(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501967
(P2025-501967A)
(43)公表日　令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07C 229/12 (2006.01)		C07C	229/12	CSP	4C076
A61K 47/18 (2017.01)		A61K	47/18		4C086
A61K 9/127(2025.01)		A61K	9/127		4H006
A61K 9/51 (2006.01)		A61K	9/51		
A61K 31/7105(2006.01)		A61K	31/7105		

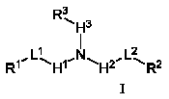
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全47頁）　最終頁に続く

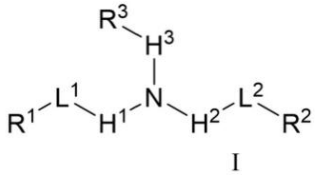
(21)出願番号　特願2024-539654(P2024-539654)
(86)(22)出願日　令和4年12月29日(2022.12.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月28日(2024.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/143074
(87)国際公開番号　WO2023/125738
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　202111638123.4
(32)優先日　令和3年12月29日(2021.12.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210651178.7
(32)優先日　令和4年6月9日(2022.6.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　516174219
江蘇恒瑞医薬股▲ふん▼有限公司
中華人民共和国２２２０４７江蘇省連雲港市経済技術開発区昆侖山路７号
(71)出願人　521567756
上海森輝医薬有限公司
ＳＨＡＮＧＨＡＩ ＳＥＮＨＵＩ ＭＥＤＩＣＩＮＥ ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区自由貿易試験区金科路３７２８号１４幢４層
Ｆｌｏｏｒ ４，Ｎｏ．１４ Ｂｕｉｌｄｉｎｇ，Ｎｏ．３７２８ Ｊｉｎｋｅ Ｒｏａｄ，Ｆｒｅｅ Ｔｒａｄｅ Ｐｉｌｏｔ Ｚｏｎｅ，Ｐｕｄｏｎｇ Ｎｅｗ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　送達のための脂質及び組成物

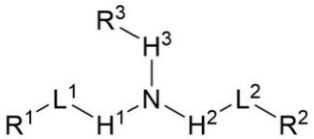
(57)【要約】
送達のための脂質及び組成物。具体的には、式Ｉに示される化合物又はその塩、そのうち、Ｒ１～Ｒ３、Ｈ１～Ｈ３、Ｌ１、Ｌ２は、明細書で定義される通りである。





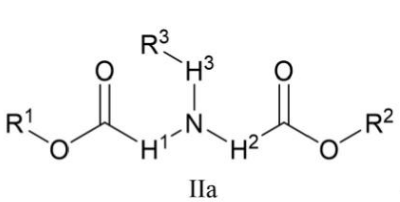
I

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉに示される化合物又はその塩であって、
【化１】



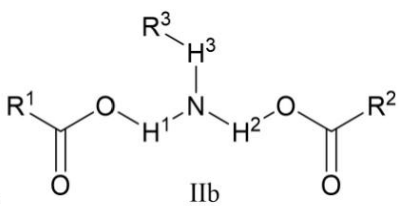
I

そのうち、Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ独立して－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{x}$－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{a}－又は結合から選ばれ、Ｒ^{a}は水素又はＣ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{2-6}$アルケニル基から選ばれ、
Ｈ^{1}及びＨ^{2}は、それぞれ独立してＣ$_{1-12}$ヘテロアルキレン基、Ｃ$_{1-12}$アルキレン基、Ｃ$_{2-12}$アルケニレン基から選ばれ、且つＨ^{1}及びＨ^{2}の少なくとも１つは、Ｃ$_{1-12}$ヘテロアルキレン基であり、
Ｈ^{3}は、Ｃ$_{1-24}$アルキレン基、Ｃ$_{2-24}$アルケニレン基、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキレン基又はＣ$_{3-8}$シクロアルケニレン基から選ばれ、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立してＣ$_{1-24}$アルキル基又はＣ$_{2-24}$アルケニル基から選ばれ、
Ｒ^{3}は、水素、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{4}、－ＯＲ^{5}又は－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{4}から選ばれ、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{2-6}$アルケニル基から選ばれ、Ｒ^{5}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{2-6}$アルケニル基から選ばれ、
ｘは、０、１又は２から選ばれる、
化合物又はその塩。
【請求項２】
Ｈ^{1}は、Ｃ$_{1-12}$ヘテロアルキレン基、好ましくはＣ$_{2-9}$ヘテロアルキレン基から選ばれる、
請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項３】
Ｌ^{1}及びＬ^{2}は、それぞれ独立して－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－又は結合から選ばれる、
請求項１又は２に記載の化合物又はその塩。
【請求項４】
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立してＣ$_{2-24}$アルキル基、好ましくはＣ$_{4-18}$アルキル基から選ばれ、或いはＲ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立してＣ$_{2-24}$アルケニル基、好ましくはＣ$_{4-18}$アルケニル基から選ばれる、
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項５】
式Ｉに示される化合物は、
【化２】



IIa

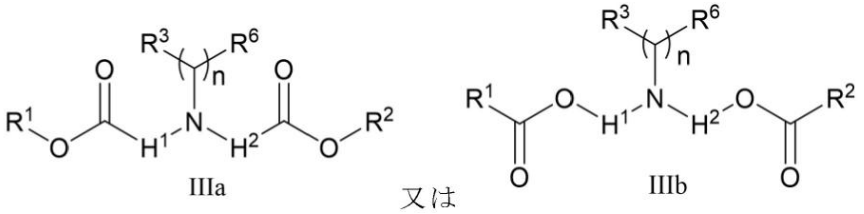
又は



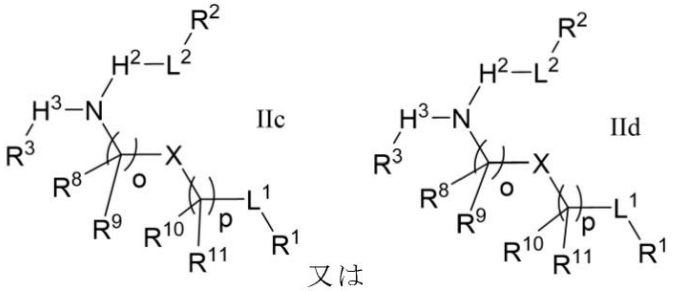
IIb

であり、そのうち、Ｈ^{1}、Ｈ^{2}、Ｈ^{3}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、請求項１に定義される通

りである、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項６】
H^3は、C_{2-24}アルケニレン基、C_{3-8}シクロアルキレン基又はC_{3-8}シクロアルケニレン基、好ましくはC_{3-8}シクロアルキレン基から選ばれ、或いはH^3は、C_{2-24}アルキレン基から選ばれる、
請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項７】
式Ｉに示される化合物は、
【化３】

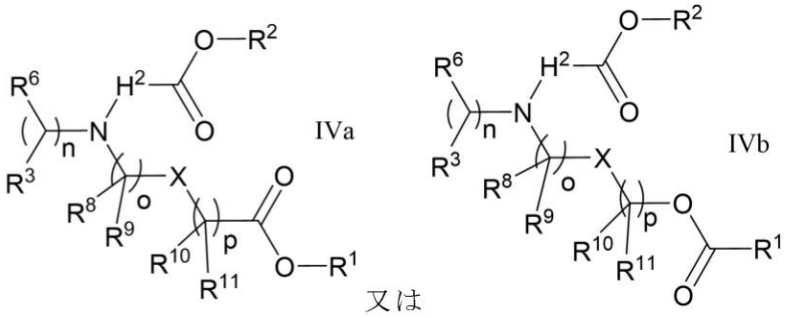


であり、そのうち、R^6は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、ｎは、１～１２の間の整数、例えば、２、３、４、５又は６から選ばれ、H^1、H^2、R^1、R^2及びR^3は、請求項１に定義される通りである、
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項８】
R^3は、－ＣＮ又はヒドロキシ基から選ばれ、或いはR^3は、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－ＯＣ（Ｏ）R^4又は－ＮＨＣ（Ｏ）R^4から選ばれ、R^4は請求項１に定義される通りであり、更に、R^4は、好ましくはC_{1-6}アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基又はプロピル基である、
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項９】
式Ｉに示される化合物は、
【化４】

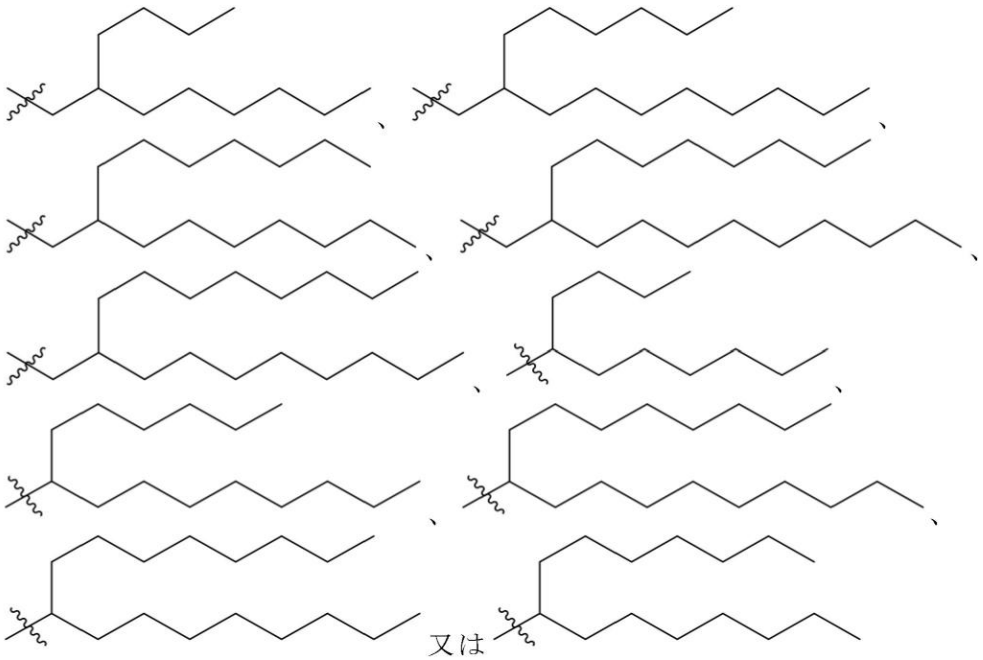


であり、そのうち、Ｘは、－Ｎ（R^7）－又は－Ｏ－であり、ｏは、１～１１の間の整数から選ばれ、ｐは、１～５の間の整数から選ばれ、且つｏ＋ｐは、１２以下であり、R^7は、水素、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、L^1、L^2、H^2、H^3、R^1、R^2及びR^3は、請求項１に定義される通りである、
請求項１又は２に記載の化合物又はその塩。
【請求項１０】
ｐは１又は２から選ばれる、
請求項９に記載の化合物又はその塩。

【請求項１１】
　Ｈ^{2}は、Ｃ$_{3-7}$アルキレン基又はＣ$_{3-7}$アルケニレン基から選ばれる、
請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項１２】
　式Ｉに示される化合物は、
【化５】

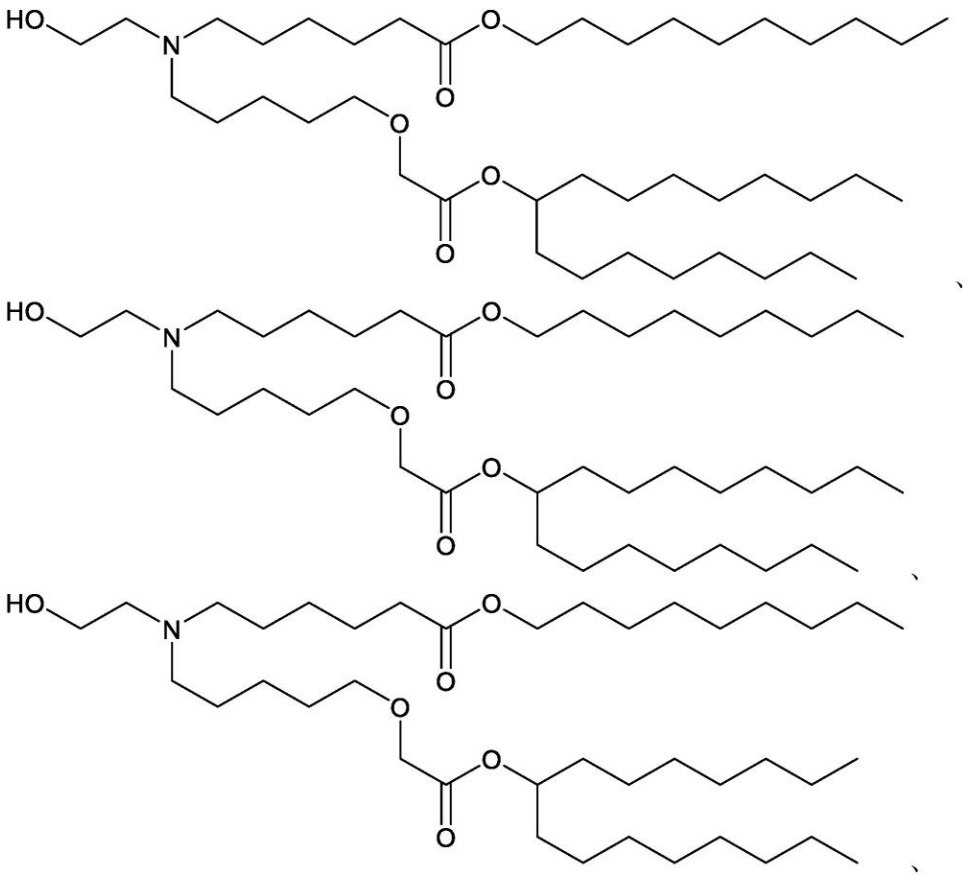


であり、そのうち、Ｈ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は請求項１に定義される通りであり、Ｒ^{6}及びｎは請求項７に定義される通りであり、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｘ、ｏ及びｐは請求項９に定義される通りである、
請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１３】
　Ｒ^{1}は、
【化６】

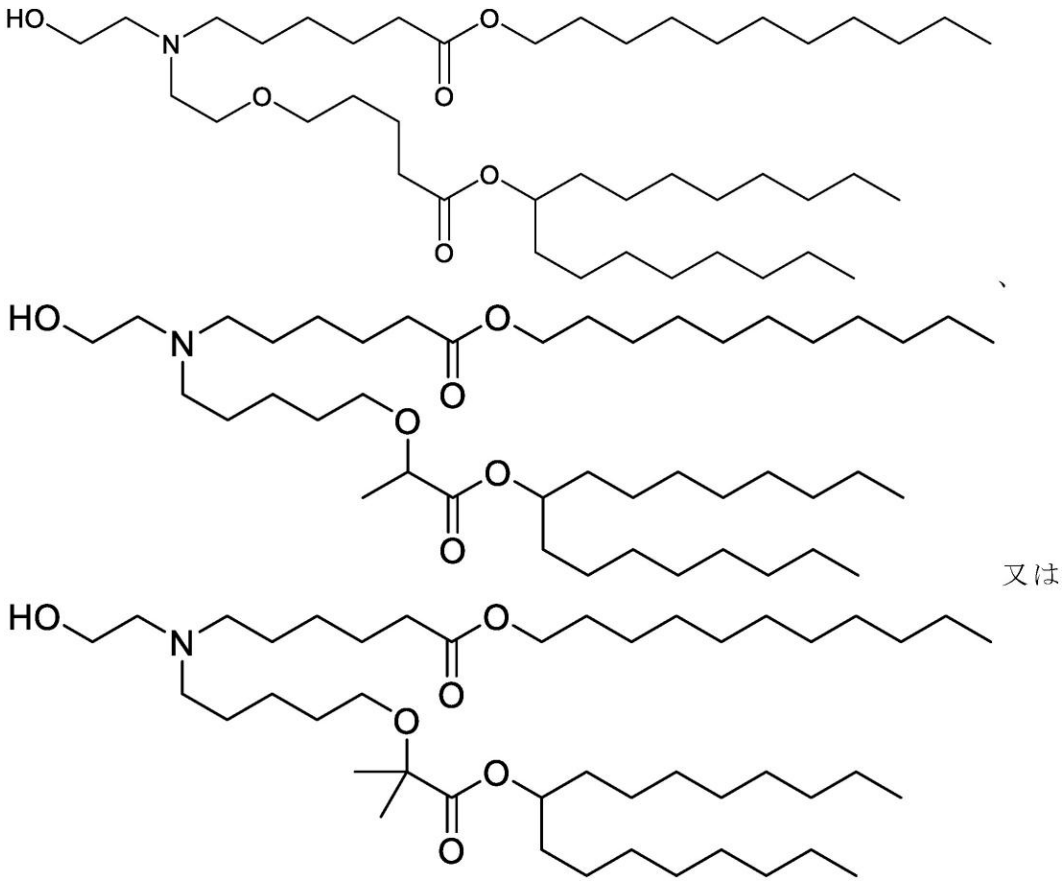


から選ばれる、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１４】
　式Ｉに示される化合物は、

【化７】



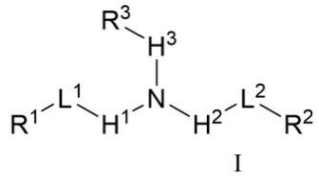
【化８】



又は

から選ばれる、
請求項１に記載の化合物又はその塩。
【請求項１５】
請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物の同位体置換物であって、好ましくは、重水素原子置換である、
同位体置換物。
【請求項１６】
脂質粒子であって、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含み、活性薬剤、好ましくはポリヌクレオチド又は核酸、例えばｍＲＮＡを更に含む、
脂質粒子。
【請求項１７】
請求項１５又は１６に記載の脂質粒子と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、
医薬組成物。
【請求項１８】
請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその塩、或いは請求項１５に記載の同位体置換物、或いは請求項１６に記載の脂質粒子、或いは請求項１７に記載の医薬組成物の、がん、感染症、自己免疫疾患、神経変性疾患及び炎症を予防及び／又は治療するための薬剤の調製における、
使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、医薬分野に属し、送達のための脂質及び組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、プラスミドなどの核酸類ベースの薬物は、広範囲の応用の見込みを有し、体内の標的器官及び標的細胞にいかに安全且つ効率的に送達するかが、この技術の発展を制約する困難な問題である。
【０００３】
現在、核酸薬物送達システムは、ウィルスベクターシステムと非ウィルス系の２つに大別され、脂質ナノ粒子を介した核酸薬物送達は、非ウィルス送達システムに属する主な方法である。
【０００４】
遺伝子治療及びワクチン応用において、脂質ナノ粒子は、様々な疾患を治療するための核酸の優れたベクターであることが既に証明された。カチオン性脂質及び他のヘルパー脂質、例えばコレステロール、リン脂質及びＰＥＧ化脂質から形成された脂質ナノ粒子は、核酸を被包し、核酸を分解から保護し、そして細胞の摂取を促進し、免疫応答を低下させる。また、脂質ナノ粒子は、生物活性成分の細胞伝達を行うことで、標的指向性が良く、副作用が少なく、安定性が良く、トランスフェクション効率が高いなどの他の利点を有する。
【０００５】
核酸類分子による治療分野の急速な発展に基づき、核酸類薬物の送達に対する需要が高まっており、そのため効率的で安全な核酸送達ベクターの開発が求められている。
【発明の概要】
【０００６】
本開示（Ｔｈｅ　ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ）は、式Ｉに示される化合物又はその塩を提供し、

