

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-508347
(P2024-508347A)

(43)公表日 令和6年2月27日(2024.2.27)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	229/12 (2006.01)	C 0 7 C	229/12	C S P	4 C 0 5 5
C 0 7 C	275/14 (2006.01)	C 0 7 C	275/14		4 C 0 7 6
C 0 7 C	311/05 (2006.01)	C 0 7 C	311/05		4 C 0 8 4
C 0 7 C	219/08 (2006.01)	C 0 7 C	219/08		4 C 0 8 5
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	U	4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全585頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-537357(P2023-537357)	(71)出願人	520439645	ビーム セラピューティクス インク. アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー セッツ州 ケンブリッジ メイン ストリ ート 2 3 8 9 ス フロア	
(86)(22)出願日	令和3年12月20日(2021.12.20)	(74)代理人	100083806		
(85)翻訳文提出日	令和5年8月14日(2023.8.14)	(74)代理人	弁理士 三好 秀和		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/064339	(74)代理人	100111235		
(87)国際公開番号	WO2022/140252	(74)代理人	弁理士 原 裕子	パトワルドン、 ニーラジ ナレンドラ アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー セッツ州 ケンブリッジ メイン ストリ ート 2 3 8 ビーム セラピューティクス	
(87)国際公開日	令和4年6月30日(2022.6.30)	(72)発明者	100195257		
(31)優先権主張番号	63/128,680		弁理士 大淵 一志		
(32)優先日	令和2年12月21日(2020.12.21)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/223,971				
(32)優先日	令和3年7月20日(2021.7.20)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/287,390				

(54)【発明の名称】 エステル結合アセタールを含むナノ材料

(57)【要約】

本開示は、組成物、調製物、ナノ粒子（脂質ナノ粒子など）、及び／又はナノ材料、及びそれらを使用する方法について記載する。

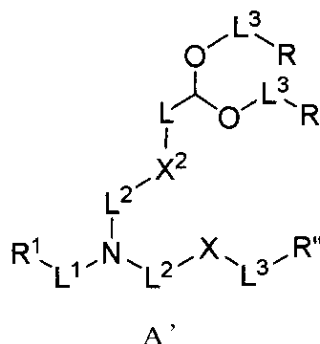
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A' の化合物：

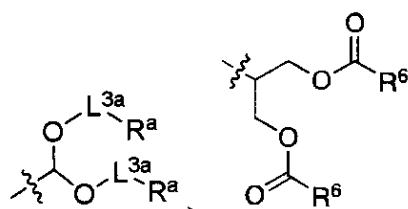
【化 1】



10

若しくはその N-オキド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 R'' が、水素、
 【化 2】

20



30

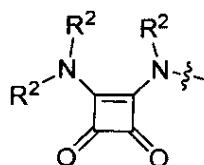
又は C_{6-20} 脂肪族、3～12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を含む 7～12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、
 R 及び R^a の各々が、独立して、水素、又は C_{6-20} 脂肪族、3～12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を含む 7～12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、
 L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 R^1 が、水素、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された 3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 3～7 員のヘテロシクリル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリール、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)SR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(O)$

40

50

$N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(O)R^2$ 、 $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)OR^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)OR^2$ 、 $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ 、 $-CR^2(R^3)_2$ 、 $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 が、

【化3】



10

又は3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、環であり、前記脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^4$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

20

R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し、

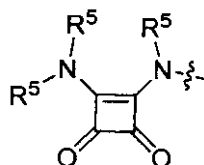
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルを形成し、

30

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化4】



40

であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

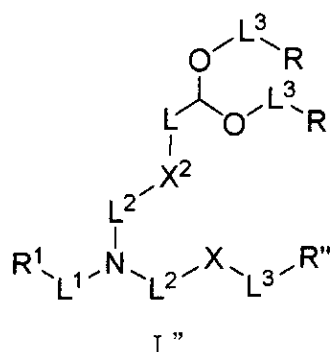
50

各 n が、独立して、0～4である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 I'' の化合物：

【化 5】



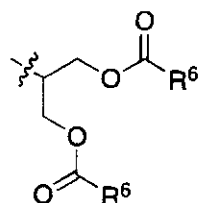
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

20

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、
 又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 R'' が、水素、

【化 6】



30

又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

各 R が、独立して、水素、又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

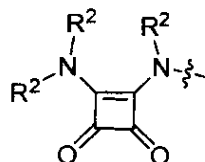
40

R^1 が、水素、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)SR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-OC(O)$

50

$N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(O)R^2$ 、 $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)OR^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)OR^2$ 、 $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ 、 $-CR^2(R^3)_2$ 、 $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 が、

【化 7】



又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、前記脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^4$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

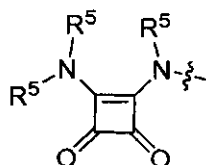
R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 8】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

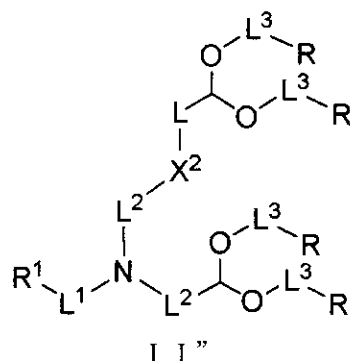
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I I'' の化合物：

【化 9】



10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

20

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 R が、独立して、水素、又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)SR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(O)R^2$ 、 $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)OR^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)OR^2$ 、 $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ 、 $-CR^2(R^3)_2$ 、 $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であり、

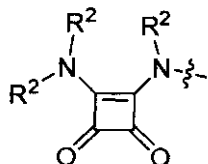
30

R^1 が、

40

50

【化 1 0】



又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、前記脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^4$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

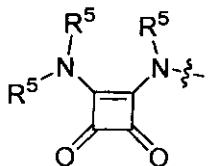
R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 1 1】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 I I I ' の化合物：

10

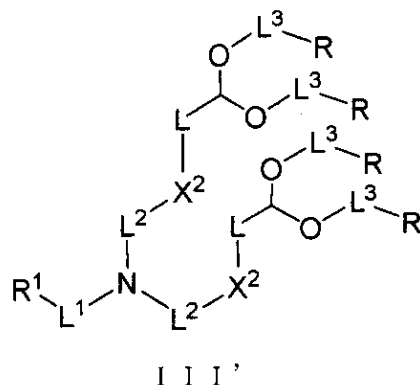
20

30

40

50

【化 1 2】



10

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、
 又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

20

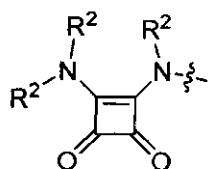
各 R が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)SR^2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(O)R^2$ 、 $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)OR^2$ 、 $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(NR^2)R^2$ 、 $-C(O)N(R^2)OR^2$ 、 $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ 、 $-CR^2(R^3)_2$ 、 $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは
 R^1 が、

30

40

【化 1 3】



又は3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つの

50

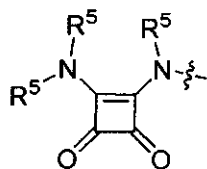
ヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、前記脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、各 R^2 が、独立して、水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-S(O)_2R^4$ 、 $-S(O)_2N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^4$ 、又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリアル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化 1 4】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

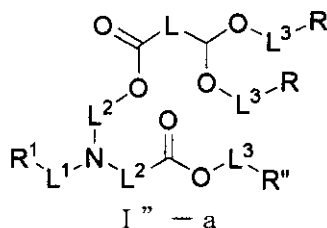
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物が、式 I'' - a の化合物：

【化 1 5】



若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、式 I'' - b の化合物：

10

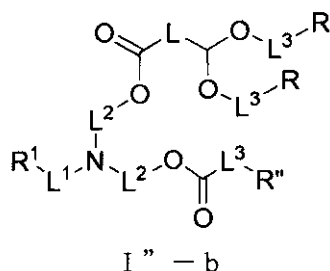
20

30

40

50

【化 1 6】



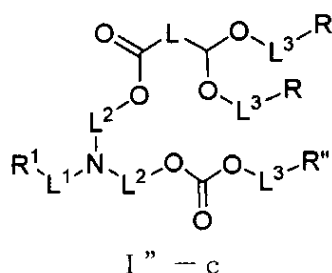
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、式 I'' - c の化合物：

【化 1 7】



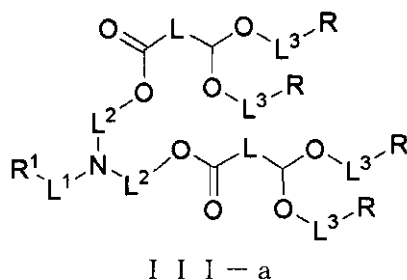
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 I I I - a の化合物：

【化 1 8】



30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 4 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

各 X² が、-O C (O)-である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0】

L¹ が、存在しないか、C₁-5 アルキレニル、又は C₂-5 ヘテロアルキレニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

L¹ が、C₁-5 アルキレニルである、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

各 L² が、独立して、任意選択的に置換された C₂-9 アルキレニル、又は任意選択的に置換された C₃-9 ヘテロアルキレニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の

50

化合物。

【請求項 13】

各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-9} アルキレニルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

各 L が、独立して、 C_{1-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

各 L が、独立して、 C_{1-5} アルキレニルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

L^3 及び L^{3a} の各々が、存在しない、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 17】

L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{1-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

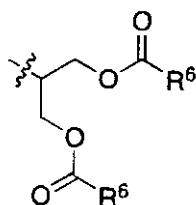
L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{1-5} アルキレニルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R'' が、水素、

【化 19】

20



又は C_{6-20} 脂肪族、3～12 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物

30

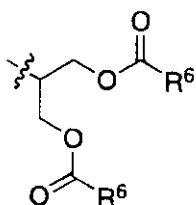
。【請求項 20】

R'' が、水素である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R'' が、

【化 20】



40

である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

R'' が、任意選択的に置換された C_{6-20} 脂肪族である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

R'' が、 C_{6-20} ハロ脂肪族である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R'' が、任意選択的に置換された 3～7 員の脂環式である、請求項 19 に記載の化合物

50

。

【請求項 25】

R² が、任意選択的に置換された 1-アダマンチルである、請求項 19 に記載の化合物

。

【請求項 26】

R² が、任意選択的に置換されたフェニルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 27】

R 及び R^a の各々が、独立して、水素；又は C₆-20 脂肪族、3~12 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 28】

R 及び R^a の各々が、水素である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆-20 脂肪族である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R 及び R^a の各々が、独立して、C₆-20 ハロ脂肪族である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された 3~7 員の脂環式である、請求項 27 に記載の化合物。

20

【請求項 32】

R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された 1-アダマンチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 33】

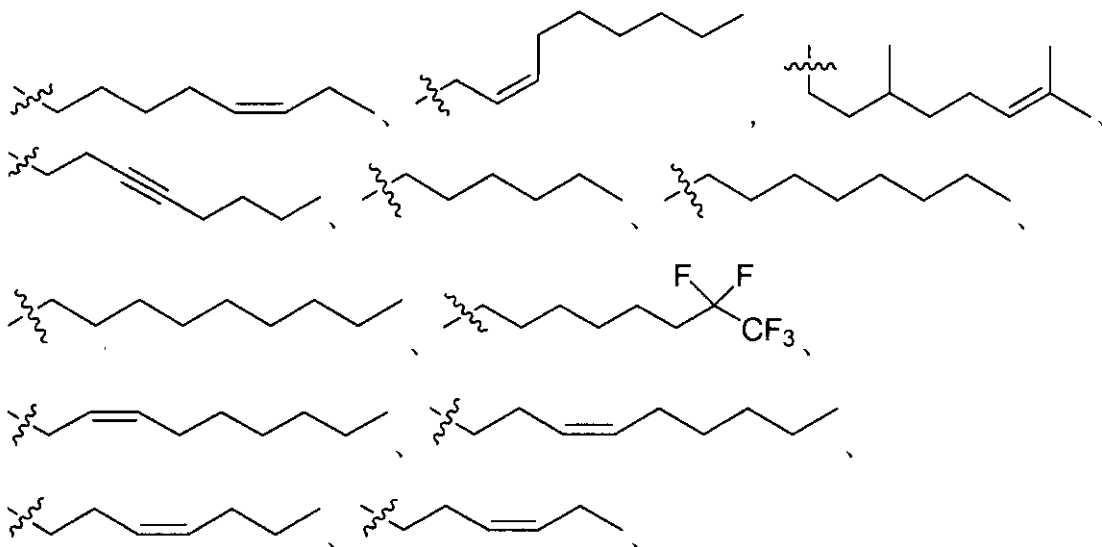
R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換されたフェニルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 34】

-L³-R²、-L³-R、及び -L^{3a}-R^a の各々が、独立して、

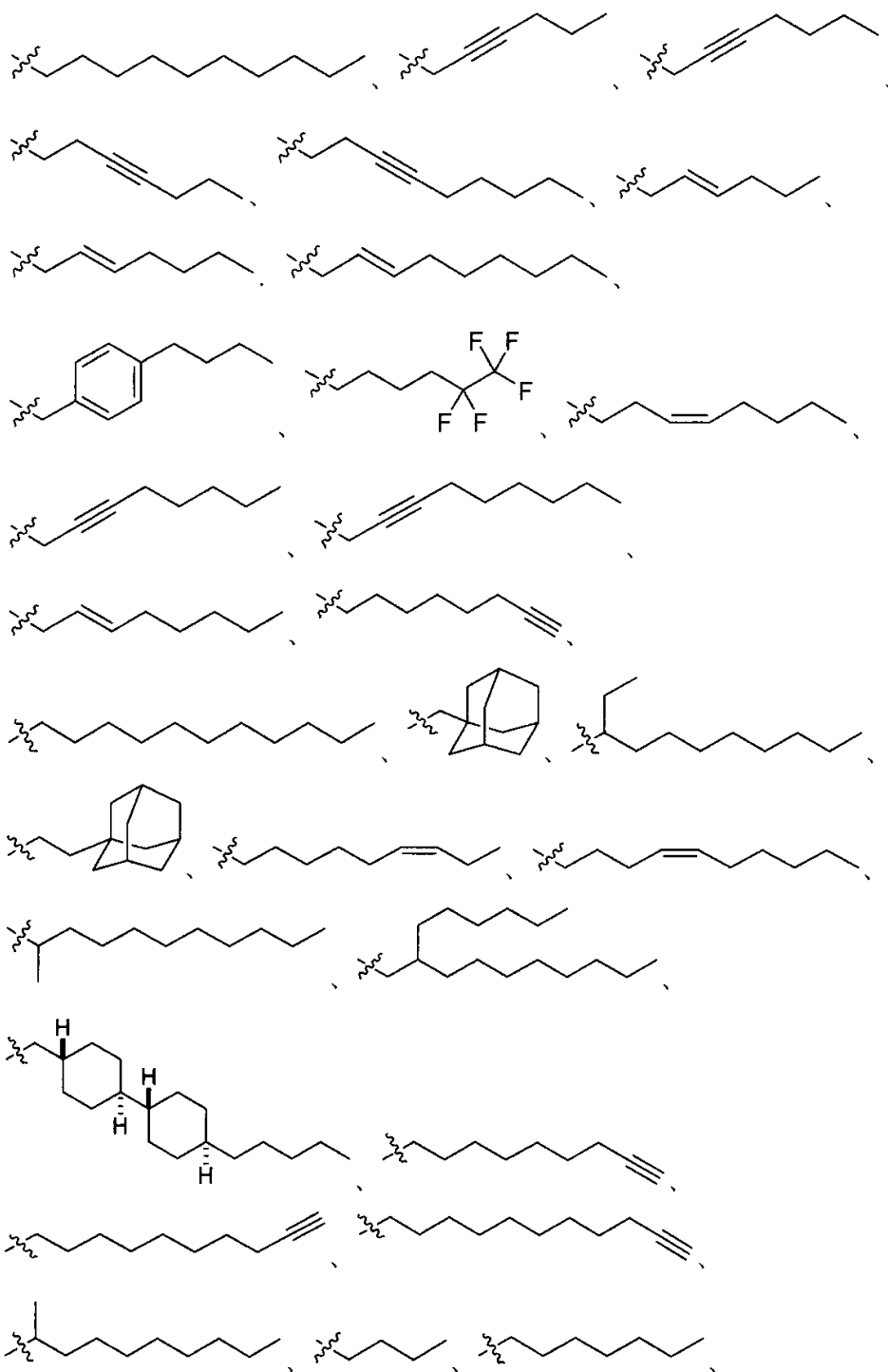
【化 21】

30



40

50



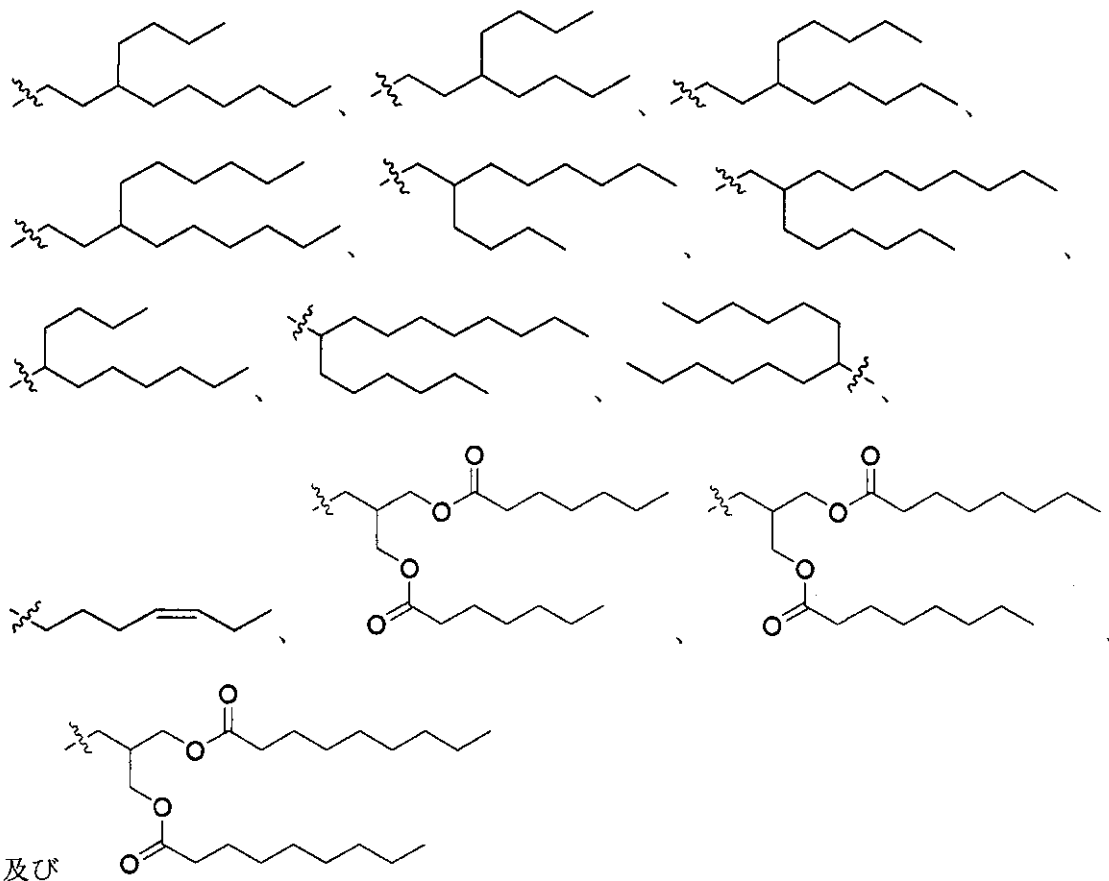
10

20

30

40

50



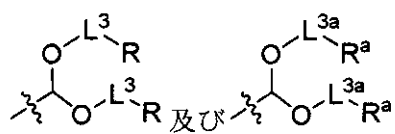
10

20

からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

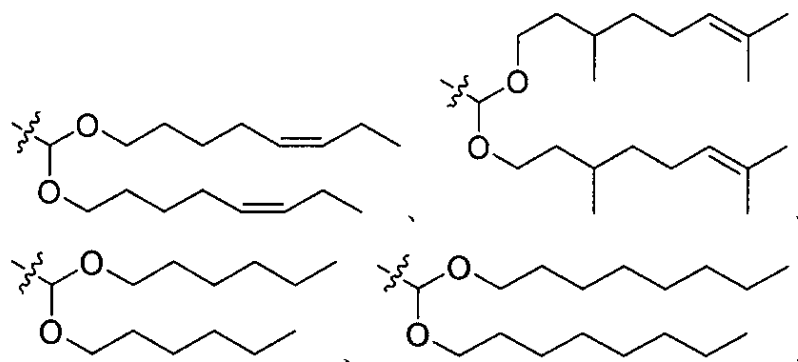
【化 2 2】



30

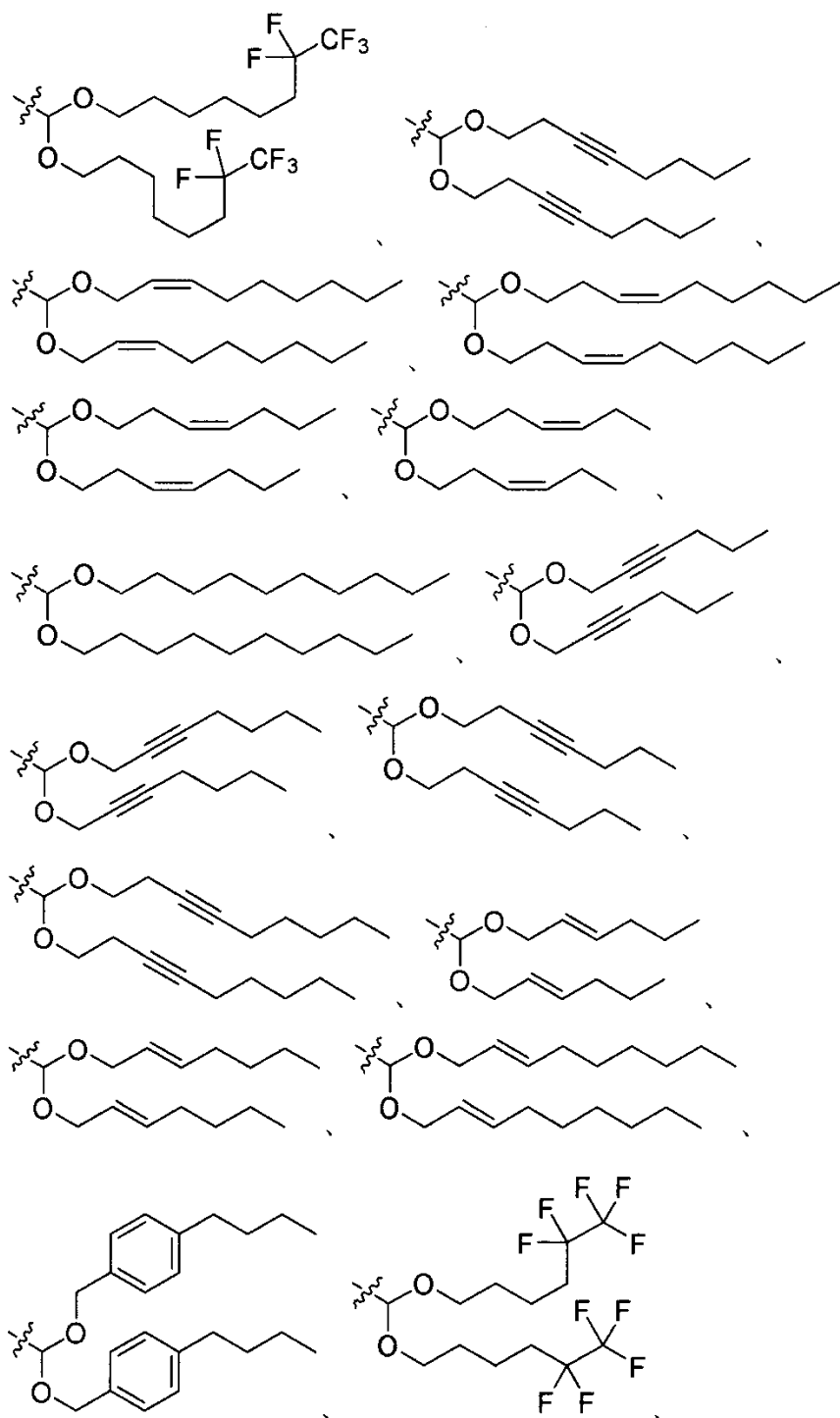
の各々が、独立して、

【化 2 3】



40

50



10

20

30

40

50



【請求項 36】

30

40

50

1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項40】

各 R^4 が、独立して、 $-OR^5$ 又は $-N(R^5)_2$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

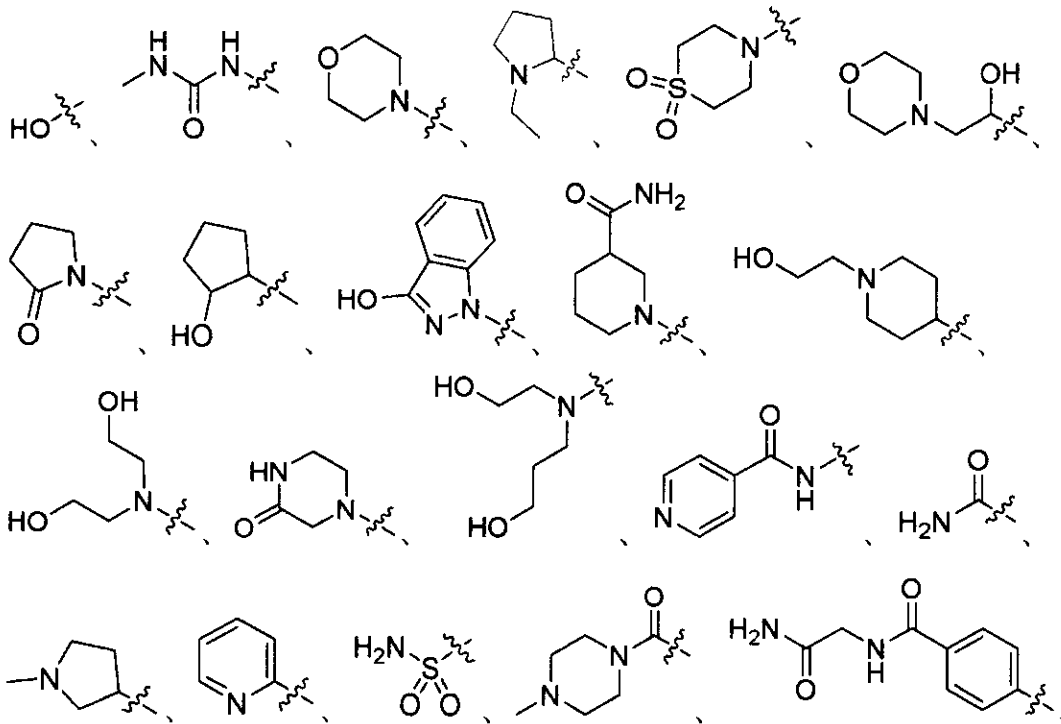
【請求項42】

各 R^6 が、独立して、 C_{6-8} 脂肪族である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

R^1 が、

【化24】



20

30

40

50



30

40

前記 1 つ以上の核酸が、DNA であるか、又はそれを含む、請求項 49 に記載の LNP

調製物。

【請求項 5 1】

前記 L N P 調製物が、前記治療剤及び／又は予防剤を標的細胞に送達するために製剤化される、請求項 4 7 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の L N P 調製物。

【請求項 5 2】

前記標的細胞が、脾臓細胞（例えば、脾臓 B 細胞、脾臓 T 細胞、脾臓単球）、肝臓細胞（例えば、肝細胞）、骨髄細胞（例えば、骨髄単球）、免疫細胞、腎臓細胞、筋肉細胞、心臓細胞、又は中枢神経系における細胞であるか、又はそれらを含む、請求項 5 1 に記載の L N P 調製物。

【請求項 5 3】

前記標的細胞が、造血幹細胞（H S C）であるか、又はそれを含む、請求項 5 2 に記載の L N P 調製物。

【請求項 5 4】

請求項 4 5 に記載の L N P 調製物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 5】

治療剤及び／又は予防剤の投与を必要とする対象にそれらを投与するための方法であって、請求項 4 5 に記載の L N P 調製物又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5 6】

疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、請求項 4 5 に記載の L N P 調製物又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含み、前記治療剤及び／又は予防剤が、前記疾患の治療に有効である、方法。

【請求項 5 7】

疾患又は障害の進行の遅延及び／又は停止を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、請求項 4 5 に記載の L N P 調製物又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含み、前記治療剤及び／又は予防剤が、前記疾患の治療に有効である、方法。

【請求項 5 8】

対象に由来する哺乳類細胞に治療剤及び／又は予防剤を送達する方法であって、請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を投与されている前記対象の前記細胞を接触させることを含む、方法。

【請求項 5 9】

哺乳類細胞において目的のポリペプチドを産生する方法であって、前記方法が、前記細胞を請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、前記治療剤及び／又は予防剤が、m R N A であるか、又はそれを含み、前記 m R N A が、前記目的のポリペプチドをコードし、それによって、前記 m R N A が、前記細胞中で翻訳されて、前記目的のポリペプチドを産生することが可能である、方法。

【請求項 6 0】

哺乳類細胞において目的のポリペプチドの産生を阻害する方法であって、前記方法が、前記細胞を請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、前記治療剤及び／又は予防剤が、R N A であるか、又はそれを含み、それによって、前記 R N A が、前記目的のポリペプチドの産生を阻害することが可能である、方法。

【請求項 6 1】

治療剤及び／又は予防剤を哺乳類臓器に特異的に送達する方法であって、前記方法が、哺乳類臓器を請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、それによって、前記治療剤及び／又は予防剤が、前記臓器に送達される、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

対象に、請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

請求項 4 5 に記載の L N P 調製物、又は請求項 5 4 に記載の薬学的組成物を投与することによって、ワクチン接種する方法。

【請求項 6 4】

対象において獲得免疫応答を誘導する方法であって、少なくとも 1 つの R N A を含む有効量の組成物を前記対象に投与することを含み、前記組成物が、請求項 1 ～ 4 及び 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、L N P 調製物を含む、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、それらの各々の全体が参照により本明細書に援用される、2020年12月21日出願の米国仮出願第63／128,680号、2021年7月20日出願の同第63／223,971号、及び2021年12月8日出願の同第63／287,390号の利益を主張する。

【背景技術】

20

【0 0 0 2】

化学、生物学、及び医学の分野において、薬物送達系の送達は、問題を抱えている。例えば、系の分子特性が組織への送達をどのように制御し、薬物有効性をどのように付与するかについての理解が不十分であることに起因して、薬物送達系は、進歩していない。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

本発明は、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料、並びにそれらを使用する方法に対する必要性を認識している。とりわけ、本開示は、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の構造的特徴が、インビボ、インビトロ、及びエクスビボでの機能的応答に影響を与えることを認識している。例えば、本開示は、とりわけ、本明細書に記載の1つ以上の構成成分の選択及び組み合わせが、脂質ナノ粒子の機能的活性に影響を及ぼすことについて記載している。一部の実施形態では、例えば、機能的活性は、所望のトロピズム、安定化、及び／又は薬物送達有効性を指し得る。一部の実施形態では、とりわけ、本開示は、より多くの構成成分のうちの1つの比が異なることによって、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の1つ以上の機能的活性に影響を及ぼすことについて記載している。

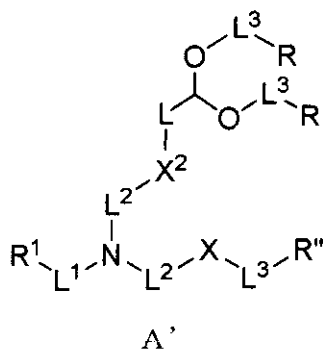
30

【0 0 0 4】

更に、とりわけ、本開示は、脂質の化学構造が、参照脂質構造と比較して、改善された特性を付与することを認識している。例えば、一部の実施形態では、本開示は、式 A ' の化合物：

40

【化 1】



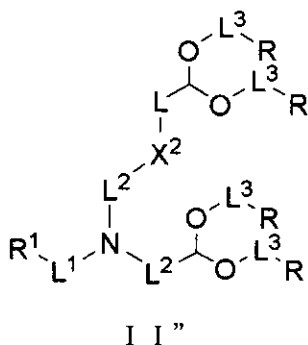
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、L、L¹、L²、L³、X、X²、R、R''、及び R¹ の各々が本明細書で定義されたとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩について記載する。

【0005】

一部の実施形態では、本開示は、式 I I'' の化合物：

【化 2】



20

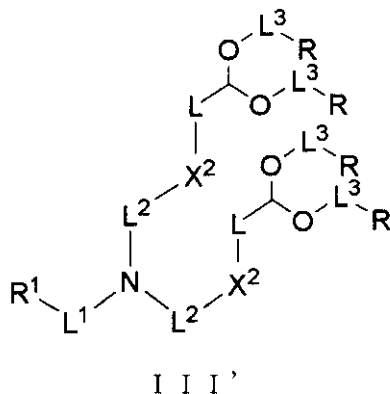
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、L、L¹、L²、L³、X²、R、及び R¹ の各々が本明細書で定義されたとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩について記載する。

30

【0006】

一部の実施形態では、本開示は、式 I I I' の化合物：

【化 3】



40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、L、L¹、L²、L³、X²、R、及び R¹ の各々が本明細書で定義されたとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩について記載する。

50

【0007】

とりわけ、本明細書に記載されるように、本開示は、エステル結合アセタール特徴を含むイオン化可能な脂質、並びにそれらの組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料（例えば、LNP、並びに／又はLNPを含有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／若しくはナノ材料）の驚くべき属性（例えば、治療剤又は予防剤などのカーゴの予想外のトロピズム、安定化、及び送達有効性）、並びにそれらを使用する方法を示す。特定の実施形態では、本開示は、特に、少なくとも2つのエステル結合アセタール特徴を含むイオン化可能な脂質、並びに組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料（例えば、LNP、並びに／又はLNPを含有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／若しくはナノ材料）の驚くべき属性（例えば、治療剤又は予防剤などのカーゴの予想外のトロピズム、安定化、及び送達有効性）、並びにそれらを使用する方法を示す。一部の実施形態では、提供される脂質は、2つの対称な（例えば、同一の）エステル結合アセタール特徴を含み、一部の実施形態では、提供される脂質は、2つ以上の異なるエステル結合アセタール特徴を含む。

10

【0008】

とりわけ、本開示は、1つ以上のイオン化可能な脂質を含む脂質ナノ粒子（LNP）組成物を認識している。例えば、本開示は、予想外のトロピズムを付与した開示のイオン化可能な脂質のうちの1つ以上を含むLNP組成物及び／又は調製物を提供する。

【0009】

一部の実施形態では、提供される組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、疾患若しくは障害を治療する方法、ポリペプチドを送達、産生する方法、又は疾患若しくは障害の進行を遅延／停止する方法で使用するためのものである。

20

【0010】

一部の実施形態では、提供される組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、製造する方法で使用するためのものである。

【0011】

一部の実施形態では、提供される組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、特徴評価する方法で使用するためのものである。

【0012】

本発明の一態様を含む実施形態の要素（例えば、方法）は、本発明の他の態様を含む実施形態に適用され得、逆もまた同様である。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本開示の実施形態による、LNP調製物の例示的なmRNAスクリーニングシステムを示す。

【0014】

【図2】本開示の実施形態による、LNP調製物の例示的なsiRNAスクリーニングシステムを示す。

【0015】

【図3】様々な細胞型（脾臓B細胞、脾臓T細胞、骨髄B細胞、骨髄T細胞、肝臓内皮細胞、肝細胞、肝臓クッパー細胞（肝臓マクロファージ））にわたる、3つの例示的なLNPスクリーン（スクリーン33、スクリーン35、スクリーン36）の全体的な効力を示す棒グラフを示す。

40

【0016】

【図4】脾臓B細胞及びT細胞などの様々な細胞型への強力な送達を伴う、例示的なLNP調製物（各々エステル結合アセタール特徴を含むLNP調製物として特徴付けられる例示的な脂質7、例示的な脂質5、例示的な脂質6、例示的な脂質1、及びMC3対照）の強力な送達を示す棒グラフを示す。

【0017】

【図5】骨髄B細胞、骨髄メモリーB細胞、骨髄T細胞、骨髄単球、脾臓単球、脾臓T細胞

50

胞、脾臓B細胞、及び脾臓メモリーB細胞などの様々な細胞型への強力な送達を伴う、例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質2、例示的な脂質3、例示的な脂質4、及び生理食塩水対照）の強力な送達を示す棒グラフを示す。

【0018】

【図6】例示的なLNP調製物（例示的な脂質7、例示的な脂質5、例示的な脂質1）を使用した、マウスにおけるインビボでhEPOをコードするmRNAペイロードの機能的送達を示す棒グラフを示す。例示的なLNP調製物をマウスに注射した6時間後に、血漿中のhEPOの量（ng/mL）を測定した。

【0019】

【図7】注射の24時間後のラットにおける、hEPOを送達する2つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質5、例示的な脂質1）の耐容性を示す棒グラフを示す。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）レベル（U/L）を、注射の24時間後に測定した。

10

【0020】

【図8】ラットにおける、hEPOを送達する2つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質5、例示的な脂質1）の耐容性を示す棒グラフを示す。単球化学誘引タンパク質-1（MCP-1）（ng/mL）を、注射の6時間後に測定した。

【0021】

【図9】ラットモデルにおいてhEPOを送達する2つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質5、例示的な脂質1）の有効性を示す棒グラフを示す。様々な時点（0、2、4、6、24、48、及び72時間）にわたって、血漿中のhEPO（ng/mL）を測定した。

20

【0022】

【図10】C57BL6マウスの様々なHSC細胞型（Lin⁻、Sca-1⁺、LSK細胞、LT-HSC（CD34⁺Flk2⁻）、及びLT-HSC（CD150⁺CD48⁻））にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0mg/kgのレポーターmRNAを含有する6つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質8、例示的な脂質4、例示的な脂質9、例示的な脂質10、及び例示的な脂質11）を使用した、各LNP調製物の、インビボでレポーターをコードするmRNAペイロードの機能的な送達を示す棒グラフを示す。

30

【0023】

【図11】C57BL6マウスの様々な骨髄（BM）細胞型（生細胞、T細胞、B細胞、CD11b⁺、マクロファージ、NK細胞、CD11c⁺）にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0mg/kgのレポーターmRNAを含有する6つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質8、例示的な脂質4、例示的な脂質9、例示的な脂質10、及び例示的な脂質11）を使用した、各LNP調製物の、インビボでレポーターをコードするmRNAペイロードの機能的な送達を示す棒グラフを示す。

【0024】

【図12】C57BL6マウスに対する、様々な脾臓細胞型（T細胞、B細胞、CD11b⁺、マクロファージ、NK細胞、CD11c⁺）にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0mg/kgのレポーターmRNAを含有する6つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質8、例示的な脂質4、例示的な脂質9、例示的な脂質10、及び例示的な脂質11）を使用した、各LNP調製物の、インビボでレポーターをコードするmRNAペイロードの機能的な送達を示す棒グラフを示す。

40

【0025】

【図13】C57BL6マウスに対する、様々な肝臓細胞型（CD31⁺、肝細胞、CD45⁺、CD11b⁺、Kupffer細胞、NK細胞、T細胞、B細胞）にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0mg/kgのレポーターmRNAを含有する6つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質8、例示的な脂質4、例示的な脂質9、例示的な脂質10、及び例示的な脂質11）を使用した、各LNP調製物の、イ

50

ンビボでレポーターをコードするmRNAペイロードの機能的な送達を示す棒グラフを示す。

【0026】

【図14】様々な細胞型（骨髄樹状細胞、脾臓B細胞、及び脾臓樹状細胞）にわたる、例示的な脂質1を含有するLNP調製物の中央蛍光値に対して正規化された、異なるイオン化可能な脂質を含有する様々なLNP調製物の中央蛍光値を示すヒートマップを示す。左下の概略図は、本開示の実施形態による記載の例示的な脂質を使用した、様々なLNP調製物の各ヒートマップの実験レイアウトを示す。左下の概略図の「X」は、本開示の実施形態による様々な実験で試験された様々な異なる例示的な脂質を示す。

【0027】

【図15】異なるイオン化可能な脂質を含有する様々なLNP調製物の正規化された平均レポーター発現%（左）又は正規化された平均中央蛍光値（右）を示す、2つのヒートマップを示す。T細胞（骨髄細胞）に送達された例示的な脂質1を含有するLNP調製物の、平均レポーター発現%又は中央平均蛍光値（右）に対して、それぞれ平均レポーター%及び中央平均蛍光値を正規化した。星印は、例示的な脂質1を含有するLNP調製物を使用した、平均%レポーター発現%と比較してより高い平均レポーター発現%を生じたLNP製剤を示す。様々な実験を試験した例示的なLNP調製物の設計レイアウトを、図14の左下の概略図に示す。

【0028】

【図16】異なるイオン化可能な脂質を含有する様々なLNP調製物の正規化された平均レポーター発現%（左）又は中央平均蛍光値（右）を示す、2つのヒートマップを示す。LSK（Lin-Sca-1+c-Kit+）細胞に送達された例示的な脂質1を含有するLNP調製物の、レポーター発現%（左）又は中央蛍光値（右）に対して、それぞれ平均レポーター%及び中央平均蛍光値を正規化した。星印は、例示的な脂質1を含有するLNP調製物を使用した、平均%レポーター発現%と比較してより高い平均レポーター発現%を生じたLNP製剤を示す。様々な実験を試験した例示的なLNP調製物の設計レイアウトを、図14の左下の概略図に示す。

【0029】

【図17】HSPC及びマウスLT-HSCにおける、例示的な脂質1と比較した例示的な脂質1のレポーター発現を示すプロットを示す。

【0030】

【図18】本明細書に記載の例示的なLNP調製物を使用した、ヒト化（NSG-CD34+）マウスにおける骨髄細胞（左）及び血液細胞（右）へのmRNAの送達を各々示す棒グラフを示す。

【0031】

【図19】本明細書に記載の例示的なLNP調製物を使用した、2つのマウス株（Balb/c、C57BL/6Jマウス）における、血液細胞（左）、骨髄（生細胞）（中央）、及び骨髄（LSK細胞）へのmRNAの送達を各々示す棒グラフを示す。

【0032】

【図20】Trilink Fluc mRNAを含有する様々なLNP調製物の筋肉内投与後の相対的な発光強度の棒グラフを示す。発光強度の画像もまた、図20に示す。

【0033】

【図21】図21～図23は、本明細書に記載の異なる例示的な脂質を含有する様々なLNP調製物を使用した、骨髄細胞、脾臓細胞、及び肝臓細胞における塩基編集を示す棒グラフを示す。

【図22】図21～図23は、本明細書に記載の異なる例示的な脂質を含有する様々なLNP調製物を使用した、骨髄細胞、脾臓細胞、及び肝臓細胞における塩基編集を示す棒グラフを示す。

【図23】図21～図23は、本明細書に記載の異なる例示的な脂質を含有する様々なLNP調製物を使用した、骨髄細胞、脾臓細胞、及び肝臓細胞における塩基編集を示す棒グ

10

20

30

40

50

ラフを示す。

【0034】

【図24】例示的な脂質1を含む例示的なLNP調製物の、マウスHSPCへの用量依存的な送達を示す棒グラフを示す。

【0035】

【図25】図25A及び図25Bは、例示的な脂質1を含む例示的なLNP調製物の、マウスHSPCへの送達の持続性を示す棒グラフを示す。図25C及び図25Dは、トランスフェクトされたHSPCによる免疫系統及び造血系統の再構築を示す棒グラフを示す。

【0036】

【図26】図26A及び図26Bは、インビトロでのヒトCD34+HSPCへの例示的な脂質1を含む例示的なLNP調製物の送達を示す棒グラフを示す。

10

【0037】

【図27】非ヒト霊長類（NHP）HSPCへの例示的な脂質1を含む例示的なLNP調製物の送達を示す棒グラフを示す。

【0038】

定義

約：本明細書で使用される場合、「約」又は「およそ」という用語は、値に関して本明細書で使用される場合、参照される値に関連して、同様である値を指す。一般に、文脈に精通した当業者は、その文脈における「約」又は「およそ」によって包含される関連する程度の相違を理解するであろう。例えば、一部の実施形態では、「約」という用語は、別

20

【0039】

投与：本明細書で使用される場合、「投与」という用語は、典型的には、対象又は系への組成物の投与を指す。当業者は、適切な状況下で、対象、例えば、ヒトへの投与に利用することができる様々な経路を認識するであろう。例えば、一部の実施形態では、投与は、眼、経口、非経口、局所などであり得る。一部の特定の実施形態では、投与は、気管支（例えば、気管支滴下による）、頬側、真皮（例えば、真皮、皮内、皮間、経皮などの局所的なもののうちの1つ以上であり得るか、又はそれらを含み得る）、経腸、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、髄腔内、静脈内、心室内、特定の臓器内（例えば、肝内）、粘膜、鼻腔、経口、直腸、皮下、舌下、局所的、気管（例えば、気管内滴下による）、膣、硝子体などであり得る。一部の実施形態では、投与は、断続的（例えば、時間を空けて複数の用量）及び／又は定期的（例えば、同じ期間を空けて個々の用量）投与である投与を伴う。一部の実施形態では、投与は、少なくとも選択された期間の連続投与（例えば、灌流）を伴い得る。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子を含む薬学的組成物は、非経口（筋肉内、腹腔内、静脈内（IV）、又は皮下注射）、経皮（受動的に、又はイオン泳動若しくは電気穿孔を使用してのいずれか）、若しくは経粘膜（鼻、膣、直腸、又は舌下）の投与経路、又は生体侵食性インサートを使用することによる投与のために製剤化され得、各投与経路に適切な剤形で製剤化され得る。

30

40

【0040】

脂肪族：「脂肪族」又は「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、分岐していない）若しくは分岐した、置換若しくは非置換の炭化水素鎖、又は完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、（本明細書では「炭素環」、「炭素環式」、「脂環式」、又は「シクロアルキル」とも称される）芳香族ではなく、分子の残りの部分への結合点を1つ有する、単環式炭化水素若しくは二環式炭化水素を意味する。別段の定めがない限り、脂肪族基は、1～6つの脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形

50

態では、脂肪族基は、1～5つの炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～4つの炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～3つの炭素原子を含有し、一部の実施形態では、脂肪族基は、1～2つの炭素原子を含有する。一部の実施形態では、「炭素環式」（又は「脂環式」、又は「炭素環」、又は「シクロアルキル」）は、任意選択的に置換された単環式 C_3-C_8 炭化水素、又は完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に単一の結合点を有する、任意選択的に置換された C_6-C_{12} 二環式炭化水素を指す。好適な脂肪族基としては、限定されないが、線状又は分岐状の、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、並びに（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、又は（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらのハイブリッドが挙げられる。

10

【0041】

アルケニル：本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を有する、本明細書で定義されるアルキル基を指す。一部の実施形態では、単独で又はより大きな部分の一部として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有し、かつ（別段の定めがない限り）2～20、2～18、2～16、2～14、2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、又は2～3つの炭素原子（例えば、 C_2-20 、 C_2-18 、 C_2-16 、 C_2-14 、 C_2-12 、 C_2-10 、 C_2-8 、 C_2-6 、 C_2-4 、又は C_2-3 ）を有する、任意選択的に置換された直線又は分岐した炭化水素鎖を指す。例示的なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、及びヘプテニルが挙げられる。

20

【0042】

アルケニレン：「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1つ以上の水素原子が置換基で置き換えられた、少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0043】

アルキル：本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、当該技術分野においてその通常の意味を与えられ、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を挙げることができる。一部の実施形態では、アルキルは、1～100個の炭素原子を有する。ある特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格に約1～20個の炭素原子（例えば、直鎖では C_1-C_{20} 、分岐鎖では C_2-C_{20} ）、あるいは、約1～10個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、シクロアルキル環は、そのような環が、単環式又は二環式である場合その環構造に約3～10個の炭素原子を有するか、あるいは、環構造に約5、6、又は7つの炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であり得、低級アルキル基が、1～4つの炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルでは C_1-C_4 ）を含む。

30

【0044】

アルキレニル：「アルキレニル」又は「アルキレン」という用語は、直鎖（すなわち、分岐していない）又は分岐した、置換又は非置換である二価のアルキル基（すなわち、二価の飽和炭化水素鎖）を指す。上記の一価のアルキル基のうちのいずれかは、アルキルから第2の水素原子を抜き取ることによってアルキレニルになり得る。一部の実施形態では、「アルキレニル」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、 n が、正の整数、好ましくは、1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2、2～5、又は4～8である。置換アルキレニルは、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられたポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

40

【0045】

アルキニル：本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、1つ以上の三

50

重結合を有する、本明細書で定義されるアルキル基を指す。一部の実施形態では、単独で又はより大きな部分の一部として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を有し、かつ（別段の定めがない限り）2～20、2～18、2～16、2～14、2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、又は2～3つの炭素原子（例えば、C₂-20、C₂-18、C₂-16、C₂-14、C₂-12、C₂-10、C₂-8、C₂-6、C₂-4、又はC₂-3）を有する、任意選択的に置換された直線又は分岐した鎖炭化水素基を指す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、及びヘプチニルが挙げられる。

【0046】

アミノ酸：最も広い意味では、本明細書で使用される場合、例えば、1つ以上のペプチド結合の形成を通じて、ポリペプチド鎖に組み込まれ得る任意の化合物及び／又は物質を指す。一部の実施形態では、アミノ酸は、一般構造H₂N-C(H)(R)-COOHを有する。一部の実施形態では、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である。一部の実施形態では、アミノ酸は、非天然アミノ酸であり、一部の実施形態では、アミノ酸は、D-アミノ酸であり、一部の実施形態では、アミノ酸は、L-アミノ酸である。「標準アミノ酸」は、天然に存在するペプチドに通常見出される20個の標準的なL-アミノ酸のうちのいずれかを指す。「非標準アミノ酸」は、それが合成的に調製されるか、又は天然源から得られるかにかかわらず、標準アミノ酸以外の任意のアミノ酸を指す。一部の実施形態では、ポリペプチド中のカルボキシ及び／又はアミノ末端アミノ酸を含むアミノ酸は、上の一般構造と比較して、構造修飾を含有し得る。例えば、一部の実施形態では、アミノ酸は、一般構造と比較して、メチル化、アミド化、アセチル化、ペグ化、グリコシル化、リン酸化、及び／又は置換（例えば、アミノ基、カルボン酸基、1つ以上のプロトン、及び／又はヒドロキシル基）によって修飾され得る。一部の実施形態では、そのような修飾は、例えば、同一の非修飾アミノ酸を含有するポリペプチドと比較して、修飾アミノ酸を含有するポリペプチドの循環半減期を変化させることができる。一部の実施形態では、そのような修飾は、同一の非修飾アミノ酸を含有するポリペプチドと比較して、修飾アミノ酸を含有するポリペプチドの関連する活性を顕著に変化させない。文脈から明らかであろうように、一部の実施形態では、「アミノ酸」という用語は、遊離アミノ酸を指すために使用され得、一部の実施形態では、ポリペプチドのアミノ酸残基を指すために使用され得る。

