍｍｏｌ、０．０２０４ｇ）、およびＴＥＡ（０．１９９０ｍｍｏｌ、０．０２０１ｇ、０．０２８ｍＬ）を３ｍＬのＤＣＭに５分間かけて溶かした後、化合物７を含むＤＣＭを添加した。化合物７の完全な変換がＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、ＬＰ２２１－ｐが０．０１６ｇ得られた。

【０６９８】

ＬＰ２２３－ｐの合成

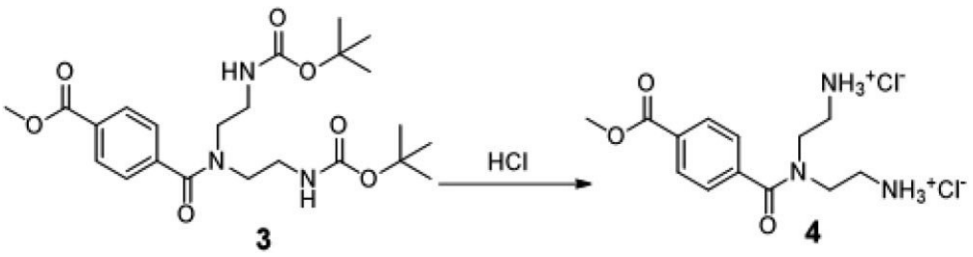
【化４３１】



【０６９９】

化合物１（７４１ｍｇ、２．４４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（５２８ｍｇ、２．９３０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（１．２７６ｍＬ、７．３２７ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＢＴＵ（９８０ｍｇ、３．０５２ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機相を１つにまとめ、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した，。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、４０～８０％のＥｔＯＡｃを含むヘキサンで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋、計算値４６６．２５、観測値４６６．７２。

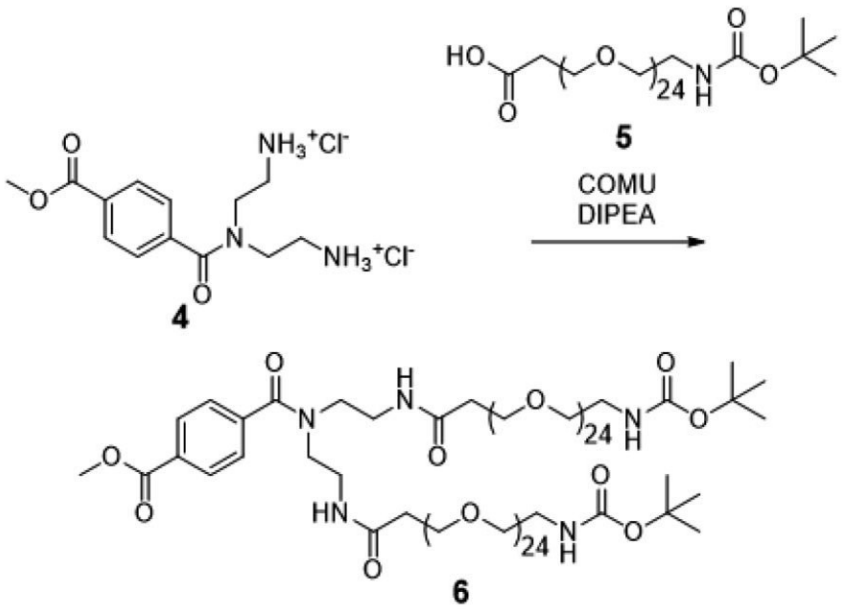
【化４３２】



【０７００】

化合物３（９９０ｍｇ、２．１２６ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（６．３８ｍＬ、２５．５１８ｍｍｏｌ、１２当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］／＋計算値２６６．１４、観測値２６６．４３。

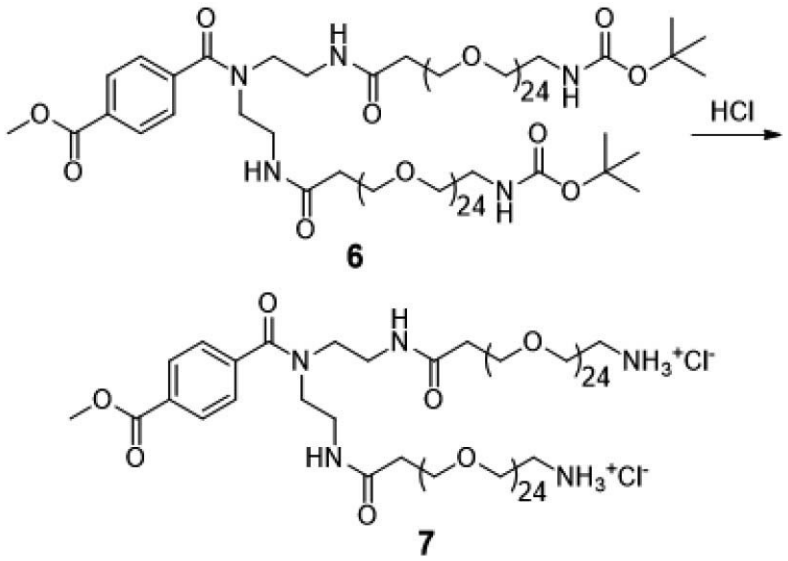
【化４３３】



【０７０１】

化合物４（１００ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（７５５ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．２５７ｍＬ、０．０２５ｍｍｏｌ、５．０当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（２７８ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ、２．２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濃縮した。化合物６をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１８％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋３Ｈ］／３、計算値９０７．８６、観測値９０７．６１。

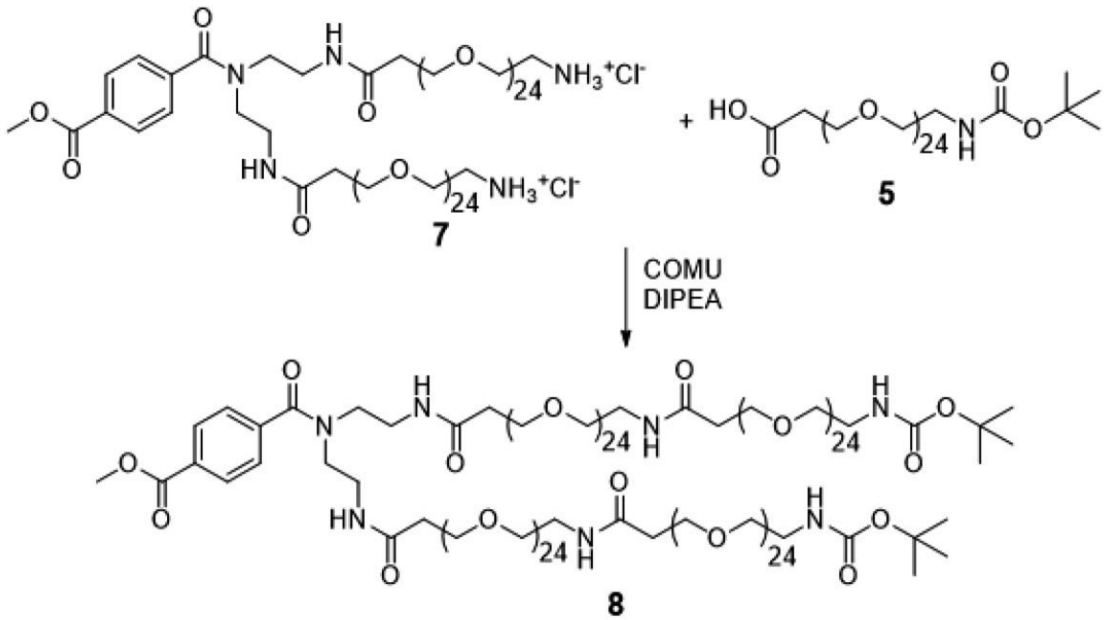
【化４３４】



【０７０２】

化合物６（５５０ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（１．０１ｍＬ、４．０４０ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物７をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］／＋計算値８４１．１６、観測値８４２．２０。

【化４３５】

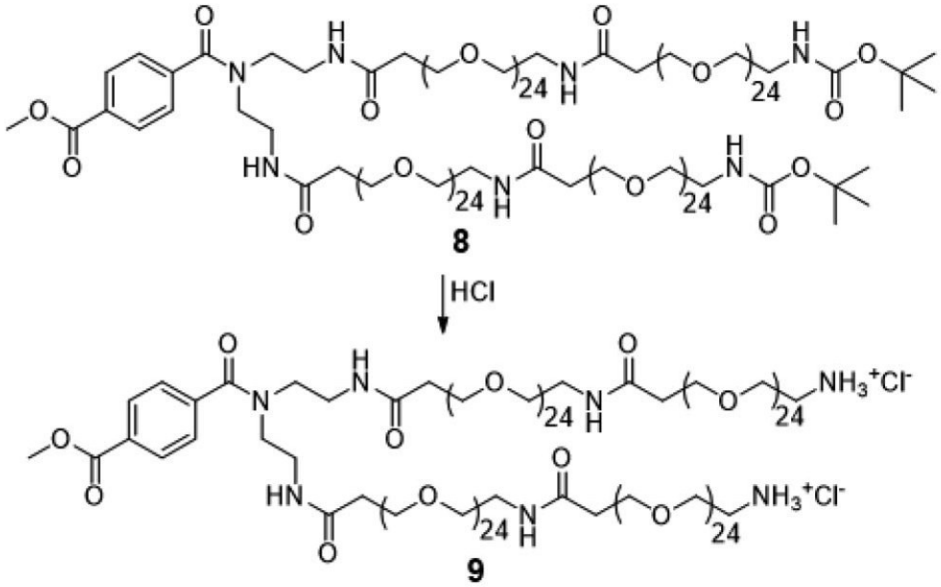


【０７０３】

化合物１（４９０ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（４８２ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．１６４ｍＬ、０．９４４ｍｍｏｌ、５．０当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（１７７ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ、２．２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物８をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値９６

０．１８、観測値９６１．７４。

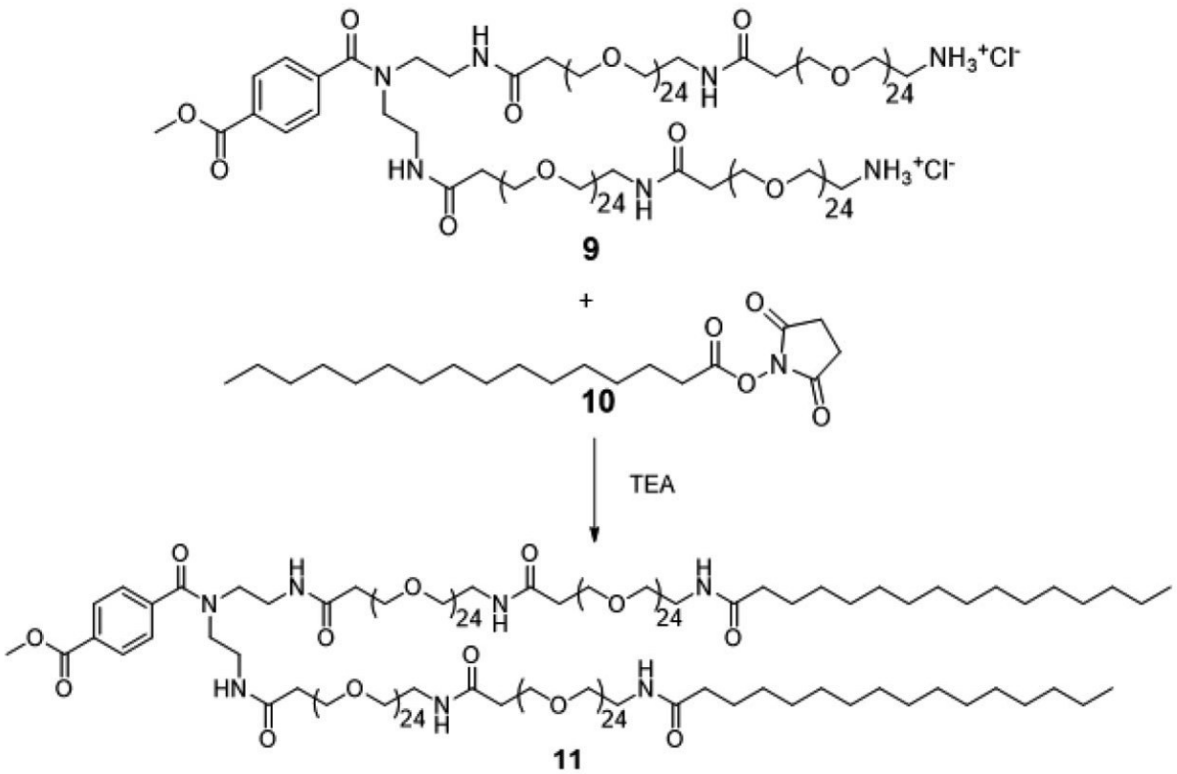
【化４３６】



【０７０４】

化合物１（６７０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．６７３ｍＬ、２．６９１ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物９をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値９５６．１６、観測値９５７．６６。

【化４３７】

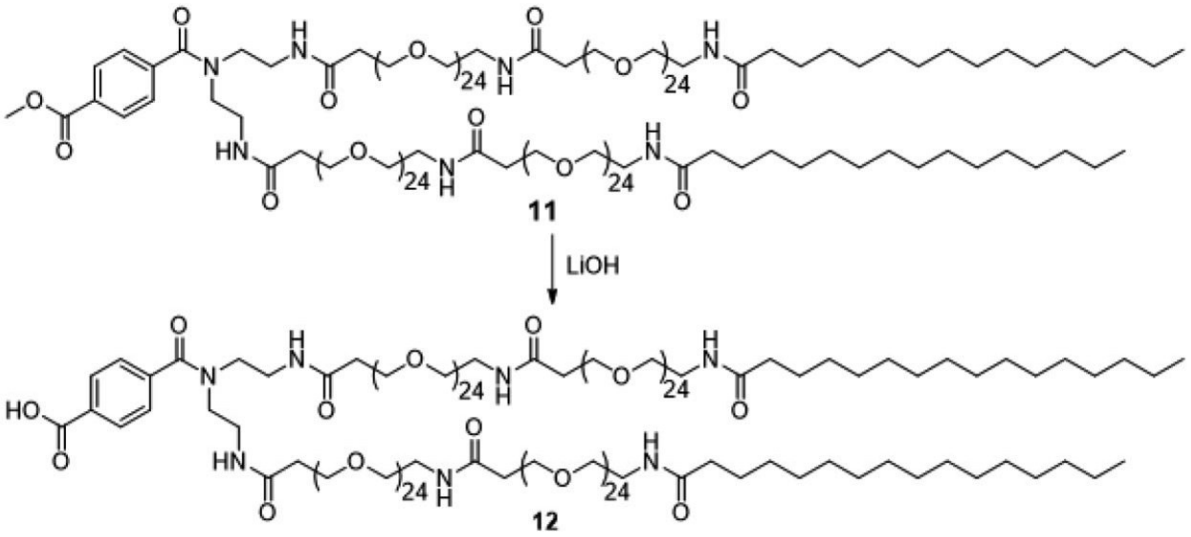


【０７０５】

化合物９（６５０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物１０（１０６ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ、２．２５当量）を無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．０９５ｍＬ、０．６６９ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混

合物を室温に２時間維持した後、溶媒を濃縮した。化合物１１をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、８～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］／５　１０５１．４５、観測値１０５３．４４。

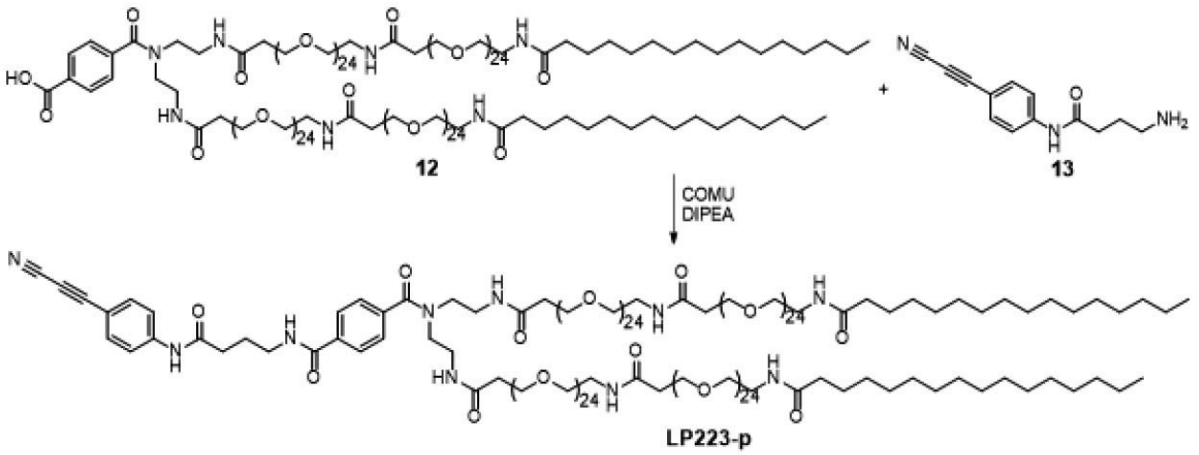
【化４３８】



【０７０６】

化合物１１（４６０ｍｇ、０．０８７５ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）に溶かした溶液にＬｉＯＨ（１０．５ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物のｐＨをＨＣｌの添加によって３．０に調節し、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4の上で乾燥させた後、濃縮した。化合物１２をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］＋／５　１０４８．６５、観測値１０５０．６８。

【化４３９】



【０７０７】

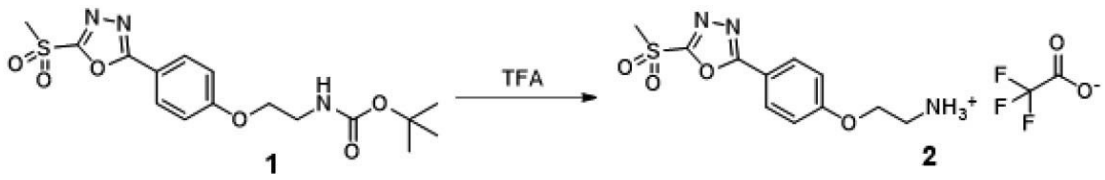
化合物１２（１００ｍｇ、０．０１９１ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物１３（４．８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１０ｍＬ、０．０５７２ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（１０．２ｍｇ、０．０２３８ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。ＬＰ２２

３－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０９０．４７、観測値１０９１．８５。

【０７０８】

ＬＰ２２４－ｐの合成

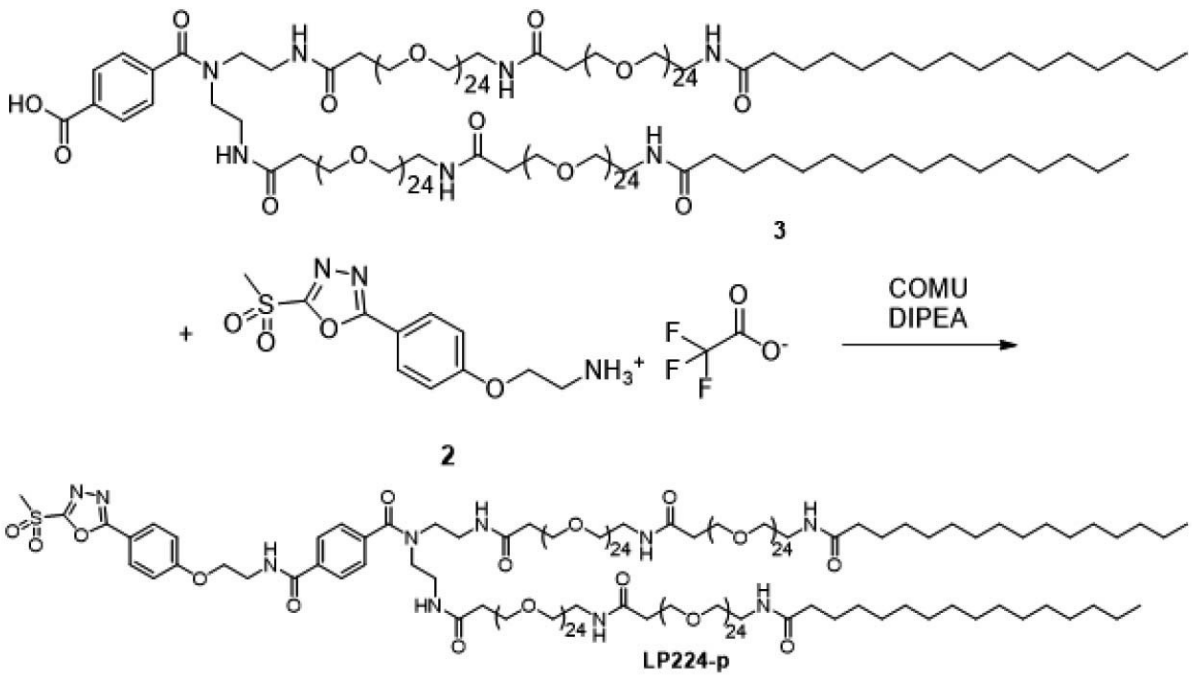
【化４４０】



【０７０９】

化合物１（１２ｍｇ、０．０３１３ｍｍｏｌ、１．０当量）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶かした溶液にＴＦＡ（０．５ｍＬ）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３０分間維持した後、濃縮した。化合物２をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋計算値２８４．０６、観測値２８４．２６。

【化４４１】



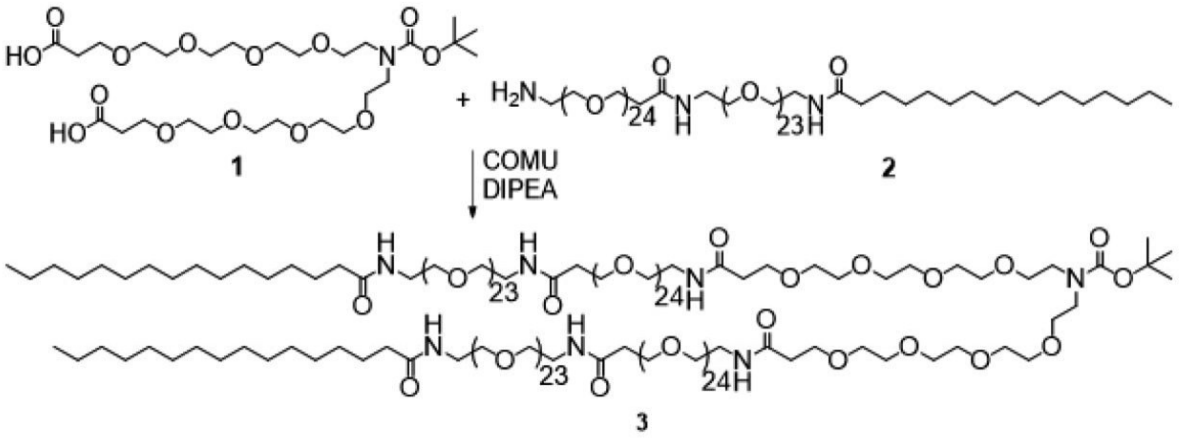
【０７１０】

化合物３（１５０ｍｇ、０．０２８６ｍｍｏｌ、１．０当量、ＬＰ２２３－ｐ合成からの化合物１２）、化合物２（１２．５ｍｇ、０．０３１５ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１５ｍＬ、０．０８５９ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（１５．３ｍｇ、０．０３５８ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。ＬＰ２２４－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１６％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１１０１．６６、観測値１１０３．１３。