【化１】



I

そのうち、L^1及びL^2は、それぞれ独立して－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_x$－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－NR^aＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）NR^a－、－NR^aＣ（Ｏ）NR^a－、－NR^aＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）NR^a－又は結合から選ばれ、R^aは水素又はC_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、

H^1及びH^2は、それぞれ独立してC_{1-12}ヘテロアルキレン基、C_{1-12}アルキレン基、C_{2-12}アルケニレン基から選ばれ、且つH^1及びH^2の少なくとも１つは、C_{1-12}ヘテロアルキレン基であり、

H^3は、C_{1-24}アルキレン基、C_{2-24}アルケニレン基、C_{3-8}シクロアルキレン基又はC_{3-8}シクロアルケニレン基から選ばれ、

R^1及びR^2は、それぞれ独立してC_{1-24}アルキル基又はC_{2-24}アルケニル基から選ばれ、

R^3は、水素、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）OR^4、－ＯＣ（Ｏ）R^4、－OR^5又は－NR^5Ｃ（Ｏ）R^4から選ばれ、R^4は、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、R^5は、水素、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、

ｘは、０、１又は２から選ばれる。

【０００７】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるH^1及びH^2の少なくとも１つは、ヘテロアルキレン基であり、上記ヘテロアルキレン基は、Ｏ、Ｎ及びＳから選ばれる少なくとも１つのヘテロ原子を含む。

【０００８】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるH^1は、C_{1-12}ヘテロアルキレン基、好ましくはC_{2-9}ヘテロアルキレン基から選ばれる。幾つかの実施形態において、ヘテロアルキレン基は、少なくとも１つの酸素原子を含むヘテロアルキレン基である。幾つかの実施形態において、ヘテロアルキレン基は、２つの酸素原子を含むヘテロアルキレン基である。幾つかの実施形態において、ヘテロアルキレン基は、少なくとも１つの窒素原子を含むヘテロアルキレン基である。幾つかの実施形態において、ヘテロアルキレン基は、少なくとも１つの酸素原子を含むヘテロアルキレン基である。

【０００９】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるL^1及びL^2は、それぞれ独立して－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－又は結合から選ばれる。

【００１０】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるL^1及びL^2は、それぞれ独立して－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－又は結合から選ばれる。

【００１１】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるL^1及びL^2は、それぞれ独立して－Ｓ（Ｏ）$_x$－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－又は結合から選ばれる。

【００１２】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるL^1及びL^2は、それぞれ独立して－NR^aＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）NR^a－、－NR^aＣ（Ｏ）NR^a－、－NR^aＣ（Ｏ）Ｏ－又は結合から選ばれる。

【００１３】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるL^1及びL^2は、それぞれ独立して－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^a－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^a－又は結合から選ばれる。

【００１４】

別の態様では、幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立してC_{2-24}アルキル基（C_2アルキル基、C_3アルキル基、C_4アルキル基、C_5アルキル基、C_6アルキル基、C_7アルキル基、C_8アルキル基、C_9アルキル基、C_{10}アルキル基、C_{11}アルキル基、C_{12}アルキル基、C_{13}アルキル基、C_{14}アルキル基、C_{15}アルキル基、C_{16}アルキル基、C_{17}アルキル基、C_{18}アルキル基、C_{19}アルキル基、C_{20}アルキル基、C_{21}アルキル基を含むが、これらに限定されない）から選ばれる。別の幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立してC_{4-18}アルキル基から選ばれる。

【００１５】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立して分岐鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれる。

【００１６】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立して直鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれる。

【００１７】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1は、直鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれ、R^2は、分岐鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれる。

【００１８】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1は、分岐鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれ、R^2は、分岐鎖C_{4-18}アルキル基から選ばれる。

【００１９】

幾つかの実施形態により提供される式Ｉに示される化合物又はその塩において、R^1及びR^2は、それぞれ独立してC_{2-24}アルケニル基（C_2アルケニル基、C_3アルケニル基、C_4アルケニル基、C_5アルケニル基、C_6アルケニル基、C_7アルケニル基、C_8アルケニル基、C_9アルケニル基、C_{10}アルケニル基、C_{11}アルケニル基、C_{12}アルケニル基、C_{13}アルケニル基、C_{14}アルケニル基、C_{15}アルケニル基、C_{16}アルケニル基、C_{17}アルケニル基、C_{18}アルケニル基、C_{19}アルケニル基、C_{20}アルケニル基、C_{21}アルケニル基を含むが、これらに限定されない）から選ばれる。別の幾つかの実施形態により提供される式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立してC_{4-18}アルケニル基から選ばれる。

【００２０】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立して分岐鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれる。

【００２１】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1及びR^2は、それぞれ独立して直鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれる。

【００２２】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1は、直鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれ、R^2は、分岐鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれる。

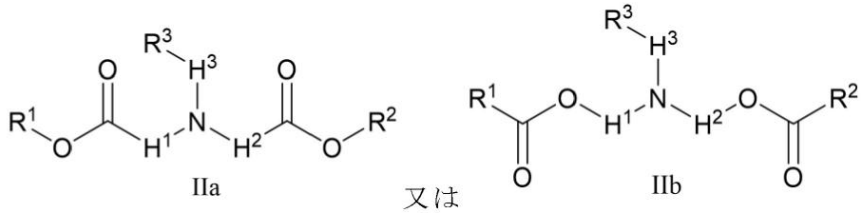
【００２３】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1は、分岐鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれ、R^2は、分岐鎖C_{4-18}アルケニル基から選ばれる。

【００２４】

更に、幾つかの実施形態により提供される式Ｉに示される化合物は、

【化２】



であり、そのうち、H^1、H^2、H^3、R^1、R^2及びR^3は、上記で定義される通りである。

【００２５】

幾つかの実施形態において、式Ｉ若しくはＩＩａ若しくはＩＩｂに示される化合物又はその塩におけるH^3は、C_{2-24}アルケニレン基、C_{3-8}シクロアルキレン基又はC_{3-8}シクロアルケニレン基から選ばれ、或いはH^3は、C_{1-24}アルキレン基から選ばれる。別の幾つかの実施形態において、式Ｉ若しくはＩＩａ若しくはＩＩｂに示される化合物又はその塩におけるH^3は、C_{3-8}シクロアルキレン基から選ばれる。

【００２６】

幾つかの実施形態において、C_{2-24}アルケニレン基は、C_2アルケニレン基、C_3アルケニレン基、C_4アルケニレン基、C_5アルケニレン基、C_6アルケニレン基、C_7アルケニレン基、C_8アルケニレン基、C_9アルケニレン基、C_{10}アルケニレン基、C_{11}アルケニレン基、C_{12}アルケニレン基、C_{13}アルケニレン基、C_{14}アルケニレン基、C_{15}アルケニレン基、C_{16}アルケニレン基、C_{17}アルケニレン基、C_{18}アルケニレン基、C_{19}アルケニレン基、C_{20}アルケニレン基、C_{21}アルケニレン基、C_{22}アルケニレン基又はC_{23}アルケニレン基を含むが、これらに限定されない。

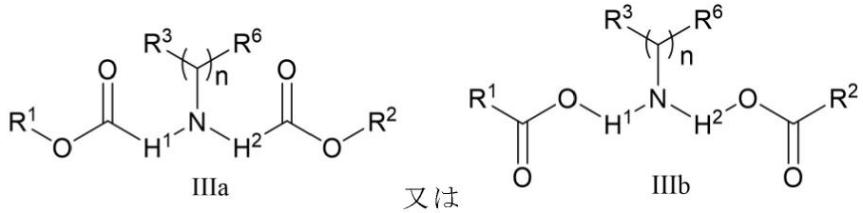
【００２７】

幾つかの実施形態において、C_{2-24}アルキレン基は、C_4アルキレン基、C_5アルキレン基、C_6アルキレン基、C_7アルキレン基、C_8アルキレン基、C_9アルキレン基、C_{10}アルキレン基、C_{11}アルキレン基、C_{12}アルキレン基、C_{13}アルキレン基、C_{14}アルキレン基、C_{15}アルキレン基、C_{16}アルキレン基、C_{17}アルキレン基、C_{18}アルキレン基、C_{19}アルキレン基、C_{20}アルキレン基、C_{21}アルキレン基、C_{22}アルキレン基又はC_{23}アルキレン基を含むが、これらに限定されない。

【００２８】

別の幾つかの実施形態により提供される式Ｉ若しくはＩＩａ若しくはＩＩｂに示される化合物は、

【化３】



であり、そのうち、R^6は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルキル基又はC_{2-6}アルケニル基から選ばれ、ｎは、１～１２の間の整数（２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１及び１２を含むが、これらに限定されない）から選ばれ、H^1、H^2、R^1、R^2及びR^3は、式Ｉに示される化合物に定義される通りである。

【００２９】

幾つかの実施形態において、式ＩＩＩａ若しくはＩＩＩｂに示される化合物又はその塩におけるｎは、２、３、４、５又は６である。

【００３０】

幾つかの実施形態において、式Ｉ若しくは式ＩＩＩａ若しくはＩＩＩｂに示される化合物又はその塩におけるＲ^{3}は、－ＣＮ又はヒドロキシ基から選ばれる。幾つかの実施形態において、式Ｉ若しくは式ＩＩＩａ若しくはＩＩＩｂに示される化合物又はその塩におけるＲ^{3}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{4}又は－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{4}から選ばれ、Ｒ^{4}は、上記に定義される通りである。

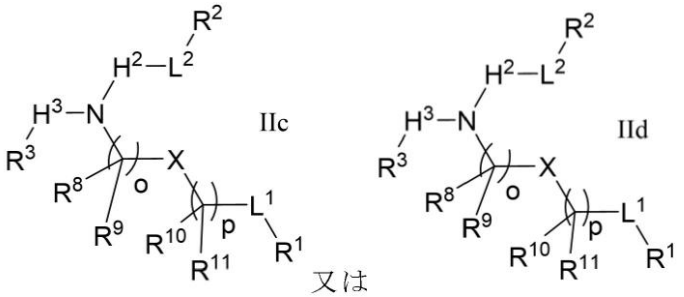
【００３１】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるＲ^{4}は、メチル基、エチル基又はプロピル基を含むがこれらに限定されないＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる。

【００３２】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物は、

【化４】



であり、そのうち、Ｘは、－Ｎ（Ｒ^{7}）－又は－Ｏ－であり、ｏは、１～１１の間の整数から選ばれ、ｐは、１～５の間の整数から選ばれ、且つｏ＋ｐは、１２以下であり、Ｒ^{7}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{2-6}$アルケニル基から選ばれ、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}は、それぞれ独立して水素、ヒドロキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{2-6}$アルケニル基から選ばれ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｈ^{2}、Ｈ^{3}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、式Ｉに示される化合物に定義される通りである。

【００３３】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるｐは、１又は２から選ばれる。

【００３４】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるｏは、４、５、６、７又は８から選ばれる。

【００３５】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるＸは、－Ｏ－である。

【００３６】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるＲ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}は、それぞれ独立して水素から選ばれる。

【００３７】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるＲ^{10}、Ｒ^{11}は、それぞれ独立してＣ$_{1-6}$アルキル基から選ばれる。

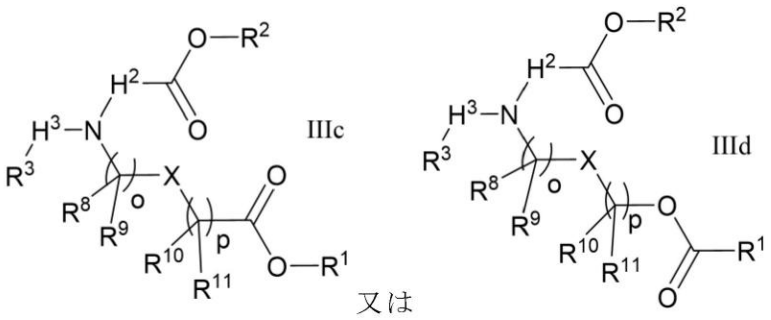
【００３８】

幾つかの実施形態において、式ＩＩｃ若しくはＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるＲ^{3}は、ヒドロキシ基から選ばれる。

【００３９】

別の幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物は、

【化５】



であり、H^2、R^1、R^2及びR^3は式Ｉに示される化合物に定義される通りであり、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、Ｘ、ｏ及びｐは式ＩＩｃに示される化合物に定義される通りである。

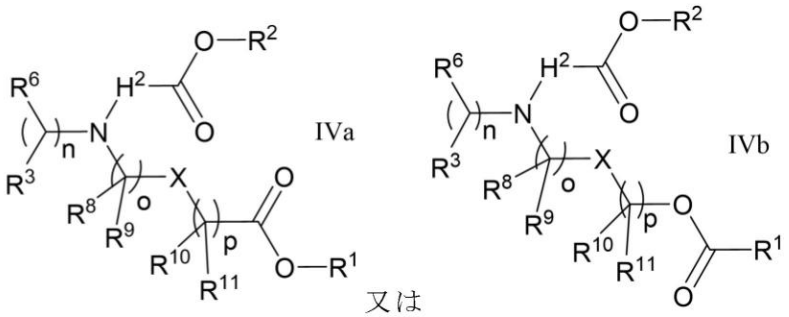
【００４０】

幾つかの実施形態において、式Ｉ若しくはＩＩＩｃ若しくはＩＩＩｄに示される化合物又はその塩におけるH^2は、C_{3-7}アルキレン基又はC_{3-7}アルケニレン基から選ばれる。

【００４１】

幾つかの実施形態により提供される式Ｉに示される化合物は、

【化６】



であり、そのうち、H^2、R^1、R^2及びR^3は式Ｉに示される化合物に定義される通りであり、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、Ｘ、ｏ及びｐは式ＩＩｃに示される化合物に定義される通りであり、R^6及びｎは上記に定義される通りである。

【００４２】

別の態様では、幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1、R^2は、それぞれ以下の構造：

【化７】



を有し、そのうち、R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}は、それぞれ独立して水素、C_{1-12}アルキル基又はC_{2-12}アルケニル基から選ばれ、ｋは、２～１２の間の整数である。