10

20

30

【0047】

動物：本明細書で使用される場合、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態では、「動物」は、いずれかの性別の、発達の任意の段階にあるヒトを指す。一部の実施形態では、「動物」は、発達の任意の段階にある非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／又はブタ）である。一部の実施形態では、動物としては、限定されないが、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫、及び／又は寄生虫が挙げられる。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作動物、及び／又はクローンであってもよい。

【0048】

アダプター：本明細書で使用される場合、「アダプター」という用語は、特定の分子標的（例えば、アンブレラトポロジグリカン）に緊密に結合する核酸（例えば、RNA、DNA）で構成される巨大分子を指す。特定のアダプターは、線状ヌクレオチド配列によって記載することができ、典型的には、約15～60ヌクレオチド長である。いかなる理論に拘束されることを望むものではないが、アダプター中のヌクレオチド鎖は、分子を複雑な三次元形状に折り畳む分子内相互作用を形成し、この三次元形状によって、アダプターをその標的分子の表面に緊密に結合することを可能にすることが企図される。全ての可能なヌクレオチド配列の分野内に存在する分子形状の並外れた多様性を鑑みると、タンパク質及び小分子を含む幅広い分子標的のためのアダプターを得ることができる。高い特異性に加えて、アダプターは、典型的には、その標的に対して非常に高い親和性（例えば、

40

50

タンパク質に対するピコモルから低ナノモルの範囲の親和性)を有する。多くの実施形態では、アプタマーは、化学的に安定であり、活性を喪失することなく沸騰又は凍結させることができる。アプタマーは、合成分子であるので、特定の用途のための機能を最適化することができる様々な修飾に適している。例えば、アプタマーは、インビボ用途で使用するために、血液中の酵素による分解に対する感受性を劇的に低減するように修飾され得る。加えて、アプタマーは、それらの生体内分布又は血漿滞留時間を変化させるように修飾され得る。

【0049】

アリール：「アリール」という用語は、合計6～14個の環メンバー（例えば、 C_{6-14} ）を有する単環式及び二環式環系を指し、系中の少なくとも1つの環が、芳香族であり、系中の各環が、3～7つの環メンバーを含有する。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。一部の実施形態では、「アリール」は、1つ以上の置換基を担持し得る、限定されないが、フェニル、ナフチル、アントラシルなどを含む、芳香族環系を指す。別段の定めがない限り、「アリール」基は、炭化水素である。

10

【0050】

会合した：一方の存在、レベル、程度、種類、及び／又は形態が、他方のものと相関する場合にこの用語が本明細書で使用される場合、2つの事象又は実体は、互いに「会合している」。例えば、特定の实体（例えば、ポリペプチド、遺伝子シグネチャー、代謝物、微生物）は、その存在、レベル、及び／又は形態が、（例えば、関連する集団全体にわたって）疾患、障害、又は状態の発生率及び／又は感受性と相関する場合、特定の疾患、障害、又は状態と関連すると見なされる。一部の実施形態では、2つ以上の実体が、直接的又は間接的に相互作用する場合、それらが互いに物理的に近接している、及び／又は物理的近接を維持するように、互いに物理的に「会合している」。一部の実施形態では、互いに物理的に会合している2つ以上の実体は、互いに共有結合しており、一部の実施形態では、互いに物理的に会合している2つ以上の実体は、互いに共有結合していないが、例えば、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁性、及びそれらの組み合わせによって、非共有結合的に会合している。

20

【0051】

生体適合性：「生体適合性」という用語は、本明細書で使用される場合、生組織と、例えばインビボで接触して配置されると、そのような組織に顕著な害を引き起こさない材料を指す。ある特定の実施形態では、材料は、細胞に毒性がない場合、「生体適合性」である。ある特定の実施形態では、材料は、インビトロでの細胞への添加が、20%以下の細胞死をもたらす場合、及び／又はインビボでのそれらの投与が、顕著な炎症又は他のそのような有害作用を誘導しない場合、「生体適合性」である。

30

【0052】

生分解性：本明細書で使用される場合、「生分解性」という用語は、細胞に導入されると、細胞に顕著な毒性作用を及ぼすことなく、細胞を再利用するか又は処分することができる構成成分へと（例えば、酵素分解、加水分解、及び／又はそれらの組み合わせによるなどの細胞機構によって）分解される材料を指す。ある特定の実施形態では、生分解性材料の分解によって生成される構成成分は、生体適合性であり、したがって、インビボで顕著な炎症及び／又は他の有害作用を誘導しない。一部の実施形態では、生分解性ポリマー材料は、それらの構成成分モノマーへと分解される。一部の実施形態では、（例えば、生分解性ポリマー材料を含む）生分解性材料の分解は、エステル結合の加水分解を伴う。あるいは又は加えて、一部の実施形態では、（例えば、生分解性ポリマー材料を含む）生分解性材料の分解は、ウレタン結合の切断を伴う。例示的な生分解性ポリマーとしては、例えば、限定されないが、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-コグリコール酸）（PLGA）を含む、乳酸及びグリコール酸などのヒドロキシ酸のポリマー、並びにPEG、ポリ無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリエステル、ポリウレタン、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（カプ

40

50

ロラクトン)、ポリ(ヒドロキシアルカン酸塩、ポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン)とのコポリマー、それらのブレンド及びコポリマーが挙げられる。また、例えば、アルブミン、コラーゲン、ゼラチン、及びプロラミン、例えばゼインなどのタンパク質、並びにアルギン酸塩、セルロース誘導体、及びポリヒドロキシアルカン酸塩、例えば、ポリヒドロキシ酪酸塩ブレンド、及びそれらのコポリマーなどの多糖類を含む、多くの天然ポリマーが、生分解性である。当業者は、そのようなポリマーが、それらの生体適合性及び／又は生分解性誘導体である場合(例えば、当該技術分野において既知である特定の化学基の置換又は付加においてのみ異なる実質的に同一の構造によって、親ポリマーに関連する場合)を理解するか、又は決定することが可能であろう。

【0053】

生物学的に活性：本明細書で使用される場合、目的の薬剤又は実体によって達成される観察可能な生物学的効果又は結果を指す。例えば、一部の実施形態では、特異的結合相互作用は、生物学的活性である。一部の実施形態では、生物学的経路又は事象の調節(例えば、誘導、増強、又は阻害)は、生物学的活性である。一部の実施形態では、生物学的活性の存在又は程度は、目的の生物学的経路又は事象によって産生される直接的又は間接的生成物の検出を通じて評価される。

【0054】

生体試料：本明細書で使用される場合、「生体試料」という用語は、典型的には、本明細書に記載の目的の生物学的源(例えば、組織、又は生物、又は細胞培養物)から得られるか、又はそれらに由来する試料を指す。一部の実施形態では、目的の供給源は、動物又はヒトなどの生物を含む。一部の実施形態では、生体試料は、生体組織又は生物流体であるか、あるいはそれを含む。一部の実施形態では、生体試料は、骨髄、血液；血液細胞；腹水；組織又は細針生検試料；細胞含有体液；遊離浮遊核酸；痰；唾液；尿；脳脊髄液、腹腔液；胸水；糞便；リンパ；婦人科液体；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻腔スワブ；乳管洗浄液又は気管支肺胞洗浄液などの洗浄液(washing)又は洗浄液(lavage)；吸引物；擦過物；骨髄検体；組織生検検体；外科検体；糞便、他の体液、分泌物、及び／若しくは排泄物；並びに／又はそれらからの細胞などであり得るか、又はそれらを含む。一部の実施形態では、生体試料は、個体から得られる細胞であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、得られる細胞は、試料が得られる個体由来の細胞であるか、又はこれらを含む。一部の実施形態では、試料は、任意の適切な手段によって目的の供給源から直接得られる「一次試料」である。例えば、一部の実施形態では、一次生体試料は、生検(例えば、細針吸引又は組織生検)、手術、体液(例えば、血液、リンパ、糞便など)の収集などからなる群から選択される方法によって得られる。一部の実施形態では、文脈から明らかであろうように、「試料」という用語は、一次試料の処理によって(例えば、1つ以上の構成成分の除去及び／又は1つ以上の薬剤の添加によって)得られる調製物を指す。例えば、半透過性膜を使用して濾過すること。そのような「処理された試料」は、例えば、試料から抽出されたか、又はmRNAの増幅若しくは逆転写、ある特定の構成成分の単離及び／若しくは精製などの技法を一次試料に施すことによって得られた、核酸又はタンパク質を含み得る。

【0055】

二価：本明細書で使用される場合、「二価」という用語は、2つの結合点を有する化学部分を指す。例えば、「二価のC₁₋₈(又はC₁₋₆)飽和又は不飽和の直線又は分岐した炭化水素鎖」は、本明細書で定義される直線又は分岐した二価のアルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン鎖を指す。

【0056】

架橋二環式：本明細書で使用される場合、「架橋二環式」という用語は、少なくとも1つの架橋を有する、飽和又は部分的に不飽和の任意の二環式環系、すなわち、炭素環式又は複素環式を指す。IUPACによって定義されるように、「架橋」は、2つの橋頭を接続する、複数の原子又は1つの原子又は原子価結合の非分岐鎖であり、「橋頭」は、3つ以上の骨格原子(水素を除く)に結合する環系の任意の骨格原子である。一部の実施形態

10

20

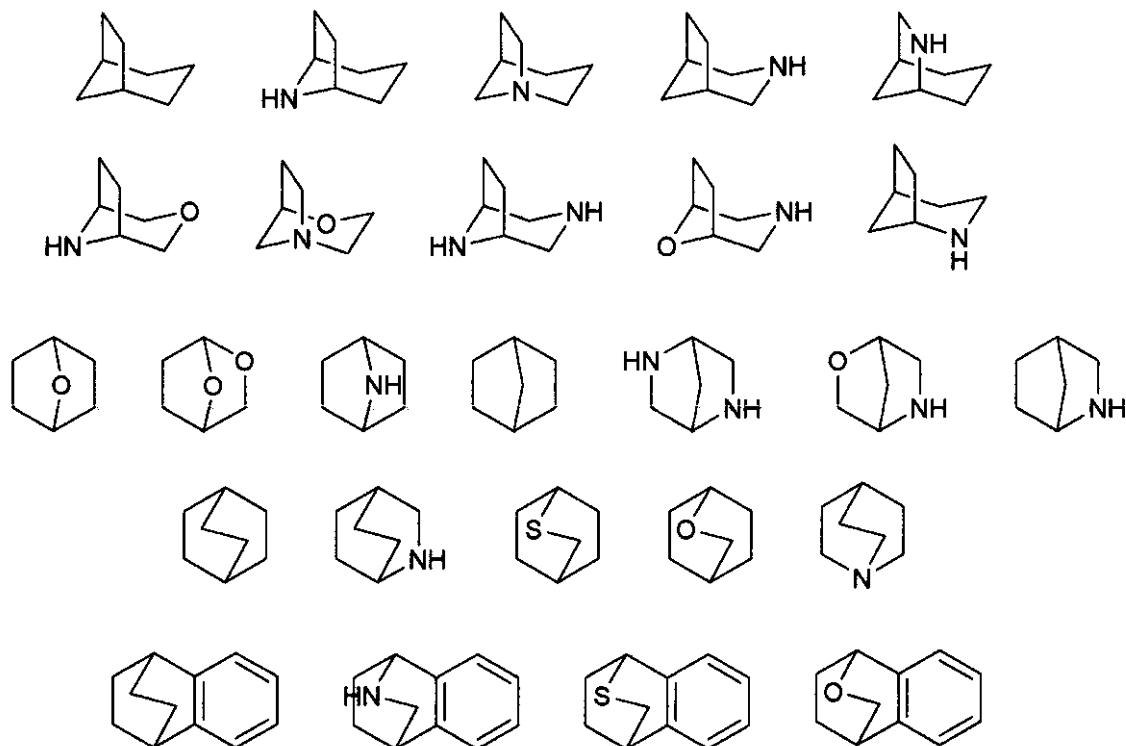
30

40

50

では、架橋二環式基は、7～12個の環員を有し、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する。そのような架橋二環式基は、当該技術分野において周知であり、各基が、任意の置換可能な炭素又は窒素原子で分子の残りの部分に結合している、以下に記載の基が挙げられる。別段の定めがない限り、架橋二環式基は、脂肪族基について記載の1つ以上の置換基で任意選択的に置換される。加えて又はあるいは、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、任意選択的に置換される。例示的な架橋二環式としては、限定されないが、以下が挙げられる：

【化4】



10

20

30

【0057】

がん：「がん (cancer)」、「悪性腫瘍」、「新生物」、「腫瘍」、及び「がん (carcinoma)」という用語は、細胞増殖の制御の顕著な喪失を特徴とする異常な成長表現型を示すように、比較的異常な、制御不能な、及び／又は自律的な増殖を示す細胞を指すために本明細書で使用される。一部の実施形態では、腫瘍は、前がん性（例えば、良性）、悪性、転移前、転移性、及び／又は非転移性である細胞であり得るか、又はそれらを含む。本開示は、その教示が特に関連し得るある特定のがんを特異的に同定する。一部の実施形態では、関連するがんは、固形腫瘍を特徴とし得る。一部の実施形態では、関連するがんは、血液腫瘍を特徴とし得る。一般に、当該技術分野において既知の異なる種類のがんの例としては、例えば、白血病、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキン）、骨髄腫、及び骨髄増殖性障害を含む造血がん；肉腫、黒色腫、腺腫、固形組織のがん、口、喉、喉頭、及び肺の扁平上皮がん、肝臓がん、前立腺、子宮頸、膀胱、子宮、及び子宮内膜がんなどの生殖器がん、並びに腎細胞がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、皮膚又は眼球内黒色腫、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、頭頸部がん、乳がん、胃腸がん、並びに神経系がん、乳頭腫などの良性病変などが挙げられる。

40

【0058】

担体：本明細書で使用される場合、組成物とともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。一部の例示的な実施形態では、担体としては、例えば、水、並びに、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの、石油、動物、植物、又は合成起源の油を含む油などの滅菌液体を挙げることができる。一部の実施形態では、担

50

体は、1つ以上の固体構成成分であるか、又はそれを含む。

【0059】

カルボシクリル：本明細書で使用される「カルボシクリル」、「炭素環」、及び「炭素環式環」という用語は、3～14個のメンバーを有する、本明細書に記載の飽和又は部分的に不飽和の環式脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指し、脂肪族環系は、本明細書に記載のように任意選択的に置換される。炭素環式基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルが挙げられる。一部の実施形態では、「カルボシクリル」（又は「脂環式」）は、任意選択的に置換された単環式C₃－C₈炭化水素、又は完全に飽和しているか、若しくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に単一の結合点を有する、任意選択的に置換されたC₆－C₁₂二環式炭化水素を指す。「シクロアルキル」という用語は、約3～約10個の環炭素原子の任意選択的に置換された飽和環系を指す。一部の実施形態では、シクロアルキル基は、3～6つの炭素を有する。例示的な単環式シクロアルキル環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含有し、かつ約3～約10個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された非芳香族単環式又は多環式環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが挙げられる。

10

20

【0060】

比較可能な：本明細書で使用される場合、「比較可能な」という用語は、互いに同一ではない場合があるが、それらの間の比較が許容されるほどに十分に同様であるので、当業者は、観察される相違又は類似性に基づいて結論を合理的に引き出すことができることを理解するであろう、2つ以上の薬剤、実体、状況、一連の条件などを指す。一部の実施形態では、比較可能な一連の条件、状況、個体、又は集団は、複数の実質的に同一の特徴及び1つ又は少数の変動する特徴を特徴とする。当業者は、文脈に応じて、2つ以上のそのような薬剤、実体、状況、一連の条件などが比較可能であると見なされるために、任意の所与の状況でどの程度の同一性が必要であるかを理解するであろう。例えば、当業者は、一連の状況、個体、又は集団は、異なる一連の状況、個体、又は集団の下で、又はそれらを用いて得られた結果又は観察された現象の違いが、変動するそれらの特徴の変動によって引き起こされるか、又は特徴の変動を示す合理的な結論を保証するのに十分な数及び種類の実質的に同一の特徴によって特徴評価される場合、互いに比較可能であることを理解するであろう。

30

【0061】

構成成分：当業者は、「組成物」という用語が、1つ以上の定められた構成成分を含む別個の物理的実体を指すために使用され得ることを理解するであろう。一般に、別段の定めがない限り、組成物は、任意の形態、例えば、気体、ゲル、液体、固体などのものであり得る。

【0062】

含むこと：1つ以上の列举される要素又はステップを「含む」として本明細書に記載される組成物又は方法は、オープンエンドであり、列举される要素又はステップが必須であることを意味するが、他の要素又はステップが、組成物又は方法の範囲内に追加され得る。また、冗長性を回避するために、1つ以上の列举される要素又はステップを「含む（comprising）」（又は「含む（comprises）」）と記載される任意の組成物又は方法はまた、同じ列举される要素又はステップ「から本質的になる（consisting essentially of）」（又は「本質的にからなる（consists essentially of）」）、対応する、より限定的な組成物又は方法について記載しており、組成物又は方法が、列举される必須の要素又はステップを含み、また、組成物又は方法の基本的かつ新規の特徴に物質的に影響を及ぼさない追加の要素又

40

50

はステップを含み得ることを意味することも理解される。また、1つ以上の列挙される要素又はステップを「含む」か又は「本質的にそれらからなる」として本明細書に記載の任意の組成物又は方法は、任意の他の列挙されていない要素又はステップを除外するように、列挙される要素又はステップ「からなる (consisting of)」（又は「からなる (consists of)」）、対応する、より限定的かつクローズエンドな組成物又は方法について記載していることも理解される。本明細書に開示の任意の組成物又は方法において、任意の列挙される必須要素又はステップの既知又は開示の同等物は、その要素又はステップで置換され得る。

【0063】

「改善する」、「増加させる」、「阻害する」、又は「低減する」：本明細書で使用される場合、「改善する」、「増加させる」、「阻害する」、「低減する」という用語、又はそれらの文法的同等物は、ベースライン又は他の参照測定値と比較した値を指標とする。一部の実施形態では、適切な参照測定値は、特定の薬剤若しくは治療（の前及び／又は後）に存在しない比較可能な条件下で、又は適切な比較可能な参照薬剤の存在下で、特定の系（例えば、単一の個体）における測定値であり得るか、又はそれを含み得る。一部の実施形態では、適切な参照測定値は、関連する薬剤又は治療の存在下で、特定の方式で応答することが既知であるか又は予想される比較可能な系における測定値であり得るか、又はそれを含み得る。

10

【0064】

決定する：本明細書に記載の多くの方法論は、「決定する」ステップを含む。当業者は、本明細書を読むと、そのような「決定する」ことが、例えば本明細書に明示的に言及される特定の技術を含め、当業者が利用可能な様々な技術のいずれかの使用を通して利用され得るか、又は達成され得ることを理解するだろう。一部の実施形態では、決定することは、物理的な試料の操作を伴う。一部の実施形態では、決定することは、例えば、関連する分析を行うように適合されたコンピュータ又は他の処理ユニットを利用した、データ又は情報の検討及び／又は操作を伴う。一部の実施形態では、決定することは、供給源から関連情報及び／又は資料を受信することを伴う。一部の実施形態では、決定することは、試料又は実体の1つ以上の特徴を、比較可能な参照物と比較することを伴う。

20

【0065】

カプセル化された：「カプセル化された」という用語は、別の材料によって完全に囲まれている物質を指すために本明細書で使用される。

30

【0066】

賦形剤：本明細書で使用される場合、例えば、所望の一貫性又は安定化効果を提供するか、又はそれに寄与するために、薬学的組成物に含まれ得る非治療剤を指す。好適な薬学的賦形剤としては、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。

【0067】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」という用語は、核酸配列からの任意の遺伝子産生物の生成を指す。一部の実施形態では、遺伝子産生物は、転写産物であり得る。一部の実施形態では、遺伝子産生物は、ポリペプチドであり得る。一部の実施形態では、核酸配列の発現は、以下のうちの1つ以上を伴う：（1）DNA配列からのRNAテンプレートの産生（例えば、転写による）、（2）RNA転写産物のプロセッシング（例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び／又は3'末端形成による）、（3）ポリペプチド若しくはタンパク質へのRNAの翻訳、及び／又は（4）ポリペプチド又はタンパク質の翻訳後修飾。

40

【0068】

ハロ脂肪族：「ハロ脂肪族」という用語は、1つ以上のハロゲン原子（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7つのハロ、例えば、フルオロ、ヨード、ブロモ、又はクロロ）

50

によって置換された脂肪族基を指す。一部の実施形態では、ハロ脂肪族基は、1～7つのハロゲン原子を含有する。一部の実施形態では、ハロ脂肪族基は、1～5つのハロゲン原子を含有する。一部の実施形態では、ハロ脂肪族基は、1～3つのハロゲン原子を含有する。

【0069】

ハロアルキル：「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子（例えば、1、2、3、4、5、6、又は7つのハロ、例えば、フルオロ、ヨード、ブromo、又はクロロ）によって置換されたアルキル基を指す。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、1～7つのハロゲン原子を含有する。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、1～5つのハロゲン原子を含有する。一部の実施形態では、ハロアルキル基は、1～3つのハロゲン原子を含有する。

10

【0070】

ヘテロアルキレニル：本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレニル」又は「ヘテロアルキレン」という用語は、炭素原子に加えて、1～5つのヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された直鎖（すなわち、分岐していない）又は分岐した二価のアルキル基（すなわち、二価の飽和炭化水素鎖）を示す。「ヘテロ原子」という用語について、以下に記載する。一部の実施形態では、ヘテロアルキレニル基は、2～10個の炭素原子を含有し、1～3つの炭素原子が、任意選択的に、かつ独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。一部の実施形態では、ヘテロアルキレニル基は、2～8個の炭素原子を含有し、1～3つの炭素原子が、任意選択的に、かつ独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。一部の実施形態では、ヘテロアルキレニル基は、4～8つの炭素原子を含有し、1～3つの炭素原子が、任意選択的に、かつ独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。一部の実施形態では、ヘテロアルキレニル基は、2～5個の炭素原子を含有し、1～2個の炭素原子が、任意選択的に、かつ独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。更に他の実施形態では、ヘテロアルキレニル基は、1～3つの炭素原子を含有し、1つの炭素原子が、任意選択的に、かつ独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。好適なヘテロアルキレニル基としては、限定されないが、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ が挙げられる。別段の定めがない限り、 C_x ヘテロアルキレニルは、ヘテロ原子で置き換えられる前に、 x 個の炭素原子を有するヘテロアルキレニルを指す。

20

30

【0071】

ヘテロアリール：「ヘテロアリール」、及び単独で又はより大きな部分、例えば、「ヘテロアルキル」若しくは「ヘテロアルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアルー」という用語は、5～10個の環原子（例えば、5～6員の単環式ヘテロアリール又は9～10員の二環式ヘテロアリール）を有し、6、10、又は14個の π 電子を環式アレイで共有し、炭素原子に加えて1～5つのヘテロ原子を有する、単環式又は二環式環基を指す。例示的なヘテロアリール基としては、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、チエノピリミジニル、トリアゾロピリジニル、及びベンゾイソオキサゾリルが挙げられる。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー」という用語はまた、本明細書で使用される場合、複素芳香族環が、1つ以上のアリール、脂環式、又はヘテロシクリル環に縮合され、ラジカル又は結合点が、複素芳香族環（すなわち、1～3つのヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリール環）上に存在する基を含む。非限定的な例として

40

50

は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オン、及びベンゾイソオキサゾリルが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用され得、これらの用語のうちのいずれも、任意選択的に置換された環を含む。

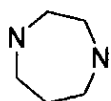
【0072】

ヘテロ原子：「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素のうちの1つ以上（窒素、硫黄、リン、若しくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態、又は；複素環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるように)、NH(ピロリジニルにおけるように)、又はNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるように)を含む)を意味する。

【0073】

複素環：「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、本明細書において互換的に使用され、飽和又は部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、上に定義される1~4つなどの1つ以上のヘテロ原子を有する、安定した3~8員の単環式、7~12員の二環式、又は10~16員が多環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。一例として、酸素、硫黄、又は窒素から選択される0~3つのヘテロ原子を有する飽和又は部分的に不飽和の環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるように)、NH(ピロリジニルにおけるように)、又はNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるように)であり得る。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合され得、環原子のうちのいずれかは、任意選択的に置換され得る。そのような飽和又は部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チアモルホリニル、及び

【化5】



が挙げられる。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、又は多環式、好ましくは単環式、二環式、又は三環式、より好ましくは単環式又は二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分が、独立して、任意選択的に置換される。二環式複素環式環はまた、複素環式環が、1つ以上のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環に縮合されている基を含む。例示的な二環式複素環式環としては、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサソリル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、及びテトラヒドロキノリニルが挙げられる。二環式複素環式環はまた、スピロ環式環系（例えば、炭素原子に加えて、上に定義される1つ以上のヘテロ原子（例えば、1、2、3、又は4つのヘテロ原子）を有する7~11員のスピロ環式縮合複素環式環）であり得る。二環式複素環式環はまた、架橋した環系（例えば、1、2、又は3つの架橋原子を有する7~11員の架橋した複素環式環）であり得る。

【0074】

10

20

30

40

50

阻害剤：本明細書で使用される場合、「阻害剤」という用語は、その存在、レベル、又は程度が、標的のレベル又は活性の減少と関連する実体、状態、又は事象を指す）。一部の実施形態では、阻害剤は、直接的に作用し得（この場合、例えば、標的に結合することによって、その標的に直接影響を及ぼす）、一部の実施形態では、阻害剤は、間接的に作用し得（この場合、標的のレベル及び／又は活性が低減するように、標的の調節因子と相互作用する、及び／又は標的の調節因子を変化させることによってその影響を及ぼす）。一部の実施形態では、阻害剤は、特定の参照レベル又は活性と比較して低減された（例えば、既知の阻害剤の存在、又は問題の阻害剤の非存在などの適切な参照条件下で観察される）標的レベル又は活性と、存在又はレベルが関連するものである。

【0075】

インビトロ：本明細書で使用される「インビトロ」という用語は、多細胞生物内ではなく、人工環境、例えば、試験管又は反応容器内、細胞培養物中などにおいて生じる事象を指す。

【0076】

単離された：本明細書で使用される場合、（１）（自然界及び／又は実験的環境で）最初に産生されるときに関連する構成成分のうちの少なくとも一部から分離された、並びに／又は（２）人間の手によって設計され、産生され、調製され、及び／若しくは製造された物質及び／又は実体を指す。単離された物質及び／又は実体は、それらが最初に関連する他の構成成分の約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、又は約９９％超から分離され得る。一部の実施形態では、単離された薬剤は、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、又は約９９％超純粋である。本明細書で使用される場合、物質は、他の構成成分を実質的に含まない場合、「純粋」である。一部の実施形態では、当業者によって理解されるであろうように、物質は、例えば、１つ以上の担体又は賦形剤など（例えば、緩衝液、溶媒、水など）のある特定の他の構成成分と組み合わせた後に、依然として「単離された」か又は更には「純粋」であると見なされ得、そのような実施形態では、物質の単離又は純度のパーセントは、そのような担体又は賦形剤を含まずに計算される。一例を挙げると、一部の実施形態では、自然界で生じるポリペプチド又はポリヌクレオチドなどの生体ポリマーは、a) その起源又は誘導源が、自然界でその天然の状態に付随する構成成分の一部又は全てと関連しないことに基づいて、b) 自然界でそれを産生する種からの同じ種の他のポリペプチド又は核酸を実質的に含まない場合、c) 自然界でそれを産生する種のものではない細胞又は他の発現系からの構成成分によって発現されるか、又は関連する場合、「単離された」と見なされる。したがって、例えば、一部の実施形態では、化学的に合成されるか、又は自然界でそれを産生するものとは異なる細胞系で合成されるポリペプチドは、「単離された」ポリペプチドであるとして見なされる。あるいは又は加えて、一部の実施形態では、１つ以上の精製技法を施されているポリペプチドは、a) それが自然界に関連する他の構成成分、及び／又はb) 最初に産生されたときに関連していた他の構成成分から分離されている程度まで、「単離された」ポリペプチドであるとして見なされ得る。

【0077】

インビボ：本明細書で使用される場合、ヒト及び非ヒト動物などの多細胞生物内で生じる事象を指す。細胞ベースのシステムの文脈では、該用語は、（例えば、インビトロシステムとは対照的に）生細胞内で生じる事象を指すために使用され得る。

【0078】

リンカー：本明細書で使用される場合、異なる要素を互いに接続する多要素薬剤のその部分を指すために使用される。例えば、当業者は、その構造に２つ以上の機能的又は組織的ドメインを含むポリペプチドが、多くの場合、それらを互いに連結するそのようなドメイン間の一続きのアミノ酸を含むことを理解する。一部の実施形態では、リンカー要素「L」を含むポリペプチドは、一般形態 $S1-L'-S2$ の全体的な構造を有し、 $S1$ 及び

10

20

30

40

50

S2が、同じであっても異なってもよく、リンカーによって互いに会合している2つのドメインを表し得る。一部の実施形態では、ポリペプチドリンカーは、少なくとも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、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100以上のアミノ酸長である。一部の実施形態では、リンカーは、剛性の三次元構造を採用する傾向がなく、むしろポリペプチドに柔軟性を提供することを特徴とする。当該技術分野において既知のポリペプチド（例えば、融合ポリペプチド）を操作する場合に適切に使用することができる様々な異なるリンカー要素（例えば、Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448、Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2: 1121-1123）。

10

【0079】

ナノ粒子：本明細書で使用される場合、「ナノ粒子」という用語は、1000ナノメートル（nm）未満の直径を有する粒子を指す。一部の実施形態では、ナノ粒子は、National Science Foundationによって定義されるように、300nm未満の直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、National Institutes of Healthによって定義されるように、100nm未満の直径を有する。一部の実施形態では、ナノ粒子は、ミセル膜によってバルク溶液から分離された密閉区画を含むという点でミセルであり、典型的には、（例えば、管腔を画定するように）空間又は区画を囲み、封入する両親媒性実体で構成される。一部の実施形態では、ミセル膜は、例えば、生体適合性及び／又は生分解性ポリマーなどの少なくとも1つのポリマーで構成される。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約30～約170nmの平均流体力学的直径を有し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、又は前述の値のうちのいずれか2つによって定義される終点を有する任意の範囲である、平均流体力学的直径を有し得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、50nm～100nmの平均流体力学的直径を有する。

20

30

【0080】

ナノ粒子組成物：本明細書で使用される場合、「ナノ粒子組成物」という用語は、少なくとも1つのナノ粒子と、少なくとも1つの追加の薬剤又は構成成分とを含有する組成物を指す。一部の実施形態では、ナノ粒子組成物は、本明細書に記載の実質的に均一なナノ粒子の集合体を含有する。

【0081】

核酸：本明細書で使用される場合、その最も広い意味で、オリゴヌクレオチド鎖に組み込まれているか、又は組み込まれ得る任意の化合物及び／又は物質を指す。一部の実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合を介してオリゴヌクレオチド鎖に組み込まれているか、又は組み込まれ得る化合物及び／又は物質である。文脈から明らかであろうように、一部の実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基（例えば、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシド）を指し、一部の実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基を含むオリゴヌクレオチド鎖を指す。一部の実施形態では、「核酸」は、RNAであるか、又はそれを含み、一部の実施形態では、「核酸」は、DNAであるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、核酸は、1つ以上の天然核酸残基であるか、1つ以上の天然核酸残基を含むか、又は1つ以上の天然核酸残基からなる。一部の実施形態では、核酸は、1つ以上の核酸類似体であるか、1つ以上の核酸類似体を含むか、又は1つ以上の核酸類似体からなる。一部の実施形態では、核酸類似体は、ホスホジエステル骨格を利用しない点において核酸と異なる。例えば、一部の実施形態では、核酸は、当該技術分野において既知であり、ホ

40

50

スホジエステル結合の代わりにペプチド結合を骨格に有する1つ以上の「ペプチド核酸」であるか、それを含むか、又はそれからなり、本発明の範囲内であると見なされる。あるいは又は加えて、一部の実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合ではなく、1つ以上のホスホロチオ酸塩及び／又は5'-N-ホスホラミダイト結合を有する。一部の実施形態では、核酸は、1つ以上の天然ヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン及びデオキシシチジン）であるか、1つ以上の天然ヌクレオシドを含むか、又は1つ以上の天然ヌクレオシドからなる。一部の実施形態では、核酸は、1つ以上のヌクレオシド類似体（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロローピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5プロピニル-シチジン、C-5プロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-シチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、O(6)-メチルグアニン、2-チオシチジン、メチル化塩基、インターカレートした塩基、及びそれらの組み合わせ）であるか、それらを含むか、又はそれらからなる。一部の実施形態では、核酸は、天然核酸中の糖類と比較して、1つ以上の修飾された糖類（例えば、2'-フルオリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース及びヘキソース）を含む。一部の実施形態では、核酸は、RNA又はタンパク質などの機能的遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。一部の実施形態では、核酸は、1つ以上のイントロンを含む。一部の実施形態では、核酸は、天然源からの単離、（インビボ又はインビトロでの）相補的テンプレートに基づく重合による酵素的合成、組換え細胞又は系における再産生、及び化学的合成のうちの1つ以上によって調製される。一部の実施形態では、核酸は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000以上の残基の長さである。一部の実施形態では、核酸は、部分的又は完全に一本鎖であり、一部の実施形態では、核酸は、部分的又は完全に二本鎖である。一部の実施形態では、核酸は、ポリペプチドをコードするか、又はポリペプチドをコードする配列の相補である少なくとも1つの要素を含むヌクレオチド配列を有する。一部の実施形態では、核酸は、酵素活性を有する。

【0082】

操作可能に連結された：本明細書で使用される場合、記載された構成成分が、それらが意図された様式で機能することを可能にする関係にある並置を指す。機能的要素に「操作可能に連結された」制御要素は、機能的要素の発現及び／又は活性が、制御要素と適合性である条件下で達成されるような様式で、機能的要素に会合している。一部の実施形態では、「操作可能に連結された」制御要素は、目的のコード要素と連続しており（例えば、共有結合している）、一部の実施形態では、制御要素は、目的の機能的要素にトランスで、又は目的の機能的要素で作用する。

【0083】

本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って同定される。加えて、有機化学の一般原則は、それらの内容全体が参照により本明細書に援用される、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0084】

非経口：本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口投与される」という語句は、通常、注射による腸内及び局所投与以外の投与様式を指す、それらの当該技術分野において理解される意味を有し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心室内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髓内、及び胸骨内の注射及び注入が挙げられる。

【0085】

患者：本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験的、診断的、予防的、美容的、及び／又は治療的目的のために投与されるか、又は投与され得る任意の生物を指す。典型的な患者としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及び／又はヒトなどの哺乳類）が挙げられる。一部の実施形態では、患者は、ヒトである。一部の実施形態では、患者は、1つ以上の障害又は状態を患っている、又はそれらにかかりやすい。一部の実施形態では、患者は、障害又は状態の1つ以上の症状を示す。一部の実施形態では、患者は、1つ以上の障害又は状態を有すると診断されたことがある。一部の実施形態では、障害又は状態は、がん、又は1つ以上の腫瘍が存在するか、又はそれらを含む。一部の実施形態では、患者は、疾患、障害、又は状態を診断及び／又は治療するためのある特定の療法を受けているか、又は受けたことがある。

10

【0086】

薬学的組成物：本明細書で使用される場合、「薬学的組成物」という用語は、1つ以上の薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された活性薬剤を指す。一部の実施形態では、活性薬剤は、関連する集団に投与されると、所定の治療効果を達成する統計的に顕著な確率を示す治療レジメンでの投与に適切な単位用量の量で存在する。一部の実施形態では、薬学的組成物は、固体又は液体の形態での投与のために特別に製剤化され得、経口投与、例えば、ドレンチ（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を標的とするもの、ボラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペースト；例えば、無菌溶液若しくは懸濁液、若しくは持続放出製剤として非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、若しくは硬膜外注射；例えば、クリーム、軟膏、若しくは制御放出パッチ、若しくは皮膚、肺、若しくは口腔に適用されるスプレーとして局所適用；例えば、パッサリー、クリーム、若しくはフォームとして腔内若しくは直腸内；舌下；眼；経皮；又は鼻、肺、及び他の粘膜表面に適合するものが挙げられる。

20

30

【0087】

薬学的に許容される：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触する使用に好適であり、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形のものを指す。

【0088】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、対象化合物を体のある臓器又は部分から体の別の臓器又は部分へと運搬又は輸送することに関与する、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒をカプセル化する材料などの薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合するという意味で「許容され」、患者に害を及ぼさない必要がある。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例としては、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；

40

50

水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネート、及び／又はポリ酸無水物；並びに薬学的製剤に用いられる他の非毒性の適合する物質が挙げられる。

【0089】

薬学的に許容される塩：「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、薬学的文脈での使用に適切であるそのような化合物の塩、すなわち、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)において、薬学的に許容される塩について詳述している。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸で、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で、又はイオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である、非毒性の酸付加塩が挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩としては、限定されないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフォレート (camphorate)、カンファスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1～6つの炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【0090】

防止する又は防止：本明細書で使用される場合、疾患、障害、及び／又は状態の発生に関連して使用される場合、疾患、障害、及び／若しくは状態を発症するリスクを低減すること、並びに／又は疾患、障害、若しくは状態の1つ以上の特徴若しくは症状の発症を遅延させることを指す。防止は、事前に定義された期間の間、疾患、障害、又は状態の発症を遅延させた場合、完了したと見なすことができる。

【0091】

タンパク質：本明細書で使用される場合、「タンパク質」という用語は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合によって互いに連結された少なくとも2つのアミノ酸の鎖）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の部分（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得る）を含み得、かつ／又は処理若しくは修飾され得る。当業者は、「タンパク質」は、細胞によって産生される（シグナル配列の有無にかかわらず）完全なポリペプチド鎖であり得るか、又はその特徴的な部分であり得ることを理解するであろう。当業者は、タンパク質が、時折、例えば、1つ以上のジスルフィド結合によって連結されるか、又は他の手段によって会合した、1つを超えるポリペプチド鎖を含み得ることを理解するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、又はその両方を含有し得、当該

10

20

30

40

50

技術分野において既知の様々なアミノ酸修飾又は類似体のうちのいずれかを含有し得る。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが挙げられる。一部の実施形態では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、及びそれらの組み合わせを含み得る。「ペプチド」という用語は、一般に、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満、又は10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドを指すために使用される。一部の実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的に活性な部分、及び／又はその特徴的な部分である。

【0092】

ポリペプチド：「ポリペプチド」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、少なくとも3アミノ酸のポリマーのその技術分野において認識されている意味を有する。当業者は、「ポリペプチド」という用語が、本明細書に列挙される完全な配列を有するポリペプチドだけでなく、そのような完全なポリペプチドの機能的断片（すなわち、少なくとも1つの活性を保持する断片）を表すポリペプチドも包含するのに十分に一般的であることを意図することを理解するであろう。更に、当業者は、タンパク質配列が、一般に、活性を破壊することなく、いくつかの置換を許容することを理解している。したがって、活性を保持し、通常、少なくとも約30～40%の全体的な配列同一性、多くの場合、約50%、60%、70%、又は80%超の、更には通常、多くの場合、90%、又は更には、95%、96%、97%、98%、若しくは99%超の非常に高い同一性の少なくとも1つの領域を含む、少なくとも3～4つ、多くの場合最大20個以上のアミノ酸を包含する、1つ以上の高度に保存された領域を、同じ部類の別のポリペプチドと共有する任意のポリペプチドは、本明細書で使用される「ポリペプチド」という関連用語内に包含される。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、又はその両方を含有し得、当該技術分野において既知の様々なアミノ酸修飾又は類似体のうちのいずれかを含有し得る。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが挙げられる。一部の実施形態では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、及びそれらの組み合わせを含み得る。「ペプチド」という用語は、一般に、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満、又は10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドを指すために使用される。一部の実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的に活性な部分、及び／又はその特徴的な部分である。

【0093】

防止：「防止」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の疾患、障害、又は状態の1つ以上の症状の発症を遅延させること、並びに／又は頻度及び／若しくは重症度の低減を指す。一部の実施形態では、防止は、疾患、障害、又は状態にかかりやすい集団において、疾患、障害、又は状態の1つ以上の症状の発症、頻度、及び／又は強度の統計的に顕著な減少が観察される場合、薬剤が、特定の疾患、障害、又は状態を「防止する」と見なされるように、集団に基づいて評価される。防止は、事前に定義された期間の間、疾患、障害、又は状態の発症を遅延させた場合、完了したと見なすことができる。

【0094】

保護基：本明細書で使用される「保護基」という語句は、望ましくない化学的変換から潜在的に反応性官能基を保護する一時的な置換基を指す。そのような保護基の例としては、それぞれ、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、並びにアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールが挙げられる。「Si保護基」は、Si-トリアルキル（例えば、トリメチルシリル、トリブチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル）、Si-トリアリール、Si-アルキル-ジフェニル（例えば、*t*-ブチルジフェニルシリル）、又はSi-アリール-ジアルキル（例えば、Si-フェニルジアルキル）などのSi原子を含む保護基である。一般に、Si保護基は、酸素原子に結合される。保護基化学の分野が、考察されている（Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991）。そのような保護基（及び関連する保護される部分）を、以下に詳述する。

【0095】

保護されるヒドロキシル基は、当該技術分野において周知であり、その全体が参照により本明細書に援用される、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳述されているものが挙げられる。好適に保護されるヒドロキシル基の例としては、限定されないが、エステル、炭酸塩、スルホン酸塩、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリーラルアルキルエーテル、及びアルコキシアルキルエーテルが更に挙げられる。好適なエステルの例としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ペンタン酸塩、クロトン酸塩、及び安息香酸塩が挙げられる。好適なエステルの具体的な例としては、ギ酸塩、ギ酸ベンゾイル、クロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、p-クロロフェノキシ酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-オキソペンタン酸塩、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタン酸塩、ピバル酸塩(トリメチル酢酸塩)、クロトン酸塩、4-メトキシクロトン酸塩、安息香酸塩、p-ベンジル安息香酸塩、2, 4, 6-トリメチル安息香酸塩が挙げられる。好適な炭酸塩の例としては、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、ビニル、アリル、及び炭酸p-ニトロベンジルが挙げられる。好適なシリルエーテルの例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテル、及び他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。好適なアルキルエーテルの例としては、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、及びアリルエーテル、又はそれらの誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテルとしては、メトキシメチル、メチルチオメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、ベンジルオキシメチル、ペター(トリメチルシリル)エトキシメチル、及びテトラヒドロピラン-2-イルエーテルなどのアセタールが挙げられる。好適なアリーラルアルキルエーテルの例としては、ベンジル、p-メトキシベンジル(MPM)、3, 4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、2-及び4-ピコリルエーテルが挙げられる。

10

20

【0096】

保護されるアミンは、当該技術分野において周知であり、Greene(1999)に詳述されているものが挙げられる。好適なモノ保護アミンとしては、限定されないが、アラキルアミン、カルバミン酸塩、アリルアミン、アミドなどが更に挙げられる。好適なモノ保護アミノ部分の例としては、t-ブチルオキシカルボニルアミノ(-NHBOC)、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ(-NHAllyl)、ベンジルオキシカルボニルアミノ(-NHCBZ)、アリルアミノ、ベンジルアミノ(-NHBn)、フルオレニルメチルカルボニル(-NHFMoc)、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、t-ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。好適なジ保護(diprotected)アミンとしては、モノ保護アミンとして上述したものから独立して選択される2つの置換基で置換されたアミンが挙げられ、更に、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドなどの環式イミドが挙げられる。また、好適なジ保護アミンとしては、ピロールなど、2, 2, 5, 5-テトラメチル-[1, 2, 5]アザジシロリジンなど、及びアジドが挙げられる。

30

40

【0097】

保護されるアルデヒドは、当該技術分野において周知であり、Greene(1999)に詳述されているものが挙げられる。好適に保護されるアルデヒドとしては、限定されないが、非環式アセタール、環式アセタール、ヒドラゾン、イミンなどが更に挙げられる。そのような基の例としては、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、ジイソプロピ

50

ルアセタール、ジベンジルアセタール、ビス（２－ニトロベンジル）アセタール、１，３－ジオキサン、１，３－ジオキソラン、セミカルバゾン、及びそれらの誘導体が挙げられる。

【００９８】

保護されるカルボン酸は、当該技術分野において周知であり、Greene（１９９９）に詳述されているものが挙げられる。好適な保護されるカルボン酸としては、限定されないが、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族エステル、任意選択的に置換されたアリールエステル、シリルエステル、活性化エステル、アミド、ヒドラジドなどが更に挙げられる。そのようなエステル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンジル、及びフェニルエステルが挙げられ、各基は、任意選択的に置換される。追加の好適な保護されるカルボン酸としては、オキサゾリン及びオルトエステルが挙げられる。

10

【００９９】

保護されるチオールは、当該技術分野において周知であり、Greene（１９９９）に詳述されているものが挙げられる。好適に保護されるチオールとしては、限定されないが、ジスルフィド、チオエーテル、シリルチオエーテル、チオエステル、チオ炭酸塩、及びチオカルバミン酸塩などが更に挙げられる。そのような基の例としては、限定されないが、ほんの数例を挙げれば、アルキルチオエーテル、ベンジル、及び置換ベンジルチオエーテル、トリフェニルメチルチオエーテル、並びにトリクロロエトキシカルボニルチオエステルが挙げられる。

20

【０１００】

タンパク質：「タンパク質」という用語は、本明細書で使用される場合、別個の単位として機能する１つ以上のポリペプチドを指す。単一のポリペプチドが別個の機能単位であり、別個の機能単位を形成するために他のポリペプチドとの永続的又は一時的な物理的会合を必要としない場合、「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、互換的に使用され得る。別個の機能的単位が、互いに物理的に会合する１つを超えるポリペプチドで構成される場合、「タンパク質」という用語は、物理的に会合し、かつ別個の単位と一緒に機能する複数のポリペプチドを指すために使用され得る。一部の実施形態では、タンパク質は、アミノ酸以外の部分（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得る）を含み得、かつ／又は処理若しくは修飾され得る。当業者は、一部の実施形態では、「タンパク質」という用語が、細胞によって産生される完全なポリペプチド鎖（例えば、シグナル配列を含むか又は含まない）、及び／又は細胞内で活性である形態（例えば、切断された形態又は複合体化された形態）を指し得ることを理解するであろう。タンパク質が複数のポリペプチド鎖で構成される一部の実施形態では、そのような鎖は、例えば、１つ以上のジスルフィド結合によって、互いに共有結合的に会合し得るか、又は他の手段によって会合し得る。

30

【０１０１】

純粋：本明細書で使用される場合、薬剤又は実体は、他の構成成分を実質的に含まない場合、「純粋」である。例えば、特定の薬剤又は実体を約９０％超含有する調製物は、典型的には、純粋な調製物であると見なされる。一部の実施形態では、薬剤又は実体は、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％純粋である。

40

【０１０２】

参照：本明細書で使用される場合、基準又は対照について記載しており、それらと比較して比較が行われる。例えば、一部の実施形態では、目的の薬剤、動物、個体、集団、試料、配列、又は値は、参照又は対照薬剤、動物、個体、集団、試料、配列、又は値と比較される。一部の実施形態では、参照又は対照は、目的の試験若しくは決定と実質的に同時に試験され、かつ／又は決定される。一部の実施形態では、参照又は対照は、歴史的な参照又は対照であり、任意選択的に、有形媒体で具現化される。典型的には、当業者に理解

50

されるように、参照又は対照は、評価されるものと同等の条件若しくは状況下で決定されるか、又は特徴評価される。当業者は、特定の可能な参照若しくは対照に対する信頼及び／又は比較を正当化するのに十分な類似性がいつ存在するかを理解するだろう。

【0103】

試料：本明細書で使用される場合、「試料」という用語は、典型的には、本明細書に記載の目的の源から得られるか、又はそれに由来する材料のアリコートを指す。一部の実施形態では、目的の源は、生物学的又は環境的源である。一部の実施形態では、目的の源は、細胞、又は微生物、植物、若しくは動物（例えば、ヒト）などの生物であり得るか、又はそれらを含み得る。一部の実施形態では、目的の源は、生体組織又は流体であるか、又はそれらを含む。一部の実施形態では、生体組織又は流体は、羊水、房水、腹水、胆汁、骨髄、血液、母乳、脳脊髄液、耳垢、乳糜、チャイム（chyme）、射精液、内リンパ液、滲出液、糞便、胃酸、胃液、リンパ、粘液、心嚢水、外リンパ液、腹腔液、胸膜液、膿、目ヤニ、唾液、皮脂、精液、血清、恥垢、痰、滑液、汗、涙、尿、膺分泌物、硝子体、嘔吐物、及び／又はそれらの組み合わせ若しくは構成成分であり得るか、又はそれらを含み得る。一部の実施形態では、生体液は、細胞内液、細胞外液、血管内液（血漿）、間質液、リンパ液、及び／又は細胞間液であり得るか、又はそれらを含み得る。一部の実施形態では、生体液は、植物滲出物であり得るか、又はそれを含み得る。一部の実施形態では、生体組織又は試料は、例えば、吸引、生検（例えば、細針生検又は組織生検）、スワブ（例えば、口腔、鼻、皮膚、又は膺スワブ）、擦過、手術、洗浄又は洗淨（例えば、気管支肺胞、乳管、鼻、眼、口腔、子宮、膺、又は他の洗浄又は洗淨）によって得ることができる。一部の実施形態では、生体試料は、個体から得られた細胞であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、試料は、任意の適切な手段によって目的の供給源から直接得られる「一次試料」である。一部の実施形態では、文脈から明らかであろうように、「試料」という用語は、一次試料を処理することによって（例えば、1つ以上の構成成分を除去することによって及び／又は1つ以上の薬剤を添加することによって）得られる調製物を指す。例えば、半透過性膜を使用して濾過すること。そのような「処理された試料」は、例えば、試料から抽出されたか、又は核酸の増幅若しくは逆転写、ある特定の構成成分の単離及び／若しくは精製などの1つ以上の技法を一次試料に施すことによって得られた、核酸又はタンパク質を含み得る。