【０７１１】

ＬＰ２２５－ｐの合成

【化４４２】

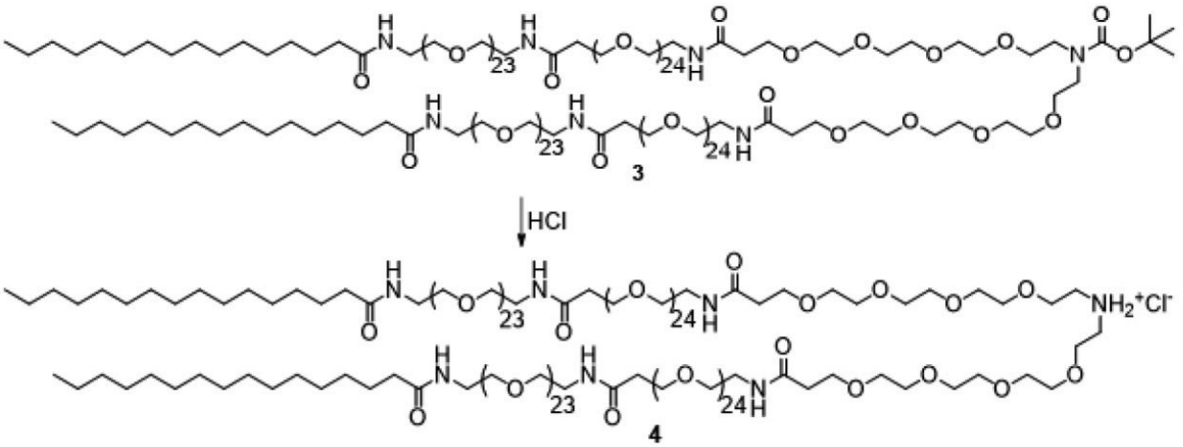


1 2 3

【０７１２】

化合物１（８０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（６５２ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ、０．３９１ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（１３４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、２．４０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１６％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０９１．８９、観測値　１０９３．４１。

【化４４３】

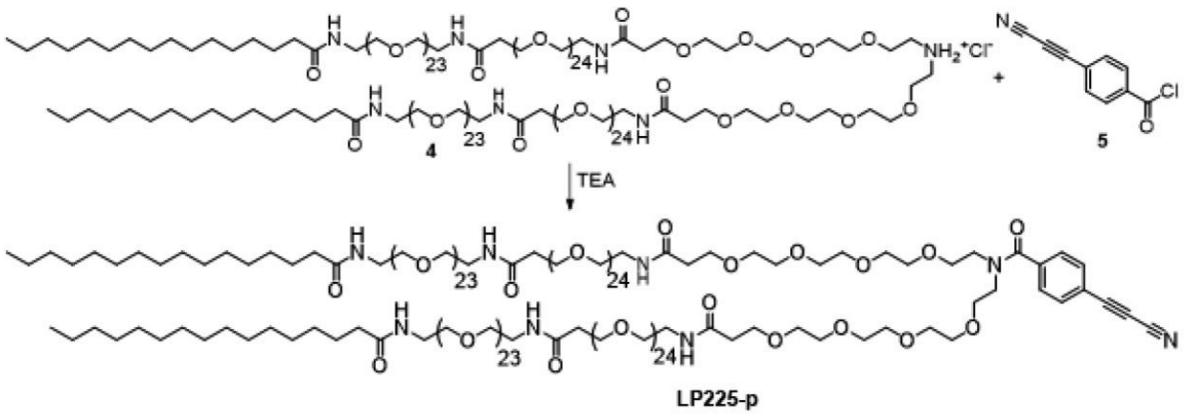


3 4

【０７１３】

化合物３（３４０ｍｇ、０．０６２３ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．３１１ｍＬ、１．２４５ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０７１．８８、観測値１０７３．３６。

【化４４４】



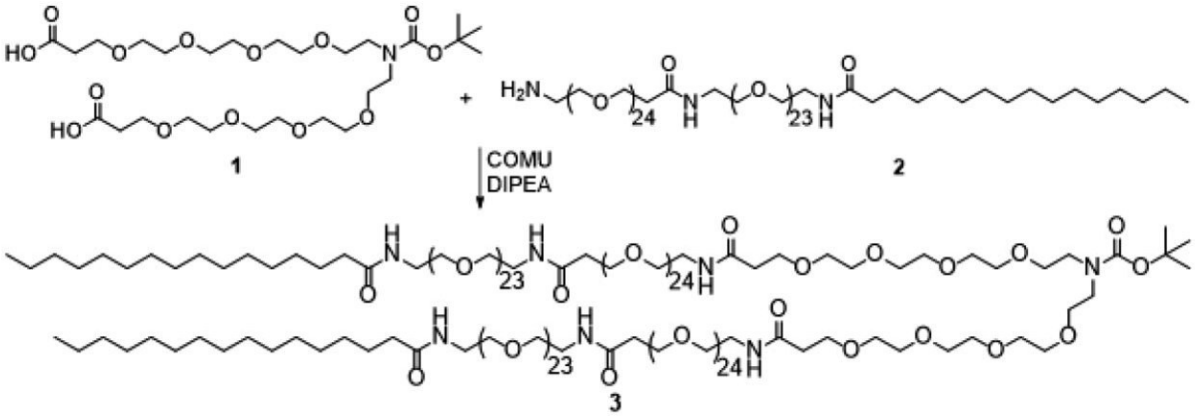
【０７１４】

化合物４（１００ｍｇ、０．０１８５ｍｍｏｌ、１．０当量）と化合物５（３．９ｍｇ、０．０２０４ｍｍｏｌ、１．１０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＴＥＡ（０．００８ｍＬ、０．０５５６ｍｍｏｌ、３．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に２時間維持し、溶媒を濃縮した。ＬＰ２２５－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって分離し、１３～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋５Ｈ］／５　１１０２．４８、観測値１１０４．４５。

【０７１５】

ＬＰ２２６－ｐの合成

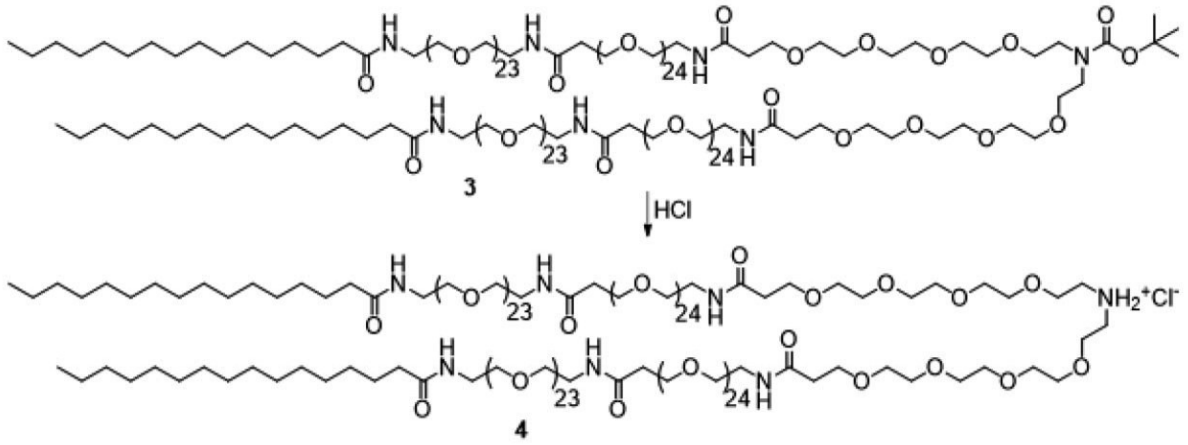
【化４４５】



【０７１６】

化合物１（８０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２（６５２ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ、０．３９１ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（１３４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、２．４０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～１６％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０９１．８９、観測値１０９３．４１。

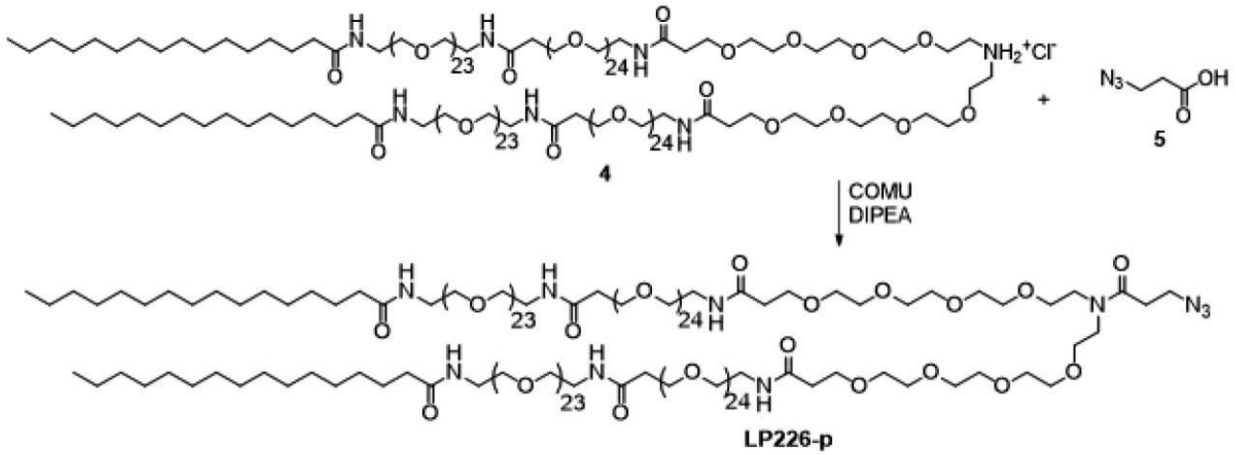
【化４４６】



【０７１７】

化合物３（３４０ｍｇ、０．０６２３ｍｍｏｌ、１．０当量）に、４ＭのＨＣｌを含むジオキサン（０．３１１ｍＬ、１．２４５ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した後、濃縮した。化合４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５　計算値１０７１．８８、観測値１０７３．３６。

【化４４７】



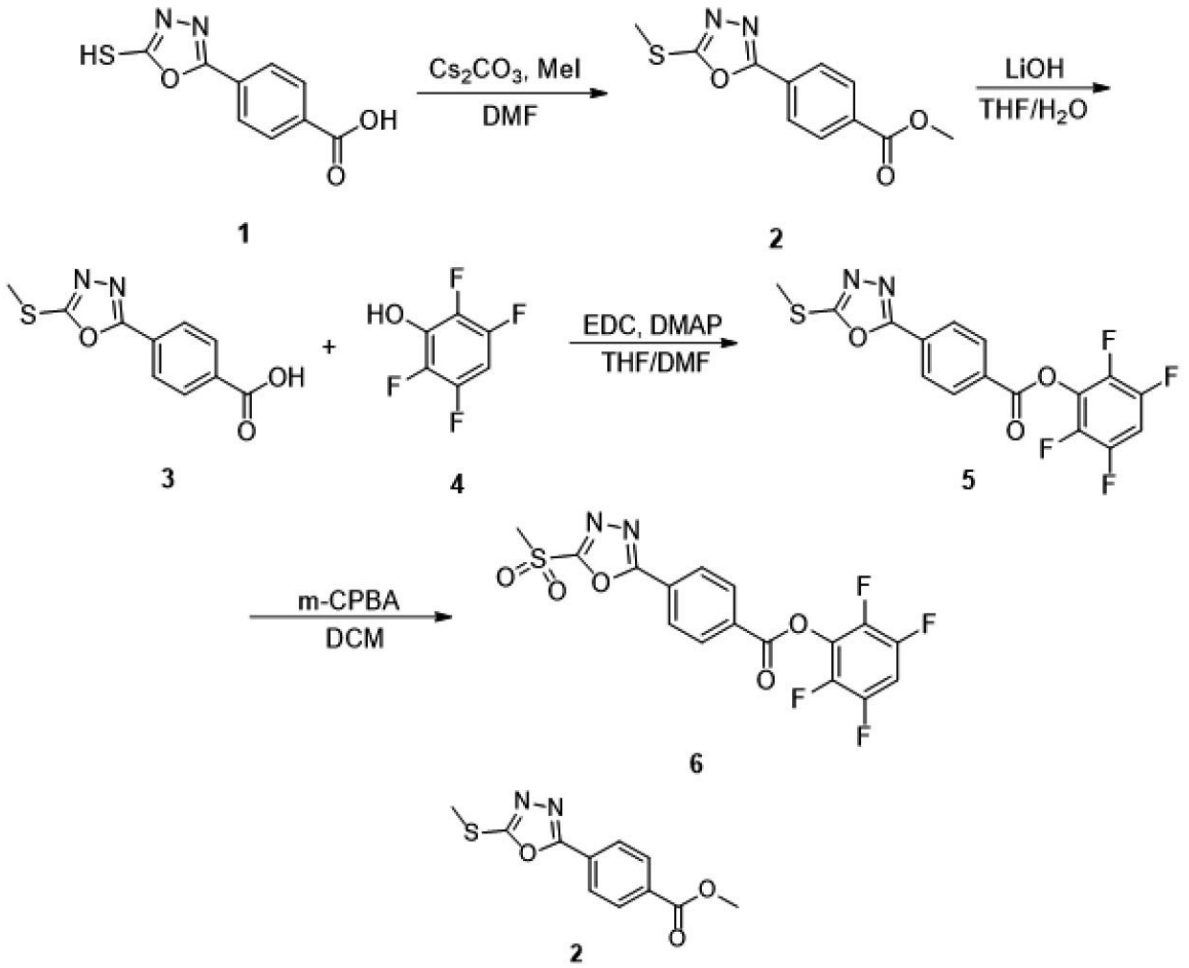
【０７１８】

化合物４（８０ｍｇ、０．０１４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（１．９ｍｇ、０．０１６３ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．００８ｍＬ、０．０４４５ｍｍｏｌ、３．０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（７．９ｍｇ、０．０１８５ｍｍｏｌ、１．２５当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。ＬＰ２２６－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、１５～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０９１．２８、観測値１０９３．４１。

【０７１９】

ＬＰ２３８－ｐの合成

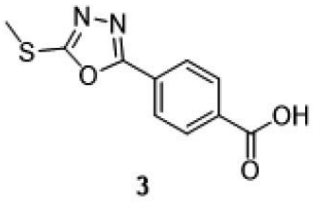
【化４４８】



【０７２０】

化合物１（５．００ｇ、２２．５０ｍｍｏｌ）とCs_2CO_3（２５．６６ｇ、７８．７５ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（８０ｍＬ）に懸濁させた懸濁液にヨウ化メチル（４．２０ｍＬ、６７．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で４８時間撹拌した。この反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、この混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機相を１つにまとめ、水とブラインで洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物２が淡黄色の固体として得られた（５．４１ｇ、９６％）。化合物２をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］計算値２５１．０５、観測値２５１．１８。

【化４４９】



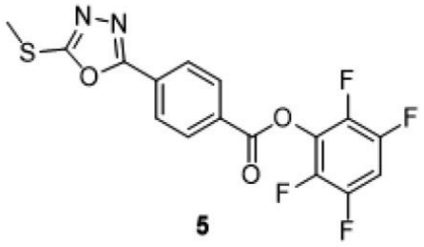
3

【０７２１】

化合物２（５．４１ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ／５０ｍＬ）に溶かした溶液にＬｉＯＨ（２．５９ｇ、１０８．０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＨＦを真空下で除去した後、［Ｃ］　ＨＣｌによってｐＨを約２に調節した。次いでＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）を用いて抽出した。有機相を１つにまとめ、ブラインで洗浄した後、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮し

た。化合物３が灰白色の固体として得られた（５ｇ、９８％）。化合物３をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］２３７．０３、観測値２３７．２６。

【化４５０】

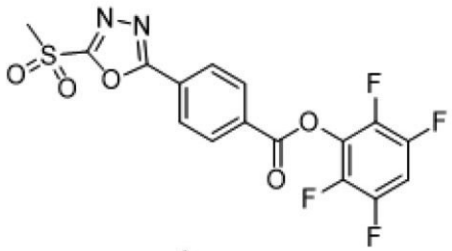


5

【０７２２】

化合物３（５．８１ｇ、２４．６０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／ＤＭＦ（８０ｍＬ／２０ｍＬ）に溶かした溶液にＥＤＣ（７．０７ｇ、３６．９０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．３０ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、および化合物４（６．１３ｇ、３６．９０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した後、残留物を１２０ｇのカラムにロードすると、化合物５が０～５０％のＥｔＯＡｃを含むヘキサンで溶出した。化合物５は白色の固体として得られた（９．３６ｇ、９９％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］３８５．０３、観測値３８５．４６。

【化４５１】

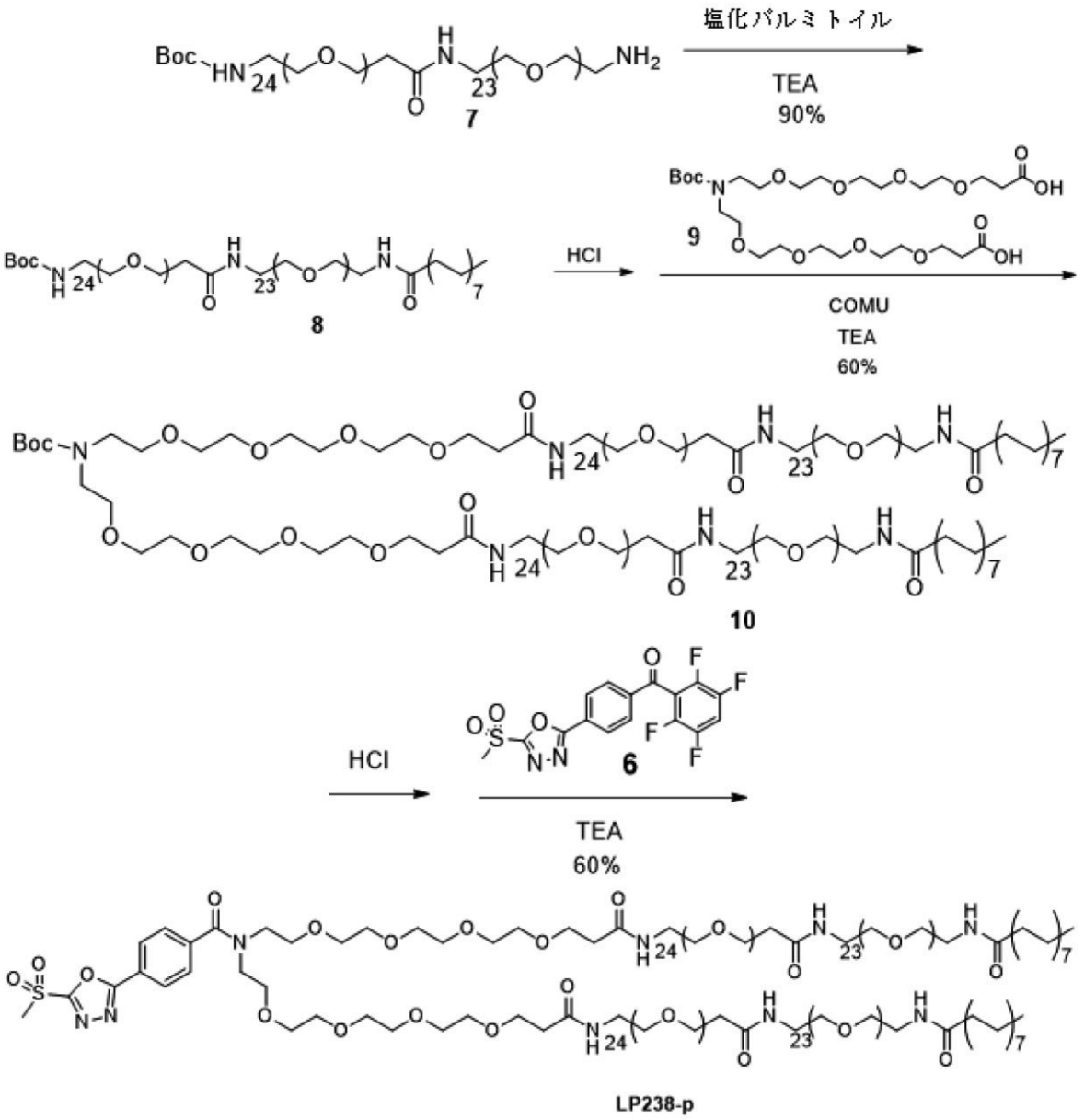


6

【０７２３】

化合物５（２．２９ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１１０ｍＬ）に溶かした溶液に７０％のｍ－ＣＰＢＡ（５．１４ｇ、２７．７９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温で６時間撹拌した。別の１．８ｇのｍ－ＣＰＢＡを室温で添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。濾過後、溶媒を真空下で除去した。残留物をＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ／５０ｍＬ）から２回再結晶させた。化合物６が白色の針状の結晶として得られた（１．９３ｇ、７８％）。ＬＣ－ＭＳ：計算値［Ｍ＋Ｈ］４１７、観測値４１７。

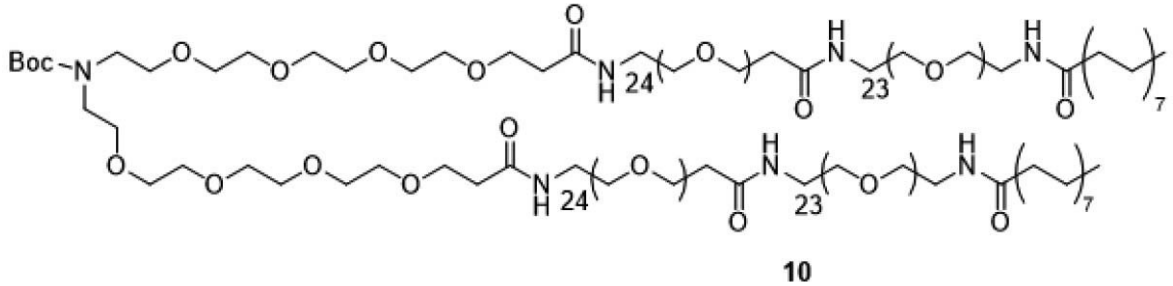
【化４５２】



【０７２４】

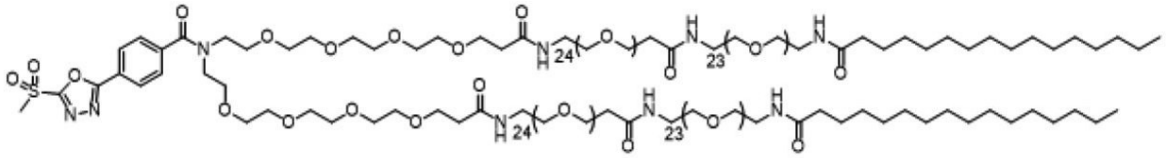
化合物７（１０．００ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かした溶液に塩化パルミトイル（１．３１ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）とＴＥＡを０℃で添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。化合物８が白色の固体として得られた（１０．０ｇ、９０％）。