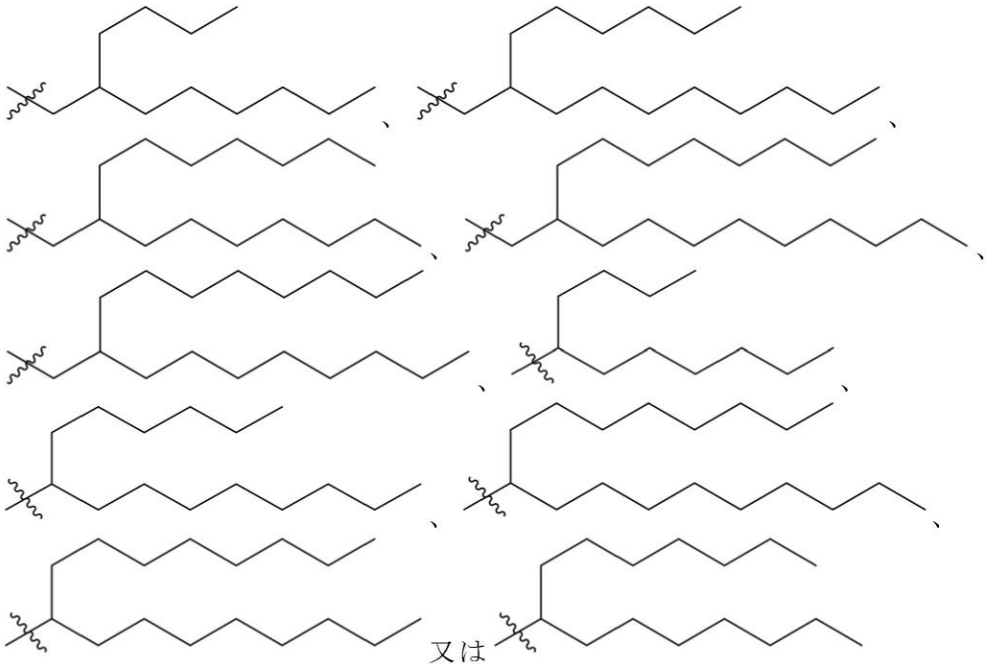
【００４３】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^{12c}は、水素から選ばれる。

【００４４】

幾つかの実施形態において、式Ｉに示される化合物又はその塩におけるR^1は、

【化８】

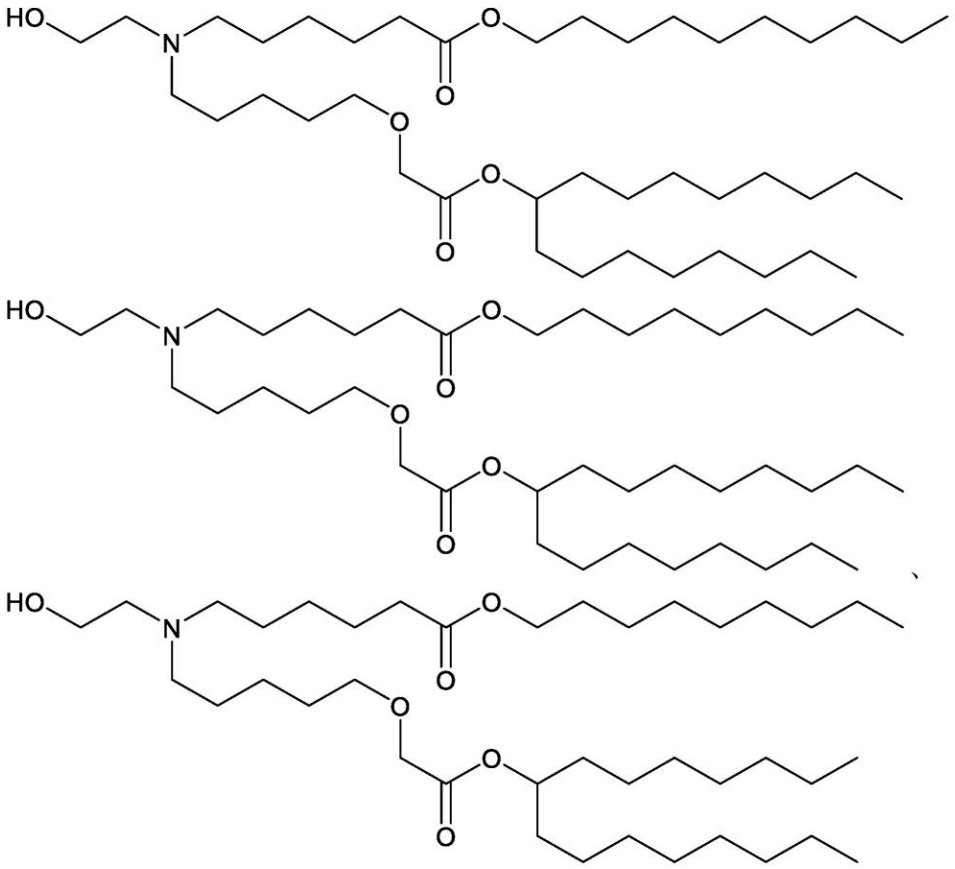


から選ばれる。

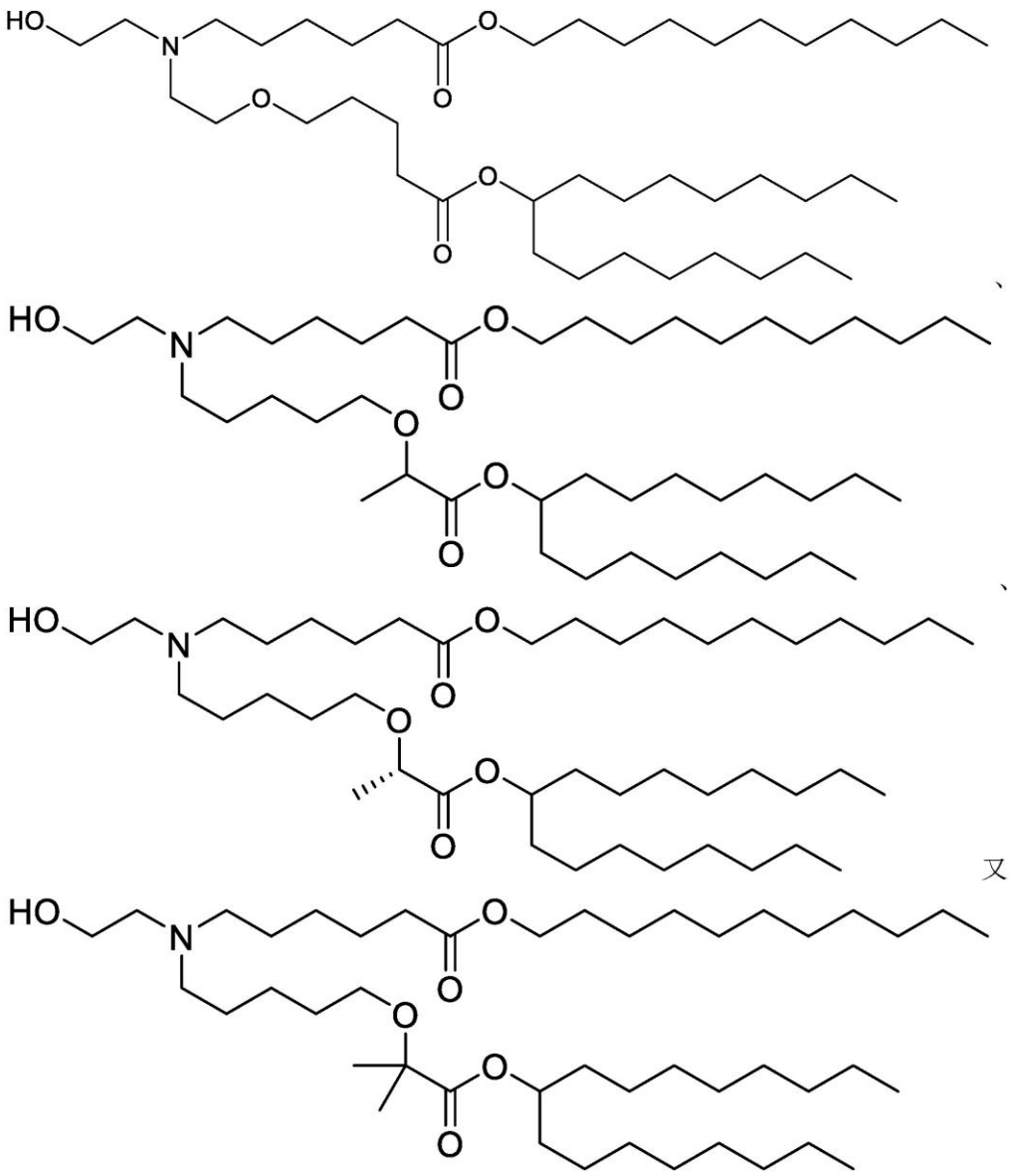
【００４５】

式Ｉに示される典型的な化合物又はその薬学的に許容される塩は、

【化９】



【化１０】



又は

を含むが、これらに限定されない。

【００４６】

本開示は、上記化合物又はその塩の同位体置換物を更に提供し、好ましくは、上記同位体置換物は、重水素原子置換である。

【００４７】

本開示では、上記化合物又はその塩を含む脂質粒子を更に提供する。更に、幾つかの実施形態において、上記脂質粒子は活性薬剤を更に含む。

【００４８】

幾つかの実施形態において、上記活性薬剤は、ポリヌクレオチド又は核酸（例えば、リボ核酸又はデオキシリボ核酸）から選ばれる。

【００４９】

幾つかの実施形態において、上記活性薬剤はｍＲＮＡから選ばれる。本開示はまた、上記脂質粒子及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を更に提供する。ある実施形態において、組成物の総重量に基づき、上記医薬組成物は、０．０１％～９９．９９％の薬学的に許容される賦形剤を含む。ある実施形態において、上記医薬組成物は、０．１％～９９．９％の薬学的に許容される賦形剤を含む。ある実施形態において、上記医薬組成物は、０．５％～９９．５％の薬学的に許容される賦形剤を含む。ある実施形態において、上記医薬組成物は、１％～９９％の薬学的に許容される賦形剤を含む。ある実施形態

において、上記医薬組成物は、２％～９８％の薬学的に許容される賦形剤を含む。
【００５０】
本開示は、対象における免疫応答を誘発する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための薬剤の調製における、上記化合物若しくはその塩、又は同位体置換物、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。
【００５１】
本開示は、ポリペプチドの過剰発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための薬剤の調製における、上記化合物若しくはその塩、又は同位体置換物、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。
【００５２】
本開示は、ポリペプチドの不十分な発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための薬剤の調製における、上記化合物若しくはその塩、又は同位体置換物、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。
【００５３】
幾つかの実施形態において、上記疾患又は病状は、がん、感染症、自己免疫疾患、神経変性疾患及び炎症を含むが、これらに限定されない。
【００５４】
本開示は、対象における免疫応答を誘導する疾患又は病状を予防及び／又は治療する方法であって、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を上記患者に投与することを含む方法を更に提供する。
【００５５】
本開示は、ポリペプチドの過剰発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療する方法であって、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を上記患者に投与することを含む方法を更に提供する。
【００５６】
本開示は、ポリペプチドの不十分な発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療する方法であって、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を上記患者に投与することを含む方法を更に提供する。
【００５７】
別の態様では、本開示は、対象における免疫応答を誘導する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を更に提供する。
【００５８】
本開示は、ポリペプチドの過剰発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を更に提供する。
【００５９】
本開示は、ポリペプチドの不十分な発現に関連する疾患又は病状を予防及び／又は治療するための、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を更に提供する。
【００６０】
本開示は、がん、感染症、自己免疫疾患、神経変性疾患及び炎症を予防及び／又は治療するための薬剤の調製における、上記化合物若しくはその塩、又は同位体置換物、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物の使用を更に提供する。
【００６１】
本開示は、がん、感染症、自己免疫疾患、神経変性疾患及び炎症を予防及び／又は治療する方法であって、上記化合物若しくはその塩、又は上記脂質粒子、又は上記医薬組成物を上記患者に投与することを含む方法を更に提供する。
【００６２】
本開示に記載される化合物塩は、「酸」付加塩及び「塩基」付加塩を含む。例えば、塩

基性基（アミノ基）の酸ー塩基反応によって形成される塩であり、上記酸は、有機酸又は無機酸を含む。また、上記化合物塩は、塩基性基（アミノ基）との四級化によって形成される塩を更に含み、上記四級化剤は、直鎖又は分岐鎖状の塩素化炭化水素を含む。

【００６３】

本開示に係る化合物は、特定の幾何又は立体異性体の形態があってもよい。本開示は、シス異性体及びトランス異性体、（－）－と（＋）－エナンチオマー、（Ｒ）－と（Ｓ）－エナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、及びそのラセミ混合物と他の混合物、例えば、エナンチオマー又はジアステレオマーに富む混合物を含み、このような化合物の全てが本開示の範囲に含まれることを意図する。アルキル基などの置換基には、他の不斉炭素原子があってもよい。このような異性体及びそれらの混合物の全ては、本開示の範囲に含まれる。本開示に係る不斉炭素原子を含む化合物は、光学活性純品の形態又はラセミ形態で単離されることができる。光学活性純品の形態は、ラセミ混合物から分割され、或いはキラル原料又はキラル試薬を使用することにより合成されてもよい。

【００６４】

キラル合成又はキラル試薬又は他の通常の技術により、光学活性の（Ｒ）－と（Ｓ）－異性体及びＤとＬ異性体を調製することができる。本開示のある化合物の１つのエナンチオマーを得るには、不斉合成又はキラル助剤を有する誘導作用により調製してもよく、そのうち、得られたジアステレオマー混合物を単離し、且つ基の分裂を補助することにより、必要なエナンチオマーの純品を提供する。或いは、分子に塩基性官能基（例えば、アミノ基）又は酸性官能基（例えば、カルボキシ基）が含まれる場合、適当な光学活性の酸又は塩基と共にジアステレオマーの塩を形成し、そして本分野でよく知られている通常の方法によりジアステレオマー分割を行い、その後、回収してエナンチオマーの純品を得る。なお、エナンチオマーとジアステレオマーの単離は、一般的にクロマトグラフィーを使用することにより完成され、上記クロマトグラフィーはキラル固定相を採用し、且つ任意選択的に化学誘導法と組み合わせる（例えば、アミンからカルバメートを生成する）。

【００６５】

本開示に記載される化合物の化学構造において、

【化１１】

「」

という結合は配置が指定されていないことを示し、即ち、化学構造にキラル異性体が存在する場合、

【化１２】

「」

という結合は

【化１３】

「」又は「」

であってもよく、或いは

【化１４】

「」及び「」

という２つの配置を同時に含んでもよい。本開示に記載される化合物の化学構造において、

【化１５】

「」

という結合は、配置が指定されておらず、即ち、Ｚ配置又はＥ配置であってもよく、或い

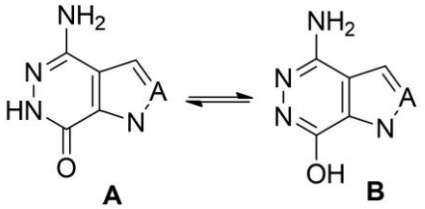
は２つの配置を同時に含んでもよい。

【００６６】

本開示に係る化合物と中間体は更に、異なる互変異性体形態で存在してもよく、且つ、このような形態の全ては本開示の範囲内に含まれる。「互変異性体」又は「互変異性体形態」という用語は、低いエネルギー障壁により相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体ともいう）は、例えば、ケト－エノール及びイミン－エナミン、ラクタム－ラクチム異性化などのプロトリシスによる相互変換を含む。ラクタム－ラクチム平衡の実例は、以下に示すようなＡとＢの間である。

【００６７】

【化１６】



本開示における化合物の全ては、Ａ型又はＢ型に描かれることができる。全ての互変異性形態は本開示の範囲にある。化合物の命名は、何れの互変異性体も排除しない。

【００６８】

本開示は、本願に記載されるものと同じであるが、１つ又は複数の原子が、自然界で通常見られる原子量又は質量数と異なる原子量又は質量数を有する原子で置換された同位体標識の幾つかの本開示の化合物を更に含む。本開示の化合物に結合可能な同位体の実例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体を含み、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{125}Ｉ及び^{36}Ｃｌなどである。

【００６９】

特に説明のない限り、１つの位置が特に重水素（Ｄ）と指定される場合、当該位置は、重水素の天然存在度（０．０１５％である）よりも少なくとも１０００倍高い存在度を有する重水素（即ち、少なくとも１０％の重水素が組み込まれた）であると理解すべきである。例における化合物の、重水素の天然存在度よりも高い存在度を有することは、少なくとも１０００倍の存在度の重水素、少なくとも２０００倍の存在度の重水素、少なくとも３０００倍の存在度の重水素、少なくとも４０００倍の存在度の重水素、少なくとも５０００倍の存在度の重水素、少なくとも６０００倍の存在度の重水素又はそれ以上の存在度の重水素であってもよい。本開示は、種々の重水素化形態の式（Ｉ）の化合物を更に含む。炭素原子に連結されるそれぞれの利用可能な水素原子は、独立的に重水素原子で置換されてもよい。当業者は、関連文献を参照して重水素化形態の式（Ｉ）の化合物を合成することができる。重水素化形態の式（Ｉ）の化合物は、調製する場合、市販の重水素化出発物質を使用してもよく、或いは、通常の技術により重水素化試薬で合成されてもよく、重水素化試薬は、重水素化ボラン、三重水素化ボランテトラヒドロフラン溶液、重水素化水素化アルミニウムリチウム、重水素化ヨードエタン及び重水素化ヨードメタンなどを含むが、これらに限定されない。

【００７０】

「任意選択的に」又は「任意選択的」は、その後に説明される事象又は状況が生じてもよいが、生じなくてもよいことを意味し、この説明は、当該事象又は状況が生じる場合と生じない場合を含む。例えば、「任意選択的にハロゲン又はシアノ基で置換されるＣ$_{1-6}$アルキル基」は、ハロゲン又はシアノ基が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを意味し、この説明は、アルキル基がハロゲン又はシアノ基で置換された場合と、アルキル基がハロゲン及びシアノ基で置換されていない場合とを含む。