【0104】

安定なナノ粒子組成物：「安定な」という用語は、本明細書の組成物に適用される場合、組成物が、一定期間にわたって、それらの物理的構造（例えば、粒子のサイズ範囲及び／又は分布）の1つ以上の態様を維持することを意味する。一部の実施形態では、安定なナノ粒子組成物は、平均粒径、最大粒径、粒径の範囲、及び／又は粒径の分布（すなわち、指定されたサイズを上回る、及び／又は指定されたサイズの範囲外の粒子のパーセンテージ）が、定められた条件下で一定期間維持されるものである。一部の実施形態では、安定な提供される組成物は、生物学的に関連する活性が一定期間維持されるものである。一部の実施形態では、期間は、少なくとも約1時間であり、一部の実施形態では、期間は、約5時間、約10時間、約1（1）日、約1（1）週間、約2（2）週間、約1（1）か月、約2（2）か月、約3（3）か月、約4（4）か月、約5（5）か月、約6（6）か月、約8（8）か月、約10（10）か月、約12（12）か月、約24（24）か月、約36（36）か月、又はそれ以上である。一部の実施形態では、期間は、約1（1）日～約24（24）か月、約2（2）週間～約12（12）か月、約2（2）か月～約5（5）か月などの範囲内である。例えば、ナノ粒子の集団が、長期間の保管、温度変化、及び／又はpH変化を施され、組成物中のナノ粒子の大部分が、記載の範囲内の直径を維持する場合、ナノ粒子組成物は、安定である。一部の実施形態では、安定な組成物は、周囲条件で安定である。一部の実施形態では、安定な組成物は、生物学的条件下で（すなわち、リン酸緩衝生理食塩水中37℃で）安定である。

【0105】

ステロリル：「ステロリル」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和又は部分

的に不飽和であり、少なくとも1つのヒドロキシル基で置換されており、任意の置換可能な炭素又は酸素原子で分子の残りの部分に単一結合点を有する17員縮合多環式環部分を指す。一部の実施形態では、ステロリル基は、コレステロリル基、又はそのバリエーション若しくは誘導体である。一部の実施形態では、コレステロリル基は、修飾されている。一部の実施形態では、コレステロリル基は、酸化された（例えば、ベータ環構造又は炭化水素尾部構造で酸化された）コレステロリル基である。一部の実施形態では、コレステロリル基は、エステル化コレステロリル基である。一部の実施形態では、ステロリル基は、フィトステロリル基である。例示的なステロリル基としては、限定されないが、25-ヒドロキシコレステロリル（25-OH）、20 α -ヒドロキシコレステロリル（20 α -OH）、27-ヒドロキシコレステロリル、6-ケト-5 α -ヒドロキシコレステロリル、7-ケトコレステロリル、7 β -ヒドロキシコレステロリル、7 α -ヒドロキシコレステロリル、7 β -25-ジヒドロキシコレステロリル、ベータ-シトステロリル、スティグマステロリル、ブラシカステロリル（*brassicasterolyl*）、及びカンペステロリル（*campesterolyl*）が挙げられる。

10

【0106】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、生物、典型的には、哺乳類（例えば、一部の実施形態では、出生前のヒト形態を含むヒト）を指す。一部の実施形態では、対象は、関連する疾患、障害、又は状態を患っている。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、又は状態にかかりやすい。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、又は状態の、1つ以上の症状又は特徴を示す。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、又は状態の、症状又は特徴を何ら示さない。一部の実施形態では、対象は、疾患、障害、又は状態にかかりやすいか、又はかかりやすいリスクがある特徴を1つ以上有する者である。一部の実施形態では、対象は、患者である。一部の実施形態では、対象は、診断及び／又は治療が実施されるか、及び／又は実施された個体である。

20

【0107】

実質的に：本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、目的の特徴又は性質の全体若しくはほぼ全体の程度又は度合いを示す定性的な状態を指す。生物学の当業者は、生物学的現象及び化学的現象が、完全に終了すること、及び／又は完全に終了することに向けて進むこと、又は絶対的な結果を達成するか、又は回避することは、もしあるとしてもまれであることを理解するだろう。したがって、「実質的に」という用語は、多くの生物学的現象及び化学的現象に内在する潜在的に完全に終了することはないことを捕捉するために本明細書で使用される。

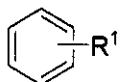
30

【0108】

置換されたか又は任意選択的に置換された：本明細書に記載の本開示の化合物は、任意選択的に置換された及び／又は置換された部分を含有し得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択的に」という用語が前に付されるか否かにかかわらず、指定された部分の1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられることを意味する。「置換された」は、1つ以上の水素に適用され、構造から明示的又は暗示的のいずれかである（例えば、

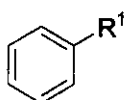
40

【化6】



は、少なくとも

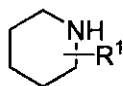
【化7】



50

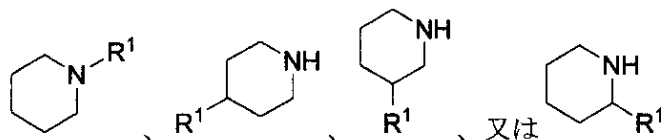
を指し、

【化 8】



は、少なくとも

【化 9】



10

を指す)。別段の指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、基の各々の置換可能な位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造内の 1 つを超える位置が、特定の基から選択される 1 つを超える置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであっても異なってもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定」という用語は、本明細書で使用される場合、それらの産生、検出、並びにある特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書に開示の目的のうちの 1 つ以上での使用を可能にする条件を施される場合、実質的に変化しない化合物を指す。「置換された」と記載される基は、1～4 つの置換基、より好ましくは 1～2 つの置換基を有することが好ましい。「任意選択的に置換された」と記載される基は、上に記載されるように、非置換であっても、「置換されて」いてもよい。

20

【0109】

好適な一価の置換基としては、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； R° で置換され得る $-CH=CHPh$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジニル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $-SiR^\circ_3$ ； $-OSiR^\circ_3$ ； $-(C_{1-4}$ 直線若しくは分岐したアルキレン) $-N(R^\circ)_2$ ；又は $-(C_{1-4}$ 直線若しくは分岐したアルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ が挙げられ、各 R° が、以下に定義されるように置換され

30

40

50

得、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5～6 員のヘテロアリール環)、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環であるか、あるいは、上に定義されてはいるが、独立した 2 つの R° の出現が、それらの介在する原子と一緒にあって、以下に定義されるように置換され得る窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する 3～12 員の飽和、部分的に不飽和の環、又はアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

【0110】

R° (又は独立した 2 つの R° の出現が、介在する原子と一緒にあって形成する環) 上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^\bullet_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直線若しくは分岐したアルキレン) $C(O)OR^\bullet$ 、又は $-SSR^\bullet$ であり、各 $R^\bullet$ が、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1 つ以上のハロゲンでのみ置換され、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0111】

好適な二価の置換基としては、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、又は $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ が挙げられ、各々独立した R^* の出現が、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環から選択される。「任意選択的に置換された」基の近位の置換可能な炭素に結合する好適な二価の置換基としては、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ が挙げられ、各々独立した R^* の出現が、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環から選択される。

【0112】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ が挙げられ、各 $R^\bullet$ が、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1 つ以上のハロゲンでのみ置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環である。

【0113】

一部の実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、又は $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ、各 R^+ が、独立して、水素、以下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、非置換の $-OPh$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0～4 つのヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員

の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環であるか、あるいは、上に定義されているが、独立した2つの R^+ の出現が、介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する非置換の3～12員の飽和、部分的に不飽和の環、又はアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

【0114】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各 $R^\bullet$ が、非置換であるか、あるいは「ハロ」が先行する場合、1つ以上のハロゲンでのみ置換されており、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和の環、若しくはアリール環である。

10

【0115】

別段の記載がない限り、本明細書に示される構造はまた、構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何学的（又は立体構造））形態、例えば、各非対称中心のR及びS構成、Z及びE二重結合異性体、並びにZ及びE立体異性体を含むことを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びに鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何学的（又は立体構造）混合物は、本発明の範囲内である。別段の記載がない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。加えて、別段の記載がない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素若しくはトリチウムに水素を置き換えること、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C が濃縮された炭素に炭素を置き換えることを含む、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイのプローブとして、又は本発明による治療剤として有用である。

20

【0116】

かかりやすい：疾患、障害、又は状態に「かかりやすい」個体は、疾患、障害、又は状態を発症するリスクがある。一部の実施形態では、疾患、障害、又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害、又は状態のいかなる症状も示していない。一部の実施形態では、疾患、障害、又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は状態を有すると診断されたことがない。一部の実施形態では、疾患、障害、又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害、又は状態の発症に関連する状態に曝されたことがある個体である。一部の実施形態では、疾患、障害、及び／又は状態を発症するリスクは、集団に基づくリスク（例えば、疾患、障害、又は状態を患っている個人の家族）である。

30

【0117】

全身性：本明細書で使用される「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」、及び「末梢投与される」という語句は、レシピエントの系に入るように、化合物又は組成物の投与を指すそれらの技術分野において理解される意味を有する。

【0118】

互変異性形態：本明細書で使用される「互変異性形態」という語句は、容易な相互変換が可能である有機化合物の異なる異性体形態について記載するために使用される。互変異性体は、単結合及び隣接する二重結合のスイッチを伴う、水素原子又はプロトンの形態的な移動を特徴とし得る。一部の実施形態では、互変異性体は、プロトトロピック互変異性（すなわち、プロトンの再配置）から生じ得る。一部の実施形態では、互変異性体は、原子価互変異性（すなわち、結合電子の急速な再編成）から生じ得る。そのような全ての互変異性形態は、本開示の範囲内に含まれることが意図される。一部の実施形態では、化合物の互変異性形態は、別々の物質を調製する試みが混合物の形成をもたらすように、互いに移動平衡で存在する。一部の実施形態では、化合物の互変異性形態は、分離可能かつ単離可能な化合物である。本開示の一部の実施形態では、化合物の単一の互変異性形態の純粋な調製物であるか、又はそれを含む化学組成物が提供され得る。一部の実施形態では、

40

50

化学組成物は、化合物の2つ以上の互変異性形態の混合物として提供され得る。ある特定の実施形態では、そのような混合物は、等量の異なる互変異性形態を含有し、ある特定の実施形態では、そのような混合物は、異なる量の少なくとも2つの異なる互変異性形態の化合物を含有する。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の全ての互変異性形態を含有し得る。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、化合物の全てよりも少ない互変異性形態を含有し得る。本開示の一部の実施形態では、化学組成物は、相互変換の結果として経時的に変動する量で、1つ以上の互変異性形態の化合物を含有し得る。本開示の一部の実施形態では、互変異性は、ケト-エノール互変異性である。ケト-エノール互変異性体は、化学技術分野において既知の任意の好適な試薬を使用して「捕捉」（すなわち、「エノール」形態であり続けるように化学的修飾）されて、その後、当該技術分野において既知の1つ以上の好適な技法を使用して単離され得るエノール誘導体を提供することができることを、当業者は認識するであろう。別段の指示がない限り、本開示は、純粋な形態であるか、又は互いに混合しているかにかかわらず、関連する化合物の全ての互変異性形態を包含する。

10

【0119】

治療剤：本明細書で使用される場合、「治療剤」という語句は、対象に投与されると、治療効果を有し、並びに／又は所望の生物学的及び／若しくは薬理学的効果を誘発する薬剤を指す。一部の実施形態では、治療剤は、疾患、障害、及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴の緩和、改善、軽減、阻害、防止、それらの発症の遅延、重症度の低減、及び／又は発生率の低減のために使用され得る任意の物質である。

20

【0120】

治療有効量：本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療レジメンの一部として投与されると、所望の生物学的応答を誘発する物質（例えば、治療薬、組成物、及び／又は製剤）の量を意味する。一部の実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／又は状態を患っているか、又はそれらにかかりやすい対象に投与されると、疾患、障害、及び／又は状態の治療、診断、阻害、改善、防止、及び／又はそれらの発症の遅延に十分な量である。当業者によって理解されるであろうように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的細胞又は組織などのそのような要因に応じて変動し得る。例えば、疾患、障害、及び／又は状態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害、及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴を緩和、改善、軽減、阻害、防止する、それらの発症を遅延させる、重症度を低減する、及び／又は発生率を低減する量である。一部の実施形態では、治療有効量は、単回用量で投与され、一部の実施形態では、治療有効量を送達するために、複数の単位用量が必要である。正確な投与量は、対象に応じた変数（例えば、年齢、免疫系の健康状態など）、疾患、及び実施される治療などの様々な要因に応じて変動するであろう。

30

【0121】

「組織」及び／又は「臓器」：本明細書で使用される場合、「組織」及び／又は「臓器」という用語は、別段の定めがない限り、凝集体形態、例えば、臓器の小部分、並びに分散した細胞、例えば、骨髄細胞及び子孫細胞、血液産生幹細胞及び子孫、並びに様々な他の血液要素を含む、筋肉、心筋、肝臓、又は腎臓から分散、単離、及び／又は成長した細胞における生存可能な細胞材料を指す。一部の実施形態では、組織及び／又は臓器は、腎臓、心臓肝臓、胃、脾臓、膵臓、肺、脳、眼、腸、膀胱、皮膚又は皮膚組織、血管、静脈、動脈、心臓弁、精子、及び卵母細胞を指す。本明細書で使用される場合、「臓器」という用語は、固体臓器、例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、並びに臓器の機能的部分、例えば、皮膚の一部、動脈、静脈、移植可能な肝葉、腎臓、肺の切片などの両方を包含する。

40

【0122】

治療：本明細書で使用される場合、「治療」（また、「治療する」又は「治療すること」という用語は、特定の疾患、障害、及び／又は状態の1つ以上の症状、特徴、及び／又は原因を部分的に又は完全に緩和、改善、軽減、阻害する、それらの発症を遅延させる、重症度を低減する、及び／又は発生率を低減する療法の加療を指す。一部の実施形態で

50

は、そのような治療は、関連する疾患、障害、及び／若しくは状態の兆候を示していない対象、並びに／又は疾患、障害、及び／若しくは状態の早期兆候のみを示している対象の治療であり得る。代替的又は追加的に、そのような治療は、関連する疾患、障害及び／又は状態の1つ以上の確立された兆候を示す対象のものであってもよい。一部の実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、及び／又は状態を患っていると診断された対象の治療であり得る。一部の実施形態では、治療は、関連する疾患、障害、及び／又は状態の発症のリスクの増加と統計的に相関する、1つ以上の感受性因子を有することが分かっている対象の治療であり得る。したがって、一部の実施形態では、治療は、予防的であり得、一部の実施形態では、治療的であり得る。

【発明を実施するための形態】

10

【0123】

本開示は、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の構成成分のうちの1つ以上の選択及び組み合わせが、所望のトロピズム、安定化、及び薬物送達有効性などの脂質ナノ粒子の機能的活性に影響を与えることについて記載する。とりわけ、本発明は、標的細胞及び／又は組織への治療剤及び／又は予防剤の送達のための組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。例えば、本開示は、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料に使用するための脂質化合物について記載する。一部の実施形態では、組成物、調製物、及び／又はナノ材料は、指定された標的細胞、組織、及び／又は臓器にカーゴを運搬するLNPを含む。

【0124】

20

I. 脂質ナノ粒子 (LNP)

本発明は、脂質ナノ粒子を含む組成物、調製物、及び／又はナノ材料を提供する。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上の構成成分を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、化合物、イオン化可能な脂質、ステロール、コンジュゲートリンカー脂質、及びリン脂質などの1つ以上の構成成分を含む。とりわけ、本開示は、本明細書に記載の構成成分のうちの1つ以上の選択及び組み合わせが、直径、pKa、安定化、及びイオン化性などの脂質ナノ粒子の特徴に影響を与えることについて記載する。

【0125】

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の構成成分のうちの1つ以上の選択及び組み合わせが、トロピズム、安定化、及び薬物送達有効性などの脂質ナノ粒子の機能的活性に影響を与えることについて記載する。例えば、本開示は、構成成分の組み合わせが、siRNAの送達により良好に適し得ることについて記載する。別の例として、本開示は、構成成分の組み合わせが、mRNAの送達により良好に適し得ることについて記載する。別の例として、本開示は、構成成分の組み合わせが、DNAの送達により良好に適し得ることについて記載する。

30

【0126】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の1つ以上のイオン化可能な脂質を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の1つ以上のステロールを含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の1つ以上のコンジュゲートリンカー脂質を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の1つ以上のリン脂質を含む。

40

【0127】

A. 化合物

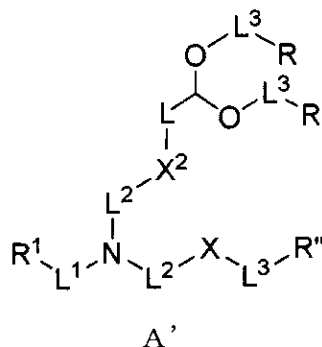
とりわけ、本開示は、本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。

【0128】

一部の実施形態では、本開示は、式A'の化合物：

50

【化 1 0】

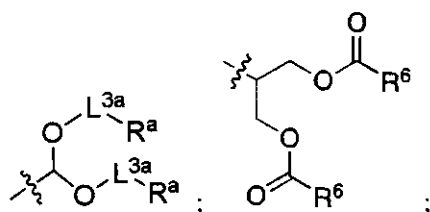


10

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 R'' が、水素；

20

【化 1 1】



又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

30

R 及び R^a の各々が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

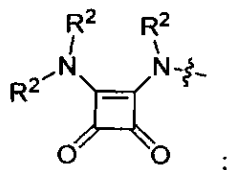
R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)$

40

50

$_2 R^2$; $-N(OR^2)C(O)OR^2$; $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)R^2$; $-C(O)N(R^2)OR^2$; $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$; $-CR^2(R^3)_2$; $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 が、

【化 1 2】



10

又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

20

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

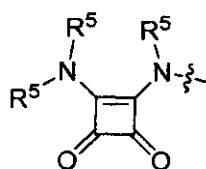
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

30

【化 1 3】



40

であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

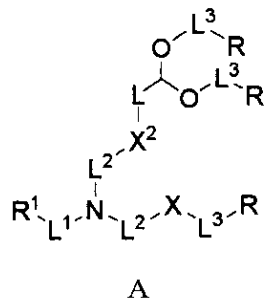
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0 1 2 9】

50

一部の実施形態では、本開示は、式 A の化合物：
【化 1 4】

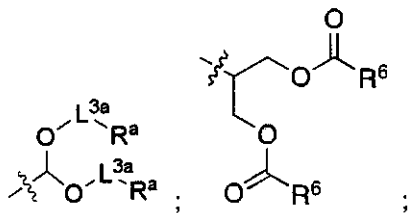


10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
L¹ が、存在しないか、C₁-6 アルキレニル、又は C₂-6 ヘテロアルキレニルであり、
各 L² が、独立して、C₂-10 アルキレニル又は C₃-10 ヘテロアルキレニルであり、
L が、C₁-10 アルキレニル又は C₂-10 ヘテロアルキレニルであり、
各 L³ が、独立して、存在しないか、C₁-10 アルキレニル、又は C₂-10 ヘテロアル
キレニルであり、
X² が、-O C (O) -、-C (O) O-、又は -O C (O) O- であり、
X が、存在しないか、-O C (O) -、-C (O) O-、又は -O C (O) O- であり、
各 R が、独立して、水素；

20

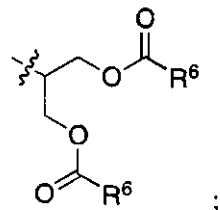
【化 1 5】



30

又は C₆-20 脂肪族、C₆-20 ハロ脂肪族、3~7 員の脂環式環、1-アダマンチル、
2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された
基であり、
各 L^{3a} が、独立して、存在しないか、C₁-10 アルキレニル、又は C₂-10 ヘテロア
ルキレニルであり、
各 R^a が、独立して、水素；

【化 1 6】



40

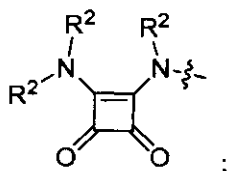
又は C₆-20 脂肪族、C₆-20 ハロ脂肪族、3~7 員の脂環式環、1-アダマンチル、
2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された
基であり、
R¹ が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3~7 員の脂
環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~3 つのヘテロ原子を含む任意
選択的に置換された 3~7 員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択され

50

る1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

10

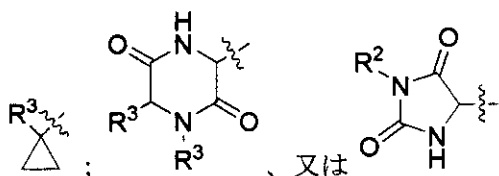
【化17】



$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

20

【化18】



であるか、あるいは

各 R^2 が、独立して、水素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

30

R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員の複素環式環を形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

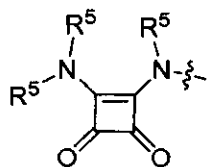
R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の複素環式環を形成し、

40

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

50

【化 1 9】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

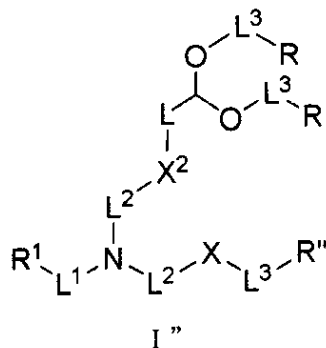
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0 1 3 0】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' の化合物：

【化 2 0】



若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

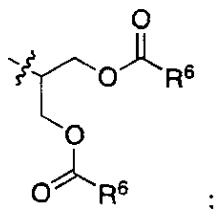
X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

R'' が、水素；

【化 2 1】



10

20

30

40

50

又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

各 R が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは

10

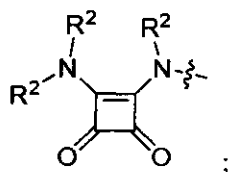
20

30

40

50

【化22】



又は3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

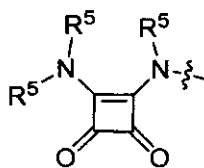
R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)$

) OR⁵、-CN、-C(O)N(R⁵)₂、-NR⁵C(O)R⁵、-OC(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(O)OR⁵、-NR⁵S(O)₂R⁵、-NR⁵C(O)N(R⁵)₂、-NR⁵C(S)N(R⁵)₂、-NR⁵C(NR⁵)N(R⁵)₂、又は
【化23】



10

であり、

各R⁵が、独立して、水素、又は任意選択的に置換されたC₁-6脂肪族であるか、あるいは

R⁵の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4~7員のヘテロシクリルを形成し、

各R⁶が、独立して、C₄-12脂肪族であり、

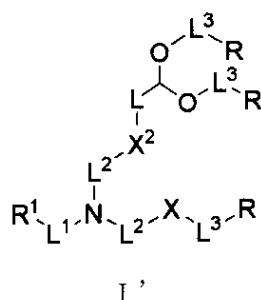
各nが、独立して、0~4である、化合物若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

20

【0131】

一部の実施形態では、本開示は、式I'の化合物：

【化24】



30

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L¹が、存在しないか、C₁-6アルキレニル、又はC₂-6ヘテロアルキレニルであり、

各L²が、独立して、C₂-10アルキレニル又はC₃-10ヘテロアルキレニルであり、

Lが、C₁-10アルキレニル又はC₂-10ヘテロアルキレニルであり、

各L³が、独立して、存在しないか、C₁-10アルキレニル、又はC₂-10ヘテロアルキレニルであり、

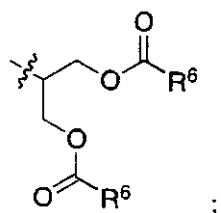
X²が、-OC(O)-、-C(O)O-、又は-OC(O)O-であり、

40

Xが、存在しないか、-OC(O)-、-C(O)O-、又は-OC(O)O-であり、

各Rが、独立して、水素；

【化25】



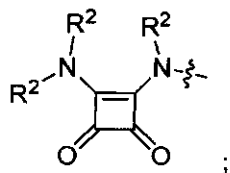
50

又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

10

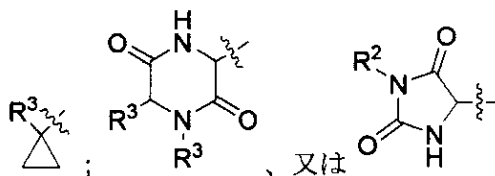
【化26】



20

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化27】



30

であり、

各 R^2 が、独立して、水素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

40

R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員の複素環式環を形成し、

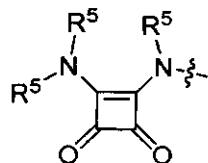
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N$

50

$R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化28】



であり、

10

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4~7員の複素環式環を形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

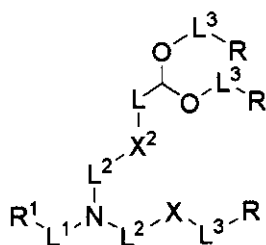
各 n が、独立して、0~4である、化合物若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0132】

一部の実施形態では、本開示は、式Iの化合物：

20

【化29】



I

30

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

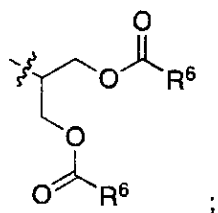
X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 R が、独立して、水素；

40

【化30】



；

又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3~7員の脂環式環、1-アダマンチル、

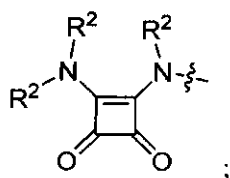
50

2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；3～7員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

10

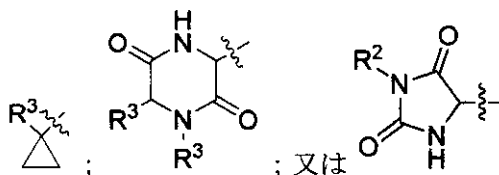
【化31】



20

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化32】



であり、

各 R^2 が、独立して、水素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、3～7員の脂環式環、及び窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

30

R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員の複素環式環を形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

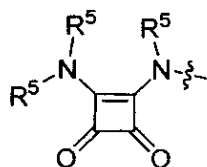
R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の複素環式環を形成し、

40

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

50

【化 3 3】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

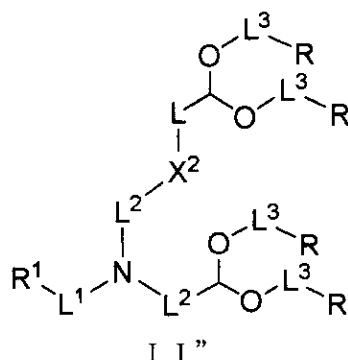
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0133】

一部の実施形態では、本開示は、式 I I'' の化合物：

【化 3 4】



若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、

又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

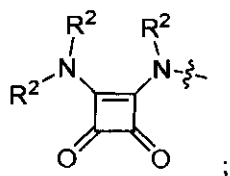
各 R が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3 ～ 12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 7 ～ 12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3 ～ 7 員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 3 ～ 7 員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリー

的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であり、
 R^1 が、

10

【化 3 5】



20

又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

30

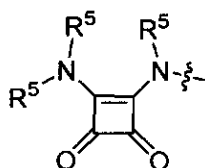
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

40

【化 3 6】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、ある

50

いは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員のヘテロシクリルを形成し、

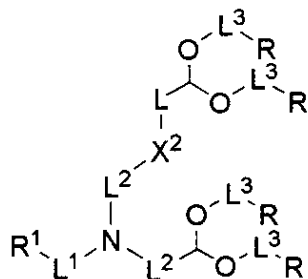
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0134】

一部の実施形態では、本開示は、式 II' の化合物：

【化37】



II'

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、

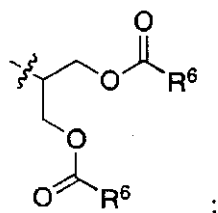
L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 R が、独立して、水素；

【化38】

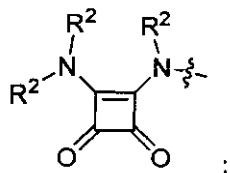


又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3 ～ 7 員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3 ～ 7 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 3 ～ 7 員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 8 ～ 10 員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)$

$\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$; $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$; $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{NR}^2\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{NR}^2\text{C}(\text{NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{NR}^2\text{C}(\text{CHR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{N}(\text{OR}^2)\text{C}(\text{CHR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{C}(\text{NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{C}(\text{NR}^2)\text{R}^2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{OR}^2$; $-\text{C}(\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$;

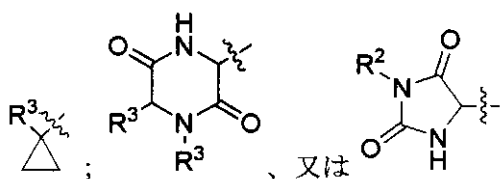
【化 3 9】



10

$-\text{CR}^2(\text{OR}^2)\text{R}^3$;

【化 4 0】



20

であり、

各 R^2 が、独立して、水素; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^4$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$; 又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3~7 員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~4 つのヘテロ原子を含む 5~6 員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~3 つのヘテロ原子を含む 3~7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

30

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0~1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4~7 員の複素環式環を形成し、

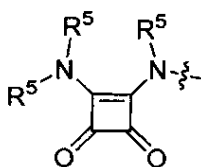
各 R^3 が、独立して、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0~1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5~6 員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NR}^5)\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、又は

40

【化 4 1】



であり、

50

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

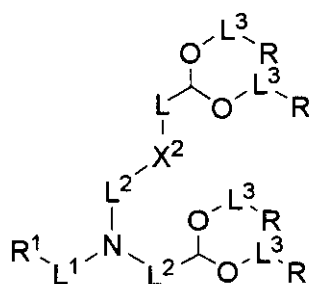
各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0135】

一部の実施形態では、本開示は、式 II の化合物：

10

【化 4 2】



20

II

若しくはその N -オキシド、又はそれらの塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

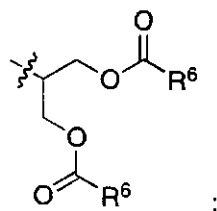
各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

30

各 R が、独立して、水素；

【化 4 3】



40

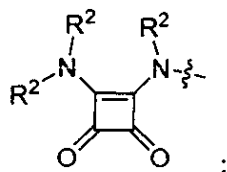
又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3 ～ 7 員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；3 ～ 7 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 3 つのヘテロ原子を含む 3 ～ 7 員の複素環式環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$

50

; $-N(OR^2)C(O)R^2$; $-N(OR^2)S(O)_2R^2$; $-N(OR^2)C(O)OR^2$; $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)R^2$; $-C(O)N(R^2)OR^2$; $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$;

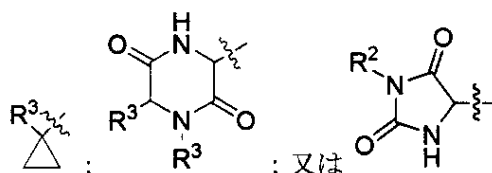
【化 4 4】



10

$-CR^2(OR^2)R^3$;

【化 4 5】



20

であり、

各 R^2 が、独立して、水素; $-CN$; $-NO_2$; $-OR^4$; $-S(O)_2R^4$; $-S(O)_2N(R^4)_2$; $-(CH_2)_n-R^4$; 又は C_{1-6} 脂肪族、3~7 員の脂環式環、及び窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~3 つのヘテロ原子を含む 3~7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0~1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4~7 員の複素環式環を形成し、

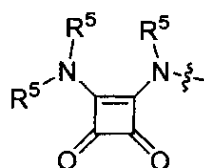
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

30

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0~1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5~6 員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 4 6】



40

であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0~1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4~7 員の複

50

素環式環を形成し、

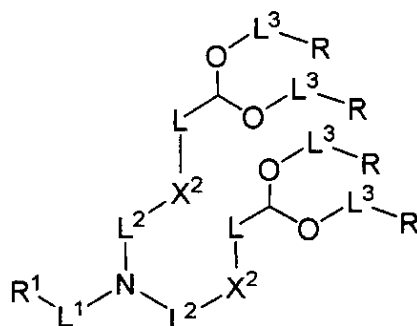
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、 $0 \sim 4$ である、化合物若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0136】

一部の実施形態では、本開示は、式 III' の化合物：

【化47】



III'

若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

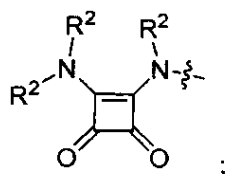
各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 R が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、 $3 \sim 12$ 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される $0 \sim 4$ つのヘテロ原子を含む $7 \sim 12$ 員の架橋二環式、 1 -アダマンチル、 2 -アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 3$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $5 \sim 6$ 員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $8 \sim 10$ 員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 が、

【化 4 8】



又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリアル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

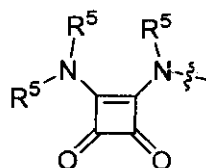
R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 4 9】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

【0137】

一部の実施形態では、本開示は、式 III の化合物：

10

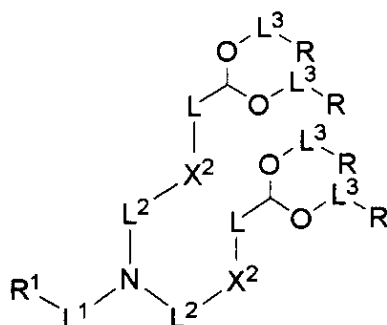
20

30

40

50

【化 5 0】



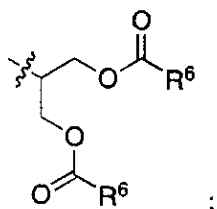
I I I

10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアル
 キレニルであり、
 各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 各 R が、独立して、水素；

20

【化 5 1】



30

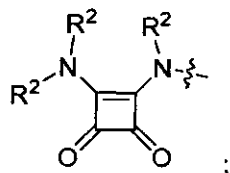
又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、
 2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された
 基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂
 環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意
 選択的に置換された3～7員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択され
 る1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール
 環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択
 的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-$
 $C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-$
 $C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)$
 $N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)$
 $N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-$
 $NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)$
 $_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-$
 $N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(O$
 $R^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$
 ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

40

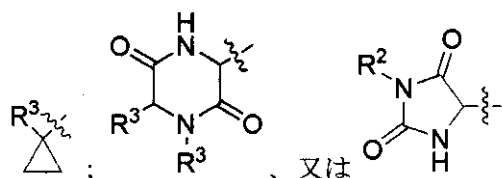
50

【化 5 2】



—C R² (O R²) R³ ;

【化 5 3】



10

であり、

各 R² が、独立して、水素；—CN；—NO₂；—OR⁴；—S(O)₂R⁴；—S(O)₂N(R⁴)₂；—(CH₂)_n—R⁴；又は C₁—6 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

20

R² の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

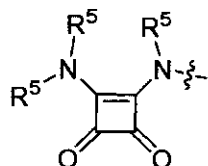
各 R³ が、独立して、—(CH₂)_n—R⁴ であるか、あるいは

R³ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の複素環式環を形成し、

30

各 R⁴ が、独立して、水素、—OR⁵、—N(R⁵)₂、—OC(O)R⁵、—OC(O)OR⁵、—CN、—C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(O)R⁵、—OC(O)N(R⁵)₂、—N(R⁵)C(O)OR⁵、—NR⁵S(O)₂R⁵、—NR⁵C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(S)N(R⁵)₂、—NR⁵C(NR⁵)N(R⁵)₂、又は

【化 5 4】



40

であり、

各 R⁵ が、独立して、水素、任意選択的に置換された C₁—6 脂肪族基であるか、あるいは

R⁵ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

各 R⁶ が、独立して、C₄—12 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩が提供される。

50

【0138】

上記のように、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及びIIIのうちのいずれかの一部の実施形態では、 L^1 は、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、存在しないか、 C_{1-5} アルキレニル、又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、存在しないか、 C_{1-4} アルキレニル、又は C_{2-4} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、存在しない。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{1-6} アルキレニル又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{1-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{1-5} アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{2-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{2-5} アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{2-5} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{1-4} アルキレニル又は C_{2-4} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{1-4} アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_{2-4} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_1 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_2 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_3 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_4 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_5 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_6 アルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_2 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_3 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_4 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_5 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 C_6 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つのヘテロ原子を含む C_2 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つのヘテロ原子を含む C_3 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つのヘテロ原子を含む C_4 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1～2つのヘテロ原子を含む C_5 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1～2つのヘテロ原子を含む C_6 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つの酸素原子を含む C_2 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つの酸素原子を含む C_3 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1つの酸素原子を含む C_4 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、 L^1 は、1～2つの酸素原子を含む C_5 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、 L^1 は、1～2つの酸素原子を含む C_6 ヘテロアルキレニルである。

【0139】

上記のように、式A'、I''、II''、及びIII'のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選

10

20

30

40

50

40

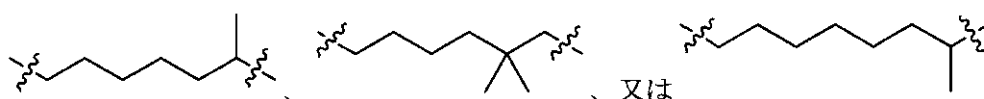
50

一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 $-R^\circ$ 又は $-OR^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 $-R^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 $-OR^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つ又は2つの $-R^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つの $-R^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、2つの $-R^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つの $-OR^\circ$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。

ニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つ又は2つの C_{1-6} 脂肪族で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つの C_{1-6} 脂肪族で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、2つの C_{1-6} 脂肪族で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つ又は2つのメチルで置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つのメチルで置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、2つのメチルで置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、1つの $-OH$ で置換された C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、

【化55】

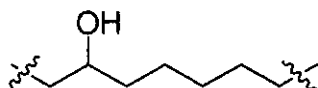
10



である。一部の実施形態では、1つの L^2 は、1つの $-OR^o$ で置換された C_{6-8} アルキレニルであり、他の L^2 は、 C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、1つの L^2 は、1つの $-OH$ で置換された C_{6-8} アルキレニルであり、他の L^2 は、 C_{6-8} アルキレニルである。一部の実施形態では、1つの L^2 は、1つの $-OR^o$ で置換された C_7 アルキレニルであり、他の L^2 は、 C_6 アルキレニルである。一部の実施形態では、1つの L^2 は、1つの $-OH$ で置換された C_7 アルキレニルであり、他の L^2 は、 C_6 アルキレニルである。一部の実施形態では、1つの L^2 は、

【化56】

20



30

であり、他の L^2 は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。

【0141】

式 A' 、 I'' 、 II'' 、及び III' のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-15} アルキレニル又は C_{3-15} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-12} アルキレニル又は C_{3-12} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-15} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{3-15} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-12} アルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{3-12} ヘテロアルキレニルである。

【0142】

40

式 A' 、 A 、 I'' 、 I' 、 I 、 II'' 、 II' 、 II 、 III' 、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{2-9} アルキレニル又は C_{3-9} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{5-10} アルキレニル又は C_{5-10} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{5-9} アルキレニル又は C_{5-9} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{6-8} アルキレニル又は C_{6-8} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_{5-8} アルキレニル又は C_{5-8} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2 は、独立して、 C_4-8 アルキレニル又は C_4-8 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^2

50

10

20

30

40

50

50

【 0 1 4 4 】

20

【 0 1 4 5 】

50

10

20

30

40

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

20

50

は、各 L^{3a} は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、 C_6 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、 C_7 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、 C_8 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、 C_9 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、 C_{10} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1つ又は2つのヘテロ原子を含む C_6 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つのヘテロ原子を含む C_7 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つのヘテロ原子を含む C_8 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つのヘテロ原子を含む C_9 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つのヘテロ原子を含む C_{10} ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1つ又は2つの酸素原子を含む C_6 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つの酸素原子を含む C_7 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つの酸素原子を含む C_8 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つの酸素原子を含む C_9 ヘテロアルキレニルである。一部の実施形態では、各 L^{3a} は、独立して、1~3つの酸素原子を含む C_{10} ヘテロアルキレニルである。

10

【0153】

上記のように、式 A' 、 A 、 I'' 、 I' 、 I 、 II'' 、 II' 、 III' 、及び $IIII'$ のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 X^2 は、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ である。一部の実施形態では、各 X^2 は、独立して、 $-OC(O)-$ である。一部の実施形態では、各 X^2 は、独立して、 $-C(O)O-$ である。一部の実施形態では、各 X^2 は、独立して、 $-OC(O)O-$ である。

【0154】

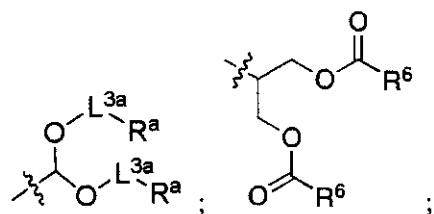
上記のように、式 A' 、 A 、 I'' 、 I' 、及び I のうちのいずれかの一部の実施形態では、 X は、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ である。一部の実施形態では、 X は、存在しない。一部の実施形態では、 X は、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ である。一部の実施形態では、 X は、 $-OC(O)-$ である。一部の実施形態では、 X は、 $-C(O)O-$ である。一部の実施形態では、 X は、 $-OC(O)O-$ である。

30

【0155】

上記のように、式 A' の一部の実施形態では、 R'' は、水素；

【化57】

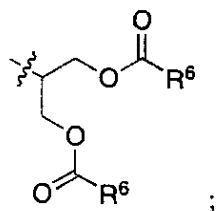


40

又は C_{6-20} 脂肪族、3~12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0~4つのヘテロ原子を含む7~12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。式 I'' の一部の実施形態では、 R'' は、水素；

50

【化 5 8】



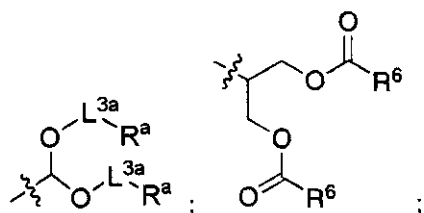
又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

10

【0156】

一部の実施形態では、 R'' は、水素；

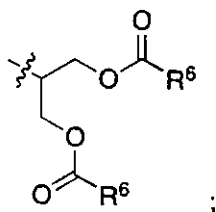
【化 5 9】



20

又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。一部の実施形態では、 R'' は、水素；

【化 6 0】



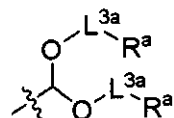
30

又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

【0157】

一部の実施形態では、 R'' は、水素である。一部の実施形態では、 R'' は、

【化 6 1】



40

である。一部の実施形態では、 R'' は、

50

*CCOC(=O)R6C(=O)OCC(=O)R6

10

20

30

40

50

【 0 1 6 0 】

20

【 0 1 6 1 】

30

【 0 1 6 2 】

50

【 0 1 6 3 】

10

【 0 1 6 4 】

20

【 0 1 6 5 】

30

40

50

10

20

30

40

50

50

【 0 1 7 2 】

20

【 0 1 7 3 】

40

【 0 1 7 4 】

50

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₆₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₆₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₆₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₆₋₁₂ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₆₋₁₂ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₆₋₁₂ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₆₋₁₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₆₋₁₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₆₋₁₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～5つのフッ素原子を含むC₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～3つのフッ素原子を含むC₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R[”]は、1～7つのフッ素原子を含むC₉ハロアルキルである。

【 0 1 7 8 】

20

【 0 1 7 9 】

50

部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₉ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₀ハロアルキルである。

【0180】

一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅₋₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₅ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₆ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₇ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₈ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₁₉ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₁₉ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₁₉ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～7つのフッ素原子を含む直鎖C₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～5つのフッ素原子を含む直鎖C₂₀ハロアルキルである。一部の実施形態では、R”は、1～3つのフッ素原子を含む直鎖C₂₀ハロアルキルである。

【0181】

一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された3～12員の脂環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された3～7員の脂環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された4～7員の脂環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された5～7員の脂環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された6～7員の脂環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R”は、R^oで置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、R”は、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分的に不飽和の環又はアリール環で置換されたシクロヘキシルであり、-(CH₂)₀₋₂R[●]で更に置換される。一部の実施形態では、R”は、シクロヘキシルで置換されたシクロヘキシルであり、C₁₋₆脂肪族で更に置換される。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたシクロヘプチルである。

【0182】

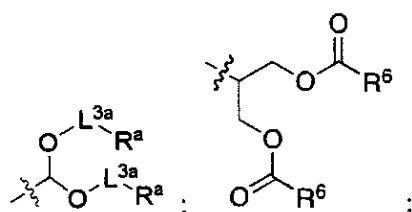
一部の実施形態では、R”は、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された7～12員の架橋二環式である。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された1-アダマンチルである。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換された2-アダマンチルである。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたステロリルである。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたコレステロリルである。一部の実施形態では、R”は、任意選択的に置

換されたフェニルである。一部の実施形態では、 R'' は、 R° で置換されたフェニルである。一部の実施形態では、 R'' は、 $C_1 - 6$ 脂肪族で置換されたフェニルである。

【0183】

上記のように、式 A' 、 I'' 、 II'' 、及び III' の一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。式 A の一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；

【化63】

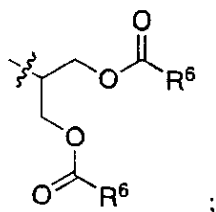


10

又は $C_6 - 20$ 脂肪族、 $C_6 - 20$ ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。式 I' 、 I 、 II' 、 II 、及び III の一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；

20

【化64】



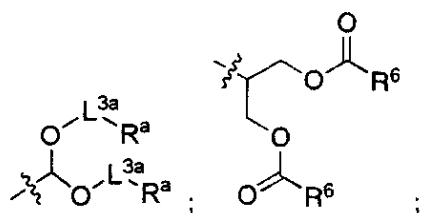
30

又は $C_6 - 20$ 脂肪族、 $C_6 - 20$ ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

【0184】

一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3～12員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；

【化65】

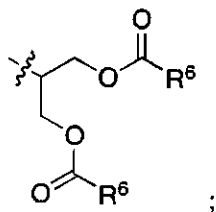


40

又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3～7員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、水素；

50

【化 6 6】



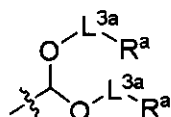
又は C_{6-20} 脂肪族、3～7 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

10

【0185】

一部の実施形態では、各 R は、水素である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、

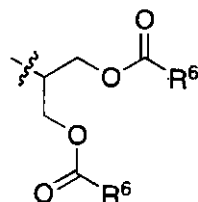
【化 6 7】



である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、

20

【化 6 8】



である。

【0186】

一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{6-20} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{6-12} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{8-11} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{9-10} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_6 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_7 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_8 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_9 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{10} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{11} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{12} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{13-20} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{15-20} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{13} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{14} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{15} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{16} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{17} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された C_{18} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換され

30

40

50

10

20

30

40

50

【 0 1 8 9 】

10

【 0 1 9 0 】

20

【 0 1 9 1 】

30

40

50

10

20

30

40

50

50

一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆₋₂₀ アルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆₋₁₂ アルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₈₋₁₁ アルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₉₋₁₀ アルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された直鎖 C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された直鎖 C₆₋₁₂ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された直鎖 C₆₋₁₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された直鎖 C₆ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された直鎖 C₇ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独

10

20

30

40

50

50

一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆₋₁₂ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆₋₁₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₆ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₇ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₈ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、直鎖 C₉ ハロ脂肪族である。一部の実施形

10

20

30

40

50

20

30

50

20

30

40

50

一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₂ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₂ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₂ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₆₋₁₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₈

ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₀ ハロアルキルである。

【0213】

一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₁₉ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C₂₀ ハロアルキルである。

【0214】

一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された3～12員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された3～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された4～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された5～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された6～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、R^oで置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分的に不飽和の環又はアリール環で置換されたシクロヘキシルであり、-(CH₂)₀₋₂R[●]で更に置換される。一部の実施形態では、各 R は、独立して、シクロヘキシルで置換されたシクロヘキシルであり、C₁₋₆ 脂肪族で更に置換される。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換されたシクロヘプチルである。

【0215】

一部の実施形態では、各 R は、独立して、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される 0 ～ 4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 7 ～ 12 員の架橋二環式である。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された 1-アダマンチルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換された 2-アダマンチルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換されたステロリルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、任意選択的に置換されたコレステロリルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、R^o で置換されたフェニルである。一部の実施形態では、各 R は、独立して、C₁₋₆ 脂肪族で置換されたフェニルである。

10

【0216】

式 A'、A、I''、I'、及び I のうちのいずれかの一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロ脂肪族であり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルであり、第 3 の R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルである。

20

30

【0217】

式 I I''、I I'、I I、I I I'、及び I I I のうちのいずれかの一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ 脂肪族であり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルであり、他の 2 つの R は、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロアルキルである。

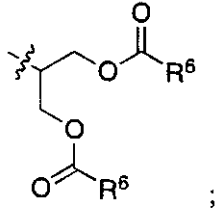
40

50

【0218】

上記のように、式A'の一部の実施形態では、各R^aは、独立して、水素；又はC₆－20脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1－アダマンチル、2－アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。式Aの一部の実施形態では、各R^aは、独立して、水素；

【化69】



10

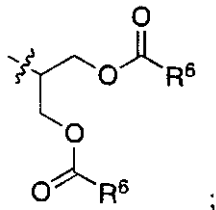
又はC₆－20脂肪族、C₆－20ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1－アダマンチル、2－アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

【0219】

一部の実施形態では、各R^aは、独立して、水素；又はC₆－20脂肪族、3～12員の脂環式、1－アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。一部の実施形態では、各R^aは、独立して、水素；

20

【化70】



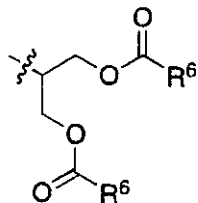
30

又はC₆－20脂肪族、3～7員の脂環式、1－アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。

【0220】

一部の実施形態では、各R^aは、水素である。一部の実施形態では、各R^aは、独立して、

【化71】



40

である。

【0221】

一部の実施形態では、各R^aは、独立して、任意選択的に置換されたC₆－20脂肪族である。一部の実施形態では、各R^aは、独立して、任意選択的に置換されたC₆－12脂肪族である。一部の実施形態では、各R^aは、独立して、任意選択的に置換されたC₈－11脂肪族である。一部の実施形態では、各R^aは、独立して、任意選択的に置換され

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

ルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、分岐した C_{17} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、分岐した C_{18} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、分岐した C_{19} アルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、分岐した C_{20} アルキルである。