【化４５３】



【０７２５】
化合物８（９．５６ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を２５ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンに溶かし、室温で１時間撹拌した。あらゆる溶媒を除去し、残留物を真空下で２時間乾燥させた。残留物を１５０ｍＬのＤＣＭ中に再び溶かし、ＴＥＡを添加し、それに続けて化合物９（１．１０ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（１．６９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。標準的なワークアップ（１ＮのＨＣｌ、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄）の後、ＤＣＭを除去した。化合物１０を、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭを用いて１２０ｇのカラムによって精製すると、５．９０ｇが得られた（６０％）。

【化４５４】

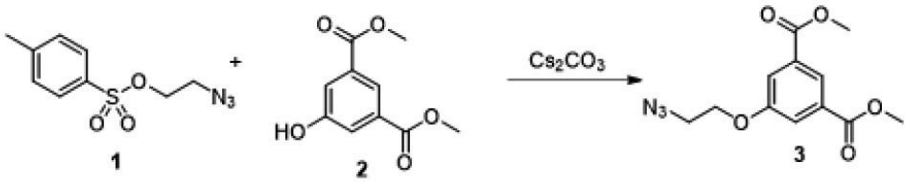


LP238-p

【０７２６】
化合物１０（４．５０ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を２０ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンに溶かし、室温で１時間撹拌した。あらゆる溶媒を除去し、残留物を真空下で２時間乾燥させた。残留物を１００ｍＬのＤＣＭに再び溶かし、ＴＥＡを添加し、それに続けて化合物６（０．６９ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＥＡを１ＨのＨＣｌでの洗浄によって除去し、有機相を濃縮した。粗ＬＰ２３８－ｐをシリカゲルクロマトグラフィにより、０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭを用いて精製した。２．８０ｇ（６０％）のＬＰ２３８－ｐが淡黄色の固体として得られた。

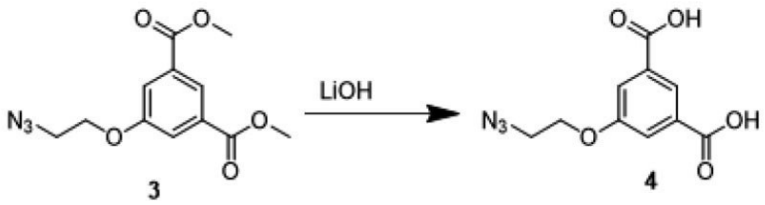
【０７２７】
ＬＰ２４０－ｐの合成

【化４５５】



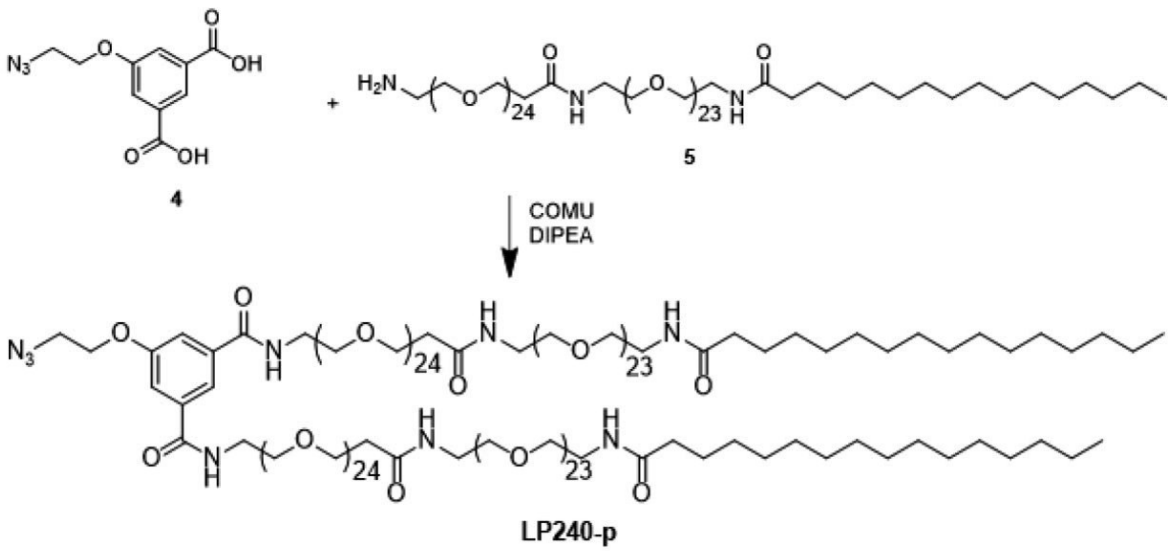
【０７２８】
化合物１（８８０ｍｇ、３．６４７ｍｍｏｌ、１．０当量）とCs_2CO_3（１．７８２ｇ、５．４７１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に懸濁させた懸濁液に化合物２（０．８４３ｇ、４．０１２ｍｍｏｌ、１．１０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に３時間維持した。この反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、この混合物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相をブライン（１×２０ｍＬ）と水（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。化合物３をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋計算値２８０．０９、観測値２８０．３９。

【化４５６】



【０７２９】
化合物３（１０００ｍｇ、３．５８１ｍｍｏｌ、１．０当量）をＴＨＦ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に溶かした溶液にＬｉＯＨ（６８６ｍｇ、１９．９７８ｍｍｏｌ、８．０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に１時間維持した。この反応混合物のｐＨをＨＣｌの添加によって１．０に調節した。生成物を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。１つにまとめた有機相を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。化合物４をさらに精製せずに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ；計算値［Ｍ＋Ｈ］＋２５２．０５、観測値２５１．３１。

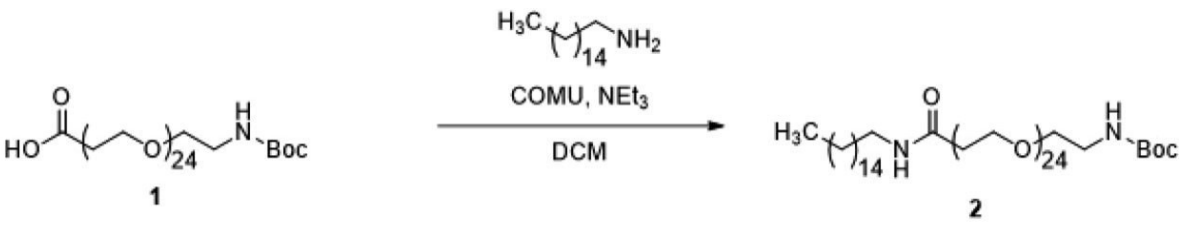
【化４５７】



【０７３０】
化合物４（５ｍｇ、０．０１９９ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物５（１００ｍｇ、０．０４０８ｍｍｏｌ、２．０５当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１７ｍＬ、０．０９９５ｍｍｏｌ、５．０当量）を無水ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液にＣＯＭＵ（２０．５ｍｇ、０．０４７８ｍｍｏｌ、２．４０当量）を室温で添加した。この反応混合物を室温に一晩維持した。ＬＰ２４０－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によって精製し、８～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出させた。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋５Ｈ］／５、計算値１０１９．４３、観測値１０２０．７９。

【０７３１】
ＬＰ２４６－ｐの合成

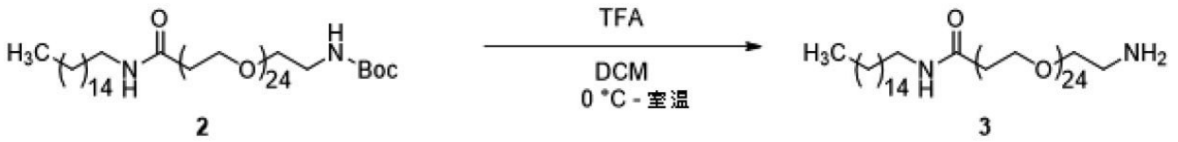
【化４５８】



【０７３２】
化合物１（０．５ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．２０６ｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かし、NEt_3（０．１６８ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、１－アミノヘキサデカン（０．１０２ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、化合物１とＣＯＭＵの溶液に添加した。得られた溶液を９０分間撹拌した後、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。この反応混合物を５ｍＬの水でクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（２×１

５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、泡状の淡黄色の固体が得られた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。化合物２の純粋な画分を１つにまとめると、５１５ｍｇが白色の固体として得られた（収率８７％）。

【化４５９】

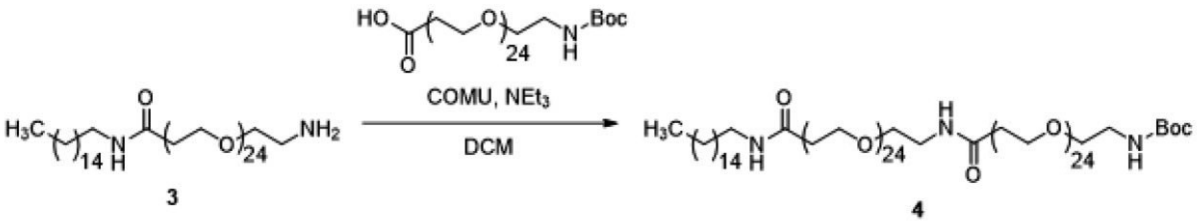


2 3

【０７３３】

化合物２（０．５１５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶かし、０℃まで冷やし、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＦＡを添加した後、この反応混合物を放置して室温まで温めた。得られた溶液を９０分間撹拌した後、ＬＣ－ＭＳによって分析した。発泡が観察されなくなるまで飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）を添加することによって反応混合物をクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、化合物３が泡状の白色の固体として０．４６７４ｇ得られた（収率９７．４％）。

【化４６０】

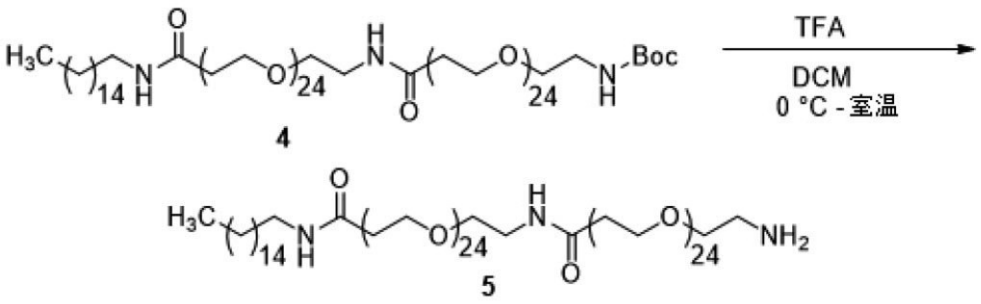


3 4

【０７３４】

ｔＢｏｃ－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－ＣＯＯＨ（０．５２４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．１８０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（０．４８８ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、化合物３（０．４８０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をｔＢｏｃ－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－ＣＯＯＨの溶液に添加した。得られた溶液を１時間撹拌した後、ＬＣ－ＭＳでチェックした。この反応混合物を５ｍＬの水でクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を１ＭのＨＣｌ（１×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、１ＭのＨＣｌ（１×２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、泡状の淡黄色の固体が得られた（約９００ｍｇ）。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。化合物４が４％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出した。化合物４の純粋な画分を１つにまとめると、淡いピンク色の固体が０．７８０ｇ得られた（８５．７％）。

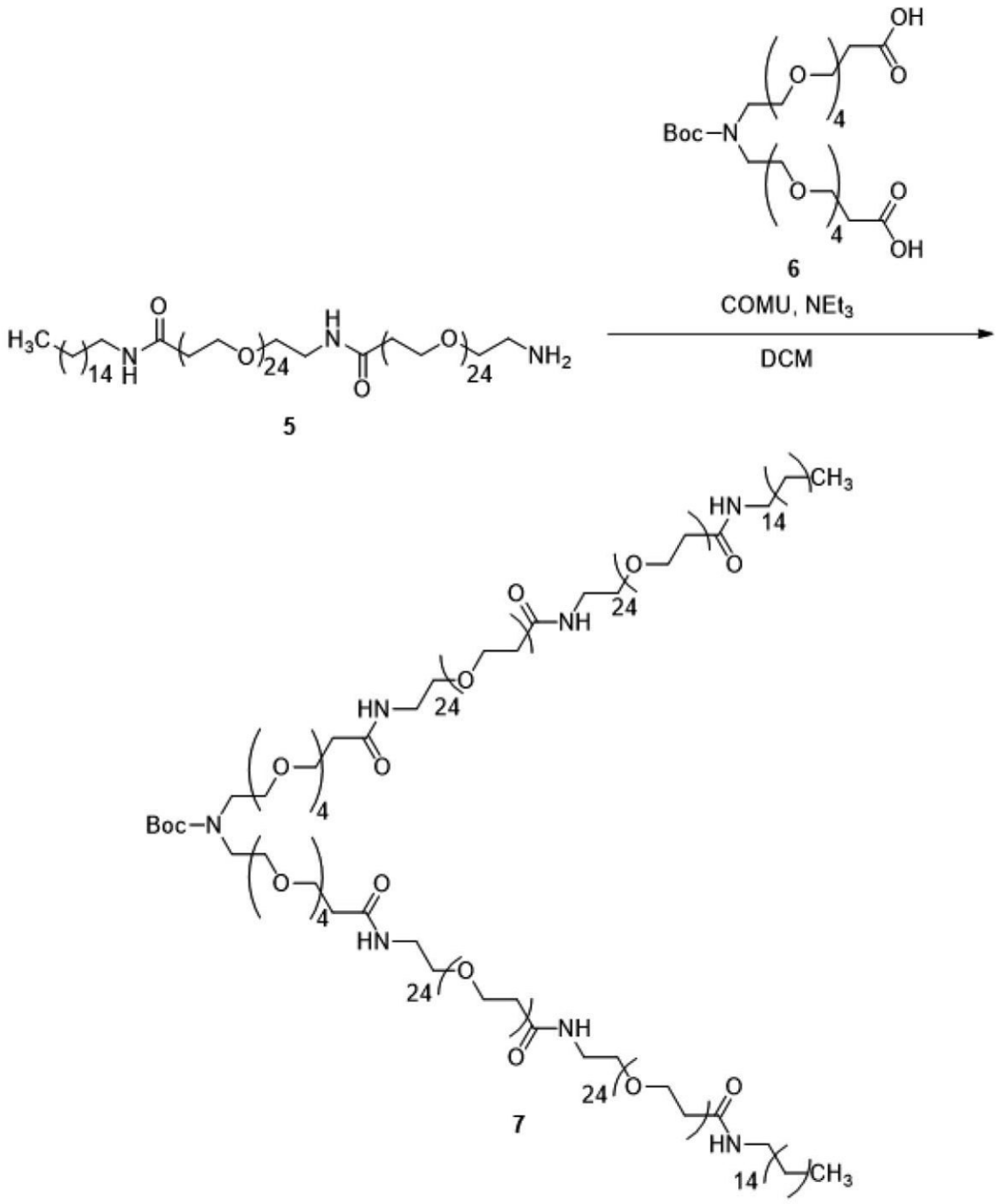
【化４６１】



【０７３５】

化合物４（０．７８ｇ、０．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶かして０℃まで冷やし、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＦＡの添加後、この反応混合物を放置して室温まで温めた。得られた溶液を３時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。発泡が観察されなくなるまで飽和$NaHCO_3$（ａｑ）を添加することによって反応混合物をクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を飽和$NaHCO_3$（ａｑ）（２×２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮すると、化合物５が泡状の白色の固体として０．７４１ｇ得られた（収率９８．９％）。化合物５をさらに精製せずに次の工程で使用した。

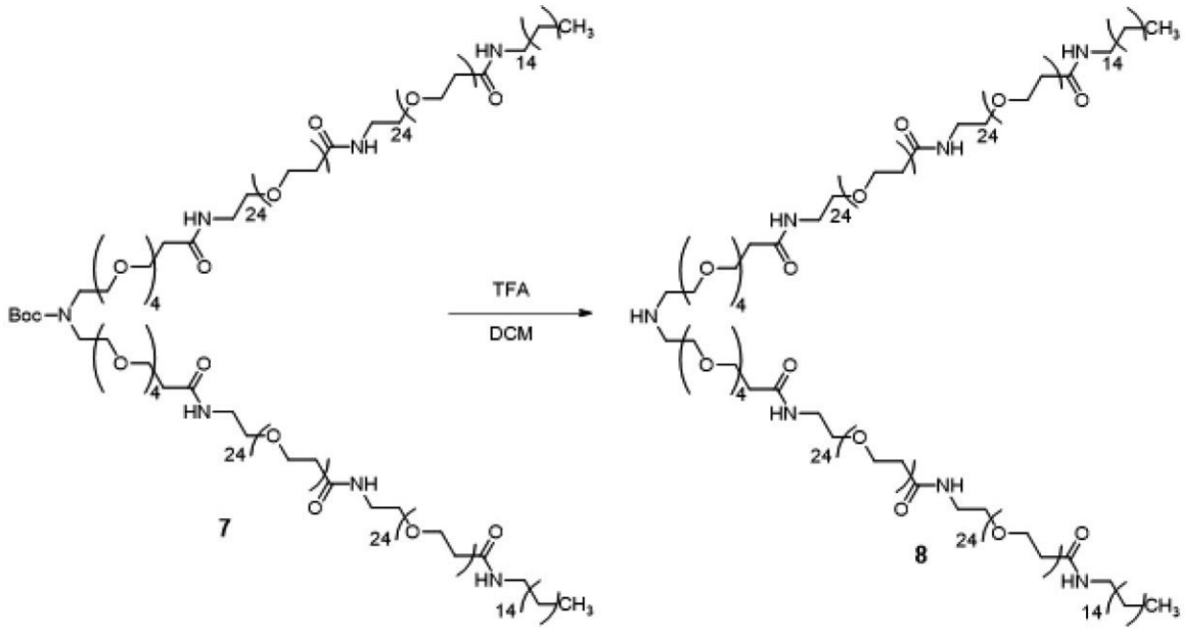
【化４６２】



【０７３６】

Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－ビス－ＰＥＧ$_4$－酸（化合物６、０．０３３９ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．０４７３ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（０．１６７ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した、得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、化合物５（０．３０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を化合物６の溶液に添加した。得られた溶液を１時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、精製のためシリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。化合物７が６％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出し始めた。純粋な化合物７の大半は１２％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出した。化合物７の純粋な画分をまとめると、灰白色の固体として２６４ｍｇが得られた（収率８６％）。

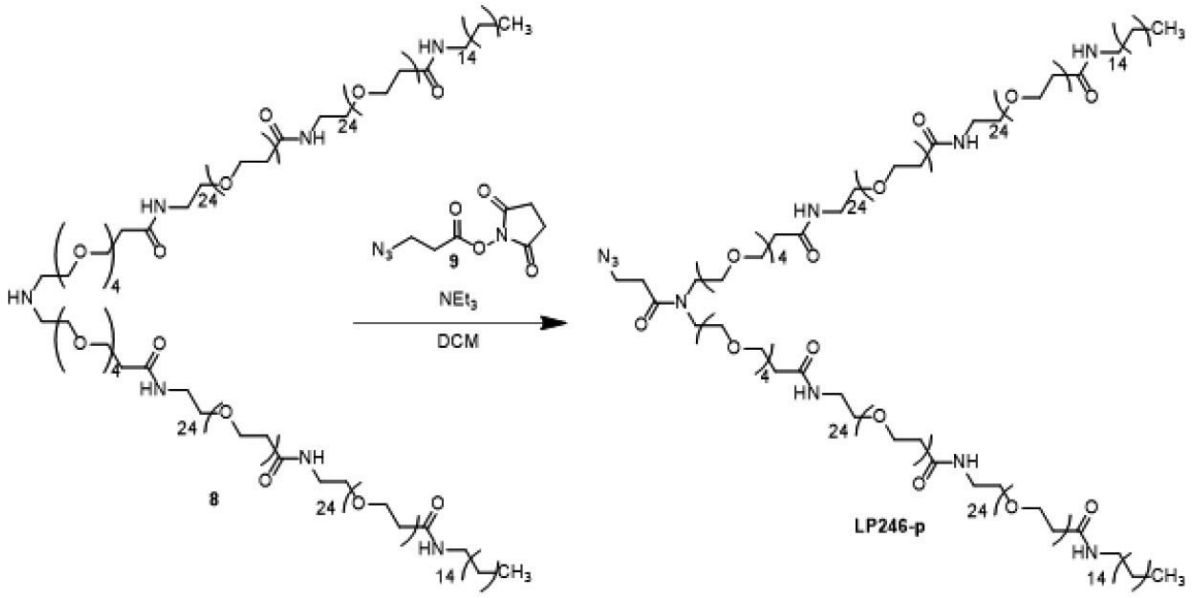
【化４６３】



【０７３７】

化合物７（１００ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かし、ＴＦＡ（１ｍＬ、８．６４ｍｍｏｌ）を添加した、この反応混合物を２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。この反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。層が分離し、有機相を飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、化合物８が淡黄色の固体として０．０９ｇ得られた（収率８６％）。化合物８をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【化４６４】



【０７３８】

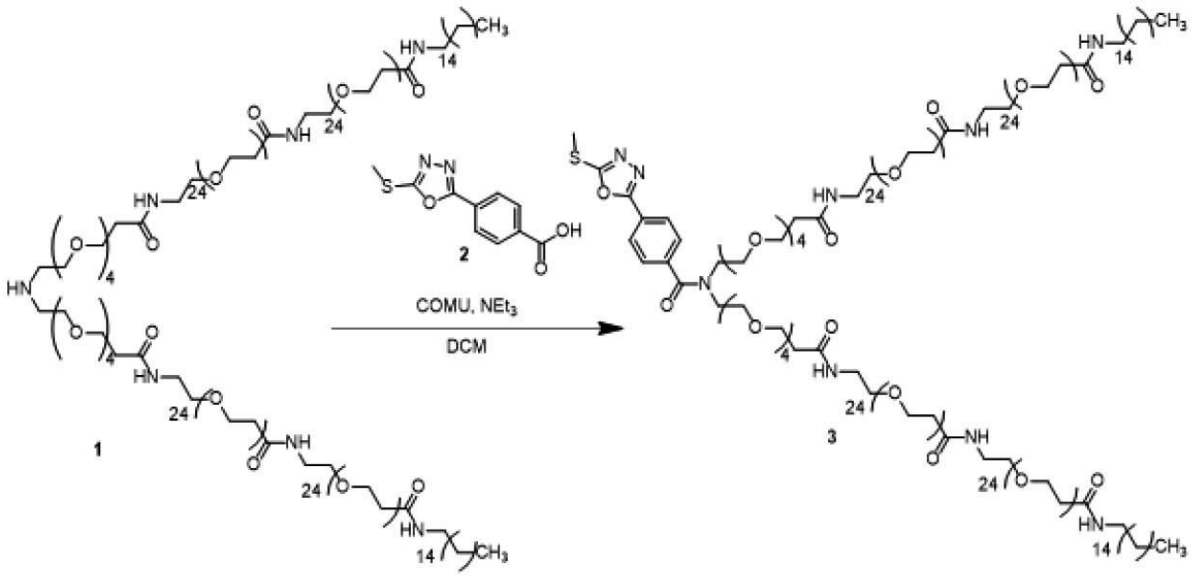
化合物８（０．０９０ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（２２．９μＬ、０．１６４ｍｍｏｌ）を添加し、それに続けて３－アジドプロピオン酸ＮＨＳ－エステル（化合物９、０．０１７４ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を４時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。この反応混合物を濃縮