用語の説明：

【００７１】
「医薬組成物」は、１種若しくは複数種の本願に記載される化合物又はその生理学的に薬用可能な塩若しくはプロドラッグと他の化学成分との混合物と、生理学的に薬用可能なベクター及び賦形剤などの他の成分とを含むものを示す。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収に寄与して更に生物活性を発揮するためのものである。
【００７２】
「薬学的に許容される賦形剤」は、アメリカ食品医薬品局によって承認された、ヒト又は家畜動物への使用が許容される任意の助剤、ベクター、賦形剤、流動促進剤、甘味料、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、着香剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張化剤、溶媒又は乳化剤を含むが、これらに限定されない。
【００７３】
本開示に記載される「有効量」又は「有効治療量」は、医学病状の症状又は病状の改善や予防に十分な量を含む。有効量は、更に、診断の許容又は促進に十分な量を指す。特定の患者又は獣医学対象に用いられる有効量は、例えば、治療すべき病状、患者の全体的な健康状況、投与の方法経路と用量及び副作用の重症度などの要因によって変化することができる。有効量は、顕著な副作用又は毒性作用が回避される最大用量又は投与計画であってもよい。
【００７４】
「核酸」という用語は、ヌクレオチド、例えばデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）又はリボヌクレオチド（ＲＮＡ）からなるポリマーである。
【００７５】
「オリゴヌクレオチド」という用語は、長さ２～１００ヌクレオチドの一本鎖又は二本鎖ヌクレオチド多量体を意味する。「ポリヌクレオチド」は、ヌクレオチドモノマーから構成される一本鎖又は二本鎖ポリマーを指す。幾つかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、長さ１００以上のヌクレオチドからなる。
【００７６】
別の幾つかの実施形態において、例示的なポリヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ、メッセンジャーＲＮＡを含む）、ＲＮＡ干渉誘導剤（ＲＮＡｉ－ｉｎｄｕｃｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、ｓｈＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ及び類似体を含むが、これらに限定されない。
【００７７】
「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書では互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指すことができる。この用語は、１つ又は複数のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学類似体であるアミノ酸ポリマーに、並びに天然に存在するアミノ酸ポリマーにも適用される。
【００７８】
「白血球」という用語は、骨髄中の多能性造血幹細胞から産生され、且つそれに由来する白血球（ＷＢＣ）に関する。白血球は細胞核を有し、且つ機能的又は物理的特性に基づいて、白血球のタイプは、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球及び単球を含む５つの主要なタイプに分類され得る。
【００７９】
「アルキル基」は、直鎖及び分岐鎖アルキル基を含む、飽和脂肪族炭化水素基を指す。幾つかの実施形態において、アルキル基は、１～４個の炭素を有し、C_{1-4}アルキル基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルキル基は、１０～２２個の炭素を有し、C_{10-22}アルキル基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルキル基は、４～２２個の炭素を有し、C_{4-22}アルキル基とも呼ばれる。
【００８０】
アルキル基は、非置換の、又はハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ、アルキル基、アルケニル基、アルコキシカルボニル基、アミド基、アルキルアミド基、ジアルキルアミド基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基

、チオ及びチオアルキル基から選ばれる１つ又は複数の基で置換されていてもよい。
【００８１】
「ヘテロアルキル基」は、鎖中に好ましくは１～１４個の炭素、より好ましくは２～１０個の炭素を有し、そのうち１つ又は複数の炭素がＳ、Ｏ及びＮから選ばれるヘテロ原子で置換される直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。例示的なヘテロアルキル基は、アルキルエーテル、第二級アルキルアミン及び第三級アルキルアミン、アミド、硫化アルキル（ａｌｋｙｌ ｓｕｌｆｉｄｅ）などを含む。
【００８２】
ヘテロアルキル基は、非置換の、又はハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、アミノ基、オキソ、アルケニル基、アルコキシカルボニル基、アミド基、アルキルアミド基、ジアルキルアミド基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基、チオ及びチオアルキル基から選ばれる１つ又は複数の基で置換されていてもよい。
【００８３】
「アルケニル基」は、直鎖及び分岐鎖アルケニル基を含む、不飽和脂肪族炭化水素基を指す。幾つかの実施形態において、アルケニル基は、１～４個の炭素を有し、C_{1-4}アルケニル基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルケニル基は、１０～２２個の炭素を有し、C_{10-22}アルケニル基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルケニル基は、４～２２個の炭素を有し、C_{4-22}アルケニル基とも呼ばれる。例示的なアルケニル基は、ビニル基、プロペニル基、ｎ－ブテニル基、イソブテニル基、３－メチルブタ－２－エニル、ｎ－ペンテニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、シクロヘキシル－ブテニル及びデセニル基を含む。
【００８４】
アルケニル基は、非置換の、又はハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ、アルキル基、アルケニル基、アルコキシカルボニル基、アミド基、アルキルアミド基、ジアルキルアミド基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基、チオ及びチオアルキル基から選ばれる１つ又は複数の基で置換されていてもよい。
【００８５】
「一価基」とは、１つの化合物から「形態上」で１個の一価を除去した原子又は基である。「サブユニット」とは、化合物から「形態上」で２個の一価又は１個の二価を除去した原子又は原子団である。
【００８６】
「アルキレン基」という用語は、アルカン分子から２個の水素原子を除いた残りの部分を意味し、幾つかの実施形態において、アルキレン基は、１～４個の炭素を有し、C_{1-4}アルキレン基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルキル基は、１０～２２個の炭素を有し、C_{10-22}アルキレン基とも呼ばれる。幾つかの実施形態において、アルキル基は、４～２２個の炭素を有し、C_{4-22}アルキレン基とも呼ばれる。
【００８７】
同様に、「アルキレンオキシ基」、「アルケニレン基」、「アルケニレンオキシ基」、「シクロアルキレン基」、「ヘテロシクロアルキレン基」の定義は「アルキレン基」の通りである。
【００８８】
「ヒドロキシ基」という用語は、－ＯＨ基を指す。
【００８９】
「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。
【００９０】
「シアノ基」という用語は、－NH_2を指す。
【００９１】
「オキソ」という用語は、＝Ｏ置換基を指す。
【００９２】

「置換される」とは、基の中の１つ又は複数の水素原子、好ましくは５個以下、より好ましくは１～３個の水素原子が互いに独立的に対応する数の置換基で置換されることを指す。無論、置換基は、それらの化学的に可能な部位にしか位置せず、当業者はそれほど努力せずに（実験又は理論により）可能又は不可能な置換を決定することができる。

【図面の簡単な説明】

【００９３】

【図１】肝細胞増殖因子ｍＲＮＡ脂質ナノ粒子を筋肉注射したマウスにおけるタンパク質発現量

【図２】ルシフェラーゼｍＲＮＡ脂質ナノ粒子のマウス尾静脈内注射により検出された蛍光強度

【図３】ｍＲＮＡ脂質ナノ粒子を尾静脈内注射したマウスの肝臓におけるカチオン性脂質濃度

【図４】ｍＲＮＡ脂質ナノ粒子を尾静脈内注射したマウスの脾臓におけるカチオン性脂質濃度

【図５】ｍＲＮＡ脂質ナノ粒子を尾静脈内注射したマウスの血漿におけるカチオン性脂質濃度

【図６】ｍＲＮＡ脂質ナノ粒子を尾静脈内注射したマウスの血清におけるインターロイキン－６（ＩＬ－６）濃度の検出。

【発明を実施するための形態】

【００９４】

以下、実施例と合わせて本開示を更に説明するが、これらの実施例は本開示の範囲を限定するものではない。

【００９５】

本開示中の実施例において具体的な条件が明示されていない実験方法は、一般的に通常の条件、又は原料や商品メーカーに勧められた条件に従う。具体的な供給源が明示されていない試薬は、市販される通常の試薬である。

【００９６】

化合物の構造は、核磁気共鳴（ＮＭＲ）又は／及び質量分析（ＭＳ）によって決定される。ＮＭＲシフト（δ）は、10^{-6}（ｐｐｍ）の単位で示されている。ＮＭＲの測定には、核磁気共鳴装置Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ－４００が使用され、測定溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ－d_6）、重水素化クロロホルム（ＣＤＣｌ$_3$）、重水素化メタノール（Ｍｅｔｈａｎｏｌ－d_4）であり、内部標準はテトラメチルシラン（ＴＭＳ）である。

【００９７】

ＨＰＬＣの測定には、Ａｇｉｌｅｎｔ１１００高圧液体クロマトグラフィー、ＧＡＳ１５Ｂ　ＤＡＤ紫外線検出器、Ｗａｔｅｒ　Ｖｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０×４．６ｍｍ５μｍカラムが使用された。

【００９８】

ＭＳの測定には、Ａｇｉｌｅｎｔ６１２０トリプル四重極質量分析計、Ｇ１３１５ＤＤＡＤ検出器、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍ、５μｍカラムが使用され、正／負イオンモードで走査し、質量走査範囲は８０～１２００である。

【００９９】

薄層クロマトグラフィー用シリカゲル板としては、煙台黄海ＨＳＧＦ２５４シリカゲル板が使用され、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）に使用されたシリカゲル板用の仕様は、０．２ｍｍ±０．０３ｍｍであり、薄層クロマトグラフィーによる生成物の分離精製用の仕様は０．４～０．５ｍｍである。

【０１００】

フラッシュカラム精製系には、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ　Ｒｆ１５０（ＴＥＬＥＤＹＮＥ　ＩＳＣＯ）又はＩｓｏｌａｒａ　ｏｎｅ（Ｂｉｏｔａｇｅ）が使用された。

【０１０１】

順相カラムクロマトグラフィーには、一般的に煙台黄海シリカゲル２００～３００メッシュ又は３００～４００メッシュのシリカゲルがベクターとして使用され、或いは、常州三泰予充填超高純度順相シリカゲルカラム（４０～６３μｍ、６０ｇ、２４ｇ、４０ｇ、１２０ｇ又は他の仕様）が使用された。

【０１０２】

本開示における既知の出発原料は、この分野で知られている方法で、又はそれに従って合成されてもよく、或いは上海泰坦科技、ＡＢＣＲ　ＧｍｂＨ＆Ｃｏ．ＫＧ、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、韶遠化学科技（Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃ）、畢得医薬などの会社から購入されてもよい。

【０１０３】

実施例において特に説明のない限り、反応は何れも窒素雰囲気で行うことができる。

【０１０４】

窒素雰囲気は、反応フラスコに容積が約１Ｌの窒素バルーンが連結されていることを指す。

【０１０５】

水素雰囲気は、反応フラスコに容積が約１Ｌの水素バルーンが連結されていることを指す。

【０１０６】

水素ガスは、上海全浦科学機器公司のＱＰＨ－１Ｌ型水素発生装置により製造される。

【０１０７】

窒素雰囲気又は水素雰囲気は、通常、真空引き、窒素ガス又は水素ガスの導入を３回繰り返す。

【０１０８】

実施例において、特に説明のない限り、溶液は水溶液を指す。

【０１０９】

実施例において、特に説明のない限り、反応温度は室温であり、２０～３０℃である。

【０１１０】

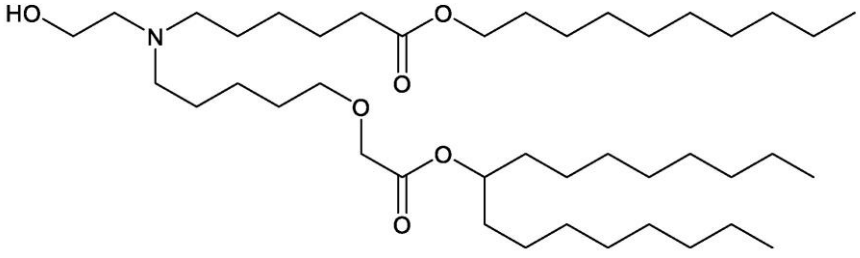
実施例における反応進行のモニターには薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）が採用され、反応に使用された展開溶媒、化合物を精製するためのカラムクロマトグラフィーの溶離剤系及び薄層クロマトグラフィーの展開溶媒系は、溶媒の体積比が化合物の極性によって調整され、少量のトリエチルアミンと酢酸などの塩基性又は酸性試薬を加えて調整してもよい。

【実施例】

【０１１１】

実施例１

【化１７】

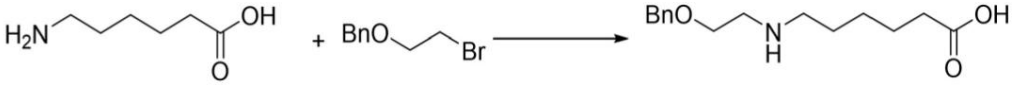


（化合物１）

【０１１２】

ステップ１）

【化１８】



６－アミノカプロン酸（２１．５ｇ、１００ｍｍｏｌ）を秤量してエタノール及び水の混合液（ＥｔＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ、ｖ／ｖ＝２：１、２００ｍＬ）に溶解し、ＣｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（４．０ｇ、１００ｍｍｏｌ）を加え、ベンジルオキシブロモエタン（１３．１ｇ、１００ｍｍｏｌ）を加え、室温で４０ｈ反応させ、エタノールの大部分を濃縮により除去し、残留物を直接逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水／０．１％トリフルオロ酢酸）により直接濃縮し、吸引乾燥して、白色固体５．６ｇを得て、収率は２１％であった。

ＭＳ：２６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．３６（ｓ，５Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０１１３】

ステップ２）

【化１９】



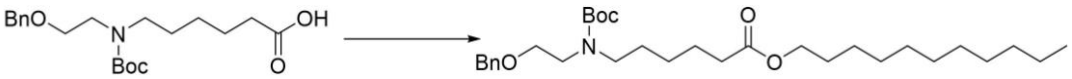
６－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）ヘキサン酸（５．６ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）をフラスコに秤量し、１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液（４２．２ｍＬ、１．０Ｍ）を加え、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（５．５ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で１ｈ反応させ、ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示し、ジオキサンを濃縮し、水相を希塩酸でｐＨを５程度に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、濃縮して、ほぼ無色のゲル状物７．２ｇを得て、収率は９３％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ：３６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１１４】

ステップ３）

【化２０】



６－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（６．１ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）をフラスコに秤量し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）を加え、氷浴し、ウンデカノール（２．７３ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４０８ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４．３ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）を順次加え、ＥＤＣＩ（３．８４ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌し、氷浴を取り除き、室温で一晩反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応を完了させ、反応液に水（１００ｍＬ）を加え、分液し、有機相を希塩酸、水、炭酸水素ナトリウムで順次洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～１０：１）により、ほぼ無色のゲル状物６．８ｇを得て、収率は８２％であった。

ＭＳ：５２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

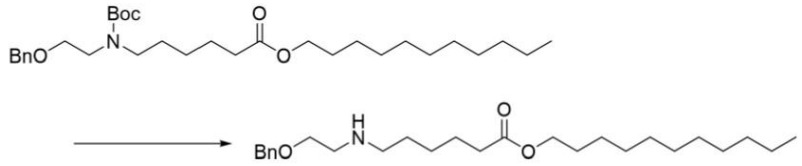
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．３０－７．２０（ｍ，５Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝２１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｔｔ，Ｊ＝１３．３，６．８Ｈｚ

，６Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，９Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１８Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１１５】

ステップ４）

【化２１】



６－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシル（７．６ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）を秤量してジクロロメタンに溶解し、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加え、室温で２ｈ反応させ、そのまま濃縮し、残留物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）を加え、分液し、有機相を乾燥させ、濃縮してゲル状物を得て、再びジクロロメタンで溶解し、ＨＣｌ／ｄｉｏｘａｎｅ（４．０Ｍ、４ｍＬ）を加え、そのまま濃縮して、白色固体５．０ｇを得て、収率は８１％であった。

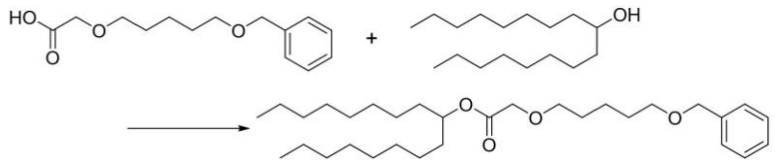
ＭＳ：４２０．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．５１（ｓ，２Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，５Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，６．７Ｈｚ，４Ｈ），１．４２－１．１７（ｍ，１８Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１１６】

ステップ５）

【化２２】



２－（（５－（ベンジルオキシ）ペンチル）オキシ）酢酸（文献Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ、１９９２、ｖｏｌ．４０、＃３、ｐ．６１７～６２３に参照して調製）（７．６ｇ、３０．１２ｍｍｏｌ）をフラスコに秤量し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ）を加え、氷浴し、ヘプタデカ－９－オール（文献ＷＯ２０２０／２１９８７６に参照して調製）（６．１８ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３．６８ｇ、３０．１２ｍｍｏｌ）を順次加え、ＥＤＣＩ（６．９３ｇ、３６．１４ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌し、氷浴を取り除き、室温で一晩反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応を完了させ、反応液に水（１００ｍＬ）を加え、分液し、有機相を希塩酸、水、炭酸水素ナトリウムで順次洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～１０：１）により、ほぼ無色のゲル状物１０．９ｇを得て、収率は９２％であった。