【 0 2 3 1 】

[illegible]

【 0 2 3 2 】

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{6-20} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{6-12} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{8-11} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{9-10} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_6 アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_7 アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_8 アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_9 アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{10} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{11} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{12} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{13-20} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{15-20} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{13} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{14} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{15} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{16} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{17} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{18} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{19} アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{20} アルケニルである。

【 0 2 3 3 】

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、直鎖 C₆₋₂₀ アルケニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、直鎖 C₆₋₁₂ アルケニルである。一部の実施形態

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_{6-20} ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_{6-12} ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_{6-10} ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_6 ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_7 ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_8 ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_9 ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_{10} ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された分岐した C_{15-20} ハロ脂肪族である。一部の実施形態では、各

10

20

30

40

50

50

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-12} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-12} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-12} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-10} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-10} ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C_{6-10} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、

20

30

40

50

[illegible]

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む C₁₅₋₂₀ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む C₁₅ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む C₁₆ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む C₁₇ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₁₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む C₁₈ ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む C₁₈ ハロアルキルである。

【 0 2 4 7 】

【 0 2 4 8 】

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15-20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{15} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{16} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{16} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{16} ハロアルキルである。

る。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{17} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{17} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{17} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{18} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{18} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{18} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{19} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{19} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{19} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～7つのフッ素原子を含む直鎖 C_{20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～5つのフッ素原子を含む直鎖 C_{20} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、1～3つのフッ素原子を含む直鎖 C_{20} ハロアルキルである。

10

【0249】

一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された3～12員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された3～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された4～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された5～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換された6～7員の脂環式である。一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 R° で置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を有する5又は6員の飽和、部分的に不飽和の環又はアリール環で置換されたシクロヘキシルであり、 $-(CH_2)_0-2R^\bullet$ で更に置換される。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、シクロヘキシルで置換されたシクロヘキシルであり、 C_{1-6} 脂肪族で更に置換される。一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換されたシクロヘプチルである。

20

30

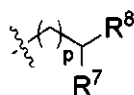
【0250】

一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換された1-アダマンチルである。一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換された2-アダマンチルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換されたステロリルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、任意選択的に置換されたコレステロリルである。一部の実施形態では、各 R^a は、任意選択的に置換されたフェニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 R° で置換されたフェニルである。一部の実施形態では、各 R^a は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族で置換されたフェニルである。

【0251】

式 A' 、 A 、 I'' 、 I' 、 I 、 II'' 、 II' 、 II 、 III' 、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R''$ 、 $-L^3-R$ 、及び $-L^{3a}-R^a$ の各々は、独立して、

【化72】



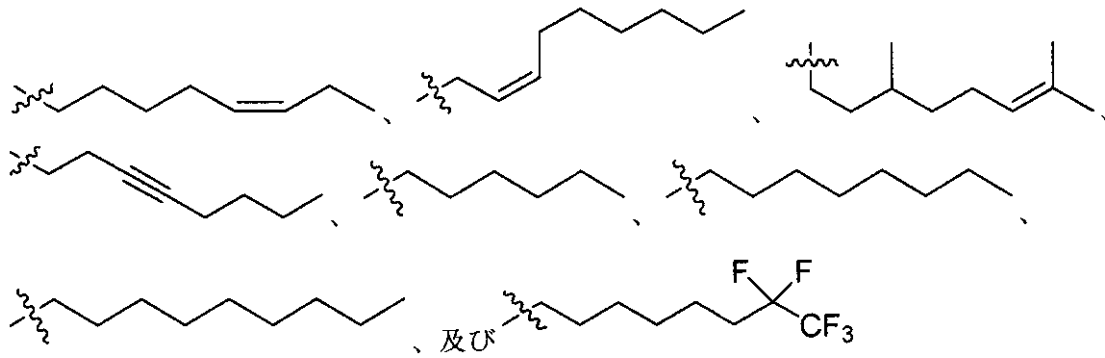
である。

【0252】

50

式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R''$ 、 $-L^3-R$ 、及び $-L^{3a}-R^a$ の各々は、独立して、

【化 7 3】



10

からなる群から選択される。

【0 2 5 8】

式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R''$ 、 L^3-R 、及び $-L^{3a}-R^a$ の各々は、独立して、

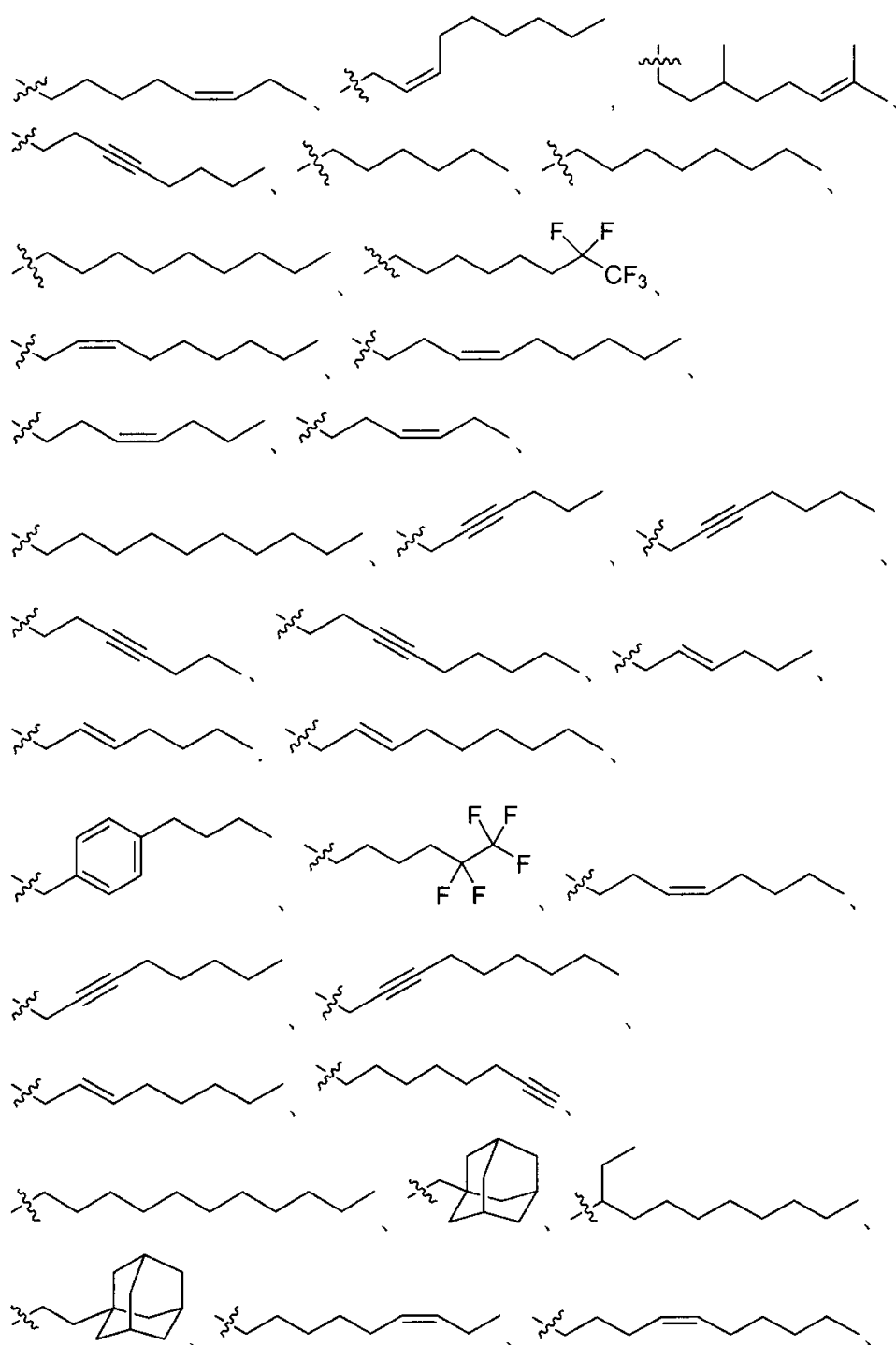
20

30

40

50

【化 7 4】



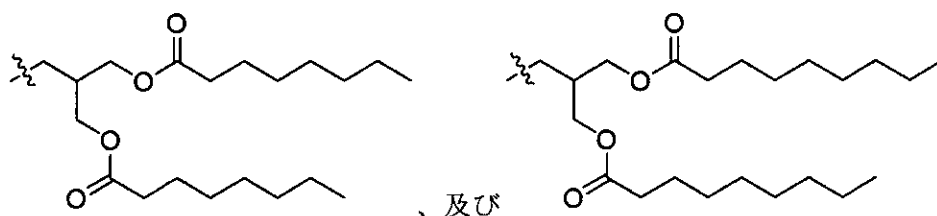
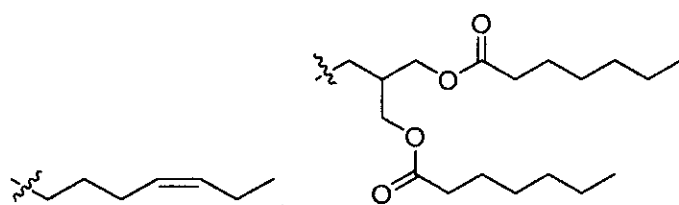
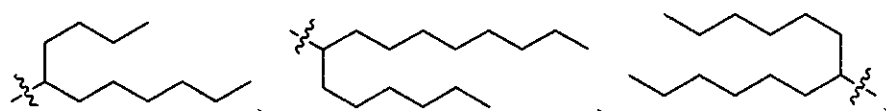
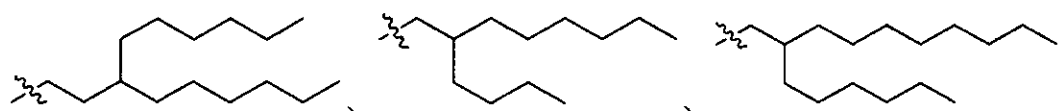
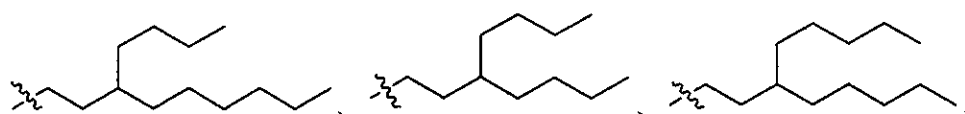
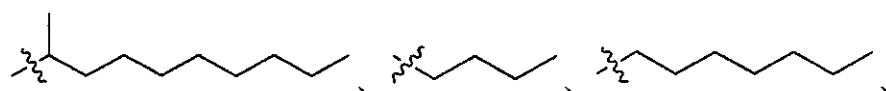
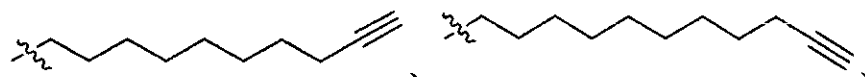
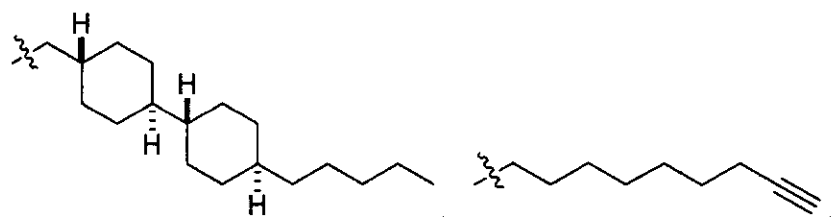
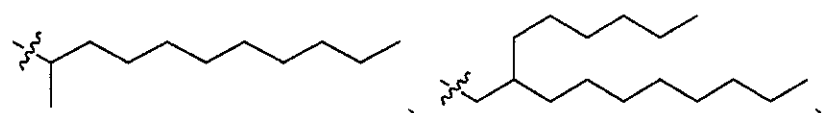
10

20

30

40

50



からなる群から選択される。

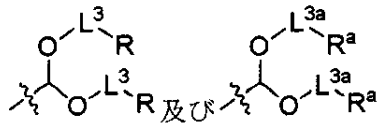
【 0 2 5 9 】

式 A、I'、I、II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R$ 部分の全ては、同じである。式 A、I'、及び I のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R$ 部分のうちの 2 つは、同じであり、これらの両方は、第 3 の $-L^3-R$ 部分とは異なる。式 II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 $-L^3-R$ 部分のうちの 2 つは、同じであり、これらの両方は、他の 2 つの $-L^3-R$ 部分とは異なる。

【 0 2 6 0 】

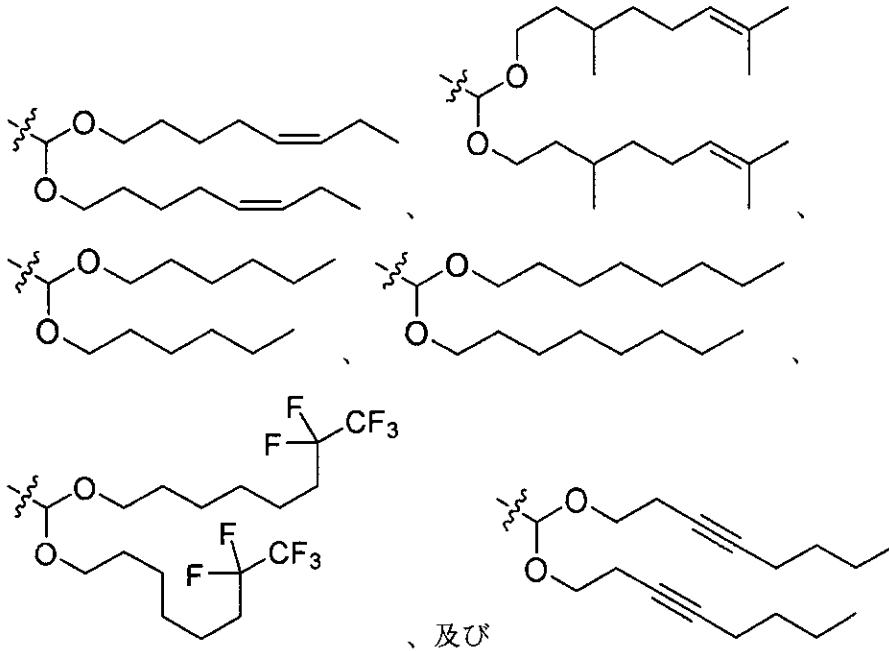
式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、

【化 7 5】



の各々は、独立して、

【化 7 6】

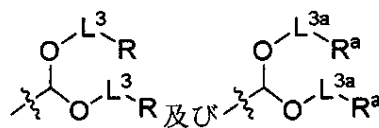


からなる群から選択される。

【0 2 6 1】

式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、

【化 7 7】



の各々は、独立して、

10

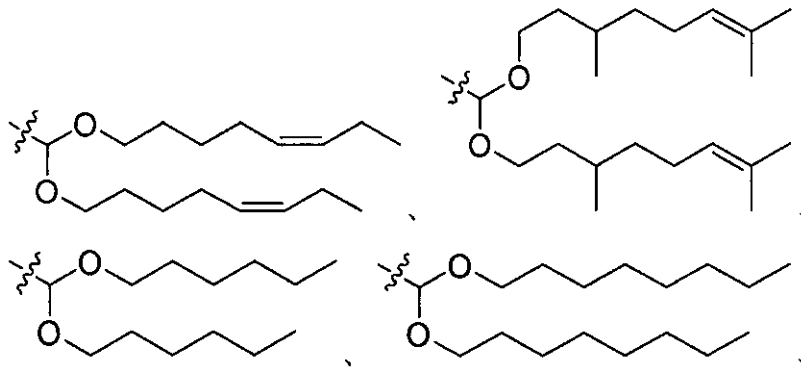
20

30

40

50

【化 7 8】



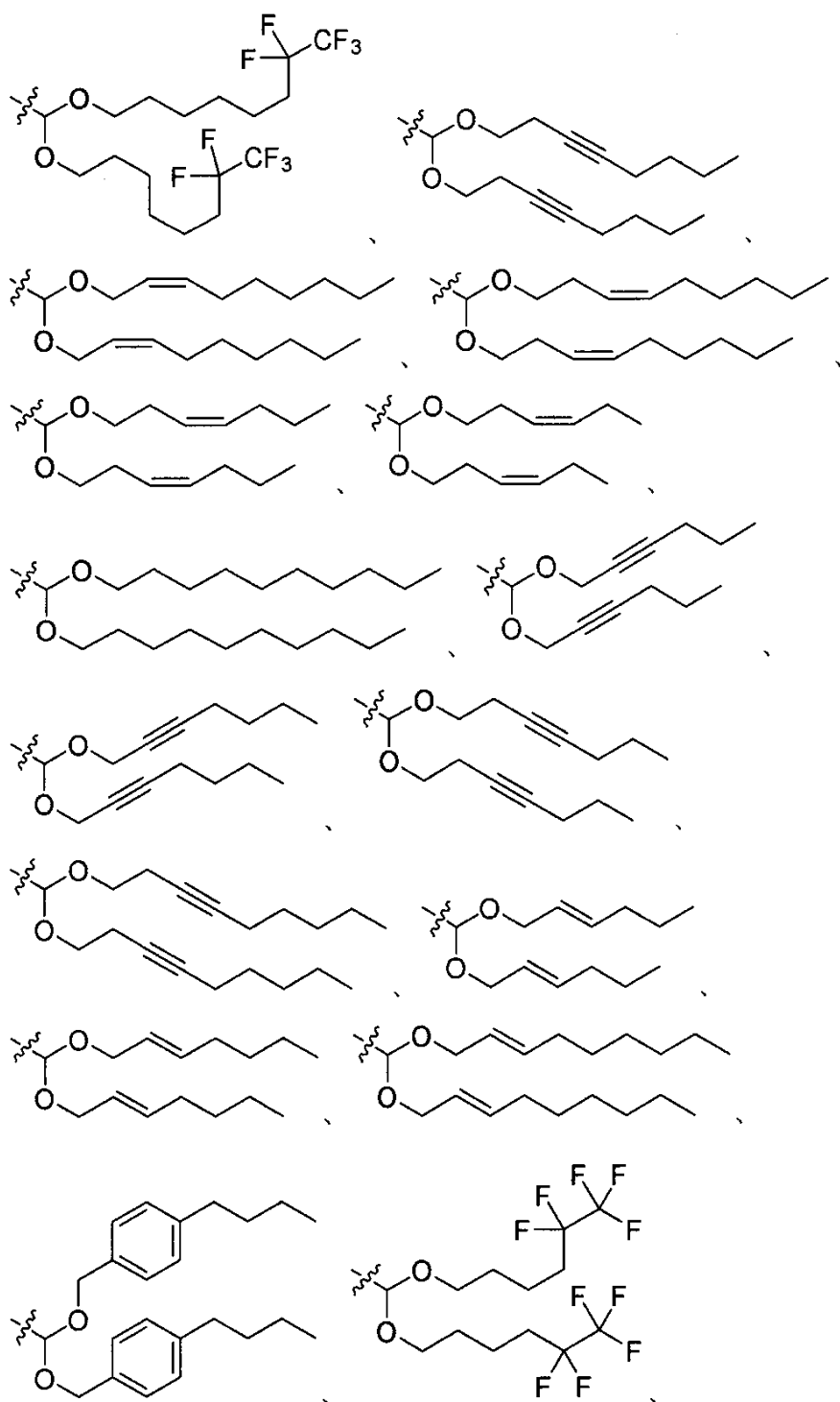
10

20

30

40

50



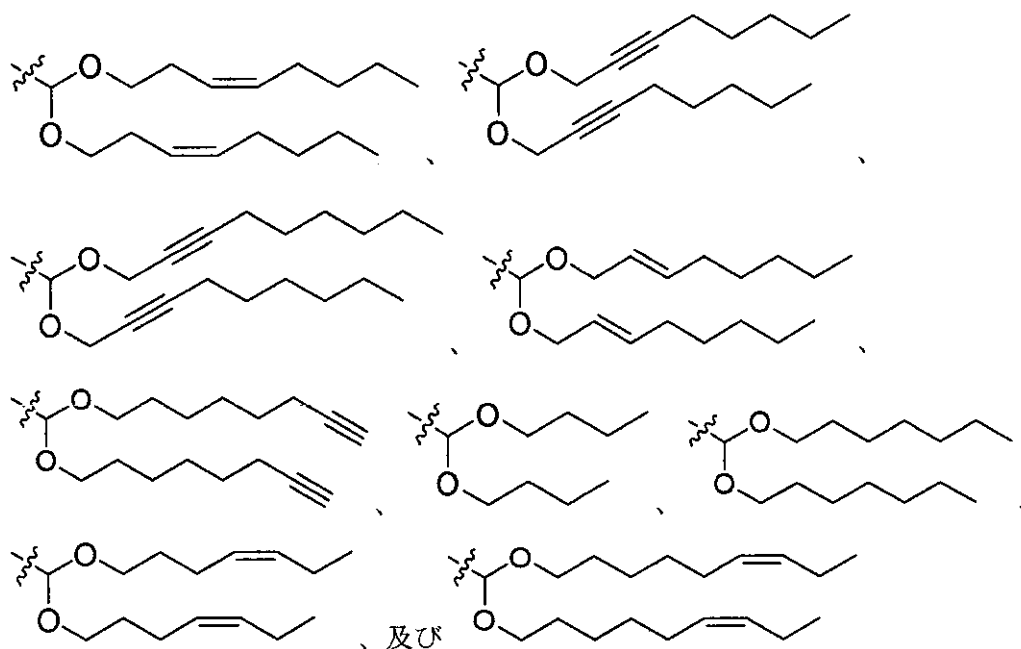
10

20

30

40

50



10

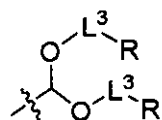
20

からなる群から選択される。

【0262】

式ⅠⅠ″、ⅠⅠ′、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ′、及びⅠⅠⅠのうちのいずれかの一部の実施形態では、2つの

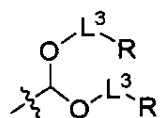
【化79】



30

部分は、同じである。一部の実施形態では、2つの

【化80】



部分は、異なる。

【0263】

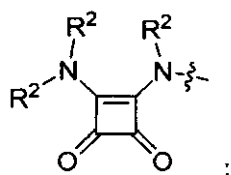
上記のように、式A′、Ⅰ″、ⅠⅠ″、及びⅠⅠⅠ′の一部の実施形態では、¹は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリアル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリアル； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR$

40

50

$^2) N(R^2)_2; -N(OR^2)C(O)R^2; -N(OR^2)S(O)_2R^2; -N(OR^2)C(O)OR^2; -N(OR^2)C(O)N(R^2)_2; -N(OR^2)C(S)N(R^2)_2; -N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2; -N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2; -C(NR^2)N(R^2)_2; -C(NR^2)R^2; -C(O)N(R^2)OR^2; -C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2; -CR^2(R^3)_2; -OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 は、

【化 8 1】



10

3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、環であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換される。

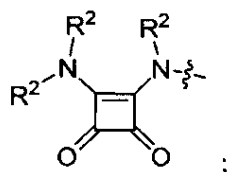
【0264】

式 A、I'、II'、及び III のうちのいずれかの一部の実施形態では、 R^1 は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

20

30

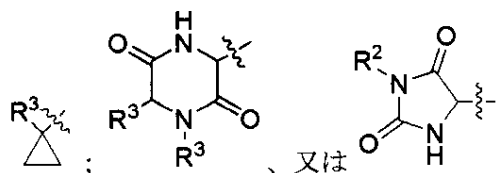
【化 8 2】



40

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化 8 3】



50

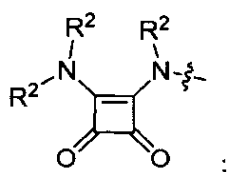
である。

【0265】

式Ⅰ及びⅡのうちのいずれかの一部の実施形態では、 R^1 は、水素；3～7員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

10

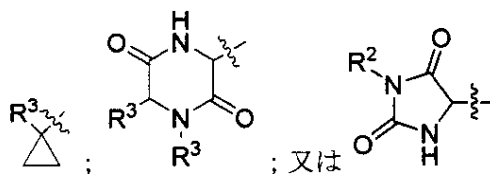
【化84】



20

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化85】



30

である。

【0266】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ である。

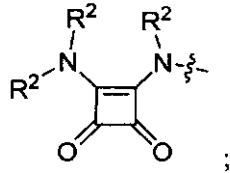
40

【0267】

一部の実施形態では、 R^1 は、

50

【化 8 6】



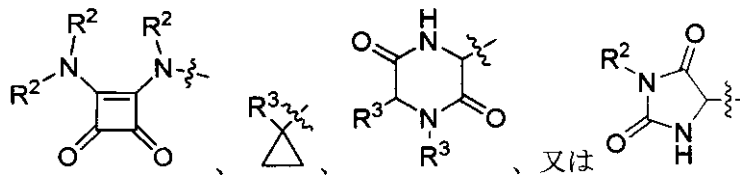
又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換される。

10

【0 2 6 8】

一部の実施形態では、 R^1 は、

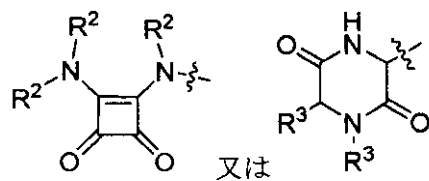
【化 8 7】



20

である。一部の実施形態では、 R^1 は、

【化 8 8】



30

である。

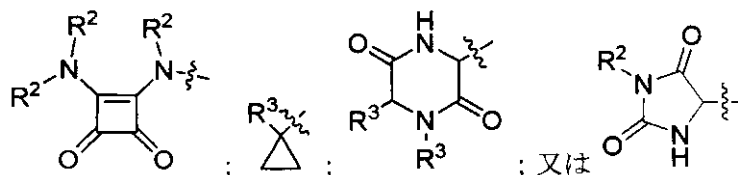
【0 2 6 9】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(OSR^2)$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ ； $-P(O)(OR^2)_2$

40

50

【化 8 9】



である。

【0270】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0271】

一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたフェニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、フェニルであって、1つ以上の $-OR^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ；又は1つ以上の $-OH$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキル； $-OR^\bullet$ 、 $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NHR^\bullet$ ；又は $-C(O)NR^\bullet_2$ で置換された、フェニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(R^\circ)_2$ で置換されたフェニルであり、1つの R° が、 $-C(O)NH_2$ で更に置換される。一部の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-4} アルキルで置換されたフェニルである。

【0272】

一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された3～7員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された4～7員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された5～6員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された3員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された4員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された5員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された6員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換された7員の脂環式である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたシクロヘプチルである。

【0273】

一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む5～6員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^\circ$ ； $=O$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ；又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^\bullet$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、5～6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された3員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、

及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む5員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^{\circ}$; $=O$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; 又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む5員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^{\circ}$; $=O$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; 又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む6員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^{\circ}$; $=O$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; 又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む6員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^{\circ}$; $=O$; $-C(O)N(R^{\circ})_2$; 又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、6員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された7員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された7員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された7員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、モルホリニル、ピロリジニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びイミダゾリジニルから選択される、任意選択的に置換された基である。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたモルホリニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたピロリジニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたチオモルホリニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたピペリジニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたピペラジニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたイミダゾリジニルである。

【0274】

一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロア

10

20

30

40

50

リールである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたピリジニル又はトリアゾリルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたピリジニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたトリアゾリルである。

【0275】

一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された9員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む9員の二環式ヘテロアリールであって、1つ以上の $-OR^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ；又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^\bullet$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、9員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された9員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された9員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された10員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された10員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された10員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された10員の二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 は、任意選択的に置換されたインダゾリルである。

【0276】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ ；又は $-P(O)(OR^2)_2$ である。

【0277】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素；任意選択的に置換されたフェニル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール；—

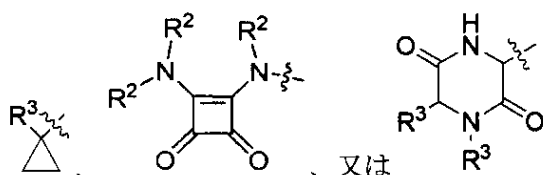
OR^2 ; $-C(O)OR^2$; $-C(OSR^2)$; $-N(R^2)_2$; $-C(ON(R^2)_2)$; $-S(O)_2N(R^2)_2$; $-NR^2C(OR^2)$; $-NR^2S(O)_2R^2$; $-NR^2C(ON(R^2)_2)$; $-CR^2(R^3)_2$; $-OP(O)(OR^2)_2$; $-P(O)(OR^2)_2$; 又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む、3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、脂環式環又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換される。

【0278】

一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(OSR^2)$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(ON(R^2)_2)$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(OR^2)$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(ON(R^2)_2)$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、又は $-CR^2(OR^2)R^3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(OSR^2)$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(ON(R^2)_2)$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(OR^2)$ 、又は $-CR^2(OR^2)R^3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CR^2(OR^2)R^3$ 、

10

【化90】

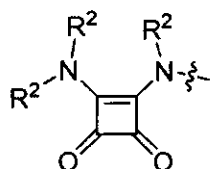


20

である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OR^2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OC(O)OR^2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(OSR^2)$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-N(R^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-C(ON(R^2)_2)$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^2C(OR^2)$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^2S(O)_2R^2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^2C(ON(R^2)_2)$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、

30

【化91】



40

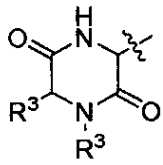
である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CR^2(R^3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-CR^2(OR^2)R^3$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-OP(O)(OR^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、 $-P(O)(OR^2)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1 は、

【化92】

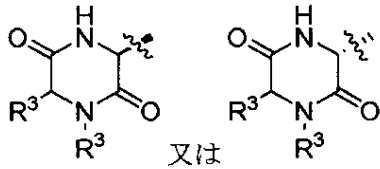


50

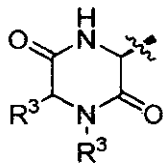
である。一部の実施形態では、 R^1 は、
【化 9 3】



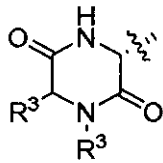
である。一部の実施形態では、 R^1 は、
【化 9 4】



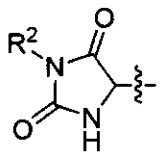
である。一部の実施形態では、 R^1 は、
【化 9 5】



である。一部の実施形態では、 R^1 は、
【化 9 6】



である。一部の実施形態では、 R^1 は、
【化 9 7】



である。
【0 2 7 9】

一部の実施形態では、 R^1 は、

10

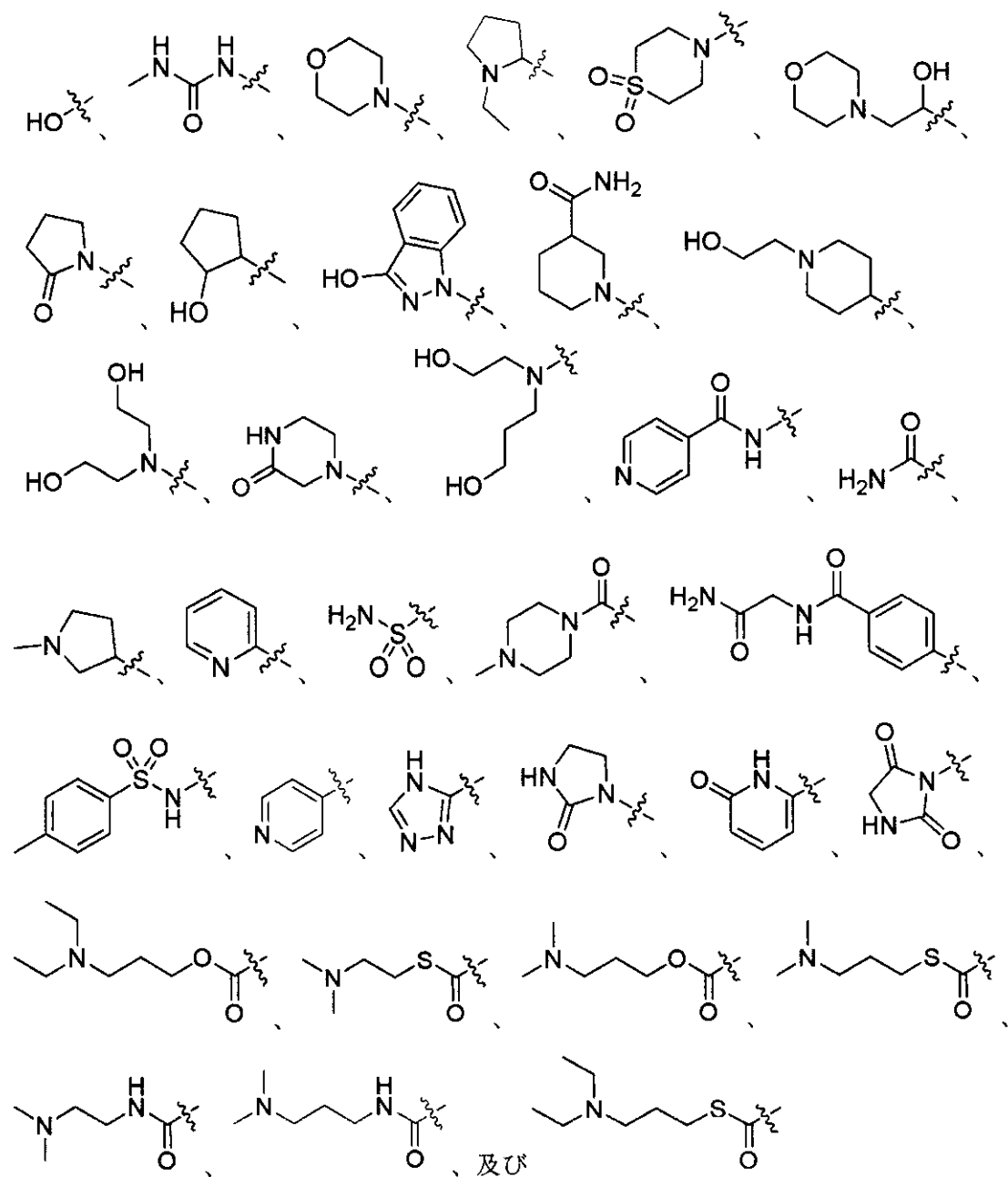
20

30

40

50

【化 9 8】



10

20

30

からなる群から選択される。

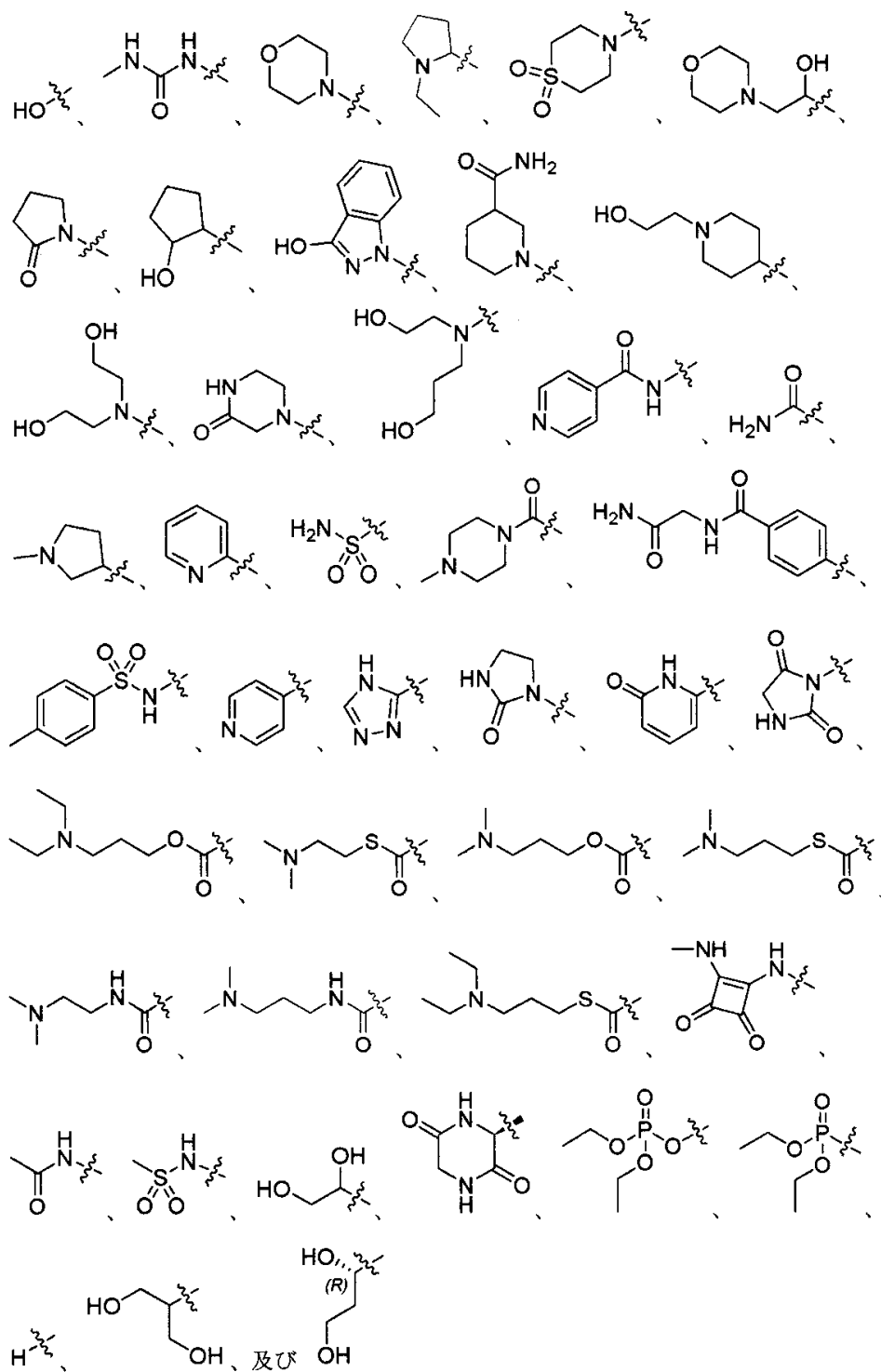
【0280】

一部の実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 9 9】



10

20

30

40

からなる群から選択される。

【0281】

上記のように、式 A'、I''、II''、及び IIII' のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 R² は、独立して、水素；オキソ；-CN；-NO₂；-OR⁴；-S(O)₂R⁴；-S(O)₂N(R⁴)₂；-(CH₂)_n-R⁴；又は C₁-₆ 脂肪族、フェニル、3~7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~4 つのヘテロ原子を含む 5~6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1~3 つのヘテロ原子を含む 3~7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは R² の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒に

50

になって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。

【0282】

式A、I'、II''、及びIIIのうちのいずれかの一部の実施形態では、各R⁴は、独立して、水素；-CN；-NO₂；-OR⁴；-S(O)₂R⁴；-S(O)₂N(R⁴)₂；-(CH₂)_n-R⁴；又はC₁₋₆脂肪族、フェニル、3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいはR²の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。

10

【0283】

式I及びIIのうちのいずれかの一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素；-CN；-NO₂；-OR⁴；-S(O)₂R⁴；-S(O)₂N(R⁴)₂；-(CH₂)_n-R⁴；又はC₁₋₆脂肪族、3～7員の脂環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいはR²の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員の複素環式環を形成する。

20

【0284】

一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素；オキソ；-CN；-NO₂；-OR⁴；-S(O)₂R⁴；-S(O)₂N(R⁴)₂；-(CH₂)_n-R⁴；又はフェニル、3～7員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいはR²の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。

【0285】

一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素；-(CH₂)_n-R⁴；又はC₁₋₆脂肪族、フェニル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいはR²の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素；オキソ；-(CH₂)_n-R⁴；又はフェニル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいはR²の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。

30

40

【0286】

一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素、-(CH₂)_n-R⁴、又は任意選択的に置換されたC₁₋₆脂肪族である。一部の実施形態では、各R²は、独立して、水素、又は-(CH₂)_n-R⁴である。

【0287】

一部の実施形態では、各R²は、水素である。一部の実施形態では、各R²は、オキソである。一部の実施形態では、各R²は、-CNである。

【0288】

一部の実施形態では、各R²は、独立して、-(CH₂)_n-R⁴である。一部の実施

50

形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)-R^4$ 、 $-(CH_2)_2-R^4$ 、又は $-(CH_2)_3-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)_2-R^4$ 又は $-(CH_2)_3-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)_2-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)_3-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、 $-(CH_2)_4-R^4$ である。

【0289】

一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_{1-4} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_1 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_2 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_3 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_4 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_5 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立して、任意選択的に置換された C_6 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^2 は、メチルである。一部の実施形態では、各 R^2 は、エチルである。

【0290】

一部の実施形態では、各 R^2 は、任意選択的に置換されたフェニルである。一部の実施形態では、 R^2 は、フェニルであって、1つ以上の $-OR^\circ$ 、 $-C(O)N(R^\circ)_2$ 、又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^\bullet$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、フェニルである。一部の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルで置換されたフェニルである。

【0291】

一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたピリジニルである。

【0292】

一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、5～6員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ；又は

1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、5～6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0個の追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、6員のヘテロシクリルであって、1つ以上の $-OR^{\circ}$ ； $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ；又は1つ以上の $-OH$ 若しくは $-OR^{\bullet}$ で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキルで置換された、6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された7員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピペラジニルを形成する。

10

【0293】

上記のように、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、IIII'、及びI₁₂のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルを形成する。

【0294】

一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 R^4 である。一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-(CH_2)-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-(CH_2)_2-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-(CH_2)_3-R^4$ である。一部の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-(CH_2)_4-R^4$ である。

【0295】

一部の実施形態では、 R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5～6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルを形成する。

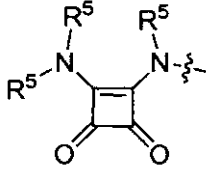
30

【0296】

上記のように、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、IIII'、及びI₁₄のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

50

【化 1 0 0】



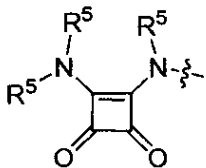
である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-OR^5$ 又は $-N(R^5)_2$ である。

【0 2 9 7】

10

一部の実施形態では、各 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-OR^5$ である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-N(R^5)_2$ である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-C(O)N(R^5)_2$ である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-NR^5C(O)R^5$ である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ である。一部の実施形態では、各 R^4 は、独立して、

【化 1 0 1】



20

である。

【0 2 9 8】

上記のように、式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及び IIII のうちのいずれかの一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である。

30

【0 2 9 9】

一部の実施形態では、各 R^5 は、水素である。

【0 3 0 0】

一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_{1-4} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_1 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_2 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_3 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_4 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_5 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、独立して、任意選択的に置換された C_6 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^5 は、メチルである。一部の実施形態では、各 R^5 は、エチルである。

40

【0 3 0 1】

一部の実施形態では、 R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成

50

する。一部の実施形態では、 R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0個の追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された6員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、 R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたモルホリニルを形成する。

【0302】

上記のように、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及びIIIのうちのいずれかの一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{4-12} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{4-8} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{6-12} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{6-8} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_4 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_5 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_6 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_7 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_8 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_9 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{10} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{11} 脂肪族である。一部の実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_{12} 脂肪族である。

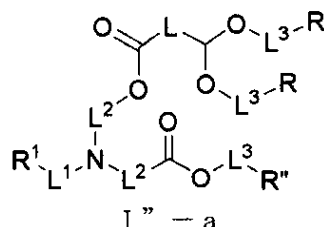
【0303】

上記のように、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、及びIIIのうちのいずれかの一部の実施形態では、各nは、独立して、0～4である。一部の実施形態では、各nは、独立して、1～4である。一部の実施形態では、各nは、独立して、1～3である。一部の実施形態では、各nは、独立して、2又は3である。一部の実施形態では、各nは、0である。一部の実施形態では、各nは、1である。一部の実施形態では、各nは、2である。一部の実施形態では、各nは、3である。一部の実施形態では、各nは、4である。

【0304】

一部の実施形態では、本開示は、式I''-aの化合物：

【化102】



若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、及びL³の各々が、式A'及びI''のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0305】

一部の実施形態では、本開示は、式I'-aの化合物：

10

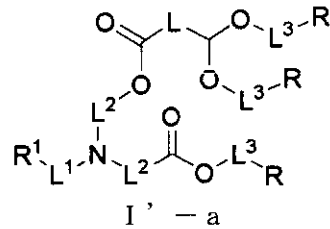
20

30

40

50

【化 1 0 3】

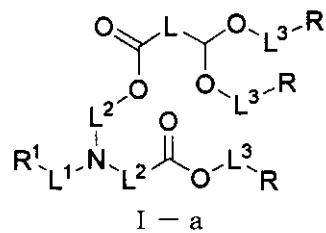


若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A 及び I' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 0 6】

一部の実施形態では、本開示は、式 I - a の化合物：

【化 1 0 4】

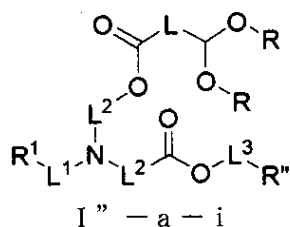


若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 I について上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩を提供する。

【0 3 0 7】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - a - i の化合物：

【化 1 0 5】

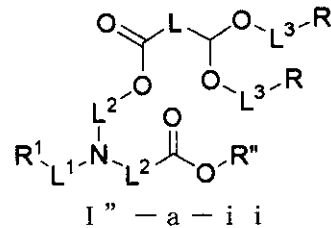


若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R'', R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 0 8】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - a - i i の化合物：

【化 1 0 6】



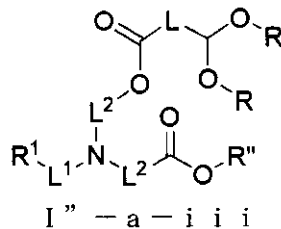
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0 3 0 9】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - a - i i i の化合物：

【化 1 0 7】



20

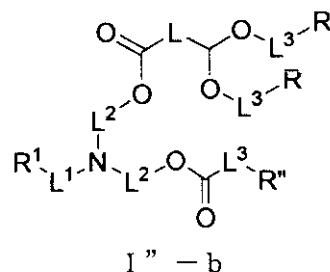
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、及び L² の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0 3 1 0】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - b の化合物：

【化 1 0 8】



40

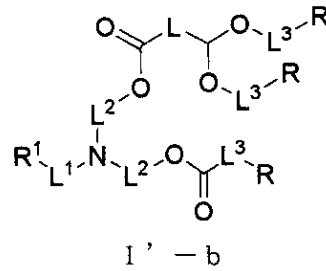
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 1】

一部の実施形態では、本開示は、式 I' - b の化合物：

50

【化 1 0 9】



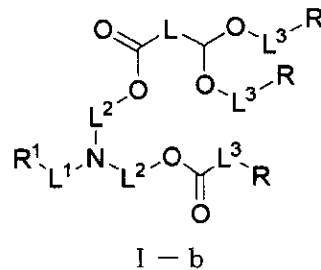
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A 及び I' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 2】

一部の実施形態では、本開示は、式 I - b の化合物：

【化 1 1 0】



20

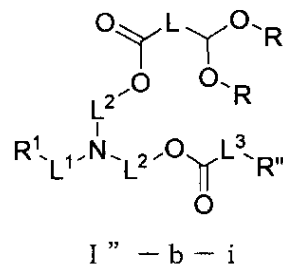
若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 I について上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩を提供する。

30

【0 3 1 3】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - b - i の化合物：

【化 1 1 1】



40

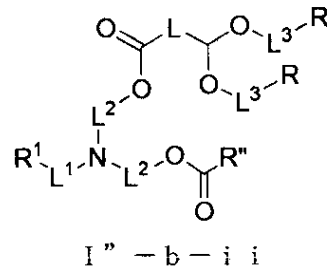
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R'', R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 4】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - b - i i の化合物：

50

【化 1 1 2】



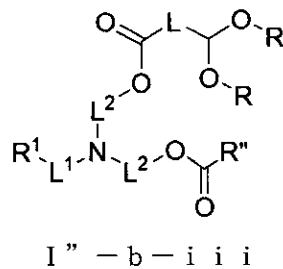
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 5】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - b - iii の化合物：

【化 1 1 3】



20

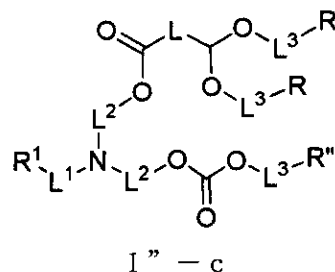
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、及び L² の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0 3 1 6】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - c の化合物：

【化 1 1 4】



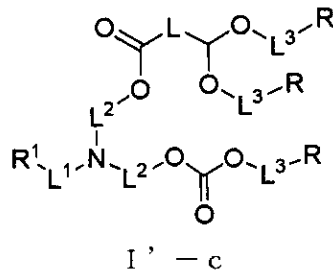
40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 7】

50

一部の実施形態では、本開示は、式 I' - c の化合物：
【化 1 1 5】

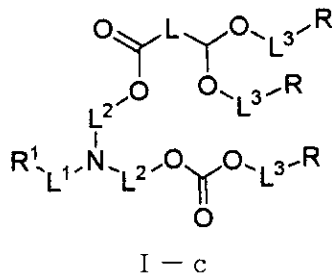


10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、L³の各々が、式 A' 及び I' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0 3 1 8】

一部の実施形態では、本開示は、式 I - c の化合物：
【化 1 1 6】



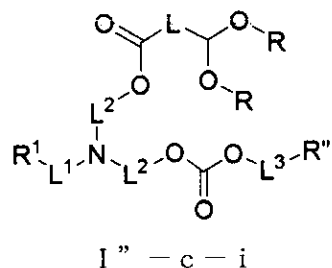
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、L³の各々が、式 I について上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩を提供する。

30

【0 3 1 9】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - c - i の化合物：
【化 1 1 7】



40

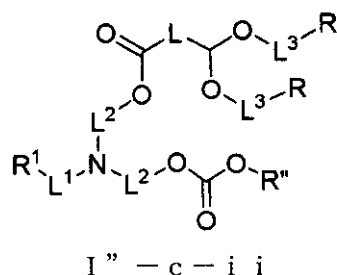
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

50

【0320】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - c - i i の化合物：

【化118】



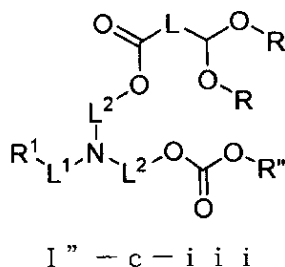
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、L²、及び L³ の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0321】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'' - c - i i i の化合物：

【化119】



20

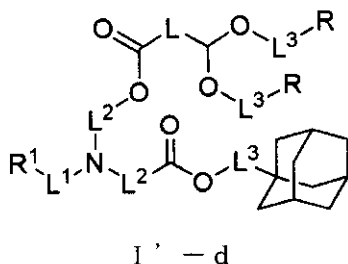
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R''、R¹、L、L¹、及び L² の各々が、式 A' 及び I'' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0322】

一部の実施形態では、本開示は、式 I' - d の化合物：

【化120】



40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、L³ の各々が、式 A'、A、I''、及び I' のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載さ

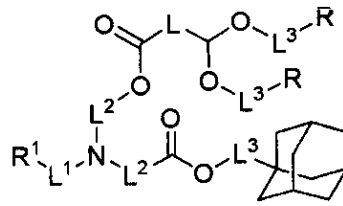
50

れているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0323】

一部の実施形態では、本開示は、式 I-d の化合物：

【化121】



I-d

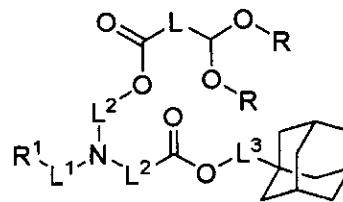
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、L³の各々が、式 I について上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩を提供する。

【0324】

一部の実施形態では、本開示は、式 I'-d-i の化合物：

【化122】



I'-d-i

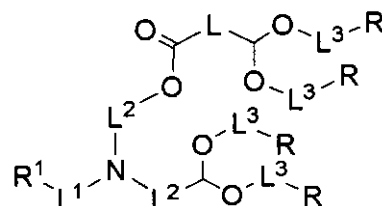
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³の各々が、式 A'、A、I''、I'、及び I のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0325】

一部の実施形態では、本開示は、式 II-a の化合物：

【化123】



II-a

30

40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L、L¹、L²、及び L³の各々が、式 A'、A、II''、II'、及び II のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブ

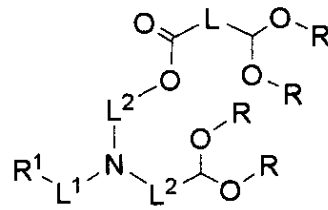
50

クラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0326】

一部の実施形態では、本開示は、式 II-a-i の化合物：

【化124】



II-a-i

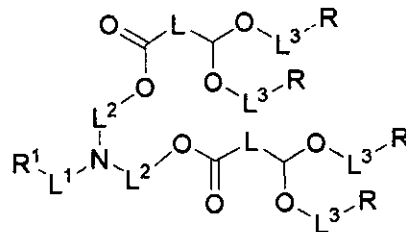
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L¹、及び L² の各々が、式 A'、A、III'、及び III のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0327】

一部の実施形態では、本開示は、式 III-a の化合物：

【化125】



III-a

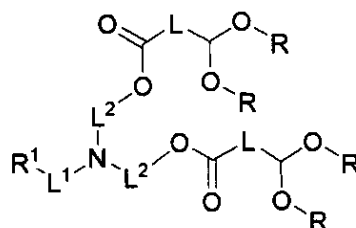
30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L¹、L²、L³ の各々が、式 A'、A、III'、及び III のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0328】

一部の実施形態では、本開示は、式 III-a-i の化合物：

【化126】



III-a-i

40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、R、R¹、L

50

、 L^1 、及び L^2 の各々が、式 A' 、 A 、 III' 、及び III のうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、上及び本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである、化合物若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0329】

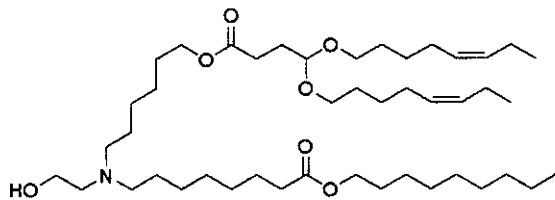
「[化合物／式] 若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用される場合、i) それぞれの化合物若しくは式、又はii) そのような化合物若しくは式の N -オキシドの、薬学的に許容される塩を指すことが理解されるであろう。

【0330】

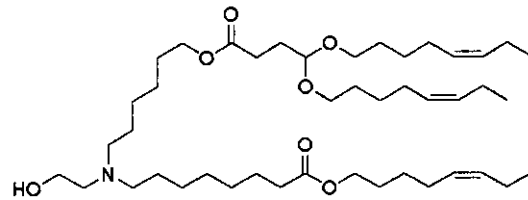
一部の実施形態では、本開示は、表1から選択される化合物を提供する。

【表1】

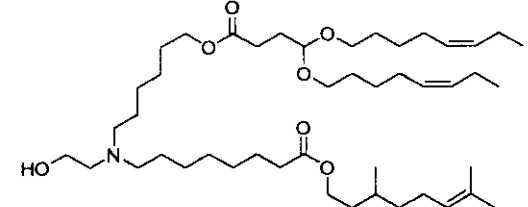
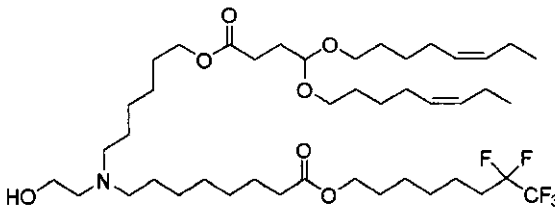
表1.