し、精製のためシリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（４ｇのＲｅｄｉｓｅｐ　ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。ＬＰ２４６－ｐが１６％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出した。ＬＰ２４６－ｐの純粋な画分を１つにまとめると、灰白色の固体が０．０１９　ｇ得られた（収率２０．７％）。

【０７３９】

ＬＰ２４７－ｐの合成

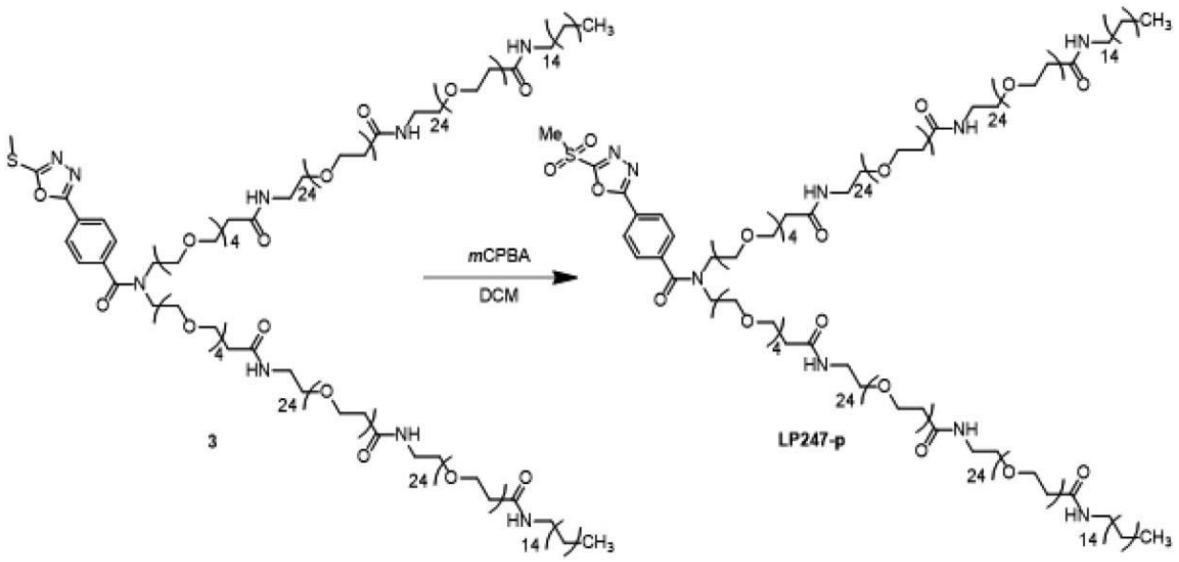
【化４６５】



【０７４０】

化合物２（１１．２ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かし、ＮＥｔ$_3$（１６．７μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。１０分後、化合物１（１３０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、ＬＰ２４６－ｐの合成からの化合物８）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶かした溶液を化合物２／ＣＯＭＵの溶液に添加した。得られた溶液を１時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによってチェックした。反応混合物を５ｍＬの水でクエンチし、５分間撹拌した。層が分離し、有機相を１ＭのＨＣｌ（ａｑ）（１×１５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）（３×２０ｍＬ）、飽和ＮａＣｌ（ａｑ）（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮すると、透明な液体が得られた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（４ｇのＲｅｄｉｓｅｐ　ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。化合物３が１２％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出した。化合物３の純粋な画分を１つにまとめると灰白色の固体が０．０８６ｇ得られた（収率６３．６％）。

【化４６６】



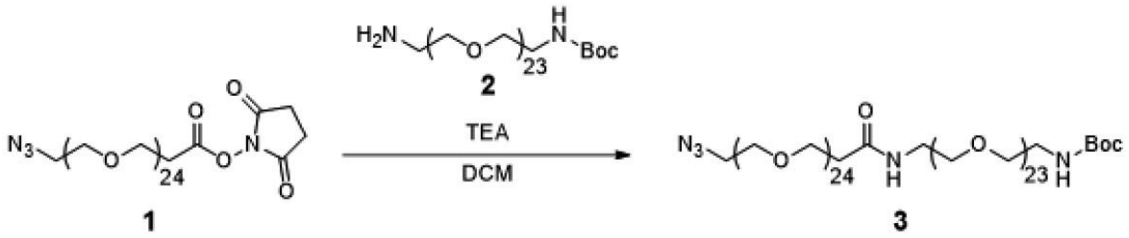
【０７４１】

化合物３（０．０８６ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶かし、ｍＣＰＢＡ（０．０１３１ｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（４ｇのＲｅｄｉｓｅｐ　ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）（０～２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ）によって精製した。ＬＰ２４７－ｐが１２％のＭｅＯＨを含むＤＣＭで溶出したＬＰ２４７－ｐの純粋な画分を１つにまとめると、灰白色の固体として０．０４１ｍｇが得られた（収率４７．４％）。

【０７４２】

ＬＰ３３９－ｐの合成

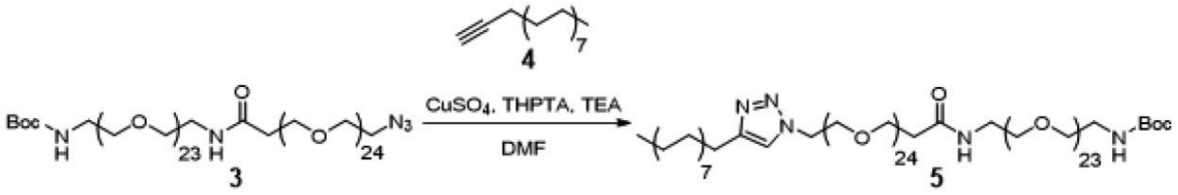
【化４６７】



【０７４３】

Ｂｏｃ－アミド－ＰＥＧ$_{23}$－アミン２（８．００ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶かし、トリエチルアミン（２．８５ｍＬ、２０．４５ｍｍｏｌ）を添加し、それに続けてアジド－ＰＥＧ$_{24}$－ＮＨＳエステル１（９．９５ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で撹拌した。２時間後、ＬＣ－ＭＳによって判断したとき出発材料は残っていなかった。この反応混合物を濃縮し、精製のためシリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（２％のＭｅＯＨ：９８％のＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ：８０％のＤＣＭへ）によって精製した。生成物を含有する画分を１つにまとめると、化合物３が白色の固体として１４．３グラム得られた（収率９０％）。

【化４６８】



【０７４４】

Ｎ－Ｂｏｃ－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－アジド３（１０．０ｇ、４．２９６ｍｍｏｌ）、１－オクタデシン４（１．１８３ｇ、４．７２６ｍｍｏｌ）、硫酸銅五水和物（０．２６８ｇ、１．０７４ｍｍｏｌ）、トリス（（１－ヒドロキシ－プロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾル－４－イル）メチル）アミン（ＴＨＰＴＡ）（０．６５３ｇ、１．５０４ｍｍｏｌ）、およびアスコルビン酸ナトリウム（１．８７２ｇ、９．４５１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５００ｍＬ）に溶かし、トリエチルアミン（０．２９０ｍＬ、２．１４８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を６０℃まで加熱した。２時間後、ＬＣ－ＭＳによって出発材料はまったく観察されなかった。この反応混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタンで希釈し、焼結漏斗で濾過した。濾液を濃縮し、精製のためシリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０％のＭｅＯＨ：１００％のＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ：８０％ＤＣＭへ）によって精製した。生成物が８％のＭｅＯＨ／９２％ＤＣＭで溶出した。純粋な画分をまとめると、化合物５が淡黄色の固体として９．５ｇ得られた（収率８６％）。

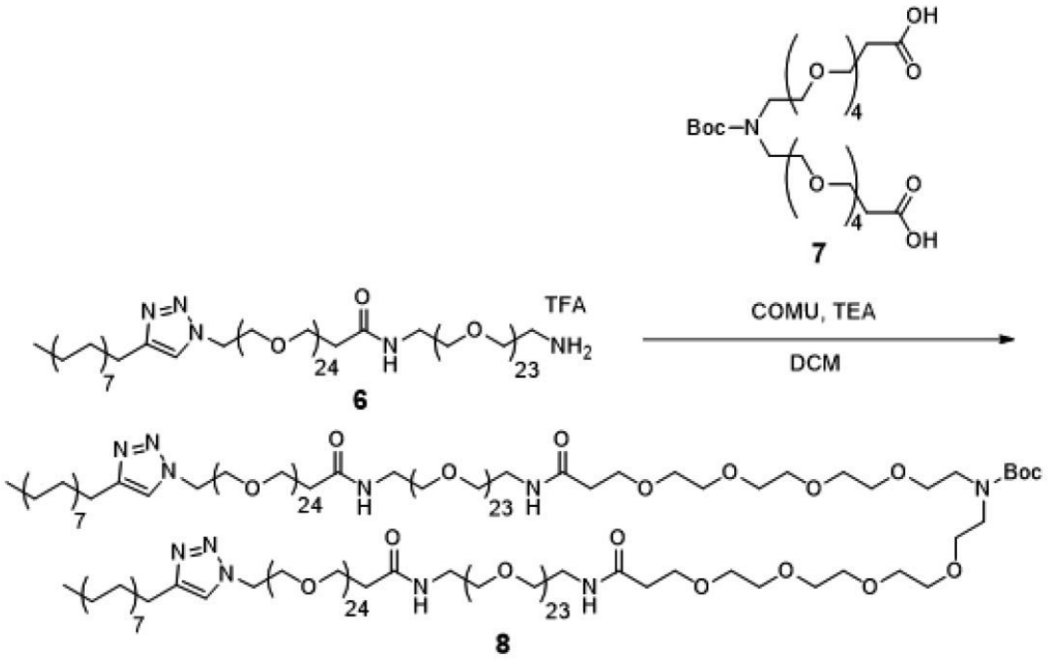
【化４６９】



【０７４５】

Ｎ－Ｂｏｃ－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－トリアゾール－Ｃ$_{16}$　５（０．３５８ｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶かし、トリフルオロ酢酸（０．９ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ＬＣ－ＭＳによって出発材料はまったく観察されなかった。この反応混合物を濃縮し、真空下で数時間乾燥させると、化合物６が淡黄色の固体として０．３２５ｍｇ得られた（収率９０．９％）。この生成物をさらに精製せずに次の反応で直接使用した。

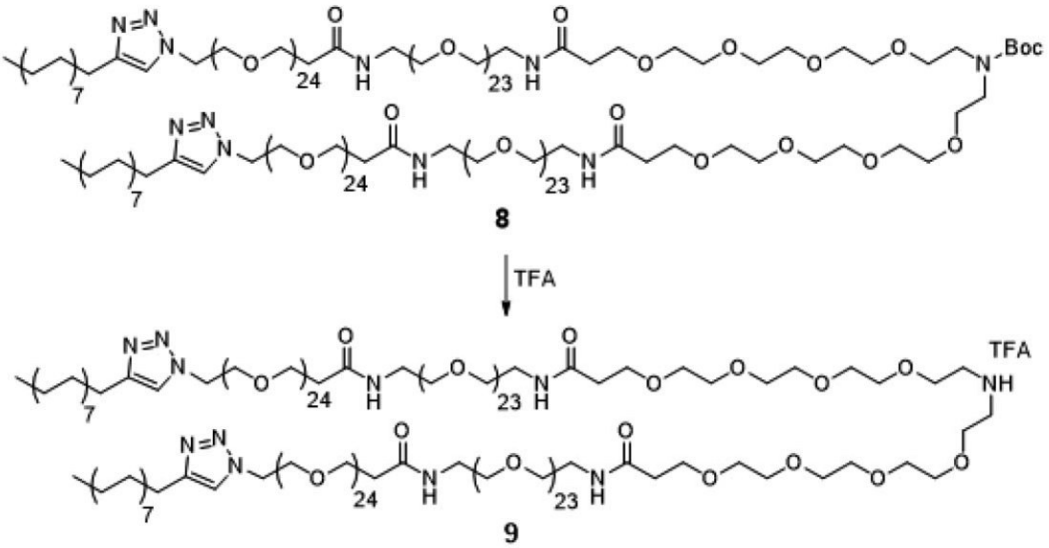
【化４７０】



【０７４６】

Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－ビス－ＰＥＧ$_4$－酸７（０．０３７２ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）とＣＯＭＵ（０．０５２ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かし、ＴＥＡ（０．３９５ｍＬ、２．８４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を１０分間撹拌した。別のバイアルの中で、アミノ－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－トリアゾール－Ｃ$_{16}$　６のＴＦＡ塩（０．３２５ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）とＴＥＡ（０．５ｍＬ、３．６０ｍｍｏｌ）に溶かした溶液を撹拌した。Ｎ－Ｂｏｃ－Ｎ－ビス－ＰＥＧ$_4$－酸７の溶液をアミノ－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－トリアゾール－Ｃ$_{16}$　６の溶液に添加した。この反応混合物を一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、精製のためシリカゲルカラムに直接ロードした。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（４％のＭｅＯＨ：９６％のＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ：８０％のＤＣＭへ）によって精製した。純粋な画分を１つにまとめると、化合物８が淡黄色の固体として８９ｍｇ得られた（収率２６．５％）。

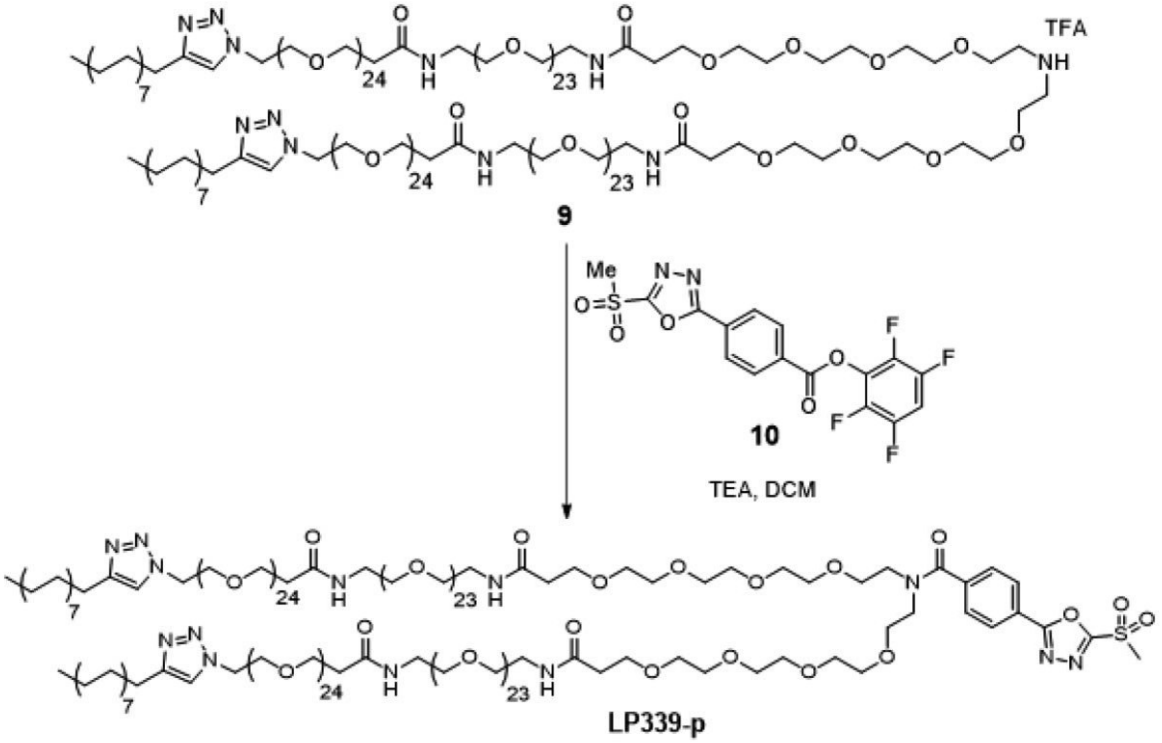
【化４７１】



【０７４７】

Ｎ－Ｂｏｃ－ビス－ＰＥＧ$_4$－アミド－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－トリアゾール－Ｃ$_{16}$　８（５．９ｇ、１．０６６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かし、ＴＦＡ（２０ｍＬ、２６２．３ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、ＬＣ－ＭＳによって出発材料はまったく観察されなかった。この反応混合物を濃縮すると、化合物９が濃い黄色の液体として得られた。化合物９をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【化４７２】



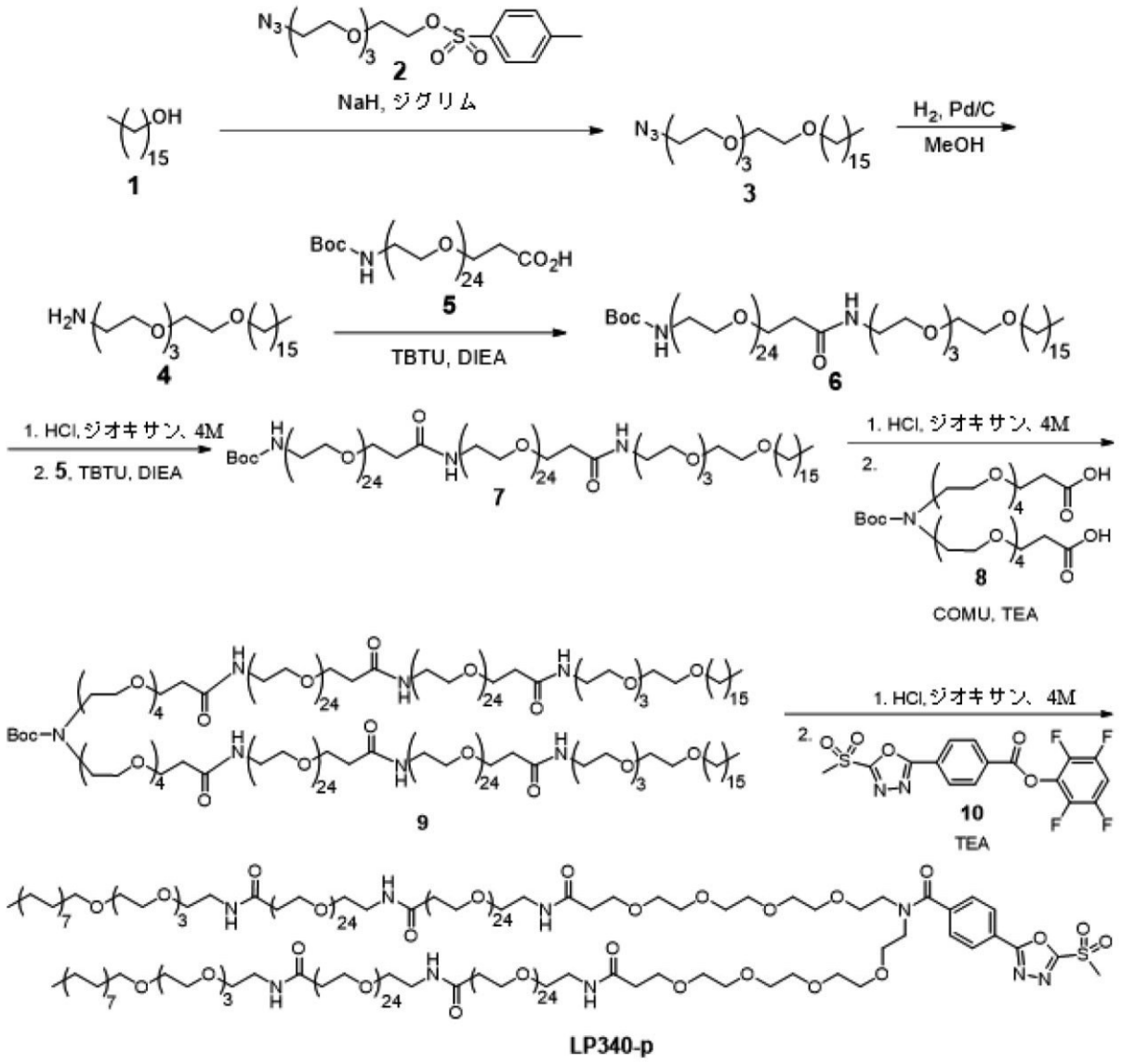
【０７４８】

アミノ－ビス－ＰＥＧ$_4$－アミド－ＰＥＧ$_{23}$－アミド－ＰＥＧ$_{24}$－トリアゾール－Ｃ$_{16}$　９のＴＦＡ塩（５．８９ｇ、１．０６６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）とＴＥＡ（１．５ｍＬ、１０．６６ｍｍｏｌ）に溶かし、ＴＦＰ－スルホン１０（１．３３ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を添加した。２２時間後、ＬＣ－ＭＳにより、９５％が生成物に変換されたことが示された。この反応混合物を濃縮し、トルエンの中に再懸濁させ、再び濃縮した後に精製した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（５％のＭｅＯＨ：９５％のＤＣＭから２０％のＭｅＯＨ：８０％のＤＣＭへ）によって精製した。生成物が８％のＭｅＯＨ：９２％のＤＣＭで溶出した。純粋な画分を１つにまとめると、ＬＰ３３９－ｐがベージュ色の固体として３．０００ｇ得られた（収率４９．５％）。

【０７４９】

ＬＰ３４０－ｐの合成

【化４７３】



【０７５０】

水素化ナトリウムの６０％分散液を含む鉱物油（１．９３ｇ、４８．２１ｍｍｏｌ）を乾いた１Ｌの丸底フラスコに装填し、ＭＴＢＥで洗浄し、無水ジオキサン（２００ｍＬ）に懸濁させた。ヘキサデカノール１（１１．２ｇ、４６，２ｍｍｏｌ）を無水状態で添加し、５０℃で１時間撹拌した。Ｐｅｇ３－トシレート２（１５ｇ、４０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を１７時間にわたって１０５℃に加熱した。この反応混合物を氷浴の中で冷やし、H_2O（１２５ｍＬ）を添加した。この混合物をＭＴＢＥで抽出し、有機相をH_2O、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。化合物３をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で、２２０ｇのSiO_2カラム、溶離液（溶媒Ａ－ヘキサン、溶媒Ｂ－ＥｔＯＡｃ；Ｂ＝０～３０％、５０分間）を用いて精製した。収量、１１．１ｇ、６４％。計算値ＭＷ　４４３．６７　観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：４４４．６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、４６１．５［Ｍ＋NH_4］$^+$、４６６．５４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７５１】

アジド３（１１．１ｇ、２５ｍｍｏｌ）をＰｄ／Ｃ、１０％（１ｇ）とともにＭｅＯＨ（７０ｍＬ）の中で水素雰囲気下にて１気圧で１７時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させた。化合物４をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で、８０ｇ　SiO_2カラム、溶離液（溶媒Ａ－ＤＣＭ、溶媒Ｂ－２０％のＭｅＯＨを含むＤＣ