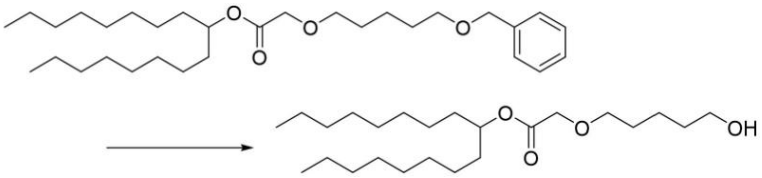
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３６－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１６

．５　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．２５　（ｓ，　２４Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）．

【０１１７】

ステップ６）

【化２３】



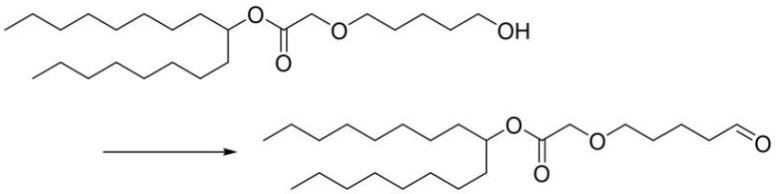
ヘプタデカン－９－イル２－（（５－（ベンジルオキシ）ペンチル）オキシ）アセテート（４．０ｇ、８．１５ｍｍｏｌ）を秤量し、ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（４００ｍｇ、２０％）を加え、水素ガスを流し、室温で２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応を完了させた。ろ過し、濃縮した。無色のゲル状物３．２ｇを得て、収率は９８％であった。そのまま次の反応に用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．４，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　２Ｈ），　３．６６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｔ，　Ｊ　＝６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７１　-　１．５７　（ｍ，　４Ｈ），　１．５６　-　１．４２　（ｍ，　６Ｈ），　１．２５　（ｓ，　２４Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）．

【０１１８】

ステップ７）

【化２４】



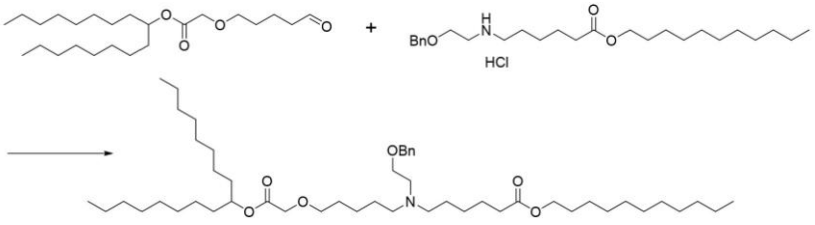
ヘプタデカン－９－イル　２－（（５－ヒドロキシペンチル）オキシ）アセテート（２．４ｇ、６．０ｍｍｏｌ）を秤量してジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解し、氷浴下、ＤＭＰ（３．８２ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５ｈ反応させ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、３０分間撹拌し、分液し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、淡黄色のゲル状物２．５ｇを得て、そのまま次の反応に用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　９．７８　（ｓ，　１Ｈ），　４．９６　（ｐ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０４　（ｓ，　２Ｈ），　３．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．２，　１．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８１　-　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６０　-　１．４８　（ｍ，　４Ｈ），　１．２６　（ｓ，　２４Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【０１１９】

ステップ８）

【化２５】

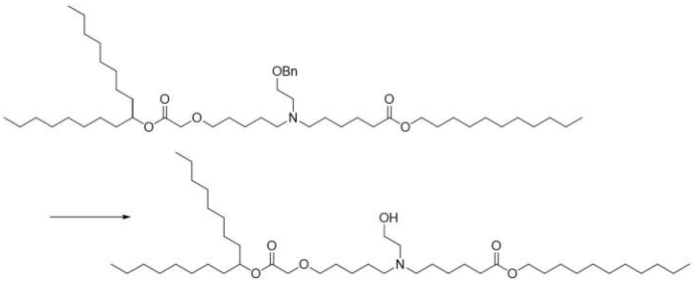


ヘプタデカン－９－イル　２－（（５－オキソペンチル）オキシ）アセテート（２．４ｇ、６ｍｍｏｌ）を秤量してジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、６－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシル塩酸塩（２．４６ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、ＤＩＰＥＡ（１．１６ｇ、９．０ｍｍｏｌ）、酢酸（１．０８ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）を加え、清澄になるように撹拌し、氷浴し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３．１８ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応を完了させ、水（１００ｍＬ）を加え、分液し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×１）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１～２：１）により、無色の液体４．１ｇを得て、収率は８５％であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．３０　-　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．９９　-　４．９１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５２　（ｓ，　２Ｈ），　４．０８　-　４．０２　（ｍ，　４Ｈ），　３．５７　-　３．４７　（ｍ，　４Ｈ），　２．６８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４５　（ｓ，　４Ｈ），　２．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．６７　-　１．５７　（ｍ，　６Ｈ），　１．４８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　３７．５，　６．０　Ｈｚ，　６Ｈ），　１．３８　-　１．１８　（ｍ，　４６Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　９Ｈ）。

【０１２０】

ステップ９）

【化２６】

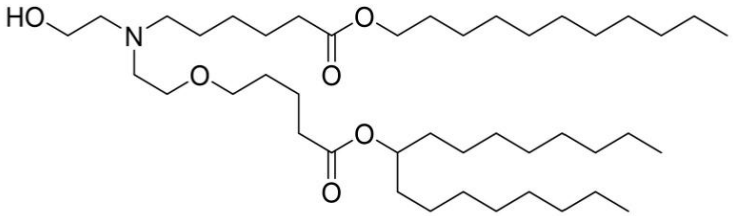


ウンデシル６－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）（５－（２－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－２－オキソエトキシ）ペンチル）アミノ）ヘキサノエート（１ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）をフラスコに秤量し、エタノールを加えて溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（５００ｍｇ、２０％）を加え、水素ガスを流し、室温で一晩反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応を完了させた。ろ過し、濃縮した。無色のゲル状物を得て、カラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ＝１０：１）により無色のゲル状物４５０ｍｇを得て、収率は５１％であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　５．００　-　４．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０９　-　４．０１　（ｍ，　４Ｈ），　３．６１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６８　（ｓ，　２Ｈ），　２．５７　（ｓ，　４Ｈ），　２．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７０　-　１．５９　（ｍ，　６Ｈ），　１．５３　（ｓ，　８Ｈ），　１．４３　-　１．１８　（ｍ，　４４Ｈ），　０．８８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　９Ｈ）。

【０１２１】

実施例２

【化２７】

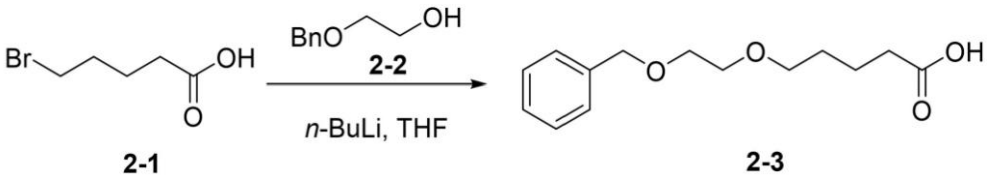


（化合物２）

【０１２２】

ステップ１）

【化２８】



化合物２－２（５０．４ｇ、３３１ｍｍｏｌ）を秤量してＴＨＦ（４００ｍＬ）に溶解し、ｎ－ＢｕＬｉ（２０６ｍＬ、１．６Ｍ）をドライアイスエタノール浴下でに徐々に滴下し、恒温で１時間撹拌した。化合物２－１（２０．０ｇ、１１０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、ドライアイスエタノール浴下で反応系に徐々に滴下し、恒温で１時間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌した。試料をＬＣ－ＭＳで検出し、出発原料を完全に反応した。１Ｌの水を加え、酢酸エチル１Ｌ×３で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により、黄色の油状物９．００ｇを得て、収率は３２．３％であった。

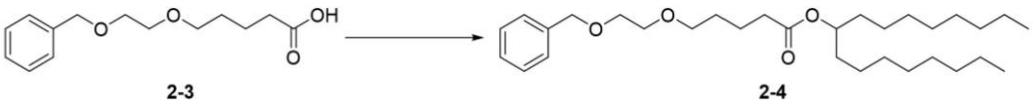
ＭＳ：２５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．４０－７．２４（ｍ，５Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６１（ｍ，４Ｈ）。

【０１２３】

ステップ２）

【化２９】



化合物２－３（１．００ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下でヘプタン－９－オール（９１４ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（９６．０ｍｇ、７８６μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．０４ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．１４ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）を順次加え、４０℃で一晩撹拌した。試料をＬＣＭＳとＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。１００ｍＬの水を加え、酢酸エチル１００ｍＬ×３で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）により、無色の油状物１．５０ｇを得て、収率は７７．１％であった。

ＭＳ：５１３．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

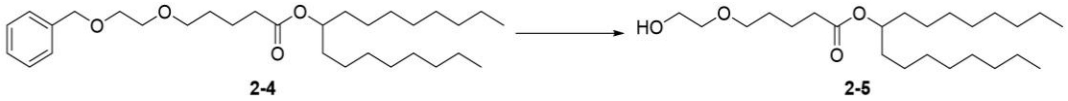
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３８－７．２４（ｍ，５Ｈ），４．９０－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．６４

－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，２４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１２４】

ステップ３）

【化３０】



化合物２－４（１．５０ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を秤量してＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３００ｍｇ、２０ｗｔ％）を加え、水素ガスで置換し、室温で一晩撹拌した。試料をＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。ろ過し、ろ液を濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２０：１）により、無色の油状物１．１０ｇを得て、収率は８９．８％であった。

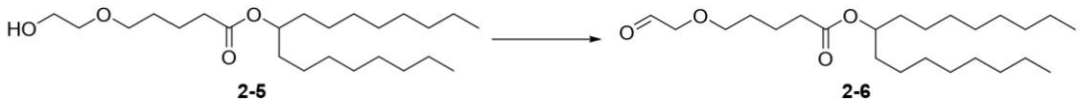
ＭＳ：４２３．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ４．９１－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．７６－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．１８（ｍ，２４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１２５】

ステップ４）

【化３１】



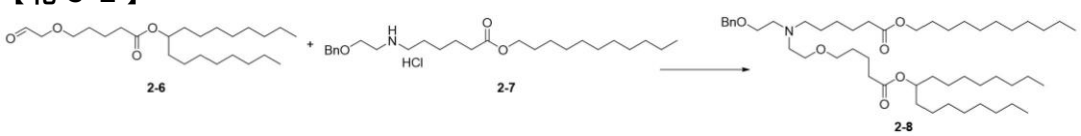
化合物２－５（１２０ ｍｇ、３００μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、氷水浴下でＤＭＰ（１９０ｍｇ、４４８μｍｏｌ）を加え、室温で２ｈ撹拌した。試料をＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液１ｍＬ及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液２０ｍＬを加え、酢酸エチル２０ ｍＬ×３で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮して淡黄色の油状物８０ｍｇを得て、精製処理せずにそのまま次の反応に用いた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．１６（ｍ，２４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１２６】

ステップ５）

【化３２】



化合物２－６（１．０９ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、２－

７（１．１２ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５３０ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（４９２ｍｇ、８．１９ｍｍｏｌ）を順次加え、１０ｍｉｎ撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．４５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。試料をＴＬＣ（純粋なＥＡ）で検出し、出発原料を完全に反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液１００　ｍＬを加え、酢酸エチル１００　ｍＬ×３で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により、淡黄色の油状物２９０ｍｇを得て、収率は１３．２％であった。

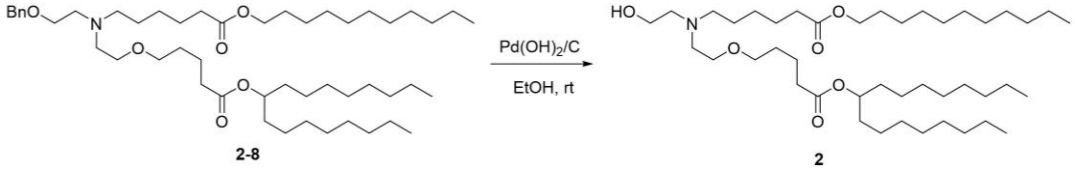
ＭＳ：８０２．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３９－７．２６　（ｍ，　５Ｈ），　４．８９－４．８２　（ｍ，　１Ｈ），　４．５１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７－３．４４　（ｍ，　４Ｈ），　３．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８７－２．３７　（ｍ，　６Ｈ），　２．３３－２．２４　（ｍ，　４Ｈ），　１．７９－１．５５　（ｍ，　８Ｈ），　１．５５－１．４３　（ｍ，　６Ｈ），　１．３８－１．１５　（ｍ，　４２Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　９Ｈ）。

【０１２７】

ステップ６）

【化３３】



化合物２－８（３９０ｍｇ、４８６μｍｏｌ）を秤量してＥｔＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３９０ｍｇ、２０ｗｔ％）を加え、水素ガスで置換し、室温で一晩撹拌した。試料をＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。ろ過し、ろ液を濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により、無色の油状物１１０ｍｇを得て、収率は３１．８％であった。

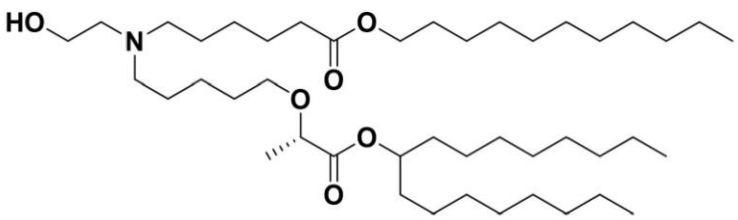
ＭＳ：　７１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．８９－４．８１　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９－２．５２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３４－２．２６　（ｍ，　４Ｈ），　１．７２－１．５６　（ｍ，　８Ｈ），　１．５３－１．４４　（ｍ，　６Ｈ），　１．３６－１．２１（ｍ，　４２Ｈ），　０．８９－０．８５　（ｍ，　９Ｈ）。

【０１２８】

実施例３

【化３４】

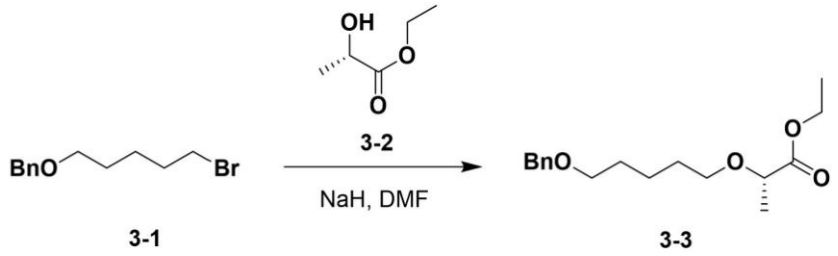


（化合物３）

【０１２９】

ステップ１）

【化３５】



３－２（５．９０ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）を秤量してＤＭＦ（２５０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下でＮａＨ（２．４ｇ、６０ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、恒温で１時間撹拌した。３－１（１２．９ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）を氷水浴下で数回に分けて反応系に加え、室温で一晩撹拌した。水３００ｍＬを加え、酢酸エチル３００ｍＬ×２で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により、淡黄色の油状物６．２０ｇを得て、収率は４２．２％であった。

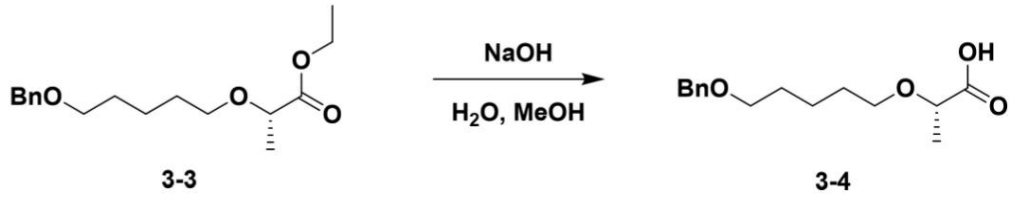
ＭＳ：２９５．２　［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３４－７．３１　（ｍ，　４Ｈ），　７．３０－７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．５０　（ｓ，　２Ｈ），　４．２５－４．１５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５９－３．５３　（ｍ，　１Ｈ），　３．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３９－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８－１．５９　（ｍ，　４Ｈ），　１．４９－１．４２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０１３０】

ステップ２）

【化３６】



化合物３－３（７．４０ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下でＮａＯＨ（４．００ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）溶液を徐々に加え、室温で一晩撹拌した。氷水浴で降温し、濃塩酸でｐＨを約３程度に調整し、ＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮して、淡黄色の油状物５．５０ｇを得て、収率は８２．６％であった。