7-1



7-2



10

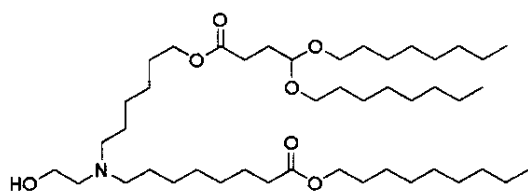
20

30

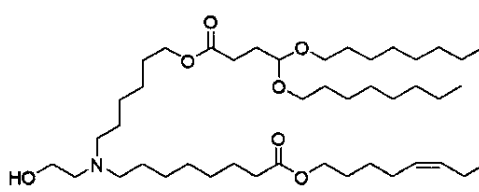
40

50

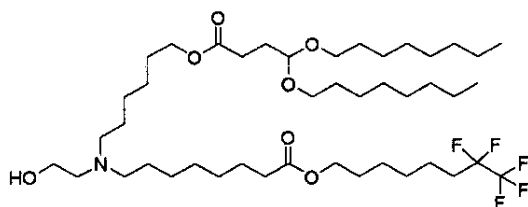
7-3



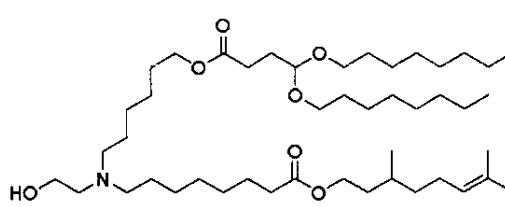
7-4



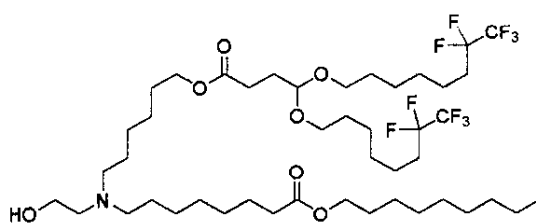
7-5



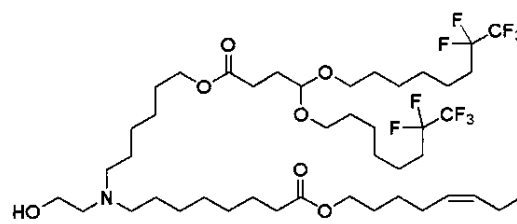
7-6



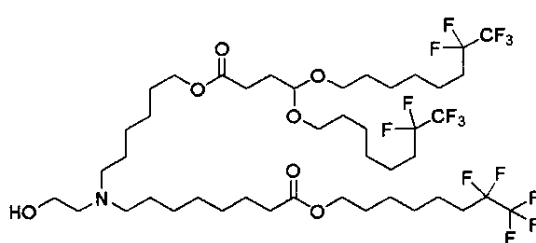
7-7



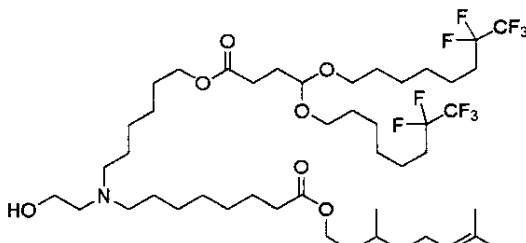
7-8



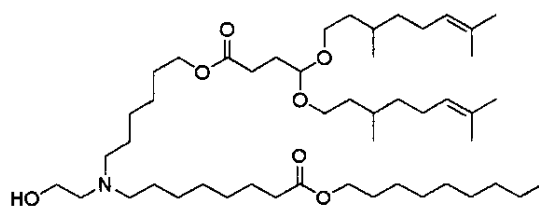
7-9



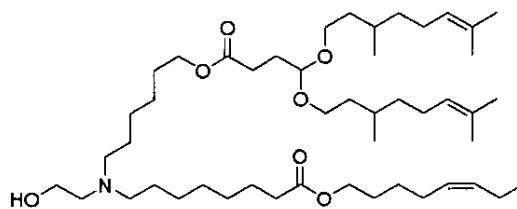
7-10



7-11



7-12



7-13



7-14



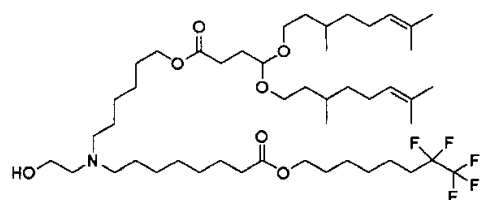
10

20

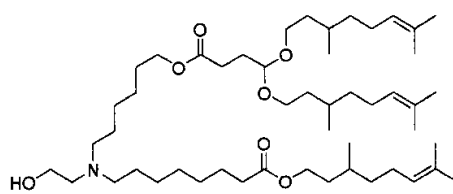
30

40

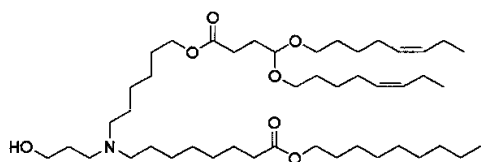
50



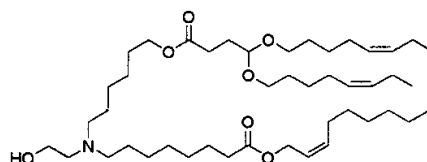
7-15



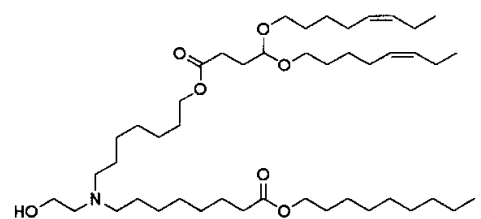
7-16



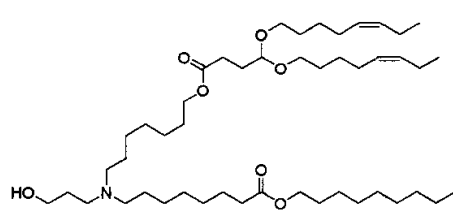
7-17



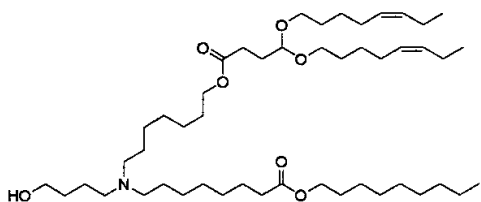
7-18



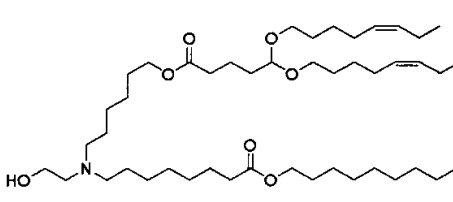
7-19



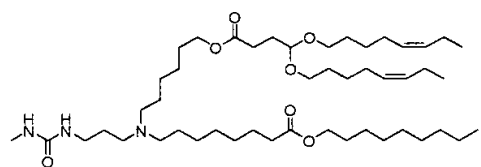
7-20



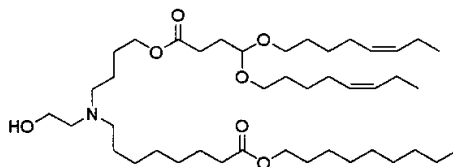
7-21



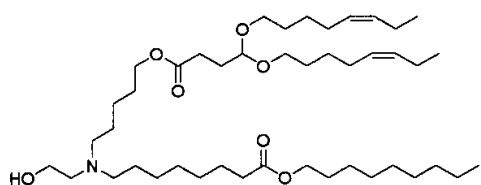
7-22



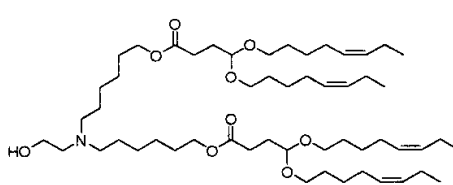
7-23



7-24



7-25



8-1

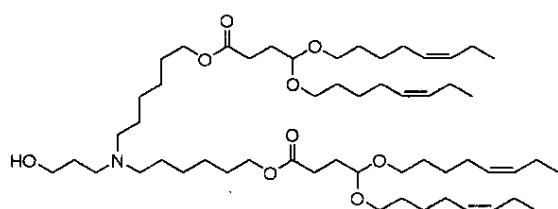
10

20

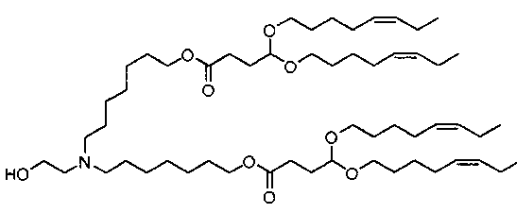
30

40

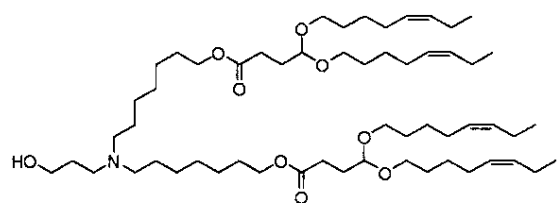
50



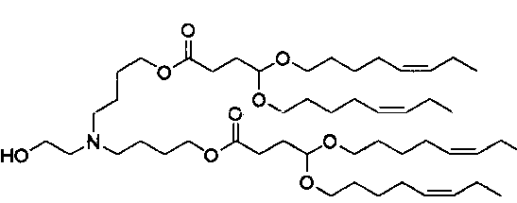
8-2



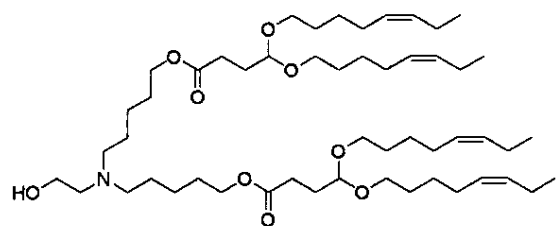
8-3



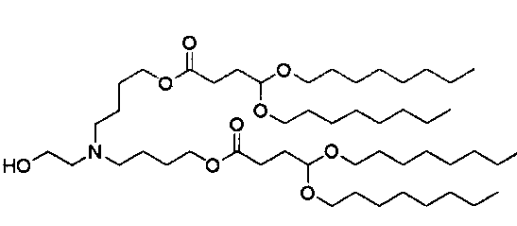
8-4



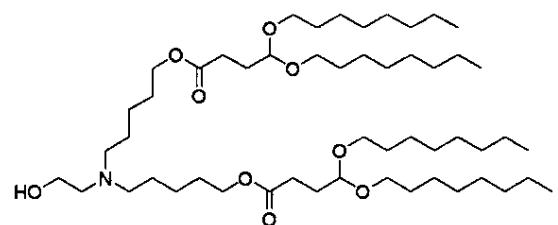
8-5



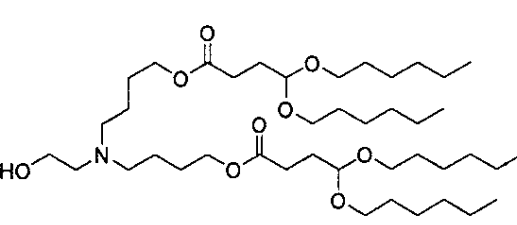
8-6



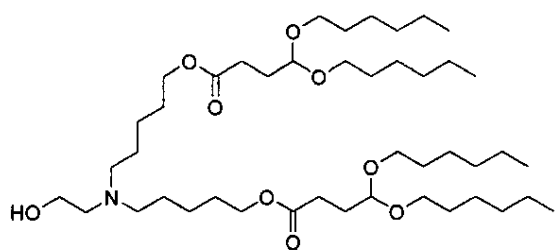
8-7



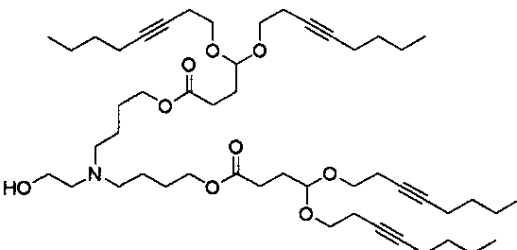
8-8



8-9



8-10



8-11

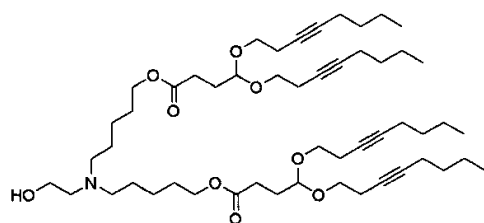
10

20

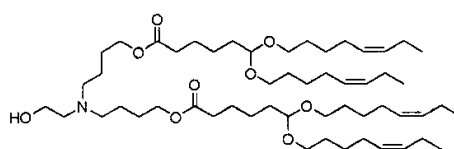
30

40

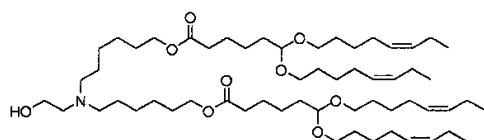
50



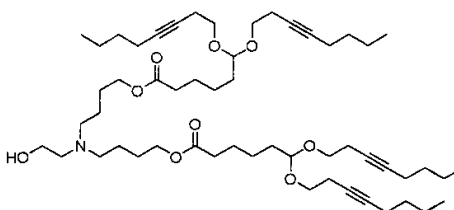
8-12



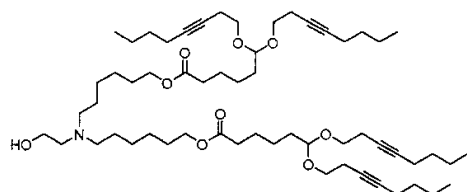
8-13



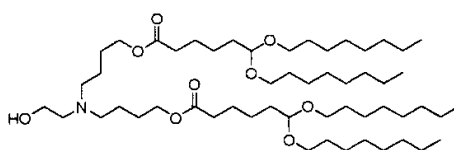
8-14



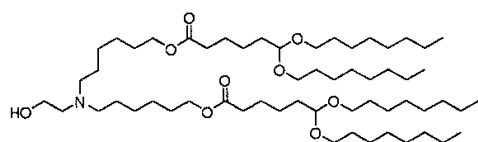
8-15



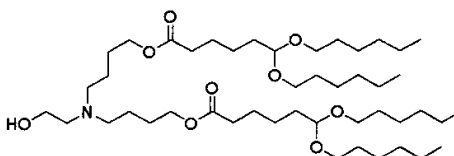
8-16



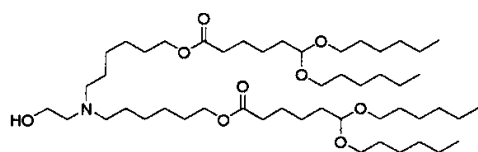
8-17



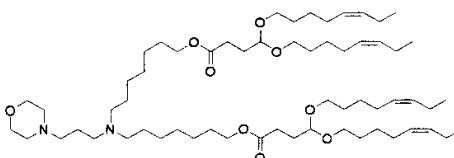
8-18



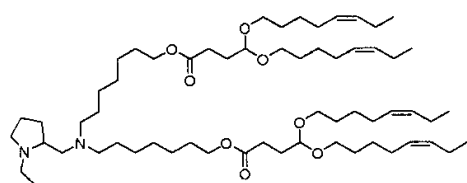
8-19



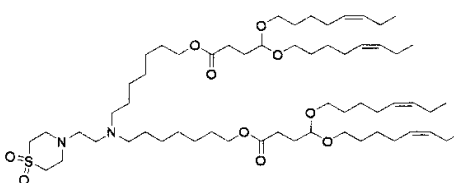
8-20



8-21



8-22



8-23

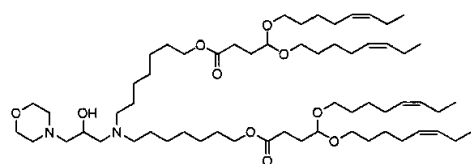
10

20

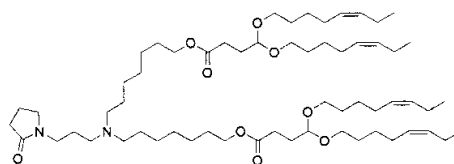
30

40

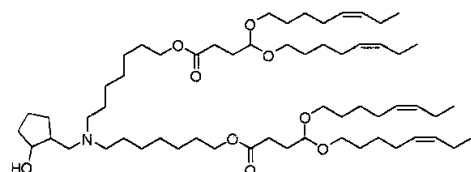
50



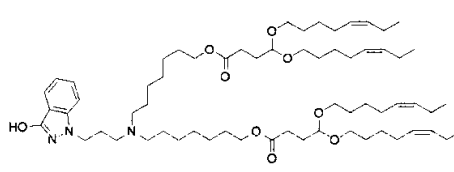
8-24



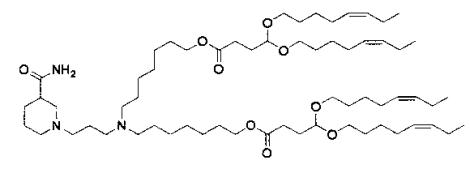
8-25



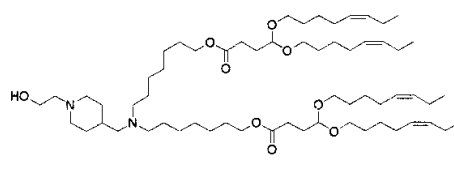
8-26



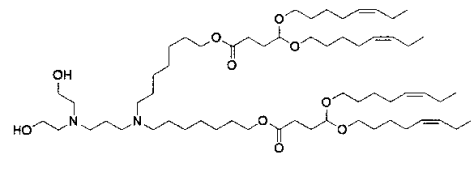
8-27



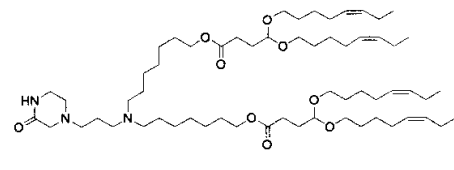
8-28



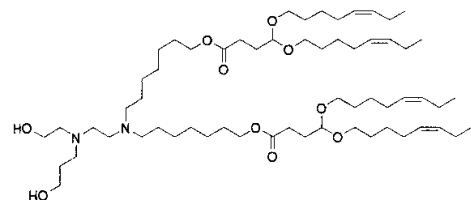
8-29



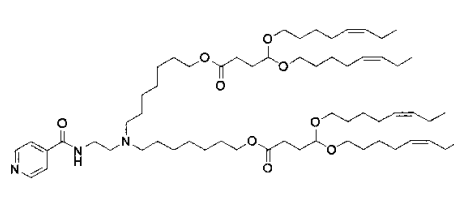
8-30



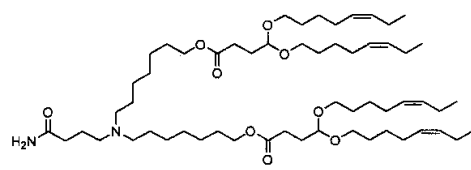
8-31



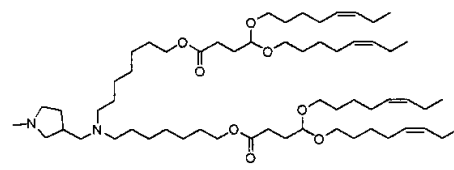
8-32



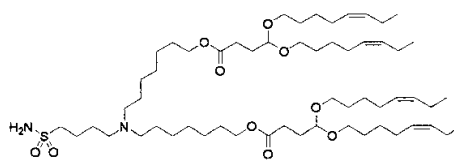
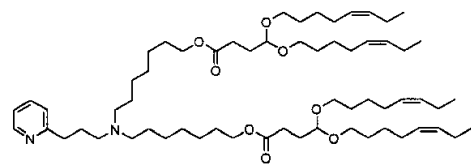
8-33



8-34



8-35



10

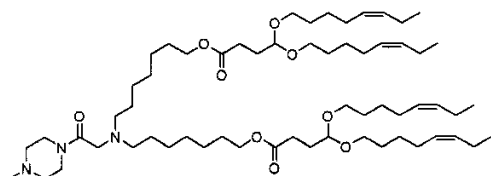
20

30

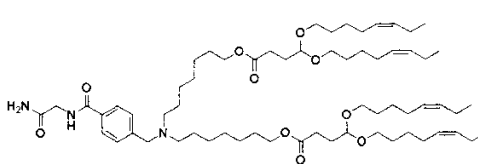
40

50

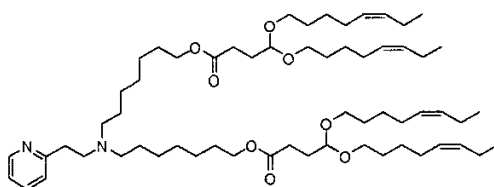
8-36



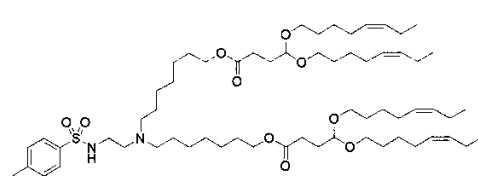
8-37



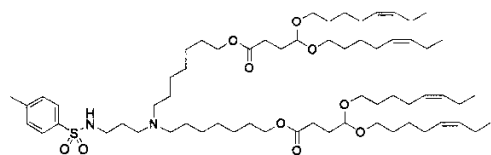
8-38



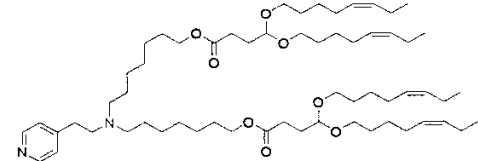
8-39



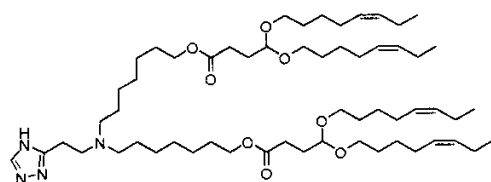
8-40



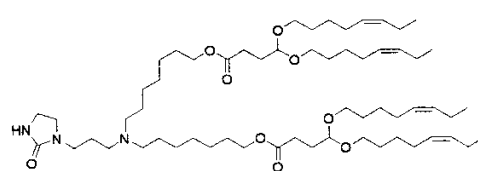
8-41



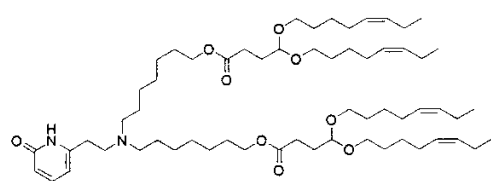
8-42



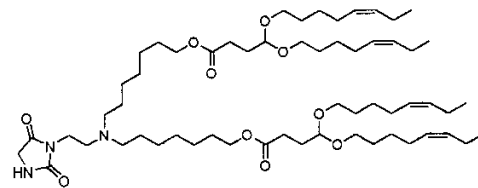
8-43



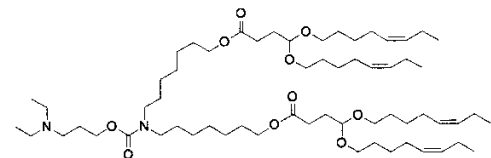
8-44



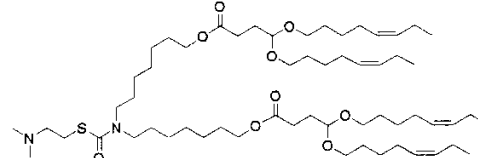
8-45



8-46



8-47



8-48



8-49



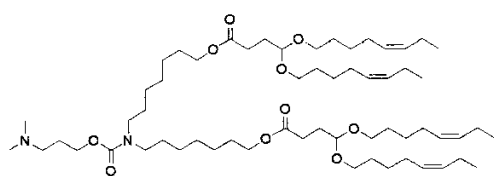
10

20

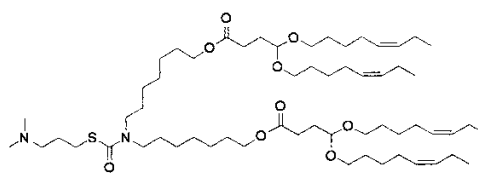
30

40

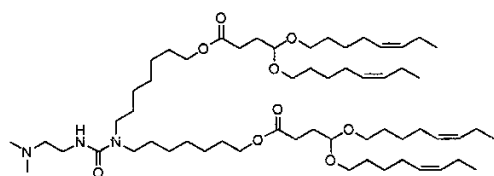
50



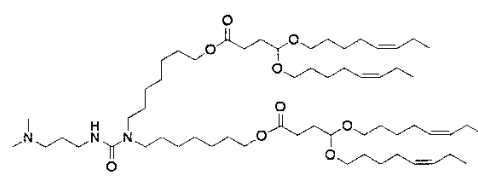
8-50



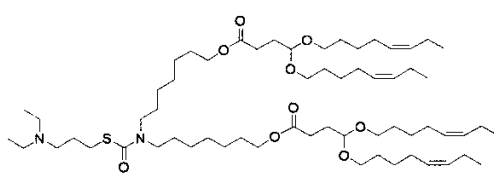
8-51



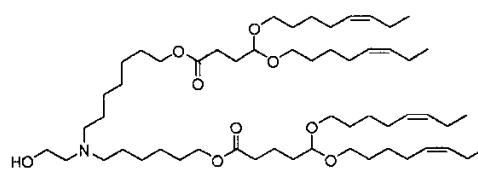
8-52



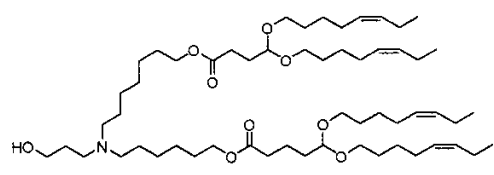
8-53



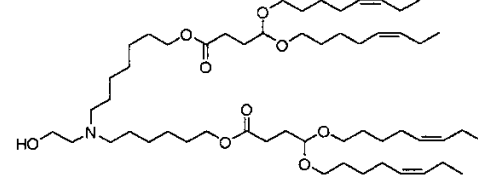
8-54



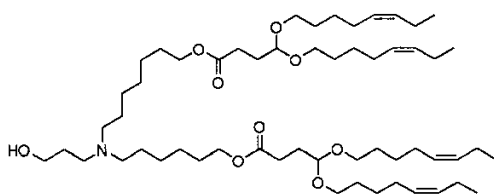
8-55



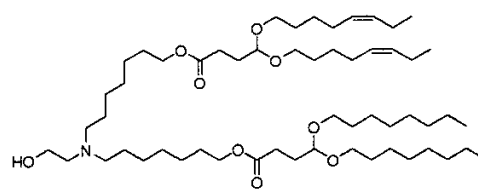
8-56



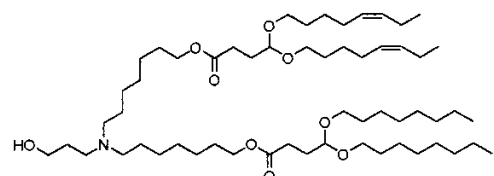
8-57



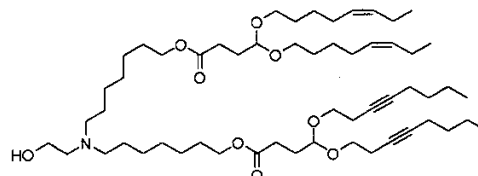
8-58



8-59



8-60



8-61

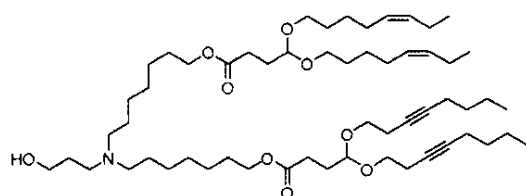
10

20

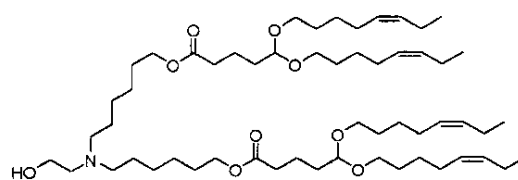
30

40

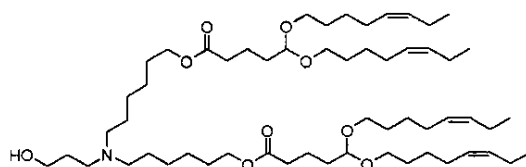
50



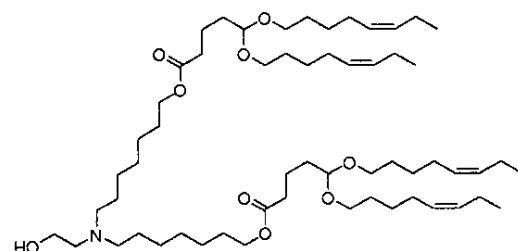
8-62



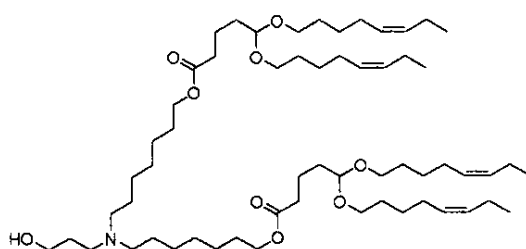
8-63



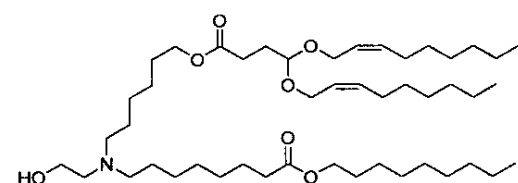
8-64



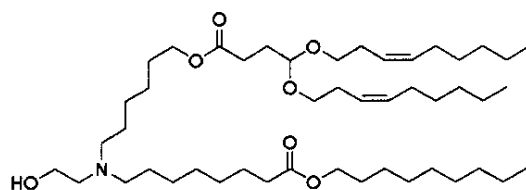
8-65



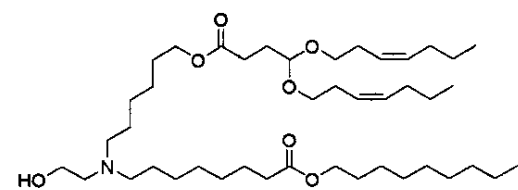
8-66



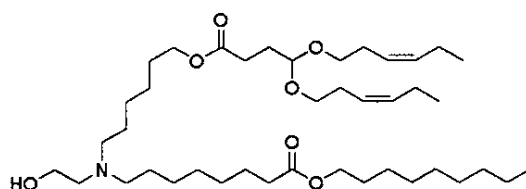
7-26



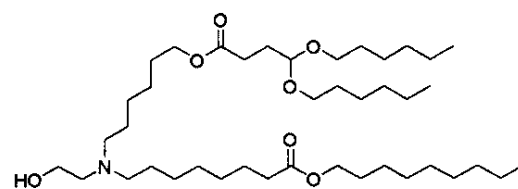
7-27



7-28



7-29



7-30

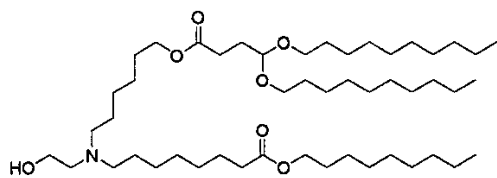
10

20

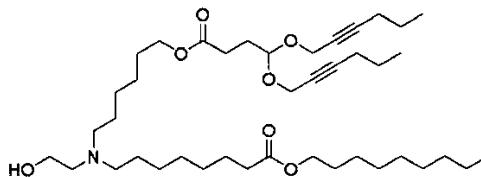
30

40

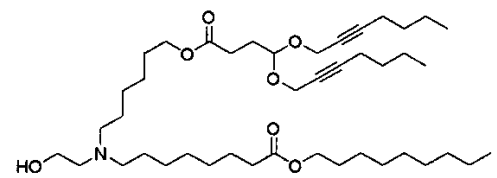
50



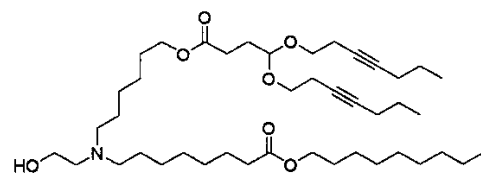
7-31



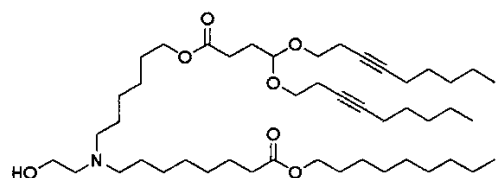
7-32



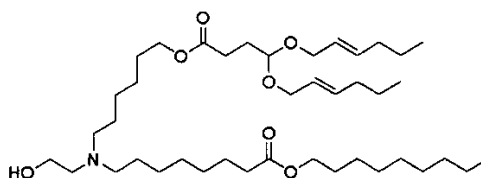
7-33



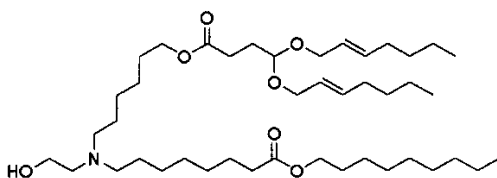
7-34



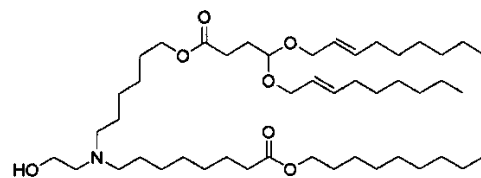
7-35



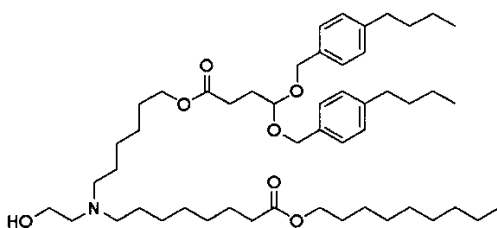
7-36



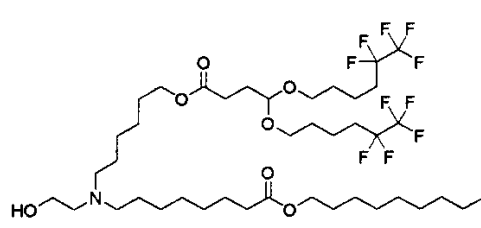
7-37



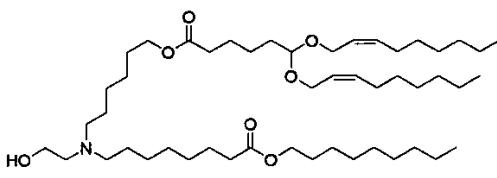
7-38



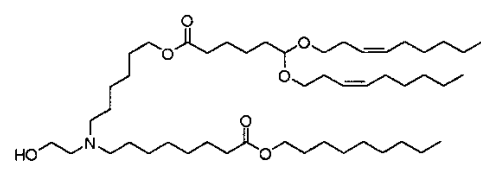
7-39



7-40



7-41



7-42

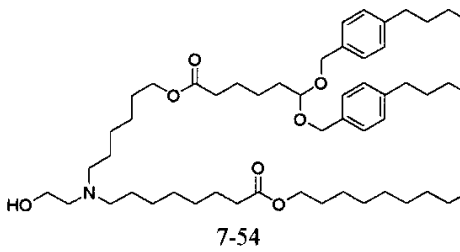
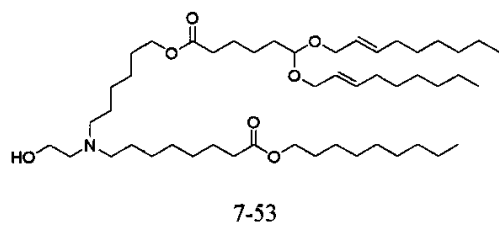
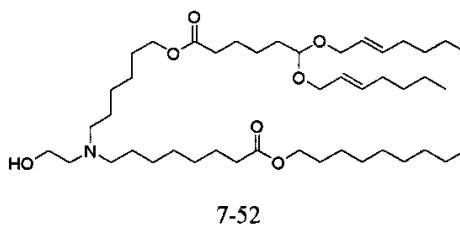
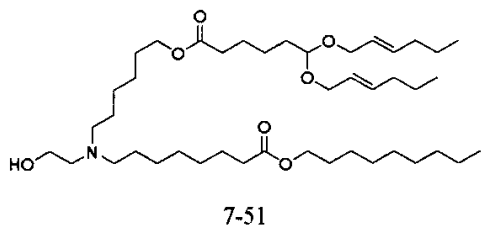
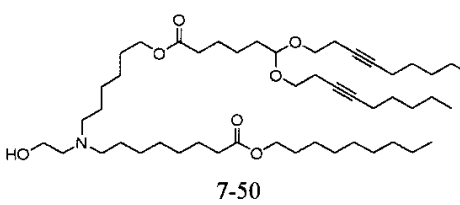
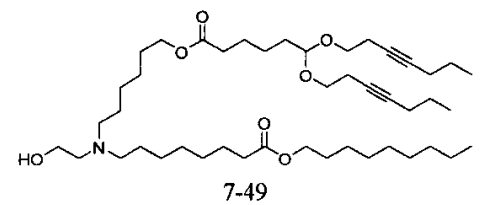
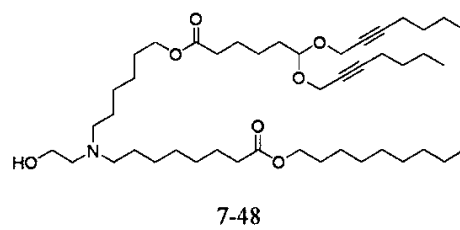
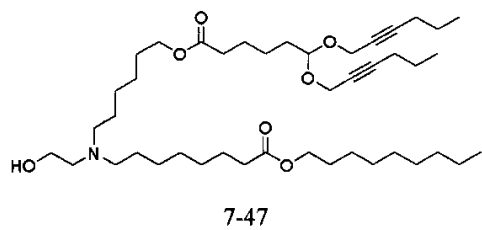
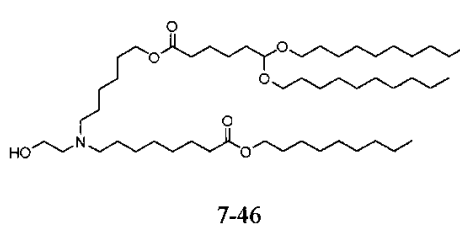
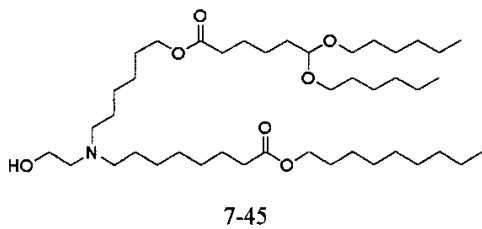
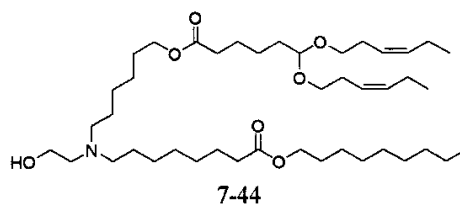
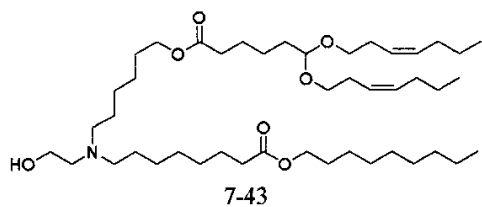
10

20

30

40

50



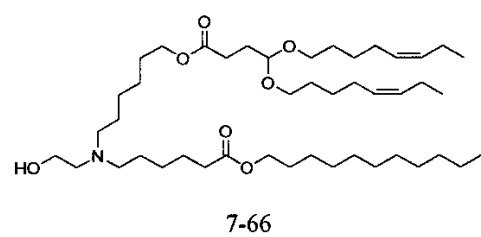
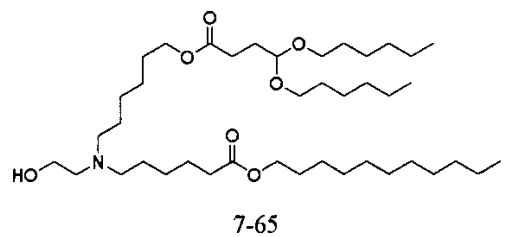
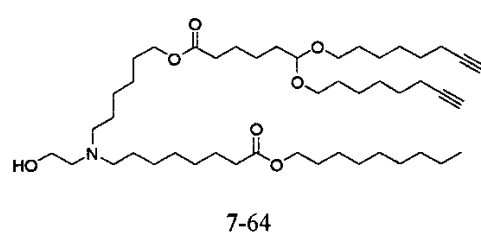
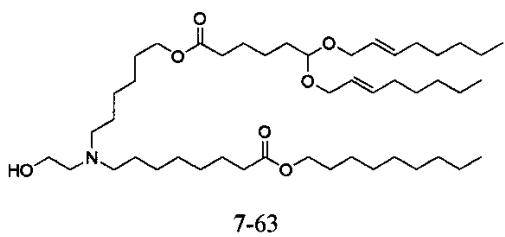
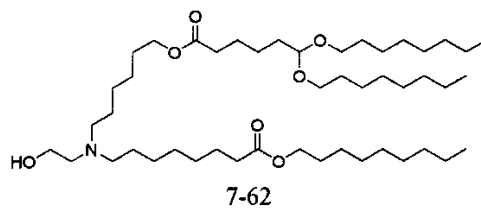
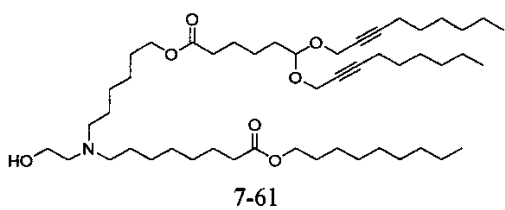
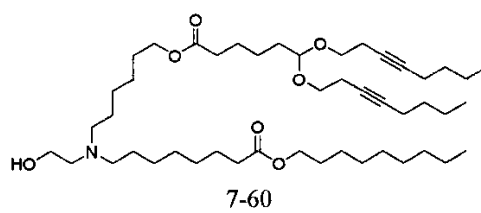
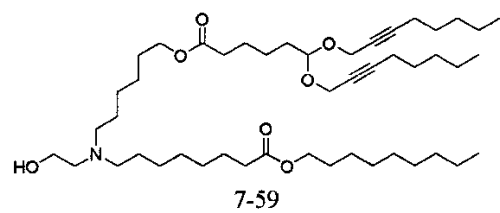
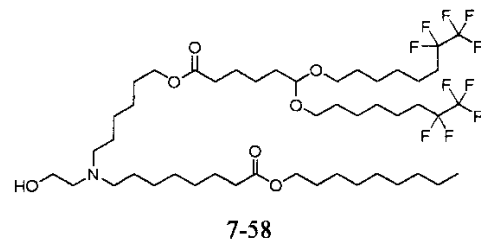
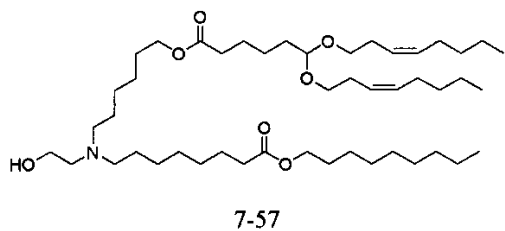
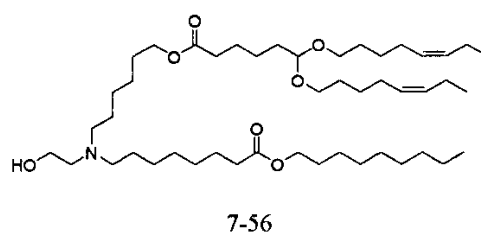
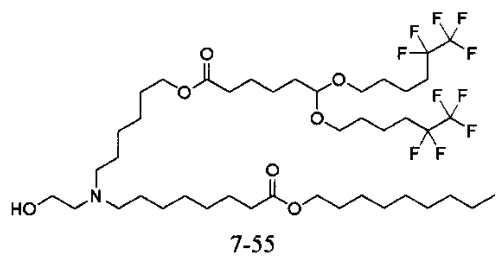
10