Ｍ；Ｂ＝０～５０％、５０分間）を用いて精製した。収量４．６６ｇ。計算値：ＭＷ　４１７．７。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５２】

ＴＢＴＵ（４．８ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）を、アミン４（５．９４ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－（Ｐｅｇ　２４）－酸５（１６．９５ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（７．１ｍＬ、４０．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に懸濁させた懸濁液に添加した。この反応混合物を３時間撹拌し、濃縮し、残ったＤＭＦを、トルエンとともに３回蒸発させることによって除去した。粗化合物６をＣＨＣｌ$_{3}$（５００ｍＬ）に溶かし、１％のＨＣｌ、ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$，上で乾燥させ、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。計算値：ＭＷ　１６４６．１４。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１６４６．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、１６６４．９９［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{+}$。

【０７５３】

化合物６（１０．１４ｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を４ＭのＨＣｌジオキサン溶液（４５ｍＬ）の中で５０分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物を、トルエンとともに２回蒸発させることによって乾燥させた。得られた脱保護Ｐｅｇ－アミン塩酸塩をＤＭＦ（６０ｍｌ）に溶かした後、ＤＩＥＡ（４．２９ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）と酸５（７．６７４ｇ、６．１５７ｍｍｏｌ）を添加し、それに続けてＴＢＴＵ（２．１７５ｇ、６．７７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を４時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物を、トルエンとともに３回蒸発させることによって乾燥させた。生成物である化合物７をＣＨＣｌ$_{3}$（５００ｍＬ）に溶かし、１％のＨＣｌ、ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。化合物７をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。計算値：ＭＷ　２７７４．４９。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１４０５．２４［Ｍ＋２ＮＨ$_{4}$］$^{2+}$、１３９７．２０［Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ］$^{2+}$、１３８８．６７［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【０７５４】

化合物７（１５．２２ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を４ＭのＨＣｌジオキサン溶液（５５ｍＬ）の中で５０分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物を、トルエンとともに２回蒸発させることによって乾燥させた。得られた脱保護Ｐｅｇ－アミン塩酸塩をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かした。Ｂｏｃ－アミノ－ビス（Ｐｅｇ４－酸）８（１．６８ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）の中でＴＥＡ（２．２ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）およびＣＯＭＵ（２．４７ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）とともに３分間撹拌した後、脱保護Ｐｅｇ－アミン塩酸塩の溶液に添加した。この反応混合物を３時間撹拌し、溶媒を除去した。残留物をクロロホルム（３００ｍＬ）に溶かし、１％のＨＣｌ、ＮａＨＣＯ$_{3}$、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。化合物９をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で、ＳｉＯ$_{2}$カラム（２２０ｇ）、溶離液（溶媒Ａ－ＤＣＭ、溶媒Ｂ－２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ；Ｂ＝０～１００％、５０分間）を用いて精製した。収量９．７５ｇ、（６０％）。計算値：ＭＷ　５９２６．４２。観測値：ＭＳ（ＥＳ，ｐｏｓ）：１４８３．２６［Ｍ＋３Ｈ＋ＮＨ$_{4}$］$^{4+}$、１４５８．５３．７４［Ｍ＋４Ｈ］$^{4+}$、１１８６．９１［Ｍ＋５Ｈ］$^{+5}$。

【０７５５】

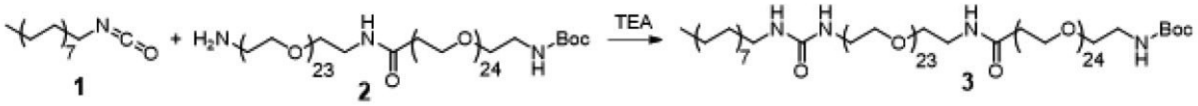
化合物９（９．７５ｇ、１．６４４ｍｍｏｌ）を４ＭのＨＣｌジオキサン溶液（６０ｍＬ）の中で５０分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物を、トルエンとともに２回蒸発させることによって乾燥させた。得られたアミン塩酸塩をＴＨＦ（１５０ｍＬ）に溶かし、ＴＥＡ（１．３８ｍＬ、９．８６ｍｍｏｌ）を添加し、それに続けてスルホン－ＴＦＰエステル１０（１．７１１ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１６時間撹拌し、溶媒を真空下で除去した。残留物をクロロホルム（３００ｍＬ）に溶かし、１％のＨＣｌ、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させた。ＬＰ３４０－ｐをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）で、ＳｉＯ$_{2}$カラム（１２０ｇ）、溶離液（溶媒Ａ－ＤＣＭ、溶媒Ｂ－２０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ；Ｂ＝０～１００％、６０分間）を用いて精製した。収量７．５８ｇ、（７５％）。計算値：ＭＷ　６０７７．５４。観測値：Ｍ

ＳＥＳ，ｐｏｓ）：１５３４．０３［Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ＋２ＮＨ$_4$］$^{4+}$、１２２７．４７［Ｍ＋２Ｈ＋Ｎａ＋２ＮＨ$_4$］$^{5+}$。

【０７５６】

ＬＰ３５７－ｐの合成

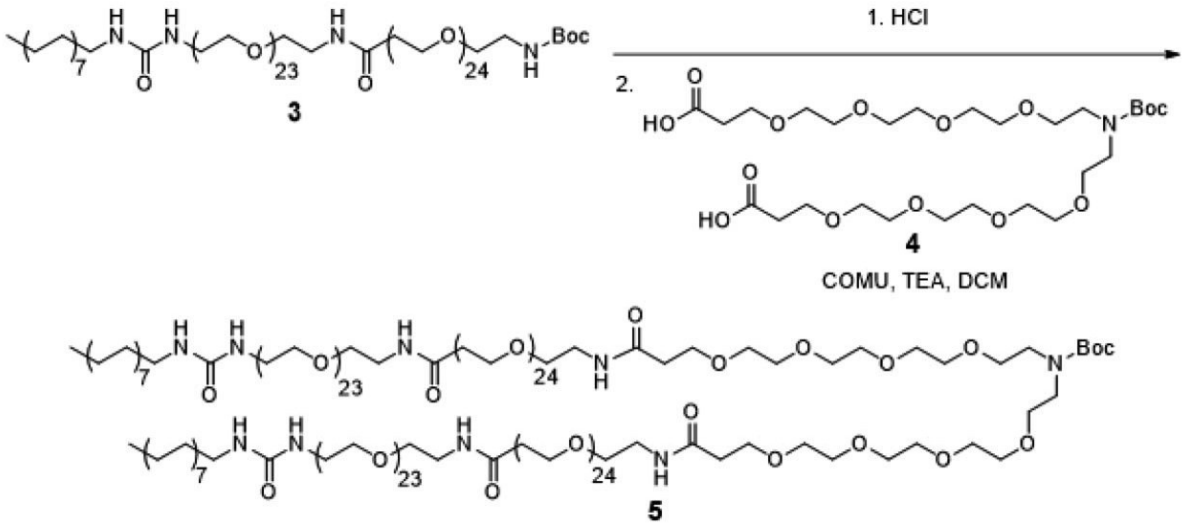
【化４７４】



【０７５７】

Ｂｏｃ－ＰＥＧ４７－ＮＨ２　２（１ｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１．０当量）を２０ｍＬのＤＣＭに溶かした。イソシアン酸ヘキサデシル１（１４０ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．２当量）とＴＥＡ（２．０当量）を添加し、この反応混合物を室温で１２時間撹拌した。ＤＣＭを除去し、化合物３　０．９６７ｇ（８６．５％）を、移動相として０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いた２４ｇのカラム精製によって精製した。

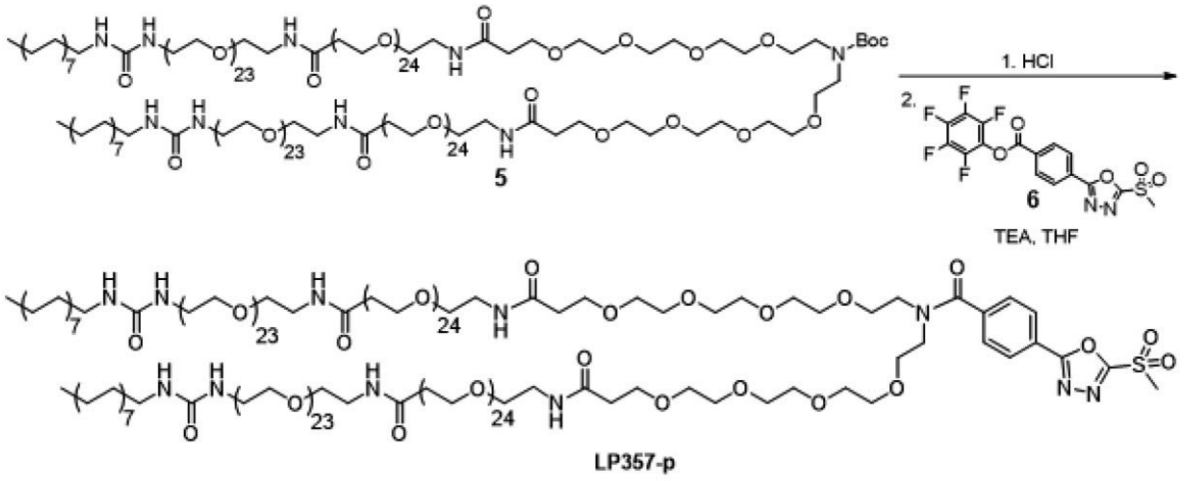
【化４７５】



【０７５８】

化合物３（０．９６７ｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）を１５ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンに溶かし、室温で１時間撹拌した。ＨＣｌ／ジオキサンを除去し、得られた脱保護アミンをＤＣＭに溶かした。化合物４（１１０ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（１６９ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１０．０ｅｑｖ．）を添加し、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。化合物５（０．８ｇ、収率８０．９％）を２４ｇのカラムにより、移動相として０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いて精製した。

【化４７６】



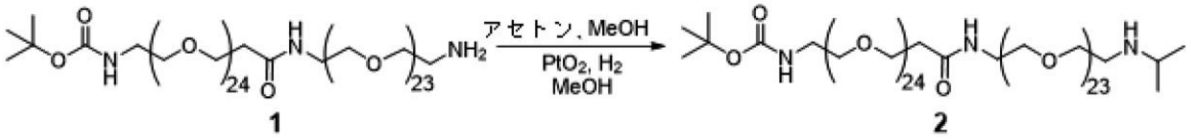
【０７５９】

化合物５（０．９５ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）を１５ｍＬの４ＮのＨＣｌ／ジオキサンに溶かし、室温で１時間撹拌した。ＨＣｌ／ジオキサンを真空下で除去した。得られた脱保護アミンをＴＨＦに溶かした後、化合物６（０．１５ｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（１０．０ｅｑｖ．）を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。ＬＰ３５７－ｐ（０．６ｇ、６１％）を２４ｇのカラムにより、移動相として０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いて精製した。

【０７６０】

ＬＰ３５８－ｐの合成

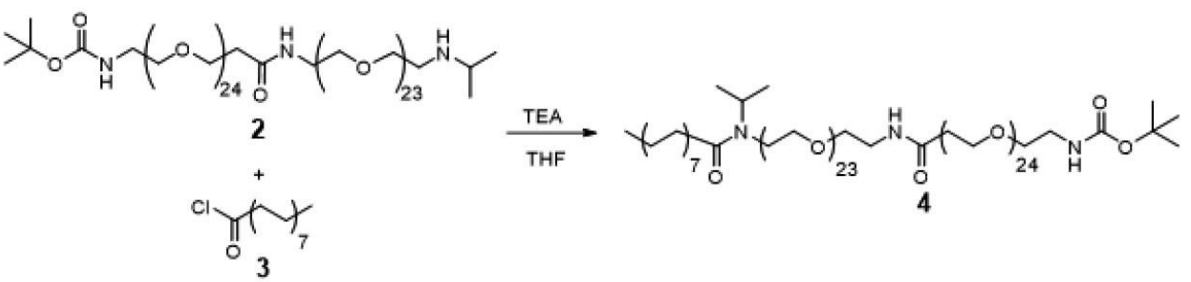
【化４７７】



【０７６１】

PtO_2（０．３９８６ｇ）を、化合物１（４．００ｇ）を無水ＭｅＯＨとアセトンに溶かした溶液に添加した。この反応混合物を水素雰囲気下で２日間撹拌した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）とシリカを用いて白金触媒を濾過して除去した。次いで溶液を真空下で濃縮すると化合物２が得られ、それを精製せずに次の工程で直接使用した。収量：３．９９ｇ。

【化４７８】

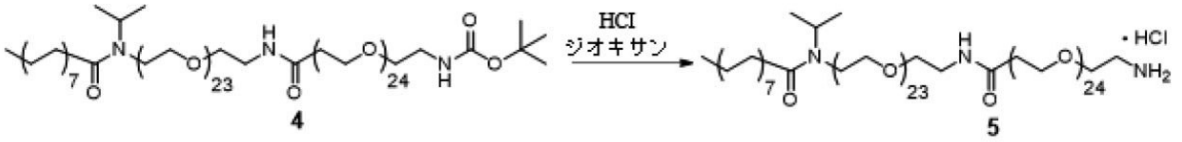


【０７６２】

化合物２（４．０７ｇ）を、化合物３（０．５３ｇ）とＴＥＡ（０．５３ｇ）をＴＨＦに溶かした溶液に添加した。２の完全な変換がＬＣ－ＭＳおよび／またはＴＬＣによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応混合物をＭｅＯＨでクエンチした

。粗生成物をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）系でａＤＣＭ液体－ロード（８０ｇのカラム、ＤＣＭ（Ａ）から２０％のＭｅＯＨ（Ｂ）への溶媒系、勾配：６０分間で５％Ｂから１００％Ｂへ）により精製した。化合物４が２５％Ｂで溶出した。収量：２．９２ｇ。

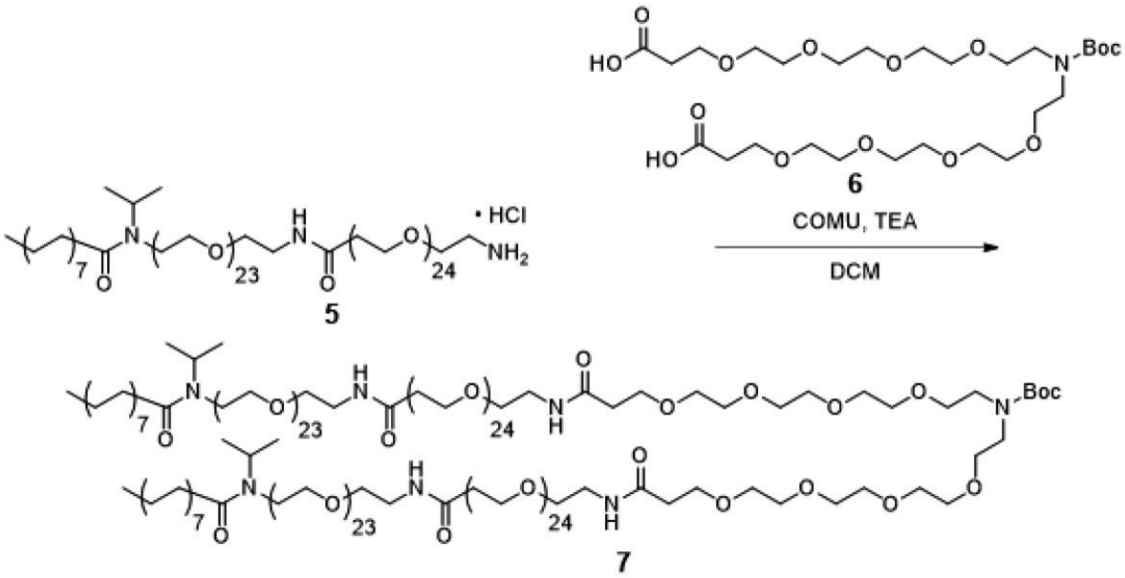
【化４７９】



【０７６３】

化合物４（２．９２ｇ）を、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（４Ｍ）（２４．９ｍＬ）に室温で溶かした。化合物４の完全な変換がＬＣＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮すると、化合物５が白色の粉末として得られた。化合物５をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

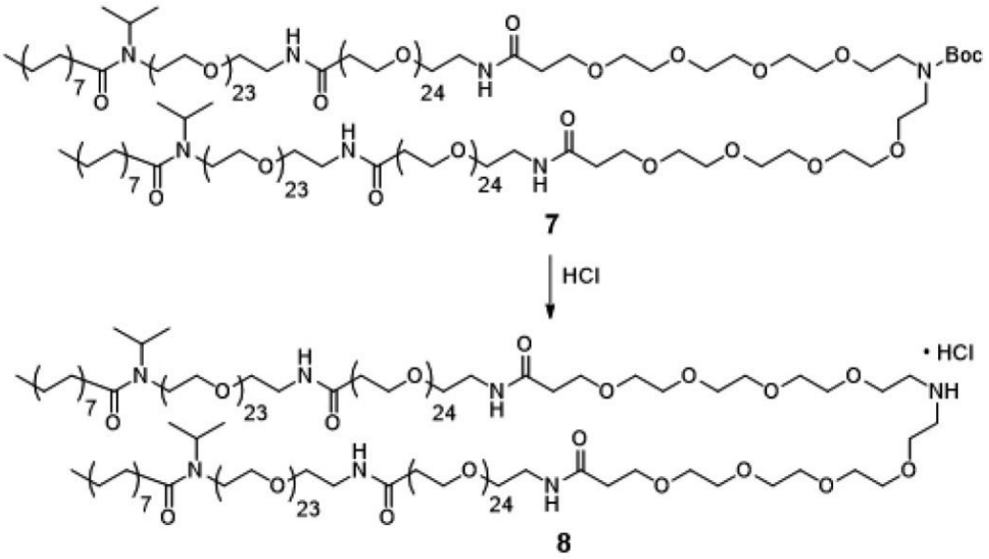
【化４８０】



【０７６４】

化合物６（０．３２ｇ）、化合物５（２．８１ｇ）、ＣＯＭＵ（１．０７ｇ）、およびＴＥＡ（２．０８ｍＬ）をＤＣＭの中で室温にて一晩撹拌した。ｐＨをモニタしてＨＣｌが中和されたこととこの反応混合物が塩基性のままであることを確認した。この反応混合物を１ＮのＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、およびブラインで洗浄し、ＤＣＭを真空下で除去した。化合物７を８０ｇのカラム（溶媒系：ＤＣＭ（Ａ）と２０％のＭｅＯＨ（Ｂ）、勾配：５％Ｂで５分間、６０分間で５％Ｂから１００％Ｂへ）によって精製した。化合物７が４５％Ｂで溶出した。収量２．２６ｇ。

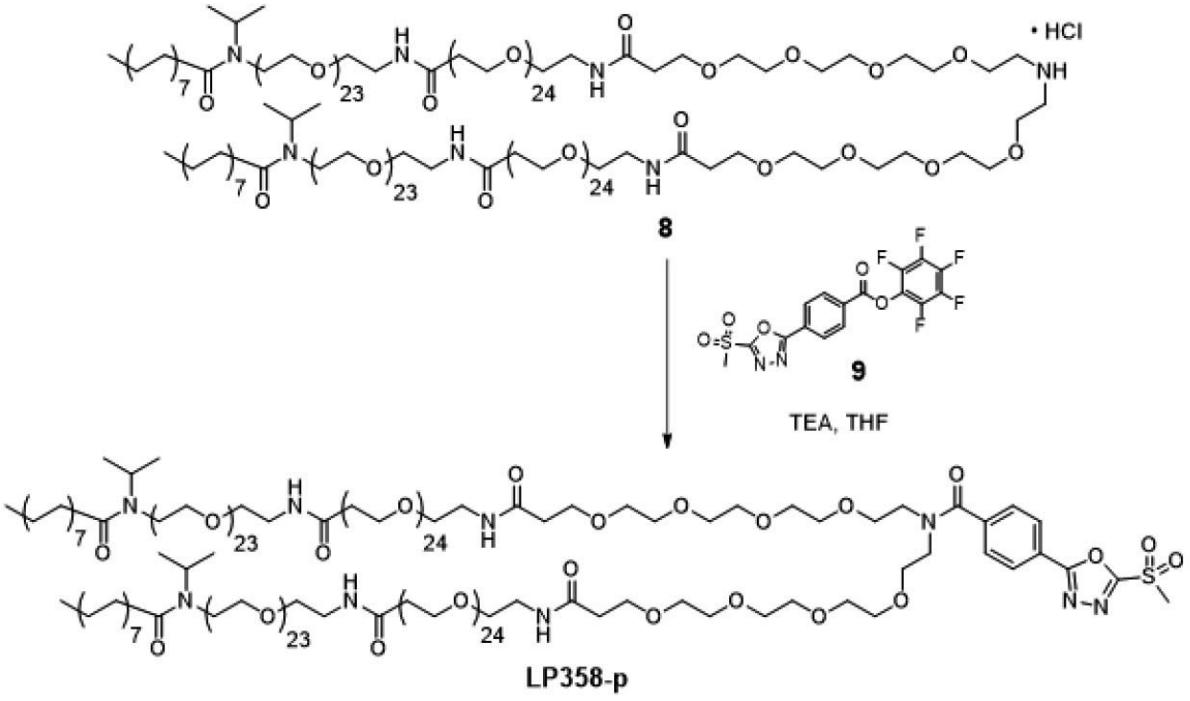
【化４８１】



【０７６５】

化合物７（２．２６ｇ）を、ＨＣｌをジオキサンに溶かした溶液（４Ｍ）（２５．５ｍＬ）に室温で溶かした。化合物７の完全な変換がＬＣＭＳによって観察されるまで、この反応混合物を撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮すると、化合物８が白色の粉末として得られた。化合物８をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【化４８２】



【０７６６】

化合物８（２．２２ｇ）とＴＥＡ（１．４２ｍＬ）を５０ｍＬの無水ＴＨＦに溶かし、化合物９（０．３５ｇ）を添加した。この反応混合物を１２時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、粗ＬＰ３５８－ｐを２つの部分（１２グラムのカラムと２４グラムのカラム）においてシリカにより、２つの溶媒系（ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの後にＭｅＯＨ／ＤＣＭ。第１の勾配（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）：０％Ｂを３分間、１０分間で０％Ｂから１００％Ｂへ。第２の勾配（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）：５％Ｂを５分間、１５％Ｂを５分間、２０分

間で１５％Ｂから１００％Ｂへ）を用いて精製した。生成物ＬＰ３５８－ｐが第２の勾配の間に３０％Ｂで溶出した。スルホン試薬（すなわち化合物９）が第１の勾配の間に回収された。収量１．９２ｇ。