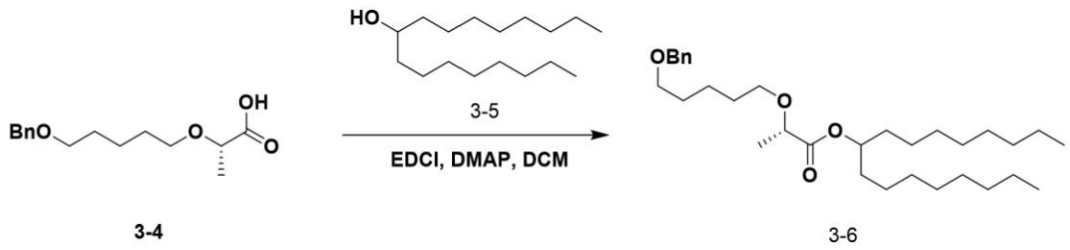
ＭＳ：２６７．２　［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３７－７．３３　（ｍ，　４Ｈ），　７．３１－７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．５１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９９　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０－３．４０　（ｍ，　４Ｈ），　１．６９－１．６１　（ｍ，　４Ｈ），　１．５０－１．４４　（ｍ，　５Ｈ）。

【０１３１】

ステップ３）

【化３７】



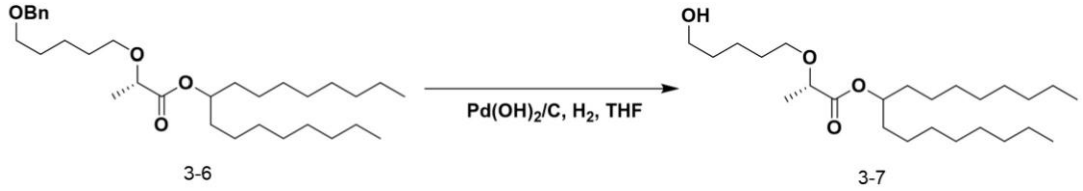
３－４（５．３０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）及び３－５（５．１０ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を秤量し、ＤＣＭ（１６０ｍＬ）に溶解し、ＤＭＡＰ（４．９０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（４．６０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を秤量し、反応液に順次加え、水素ガスで置換し、室温で一晩撹拌した。順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により、淡黄色の油状物８．６０ｇを得て、収率は８５．９％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．３４－７．３１ （ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２７ （ｍ，１Ｈ），４．９６－４．９１ （ｍ，１Ｈ），４．５０ （ｓ，２Ｈ），３．９１ （ｑ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．５３ （ｍ，１Ｈ），３．４７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．３２ （ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６０ （ｍ，４Ｈ），１．５４－１．５２ （ｍ，４Ｈ），１．４９－１．４３ （ｍ，２Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．１８ （ｍ，２４Ｈ），０．８７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１３２】

ステップ４）

【化３８】



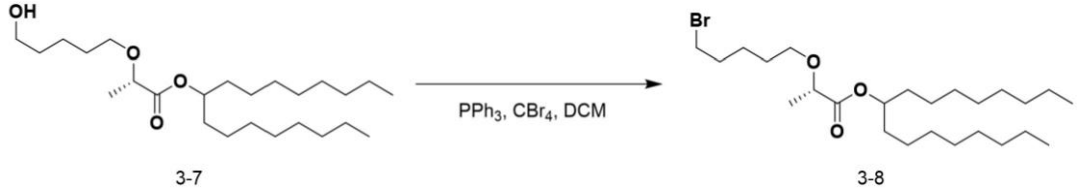
化合物３－６（５．００ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下でＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（５００ｍｇ）を加え、水素ガスで置換し、室温で一晩撹拌して水素化した。Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃをろ過により除去して回収し、ろ液を減圧下で濃縮乾燥し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により、無色の油状物４．００ｇを得て、収率は９６．４％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．９６－４．９２ （ｍ，１Ｈ），３．９１ （ｑ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．５９－３．５３ （ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３６ （ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５６ （ｍ，４Ｈ），１．５４－１．５２ （ｍ，４Ｈ），１．４９－１．４１ （ｍ，２Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．１９ （ｍ，２４Ｈ），０．８７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１３３】

ステップ５）

【化３９】



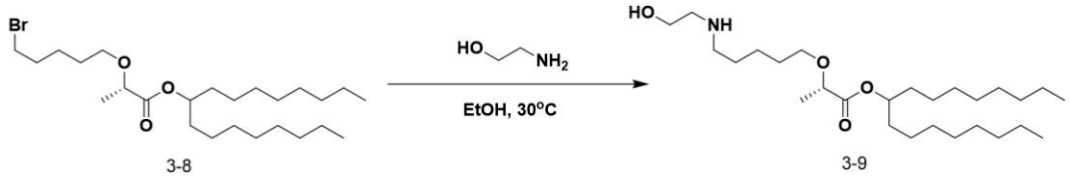
化合物３－７（４．１０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８０ｍＬ）に溶解し、氷水浴で降温し、窒素ガス保護下で、CBr_4（５．００ｇ、１５ｍｍｏｌ）及びPPh_3（３．９０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を順次加え、恒温で３０ｍｉｎ撹拌した後、室温で一晩撹拌した。試料をＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により、淡黄色の油状物４．３０ｇを得て、収率は９０．０％であった。

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ４．９７－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，２４Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１３４】

ステップ６）

【化４０】



3-8　　3-9

３－８（４．３０ｇ、９．００ｍｍｏｌ）を秤量して無水ＥｔＯＨ（８５ ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、エタノールアミン（１６．５ｇ、２７０ｍｍｏｌ）を加え、３０℃で一晩撹拌した。試料をＬＣ－ＭＳで検出し、出発原料を完全に反応した。溶媒を減圧下で濃縮乾燥し、残留物にＥＡ（２００ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ×２）で２回洗浄し、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で２回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により、無色の油状物３．３０ｇを得て、収率は８０．１％であった。

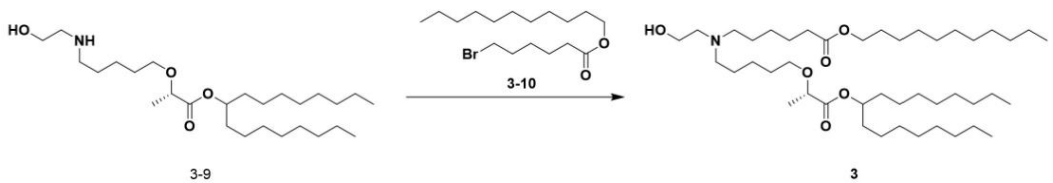
ＭＳ：４５８．４［Ｍ＋Ｈ］。

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ４．９６－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．４４－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，２４Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１３５】

ステップ７）

【化４１】



3-9　　3

３－９（２．３０ｇ、５．００ｍｍｏｌ）を秤量して無水ＥｔＯＨ（４６ｍＬ）に溶解し、窒素ガス保護下で、ＤＩＥＡ（１．９０ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）及び３－１０（３．５０ｇ、１０ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で一晩撹拌した。試料をＬＣ－ＭＳで検出し、出発原料はほとんど反応した。溶媒を減圧下に濃縮乾燥し、残留物にＥＡ（１００ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ×２）で２回洗浄し、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で２回洗浄した後

、無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）により、無色の油状物２．１０ｇを得て、収率は５７．９％であった。

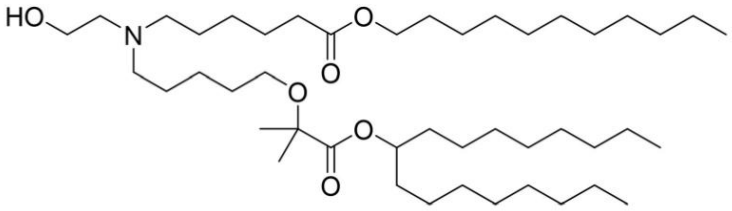
ＭＳ：７２６．６［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ４．９４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．２０（ｍ，６１Ｈ），０．８９－０．８５（ｍ，９Ｈ）。

【０１３６】

実施例４

【化４２】

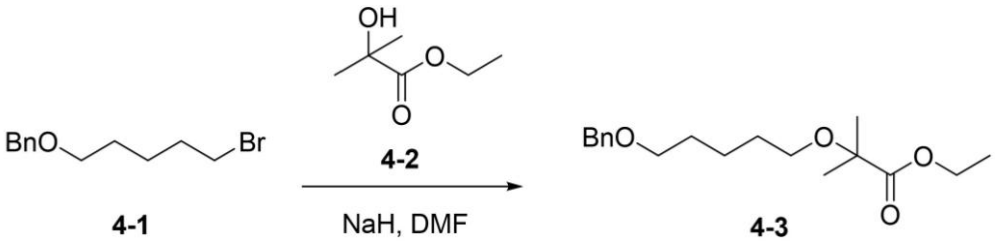


（化合物４）

【０１３７】

ステップ１）

【化４３】



ＮａＨ（３．６３ｇ、０．０９１ｍｏｌ）を秤量してＤＭＦ（２００ｍＬ）に溶解し、アルゴンガス保護し、０℃に冷却した。４－２（１０ｇ、０．０７６ｍｏｌ）を数回に分けて系に加え、室温で撹拌した。４－１（１９．５ｇ、０．０７６ｍｏｌ）を反応に加え、室温で一晩撹拌した。水１００ｍＬを加え、酢酸エチル０．５Ｌ×２で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過、減圧濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝６：１）により、無色の油状物５．３０ｇを得て、収率は２２．３％であった。

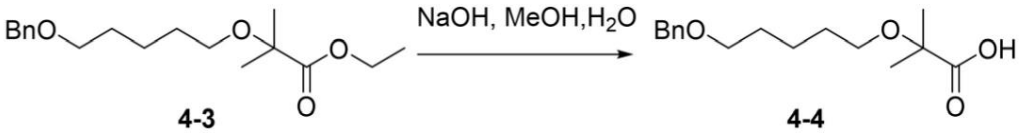
ＭＳ：３０９．２［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．４０－７．２５（ｍ，５Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，６Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１３８】

ステップ２）

【化４４】



化合物４－３（５．２０ｇ、０．０１７ｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、氷水浴下でＮａＯＨ（２．６９ｇ、０．０６７ｍｏｌ）の水（１０ｍＬ）溶液を加え、室温で一晩撹拌した。メタノールを減圧下で蒸発し、水１００ｍＬを加え、１Ｎの塩酸でｐＨ値（３～４）を調整した。酢酸エチル４００ｍＬ×２で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧濃縮して無色の油状物４．８０ｇを得て、収率は１００％であった。

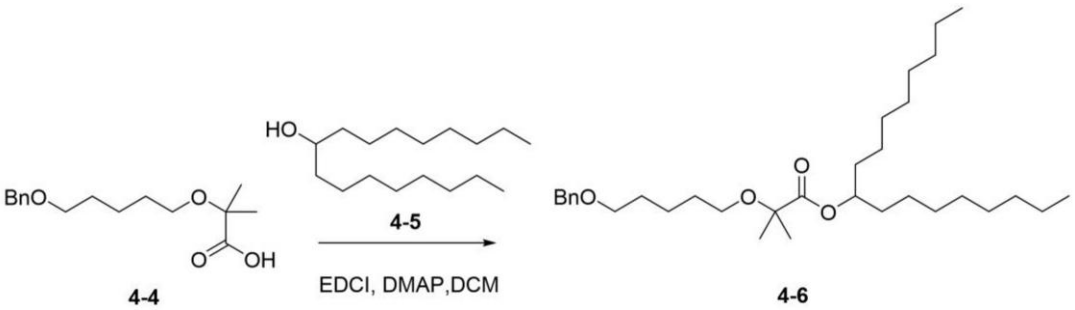
ＭＳ：２８１．２　［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３５－７．２５　（ｍ，　５Ｈ），　４．５１　（ｓ，　２Ｈ），　３．５０－３．４２　（ｍ，　４Ｈ），　１．７０－１．５０　（ｍ，　４Ｈ），　１．５０－１．４０　（ｍ，　８Ｈ）。

【０１３９】

ステップ３）

【化４５】



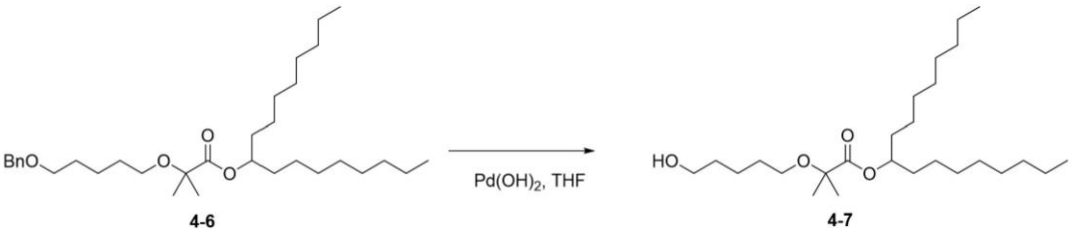
４－４（３．２９ｇ、０．０１２ｍｏｌ）を秤量してＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、４－５（２．７０ｇ、０．０１１ｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．７０ｇ、０．０１４ｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２．８６ｇ、０．０２３ｍｏｌ）、アルゴンガスで置換し、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、粗製品を順相カラムクロマトグラフィーで精製し（ＰＥ：ＥＡ＝５０：１）、無色の油状物４．７０ｇを得て、収率は８５．７％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３６－７．２０　（ｍ，　５Ｈ），　４．９３－４．８０　（ｍ，　１Ｈ），　４．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７０－１．５０　（ｍ，　８Ｈ），　１．４７－１．３９　（ｍ，　８Ｈ），　１．３０－１．１５　（ｍ，　２４Ｈ），　０．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　６Ｈ）。

【０１４０】

ステップ４）

【化４６】



化合物４－６（４．５０ｇ、８．６７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（９０ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（０．９０ｇ、２０ｗｔ％）を加え、水素ガスバルーンで置換し、室温で

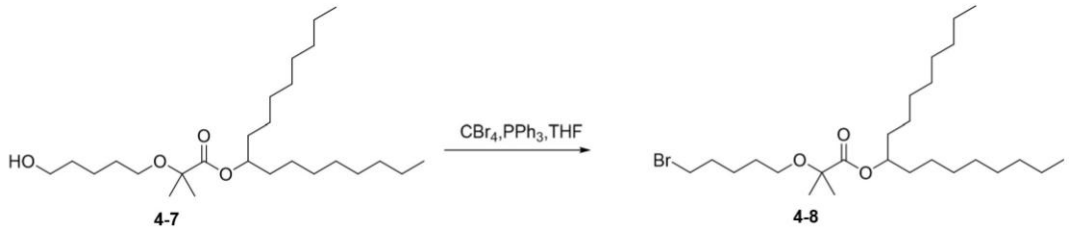
５ｈ撹拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、粗製品を順相カラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により、無色の油状物３．１９ｇを得て、収率は８５．７％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．９３－４．８６ （ｍ， １Ｈ）， ３．６５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．７０－１．５０ （ｍ， ８Ｈ）， １．４８－１．４０ （ｍ， ８Ｈ）， １．３２－１．２５ （ｍ， ２４Ｈ）， ０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）。

【０１４１】

ステップ５）

【化４７】



4-7 4-8

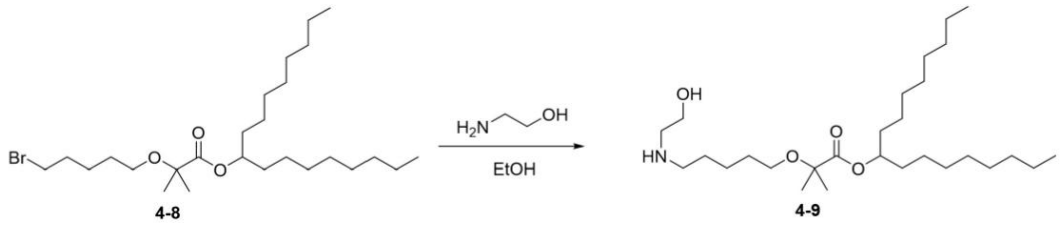
化合物４－７（１．５０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、ＣＢｒ$_4$（１．１６ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（０．９２ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）を順次加え、アルゴンガスで保護し、室温で一晩撹拌した。試料をＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝６：１）で検出し、出発原料を完全に反応した。ろ過し、反応液を減圧下で濃縮乾固し、粗製品を順相カラムクロマトグラフィーで精製し（ＰＥ：ＥＡ＝５０：１）、無色の油状物１．５０ｇを得て、収率は８７．２％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．９２－４．８０ （ｍ， １Ｈ）， ３．４３－３．３５ （ｍ， ４Ｈ）， １．９３－１．８０ （ｍ， ２Ｈ）， １．６５－１．５０ （ｍ， ８Ｈ）， １．４１ （ｓ， ６Ｈ）， １．３６－１．２４ （ｍ， ２４Ｈ）， ０．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ６Ｈ）。

【０１４２】

ステップ６）

【化４８】



4-8 4-9

４－８（１．２５ｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を秤量してＥｔＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、エタノールアミン（４．６７ｇ、７６．５ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンガスで保護し、２５℃で一晩撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、飽和塩化ナトリウム溶液（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により、無色の油状物０．８４ｇを得て、収率は７１．３％であった。