20

30

40

50



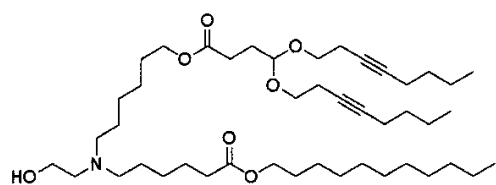
10

20

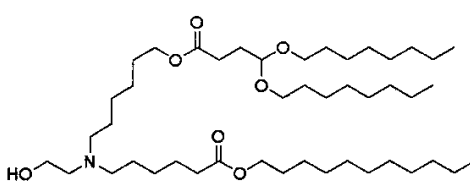
30

40

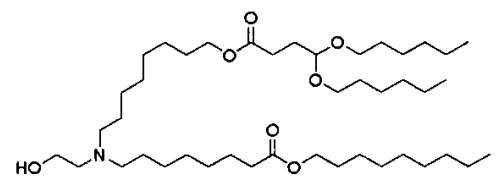
50



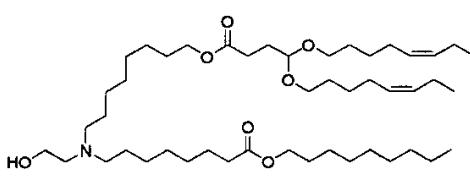
7-67



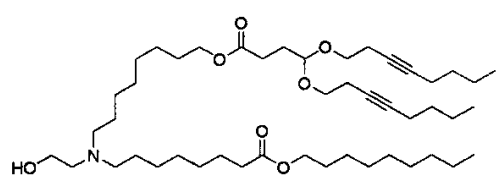
7-68



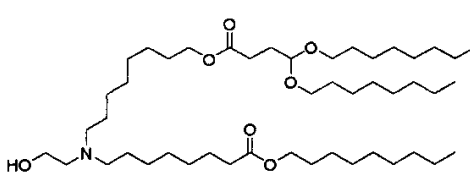
7-69



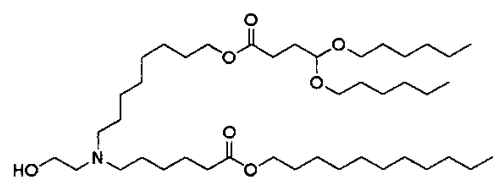
7-70



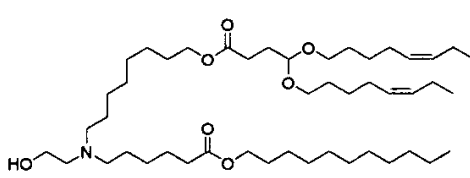
7-71



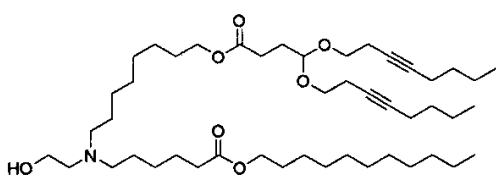
7-72



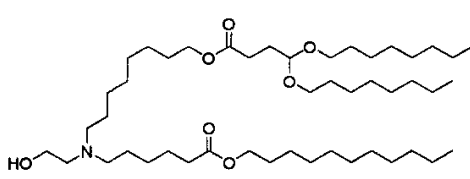
7-73



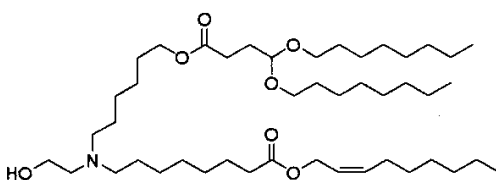
7-74



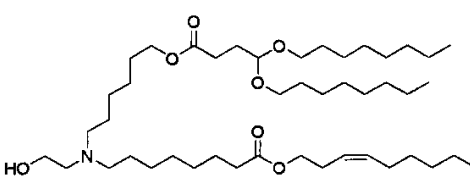
7-75



7-76



7-77



7-78

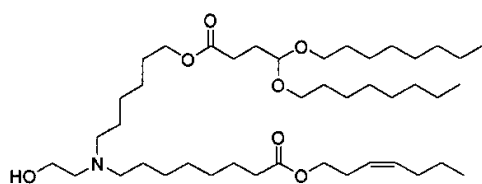
10

20

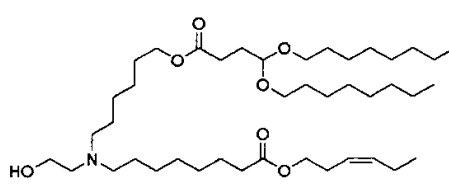
30

40

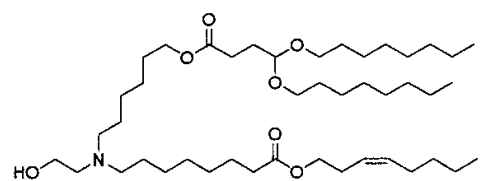
50



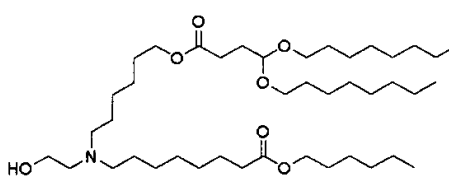
7-79



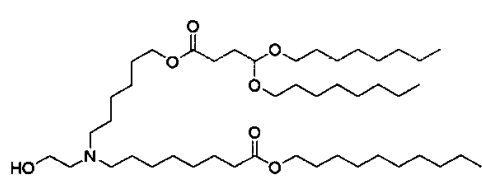
7-80



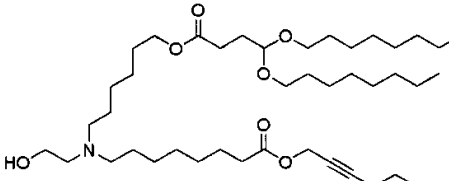
7-81



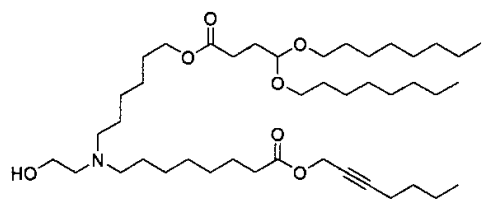
7-82



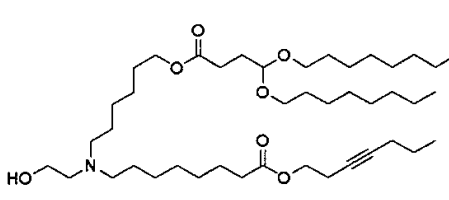
7-83



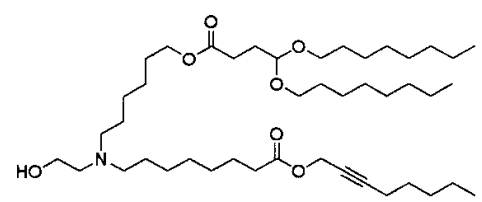
7-84



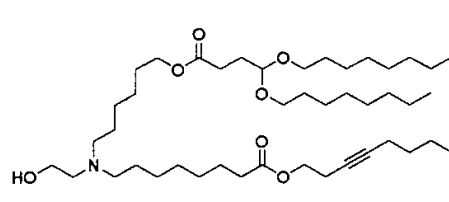
7-85



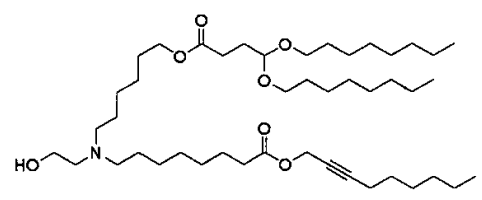
7-86



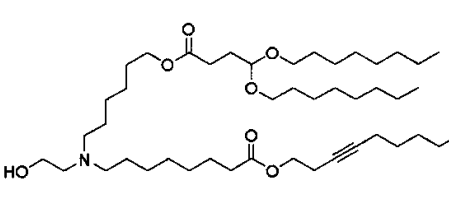
7-87



7-88



7-89



7-90

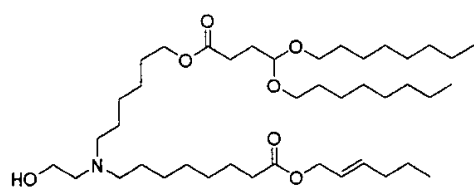
10

20

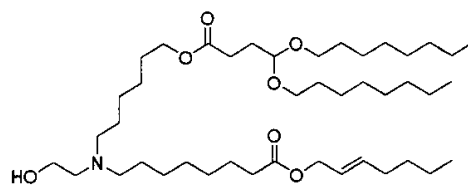
30

40

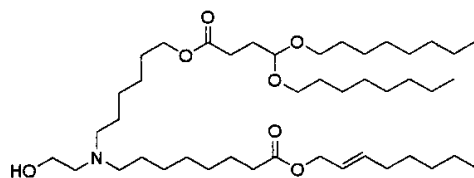
50



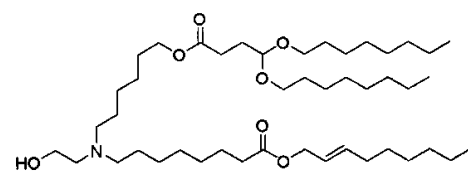
7-91



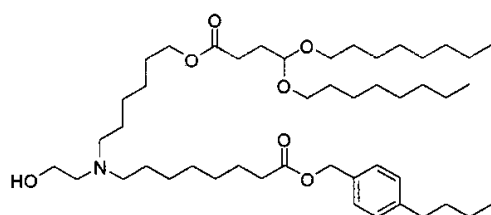
7-92



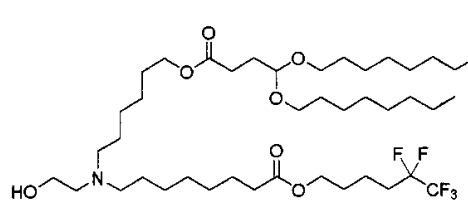
7-93



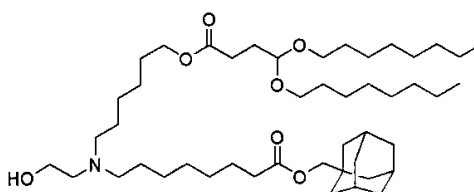
7-94



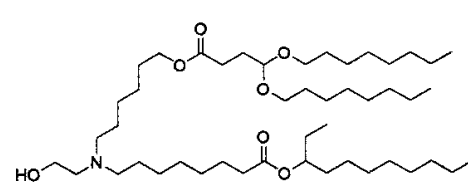
7-95



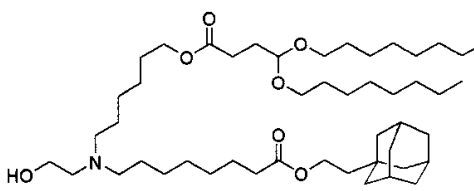
7-96



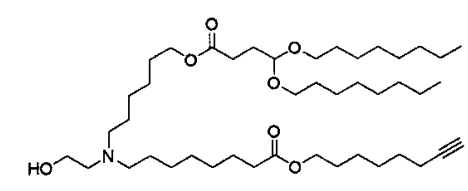
7-97



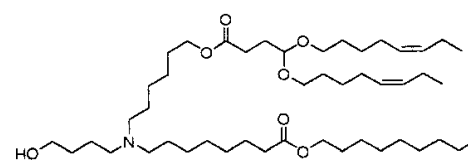
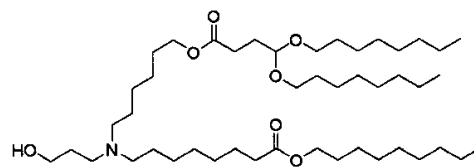
7-98



7-99



7-100



10

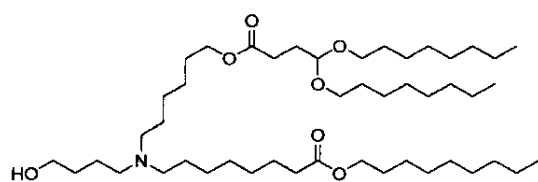
20

30

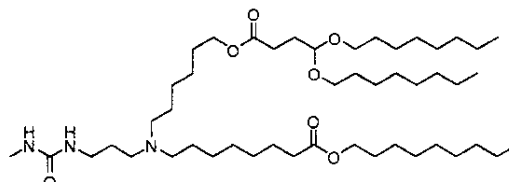
40

50

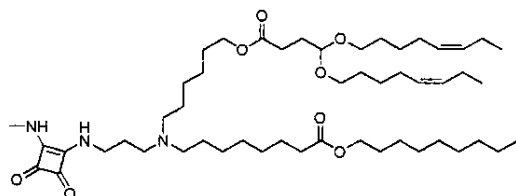
7-101



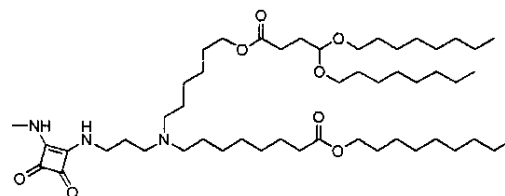
7-102



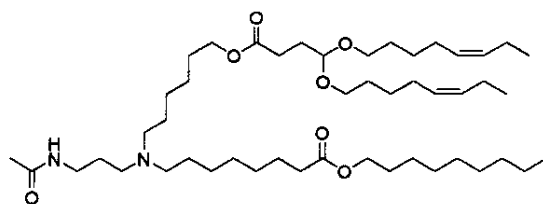
7-103



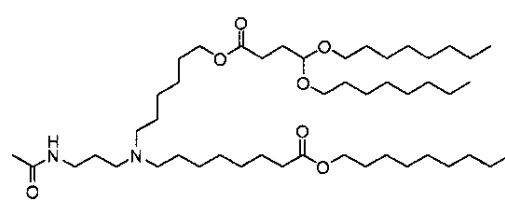
7-104



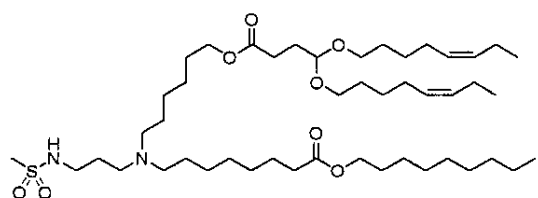
7-105



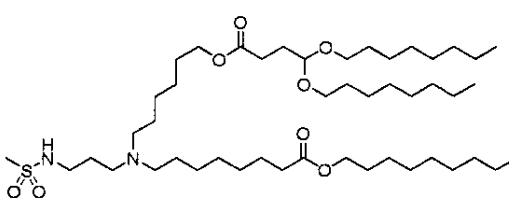
7-106



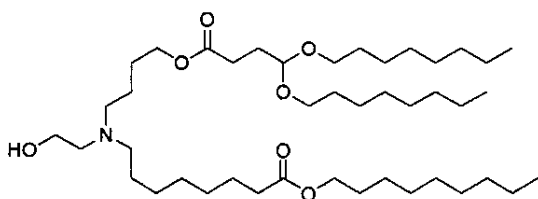
7-107



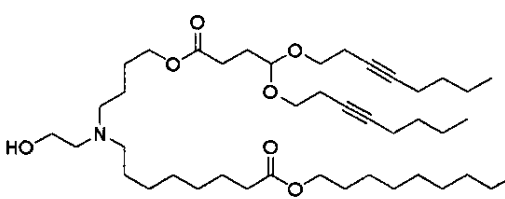
7-108



7-109



7-110



7-111



7-112



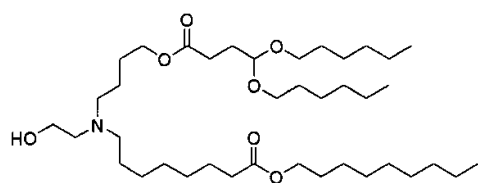
10

20

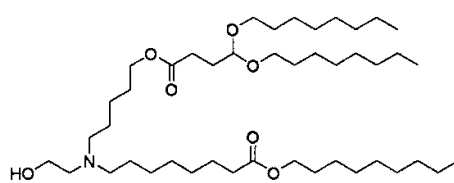
30

40

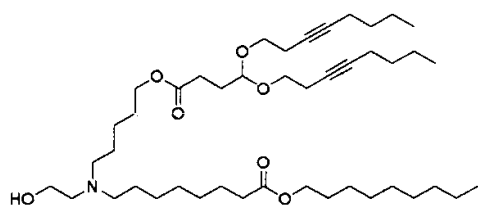
50



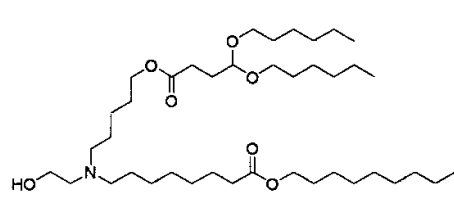
7-113



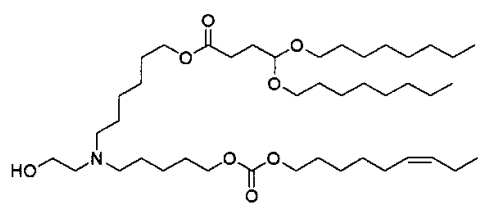
7-114



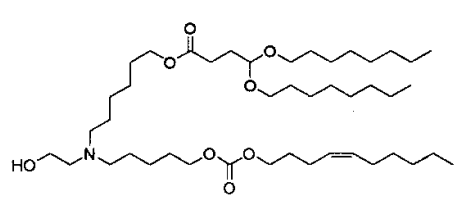
7-115



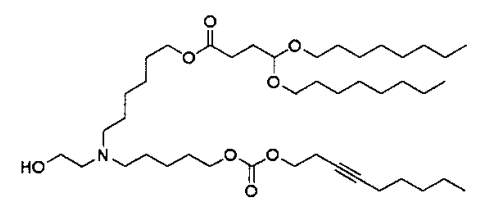
7-116



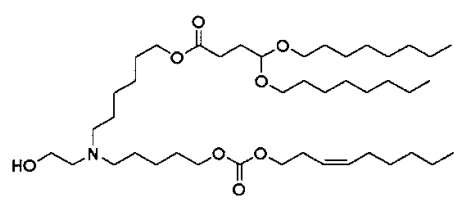
7-117



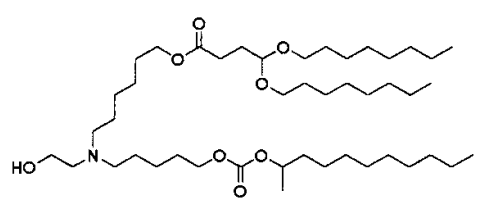
7-118



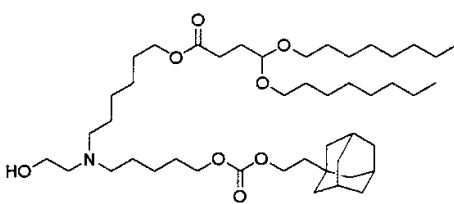
7-119



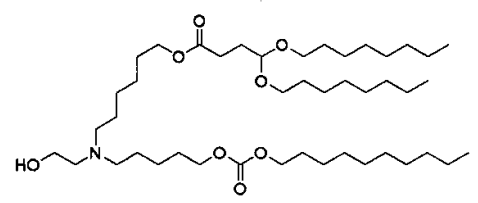
7-120



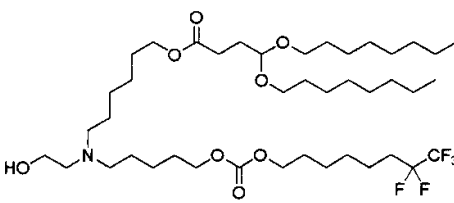
7-121



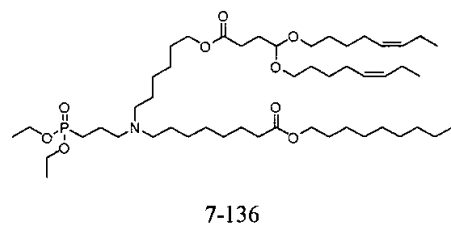
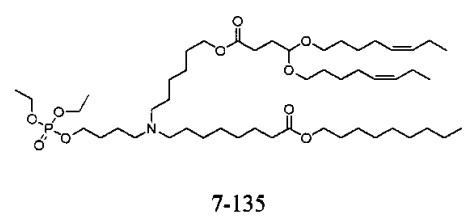
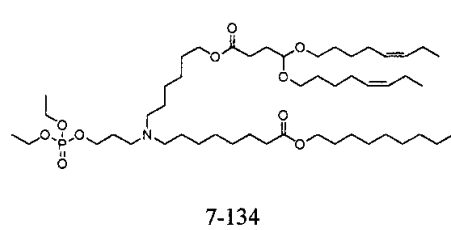
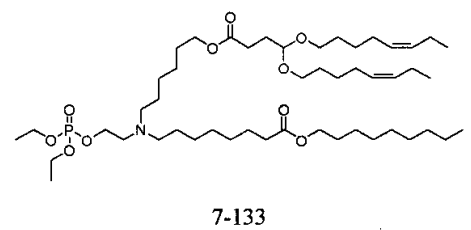
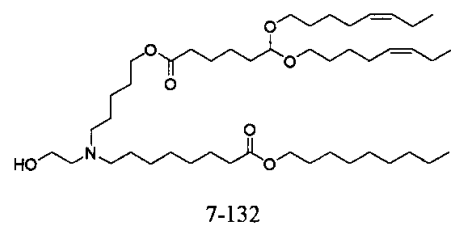
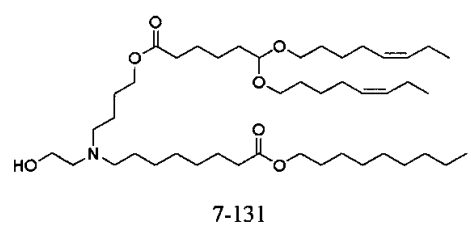
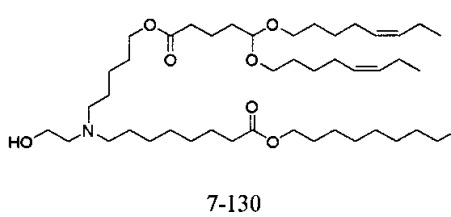
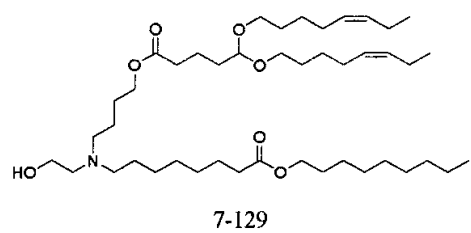
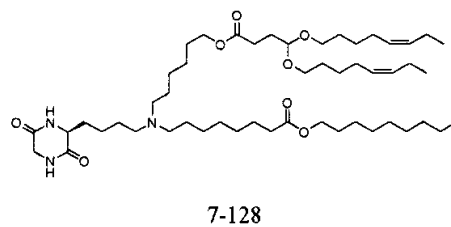
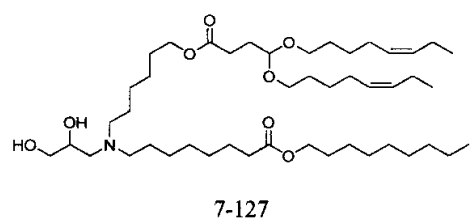
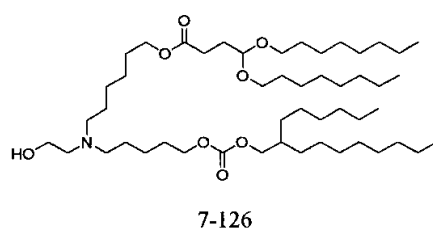
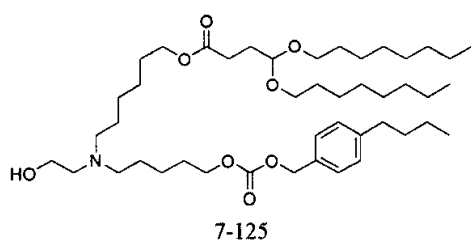
7-122



7-123



7-124



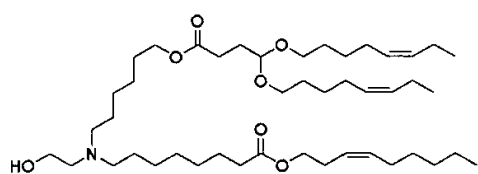
10

20

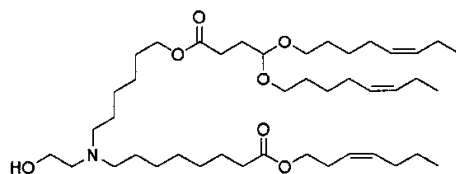
30

40

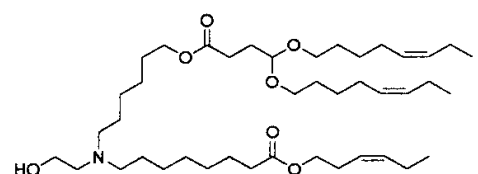
50



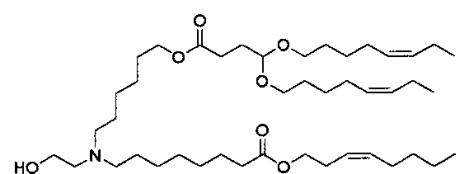
7-137



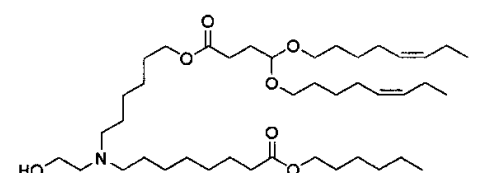
7-138



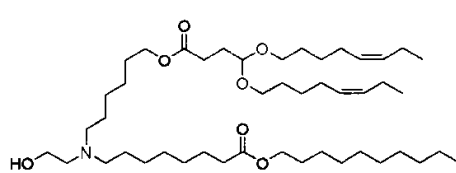
7-139



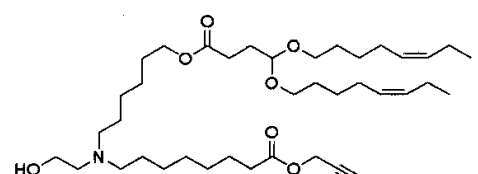
7-140



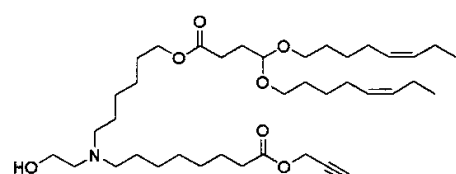
7-141



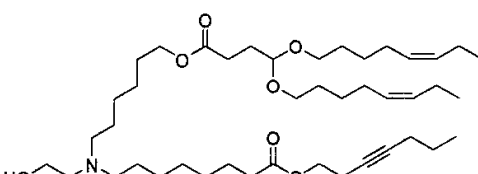
7-142



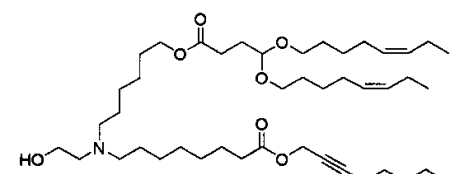
7-143



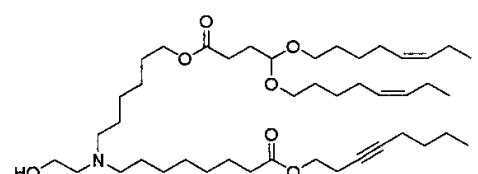
7-144



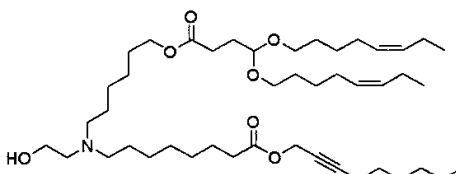
7-145



7-146



7-147



7-148

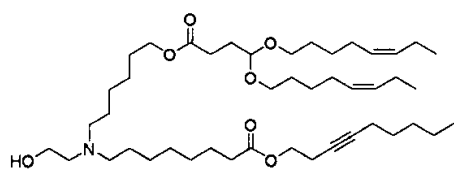
10

20

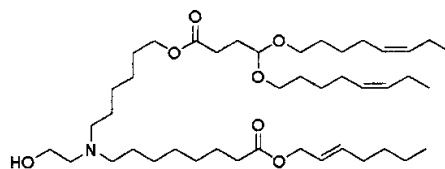
30

40

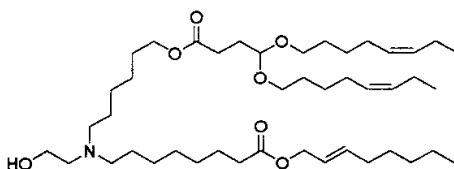
50



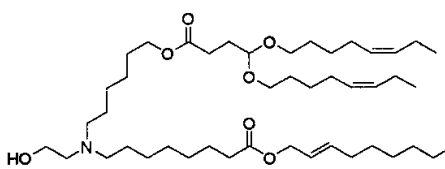
7-149



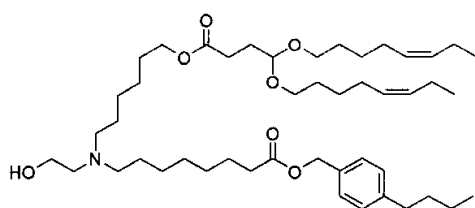
7-150



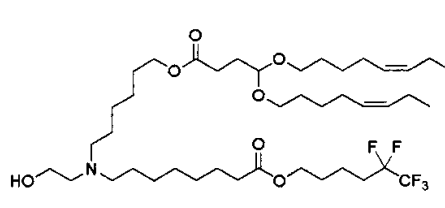
7-151



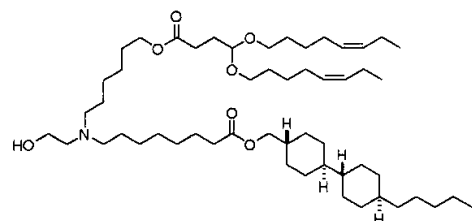
7-152



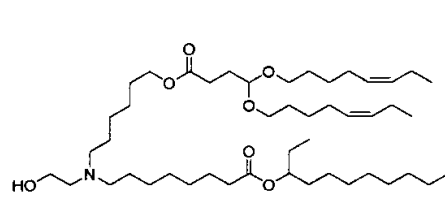
7-153



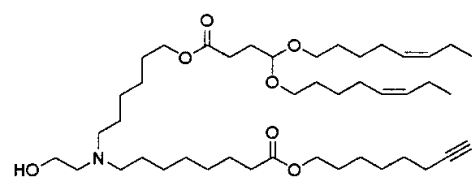
7-154



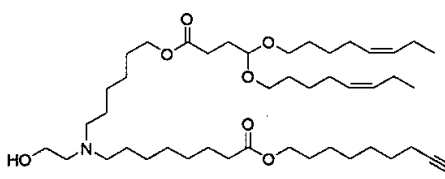
7-155



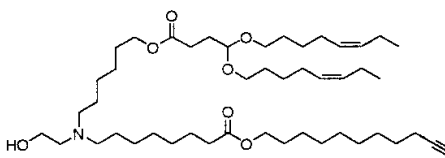
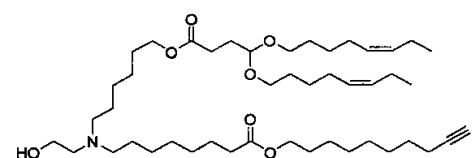
7-156



7-157



7-158



10

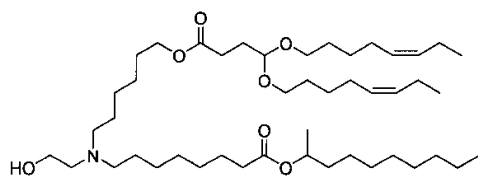
20

30

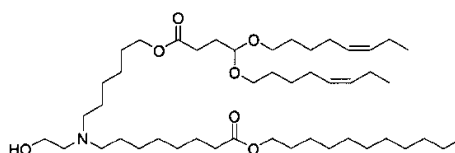
40

50

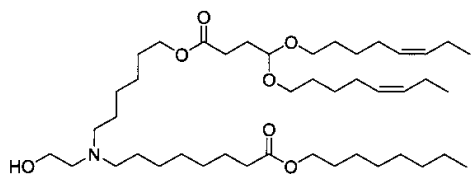
7-159



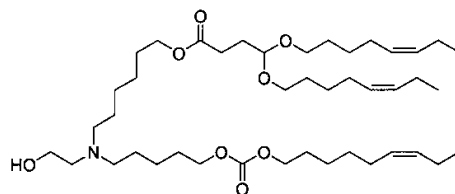
7-160



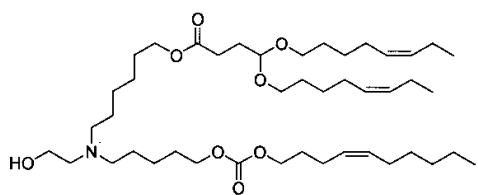
7-161



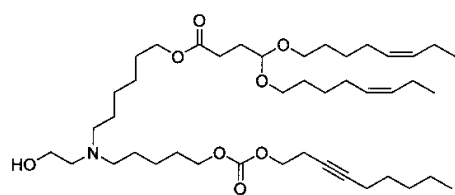
7-162



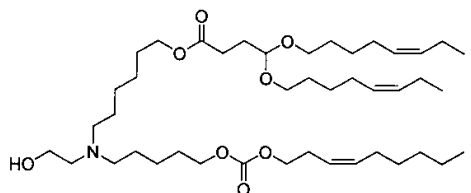
7-163



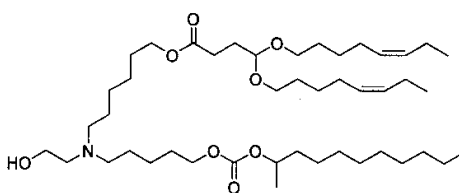
7-164



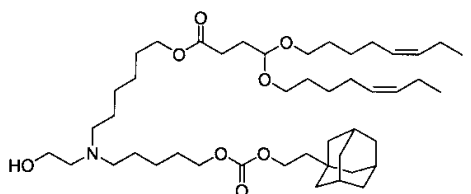
7-165



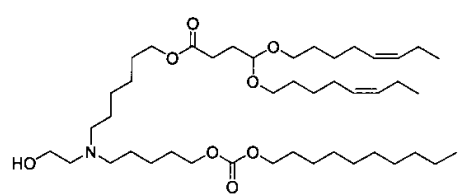
7-166



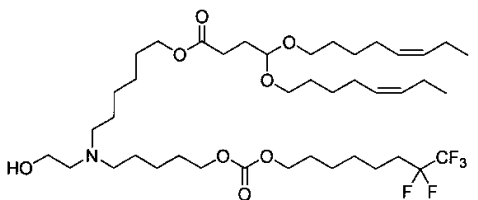
7-167



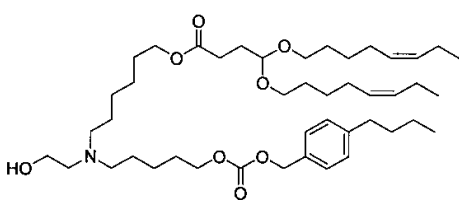
7-168



7-169



7-170



10

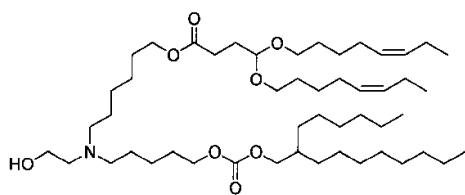
20

30

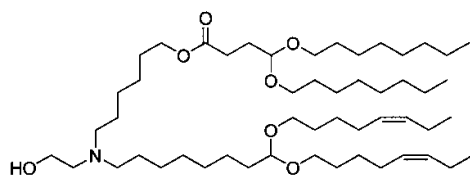
40

50

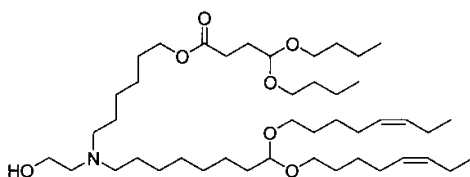
7-171



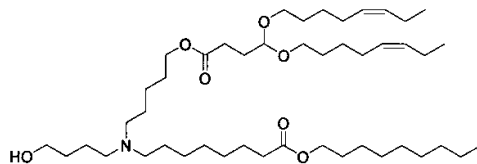
7-173



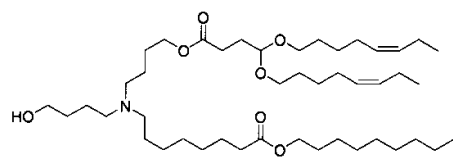
7-175



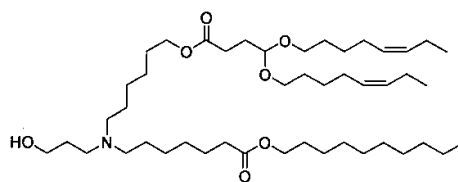
7-177



7-179

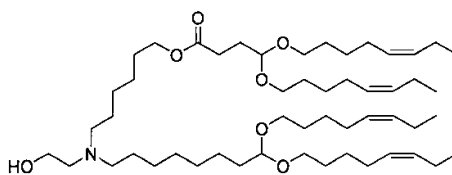


7-181

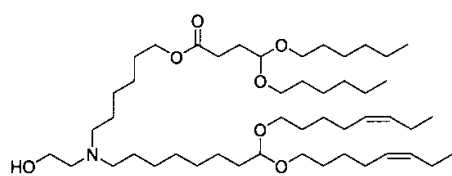


7-183

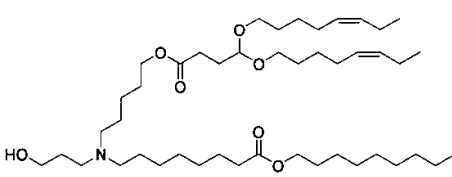
7-172



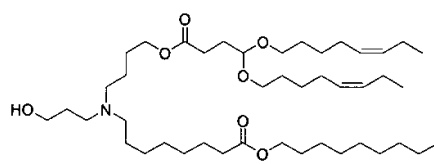
7-174



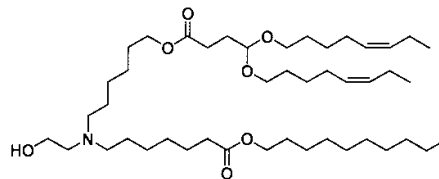
7-176



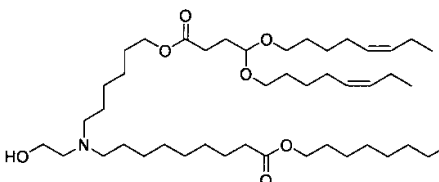
7-178



7-180



7-182



7-184

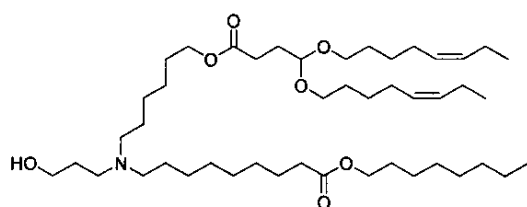
10

20

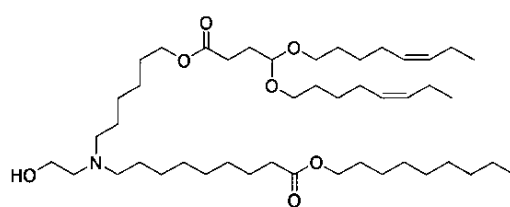
30

40

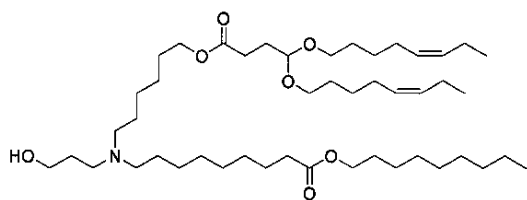
50



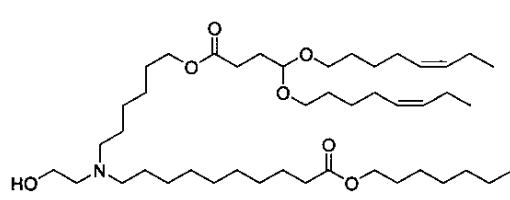
7-185



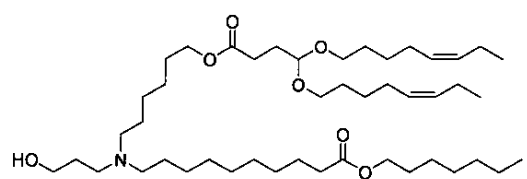
7-186



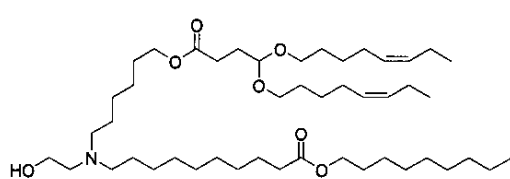
7-187



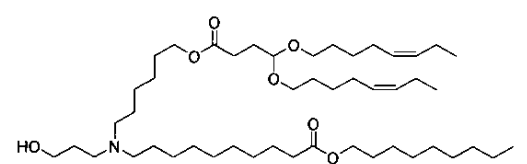
7-188



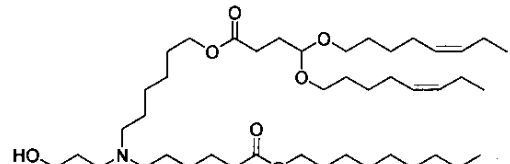
7-189



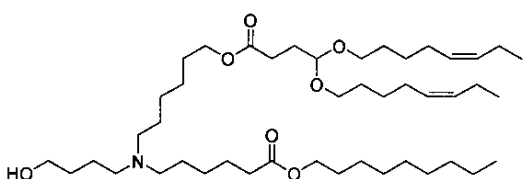
7-190



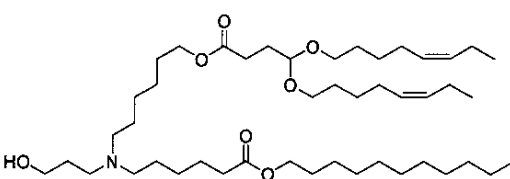
7-191



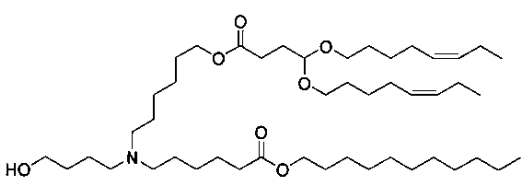
7-192



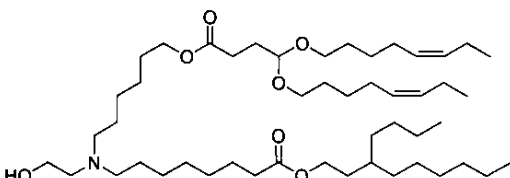
7-193



7-194



7-195



7-196

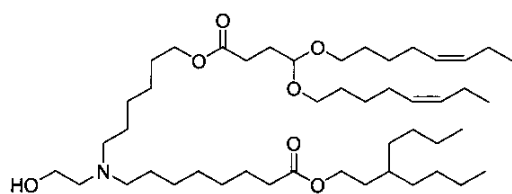
10

20

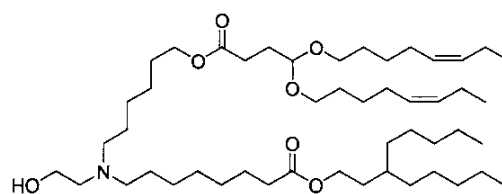
30

40

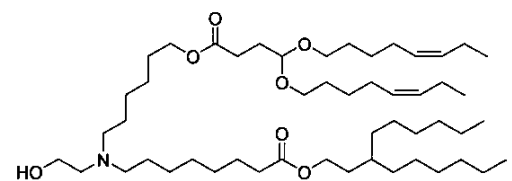
50



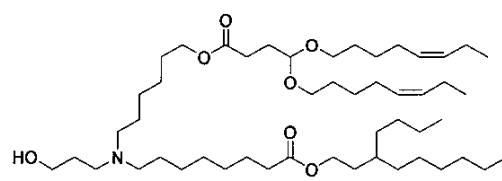
7-197



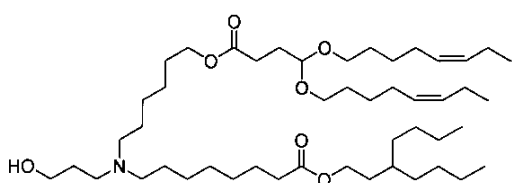
7-198



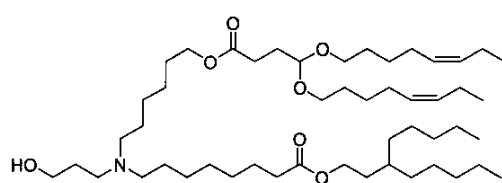
7-199



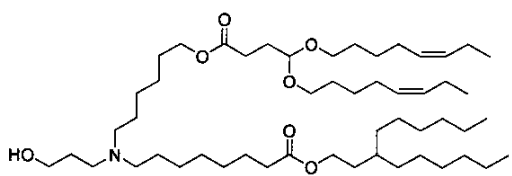
7-200



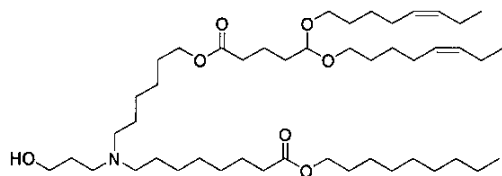
7-201



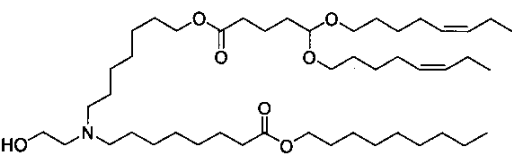
7-202



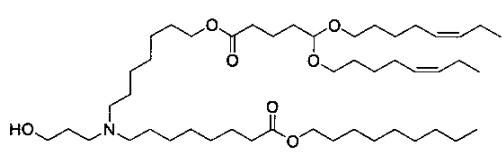
7-203



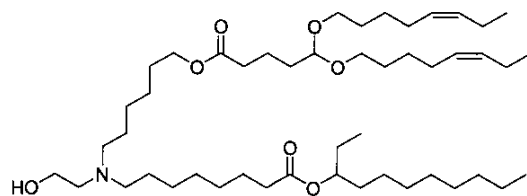
7-204



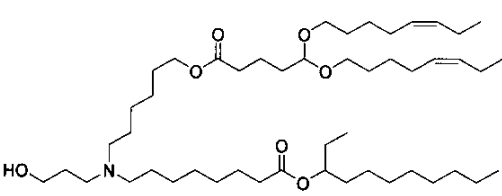
7-205



7-206



7-207



7-208

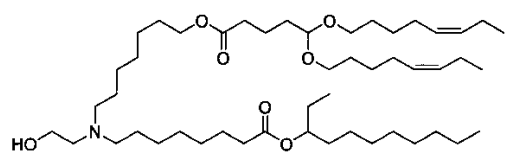
10

20

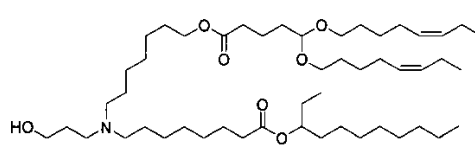
30

40

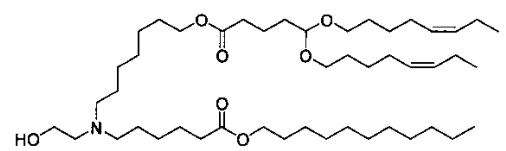
50



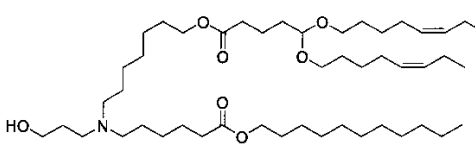
7-209



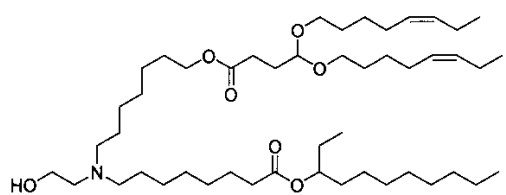
7-210



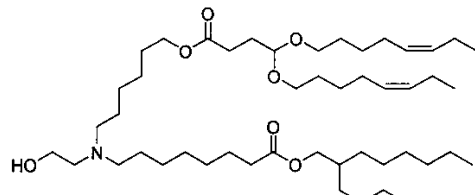
7-211



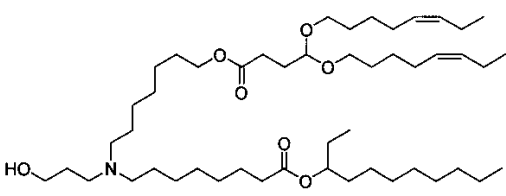
7-212



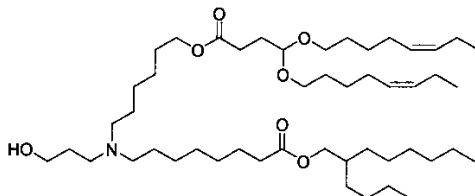
7-213



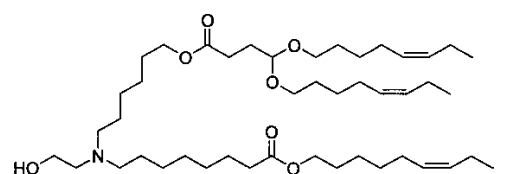
7-214



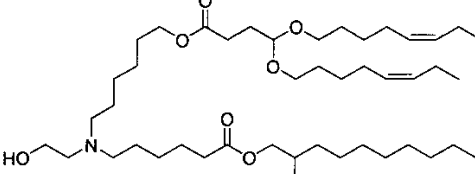
7-215



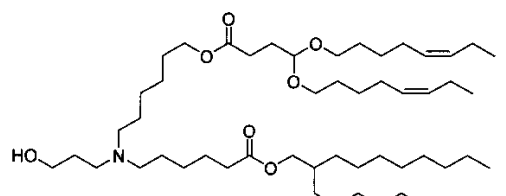
7-216



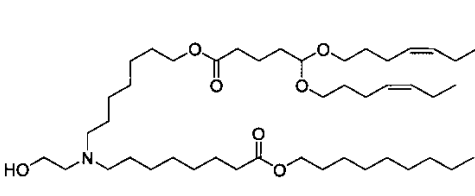
7-217



7-218



7-219



7-220

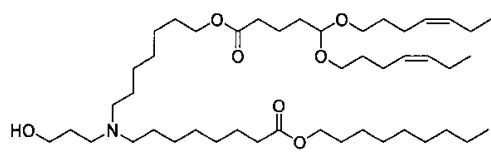
10

20

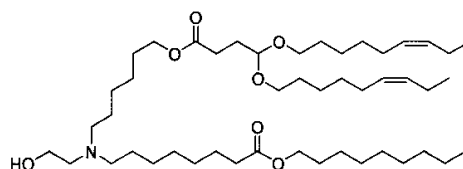
30

40

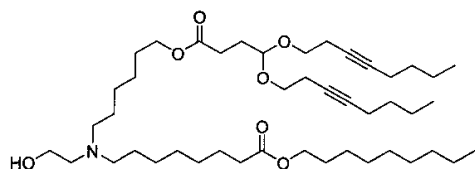
50



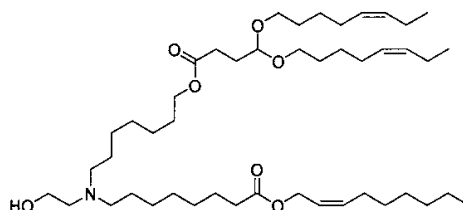
7-221



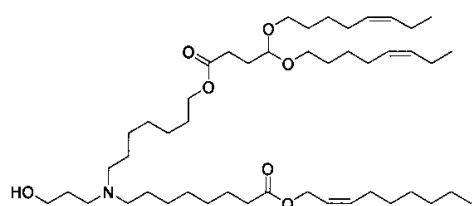
7-222



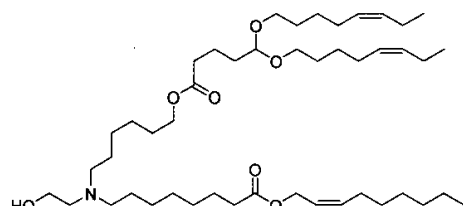
7-223



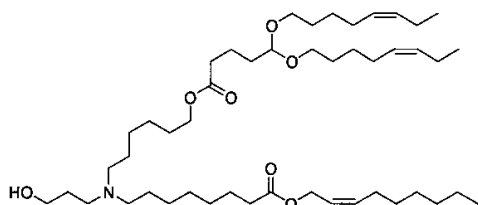
7-224



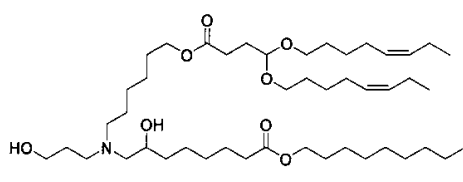
7-225



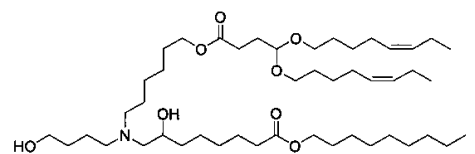
7-226



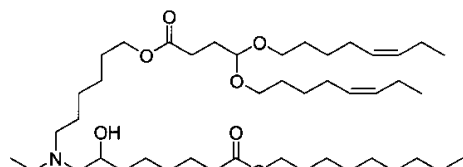
7-227



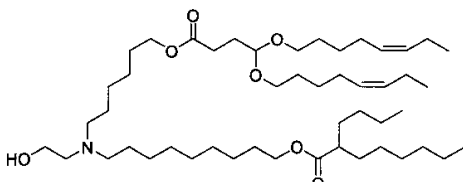
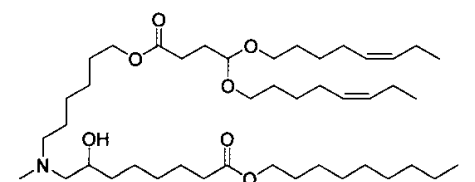
7-228