【０７６７】

実施例５　ＲＮＡｉ剤へのリンカーとターゲティングリガンドの接合

【０７６８】

Ａ．活性化されたエステルリンカーの接合

【０７６９】

以下の手続きを使用して、上記の表２３に示されているＤＢＣＯ－ＮＨＳまたはＬ１～Ｌ１０の構造を持つ連結基を、アミンで機能化されたセンス鎖を持つＲＮＡｉ剤（上記の表２３に示されているＣ６－ＮＨ２、ＮＨ２－Ｃ６、または（ＮＨ２－Ｃ６）ｓ，など）に接合させた。凍結乾燥によって乾燥させたアニールされたＲＮＡｉ剤をＤＭＳＯと１０％の水（ｖ／ｖ％）に溶かして２５ｍｇ／ｍＬにした。次いで５０～１００当量のＴＥＡと３当量の活性化されたエステルリンカーをこの溶液に添加した。この溶液を放置して１～２時間反応させつつ、ＲＰ－ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ（商標）ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐ）上で、移動相Ａ　１００ｍＭのＨＦＩＰ、１４ｍＭのＴＥＡ；移動相Ｂ：アセトニトリル）によってモニタした。

【０７７０】

次いで１２ｍＬのアセトニトリルと０．４ｍＬのＰＢＳを添加することによって生成物を沈殿させ、固体を遠心分離してペレットにした。次いでこのペレットを０．４ｍＬの１×ＰＢＳと１２ｍＬのアセトニトリルの中に再び溶かした。得られたペレットを高真空で１時間乾燥させた。

【０７７１】

Ｂ．ＤＢＣＯリンカーへのターゲティングリガンドの接合

【０７７２】

以下の手続きを使用して、アジドで機能化されたターゲティングリガンドをＤＢＣＯで機能化されたリンカー（ＤＢＣＯ－ＮＨＳ、Ｌ１、またはＬ２など）に連結させた。この手続きはＬ１またはＬ２のためのリンカーのＤＢＣＯ部分を選択的に標的とするため、ターゲティングリガンドはプロパルギル基と反応しない。

【０７７３】

ＤＢＣＯ部分が共有結合したＲＮＡｉ剤を含む固体ＲＮＡｉペレットを５０／５０ＤＭＳＯ／水に溶かして５０ｍｇ／ｍＬにした。次いでＤＢＣＯ部分１つ当たり１．５当量のアジドリガンドを添加した。この反応混合物を３０～６０分間放置して反応を進行させた。この反応混合物をＲＰ－ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ（商標）ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐ）上で、移動相Ａ　１００ｍＭのＨＦＩＰ、１４ｍＭのＴＥＡ；移動相Ｂ：アセトニトリル）によってモニタした。１２ｍＬのアセトニトリル、０．４ｍＬのＰＢＳを添加することによって生成物を沈殿させ、固体を遠心分離してペレットにした。このペレットを０．４ｍＬの１×ＰＢＳの中に再び溶かした後、１２ｍＬのアセトニトリルを添加した。ペレットを高真空で乾燥させた。

【０７７４】

Ｃ．プロパルギルリンカーへのターゲティングリガンドの接合

【０７７５】

アニーリングの前または後のいずれかに、５′または３′三座アルキンで機能化されたセンス鎖をαｖβ６インテグリンリガンドに接合させる。以下の例は、アニールされた二本鎖へのαｖβ６インテグリンリガンドの接合を記述している：０．５Ｍのトリス（３－ヒドロキシプロピルトリアゾイルメチル）アミン（ＴＨＰＴＡ）、０．５Ｍの硫酸Ｃｕ（ＩＩ）五水和物（Ｃｕ（ＩＩ）ＳＯ$_4$・５Ｈ$_2$Ｏ）、および２Ｍのアスコルビン酸ナトリウム溶液という貯蔵溶液を脱イオン水の中で調製した。７５ｍｇ／ｍＬのαｖβ６インテグリンリガンドをＤＭＳＯの中に含む溶液を作った。トリ－アルキンで機能化された二本鎖（３ｍｇ、７５μＬ、脱イオン水の中に４０ｍｇ／ｍＬ、約１５，０００ｇ／ｍｏｌ）

を含有する１．５ｍＬの遠心分離チューブの中に、１ＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ８．５）バッファを２５μＬ添加する。撹拌した後、３５μＬのＤＭＳＯを添加し、この溶液を撹拌する。αｖβ６インテグリンリガンドをこの反応物（６当量／二本鎖、２当量／アルキン、約１５μＬ）に添加し、この溶液を撹拌する。ｐＨ紙を用いてｐＨをチェックしてｐＨが約８であることを確認した。別の１．５ｍＬの遠心分離チューブの中で、５０μＬの０．５ＭのＴＨＰＴＡを１０μＬの０．５ＭのＣｕ（ＩＩ）SO_4・$5H_2O$と混合し、撹拌し、室温で５分間インキュベートした。５分後、ＴＨＰＴＡ／Ｃｕ溶液（７．２μＬ、６当量　５：１　ＴＨＰＴＡ：Ｃｕ）を反応バイアルに添加し、撹拌した。その直後、２Ｍのアスコルビン酸塩（５μＬ、５０当量／二本鎖、１６．７／アルキン）を反応バイアルに添加し、撹拌した。反応が完了すると（典型的には０．５～１時間で完了）、反応混合物を非変性陰イオン交換クロマトグラフィによってただちに精製した。

【０７７６】

Ｄ．アミンで機能化されたセンス鎖へのターゲティングリガンドの接合

【０７７７】

以下の手続きを使用して、活性化されたエステルで機能化されたターゲティングリガンド（αｖβ６ペプチド１、ペプチド５、またはペプチド６など）を、アミンで機能化されたアミン含有ＲＮＡｉ剤（表２３に示されているＣ６－ＮＨ２、ＮＨ２－Ｃ６、または（ＮＨ２－Ｃ６）ｓなど）に接合させることができる。

【０７７８】

アニールされた凍結乾燥ＲＮＡｉ剤をＤＭＳＯと１０％の水（ｖ／ｖ％）に溶かして２５ｍｇ／ｍＬにした。次いで５０～１００当量のＴＥＡと３当量の活性化されたエステルターゲティングリガンドをこの混合物に添加した。この反応混合物を１～２時間撹拌しつつ、ＲＰ－ＨＰＬＣ－ＭＳ（移動相Ａ：１００ｍＭのＨＦＩＰ、１４ｍＭのＴＥＡ；移動相Ｂ：アセトニトリル；カラム：Ｗａｔｅｒｓ（商標）ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８）によってモニタした。反応混合物が完了した後、１２ｍＬのアセトニトリルを添加し、それに続けて０．４ｍＬのＰＢＳを添加した後、この混合物を遠心分離した。固体ペレットを回収し、０．４ｍＬの１×ＰＢＳの中に溶かした後、１２ｍＬのアセトニトリルを添加した。得られたペレットを回収し、真空下で１時間乾燥させた。

【０７７９】

実施例６　ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の接合

【０７８０】

１つ以上のターゲティングリガンドのアニーリングの前または後のいずれかと、接合の前または後のいずれかに、１つ以上のＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を本明細書に開示されているＲＮＡｉ剤に連結させることができる。以下に、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を、本明細書に記載の実施例に示されているコンストラクトに連結させるのに使用する一般的な接合方法を記述する。

【０７８１】

Ａ．マレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータの接合

【０７８２】

以下に記述する一般的な方法を使用し、ジスルフィドのジチオトレイトール還元に続けてそれぞれのマレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体のチオール－マイケル付加を実施することによってマレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をＲＮＡｉ剤の（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）または（６－ＳＳ－６）で機能化されたセンス鎖に連結させる：バイアルの中で、機能化されたセンス鎖を滅菌水に溶かして５０ｍｇ／ｍＬにした。次いで０．１ＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ８．５）バッファとジチオトレイトールのそれぞれを２０当量添加した。この混合物を放置して１時間反応させると複合体がアセトニトリルとＰＢＳの中に沈殿したため、固体を遠心分離してペレットにした。

【０７８３】

ペレットをＤＭＳＯ／水の７０／３０混合物の中に取り込み、３０ｍｇ／ｍＬの固体濃度にした。次いでマレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を１．５当量で添加した

。この混合物を放置して３０分間反応させた。生成物をＡＥＸ－ＨＰＬＣ（移動相Ａ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５０％アセトニトリル；移動相Ｂ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５００ｍＭのＮａＢｒ、５０％アセトニトリル；固相ＴＳＫｇｅｌ（登録商標）－３０；１．５ｃｍ×１０ｃｍ）で精製した。溶媒をロータリー・エバポレータによって除去し、３Ｋスピンカラムで２×１０ｍＬを減菌水で交換することを使用して脱塩した。凍結乾燥を使用して固体生成物を乾燥させ、あとで使用するため保管した。

【０７８４】

Ｂ．スルホン含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の接合

【０７８５】

バイアルの中で、機能化されたセンス鎖を減菌水に溶かして５０ｍｇ／ｍＬにした。次いで０．１ＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ８．５）バッファとジチオトレイトールのそれぞれを２０当量添加する。この混合物を放置して１時間反応させると複合体がアセトニトリルとＰＢＳの中に沈殿したため、固体を遠心分離してペレットにした。

【０７８６】

ペレットをＤＭＳＯ／水の７０／３０混合物の中に取り込み、３０ｍｇ／ｍＬの固体濃度にした。次いでスルホン含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体を１．５当量で添加した。バイアルをN_2でパージした後、撹拌しながら４０℃に加熱した。この混合物を放置して１時間反応させた。生成物をＡＥＸ－ＨＰＬＣ（移動相Ａ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５０％アセトニトリル；移動相Ｂ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５００ｍＭのＮａＢｒ、５０％アセトニトリル；固相ＴＳＫｇｅｌ（登録商標）－３０；１．５ｃｍ×１０ｃｍ）で精製した。溶媒をロータリー・エバポレータによって除去し、３Ｋスピンカラムで２×１０ｍＬを減菌水で交換することを使用して脱塩した。凍結乾燥を使用して固体生成物を乾燥させ、あとで使用するため保管した。

【０７８７】

Ｃ．アジド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の接合

【０７８８】

Ｃｕ（Ｉ）をロードされた１モル当量のＴＧ－ＴＢＴＡ樹脂を計量してガラス製バイアルに入れた。このバイアルをN_2で１５分間パージした。次いで機能化されたセンス鎖を別のバイアルの中で減菌水に溶かして１００ｍｇ／ｍＬの濃度にした。次いで２当量のアジド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体（ＤＭＦの中に５０ｍｇ／ｍＬ）をバイアルに添加する。次いで最終反応条件が、３３ｍＭのＴＥＡ、６０％ＤＭＦ、および２０ｍｇ／ｍＬの接合された生成物になるまで、ＴＥＡ、ＤＭＦ、および水を添加する。次いでこの溶液を注射器によって樹脂を含むバイアルに移した。N_2パージを除去し、バイアルに封をして４０℃の撹拌プレートに移動させた。この混合物を放置して１６時間反応させた。０．４５μｍのフィルタを用いて樹脂を濾過して除去した。

【０７８９】

ＡＥＸ精製（移動相Ａ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５０％アセトニトリル；移動相Ｂ：２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５００ｍＭのＮａＢｒ、５０％アセトニトリル固相ＴＳＫｇｅｌ（登録商標）－３０；１．５ｃｍ×１０ｃｍ）を使用して生成物を精製した。ロータリー・エバポレータを用いてアセトニトリルを除去し、３Ｋスピンカラムで２×１０ｍＬを減菌水で交換することを使用して脱塩した。凍結乾燥を使用して固体生成物を乾燥させ、あとで使用するため保管した。

【０７９０】

Ｄ．アルキン含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の接合

【０７９１】

以下に記述する一般的な方法を使用し、ジスルフィドのジチオトレイトール還元に続けてアルキン含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体の付加を実施することにより、活性化されたアルキン含有脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をＲＮＡｉ剤の（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）

または（６－ＳＳ－６）で機能化されたセンス鎖に連結させる：バイアルの中で、（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）または（６－ＳＳ－６）で機能化されたセンス鎖を含む１０ｍｇのｓｉＲＮＡを減菌水に溶かして５０ｍｇ／ｍＬにした。次いで０．１ＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ８．５）バッファとジチオトレイトール（減菌水の中に１Ｍ）のそれぞれを２０当量添加した。この混合物を放置して１時間反応させた後、Ｗａｔｅｒｓ（商標）ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ４カラムで、移動相Ａ（１００ｍＭのＨＦＩＰ、１４ｍＭ、およびＴＥＡ）と移動相Ｂ（アセトニトリル）を以下の式（ただし％Ｂは移動相Ｂの量を示し、残りは移動相Ａである）に従って用いて精製した。

【表２６】

時間	%B
0	3
8	70
10	90
11	90
11.1	3
13	3

【０７９２】

１２ｍＬのアセトニトリルと０．４ｍＬの１×ＰＢＳを添加することにより生成物が一度沈殿したため、得られた固体を遠心分離してペレットにした。このペレットを０．４ｍＬの１×ＰＢＳと１２ｍＬのアセトニトリルに再び溶かした。ペレットを高真空で１時間乾燥させた。

【０７９３】

ペレットをバイアルの中のＤＭＳＯ／水の７０／３０混合物に３０ｍｇ／ｍＬの固体濃度で取り込んだ。次いでアルキン含有脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体をｓｉＲＮＡに対して２当量で添加した。次いで１０当量のＴＥＡを添加した。Ｎ２を用いてバイアルをパージし、反応混合物を撹拌しながら４０℃に加熱した。この混合物を放置して１時間反応させた。生成物を、ＴＳＫｇｅｌ（登録商標）－３０充填カラム（Ｔｏｓｏｈ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、１．５ｃｍ×１０ｃｍを用いた陰イオン交換ＨＰＬＣを使用し、移動相Ａ（２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５０％アセトニトリル）と移動相Ｂ（２５ｍＭのトリスｐＨ＝７．２、１ｍＭのＥＤＴＡ、５００ｍＭのＮａＢｒ、５０％アセトニトリル）を以下の式（ただし％Ｂは移動相Ｂの量を示し、残りは移動相Ａである）に従って用いて精製した。

【表２７】

時間	%B
4	10
7	80
10.5	80
11	10
14	10

【０７９４】

生成物を含有する画分を回収し、ロータリー・エバポレータを用いてアセトニトリルを除去した。３Ｋスピンカラムで２×１０ｍＬを減菌水で交換することを使用して生成物を脱塩した。凍結乾燥を使用して生成物を乾燥させ、あとで使用するため保管した。

【０７９５】

実施例７　ＲＮＡｉの生体内投与がカニクイザルにおいてＭＳＴＮを標的とするトリガーとなる

【０７９６】

以下の実施例は、本発明の送達ビヒクルの有用性を示す。以下の実施例は、ミオスタチンを阻害するためのＲＮＡｉ剤を含む送達ビヒクルを含むが、この送達ビヒクルは、骨格筋細胞の中に存在する興味ある他の遺伝子をノックダウンするのに使用できると考えられる。

【０７９７】

本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。この実施例と以下の実施例で用いられるＲＮＡｉ剤は、下記の表２５に示されている構造を持つ。

【０７９８】

【表２８】

表２５：以下の実施例で使用した二本鎖。

二本鎖の名称	構造（5'→3'）	配列番号
AD06568	AS: usGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfaCfsc	1
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)(C6-SS-C6)dT	2
AD06570	AS: usCfsasUfcUfuCfcAfaAfgAfgCfcAfuCfsg	3
	SS: (NH2-C6)s(invAb)scgauggcuCfUfUfuggaagaugas(invAb)(C6-SS-C6)dT	4
AD06326	AS: usGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfgCfsc	5
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggccaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)(C6-SS-C6)dT	6

【０７９９】

ただし上記の表２５において、ａ、ｃ、ｇ、ｉ、およびｕは、２′－Ｏ－メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、イノシン、およびウリジンをそれぞれ表わし；Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、およびＵｆは、２′－フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、およびウリジンをそれぞれ表わし；ｓはホスホロチオエート結合を表わし；（ｉｎｖＡｂ）は反転脱塩基デオキシリボース残基を表わし（表２３参照）；ｄＴは２′－デオキシチミジン－３′－ホスフェートを表わす；（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）表２３参照；（ＮＨ２－Ｃ６）ｓ表２３参照。

【０８００】

研究の１日目、カニクイザル（マカカ・ファスキクラリス）霊長類（本明細書では「ｃｙｎｏｓ」と呼ぶ）に、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む１０ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した：

【０８０１】

【表２９】

表２６：実施例７のｃｙｎｏに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	等張生理食塩水	1日目に1回注射
2	αvβ6ペプチド1-Mstn(AD6568)-PEG40K（2×2-アーム）	1日目に1回注射
3	αvβ6ペプチド1-Mstn(AD6570)-PEG40K（2×2-アーム）	1日目に1回注射

【０８０２】

標的であるＭＳＴＮ遺伝子に向かうヌクレオチド配列を持つとともに、小分子ターゲティングリガンドであるαｖβ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（NH_2-C_6）ｓを含む実施例７のＲＮＡｉ剤を合成した。このミオスタチンＲＮＡｉ剤はさらに、ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、センス鎖の３’末端にジスルフィド官能基（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）を含んでいた。上記の表２６に具体的に示されているように、さまざまなＰＫ／ＰＤモジュレータをセンス鎖の３’末端に連結させた。

【０８０３】

各群（ｎ＝３）の三（３）匹のｃｙｎｏに投与した。血清サンプルを－１４、－７、および１日目（投与前）に採取した。次いで表２６に示されている各群に従ってサルに投与した。その後、血清を８、１５、２２、および２９日目に回収した。ＥＬＩＳＡアッセイを血清サンプルで実施して血清中のｃｙｎｏミオスタチンの量を求めた。血清サンプル中の平均ミオスタチンが下記の表２７に示されている。

【０８０４】

【表３０】

表２７：実施例７の血清中の平均ｃｙｎｏミオスタチンタンパク質（１日目に規格化）

。

	8日目		15日目		22日目		29日目	
群ID	平均ミオスタチン	標準偏差（±）	平均ミオスタチン	標準偏差（±）	平均ミオスタチン	標準偏差（±）	平均ミオスタチン	標準偏差（±）
群1、動物1	1.038	0.005	0.914	0.009	1.090	0.019	0.845	0.002
群1、動物2	0.908	0.005	0.795	0.042	0.828	0.006	0.862	0.002
群1、動物3	0.936	0.018	0.866	0.060	0.739	0.025	0.813	0.012
群2、動物1	0.701	0.014	0.720	0.051	0.785	0.005	0.738	0.010
群2、動物2	0.859	0.024	0.966	0.054	0.830	0.037	0.865	0.017
群2、動物3	0.684	0.020	0.709	0.041	0.805	0.005	0.756	0.022
群3、動物1	0.770	0.005	0.800	0.043	0.748	0.006	0.685	0.031
群3、動物2	0.745	0.021	0.675	0.038	0.649	0.002	0.723	0.010
群3、動物3	0.927	0.007	0.813	0.029	0.824	0.012	0.814	0.008

【０８０５】

実施例８　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８０６】

本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。研究の１、８、１５、４３日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む３ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した：

【０８０７】

【表３１】

表２８：実施例８のマウスに関する投与群

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	等張生理食塩水（IV）	1、8、15、および43日目に注射
2	ペプチド1-AD06326-PEG40K（4-アーム）（IV）	1、8、15、および43日目に注射

【０８０８】

表２８に示されているようにして群１と２に静脈内投与した。標的であるＭＳＴＮ遺伝子に向かうヌクレオチド配列を持つとともに、αｖβ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（NH_2-C_6）ｓを含む実施例８のＲＮＡｉ剤を合成した。このミオスタチンＲＮＡｉ剤はさらに、センス鎖の３’末端に連結されたＰＥＧ　４０Ｋ（４－アーム）ＰＫ／ＰＤモジュレータを含んでいた。

【０８０９】
各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、２１、２９、３６、４３、５０、５７、および６４日目にマウスから採血し、血清を単離した。ＥＬＩＳＡアッセイを実施して各血清サンプル中のミオスタチンの相対量を求めた。血清サンプル中の平均ミオスタチンが図１の表Ａに示されている。
【０８１０】
実施例９　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる
【０８１１】
本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む３ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した：
【０８１２】
【表３２】

表２９：実施例９のマウスに関する投与群

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	ビヒクル対照	1日目に１回注射
2	Pep1-AD06326-PEG40K（4-アーム）	1日目に１回注射

【０８１３】
標的であるＭＳＴＮ遺伝子に向かうヌクレオチド配列を持つとともに、αｖＢ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（NH_2-C_6）ｓを含む実施例９のＲＮＡｉ剤を合成した。このミオスタチンＲＮＡｉ剤はさらに、実施例６に記載されている方法を使用してセンス鎖の３’末端に連結されたＰＥＧ４０Ｋ（４－アーム）ＰＫ／ＰＤモジュレータを含んでいた。
【０８１４】
各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。８、１５、および２２日目にマウスから採血し、次いで血清を回収した。血清サンプルでＥＬＩＳＡアッセイを実施して血清中のマウスミオスタチンの量を求めた。血清サンプルの中の平均ミオスタチンが下記の表３０に示されている。
【０８１５】
【表３３】

表３０：実施例９の群に関する血清中の平均相対的ＭＳＴＮ

群	説明	8日目		15日目		22日目	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1	ビヒクル対照	1.133	0.083	1.292	0.068	1.213	0.093
2	Pep1-AD06326-PEG40K（4-アーム）	0.539	0.066	0.380	0.039	0.302	0.006

【０８１６】
実施例１０　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭＳＴＮを標的とするトリガーとなる
【０８１７】
本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。この実施例

と以下の実施例で使用したＲＮＡｉ剤は、下記の表３１に示されている構造を持つ。

【０８１８】

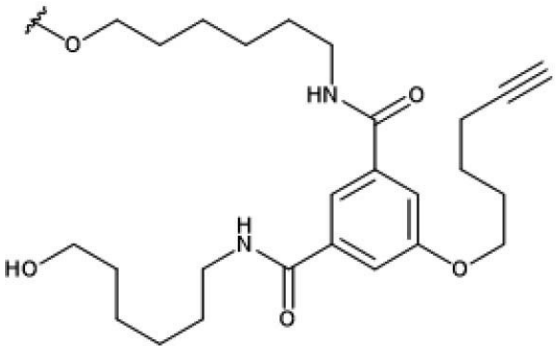
【表３４】

表３１：以下の実施例で使用した二本鎖

二本鎖の名称	構造（5'→3'）	配列番号
AD06569	AS: cPrpusGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfaCfsc	7
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)(C6-SS-C6)dT	8
AD07724	AS: cPrpusGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfaCfsc	9
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)uAlkdT	10
AD07909	AS: cPrpusGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfaCfsc	11
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)uAlk	12
AD07910	AS: cPrpusGfsusUfaCfagcaaGfaUfcAfuGfaCfsc	13
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacaAlks(invAb)	14
AD08257	AS: cPrpusGfuUfacagcaaGfaUfcsAfsusGfsasCfsc	15
	SS: (NH2-C6)s(invAb)sggucaugaUfCfUfugcuguaacas(invAb)(LA2)	16