ＭＳ Ｃａｌｃ：４７１．４，Ｆｏｕｎｄ： ４７２．４［Ｍ＋Ｈ］。

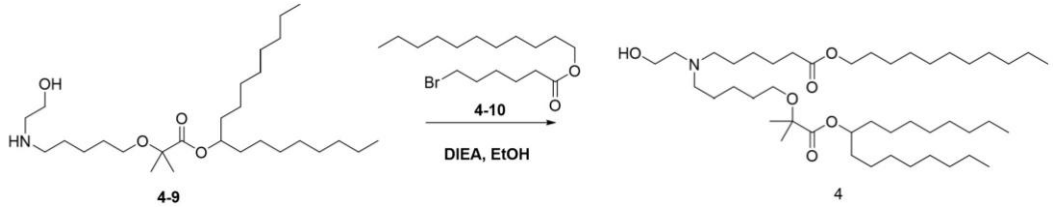
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．９１－４．８０ （ｍ， １Ｈ）， ３．６８ （ｔ， Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．３７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８３ （ｔ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．６９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．６２－１．５２ （ｍ， ８Ｈ）， １．４５－１．３６ （ｍ， ８Ｈ）， １．５５－１．２４ （ｍ， ２４Ｈ

），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１４３】

ステップ７）

【化４９】



４－９（０．８４ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を秤量してＥｔＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、４－１０（０．８１ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４６ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンガスで保護し、８０℃で一晩撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により、無色の油状物０．６１ｇを得て、収率は４６．２％であった。

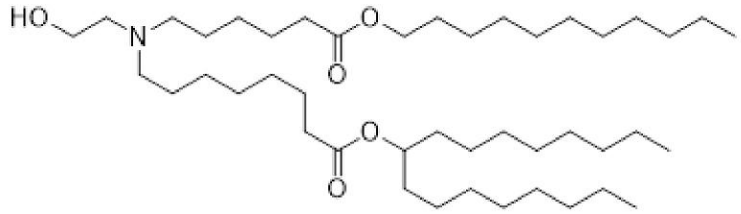
ＭＳ：７４０．７［Ｍ＋Ｈ］。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ４．９０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．７０（ｍ，６Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．２０（ｍ，６４Ｈ），０．９０－０．８５（ｍ，９Ｈ）。

【０１４４】

比較例１

【化５０】



比較化合物１

【０１４５】

ＷＯ２０１７０４９２４５における方法を参照して調製して得た。

【０１４６】

試験例１：脂質粒子組成物の送達能力

１．１　調製方法

化合物１、化合物２、及び比較化合物１をそれぞれエタノール溶液に溶解し、それぞれエタノールに溶解したＤＳＰＣ、コレステロール、ＤＭＧ－ＰＥＧ溶液と５０：１０：３８．５：１．５のモル比で混合してエタノール脂質溶液を調製した。ヒト成長因子をコードするｍＲＮＡをクエン酸塩緩衝液に溶解し、ｍＲＮＡ水溶液を調製した。リポソームは、エタノール脂質溶液とｍＲＮＡ水溶液とをマイクロ流体で混合し、総脂質とｍＲＮＡとの重量比が約２０：１となるように調製した。エタノールをＰＢＳ溶液で透析して除去し、ｍＲＮＡを被包したリ脂質ナノ粒子組成物を得た。

【０１４７】

１．２　脂質粒子組成物の特徴付け

特性付け方法

動的光散乱を使用して、１７３°後方散乱検出モードでＭａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　ＺＳを使用して、脂質ナノ粒子のナノサイズ及び多分散性係数ＰＤＩを検出した。

【０１４８】
Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＲｉｂｏＧｒｅｅｎ　ＲＮＡ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ　ＲＮＡ定量検出キットを用いて、リポソーム被包率を検出した。
【０１４９】
脂質ナノ粒子中のカチオンのｐＫａは、６－（ｐ－トルイジン）－２－ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩（ＴＮＳ）に基づく蛍光分析を使用して検出した。１５０ｍＭのＮａＣｌ、１０ｍＭのリン酸ナトリウム、１０ｍＭのクエン酸ナトリウム、１０ｍＭのホウ酸ナトリウム、及びｐＨ３～１１．５の異なるｐＨの緩衝液を調製した。３００μＭのＴＮＳ溶液を調製し、緩衝液に加えた。脂質ナノ粒子をそれぞれ異なるｐＨの緩衝液に加え、十分に混合した後、蛍光プレートリーダーを用いて室温で励起波長３２５ｎｍ、発光波長４３５ｎｍの蛍光強度を検出した。蛍光データに対してフィッティング分析を行い、ｐＫａは、半最大蛍光強度を生じるｐＨである。相関データは表１に示される。
【０１５０】
【表１】
表１

番号	サイズ（ｎｍ）	ＰＤＩ	被包率（％）	ｐＫａ
化合物１	８７．８	０．０８	９４．６	６．６５
化合物２	１１６．５	０．０７	９７．３	６．３８
化合物３	７９．６	０．０９	９６．７	６．４９
化合物４	７４．８	０．０７	９７．３	６．３０
比較化合物１	９６．６	０．１２	９３．２	６．７３

【０１５１】
１．３　タンパク質発現量の検出による脂質粒子組成物の体内での送達能力の評価
体内でｍＲＮＡを効率的に送達し、対応するコードされたタンパク質を発現する脂質ナノ粒子を評価するために、肝細胞成長因子を発現するｍＲＮＡで被包された脂質ナノ粒子を、６～８週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ大腿筋部位に０．０５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。２４時間後に注射部位の筋肉を摘出し、磨砕溶解後、ＥＬＩＳＡキットを用いて肝細胞成長因子タンパク発現量（ｐｇ／ｍｇ）、即ち、単位筋肉組織総タンパク量に対応する肝細胞成長因子タンパク量を検出した。平均タンパク質濃度の計算を、各化合物に対応する脂質ナノ粒子の少なくとも３セットについて繰り返した。
【０１５２】
比較化合物１に対応する脂質ナノ粒子を対照として、化合物１及び２に対応する脂質ナノ粒子の体内筋肉注射によるｍＲＮＡ送達効率を検出した。相関データは図１及び表２に示される。
【０１５３】
図１において、＊即ち統計学的に０．０１＜Ｐ＜０．０５は、群間に統計学的に有意差があることを示し、＊＊即ち統計学的にＰ＜０．０１、＊＊＊即ち統計学的にＰ＜０．００１は、極めて有意差があることを示す。
【０１５４】
【表２】
表２

番号	平均タンパク質発現量（ｐｇ／ｍｇ）
化合物１	２１７．３
化合物２	９２．５
比較化合物１	１７３．１

【０１５５】
結論：表２及び図１に示されるタンパク質発現量のように、化合物１に対応する脂質ナノ粒子の体内筋肉注射によるｍＲＮＡ送達効果は、比較化合物１に比べて顕著に優れている

ことが分かる。化合物１は、化合物２よりも同様に顕著に優れている。化合物１に対応する脂質ナノ粒子がｍＲＮＡを筋肉部位に効率よく送達し、且つタンパク質を発現できることが示唆された。

【０１５６】

試験例２：脂質粒子組成物の体内尾静脈内注射によるｍＲＮＡ送達効率の評価

体内でｍＲＮＡを効率的に送達し、対応するコードされたタンパク質を発現する脂質ナノ粒子を評価するために、ルシフェラーゼを発現するｍＲＮＡで被包された脂質ナノ粒子を、６～８週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ尾静脈に０．５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。６時間後、各マウスにルシフェラーゼ基質を腹腔内に注射し、ＩＶＩＳ小動物光学バイオイメージング装置（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅ）を用いてマウスの蛍光画像を撮影し、マウス全身の蛍光強度を統計した。蛍光強度の高さはルシフェラーゼタンパク質の発現量の高さ、即ち、脂質ナノ粒子の体内でのｍＲＮＡ送達効率を反映していることを示している。平均蛍光強度は、各化合物に対応する脂質ナノ粒子の少なくとも３セットについて生物学的反復計算を行い、データを表３及び図２に示した。図２においての蛍光強度は、即ちＩＶＩＳ小動物光学バイオイメージング装置で撮影統計したマウス全身の蛍光強度である。蛍光強度の高さは、ルシフェラーゼタンパク質発現量の高さ、即ち脂質ナノ粒子の体内でのｍＲＮＡ送達効率の高さを示す。

【０１５７】

比較化合物１に対応する脂質ナノ粒子を対照として、化合物１、化合物３及び化合物４に対応する脂質ナノ粒子のマウスの尾静脈内注射によるｍＲＮＡ送達効率を検出した。

【０１５８】

図２において、＊即ち統計学的に０．０１＜Ｐ＜０．０５は、群間に統計学的に有意差があることを示し、＊＊即ち統計学的にＰ＜０．０１、＊＊＊即ち統計学的にＰ＜０．００１は、極めて有意差があることを示す。

【０１５９】

【表３】

表３

番号	蛍光強度値（ｐ／ｓ）
化合物１	１．０５Ｅ＋０９
化合物３	４．２８Ｅ＋０６
化合物４	６．７８Ｅ＋０８
比較化合物１	４．９２Ｅ＋０８

【０１６０】

結論：表３及び図２に示される蛍光強度のように、比較化合物１に比べて、化合物１に対応する脂質ナノ粒子の尾静脈内注射によるｍＲＮＡ送達効率が顕著に優れており、化合物１は比較化合物１に対応する脂質ナノ粒子タンパク質発現量の２．１倍であった。同時に、化合物１に対応する脂質ナノ粒子は比較化合物３よりも顕著に優れており、化合物４に対応する脂質ナノ粒子は比較化合物１よりも顕著に優れている。

【０１６１】

試験例３：脂質ナノ粒子の体内送達における組織標的指向性の評価

脂質ナノ粒子の体内送達における標的指向性を評価するために、肝細胞成長因子を発現するｍＲＮＡを被包した脂質ナノ粒子を、６～８週齢のＢＡＬＢ／ｃ雌マウス尾静脈に０．５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。組織サンプルを、脂質ナノ粒子注射後の１時間、２時間、４時間、６時間、２４時間及び４８時間にそれぞれ収集し、異なる組織における脂質ナノ粒子の分布を評価するために、ＬＣ－ＭＳ質量分析法を用いて、それぞれの時点での肝臓及び脾臓におけるカチオン性脂質分子の濃度を検出した。組織中の平均カチオン性脂質濃度は、各化合物に対応する脂質ナノ粒子の少なくとも３セットについて生物学的反復計算された。

【０１６２】

結論：図３に示されるように、肝臓内の様々な時点で採取されたサンプルは、比較化合物１に比べて、化合物１の濃度が顕著に高い。図４に示されるように、脾臓内の化合物１の濃度は、比較化合物１に比べて顕著に低い。化合物１に対応する脂質ナノ粒子は肝臓部により多く分布し、脾臓内により少なく分布することが示唆された。

【０１６３】

薬物動態パラメータから、投与後４８時間の組織中のカチオン性脂質の総濃度を計算して、肝臓及び脾臓内の脂質ナノ粒子の分布を評価した。表は複数のセットについて算出した平均値であり、表４に示されるように、化合物１の濃度は、肝臓中で比較化合物１に比べて顕著に高いが、脾臓中で比較化合物１に比べて顕著に低い。

【０１６４】

従って、化合物１に対応する脂質ナノ粒子は、比較化合物１に比べて、肝組織をよりよく標的にして核酸を送達することができる。

【０１６５】

図３及び図４において、＊即ち統計学的に０．０１＜Ｐ＜０．０５は、群間に統計学的に有意差があることを示し、＊＊即ち統計学的にＰ＜０．０１、＊＊＊即ち統計学的にＰ＜０．００１は、極めて有意差があることを示す。

【０１６６】

【表４】

表４

AUC_{48h} （ｈ＊μｇ／ｍＬ）	肝臓	脾臓
化合物１	５３９．６	４９２．６
比較化合物１	２５９．５	６８１．０

【０１６７】

試験例４：脂質ナノ粒子の体内薬物動態の評価

脂質ナノ粒子の体内送達における標的指向性を評価するために、肝細胞成長因子を発現するｍＲＮＡを被包した脂質ナノ粒子を、６～８週齢のＢＡＬＢ／ｃ雌マウス尾静脈に０．５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。脂質ナノ粒子注射後の１時間、２時間、４時間、６時間、２４時間及び４８時間に血漿、肝臓及び脾臓サンプルを採取し、脂質ナノ粒子の代謝速度及び体内のクリアランス速度を評価するために、ＬＣ－ＭＳ質量分析法を用いて血漿中のカチオン性脂質分子の濃度をそれぞれの時点で検出した。組織中の平均カチオン性脂質濃度は、各化合物に対応する脂質ナノ粒子の少なくとも３セットについて生物学的反復計算された。

【０１６８】

結論：図５に示されるように、１時間の血漿中の化合物１の濃度は１１６３ｎｇ／ｍＬであり、濃度が６１７０ｎｇ／ｍＬである比較化合物１よりも顕著に低く、比較化合物１の残存濃度は化合物１の５．３倍であり、化合物１に対応する脂質ナノ粒子が標的組織に迅速に分布でき、それにより血液系内の滞留を減少させることを示している。４時間で化合物１は完全に除去されたが、比較化合物１は６時間でもまだ濃度を検出することができた。化合物１は、血液系におけるより速いクリアランス、及び体内におけるより良好な代謝を有することを示した。

【０１６９】

薬物動態パラメータから、組織中のカチオン性脂質の半減期を算出し、化合物１の肝臓における平均半減期は３４．２時間であり、比較化合物１の半減期６１．１時間に比べて顕著に低い。同様に脾臓における化合物１の半減期は３１．９時間であり、比較化合物１の半減期３７．９時間に比べて顕著に低い。化合物１が組織においてより良好に分解及び代謝されることが示唆された。一方、炎症などの人体に対する脂質ナノ粒子の副作用は、主にカチオン性脂質に由来する。化合物１は、より速い代謝分解を可能にし、比較化合物１に比べてより優れた生体安全性を有する。

【０１７０】

図５において、＊即ち統計学的に０．０１＜Ｐ＜０．０５は、群間に統計学的に有意差があることを示し、＊＊即ち統計学的にＰ＜０．０１、＊＊＊即ち統計学的にＰ＜０．００１は、極めて有意差があることを示す。

【０１７１】

【表５】

表５

半減期（時間）	肝臓	脾臓
化合物１	３４．２	３１．９
比較化合物１	６１．１	３７．９

【０１７２】

試験例５：脂質ナノ粒子の体内免疫原性の評価

哺乳動物の体内への外来物質の進入は、先天性免疫応答を引き起こし、サイトカインの産生を促進する。これらの外来物質は、体内に取り込まれると炎症反応を引き起こし、発熱、浮腫などの生体の不良反応を引き起こしやすい。従って、マウスの脂質ナノ粒子の注射後の血中サイトカイン濃度、例えばインターロイキン６（ＩＬ－６）を評価することにより、体内での脂質ナノ粒子の免疫原性を評価する。より低いサイトカイン濃度は、脂質ナノ粒子がより低い免疫原性を有すること、即ちより優れた生体安全性を有することを示している。

【０１７３】

６～８週齢のＢＡＬＢ／ｃ雌マウスにルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するｍＲＮＡを被包した脂質ナノ粒子を０．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈により注射し、６時間後に採血して血清を分離した。血清中のＩＬ－６濃度を、マウスＩＬ－６　ＥＬＩＳＡキットを用いて検出した。血清中のＩＬ－６濃度を、各化合物に対応する脂質ナノ粒子の少なくとも３セットについて生物学的に反復検出し、平均値を計算した。

【０１７４】

結論：表６及び図６に示されるように、化合物１及び化合物４に対応する脂質ナノ粒子をそれぞれ注射したマウス血清中のＩＬ－６濃度が比較化合物１よりも顕著に低いことが分かる。化合物１及び４に対応する脂質ナノ粒子は、比較化合物１に対応する脂質ナノ粒子と比較して、体内でより低い免疫原性、より良好な生物学的安全性を有することが示唆された。

【０１７５】

図６において、＊即ち統計学的に０．０１＜Ｐ＜０．０５は、群間に統計学的に有意差があることを示し、＊＊即ち統計学的にＰ＜０．０１、＊＊＊即ち統計学的にＰ＜０．００１は、極めて有意差があることを示す。

【０１７６】

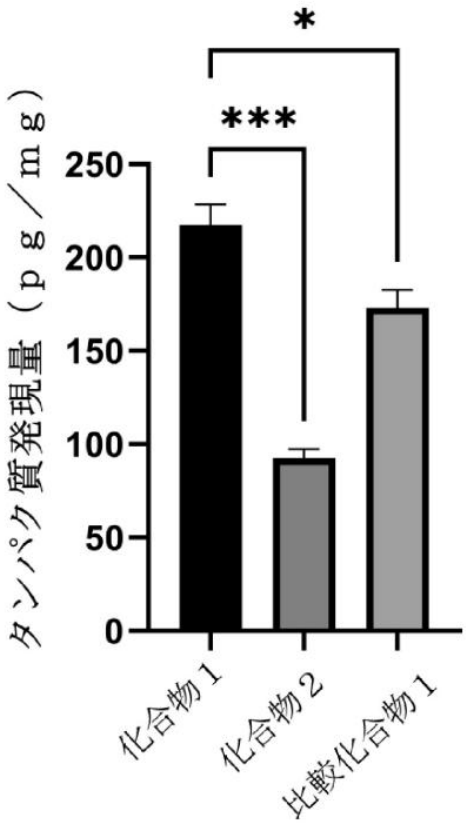
【表６】

表６

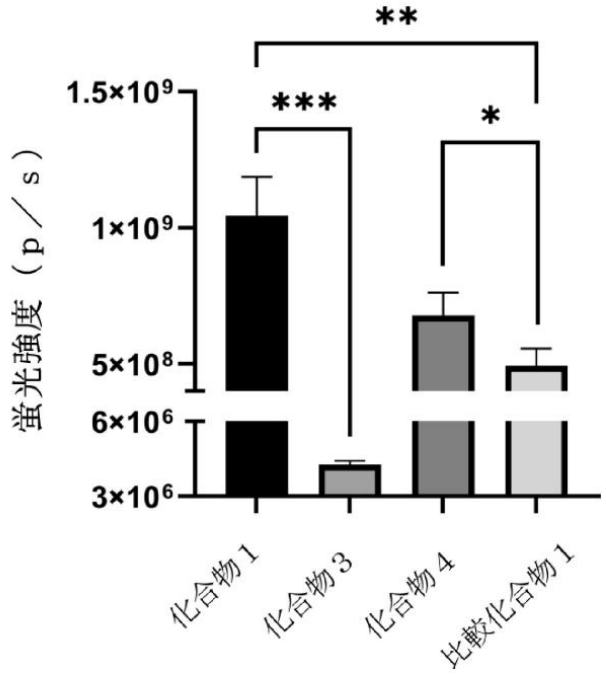
番号	血清ＩＬ－６濃度（ｐｇ／ｍＬ）
化合物１	５３１．７
化合物４	４１２．８
比較化合物１	１１０５．６