7-229



7-230



10

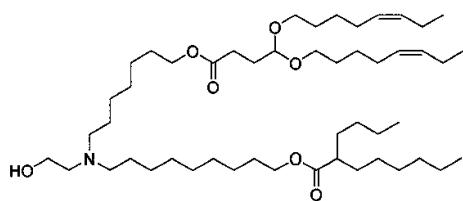
20

30

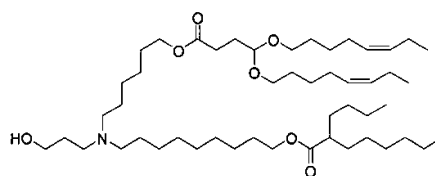
40

50

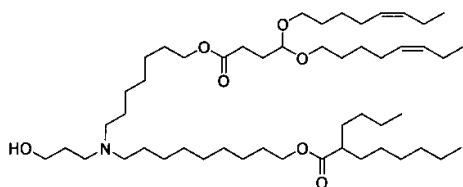
7-231



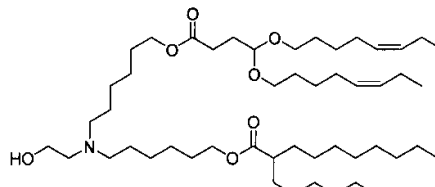
7-232



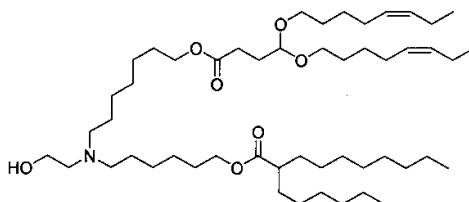
7-233



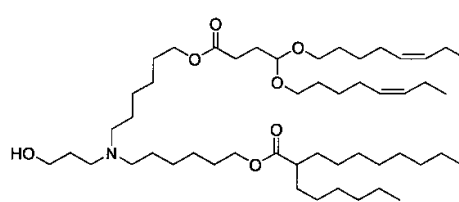
7-234



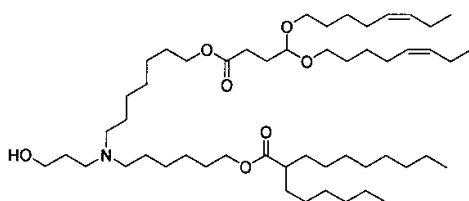
7-235



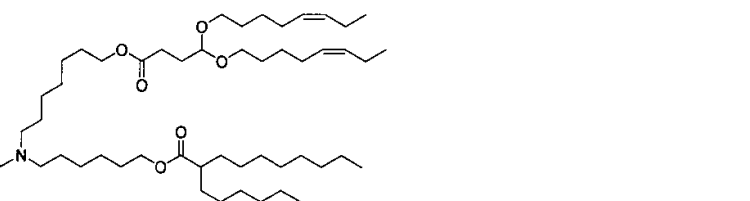
7-236



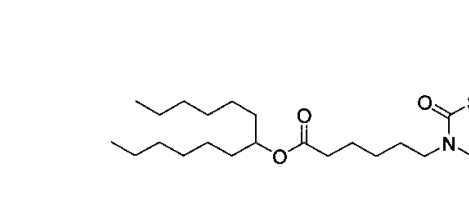
7-237



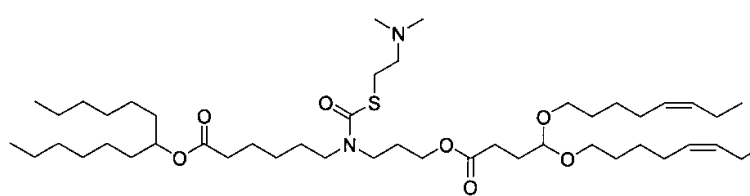
7-238



7-239



7-240



10

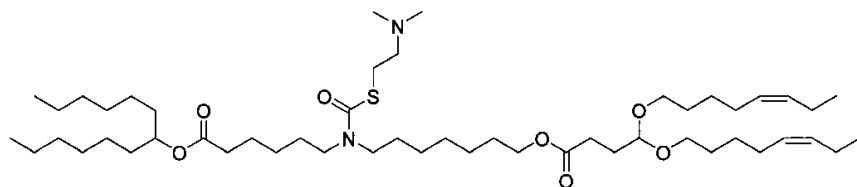
20

30

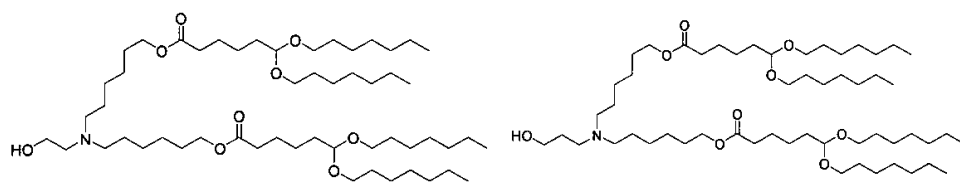
40

50

7-241

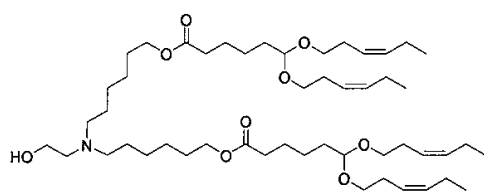


7-242

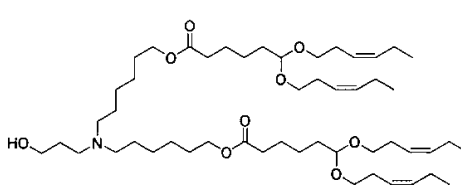


10

8-67

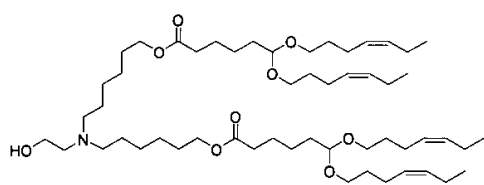


8-68

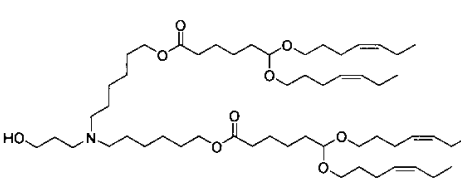


20

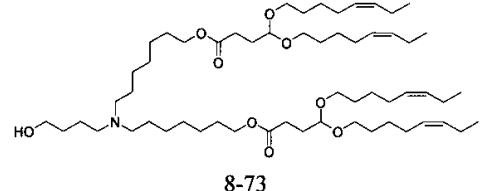
8-69



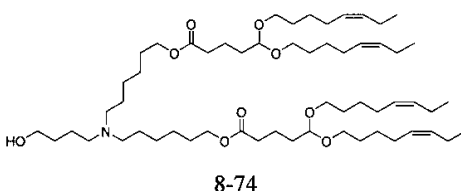
8-70



8-71

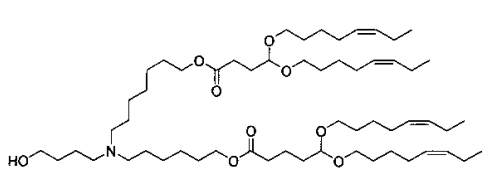


8-72

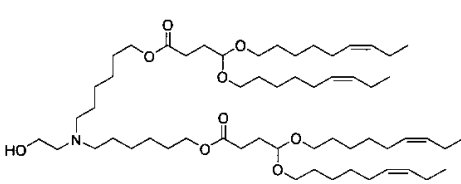


30

8-73



8-74



8-75

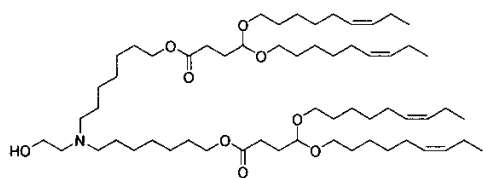


8-76

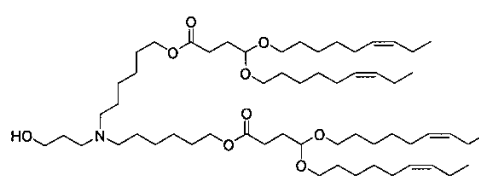


40

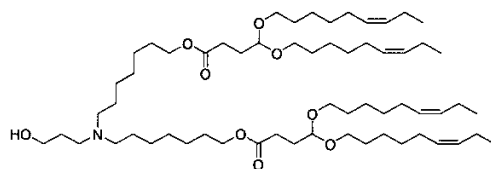
50



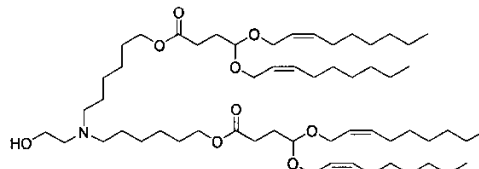
8-77



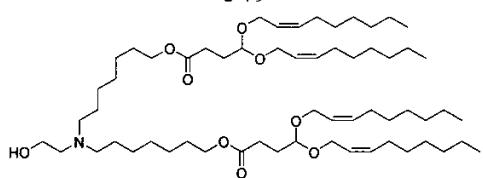
8-78



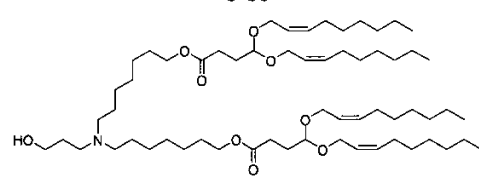
8-79



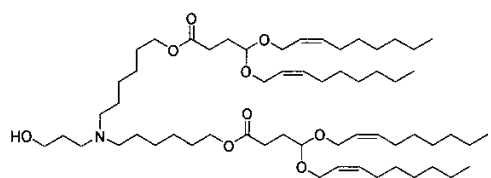
8-80



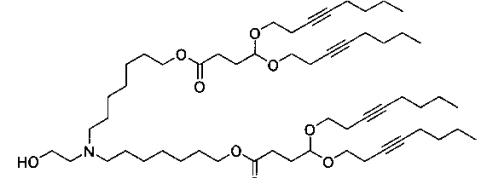
8-81



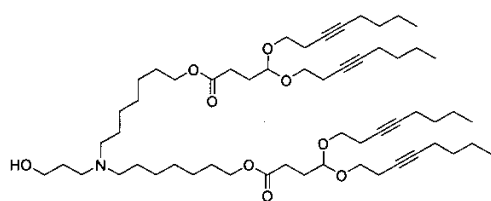
8-82



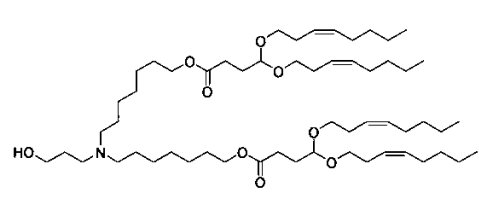
8-83



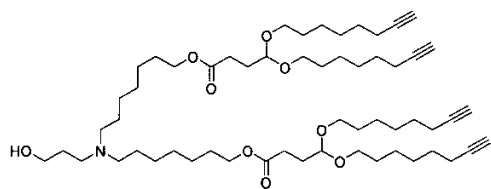
8-84



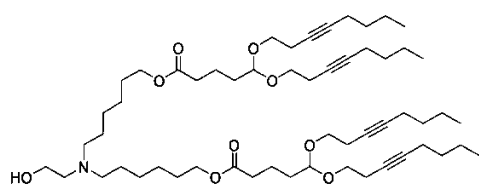
8-85



8-86



8-87



8-88

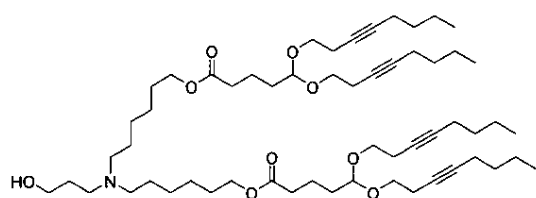
10

20

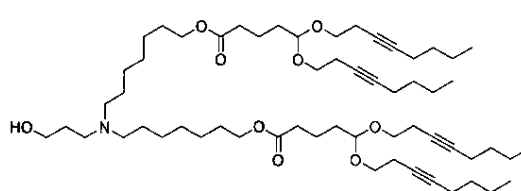
30

40

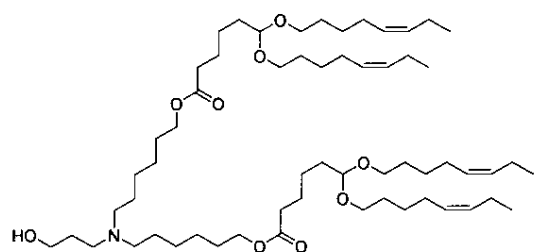
50



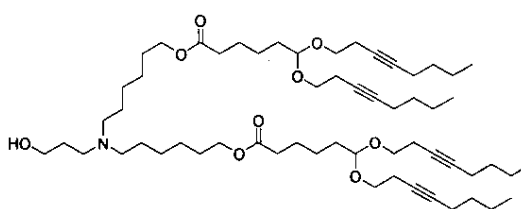
8-89



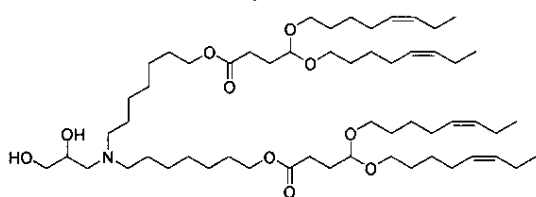
8-90



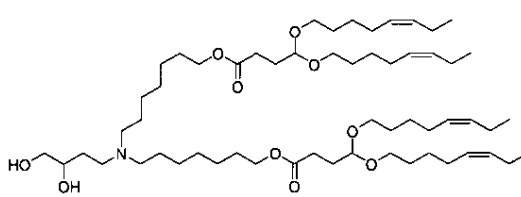
8-91



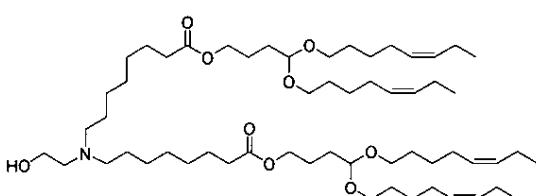
8-92



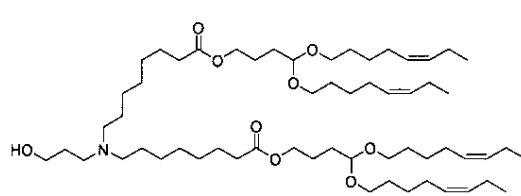
8-93



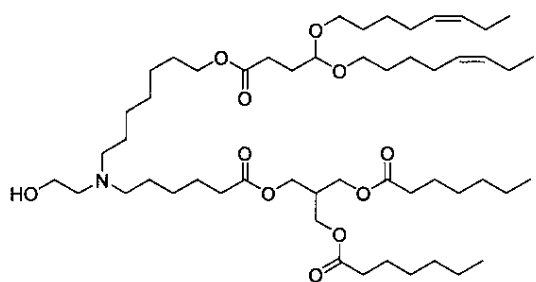
8-94



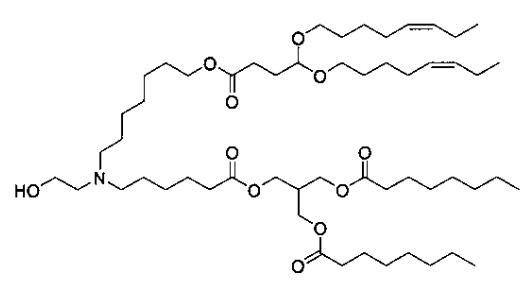
8-95



8-96



7-243



7-244

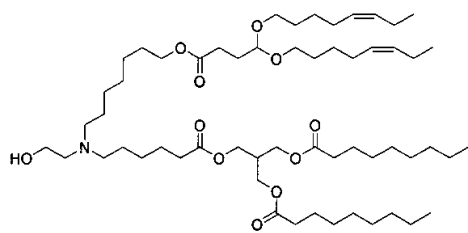
10

20

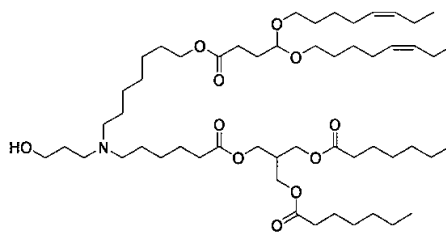
30

40

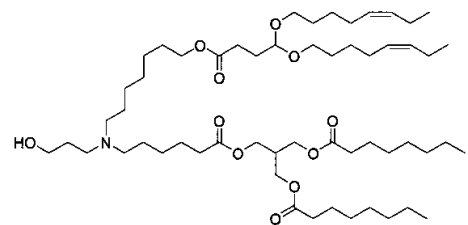
50



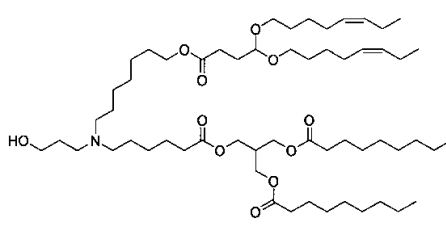
7-245



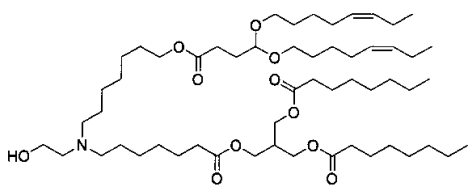
7-246



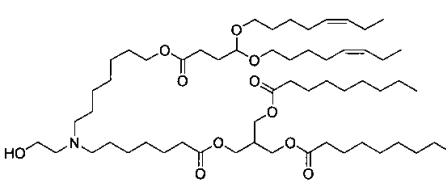
7-247



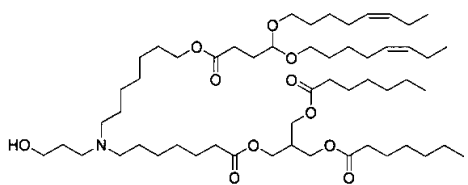
7-248



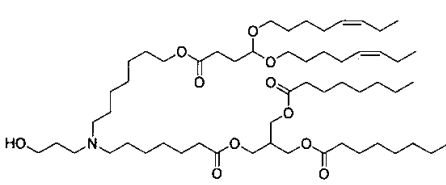
7-249



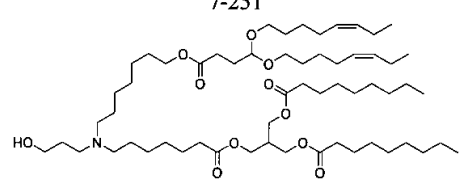
7-250



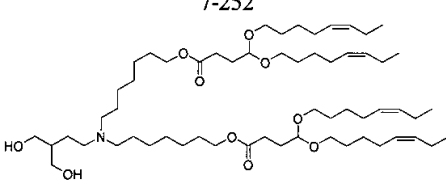
7-251



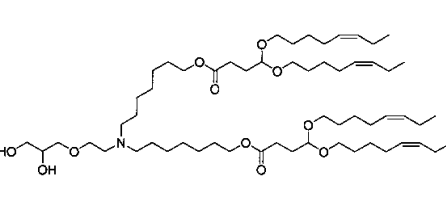
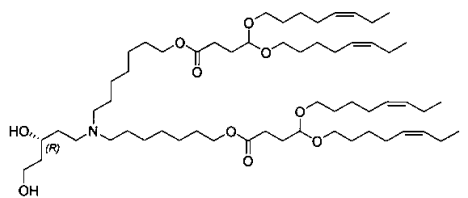
7-252



7-253



8-97



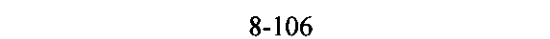
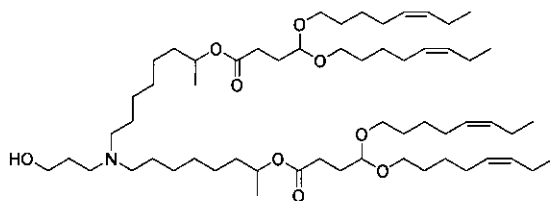
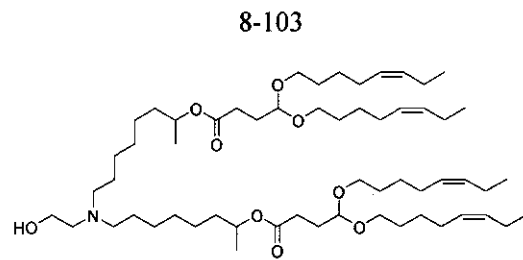
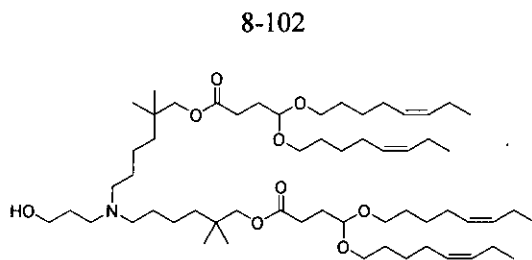
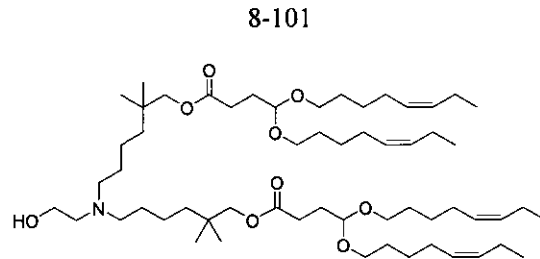
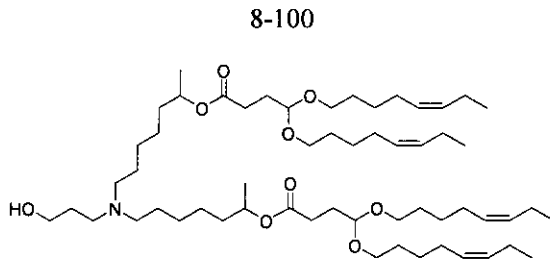
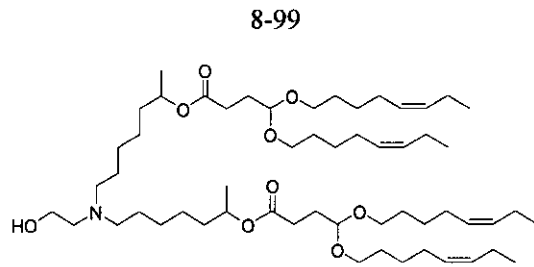
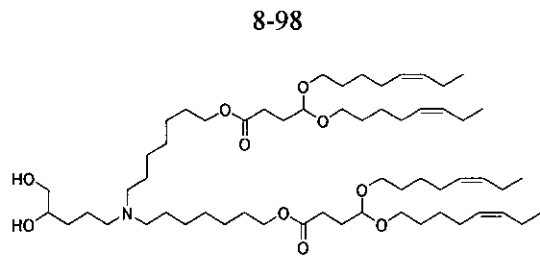
10

20

30

40

50



又はその薬学的に許容される塩。

【0331】

式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、I⁴⁰I-a-i、III-a、及び III-a-i のうちのいずれかの前述の定義によって別段の定め又は禁止がない限り、上に定義され、本明細書のクラス及びサブクラスに記載の変数 L、L¹、L²、L³、L^{3a}、X、X²、R''、R、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、n、及び p の実施形態は、単独及び組み合わせの両方で、式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、III-a、及び III-a-i のうちのいずれかの化合物に適用されることが理解されるであろう。

【0332】

一部の実施形態では、提供される化合物は、塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態）で提供され、及び／又は利用される。本明細書で提供される化合物への言及は、別段の指示がない限り、その塩への言及を含むことが理解される。

【0333】

本開示全体を通じて、別段の指示がない限り、式 A' の化合物への言及は、式 A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、III 10 -a、及び III-a-i、並びにそのような式の化合物種も含むことが意図されること
が理解されるであろう。

【0334】

式 I、I-a、I-b、I-c、I-d、及び II のうちのいずれかの一部の実施形態では、「それらの塩」は、それらの薬学的に許容される塩である。

【0335】

一部の実施形態では、本開示は、提供される化合物が、例えば、参照化合物又は他の既知の化合物と比較して、ある特定の望ましい特徴を示すという認識を包含する。例えば、一部の実施形態では、提供される化合物は、本明細書に記載の 1 つ以上の実験において、様々な細胞型へのより強力な送達を示し、かつ／又はそれらを、他の既知の化合物よりも、治療剤若しくは予防剤などのカーゴの送達により好適にする 1 つ以上の他の特徴を有する。任意の特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも 1 つのエステル結合アセタール特徴を含むことを特徴とする提供される化合物が、同じエステル結合アセタール特徴を欠く対応する化合物よりもある特定のより望ましい特徴（例えば、本明細書に記載の 1 つ以上の実験における様々な細胞型へのより強力な送達）を示すという認識を包含する。

【0336】

B. 提供される化合物の調製

提供される化合物は、一般に、後続くスキーム及び実施例に記載のプロセスによって作製することができる。

【0337】

一部の実施形態では、提供される化合物（例えば、式 I'' の化合物）は、以下のスキームに従って調製される。

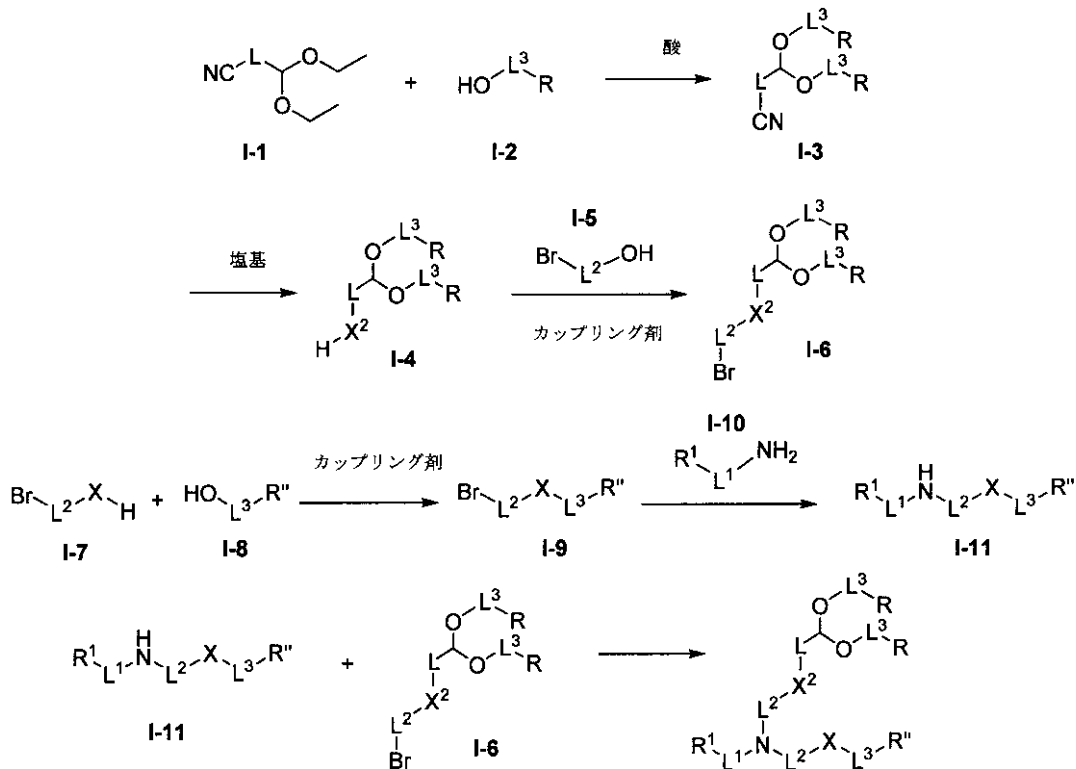
20

30

40

50

【化 1 2 7】



10

20

30

40

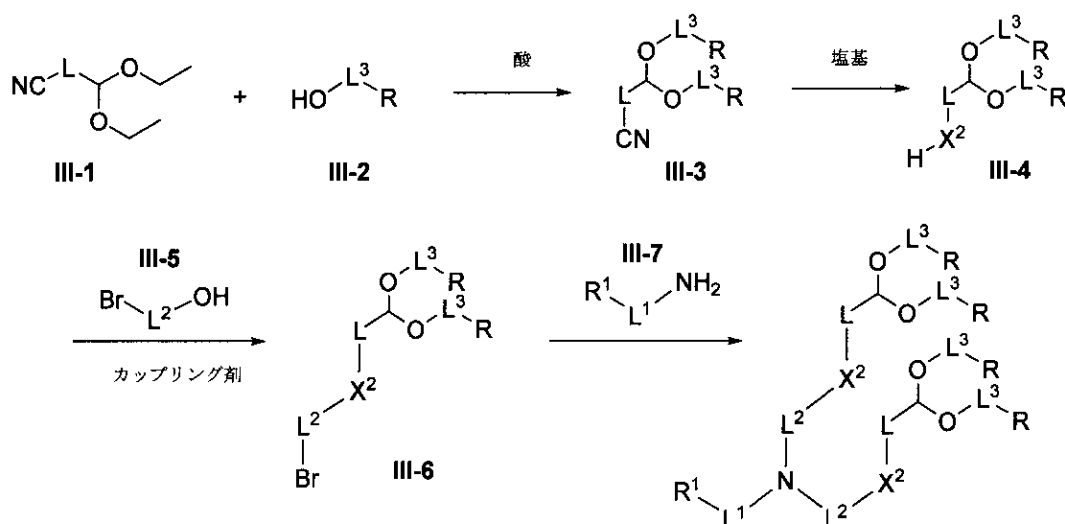
50

式中、L、L¹、L²、L³、X、X²、R、R''、及びR¹の各々が、式I''について上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。したがって、一部の実施形態では、中間体I-3は、酸試薬（例えば、PPTS）の存在下で式I-1及びI-2の化合物を接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体I-4は、中間体I-3を塩基試薬（例えば、KOH）と接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体I-6は、カップリング試薬（例えば、EDC）の存在下で中間体I-4とI-5の化合物を接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体I-9は、カップリング試薬（例えば、EDC）の存在下で式I-7及びI-8の化合物を接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体I-11は、好適な条件下で中間体I-9を式I-10の化合物と接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、式I''の化合物は、好適な条件下で中間体I-11とI-6を接触させることを含むプロセスによって調製される。

【0338】

一部の実施形態では、提供される化合物（例えば、式III'及びIIIのうちのいずれかの化合物）は、以下のスキームに従って調製される。

【化 1 2 8】



10

式中、L、L¹、L²、L³、X²、R、及びR¹の各々が、式III'及びIIIのうちのいずれかについて上に定義され、単独及び組み合わせの両方で、本明細書のクラス及びサブクラスに記載されているとおりである。したがって、一部の実施形態では、中間体III-3は、酸試薬（例えば、PPTS）の存在下で式III-1及びIII-2の化合物を接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体III-4は、中間体III-3を塩基試薬（例えば、KOH）と接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、中間体III-6は、カップリング試薬（例えば、EDC）の存在下で式III-4及びIII-5の化合物を接触させることを含むプロセスによって調製される。一部の実施形態では、式III'及びIIIのうちのいずれかの化合物は、好適な条件下で中間体III-6と化合物III-7を接触させることを含むプロセスによって調製される。

20

【0339】

30

C. イオン化可能な脂質

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の1つ以上のイオン化可能な脂質を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。

【0340】

とりわけ、異なる比のイオン化可能な脂質が、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の所望のトロピズム、安定化、及び薬物送達有効性などの1つ以上の機能的活性に影響を及ぼすことが驚くべきことに見出された。例えば、本開示は、当該技術分野において記載される量とは異なるイオン化可能な脂質の量（それらの両方の内容全体が参照により本明細書に援用される、例えば、米国特許第8,058,069 B2号を参照するか、又は例えば、米国特許第9,364,435号を参照されたい）が、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の1つ以上の機能的活性に重要である、及び／又は影響を及ぼすという驚くべき発見を示す。例えば、一部の実施形態では、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約50molパーセント以下であるイオン化可能な脂質を有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、本明細書に記載の所望のトロピズム、安定化、及び薬物送達有効性などの脂質ナノ粒子の機能的活性に有用及び／又は重要であることが見出された。

40

【0341】

一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、頭部基上にアミン含有基を含み得る。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、本明細書に記載の化合物（例えば、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-5a、

I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、II-a-ii、及びII-a-iiiのうちのいずれかの化合物)であるか、又はそれらを含む。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、脂質ナノ粒子(LNP)調製物中に約30モルパーセント～約70モルパーセント存在する。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約33モルパーセント～約60モルパーセント存在する。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約34モルパーセント～約55モルパーセント存在する。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約33モルパーセント～約51モルパーセント存在する。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約34.7モルパーセントで存在する。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、約50モルパーセントで存在する。

10

【0342】

とりわけ、一部の実施形態では、脂質ナノ粒子組成物は、イオン化可能な脂質を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、イオン化可能な脂質と、リン脂質と、コンジュゲートリンカー脂質と、コレステロールとを含む。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、本明細書に記載の化合物(例えば、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、II-a-ii、及びII-a-iiiのうちのいずれかの化合物)による構造であるか、又はそれらを含む。一部の実施形態では、イオン化可能な脂質は、脂質ナノ粒子の構成成分の総モルに基づいて、LNP調製物中に約30モルパーセント～約70モルパーセント存在する。

I20

【0343】

D. ステロール

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の1つ以上のステロールを含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。

30

【0344】

一部の実施形態では、ステロールは、コレステロール、又はそのバリエーション若しくは誘導体である。一部の実施形態では、コレステロールは、修飾されている。一部の実施形態では、コレステロールは、酸化コレステロールである。一部の実施形態では、コレステロールは、エステル化コレステロールである。未修飾コレステロールは、酵素によって作用して、酸化された側鎖又は環であるバリエーションを形成し得る。一部の実施形態では、コレステロールは、ベータ-環構造又は炭化水素尾部構造上で酸化され得る。一部の実施形態では、ステロールは、フィトステロールである。本開示の脂質ナノ粒子での使用が考慮される例示的なステロールとしては、限定されないが、25-ヒドロキシコレステロール(25-OH)、20 α -ヒドロキシコレステロール(20 α -OH)、27-ヒドロキシコレステロール、6-ケト-5 α -ヒドロキシコレステロール、7-ケトコレステロール、7 β -ヒドロキシコレステロール、7 α -ヒドロキシコレステロール、7 β -25-ジヒドロキシコレステロール、ベータ-シトステロール、スティグマステロール、ブラシカステロール、カンペステロール、又はそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、側鎖酸化コレステロールは、他のコレステロールバリエーションと比較して、カーゴ送達を増強し得る。一部の実施形態では、コレステロールは、未修飾コレステロールである。

40

【0345】

一部の実施形態では、LNP組成物は、約20モルパーセント～約50モルパーセ

50

ントのステロールを含む。一部の実施形態では、LNP組成物は、約38molパーセントのステロールを含む。一部の実施形態では、LNP組成物は、約38.5molパーセントのステロールを含む。一部の実施形態では、LNP組成物は、約33.8molパーセントのコレステロールを含む。

【0346】

E. コンジュゲートーリンカー脂質

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の1つ以上のコンジュゲートーリンカー脂質を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。

【0347】

一部の実施形態では、コンジュゲートーリンカー脂質は、ポリエチレングリコール（PEG）脂質又はPEG修飾脂質であるか、又はそれを含む。一部の実施形態では、PEG又はPEG修飾脂質は、PEG化脂質又はPEG脂質と代替的に称され得る。インビトロでの脂質ナノ粒子コロイド安定性及びインビボでの循環時間を増強するために、PEG化脂質を含めることが使用され得る。一部の実施形態では、PEG部分が、血液循環中に徐々に放出されるという点で、PEG化は可逆的である。例示的なPEG脂質としては、限定されないが、C6-C20の長さを有する飽和又は不飽和アルキル鎖にコンジュゲートされたPEGが挙げられる。PEG修飾ホスファチジルエタノールアミン、PEG修飾ホスファチジン酸、PEG修飾セラミド（PEG-CER）、PEG修飾ジアルキルアミン、PEG修飾ジアシルグリセロール（PEG-DAG）、PEG修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物。例えば、一部の実施形態では、PEG脂質は、PEG-c-
DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPE、PEG-DSG、又はPEG-DSPE脂質であり得る。

【0348】

一部の実施形態では、コンジュゲートーリンカー脂質は、ポリエチレングリコール脂質を含む。一部の実施形態では、コンジュゲートーリンカー脂質は、ジミスチルグリセロール（DMG）、1,2-ジパルミトイル-rac-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール（DPG-PEG）、又は1,2-ジステアロイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン（DSG-PEG）を含む。一部の実施形態では、コンジュゲートーリンカー脂質は、約500Da～約5000Daの平均分子量を有する。一部の実施形態では、コンジュゲートーリンカー脂質は、約2000Daの平均分子量を有する。一部の実施形態では、LNP組成物は、約0molパーセント～約5molパーセントのコンジュゲートーリンカー脂質を含む。一部の実施形態では、LNP組成物は、約1.5molパーセントのコンジュゲートーリンカー脂質を含む。一部の実施形態では、LNP組成物は、約3molパーセントのコンジュゲートーリンカー脂質を含む。

【0349】

F. リン脂質

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の1つ以上のリン脂質を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。一部の実施形態では、本開示は、1つ以上の（ポリ）不飽和脂質を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。

【0350】

一部の実施形態では、1つ以上のリン脂質は、1つ以上の脂質二重層へと組み立てられ得る。一部の実施形態では、1つ以上のリン脂質は、リン脂質部分を含み得る。一部の実施形態では、1つ以上のリン脂質は、1つ以上の脂肪酸部分を含み得る。一部の実施形態では、1つ以上のリン脂質は、リン脂質部分と、1つ以上の脂肪酸部分とを含み得る。一部の実施形態では、リン脂質部分としては、限定されないが、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、2-リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンが挙げられる。一部の実施形態では、脂肪酸部分としては、限定されないが、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸

、リノール酸、アルファリノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸が挙げられる。また、分岐、酸化、環化、及びアルキンを含む修飾及び置換を有する天然種を含む非天然種も企図される。例えば、リン脂質は、1つ以上のアルキン（例えば、1つ以上の二重結合が三重結合で置き換えられたアルケニル基）で官能化又は架橋され得る。適切な反応条件下では、アルキン基は、アジドへの曝露時に銅触媒環化付加を受け得る。そのような反応は、ナノ粒子組成物の脂質二重層を官能化して、膜透過若しくは細胞認識を容易にすること、又はナノ粒子組成物を、標的化又は撮像部分（例えば、染料）などの有用な構成成分にコンジュゲートすることに有用であり得る。

【0351】

例示的なリン脂質としては、限定されないが、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DLP C)、1, 2-ジミリスティル-s n-グリセロホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DOPC)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、1, 2-ジウンデカノイル-s n-グリセロホスホコリン (DUPC)、1-パルミトイル-2-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (POPC)、1, 2-ジオ-オクタデセニル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (18:0 ジエテルPC)、1-オレオイル-2-コレステリルヘミスクシノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (OChem s PC)、1-ヘキサデシル s n-グリセロ-3-ホスホコリン (C16 Lyso PC)、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジフィタノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (ME 16.0 PE)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジリノレノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジアラキドノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジドコサヘキサエノイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホ-r a c- (1-グリセロール) ナトリウム塩 (DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン (POPE)、ジステアロイル-ホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE)、ジミリスティルホスホエタノールアミン (DMPE)、1-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジルエタノールアミン (SOPE)、1-ステアロイル-2-オレオイルホスファチジルコリン (SOPC)、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE)、又はそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、リン脂質は、DSPCである。一部の実施形態では、リン脂質は、DMPCである。

【0352】

一部の実施形態では、リン脂質は、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N- (スクシニル) (スクシニルPE)、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DSPE)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N- (スクシニル) (スクシニル-DPPE)、1, 2-ジオレオイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、1, 2-ジミリスティル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DMPC)、1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスホコリン (DPPC)、又はそ

10

20

30

40

50

これらの組み合わせを含む。

【0353】

G. 直径

とりわけ、本開示は、約30～約220nmの平均流体力学的直径を有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、約30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、195nm、200nm、205nm、210nm、215nm、220nm、又は前述の値のうちのいずれか2つによって定義される終点を有する任意の範囲である、平均流体力学的直径を有する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、50nm～200nmの平均流体力学的直径を有する。

10

【0354】

一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約30～約220nmの平均流体力学的直径を有する。一部の実施形態では、本明細書に脂質ナノ粒子は、約30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、95nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、195nm、200nm、205nm、210nm、215nm、220nm、又は前述の値のうちのいずれか2つによって定義される終点を有する任意の範囲である、平均流体力学的直径を有する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、50nm～200nmの平均流体力学的直径を有する。

20

【0355】

H. 多分散性

とりわけ、本開示は、約0.01～約0.3の多分散性指数(PDI)を有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、又は前述の値のうちのいずれか2つによって定義される終点を有する、任意の範囲であるPDIを有する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、約0.05～約0.2、約0.06～約0.1、又は約0.07～約0.09のPDIを有する。

30

【0356】

一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約0.01～約0.3のPDIを有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、又は前述の値のうちのいずれか2つによって定義される終点を有する任意の範囲である、PDIを有する。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約0.05～約0.2、約0.06～約0.1、又は約0.07～約0.09のPDIを有する。

40

【0357】

I. カプセル化効率

とりわけ、本開示は、提供される組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のカプセル化効率が、約80%～約100%である、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナ

50

ノ粒子、及び／又はナノ材料のカプセル化効率は、約 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、95.5 %、96 %、96.5 %、97 %、97.5 %、98 %、98.5 %、99 %、99.5 %、100 %、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のカプセル化効率は、約 90 %～約 100 %、約 95 %～約 100 %、約 95 %～約 98 %、又は約 95.5 %～約 97.5 % である。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のカプセル化効率は、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % である。

【0358】

一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子のカプセル化効率は、約 80 %～約 100 % である。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子のカプセル化効率は、約 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、95.5 %、96 %、96.5 %、97 %、97.5 %、98 %、98.5 %、99 %、99.5 %、100 %、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子のカプセル化効率は、約 90 %～約 100 %、約 95 %～約 100 %、約 95 %～約 98 %、又は約 95.5 %～約 97.5 % である。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子のカプセル化効率は、少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、又は 99 % である。

【0359】

J. pKa

とりわけ、本開示は、約 5～約 9 の pKa を有する組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料について記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、約 5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である、pKa を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、約 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である、pKa を有する。

【0360】

一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約 5～約 9 の pKa を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約 5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である、pKa を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、約 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、又は前述の値のうちのいずれか 2 つによって定義される終点を有する任意の範囲である、pKa を有する。

【0361】

II. 例示的な LNP 調製物

本発明は、脂質ナノ粒子を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、約 30 モルパーセント～約 70 モルパーセントのイオン化可能な脂質と、約 5 モルパーセント～約 25 モルパーセントのリン脂質と、約 25 モルパーセント～約 45 モルパーセントのコレステロールと、約 0 モルパーセント～約 5 モルパーセントのコンジュゲートリンカー脂質とを含む。

【0362】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、約 45 モルパーセントのイオン化可能な脂質と、約 9 モルパーセントのリン脂質と、約 44 モルパーセントのコレステロールと、約 2 モルパーセントのコンジュゲートーリンカー脂質とを含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、約 50 モルパーセントのイオン化可能な脂質と、約 9 モルパーセントのリン脂質、約 38 モルパーセントのコレステロールと、約 3 モルパーセントのコンジュゲートーリンカー脂質とを含む。

【0363】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、約 40 モルパーセント～約 60 モルパーセントの式 A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、III-a、及び III-a-i のうちのいずれか 1 つのイオン化可能な脂質と、約 5 モルパーセント～約 15 モルパーセントの 1-2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンと、約 1 モルパーセント～約 5 モルパーセントの C14PEG2000 と、約 30 モルパーセント～約 47 モルパーセントのコレステロールとを、これら 4 つの成分の総モルに基づいて含む。

【0364】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子 (LNP) 調製物は、約 2 : 1 ～及び 50 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : mRNA を含む。一部の実施形態では、LNP 調製物は、約 2 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、約 15 : 1、約 16 : 1、約 17 : 1、約 18 : 1、約 19 : 1、約 20 : 1、約 21 : 1、約 22 : 1、約 23 : 1、約 24 : 1、約 25 : 1、約 26 : 1、約 27 : 1、約 28 : 1、約 29 : 1、約 30 : 1、約 31 : 1、約 32 : 1、約 33 : 1、約 34 : 1、約 35 : 1、約 36 : 1、約 37 : 1、約 38 : 1、約 39 : 1、約 40 : 1、約 41 : 1、約 42 : 1、約 43 : 1、約 44 : 1、約 45 : 1、約 46 : 1、約 47 : 1、約 48 : 1、約 49 : 1、約 50 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : mRNA を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子 (LNP) 調製物は、約 11.7 : 1 ～及び 19 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : mRNA を含む。

【0365】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子調製物は、約 2 : 1 ～及び 50 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : siRNA を含む。一部の実施形態では、LNP 調製物は、約 2 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、約 15 : 1、約 16 : 1、約 17 : 1、約 18 : 1、約 19 : 1、約 20 : 1、約 21 : 1、約 22 : 1、約 23 : 1、約 24 : 1、約 25 : 1、約 26 : 1、約 27 : 1、約 28 : 1、約 29 : 1、約 30 : 1、約 31 : 1、約 32 : 1、約 33 : 1、約 34 : 1、約 35 : 1、約 36 : 1、約 37 : 1、約 38 : 1、約 39 : 1、約 40 : 1、約 41 : 1、約 42 : 1、約 43 : 1、約 44 : 1、約 45 : 1、約 46 : 1、約 47 : 1、約 48 : 1、約 49 : 1、約 50 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : mRNA を含む。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子 (LNP) 調製物は、約 11.7 : 1 ～及び 19 : 1 の質量比の (イオン化可能な脂質、コレステロール、脂質-PEG、及びリン脂質) : mRNA を含む。

【0366】

III. 薬学的組成物

本発明は、薬学的組成物を含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。とりわけ、一部の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書に記載の脂質ナノ粒子

20

30

40

50

及び脂質ナノ粒子調製物を含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子及び脂質ナノ粒子調製物は、薬学的組成物として全体的又は部分的に製剤化される。

【0367】

一部の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書に記載の1つ以上のナノ粒子組成物を含み得る。例えば、薬学的組成物は、限定されないが、異なる種類の1つ以上の核酸を含む1つ以上の異なる治療薬及び／若しくは予防薬を含む1つ以上のナノ粒子組成物を含み得るか、又は異なる薬剤をコードし得る。一部の実施形態では、薬学的組成物は、限定されないが、薬学的に許容される担体を含む、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は補助成分を含む。

【0368】

薬学的組成物は、対象に投与され得る。一部の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書に記載のように投与される。一部のインビボアプローチでは、本明細書に開示のナノ粒子組成物は、本明細書に記載の治療有効量で対象に投与される。

【0369】

一部の実施形態では、当業者は、レシピエントの治療的背景、年齢、及び一般的な健康状態を考慮して、様々な患者の様々な状態の治療のために、本明細書に記載の薬学的組成物を使用して、適切な投与量レベル及び投与レジメンを考案することが可能であろう。例えば、一部の実施形態では、選択された投与量は、所望の治療効果、投与経路、及び所望の治療期間に依存する。一部の実施形態では、一般に、体重 $k\text{ g}$ 当たり約 0.001 mg ～約 5 mg の核酸の投与量レベルが、各投与量を哺乳類に投与される。より具体的には、一部の実施形態では、開示のナノ粒子内の核酸の優先用量は、約 $0.1\text{ mg} / k\text{ g}$ ～約 $1.0\text{ mg} / k\text{ g}$ である。開示のナノ粒子では、一般に、約 0.2 mg ～約 100 mg の4つの構成成分（イオン化可能な脂質、コレステロール、コンジュゲートーリンカーコンジュゲート、及びリン脂質）／体重の $k\text{ g}$ の投与量レベルが、哺乳類に投与される。より具体的には、一部の実施形態では、開示のナノ粒子の優先用量は、約 $0.5\text{ mg} / k\text{ g}$ ～約 $5\text{ mg} / k\text{ g}$ の4つの構成成分／体重の $k\text{ g}$ である。