ただし上の表３１において、ＡＳはアンチセンス鎖を表わし、ＳＳはセンス鎖を表わし；ａ、ｃ、ｇ、ｉ、およびｕは、２′－Ｏ－メチルアデノシン、シチジン、グアノシン、イノシン、およびウリジンをそれぞれ表わし；Ａｆ、Ｃｆ、Ｇｆ、およびＵｆは、２′－フルオロアデノシン、シチジン、グアノシン、およびウリジンをそれぞれ表わし；ｓはホスホロチオエート結合を表わし；（ｉｎｖＡｂ）は反転脱塩基デオキシリボース残基を表わし（表２３参照）；ｄＴは２′－デオキシチミジン－３′－ホスフェートを表わし；ｃＰｒｐはシクロプロピルホスホネートを表わし（表２３参照）；ａＡｌｋは２′－Ｏ－プロパルギルアデノシン－３′－ホスフェートを表わし（表２３参照）；ｃＡｌｋは２′－Ｏ－プロパルギルシチジン－３′－ホスフェートを表わし（表２３参照）；ｇＡｌｋは２′－Ｏ－プロパルギルグアノシン－３′－ホスフェートを表わし（表２３参照）；ｔＡｌｋは２′－Ｏ－プロパルギル－５－メチルウリジン－３′－ホスフェートを表わし（表２３参照）；ｕＡｌｋは２′－Ｏ－プロパルギルウリジン－３′－ホスフェートを表わし（表２３参照）；（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）表２３参照；（ＮＨ２－Ｃ６）ｓ表２３参照；ＬＡ２は、構造：

【化４８３】



を持つ（ただし

【化４８４】

は、ＲＮＡｉ剤の残部への接続点を示す）。

【０８１９】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：

【０８２０】

【表３５】

表３２：実施例１０のマウスに関する投与群

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk AD06569-LP1	1日目に1回注射
4	2 mpk avb6-Pep1-AD06569-nEm	1日目に1回注射
5	2 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP1b	1日目に1回注射
6	2 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に1回注射
7	2 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP33b	1日目に1回注射

【０８２１】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドであるａｖＢ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８２２】

群４～７は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２と４～７のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８２３】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表３３に示されている。

【０８２４】

【表３６】

表３３：実施例１０のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	0.795	0.126	0.893	0.108	0.940	0.058
2. AD06569-LP1b	0.620	0.074	0.435	0.028	0.417	0.033
4. avb6-Pep1-AD06569-nEm	0.725	0.033	0.677	0.041	0.754	0.092
5. avb6-Pep1-AD06569-LP1b	0.370	0.031	0.261	0.021	0.247	0.028
6. avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.435	0.101	0.304	0.075	0.326	0.043
7. avb6-Pep1-AD06569-LP33b	0.456	0.042	0.271	0.021	0.296	0.031

【０８２５】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表３４はアッセイの結果を示している。

【０８２６】

【表３７】

表３４：実施例１０の投与群の三頭筋と腓腹筋における相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.105	0.118	1.000	0.092	0.101
2. AD06569-LP1b	0.171	0.067	0.110	0.175	0.041	0.053
4. avb6-Pep1-AD06569-nEm	0.462	0.041	0.046	0.446	0.063	0.073
5. avb6-Pep1-AD06569-LP1b	0.118	0.020	0.023	0.099	0.017	0.021
6. avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.174	0.034	0.042	0.126	0.045	0.070
7. avb6-Pep1-AD06569-LP33b	0.132	0.035	0.049	0.119	0.026	0.033

【０８２７】

実施例１１　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８２８】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０８２９】

【表３８】

表３５：実施例１１のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP101b	1日目に1回注射
4	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP104b	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP53b	1日目に1回注射
7	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP43b	1日目に1回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP44b	1日目に1回注射
9	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP102b	1日目に1回注射
10	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP103b	1日目に1回注射

【０８３０】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８３１】

群２～１０は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～１０のそれぞれは、

上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８３２】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表３６に示されている。

【０８３３】

【表３９】

表３６：実施例１１のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	0.978	0.132	1.220	0.077	1.035	0.112
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.462	0.016	0.378	0.048	0.278	0.011
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP101b	0.413	0.022	0.344	0.050	0.245	0.053
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.375	0.052	0.316	0.041	0.231	0.013
5.Avb6-Pep1-AD06569-LP104b	0.393	0.028	0.289	0.040	0.186	0.028
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP53b	0.422	0.016	0.374	0.022	0.256	0.045
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP43b	0.356	0.056	0.316	0.067	0.209	0.042
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP44b	0.369	0.014	0.315	0.037	0.233	0.014
9. Avb6-Pep1-AD06569-LP102b	0.623	0.016	0.660	0.032	0.473	0.019
10. Avb6-Pep1-AD06569-LP103b	0.382	0.022	0.340	0.062	0.211	0.032

【０８３４】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表３７はアッセイの結果を示している。

【０８３５】

【表４０】

表３７：実施例１１の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.140	0.162	1.000	0.082	0.890
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.306	0.093	0.134	0.215	0.059	0.082
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP101b	0.288	0.043	0.050	0.130	0.020	0.023
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.238	0.042	0.051	0.140	0.037	0.051
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP104b	0.187	0.034	0.042	0.126	0.017	0.019
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP53b	0.249	0.042	0.051	0.123	0.028	0.036
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP43b	0.196	0.040	0.051	0.111	0.036	0.054
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP44b	0.238	0.037	0.044	0.144	0.009	0.010
9. Avb6-Pep1-AD06569-LP102b	0.526	0.076	0.089	0.326	0.024	0.026
10. Avb6-Pep1-AD06569-LP103b	0.239	0.050	0.064	0.133	0.012	0.013

【０８３６】

実施例１２　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８３７】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０８３８】

【表４１】

表３８：実施例１２のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep5-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
4	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP54b	1日目に1回注射
7	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP93b	1日目に1回注射

【０８３９】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８４０】

群２と６～７は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群３は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド５を含む。群４と５は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド６を含む。群２～７のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８４１】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表３９に示されている。

【０８４２】

【表４２】

表３９：実施例１２のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.017	0.062	0.950	0.062	1.064	0.086
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.432	0.061	0.280	0.036	0.303	0.029
3. Avb6-Pep5-AD06569-LP38b	0.412	0.083	0.300	0.044	0.365	0.073
4. Avb6-Pep6-AD06569-LP38b	0.371	0.061	0.260	0.019	0.274	0.035
5. Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	0.345	0.055	0.198	0.028	0.223	0.018
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP54b	0.468	0.053	0.274	0.034	0.266	0.011
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP93b	0.550	0.256	0.388	0.217	0.352	0.060

【０８４３】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表４０はアッセイの結果を示している。

【０８４４】

【表４３】

表４０：実施例１２の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.145	0.169	1.000	0.106	0.119
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.296	0.038	0.043	0.186	0.017	0.019
3. Avb6-Pep5-AD06569-LP38b	0.224	0.027	0.031	0.132	0.018	0.021
4. Avb6-Pep6-AD06569-LP38b	0.193	0.017	0.019	0.117	0.015	0.017
5. Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	0.177	0.018	0.020	0.091	0.011	0.012
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP54b	0.217	0.030	0.035	0.145	0.024	0.029
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP93b	0.291	0.040	0.046	0.196	0.040	0.050

【０８４５】

実施例１３　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８４６】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：

【０８４７】

【表４４】

表４１：実施例１３のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に１回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	1日目に１回注射
3	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP42b	1日目に１回注射
4	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP61b	1日目に１回注射
5	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP48b	1日目に１回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP49b	1日目に１回注射
7	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP47b	1日目に１回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP45b	1日目に１回注射

【０８４８】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８４９】

群２～８は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～８のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８５０】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表４２に示されている。

【０８５１】

【表４５】

表４２：実施例１３のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	0.949	0.058	0.916	0.086	1.118	0.117
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.441	0.050	0.320	0.017	0.289	0.036
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP42b	0.508	0.064	0.354	0.020	0.372	0.045
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP61b	0.299	0.060	0.220	0.030	0.203	0.031
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP48b	0.378	0.039	0.298	0.021	0.295	0.020
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP49b	0.344	0.038	0.244	0.014	0.236	0.021
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP47b	0.408	0.038	0.335	0.043	0.336	0.060
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP45b	0.357	0.047	0.280	0.016	0.244	0.021

【０８５２】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中

のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表４３はアッセイの結果を示している。

【０８５３】

【表４６】

表４３：実施例１３の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.093	0.103	1.000	0.200	0.250
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.194	0.017	0.019	0.150	0.015	0.016
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP42b	0.216	0.016	0.018	0.189	0.022	0.024
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP61b	0.115	0.019	0.023	0.104	0.023	0.029
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP48b	0.166	0.024	0.028	0.125	0.008	0.009
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP49b	0.111	0.013	0.014	0.107	0.009	0.010
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP47b	0.171	0.028	0.033	0.148	0.023	0.027
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP45b	0.131	0.025	0.031	0.086	0.014	0.017

【０８５４】

実施例１４　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８５５】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む１．５ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：

【０８５６】

【表４７】

表４４：実施例１４のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に１回注射
3	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP33b	1日目に１回注射
4	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP39b	1日目に１回注射
5	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	1日目に１回注射
6	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP57b	1日目に１回注射
7	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP58b	1日目に１回注射
8	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP59b	1日目に１回注射
9	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP60b	1日目に１回注射
10	1.5 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP62b	1日目に１回注射

【０８５７】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８５８】

群３～１０は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～１０のそれぞれは、

上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８５９】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表４５に示されている。

【０８６０】

【表４８】

表４５：実施例１４のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.177	0.088	1.174	0.178	1.203	0.065
3. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP33b	0.443	0.056	0.287	0.048	0.269	0.056
4. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP39b	0.557	0.182	0.466	0.229	0.410	0.245
5. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.523	0.072	0.396	0.073	0.343	0.075
6. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP57b	0.508	0.030	0.409	0.041	0.343	0.026
7. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP58b	0.452	0.043	0.313	0.030	0.288	0.013
8. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP59b	0.466	0.043	0.278	0.033	0.252	0.026
9. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP60b	0.535	0.018	0.319	0.018	0.292	0.029
10. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP62b	0.435	0.052	0.346	0.045	0.258	0.042

【０８６１】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表４６はアッセイの結果を示している。

【０８６２】

【表４９】

表４３：実施例１４の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.040	0.042	1.000	0.042	0.044
3. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP33b	0.259	0.055	0.070	0.129	0.034	0.045
4. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP39b	0.539	0.149	0.206	0.311	0.081	0.109
5. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.425	0.030	0.032	0.235	0.043	0.053
6. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP57b	0.442	0.039	0.043	0.241	0.021	0.023
7. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP58b	0.244	0.045	0.055	0.160	0.033	0.041
8. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP59b	0.259	0.040	0.047	0.138	0.022	0.026
9. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP60b	0.344	0.046	0.054	0.179	0.022	0.025
10. mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP62b	0.297	0.050	0.060	0.193	0.050	0.068

【０８６３】

実施例１５　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８６４】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：

【０８６５】

【表５０】

表４７：実施例１５のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP41b	1日目に1回注射
4	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP106b	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP106b	1日目に1回注射

【０８６６】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。このＲＮＡｉ剤は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０８６７】

群２と４は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群３と５は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド６を含む。群２と４は、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８６８】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表４８に示されている。

【０８６９】

【表５１】

表４８：実施例１５のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.020	0.048	1.358	0.040	1.412	0.082
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.535	0.297	0.594	0.354	0.552	0.424
3. Avb6-Pep6-AD06569-LP41b	0.411	0.069	0.407	0.037	0.319	0.035
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP106b	0.413	0.022	0.419	0.038	0.341	0.027
5. Avb6-Pep6-AD06569-LP106b	0.418	0.043	0.454	0.039	0.327	0.058

【０８７０】
腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表４９はアッセイの結果を示している。
【０８７１】
【表５２】

表４９：実施例１５の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.180	0.219	1.000	0.109	0.123
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP41b	0.260	0.123	0.233	0.188	0.107	0.250
3. Avb6-Pep6-AD06569-LP41b	0.194	0.019	0.021	0.103	0.013	0.015
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP106b	0.203	0.020	0.022	0.122	0.015	0.017
5. Avb6-Pep6-AD06569-LP106b	0.210	0.037	0.045	0.117	0.018	0.021

【０８７２】
実施例１６　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる
【０８７３】
研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：
【０８７４】
【表５３】

表５０：実施例１６のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP107b	1日目に1回注射
4	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP108b	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP109b	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	1日目に1回注射
7	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP81b	1日目に1回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP110b	1日目に1回注射
9	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP111b	1日目に1回注射

【０８７５】
ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９とＡＤ０７７２４を合成した。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。ＡＤ０７７２４は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、末端ｕＡｌｋ（表２３参照）残基を持つように合成した。
【０８７６】
群２～９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～９のそれぞれは、上記

の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８７７】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表５１に示されている。

【０８７８】

【表５４】

表５１：実施例１６のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.071	0.061	0.988	0.086	1.170	0.088
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.500	0.017	0.254	0.026	0.315	0.026
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP107b	0.804	0.026	0.595	0.061	0.753	0.008
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP108b	0.877	0.052	0.626	0.041	0.732	0.053
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP109b	0.859	0.100	0.610	0.059	0.709	0.079
6. Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	0.326	0.040	0.187	0.025	0.207	0.034
7. Avb6-Pep6-AD06569-LP81b	0.352	0.013	0.218	0.025	0.235	0.014
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP110b	0.476	0.045	0.306	0.023	0.317	0.040
9. Avb6-Pep1-AD06569-LP111b	0.422	0.021	0.220	0.028	0.250	0.039

【０８７９】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表５２はアッセイの結果を示している。

【０８８０】

【表５５】

表５２：実施例１５の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.031	0.032	1.000	0.216	0.276
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.193	0.028	0.032	0.109	0.008	0.008
3. Avb6-Pep1-AD07724-LP107b	0.506	0.045	0.050	0.347	0.047	0.055
4. Avb6-Pep1-AD07724-LP108b	0.441	0.046	0.052	0.269	0.049	0.060
5. Avb6-Pep1-AD07724-LP109b	0.447	0.057	0.065	0.284	0.066	0.086
6. Avb6-Pep6-AD06569-LP33b	0.101	0.017	0.020	0.064	0.011	0.013
7. Avb6-Pep6-AD06569-LP81b	0.103	0.014	0.017	0.062	0.009	0.011
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP110b	0.193	0.023	0.026	0.105	0.015	0.017
9. Avb6-Pep1-AD06569-LP111b	0.129	0.024	0.029	0.094	0.016	0.019

【０８８１】

実施例１７　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８８２】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０８８３】

【表５６】

表５３：実施例１７のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep1-AD07724-LP108b	1日目に1回注射
4	2 mpk Avb6-Pep1-AD07909-LP108b	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep1-AD07910-LP108b	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP143b	1日目に1回注射
7	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP143b	1日目に1回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP57b	1日目に1回注射
9	2 mpk Avb6-Pep6-AD06569-LP130b	1日目に1回注射
10	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP124b	1日目に1回注射

【０８８４】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９、ＡＤ０７７２４、ＡＤ０７９０９、およびＡＤ０７９１０を合成した。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。ＡＤ０７７２４、ＡＤ０７９０９、およびＡＤ０７９１０は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、末端アルキン含有ヌクレオチド（表２３参照）を持つように合成した。

【０８８５】

群２～６、８、および１０は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群７と９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド６を含む。群２～１０のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８８６】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表５４に示されている。

【０８８７】

【表５７】

表５４：実施例１７のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.087	0.059	1.011	0.075	1.036	0.095
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.453	0.020	0.317	0.030	0.272	0.018
3. Avb6-Pep1-AD07724-LP108b	0.833	0.029	0.574	0.056	0.586	0.057
4. Avb6-Pep1-AD07909-LP108b	0.792	0.108	0.587	0.062	0.543	0.077
5. Avb6-Pep1-AD07910-LP108b	0.585	0.022	0.347	0.035	0.347	0.070
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP143b	0.495	0.060	0.331	0.043	0.283	0.054
7. Avb6-Pep6-AD06569-LP143b	0.406	0.003	0.286	0.024	0.255	0.048
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP130b	0.437	0.064	0.265	0.037	0.241	0.022
9. Avb6-Pep6-AD06569-LP130b	0.443	0.032	0.269	0.010	0.212	0.008
10. Avb6-Pep1-AD06569-LP124b	0.406	0.040	0.257	0.027	0.212	0.026

【０８８８】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表５５はアッセイの結果を示している。

【０８８９】

【表５８】

表５５：実施例１７の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.124	0.141	1.000	0.109	0.122
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP38b	0.263	0.035	0.040	0.175	0.014	0.015
3. Avb6-Pep1-AD07724-LP108b	0.435	0.021	0.022	0.317	0.023	0.025
4. Avb6-Pep1-AD07909-LP108b	0.477	0.044	0.049	0.328	0.037	0.041
5. Avb6-Pep1-AD07910-LP108b	0.229	0.029	0.033	0.130	0.037	0.051
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP143b	0.228	0.045	0.056	0.170	0.032	0.039
7. Avb6-Pep6-AD06569-LP143b	0.194	0.042	0.053	0.135	0.031	0.041
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP130b	0.156	0.012	0.013	0.084	0.019	0.024
9. Avb6-Pep6-AD06569-LP130b	0.183	0.046	0.061	0.112	0.035	0.052
10. Avb6-Pep1-AD06569-LP124b	0.166	0.031	0.039	0.100	0.019	0.023

【０８９０】

実施例１８　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０８９１】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の表５６に示されている投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０８９２】

【表５９】

表５６：実施例１８のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に1回注射
3	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP217b	1日目に1回注射
4	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	1日目に1回注射
5	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP221b	1日目に1回注射
6	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP223b	1日目に1回注射
7	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP224b	1日目に1回注射
8	1 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP225b	1日目に1回注射
9	1 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP226b	1日目に1回注射

【０８９３】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９とＡＤ０８２５７を合成した。ＡＤ０６５６９は、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含んでいた。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。ＡＤ０８２５７は、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に（ＮＨ２－Ｃ６）ｓ基を含んでいた。ＡＤ０８２５７は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端にＬＡ２基を持つようにも合成した。

【０８９４】

群２～９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～９のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０８９５】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表５７に示されている。

【０８９６】

【表６０】

表５７：実施例１８のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	0.902	0.078	0.989	0.071	0.969	0.100
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.468	0.070	0.314	0.032	0.265	0.016
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP217b	0.457	0.029	0.366	0.054	0.298	0.027
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.453	0.018	0.330	0.011	0.277	0.035
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP221b	0.619	0.039	0.567	0.072	0.443	0.067
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP223b	0.490	0.027	0.353	0.022	0.273	0.017
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP224b	0.467	0.074	-	-	0.298	0.021
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP225b	0.445	0.023	-	-	0.233	0.070
9. Avb6-Pep1-AD08257-LP226b	0.527	0.042	0.444	0.067	0.356	0.074

【０８９７】

三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表５８はアッセイの結果を示している。

【０８９８】

【表６１】

表５８：実施例１８の投与群における三頭筋での相対的発現。

群	三頭筋		
	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.047	0.050
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.239	0.038	0.045
3. Avb6-Pep1-AD06569-LP217b	0.310	0.041	0.047
4. Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.264	0.022	0.024
5. Avb6-Pep1-AD06569-LP221b	0.410	0.070	0.084
6. Avb6-Pep1-AD06569-LP223b	0.265	0.037	0.043
7. Avb6-Pep1-AD06569-LP224b	0.314	0.052	0.062
8. Avb6-Pep1-AD06569-LP225b	0.281	0.044	0.052
9. Avb6-Pep1-AD08257-LP226b	0.243	0.044	0.054

【０８９９】

実施例１９　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０９００】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む０．７５ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２　ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水を、表５９に示されている投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０９０１】

【表６２】

表５９：実施例１９のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に1回注射
3	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	1日目に1回注射
4	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	1日目に1回注射
5	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に1回注射
7	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	1日目に1回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	1日目に1回注射
9	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	1日目に1回注射

【０９０２】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０９０３】

群２～９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～９のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０９０４】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表６０に示されている。

【０９０５】

【表６３】

表６０：実施例１９のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	0.966	0.094	0.903	0.033	1.065	0.089
2. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.518	0.048	0.398	0.049	0.391	0.039
3. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	0.478	0.093	0.421	0.023	0.444	0.008
4. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.447	0.050	0.343	0.059	0.323	0.055
5. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	0.510	0.034	0.373	0.029	0.412	0.044
6. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.479	0.028	0.329	0.031	0.310	0.023
7. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	0.444	0.026	0.305	0.049	0.295	0.033
8. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.453	0.055	0.296	0.023	0.285	0.028
9. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	0.410	0.073	0.304	0.027	0.290	0.021

【０９０６】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表６１はアッセイの結果を示している。

【０９０７】

【表６４】

表６１：実施例１９の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.034	0.036	1.000	0.034	0.035
2. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.350	0.091	0.122	0.251	0.070	0.096
3. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	0.278	0.049	0.059	0.199	0.027	0.031
4. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.211	0.023	0.026	0.155	0.017	0.019
5. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	0.304	0.024	0.027	0.214	0.015	0.017
6. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.170	0.046	0.063	0.119	0.023	0.028
7. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP210b	0.223	0.055	0.073	0.149	0.041	0.056
8. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP220b	0.208	0.023	0.026	0.136	0.023	0.028
9. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP238b	0.225	0.029	0.033	0.138	0.027	0.033

【０９０８】

実施例２０　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０９０９】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む０．７５ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水を、表６２に示されている投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０９１０】

【表６５】

表６２：実施例２０のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に１回注射
2	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に１回注射
3	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	1日目に１回注射
4	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	1日目に１回注射
5	0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	1日目に１回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に１回注射
7	2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	1日目に１回注射
8	2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	1日目に１回注射
9	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	1日目に１回注射

【０９１１】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９とＡＤ０８２５７を合成した。ＡＤ０６５９は、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含んでいた。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。ＡＤ０８２５７は、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に（ＮＨ２－Ｃ６）ｓ基を含んでいた。ＡＤ０８２５７は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端にＬＡ２基を持つようにも合成した。

【０９１２】

群２～９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～９のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。

【０９１３】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表６３に示されている。

【０９１４】

【表６６】

表６３：実施例２０のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.112	0.078	1.193	0.044	1.204	0.084
2. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.642	0.078	0.440	0.039	0.408	0.042
3. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	0.662	0.121	0.488	0.028	0.444	0.070
4. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	0.614	0.082	0.479	0.078	0.418	0.051
5. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	0.612	0.051	0.460	0.060	0.447	0.019
6. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.449	0.033	0.332	0.034	0.285	0.012
7. 2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	0.482	0.061	0.398	0.037	0.355	0.050
8. 2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	0.558	0.038	0.427	0.041	0.382	0.019
9. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	0.555	0.071	0.407	0.027	0.370	0.033