【図面】

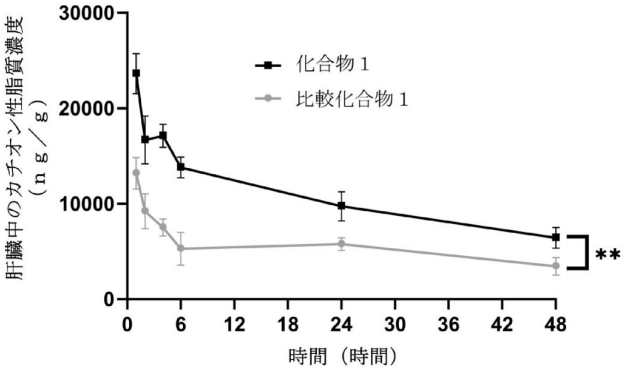
【図１】


タンパク質発現量（ｐｇ／ｍｇ）
250
200
150
100
50
0
*
***
化合物１
化合物２
比較化合物１

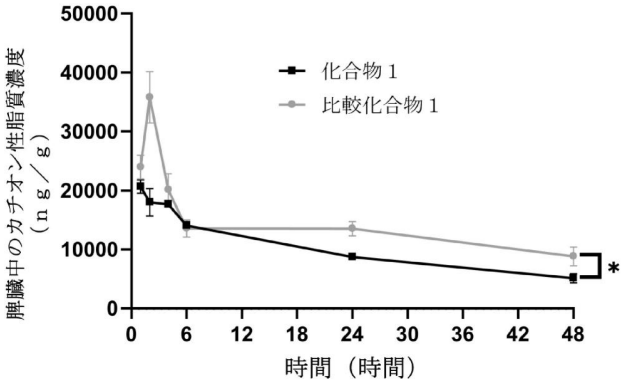
【図２】


蛍光強度（ｐ／ｓ）
1.5×10⁹
1×10⁹
5×10⁸
6×10⁶
3×10⁶
**
***
*
化合物１
化合物３
化合物４
比較化合物１

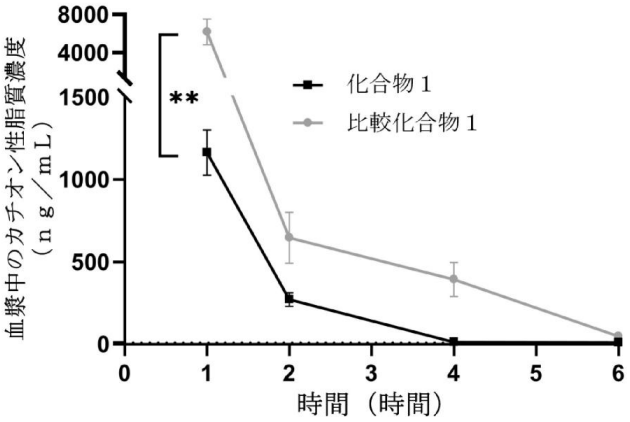
【図３】


肝臓中のカチオン性脂質濃度
（ｎｇ／ｇ）
30000
20000
10000
0
化合物１
比較化合物１
**
0
6
12
18
24
30
36
42
48
時間（時間）

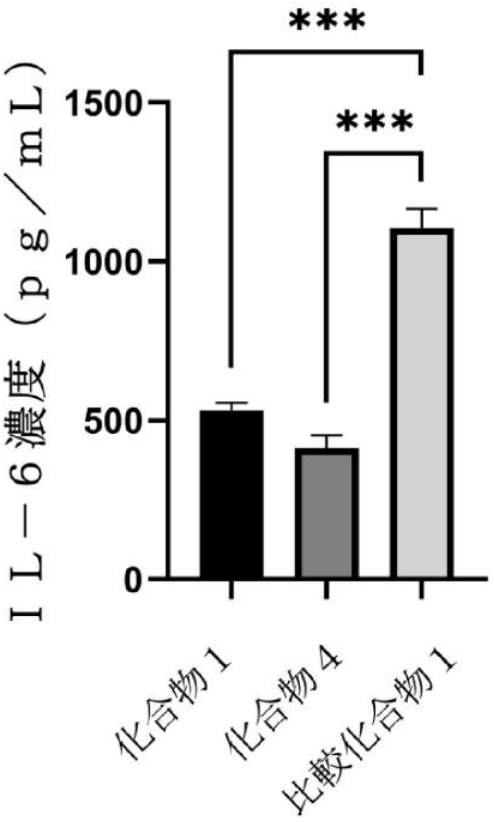
【図４】


脾臓中のカチオン性脂質濃度
（ｎｇ／ｇ）
50000
40000
30000
20000
10000
0
化合物１
比較化合物１
*
0
6
12
18
24
30
36
42
48
時間（時間）

【図５】


血漿中のカチオン性脂質濃度
（ｎｇ／ｍＬ）
8000
4000
1500
1000
500
0
**
化合物１
比較化合物１
0
1
2
3
4
5
6
時間（時間）

【図６】


***
***
ＩＬ－６濃度（ｐｇ／ｍＬ）
1500
1000
500
0
化合物１
化合物４
比較化合物１

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/143074

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C229/12(2006.01)i;C07C229/16(2006.01)i;C07C217/08(2006.01)i;A61K31/7088(2006.01)i;A61K47/18(2017.01)i;A61K9/127(2006.01)i

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)

C07C; 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)

CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, STN: 恒瑞, 森辉, 盛迪, 祝令建, 石健宇, 刘崇懿, 姜军, 黄建, 纳肽得, 瑞吉生物, 普瑞康生物, 阳离子脂质, 核酸, 递送, 杂烷基, 脂质纳米颗粒, lipid, cationic, delivery, lipid nanoparticle, nucleic acid, mRNA, heteroalkylene, 2901016-86-0, 2901016-85-9, 2901016-84-8, 2694829-90-6, 2244716-27-4

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114763324 A (NANOPEPTIDE QINGDAO BIOTECHNOLOGY LTD.) 19 July 2022 (2022-07-19) description, paragraphs [0005]-[0009], [0018]-[0022] and [0044]-[0058]	1-9, 11-13, 15-18
PX	CN 114773217 A (SHENZHEN RHEGEN BIOTECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 22 July 2022 (2022-07-22) description, paragraphs [0009] and [0019]-[0040]	1-18
X	CN 113264842 A (JIANGSU PURECELL BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 August 2021 (2021-08-17) description, paragraphs [0010], [0032], [0034] and [0035]	1-18
A	CN 108368028 A (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 03 August 2018 (2018-08-03) entire document	1-18
A	WO 2017049245 A2 (MODERNATX, INC.) 23 March 2017 (2017-03-23) entire document	1-18

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
16 March 2023	**22 March 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/143074

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114763324	A	19 July 2022	None			
CN	114773217	A	22 July 2022	None			
CN	113264842	A	17 August 2021	None			
CN	108368028	A	03 August 2018	IL	286515	A	31 October 2021
				US	2020121809	A1	23 April 2020
				US	2017119904	A1	04 May 2017
				US	10166298	B2	01 January 2019
				US	2019314524	A1	17 October 2019
				US	11040112	B2	22 June 2021
				IL	258501	A	31 May 2018
				IL	258501	B	31 October 2021
				CA	3003055	A1	04 May 2017
				WO	2017075531	A1	04 May 2017
				JP	2018533573	A	15 November 2018
				JP	7030690	B2	07 March 2022
				US	2022072155	A1	10 March 2022
				AU	2016343803	A1	26 April 2018
				AU	2016343803	A8	07 June 2018
				AU	2016343803	B2	29 April 2021
				JP	2022081512	A	31 May 2022
				AU	2021206881	A1	19 August 2021
				EP	3368507	A1	05 September 2018
				EP	3368507	B1	07 December 2022
WO	2017049245	A2	23 March 2017	US	2017210698	A1	27 July 2017
				US	9868692	B2	16 January 2018
				CA	2998810	A1	23 March 2017
				AU	2016324310	A1	12 April 2018
				AU	2016324310	B2	08 April 2021
				PT	3350157	T	18 March 2022
				US	2022380299	A1	01 December 2022
				JP	2018532721	A	08 November 2018
				JP	6948313	B2	13 October 2021
				JP	6948313	B6	08 February 2022
				US	2017210697	A1	27 July 2017
				US	9868691	B2	16 January 2018
				LT	3350157	T	25 February 2022
				JP	2022008431	A	13 January 2022
				SI	3350157	T1	29 April 2022
				US	2017233332	A1	17 August 2017
				US	9868693	B2	16 January 2018
				US	2018273467	A1	27 September 2018
				US	10266485	B2	23 April 2019
				WO	2017049245	A3	18 May 2017
				TW	201718017	A	01 June 2017
				TWI	757248	B	11 March 2022
				AU	2021204763	A1	05 August 2021
				EP	3736261	A1	11 November 2020
				PL	3350157	T3	16 May 2022
				DK	3350157	T3	14 February 2022
				EP	3350157	A2	25 July 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/143074

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		EP	3350157	B1	05 January 2022
		US	2020123100	A1	23 April 2020
		US	11220476	B2	11 January 2022
		RS	63030	B1	29 April 2022
		ES	2910425	T3	12 May 2022
		US	2017224844	A1	10 August 2017
		US	9867888	B2	16 January 2018
		HUE	057613	T2	28 May 2022
		US	2019016669	A1	17 January 2019
		US	10392341	B2	27 August 2019
		US	2018201572	A1	19 July 2018
		US	10442756	B2	15 October 2019
		HRP	20220156	T1	15 April 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/143074

A. 主题的分类

C07C229/12(2006.01)i;C07C229/16(2006.01)i;C07C217/08(2006.01)i;A61K31/7088(2006.01)i;A61K47/18(2017.01)i;A61K9/127(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, STN, 恒瑞，森辉，盛迪，祝令建，石健宇，刘崇懿，姜军，黄建，纳肽得，瑞吉生物，普瑞康生物，阳离子脂质，核酸，递送，杂烷基，脂质纳米颗粒，lipid, cationic, delivery, lipid nanoparticle, nucleic acid, mRNA, heteroalkylene, 2901016-86-0, 2901016-85-9, 2901016-84-8, 2694829-90-6, 2244716-27-4

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 114763324 A (纳肽得（青岛）生物医药有限公司) 2022年7月19日 (2022-07-19) 说明书第[0005]-[0009]，[0018]-[0022]，[0044]-[0058]段	1-9，11-13，15-18
PX	CN 114773217 A (深圳市瑞吉生物科技有限公司等) 2022年7月22日 (2022-07-22) 说明书第[0009]，[0019]-[0040]段	1-18
X	CN 113264842 A (江苏普瑞康生物医药科技有限公司) 2021年8月17日 (2021-08-17) 说明书第[0010]，[0032]，[0034]，[0035]段	1-18
A	CN 108368028 A (爱康泰生治疗公司) 2018年8月3日 (2018-08-03) 全文	1-18
A	WO 2017049245 A2 (MODERNATX, INC.) 2017年3月23日 (2017-03-23) 全文	1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年3月16日	2023年3月22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 韩松 电话号码 (+86) 010-53961906

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/143074

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	114763324	A	2022年7月19日	无			
CN	114773217	A	2022年7月22日	无			
CN	113264842	A	2021年8月17日	无			
CN	108368028	A	2018年8月3日	IL	286515	A	2021年10月31日
				US	2020121809	A1	2020年4月23日
				US	2017119904	A1	2017年5月4日
				US	10166298	B2	2019年1月1日
				US	2019314524	A1	2019年10月17日
				US	11040112	B2	2021年6月22日
				IL	258501	A	2018年5月31日
				IL	258501	B	2021年10月31日
				CA	3003055	A1	2017年5月4日
				WO	2017075531	A1	2017年5月4日
				JP	2018533573	A	2018年11月15日
				JP	7030690	B2	2022年3月7日
				US	2022072155	A1	2022年3月10日
				AU	2016343803	A1	2018年4月26日
				AU	2016343803	A8	2018年6月7日
				AU	2016343803	B2	2021年4月29日
				JP	2022081512	A	2022年5月31日
				AU	2021206881	A1	2021年8月19日
				EP	3368507	A1	2018年9月5日
				EP	3368507	B1	2022年12月7日
WO	2017049245	A2	2017年3月23日	US	2017210698	A1	2017年7月27日
				US	9868692	B2	2018年1月16日
				CA	2998810	A1	2017年3月23日
				AU	2016324310	A1	2018年4月12日
				AU	2016324310	B2	2021年4月8日
				PT	3350157	T	2022年3月18日
				US	2022380299	A1	2022年12月1日
				JP	2018532721	A	2018年11月8日
				JP	6948313	B2	2021年10月13日
				JP	6948313	B6	2022年2月8日
				US	2017210697	A1	2017年7月27日
				US	9868691	B2	2018年1月16日
				LT	3350157	T	2022年2月25日
				JP	2022008431	A	2022年1月13日
				SI	3350157	T1	2022年4月29日
				US	2017233332	A1	2017年8月17日
				US	9868693	B2	2018年1月16日
				US	2018273467	A1	2018年9月27日
				US	10266485	B2	2019年4月23日
				WO	2017049245	A3	2017年5月18日
				TW	201718017	A	2017年6月1日
				TWI	757248	B	2022年3月11日
				AU	2021204763	A1	2021年8月5日
				EP	3736261	A1	2020年11月11日
				PL	3350157	T3	2022年5月16日
				DK	3350157	T3	2022年2月14日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/143074

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
		EP	3350157	A2	2018年7月25日
		EP	3350157	B1	2022年1月5日
		US	2020123100	A1	2020年4月23日
		US	11220476	B2	2022年1月11日
		RS	63030	B1	2022年4月29日
		ES	2910425	T3	2022年5月12日
		US	2017224844	A1	2017年8月10日
		US	9867888	B2	2018年1月16日
		HUE	057613	T2	2022年5月28日
		US	2019016669	A1	2019年1月17日
		US	10392341	B2	2019年8月27日
		US	2018201572	A1	2018年7月19日
		US	10442756	B2	2019年10月15日
		HRP	20220156	T1	2022年4月15日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

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）
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 105	

,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,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,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

Ａｒｅａ，Ｓｈａｎｇｈａｉ ２０１２０３，Ｃｈｉｎａ

(71)出願人 520392096
上海盛迪医薬有限公司
ＳＨＡＮＧＨＡＩ ＳＨＥＮＧＤＩ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬ ＣＯ．，ＬＴＤ
中華人民共和国２０１２１０上海市浦東新区張江鎮海科路１２８８号
Ｎｏ．１２８８ Ｈａｉｋｅ Ｒｏａｄ，Ｚｈａｎｇｊｉａｎｇ Ｔｏｗｎ，Ｐｕｄｏｎｇ Ｎｅｗ Ｄｉｓｔｒｉｃｔ，Ｓｈａｎｇｈａｉ ２０１２１０，Ｃｈｉｎａ

(74)代理人 100145403
弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144
弁理士 落合 康

(72)発明者 祝 令建
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区自由貿易試験区金科路３７２８号１４幢４層

(72)発明者 石 健宇
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区自由貿易試験区金科路３７２８号１４幢４層

(72)発明者 劉 崇懿
中華人民共和国２０１２１０上海市浦東新区張江鎮海科路１２８８号

(72)発明者 姜 軍
中華人民共和国２０１２１０上海市浦東新区張江鎮海科路１２８８号

(72)発明者 黄 建
中華人民共和国２０１２０３上海市浦東新区自由貿易試験区金科路３７２８号１４幢４層

Ｆターム（参考） 4C076 AA19 AA65 CC50 DD14F DD14H DD50F DD50H DD63F DD63H DD70F DD70H EE23F EE23H FF16 FF21 FF36 FF43 FF65
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05 MA24 MA38 MA66 NA13 ZA15 ZB07 ZB11 ZB21 ZB26 ZB32
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB22 AB28 AB29 BN10 BP10 BT12