【０９１５】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表６４はアッセイの結果を示している。

【０９１６】

【表６７】

表６４：実施例２０の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.102	0.114	1.000	0.118	0.134
2. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.272	0.055	0.069	0.220	0.043	0.053
3. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	0.358	0.055	0.065	0.256	0.041	0.049
4. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	0.280	0.080	0.113	0.206	0.063	0.091
5. 0.75 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	0.271	0.032	0.037	0.189	0.023	0.027
6. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.196	0.014	0.015	0.135	0.019	0.022
7. 2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP240b	0.210	0.033	0.040	0.135	0.034	0.046
8. 2 mpk Avb6-Pep1-AD08257-LP246b	0.228	0.034	0.041	0.163	0.045	0.062
9. 2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP247b	0.183	0.024	0.028	0.138	0.035	0.047

【０９１７】

実施例２１　ＲＮＡｉの生体内投与がマウスにおいてＭｓｔｎを標的とするトリガーとなる

【０９１８】

研究の１日目、マウスに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む２ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水、または２　ｍｐｋの対照送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）：

【０９１９】

【表６８】

表６５：実施例２１のマウスに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に1回注射
2	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に1回注射
3	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-nEm	1日目に1回注射
4	2 mpk AD06569	1日目に1回注射
5	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-ビス-C16	1日目に1回注射
6	2 mpk Avb6-Pep1-AD06569-ビス-PEG47	1日目に1回注射

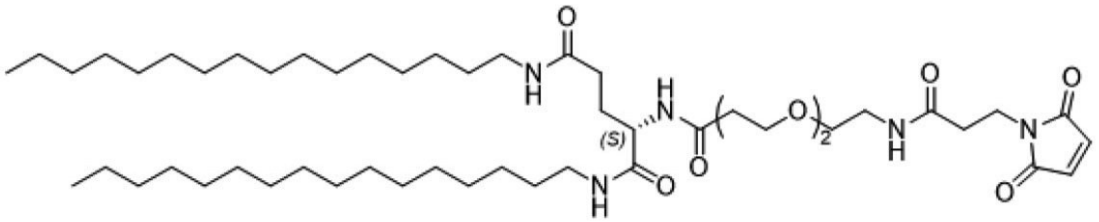
【０９２０】

ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンドへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。

【０９２１】

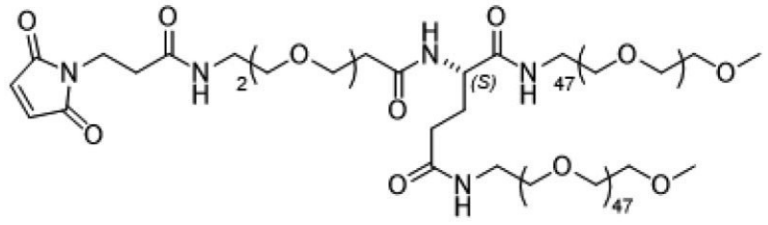
群２、３、５、および６は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２は、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つＰＫ／ＰＤモジュレータを含んでいた。群３は、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されたキャップ付きマレイミドを含んでいた。群４は、ターゲティングリガンドまたはＰＫ／ＰＤモジュレータがないＲＮＡｉ剤を含んでいた。群５は、脂質に隣接したＰＥＧ部分がないビス－Ｃ１６を持つＰＫ／ＰＤモジュレータを含んでいた。群５のＲＮＡｉ剤のセンス鎖の３’末端は、構造：

【化４８５】



を持つマレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体に、上記の実施例６に記載されている手続きに従って接合させた。群６は、脂質部分がないＰＫ／ＰＤモジュレータと、ビス－ＰＥＧ４７部分を含んでいた。群６のＲＮＡｉ剤のセンス鎖の３’末端は、構造：

【化４８６】



を持つマレイミド含有ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体に、上記の実施例６に記載されている手続きに従って接合させた。

【０９２２】

各群（ｎ＝４）の四（４）匹のマウスに投与した。１、８、１５、および２２日目にマウスから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にマウスを安楽死させた。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のマウスミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表６６に示されている。

【０９２３】

【表６９】

表６６：実施例２１のマウスに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.091	0.177	1.200	0.052	1.001	0.075
2. Avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.492	0.073	0.353	0.055	0.289	0.026
3. Avb6-Pep1-AD06569-nEm	0.857	0.182	0.634	0.123	0.587	0.087
4. AD06569	1.361	0.226	1.276	0.039	1.211	0.197
5. Avb6-Pep1-AD06569-ビス-C16	0.634	0.060	0.470	0.091	0.379	0.072
6. Avb6-Pep1-AD06569-ビス-PEG47	0.752	0.059	0.585	0.094	0.516	0.082

【０９２４】

表６６に示されているように、群２の脂質部分に隣接したビス－ＰＥＧ部分（すなわちＬＰ　２９ｂ）は、群３のキャップ付きマレイミド、群４の「裸の」ＲＮＡｉ剤、群５のＰＥＧなしＰＫ／ＰＤモジュレータ、および群６の脂質なしＰＫ／ＰＤモジュレータと比べて改善されたＭＳＴＮノックダウンを示す。

【０９２５】

実施例２２　ＲＮＡｉの生体内投与がカニクイザルにおいてＭＳＴＮを標的とするトリガーとなる

【０９２６】

本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。研究の１、７、および２８日目、カニクイザル（マカカ・ファスキクラリス）霊長類（本明細書では「ｃｙｎｏｓ」と呼ぶ）に、本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む１０ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水を以下の投与群に従って注射した：

【０９２７】

【表７０】

表６７：実施例２２のｃｙｎｏに関する投与群

群	RNAi剤または対照を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	10 mpkのαvβ6ペプチド1-Mstn(AD06569)-LP29b	1、7、28日目に注射

【０９２８】

標的であるＭＳＴＮ遺伝子に向かうヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンド　αｖβ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（NH_2-C_6）ｓを含む実施例２２のＲＮＡｉ剤を合成した。このＲＮＡｉ剤はさらに、上に示した構造ＬＰ２９ｂのＰＫ／ＰＤモジュレータへの接合を容易にするため、センス鎖の３’末端にジスルフィド官能基（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）を含んでいた。

【０９２９】

各群（ｎ＝２）の二（２）匹のｃｙｎｏに投与した。血清サンプルを－２８、－２１、－１４、－７、および１日目（投与前）に採取した。次いでサルに、表２２に示されてい

るそれぞれの群に従って投与した。次いで血清を、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、５０日目、５７日目、６４日目、７１日目、７８日目、８５日目、９９日目、１１３日目、および１３４日目に回収した。血清サンプルでＥＬＩＳＡアッセイを実施して血清中のｃｙｎｏミオスタチンの量を求めた。群１に関する血清サンプル中の平均ミオスタチンが下記の表６８に示されている。

【０９３０】

【表７１】

表６８：実施例２２の群１における血清中の平均ｃｙｎｏミオスタチンタンパク質（１日目に規格化）。

-28日目		-21日目		-14日目		-7日目		1日目	
平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1.160	0.041	1.135	0.064	1.045	0.051	1.085	0.056	1.000	0.000
8日目		15日目		22日目		29日目		36日目	
平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
0.891	0.006	0.620	0.192	0.385	0.126	0.321	0.074	0.281	0.083
43日目		50日目		57日目		64日目		71日目	
平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
0.231	0.058	0.250	0.033	0.213	0.020	0.282	0.042	0.228	0.018
78日目		85日目		99日目		113日目		134日目	
平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
0.256	0.038	0.255	0.045	0.356	0.053	0.322	0.037	0.542	0.072

【０９３１】

表６８に示されているように、本明細書に記載されている化合物を使用して、標的遺伝子の堅実で長期にわたるノックダウンを実現することができる。

【０９３２】

実施例２３　ＲＮＡｉの生体内投与がカニクイザルにおいてＭＳＴＮを標的とするトリガーとなる

【０９３３】

本明細書の実施例１に示されているようにして、センス鎖とアンチセンス鎖を含むミオスタチンＲＮＡｉ剤を、本分野で知られていてオリゴヌクレオチド合成で使用されている一般的な手続きに従い、固相でのホスホロアミダイト技術に従って合成した。研究の１日目、カニクイザル（マカカ・ファスキクラリス）霊長類（本明細書では「ｃｙｎｏｓ」と呼ぶ）に、本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）、または２０ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水を以下の投与群に従って注射した：

【０９３４】

【表７２】

表６９：実施例２３のｃｙｎｏに関する投与群。

群	RNAi剤または対照を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	5 mpk αvβ6ペプチド1-Mstn(AD06569)-LP29b	1日目に１回注射
2	10 mpk αvβ6ペプチド1-Mstn(AD06569)-LP29b	1日目に１回注射
3	20 mpk αvβ6ペプチド1-Mstn(AD06569)-LP29b	1日目に１回注射

【０９３５】

標的であるＭＳＴＮ遺伝子に向かうヌクレオチド配列を持つとともに、ターゲティングリガンド　αｖβ６ペプチド１への接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化

されたアミン反応基　（NH_2-C_6）ｓを含む実施例２１のＲＮＡｉ剤を合成した。このミオスタチンＲＮＡｉ剤はさらに、上に示した構造ＬＰ２９ｂのＰＫ／ＰＤモジュレータへの接合を容易にするため、センス鎖の３’末端にジスルフィド官能基（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）を含んでいた。

【０９３６】

各群（ｎ＝２）の二（２）匹のｃｙｎｏに投与した。血清サンプルを－１４、－７、および１日目（投与前）に採取した。次いでサルに、表２４に示されているそれぞれの群に従って投与した。次いで血清を、８日目、１５日目、２２日目、２９日目、３６日目、４３日目、５０日目、５７日目、６４日目、７１日目、９２日目、１０６日目、１２０日目に回収した。血清サンプルでＥＬＩＳＡアッセイを実施して血清中のｃｙｎｏミオスタチンの量を求めた。血清サンプル中の平均ミオスタチンが下記の表７０に示されている。

【０９３７】

【表７３】

表７０：実施例２３の投与群における血清中の平均ｃｙｎｏミオスタチンタンパク質（１日目に規格化）。

	-14日目		-7日目		1日目		8日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
群1（5 mpk）	1.079	0.003	1.002	0.008	1.000	0.000	0.886	0.283
群2（10 mpk）	0.668	0.049	0.890	0.217	1.000	0.000	0.614	0.106
群3（20 mpk）	0.950	0.101	0.868	0.161	1.000	0.000	0.474	0.046
	15日目		22日目		29日目		36日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
群1（5 mpk）	0.842	0.014	0.856	0.035	0.706	0.183	0.791	0.035
群2（10 mpk）	0.700	0.175	0.542	0.165	0.620	0.032	0.500	0.072
群3（20 mpk）	0.540	0.150	0.328	0.027	0.298	0.053	0.227	0.023
	43日目		50日目		57日目		64日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
群1（5 mpk）	0.811	0.120	0.575	0.109	0.866	0.003	0.922	0.037
群2（10 mpk）	0.545	0.001	0.539	0.029	0.661	0.037	0.635	0.035
群3（20 mpk）	0.308	0.061	0.263	0.017	0.343	0.035	0.319	0.009
	71日目		92日目		106日目		120日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
群1（5 mpk）	0.717	0.090	0.922	0.196	1.033	0.281	0.772	0.163
群2（10 mpk）	0.462	0.036	0.553	0.052	0.801	0.021	0.559	0.085
群3（20 mpk）	0.316	0.001	0.471	0.026	0.510	0.057	0.353	0.014

【０９３８】

表７０を見ればわかるように、本発明の送達ビヒクルの用量を増やしていく場合の用量－応答効果が見られる。

【０９３９】

実施例２４　ＲＮＡｉの生体内投与がラットにおいてＭＳＴＮを標的とするトリガーとなる

【０９４０】

研究の１日目、ラットに、等張生理食塩水（ビヒクル対照）、または本明細書に記載のＲＮＡｉ剤を含む１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の本発明の送達ビヒクルが含まれるようにした等張生理食塩水のいずれかを、以下の投与群に従って注射した（ただしＡＤ０６５６９は上記の表３１に示されている構造を持つ）。

【０９４１】
【表７４】

表７１：実施例２４のラットに関する投与群。

群	RNAi剤を含む本発明の送達ビヒクルと用量	投与計画
1	生理食塩水	1日目に１回注射
2	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP29b	1日目に１回注射
3	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP357b	1日目に１回注射
4	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP358b	1日目に１回注射
5	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP241b	1日目に１回注射
6	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP339b	1日目に１回注射
7	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP340b	1日目に１回注射
8	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP247b	1日目に１回注射
9	1 mpk avb6-Pep1-AD06569-nEm	1日目に１回注射

【０９４２】
ＭＳＴＮ遺伝子を標的とするヌクレオチド配列を持つとともに、小分子ターゲティングリガンド化合物４５ｂへの接合を容易にするため、センス鎖の５’末端に機能化されたアミン反応基（ＮＨ２－Ｃ６）ｓを含むＲＮＡｉ剤ＡＤ０６５６９を合成した。ＡＤ０６５６９は、脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータ前駆体への接合を容易にするため、３’末端に（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）基を持つようにも合成した。
【０９４３】
群２～９は、上記の実施例５に記載されている手続きに従ってセンス鎖の５’末端に接合されたαｖβ６インテグリンリガンドペプチド１を含む。群２～８のそれぞれは、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されていて上に示した構造を持つ脂質ＰＫ／ＰＤモジュレータを含む。群３は、上記の実施例６に記載されている手続きに従ってセンス鎖の３’末端に接合されたキャップ付きマレイミドを含んでいた。
【０９４４】
各群（ｎ＝４）の四（４）匹のラットに投与した。１、８、１５、および２２日目にラットから採血し、血清を回収した。研究の２２日目にラットを安楽死させ、全ミオスタチンｍＲＮＡを腓腹筋と三頭筋から単離した。三頭筋を右前肢から回収した。各サンプルをｐｅｒｃｅｌｌｙｓチューブの中で瞬間凍結させ、アッセイが完了するまで－８０℃の冷凍庫の中に保管した。相対的ＭＳＴＮ発現を、血清中のラットミオスタチンでのＥＬＩＳＡアッセイによって測定した。血清中の平均相対的ミオスタチン発現が、下記の表７２に示されている。
【０９４５】

【表７５】

表７２：実施例２４のラットに関する血清からの平均相対的ＭＳＴＮ発現。

群	8日目		15日目		22日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1. 生理食塩水	1.000	0.068	1.000	0.038	1.000	0.087
2. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP29b	0.804	0.012	0.679	0.129	0.785	0.017
3. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP357b	0.665	0.061	0.718	0.024	0.814	0.031
4. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP358b	0.683	0.063	0.747	0.143	0.792	0.104
5. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP241b	0.723	0.052	0.826	0.066	0.862	0.086
6. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP339b	0.749	0.044	0.898	0.082	0.889	0.054
7. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP340b	0.764	0.184	0.726	0.129	0.729	0.155
8. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP247b	0.803	0.082	0.709	0.091	0.691	0.050
9. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-nEm	0.825	0.086	0.778	0.124	0.836	0.110

【０９４６】

腓腹筋と三頭筋から回収した組織をＴａｑＭａｎアッセイで使用してこれらの組織の中のＭＳＴＮの相対量を求めた。下記の表７３はアッセイの結果を示している。

【０９４７】

【表７６】

表７３：実施例２４の投与群における三頭筋と腓腹筋での相対的発現。

群	三頭筋			腓腹筋		
	相対値	低誤差	高誤差	相対値	低誤差	高誤差
1. 生理食塩水	1.000	0.884	7.639	1.000	0.109	0.123
2. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP29b	2.650	1.962	7.558	0.709	0.073	0.081
3. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP357b	1.055	0.826	3.809	0.768	0.164	0.208
4. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP358b	1.603	1.249	5.654	0.740	0.140	0.173
5. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP241b	3.585	2.698	10.907	0.927	0.107	0.121
6. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP339b	7.246	1.597	2.049	0.710	0.134	0.165
7. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP340b	7.104	1.987	2.759	0.708	0.124	0.150
8. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-LP247b	5.038	0.471	0.520	0.719	0.103	0.121
9. 1 mpk avb6-Pep1-AD06569-nEm	5.698	1.786	2.602	0.676	0.141	0.178

【０９４８】

等価物と範囲

請求項では、「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、および「その」などの冠詞は、文脈に反するとか文脈から明らかである場合を除き、１つまたは２つ以上を意味する可能性がある。１つの群の１つ以上のメンバーの間に「または」を含む請求項または記述が十分であると見なされるのは、文脈に反するとか文脈から明らかである場合を除き、その群のメンバーの１つ、２つ以上、またはすべてが、所与の製品またはプロセスの中に存在するか、所与の製品またはプロセスの中で用いられているか、それ以外のやり方で関係している場合である。本発明には、その群の正確に１つのメンバーが、所与の製品またはプロセスの中に存在するか、所与の製品またはプロセスの中で用いられているか、それ以外のやり方で関係している実施形態が含まれる。本発明には、その群のメンバーの２つ以上、またはすべてが、所与の製品またはプロセスの中に存在するか、所与の製品またはプロセスの中で用いられているか、それ以外のやり方で関係している実施形態が含まれる。

【０９４９】

さらに、本発明は、掲載されている請求項の１つ以上からの１つ以上の制限、要素、句、および記述語が別の請求項に導入されているあらゆるバリエーション、組み合わせ、および順列を包含する。例えば別の請求項に従属する任意の請求項を改変し、同じ基本請求項に従属する他の任意の請求項に見られる１つ以上の制限を含めることができる。要素が例えばマーカッシュ群の形式で提示されている場合には、それら要素の各下位群も開示されており、任意の要素をその群から除去することができる。一般に、本発明、または本発明の態様が特定の要素および／または特徴を含むことに言及されている場合、本発明のある実施形態、または本発明の態様は、そのような要素および／または特徴からなること、またはそのような要素および／または特徴から主になることを理解すべきである。簡潔にするため、これらの実施形態が本明細書に代わりに具体的に示されることはない。「含む」と「含有する」という用語は開かれており、追加の要素または工程を含むことを許容することにも注意されたい。範囲が与えられている場合には端点が含まれる。さらに、異なるという記載があるか、それ以外で文脈と当業者の理解から明らかである場合を除き、範囲として表示されている値は、本発明の異なる実施形態の中で述べられている範囲内の任意の具体的な値または部分範囲（その範囲の下限の単位の１／１０まで）を取ることができるが、文脈からそうでないことが明らかである場合は別である。

【０９５０】

本出願は、さまざまな発行された特許、公開された特許出願、学術論文、および他の刊行物に言及しており、そのすべてが参照によって本明細書に組み込まれている。組み込まれている任意の参考文献と本明細書の間に矛盾がある場合には、本明細書が優先する。それに加え、先行技術に入る本発明のどの特定の実施形態も、請求項の任意の１つ以上から明示的に除外することができる。そのような実施形態は当業者に知られていると見なされるため、その実施が本明細書に明示的に示されていない場合でさえ、除外することができる。本発明の任意の特定の実施形態を、先行技術の存在と関係しているかいないかに関係なく、任意の理由であらゆる請求項から除外することができる。

他の実施形態

【０９５１】

本発明をその詳細な記述と関連させて記述してきたが、これまでの記述は説明することが目的であり、本発明の範囲を制限することは目的としておらず、本発明は添付の請求項の範囲によって規定されることを理解すべきである。他の態様、利点、および改変は、以下の請求項の範囲内である。

【図面】
【図１】

表A:実施例8の血清における平均相対的マウスミオスタチンタンパク質

群	8日目		15日目		21日目		29日目		36日目		43日目		50日目		57日目		64日目	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
1	1.018	0.066	0.901	0.138	1.074	0.122	1.033	0.059	1.010	0.134	1.021	0.092	1.029	0.120	0.930	0.079	0.899	0.116
2	0.496	0.037	0.219	0.039	0.153	0.026	0.105	0.014	0.107	0.021	0.126	0.016	0.125	0.022	0.096	0.016	0.092	0.011

FIG. 1

【配列表】
2023540806000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/049889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/60 A61K47/68
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)
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, 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	CA 3 098 623 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]) 14 November 2019 (2019-11-14) paragraph [0149] - paragraph [0152]; claim 1	1,51-54, 63,66
A	US 2016/256570 A1 (TADIN-STRAPPS MARIJA [US] ET AL) 8 September 2016 (2016-09-08) claims 1-25	1-66
A	PETER JÄRVER ET AL: "Peptide-mediated Cell and In Vivo Delivery of Antisense Oligonucleotides and siRNA", MOLECULAR THERAPY &MDASH; NUCLEIC ACIDS, vol. 1, no. 6, 1 June 2012 (2012-06-01), page e27, XP055210945, ISSN: 2162-2531, DOI: 10.1038/mtna.2012.18 table 1	1-66

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 December 2021	05/01/2022

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	Jetter, Sonya

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/049889

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/049889

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 3098623 A1	14-11-2019	AU 2019266207 A1	17-12-2020
		BR 112020022546 A2	02-02-2021
		CA 3098623 A1	14-11-2019
		CN 112400018 A	23-02-2021
		EP 3790970 A1	17-03-2021
		JP 2021522810 A	02-09-2021
		KR 20210018267 A	17-02-2021
		SG 11202010910Q A	30-12-2020
		TW 202016301 A	01-05-2020
		WO 2019217459 A1	14-11-2019
US 2016256570 A1	08-09-2016	AU 2014346457 A1	02-06-2016
		AU 2021200392 A1	18-03-2021
		CA 2929574 A1	14-05-2015
		EP 3068407 A1	21-09-2016
		JP 6672156 B2	25-03-2020
		JP 2017500373 A	05-01-2017
		JP 2020114821 A	30-07-2020
		US 2016256570 A1	08-09-2016
		US 2019060488 A1	28-02-2019
		US 2021008226 A1	14-01-2021
		WO 2015070158 A1	14-05-2015

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 47/60	*(2017.01)*	A61K	47/60	
A61K 47/54	*(2017.01)*	A61K	47/54	
A61K 47/59	*(2017.01)*	A61K	47/59	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08	
C12N 15/113	*(2010.01)*	C12N	15/113	Z
C07K 7/06	*(2006.01)*	C07K	7/06	

(32)優先日　令和3年6月24日(2021.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MC,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,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　池田 達則
(72)発明者　シアオカイ リー
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５３７１９，マディソン，サウス ローザ ロード ５０２，アローヘッド ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
(72)発明者　タオ ペイ
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５３７１９，マディソン，サウス ローザ ロード ５０２，アローヘッド ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
(72)発明者　テン アイ
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５３７１９，マディソン，サウス ローザ ロード ５０２，アローヘッド ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
(72)発明者　スーザン ファン
アメリカ合衆国，ウィスコンシン ５３７１９，マディソン，サウス ローザ ロード ５０２，アローヘッド ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
(72)発明者　スーザン ラモス－ハンター
アメリカ合衆国，テネシー ３７０７５，ヘンダーソンビル，マートルウッド レーン １１８

Fターム（参考）　4C076 AA12 BB11 CC09 CC26 DD46 DD63 DD70 EE23 EE26 EE41 EE59 FF34
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 NA10 NA14 ZA94 ZB21
4H045 AA10 BA15 EA28