【0370】

一部の実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、例えば、治療される部位に直接注射することによって、局所的に投与される。典型的には、注射は、全身投与によって達成され得るものよりも高い、組成物の局所的濃度の増加を引き起こす。一部の実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、本明細書に記載のマトリックスと組み合わせて、治療される部位からのポリペプチドの受動的拡散を低減することによって、ポリペプチド組成物の局所的濃度の増加を作り出すことを支援することができる。

【0371】

A. 非経口投与のための調製物

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子を含有するものを含む、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、水溶液中で非経口注射によって投与される。一部の実施形態では、調製物はまた、懸濁液又はエマルションの形態であり得る。一般に、有効量の脂質ナノ粒子を含む薬学的組成物が提供され、任意選択的に、薬学的に許容される希釈剤、防腐剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバント、及び／又は担体を含む。そのような組成物は、任意選択的に、希釈剤、滅菌水、様々な緩衝液含有量の緩衝生理食塩水（例えば、トリス-HCl、酢酸、リン酸）、pH、及びイオン強度；並びに洗剤及び可溶化剤（例えば、TWEEN 20（ポリソルベート-20）、TWEEN 80（ポリソルベート-80））、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム）、及び防腐剤（例えば、Thimersol、ベンジルアルコール）、及び増量物質（例えば、ラクトース、マンニトール）などの添加剤のための1つ以上を含む。非水性溶媒又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えば、オリーブ油及びトウモロコシ油、ゼラチン、並びに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。製剤は、凍結乾燥され、使用直前に再溶解／再懸濁され得る。製剤は、例え

10

20

30

40

50

ば、細菌保持フィルタに通す濾過によって、滅菌剤を組成物中に組み込むことによって、組成物を照射することによって、又は組成物を加熱することによって滅菌され得る。

【0372】

B．制御送達ポリマーマトリックス

一部の実施形態では、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料はまた、制御放出製剤中で投与され得る。一部の実施形態では、制御放出ポリマーデバイスは、ポリマーデバイス（ロッド、シリンダー、フィルム、ディスクなど）又は注射（微粒子など）の移植後に全身に長期放出するために作製され得る。一部の実施形態では、マトリックスは、マイクロスフェアなどの微粒子の形態であり得る。一部の実施形態では、薬剤は、固体ポリマーマトリックス又はマイクロカプセル内に分散される。一部の実施形態では、コアは、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のうちのいずれかのポリマーシェルとは異なる材料のものである。一部の実施形態では、ペプチドは、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のうちのいずれかの、本質的に液体又は固体であり得るコア中に分散又は懸濁される。本明細書で別段の具体的な定義がない限り、微粒子、マイクロスフェア、及びマイクロカプセルは、互換的に使用される。一部の実施形態では、ポリマーは、ナノメートルから4センチメートルの範囲の薄いスラブ若しくはフィルム、粉碎若しくは他の標準的な技法によって生成される粉末、又は更にはヒドロゲルなどのゲルとしてキャスト成形され得る。

10

【0373】

一部の実施形態では、非生分解性マトリックスは、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の送達に使用される。一部の実施形態では、生分解性マトリックスは、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の送達に使用される。一部の実施形態では、生分解性マトリックスが好ましい。一部の実施形態では、生分解性マトリックスは、天然又は合成ポリマーを含む。一部の実施形態では、分解プロファイル及び放出プロファイルのより良好な特徴評価に起因して、合成ポリマーが好ましい。一部の実施形態では、ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。一部の実施形態では、線形放出が最も有用であり得るが、他の実施形態では、パルス放出又は「バルク放出」が、より効果的な結果を提供し得る。一部の実施形態では、ポリマーは、（典型的には、最大約90重量%の水分を吸収する）ヒドロゲルの形態であり得、多価イオン又はポリマーと任意選択的に架橋させてもよい。

20

30

【0374】

マトリックスは、溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出、及び当業者に既知の他の方法によって形成され得る。生体受食性（Bioerodible）マイクロスフェアは、例えば、それらの開示全体が参照により本明細書に援用される、Mathiowitz and Langer, J. Controlled Release, 5:13-22 (1987)、Mathiowitz, et al., Reactive Polymers, 6:275-283 (1987)、及びMathiowitz, et al., J. Appl. Polymer Sci., 35:755-774 (1988)によって記載の薬物送達のためのマイクロスフェアを作製するために開発された方法のうちのいずれかを使用して調製され得る。

40

【0375】

一部の実施形態では、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を、局所放出用に製剤化して、移植又は注射の領域を治療することができ、典型的には、体全体の治療又は全身送達のための投与量よりもはるかに少ない投与量を送達するであろう。これらは、皮下、筋肉、脂肪へと埋め込まれるか若しくは注射してもよい、又は飲み込まれてもよい。

【0376】

C．カーゴ

とりわけ、本発明は、本明細書に記載のカーゴを含む組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又

50

はナノ材料は、対象への送達のための治療剤又は予防剤を含む。一部の実施形態では、治療剤又は予防剤は、脂質ナノ粒子によってカプセル化される。一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、1つ以上の核酸を充填される。

【0377】

D. 治療剤及び／又は予防剤

LNP組成物を介して送達されるカーゴは、生物学的に活性な薬剤であり得る。一部の実施形態では、カーゴは、mRNA、ガイドRNA (gRNA)、核酸、RNAガイドDNA結合剤、発現ベクター、テンプレート核酸、抗体（例えば、モノクローナル、キメラ、ヒト化、ナノボディ、及びそれらの断片など）、コレステロール、ホルモン、ペプチド、タンパク質、化学療法剤及び他の種類の抗新生物剤、低分子量薬、ビタミン、補因子、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、酵素核酸、アンチセンス核酸、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、アンチセンスDNA又はRNA組成物、キメラDNA:RNA組成物、アロザイム、アプタマー、リボザイム、それらのデコイ及び類似体、プラスミド及び他の種類のベクター、並びに小核酸分子、RNAi剤、短い干渉核酸 (siRNA) 短い干渉RNA (siRNA)、二重鎖RNA (dsRNA)、マイクロRNA (miRNA)、短いヘアピンRNA (shRNA)、並びに（レプリカーゼ酵素活性をコードし、インビボでのそれ自体の複製又は増幅を誘導することが可能な）「自己複製RNA」分子、ペプチド核酸 (PNA)、ロック核酸リボヌクレオチド (LNA)、モルホリノヌクレオチド、トレオース核酸 (TNA)、グリコール核酸 (GNA)、sisRNA (低分子内部セグメント化干渉RNA)、並びにiRNA (非対称干渉RNA) などの1つ以上の生物学的に活性な薬剤であるか、又はそれらを含む。生物学的に活性な薬剤の上のリストは、例示にすぎず、限定することを意図するものではない。そのような化合物は、精製又は部分精製され得、天然に存在するか又は合成され得、化学的に修飾され得る。

【0378】

LNP組成物を介して送達されるカーゴは、目的のタンパク質をコードするmRNA分子などのRNAであり得る。例えば、一部の実施形態では、緑色蛍光タンパク質 (GFP)、RNAガイドDNA結合剤、又はCasヌクレアーゼなどのタンパク質を発現するためのmRNAが本明細書に記載される。Cas9又はCpfIタンパク質などのクラス2Casヌクレアーゼの細胞内での発現を可能にするCasヌクレアーゼmRNA、例えば、クラス2CasヌクレアーゼmRNAを含むLNP組成物が提供される。更に、カーゴは、1つ以上のガイドRNA又はガイドRNAをコードする核酸を含有し得る。例えば、修復又は組換えのためのテンプレート核酸もまた、組成物に含まれ得るか、又はテンプレート核酸は、本明細書に記載の方法で使用され得る。一部の実施形態では、カーゴは、任意選択的に、Streptococcus pyogenes Cas9をコードするmRNAと、S. pyogenes gRNAとを含む。一部の実施形態では、カーゴは、任意選択的に、Neisseria meningitidis Cas9をコードするmRNAと、nme gRNAとを含む。

【0379】

「mRNA」は、ポリヌクレオチドを指し、ポリペプチドに翻訳することができる（すなわち、リボソーム及びアミノアシル化tRNAによって翻訳するための基質として機能することができる）オープンリーディングフレームを含む。mRNAは、リボース残基又はその類似体、例えば、2'-メトキシリボース残基を含む、リン酸-糖骨格を含み得る。一部の実施形態では、mRNAリン酸糖骨格の糖は、リボース残基、2'-メトキシリボース残基、又はそれらの組み合わせから本質的になる。一般に、mRNAは、実質的な量のチミジン残基（例えば、0個の残基又は30、20、10、5、4、3、若しくは2個未満のチミジン残基；又は10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.2%、若しくは0.1%未満のチミジン含有量）を含有しない。mRNAは、そのウリジン位置のいくつか又は全てに修飾ウリジンを含有することができる。

【0380】

E. CRISPR/Cas カーゴ

一部の実施形態では、開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、CasヌクレアーゼなどのRNAガイドDNA結合剤をコードするmRNAを含む。特定の実施形態では、開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、Spyogenes Cas9などのクラス2 CasヌクレアーゼをコードするmRNAを含む。

【0381】

本明細書で使用される場合、「RNAガイドDNA結合剤」は、RNA及びDNA結合活性を有するポリペプチド若しくはポリペプチドの複合体、又はそのような複合体のDNA結合サブユニットを意味し、DNA結合活性は、配列特異的であり、RNAの配列に依存する。例示的なRNAガイドDNA結合剤には、Casクリパーゼ (cleavase) / ニッカーゼ及びその不活性化形態 (「dCas DNA結合剤」) が含まれる。「Casヌクレアーゼ」は、本明細書で使用される場合、Cas切断酵素、Casニッカーゼ、及びdCas DNA結合剤を包含する。Cas切断酵素/ニッカーゼ及びdCas DNA結合剤としては、III型CRISPRシステムのCsm又はCmr複合体、そのCasLO、CsmI、又はCmr2サブユニット、I型CRISPRシステムのカスケード複合体、そのCas3サブユニット、及びクラス2 Casヌクレアーゼが挙げられる。本明細書で使用される場合、「クラス2 Casヌクレアーゼ」は、RNAガイドDNA結合活性を有する単鎖ポリペプチドである。クラス2 Casヌクレアーゼとしては、RNAガイドDNA切断酵素又はニッカーゼ活性を更に有するクラス2 Cas切断酵素/ニッカーゼ (例えば、H840A、D10A、又はN863Aバリエーション)、及び切断酵素/ニッカーゼ活性が不活性化されているクラス2 dCas DNA結合剤が挙げられる。クラス2 Casヌクレアーゼとしては、例えば、Cas9、CpfI、C2c1、C2c2、C2c3、HF Cas9 (例えば、N497A、R661A、Q695A、Q926Aバリエーション)、HypaCas9 (例えば、N692A、M694A、Q695A、H698Aバリエーション)、eSPCas9 (1.0) (例えば、K810A、K1003A、R1060Aバリエーション)、及びeSPCas9 (1.1) (例えば、K848A、K1003A、R1060Aバリエーション) タンパク質及びそれらの修飾物が挙げられる。CpfI protein, Zetsche et al., Cell, 163:1-13 (2015) は、Cas9と相同であり、RuvC様ヌクレアーゼドメインを含有する。ZetscheのCpfI配列は、それらの全体が参照により本明細書に援用される。例えば、Zetscheの表S1及びS3を参照されたい。例えば、それらの内容全体が本明細書に援用される、Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11):722-36 (2015)、Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015) を参照されたい。

【0382】

本明細書で使用される場合、「リボ核タンパク質」(RNP) 又は「RNP複合体」は、RNAガイドDNA結合剤、例えば、Casヌクレアーゼ、例えば、Casクリパーゼ、Casニッカーゼ、又はdCas DNA結合剤 (例えば、Cas9) とともに含むガイドRNAを指す。一部の実施形態において、ガイドRNAは、Cas9などのRNAガイドDNA結合剤を標的配列へとガイドし、ガイドRNAは、標的配列とハイブリダイズし、薬剤が標的配列に結合し、その場合、この薬剤はクリパーゼ又はニッカーゼであり、結合の後に切断又はニックングを行うことができる。

【0383】

一部の実施形態では、LNP組成物のカーゴは、ヌクレアーゼ (例えば、Cas9などのCasヌクレアーゼ) であり得るRNAガイドDNA結合剤を標的DNAへと誘導するガイド配列を含む少なくとも1つのガイドRNAを含む。gRNAは、Casヌクレアーゼ又はクラス2 Casヌクレアーゼを標的核酸分子上の標的配列に誘導し得る。一部の実施形態では、gRNAは、クラス2 Casヌクレアーゼと結合し、それによる切断の特異性を提供する。一部の実施形態では、gRNA及びCasヌクレアーゼは、リボ核タンパク質 (RNP)、例えば、CRISPR/Cas9複合体などのCRISPR/Cas

複合体を形成し得る。一部の実施形態では、CRISPR/Cas複合体は、II型CRISPR/Cas9複合体であり得る。一部の実施形態では、CRISPR/Cas複合体は、CpfI/ガイドRNA複合体などのV型CRISPR/Cas複合体であり得る。Casヌクレアーゼ及び同族のgRNAは対になってよい。各クラス2Casヌクレアーゼと対合するgRNA足場構造は、特定のCRISPR/Casシステムによって変動する。

【0384】

「ガイドRNA」、「gRNA」、及び単に「ガイド」は、crRNA (CRISPR RNAとしても知られる)、又はcrRNA及びtrRNAの組み合わせ (tracrRNAとしても知られる) のいずれかを指すために、本明細書で互換的に使用される。ガイドRNAは、本明細書に記載されるような修飾RNAを含み得る。crRNA及びtrRNAは、一本鎖RNA分子 (シングルガイドRNA、sgRNA) として会合し得るか、又は2つの別々のRNA分子 (デュアルガイドRNA、dgRNA) において会合し得る。「ガイドRNA」又は「gRNA」は、各種類を指す。trRNAは、天然に存在する配列、又は天然に存在する配列と比較して修飾若しくは変異を有するtrRNA配列であり得る。

【0385】

本明細書で使用される場合、「ガイド配列」は、標的配列に対して相補的であり、RNAガイドDNA結合剤による結合又は修飾 (例えば、切断) のための標的配列に対してガイドRNAを誘導するように機能する、ガイドRNA内の配列を指す。「ガイド配列」は、「標的化配列」又は「スペーサー配列」とも称され得る。ガイド配列は、例えば、Streptococcus pyogenes (すなわち、Spy Cas9) 及び関連するCas9ホモログ/オルソログの場合、20塩基対の長さであり得る。例えば、15、16、17、18、19、21、22、23、24、又は25ヌクレオチド長のような、より短い配列又はより長い配列もまたガイドとして使用できる。一部の実施形態では、標的配列は、例えば、遺伝子内又は染色体上にあり、ガイド配列に相補的である。一部の実施形態では、ガイド配列とその対応する標的配列との間の相補性又は同一性の程度は、約又は少なくとも75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%であり得る。一部の実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、少なくとも15、16、17、18、19、又は20個の連続したヌクレオチドの領域にわたって100%相補的又は同一であり得る。他の実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、少なくとも1つのミスマッチを含有し得る。例えば、ガイド配列及び標的配列は、1、2、3、又は4つのミスマッチを含有し得、標的配列の全長が、少なくとも17、18、19、20個以上の塩基対である。一部の実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、1~4つのミスマッチを含有し得、ガイド配列が、少なくとも17、18、19、20個以上のヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、ガイド配列及び標的領域は、1、2、3、又は4つのミスマッチを含有し得、ガイド配列が、20個のヌクレオチドを含む。

【0386】

Casタンパク質などのRNAガイドDNA結合タンパク質の標的配列は、Casタンパク質の核酸基質が二本鎖核酸であるので、ゲノムDNAの陽性鎖及び陰性鎖の両方 (すなわち、所与の配列及び配列の逆の相補物) を含む。したがって、ガイド配列が、「標的配列に対して相補的」であると言われる場合、標的配列の逆相補体に結合するようにガイドRNAを指向させ得ると理解されるべきである。したがって、一部の実施形態において、ガイド配列が、標的配列の逆相補体に結合する場合、ガイド配列は、ガイド配列におけるUのTへの置換を除いて、標的配列の特定のヌクレオチド (例えばPAMを含まない標的配列) と同一である。

【0387】

標的化配列の長さは、使用するCRISPR/Casシステム及び構成成分に依存する。例えば、異なる細菌種に由来する異なるクラス2 Casヌクレアーゼは、変動する最適な標的化配列を有する。したがって、標的化配列は、5、6、7、8、9、10、11

10

20

30

40

50

、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、又は50超のヌクレオチド長を含んでもよい。一部の実施形態では、標的化配列長は、天然に存在するヌクレオチド配列のガイド配列よりも、0、1、2、3、4、又は5ヌクレオチド長いか又は短い。

【0388】

C R I S P R / C a s システムある特定の実施形態では、C a s ヌクレアーゼ及びg R N A 足場は、同じC R I S P R / C a s システムに由来するであろう。一部の実施形態では、標的化配列は、18～24ヌクレオチドを含み得るか、又はそれからなり得る。一部の実施形態では、標的化配列は、19～21ヌクレオチドを含み得るか、又はそれからなり得る。一部の実施形態では、標的化配列は、20ヌクレオチドを含んでもよく、又はそれからなってもよい。

【0389】

一部の実施形態では、s g R N A は、C a s 9 タンパク質によるR N A ガイドD N A 切断を媒介することが可能な「C a s 9 s g R N A」である。一部の実施形態では、s g R N A は、C p f l タンパク質によるR N A ガイドD N A 切断を媒介することが可能な「C p f l s g R N A」である。一部の実施形態では、g R N A は、C a s 9 タンパク質との活性な複合体を形成し、R N A ガイドD N A 切断を媒介するのに十分なc r R N A 及びt r a c r R N A を含む。一部の実施形態では、g R N A は、C p f l タンパク質との活性な複合体を形成し、R N A ガイドD N A 切断を媒介するのに十分なc r R N A を含む。Z e t s c h e 2015を参照されたい。

【0390】

本発明のある特定の実施形態はまた、本明細書に記載のg R N A をコードする核酸、例えば、発現カセットを提供する。「ガイドR N A 核酸」は、1つ以上のガイドR N A をコードする核酸であるガイドR N A (例えば、s g R N A 又はd g R N A) 及びガイドR N A 発現カセットを指すために本明細書で使用される。

【0391】

本開示のある特定の実施形態はまた、本明細書に記載のL N P 組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用するアデニン塩基エディター(「A B E」)の送達を提供する。A B E 及びそれを使用する方法は、例えば、各々の内容全体が参照により本明細書に援用される、米国特許第10, 113, 163号及び米国特許公開第2021/0130805号に記載されている。

【0392】

本開示のある特定の実施形態はまた、本明細書に記載のL N P 組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用するシトシン塩基エディター(「C B E」)の送達を提供する。A B E 及びそれを使用する方法は、例えば、各々の内容全体が参照により本明細書に援用される、米国特許第10, 167, 457号及び同第9, 840, 699号に記載されている。

【0393】

「塩基エディター(B E)」又は「核酸塩基エディター(N B E)」という用語は、核酸配列(例えば、D N A 又はR N A)内の塩基(例えば、A、T、C、G、又はU)に修飾を行うことが可能であるポリペプチドを含む薬剤を指す。一部の実施形態では、塩基エディターは、核酸内の塩基を脱アミノ化することが可能である。一部の実施形態では、塩基エディターは、D N A 分子内の塩基を脱アミノ化することが可能である。一部の実施形態では、塩基エディターは、D N A のアデニン(A)を脱アミノ化することが可能である。一部の実施形態では、デアミナーゼは、シトシンデアミナーゼ又はシチジンデアミナーゼである。一部の実施形態では、塩基エディターは、アデノシンデアミナーゼに融合された、核酸プログラム型D N A 結合タンパク質(n a p D N A b p)を含む融合タンパク質である。一部の実施形態では、塩基エディターは、アデノシンデアミナーゼに融合されたC a s 9 タンパク質である。一部の実施形態では、塩基エディターは、アデノシンデアミ

10

20

30

40

50

ナーゼに融合された Cas9 ニッカーゼ (nCas9) である。一部の実施形態では、塩基エディターは、アデノシンデアミナーゼに融合されたヌクレアーゼ不活性型 Cas9 (dCas9) である。一部の実施形態では、塩基エディターは、塩基除去修復の阻害因子 (例えば、UGI ドメイン、又は dISND ドメイン) に融合される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、デアミナーゼに融合された Cas9 ニッカーゼと、塩基除去修復の阻害因子 (例えば、UGI ドメイン又は dISND ドメイン) と、を含む。「核酸プログラム型 DNA 結合タンパク質」又は「napDNAbp」という用語は、napDNAbp を特定の核酸配列に誘導するガイド核酸などの核酸 (例えば、DNA 又は RNA) と会合するタンパク質を指す。例えば、Cas9 タンパク質は、ガイド RNA に対する相補性を有する特異的 DNA 配列に Cas9 タンパク質を誘導するガイド RNA と会合することができる。一部の実施形態では、napDNAbp は、クラス 2 の微生物 CRISPR-Cas エフェクターである。一部の実施形態では、napDNAbp は、Cas9 ドメイン、例えば、ヌクレアーゼ活性型 Cas9、Cas9 ニッカーゼ (nCas9)、又はヌクレアーゼ不活性型 Cas9 (dCas9) である。核酸プログラム型 DNA 結合タンパク質の例としては、限定されないが、Cas9 (例えば、dCas9 及び nCas9)、CasX、CasY、Cpf1、C2c1、C2c2、C2c3、及びアルゴノートが挙げられる。しかしながら、核酸プログラム型 DNA 結合タンパク質はまた、RNA に結合する核酸プログラム型タンパク質を含み得ることが理解されるべきである。例えば、napDNAbp は、napDNAbp を RNA に誘導する核酸と会合し得る。他の核酸プログラム型 DNA 結合タンパク質はまた、本開示の範囲内であるが、それらは本開示に具体的に列挙されていない場合がある。

10

20

【0394】

F. 修飾 RNA

ある特定の実施形態では、開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、修飾 RNA を含む修飾核酸を含む。

【0395】

修飾されたヌクレオシド又はヌクレオチドは、RNA、例えば、gRNA 又は mRNA に存在することができる。例えば、1 つ以上の修飾されたヌクレオシド又はヌクレオチドを含む gRNA 又は mRNA は、「修飾された」RNA と呼ばれ、標準的な A、G、C、及び U 残基の代わりに又はそれらに加えて使用される 1 つ以上の非天然の及び／又は天然に存在する構成成分又は配置の存在を説明する。一部の実施形態において、修飾された RNA は、非標準的なヌクレオシド又はヌクレオチドによって合成され、本明細書では「修飾された」と呼ばれる。

30

【0396】

修飾ヌクレオシド及びヌクレオチドとしては、(i) ホスホジエステル骨格結合における、非結合リン酸酸素及び／又は結合リン酸酸素のうちの 1 つ以上のうちの 1 つ又は両方の改変、例えば、置き換え (例示的な骨格修飾)、(ii) リボース糖の成分、例えば、リボース糖上の 2' ヒドロキシルの改変、例えば、置き換え (例示的な糖修飾)、(iii) リン酸部分の「デホスホ」リンカーによる大量の (wholesale) 置き換え (例示的な骨格修飾)、(iv) 非カノニカル核酸塩基を含む、天然に存在する核酸塩基の修飾又は置き換え (例示的な塩基修飾)、(v) リボース-リン酸骨格の置き換え又は修飾 (例示的な骨格修飾)、(vi) オリゴヌクレオチドの 3' 末端又は 5' 末端の修飾、例えば、末端リン酸基の除去、修飾、若しくは置き換え、又は部分、キャップ、若しくはリンカーのコンジュゲーション (そのような 3' 又は 5' キャップ修飾は、糖及び／又は骨格修飾を含み得る)、並びに (vii) 糖の修飾又は置き換え (例示的な糖修飾) のうちの 1 つ以上を挙げることができる。ある特定の実施形態は、mRNA、gRNA、又は核酸に対する 5' 末端修飾を含む。ある特定の実施形態は、mRNA、gRNA、又は核酸に対する 3' 末端修飾を含む。修飾された RNA は、5' 末端及び 3' 末端修飾を含有し得る。修飾された RNA は、非末端位置に 1 つ以上の修飾された残基を含有し得る。ある特定の実施形態では、gRNA は、少なくとも 1 つの修飾残基を含む。ある特定の実施形態で

40

50

は、mRNAは、少なくとも1つの修飾残基を含む。

【0397】

非修飾核酸は、例えば、細胞内ヌクレアーゼ又は血清中に見られるものによる分解を受けやすい場合がある。例えば、ヌクレアーゼは核酸のホスホジエステル結合を加水分解し得る。したがって、一態様では、本明細書に記載のRNA（例えば、mRNA、gRNA）は、例えば、細胞内又は血清に基づくヌクレアーゼに対する安定性を導入するために、1つ以上の修飾ヌクレオシド又はヌクレオチドを含有し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の修飾gRNA分子は、インビボ及びエキソビボの両方で、細胞集団に導入されると、低減した自然免疫応答を示し得る。「自然免疫応答」という用語は、サイトカイン（特にインターフェロン）発現及び放出の誘導及び細胞死を含む、一本鎖核酸を含む外来性核酸に対する細胞応答を含む。

10

【0398】

したがって、一部の実施形態では、本開示の本開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料中のRNA又は核酸は、例えば、インビボでのヌクレアーゼ消化に対する耐性の改善を含む、増加又は増強された安定性を核酸に付与する、少なくとも1つの修飾を含む。本明細書で使用される場合、「修飾」及び「修飾された」という用語は、そのような用語が、本明細書で提供される核酸に関連する場合、好ましくは、RNA又は核酸の野生型又は天然に存在するバージョンよりも、安定性を増強し、RNA又は核酸をより安定にする（例えば、ヌクレアーゼ消化に耐性にする）、少なくとも1つの改変を含む。本明細書で使用される場合、「安定な」及び「安定性」という用語は、そのような用語が、特にRNAに関する本発明の核酸に関連する場合、例えば、そのようなRNAを通常分解することが可能であるヌクレアーゼ（すなわち、エンドヌクレアーゼ又はエキソヌクレアーゼ）による分解に対する、増加又は増強された耐性を指す。増加された安定性としては、例えば、標的細胞又は組織内の内因性酵素（例えば、エンドヌクレアーゼ又はエキソヌクレアーゼ）又は条件による加水分解又は他の破壊に対する低い感受性を挙げることができ、それによって、標的細胞、組織、対象、及び／又は細胞質におけるそのようなRNAの存在を増加又は増強する。本明細書で提供される安定化されたRNA分子は、それらの天然に存在する非修飾の対応物（例えば、mRNAの野生型バージョン）と比較して、より長い半減期を示す。また、「修飾」及び「修飾された」という用語によって企図されるのは、そのような用語が、本明細書に開示のLNP組成物のmRNAに関連する場合、例えば、タンパク質翻訳の開始において機能する配列（例えば、Kozakコンセンサス配列）を含めることを含む、mRNA核酸の翻訳を改善又は増強する改変である。（その内容全体が参照により本明細書に援用される、Kozak, M., Nucleic Acids Res 15 (20) : 8125-48 (1987)）。

20

30

【0399】

一部の実施形態では、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料のRNA又は核酸は、それをより安定にするために化学的又は生物学的修飾を受けている。RNAに対する例示的な修飾としては、塩基の枯渇（例えば、欠失による、又は1つのヌクレオチドを別のヌクレオチドへ置換することによる）、又は塩基の修飾、例えば、塩基の化学的修飾が挙げられる。本明細書で使用される「化学的修飾」という語句は、天然に存在するRNAに見られるものとは異なる化学的性質を導入する修飾、例えば、修飾ヌクレオチドの導入（例えば、ヌクレオチド類似体、又はそのようなRNA分子に天然に見出されないペナント基を含めること）などの共有結合修飾を含む。

40

【0400】

骨格修飾の一部の実施形態において、修飾残基のリン酸基は、1つ以上の酸素を異なる置換基によって置き換えることによって修飾され得る。更に、修飾残基、例えば修飾核酸中に存在する修飾残基は、本明細書において記載されるように、非修飾リン酸部分の修飾リン酸基による大規模な置き換えを含み得る。一部の実施形態において、リン酸骨格の骨格修飾は、帯電していないリンカー又は非対称な電荷分布を有する帯電したリンカーのいずれかをもたらす改変を含み得る。修飾リン酸基の例は、ホスホロチオエート、ホスホロ

50

セレネート、ボラノリン酸、ボラノリン酸エステル、水素ホスホネート、ホスホロアミデート、アルキル又はアリールホスホネート、及びホスホトリエステルを含む。非修飾リン酸基中のリン酸原子は、アキラルである。しかしながら、非架橋酸素のうちの1つの、上述の原子又は原子群のうちの1つによる置き換えは、リン原子をキラルにすることができる。立体リン原子は、「R」配置（本明細書においてRp）又は「S」配置（本明細書においてSp）のいずれかを有し得る。骨格は、架橋酸素（すなわち、リン酸をヌクレオシドに連結する酸素）の、窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、及び炭素（架橋メチレンホスホネート）による置き換えによってもまた修飾できる。置き換えは、いずれかの架橋酸素又は両方の架橋酸素において生じ得る。リン酸基は、ある骨格修飾において、非リン含有連結基によって置き換えることができる。一部の実施形態では、帯電したリン酸基は、中性部分によって置き換えられ得る。リン酸基を置き換えることのできる部分の例は、非限定的に、例えば、メチルホスホン酸、ヒドロキシルアミノ、シロキサン、カーボネート、カルボキシメチル、カルバメート、アミド、チオエーテル、エチレンオキシドリンカー、スフホネート、スルホンアミド、チオホルムアセタール、ホルムアセタール、オキシム、メチレンイミノ、メチレンメチルイミノ、メチレンヒドラゾ（methylenehydrazo）、メチレンジメチルヒドラゾ（methylenedimethylhydrazo）、メチレンオキシメチルイミノ（methyleneoxymethylimino）を含み得る。

【0401】

G. mRNA

一部の実施形態では、本開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、本明細書に記載のCasヌクレアーゼ又はクラス2CasヌクレアーゼなどのRNAガイドDNA結合剤をコードするオープンリーディングフレーム（ORF）を含む、mRNAを含む。一部の実施形態では、Casヌクレアーゼ又はクラス2CasヌクレアーゼなどのRNAガイドDNA結合剤をコードするORFを含むmRNAが提供されるか、使用されるか、又は投与される。mRNAは、5'キャップ、5'非翻訳領域（UTR）、3'UTR、及びポリアデニン尾部のうちの1つ以上を含み得る。mRNAは、例えば、核局在化配列をコードするために、又はタンパク質をコードする代替コドンを使用するように修飾された、オープンリーディングフレームを含み得る。

【0402】

開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料中のmRNAは、例えば、通常分泌される分泌ホルモン、酵素、受容体、ポリペプチド、ペプチド、又は目的の他のタンパク質をコードし得る。本発明の一実施形態では、mRNAは、例えば、そのようなmRNAの安定性及び／若しくは半減期を改善するか、又はタンパク質産生を改善するか若しくは促進する、化学的又は生物学的修飾を任意選択的に有し得る。

【0403】

加えて、好適な修飾は、コドンが、同じアミノ酸をコードするが、mRNAの野生型バージョンに見られるコドンよりも安定であるような、コドンの1つ以上のヌクレオチドにおける改変を含む。例えば、RNAの安定性とより多い数のシチジン（C）及び／又はウリジン（U）残基との間の逆関係が示されており、C及びU残基を欠くRNAは、ほとんどのRNaseに対して安定であることが見出されている（その開示全体が参照により本明細書に援用される、Heidenreich, et al. J Biol Chem 269, 2131-8 (1994)）。一部の実施形態では、mRNA配列中のC及び／又はU残基の数が、低減される。別の実施形態では、特定のアミノ酸をコードする1つのコドンを、同じか又は関連するアミノ酸をコードする別のコドンに置換することによって、C及び／又はU残基の数が、低減される。本発明のmRNA核酸への企図される修飾としてはまた、シュードウリジンの組み込みが挙げられる。本発明のmRNA核酸へのシュードウリジンの組み込みは、インビボでの免疫原性の減少と同様に、安定性及び翻訳能力を増強させ得る。例えば、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Kariko, K., et al. Molecular Therapy 16 (11): 1833

10

20

30

40

50

ー 1 8 4 0 (2 0 0 8) を参照されたい。本発明の m R N A に対する置換及び修飾は、当業者に容易に知られる方法によって行われ得る。

【 0 4 0 4 】

配列中の C 及び U 残基の数を低減することに対する制約は、未翻訳領域と比較して、m R N A のコード領域内でより大きい可能性が高いであろう（すなわち、所望のアミノ酸配列をコードするメッセージの能力を依然として保持しながら、メッセージに存在する C 及び U 残基の全てを排除することは可能ではない可能性が高いであろう）。しかしながら、遺伝コードの縮重は、同じコード能力を維持しながら、配列に存在する C 及び／又は U 残基の数を低減する機会を提示する（すなわち、どのアミノ酸がコドンによってコードされるかに応じて、R N A 配列の修飾のためのいくつかの異なる可能性が可能であり得る）。 10

【 0 4 0 5 】

修飾という用語はまた、例えば、本発明の m R N A 配列への非ヌクレオチド結合又は修飾ヌクレオチドの組み込み（例えば、機能的分泌タンパク質又は酵素をコードする m R N A 分子の 3 ' 及び 5 ' 末端の一方又は両方への修飾）を含む。そのような修飾としては、m R N A 配列への塩基の付加（例えば、ポリ A 尾部又はより長いポリ A 尾部を含めること）、3 ' U T R 又は 5 ' U T R の改変、m R N A を薬剤（例えば、タンパク質又は相補的核酸分子）と複合体化すること、及び m R N A 分子の構造を変化させる（例えば、二次構造を形成する）要素を含めることが挙げられる。

【 0 4 0 6 】

ポリ A 尾部は、自然のメッセンジャーを安定させると考えられている。したがって、一実施形態では、長いポリ A 尾部が m R N A 分子に付加され得、したがって、m R N A をより安定にすることができる。ポリ A 尾部は、当該技術分野において認識された様々な技法を使用して付加することができる。例えば、長いポリ A 尾部は、ポリ A ポリメラーゼを使用して合成又はインビトロで転写 m R N A に付加することができる（その内容全体が参照により本明細書に援用される、Y o k o e , e t a l . N a t u r e B i o t e c h n o l o g y , 1 9 9 6 ; 1 4 : (1 2 5 2 - 1 2 5 6) ）。転写ベクターはまた、長いポリ A 尾部をコードすることができる。加えて、ポリ A 尾部は、P C R 産生物から直接転写によって付加することができる。一実施形態では、ポリ A 尾部の長さは、少なくとも約 9 0 、 2 0 0 、 3 0 0 、 4 0 0 、 少なくとも 5 0 0 ヌクレオチドである。一実施形態では、ポリ A 尾の長さは、本発明の修飾 m R N A 分子の安定性、したがって、タンパク質の転写を制御するように調整される。例えば、ポリ A 尾部の長さは、m R N A 分子の半減期に影響を及ぼし得るので、ポリ A 尾部の長さを調整して、ヌクレアーゼに対する m R N A の耐性のレベルを改変し、それによって、細胞内のタンパク質発現の時間経過を制御することができる。一実施形態では、安定化された m R N A 分子は、（例えば、ヌクレアーゼによる）インビボ分解に対して十分に耐性があるので、転移ビヒクルを用いずに標的細胞に送達され得る。 20 30

【 0 4 0 7 】

一部の実施形態実施形態では、m R N A は、野生型 m R N A に天然では見出されない 3 ' 及び／又は 5 ' の非翻訳（U T R）配列の組み込みによって修飾することができる。一実施形態では、修飾するために、天然では m R N A に隣接し、第 2 の無関係のタンパク質をコードする 3 ' 及び／又は 5 ' の隣接配列が、治療的又は機能的タンパク質をコードする m R N A 分子のヌクレオチド配列に組み込まれ得る。例えば、センス m R N A 分子の安定性を増加させるために、安定である m R N A 分子（例えば、グロビン、アクチン、G A P D H、チューブリン、ヒストン、又はクエン酸回路酵素）からの 3 ' 又は 5 ' 配列が、センス m R N A 核酸分子の 3 ' 及び／又は 5 ' 領域に組み込まれ得る。例えば、その内容全体が参照により本明細書に援用される、U S 2 0 0 3 / 0 0 8 3 2 7 2 を参照されたい。m R N A 修飾のより詳細な記載は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、U S 2 0 1 7 / 0 2 1 0 6 9 8 A 1、5 7 ~ 6 8 ページに見出すことができる。 40

【 0 4 0 8 】

H. テンプレート核酸

本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料、並びに方法は、テンプレート核酸を含み得る。Casヌクレアーゼ、例えば、クラス2 CasヌクレアーゼなどのRNAガイドDNA結合タンパク質の標的部位又はその付近の核酸配列を改変又は挿入するために、テンプレートが使用され得る。一部の実施形態では、本方法は、テンプレートを細胞に導入することを含む。一部の実施形態では、単一のテンプレートが提供されてもよい。一部の実施形態では、2つ以上の標的部位で編集を行うことができるように、2つ以上のテンプレートが提供され得る。例えば、異なるテンプレートが、細胞内の単一の遺伝子、又は細胞内の2つの異なる遺伝子を編集するために提供されてもよい。

【0409】

一部の実施形態では、テンプレートは、相同組換えで使用され得る。一部の実施形態では、相同組換えにより、テンプレート配列又はテンプレート配列の一部が標的核酸分子に組み込まれてもよい。一部の実施形態では、テンプレートは、相同性によって誘導される修復(homology-directed repair)に使用することができ、これは、核酸の切断部位でのDNA鎖の侵入を伴う。一部の実施形態では、相同性によって誘導される修復は、編集された標的核酸分子にテンプレート配列を含めることをもたらし得る。一部の実施形態では、テンプレートは、非相同末端結合によって媒介される遺伝子編集で使用され得る。一部の実施形態では、テンプレート配列は、切断部位付近の核酸配列と類似性を有さない。一部の実施形態では、テンプレート又はテンプレート配列の一部が組み込まれる。一部の実施形態では、テンプレートは、隣接する反転末端反復(ITR)配列を含む。

【0410】

一部の実施形態では、テンプレート配列は、標的細胞の内因性配列に対応するか、それを含むか、又はそれからなり得る。テンプレート配列は、また、又は代替的に、標的細胞の外因性配列に対応するか、それを含むか、又はそれからなってもよい。本明細書で使用时、「内因性配列」という用語は、細胞に固有の配列を指す。「外因性配列」という用語は、細胞に固有ではない配列、又は細胞のゲノム内の固有の位置が異なる位置にある配列を指す。一部の実施形態では、内因性配列は、細胞のゲノム配列であってもよい。

【0411】

一部の実施形態では、内因性配列は、染色体配列であっても染色体外配列であってもよい。一部の実施形態では、内因性配列は、細胞のプラスミド配列であってもよい。

【0412】

一部の実施形態では、テンプレートは、隣接する反転末端反復(ITR)配列を含有するssDNA又はdsDNAを含有する。一部の実施形態では、テンプレートは、ベクター、プラスミド、ミニサークル、ナノサークル、又はPCR産生物として提供される。

【0413】

一部の実施形態では、核酸は、精製される。一部の実施形態では、核酸は、沈殿法(例えば、LiCl沈殿法、アルコール沈殿法、又は例えば、本明細書に記載の同等の方法)を使用して精製される。一部の実施形態では、核酸は、HPLCに基づく方法又は(例えば、本明細書に記載の)同等の方法などのクロマトグラフィーに基づく方法を使用して精製される。一部の実施形態では、核酸は、沈殿法(例えば、LiCl沈殿法)及びHPLCに基づく方法の両方を使用して精製される。一部の実施形態では、核酸は、タンジェントフロー濾過(TFF)によって精製される。

【0414】

IV. LNPを製造する方法

脂質ナノ粒子を製造する方法は、当該技術分野において既知である。一部の実施形態では、記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、マイクロ流体を使用して製造される。例えば、マイクロ流体を使用して脂質ナノ粒子を形成する例示的な方法は、それらの開示全体が参照により本明細書に援用される、Leung, A. K. K, et al., J Phys Chem, 116:18440-18450 (2012)、Ch

en, D., et al., J Am Chem Soc, 134:6947-6951 (2012)、及び Belliveau, N. M., et al., Molecular Therapy-Nucleic Acids, 1:e37 (2012) によって記載されている。

【0415】

簡潔に言えば、本明細書に記載のカーゴなどのカーゴを、第1の緩衝液中で調製する。他の脂質ナノ粒子構成成分（イオン化可能な脂質、コンジュゲートリンカー脂質、コレステロール、及びリン脂質など）を、第2の緩衝溶液中で調製する。一部の実施形態では、シリンジポンプによって、2つの溶液をマイクロ流体デバイスに導入する。2つの溶液は、マイクロ流体デバイス内で接触して、カーゴを封入する脂質ナノ粒子を形成する。

10

【0416】

開示の脂質ナノ粒子をスクリーニングする方法は、その全体が参照により本明細書に援用される、国際特許出願第PCT/US2018/058171号に記載されている。一部の実施形態では、スクリーニング方法は、ビヒクル送達調製物を特徴評価して、所望のトロピズムを有し、機能的カーゴを特定の細胞の細胞質に送達する調製物を同定する。一部の実施形態では、スクリーニング方法は、細胞に送達されると検出され得る機能性を有するレポーターを使用する。例えば、細胞内で機能的レポーターを検出することによって、LNP調製物が機能性カーゴを細胞に送達することが示される。とりわけ、一部の実施形態では、各々異なる送達ビヒクル製剤に特異的な化学組成を追跡し続ける化学組成識別子が、各々異なる送達ビヒクル製剤に含まれる。一部の実施形態では、化学組成物識別子は、核酸バーコードである。一部の実施形態では、充填されるLNP調製物を製剤化するために使用された化学構成成分と核酸バーコードの配列が対合されるので、核酸バーコードが配列決定されると、バーコードを送達した送達ビヒクルの化学組成が同定される。代表的なバーコードとしては、限定されないが、その開示全体が参照により本明細書に援用される、Sago, 2018 PNAS, Sago, JACS 2018に記載のバーコードが挙げられる。代表的なレポーターとしては、限定されないが、siRNA、mRNA、ヌクレアーゼタンパク質、ヌクレアーゼmRNA、小分子、エピジェネティック修飾子、及び表現型修飾子が挙げられる。DNA（ゲノム及びDNAバーコード）は、QuickExtract (Lucigen) を使用して単離され、その開示全体が参照により本明細書に援用されるSago et al. PNAS 2018、Sago et al. JACS 2018、Sago, Lokugamage et al. Nano Letters 2018によって記載されるようにIllumina MiniSeqを使用して配列決定することができる。

20

30

【0417】

V. 使用する方法

とりわけ、本開示は、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用する方法について記載する。例えば、一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用して、特定の細胞、組織、又は臓器にカーゴを送達する方法について記載する。別の例として、一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用して、疾患又は障害を治療する方法、並びに／又は進行を遅延及び／若しくは停止する方法について記載する。一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、医学での使用のためのものである。

40

【0418】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、治療剤又は予防剤を必要とする対象における特定の細胞又は臓器にそれを送達する。一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、標的化リガンドの非存在下で、治療剤又は予防剤を必要とする対象における特定の細胞又は臓器にそれを送達する。一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、疾患の治療又は防止を必要とする対象においてそれを行うのに有用である。

50

【0419】

A. 細胞、組織、又は臓器にカーゴを送達する方法

とりわけ、一部の実施形態では、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、特定の種類又はクラスの細胞（例えば、特定の臓器又はその系の細胞）、組織、及び／又は臓器を標的とする。一部の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の1つ以上のカーゴを必要とする対象に、それを送達する方法を提供する。一部の実施形態では、そのような方法は、インビボ及び／又はインビトロ送達を含む。一部の実施形態では、そのような方法は、インビボ送達を含む。一部の実施形態では、そのような方法は、インビトロ送達を含む。一部の実施形態では、本開示は、1つ以上の治療核酸及び／又は予防核酸を必要とする対象に、それを送達する方法を提供する、が本明細書に記載される。

10

【0420】

一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、対象における肝臓細胞に特異的に送達され得る、目的の治療薬及び／又は予防薬を含む。例示的な肝臓細胞としては、限定されないが、肝細胞が挙げられる。

【0421】

一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、対象における脾臓細胞に特異的に送達され得る、目的の治療薬及び／又は予防薬を含む。例示的な脾臓細胞としては、限定されないが、脾臓単球、脾臓T細胞、脾臓メモリーB細胞、又は脾臓B細胞が挙げられる。

20

【0422】

一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、対象における骨髄細胞に特異的に送達され得る、目的の治療薬及び／又は予防薬を含む。例示的な骨髄細胞としては、限定されないが、骨髄単球、骨髄B細胞、骨髄メモリーB細胞、又は骨髄T細胞が挙げられる。

【0423】

一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、対象における免疫細胞に特異的に送達され得る、目的の治療薬及び／又は予防薬を含む。例示的な免疫細胞としては、限定されないが、CD8+、CD4+、又はCD8+CD4+細胞が挙げられる。

30

【0424】

一部の実施形態では、組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、対象における造血幹細胞に特異的に送達され得る、目的の治療薬及び／又は予防薬を含む。別段の定めがない限り、「造血幹細胞（HSC）」及び「造血幹細胞及び前駆細胞（HSPC）」という用語は、本開示において互換的に使用されることが理解される。

【0425】

一部の実施形態では、脂質ナノ粒子は、標的化リガンドの非存在下で、哺乳類肝臓肝細胞、肝臓免疫細胞、脾臓T細胞、又は肺内皮細胞に送達されるように製剤化され得る。特定のクラス又は種類の細胞への特異的な送達は、より高い割合の脂質ナノ粒子が、標的の種類又はクラスの細胞に送達されることを示す。一部の実施形態では、特異的な送達は、従来のナノ粒子系（例えば、MC3含有LNP）を使用する送達と比較して、2倍、5倍、10倍、15倍、又は20倍超をもたらし得る。

40

【0426】

B. ポリペプチドを産生する方法

とりわけ、一部の実施形態では、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用する方法は、ポリペプチドを産生する方法に使用される。とりわけ、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、標的細胞内でポリペプチドを産生することを必要とする対象においてそれを行うために使用され得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、標的細胞内でポリペプチドを産生することを必要とする対象においてそれを行うために使用され得る。一部の実施形態では、本明

50

細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料は、細胞に送達される1つ以上の核配列を含む。

【0427】

一部の実施形態では、1つ以上の核酸が、細胞内で発現される。一部の実施形態では、核酸配列の発現は、以下のうちの1つ以上を伴う：(1) DNA配列からのRNAテンプレート(例えば、転写による)、(2) RNA転写産物のプロセッシング(例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び／又は3'末端形成による)、(3) ポリペプチド若しくはタンパク質へのRNAの翻訳、及び／又は(4) ポリペプチド又はタンパク質の翻訳後修飾。

【0428】

C. 遺伝子調節の方法

とりわけ、一部の実施形態では、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用する方法は、遺伝子調節のために使用される。とりわけ、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、標的細胞における遺伝子発現の低減及び／又は増加を必要とする対象においてそれを行うために使用され得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、標的化リガンドを用いずに、対象における標的細胞に1つ以上の核酸を送達することができる。一部の実施形態では、核酸は、阻害剤核酸である。一部の実施形態では、阻害性核酸は、siRNAである。一部の実施形態では、核酸は、本明細書に記載の核酸である。別の例として、一部の実施形態では、本明細書に記載の脂質ナノ粒子は、標的化リガンドを用いずに、対象における標的細胞にカーゴを送達することができる。一部の実施形態では、カーゴは、本明細書に記載の任意のカーゴである。

【0429】

とりわけ、一部の実施形態では、細胞内の遺伝子を編集することを必要とする対象においてそれを行うための、本明細書に開示の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を使用する方法。

【0430】

一部の実施形態では、遺伝子調節のために標的とされる細胞は、免疫細胞である。免疫細胞は、CD8+T細胞、CD4+T細胞、又はT制御性細胞などのT細胞であり得る。遺伝子編集のための他の例示的な免疫細胞としては、限定されないが、マクロファージ、樹状細胞、B細胞、又はナチュラルキラー細胞が挙げられる。一部の実施形態では、肝細胞における遺伝子調節のために標的とされる細胞。

【0431】

標的とされ得る例示的な遺伝子としては、限定されないが、T細胞受容体、B細胞受容体、CTLA4、PD1、FOXO1、FOXO3、AKTs、CCR5、CXCR4、LAG3、TIM3、キラー免疫グロブリン様受容体、GITR、BTLA、LFA-4、T4、LFA-1、Bp35、CD27L受容体、TNFRSF8、TNFRSF5、CD47、CD52、ICAM-1、LFA-3、L-セレクトリン、Ki-24、MB1、B7、B70、M-CSFR、TNFR-II、IL-7R、OX-40、CD137、CD137L、CD30L、CD40L、FasL、TRAIL、CD257、LIGHT、TRAIL-R1、TRAILR2、TRAIL-R4、TWEAK-R、TNFR、BCMA、B7DC、BTLA、B7-H1、B7-H2、B7-H3、ICOS、VEGFR2、NKG2D、JAG1、GITR、CD4、CCR2、GATA-3、MTORC1、MTORC2、RAPTOR、GATOR、FOXP3、NFAT、IL2R、及びIL7が挙げられる。標的とされ得る他の例示的な遺伝子としては、限定されないが、OCT、G6Pase、Mut、PCCA、PCCB、PCSK9、ALAS1、及びPAHが挙げられる。T細胞によって認識され、標的化のために企図される例示的な腫瘍関連抗原としては、限定されないが、MAGE1、MAGE3、MAGE6、BAGE、GAGE、NYESO-1、MART1/MelanA、MC1R、GP100、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、PSA、CEA、Cyp-B、Her2/Ne

10

20

30

40

50

u、hTERT、MUC1、PRAME、WT1、RAS、CDK-4、MUM-1、KRAS、MSLN、及びβ-カテニンが挙げられる。

【0432】

D. 治療される対象

一部の実施形態では、治療される対象は、がん、自己免疫疾患、感染疾患、臓器移植、臓器不全、タンパク質欠乏症、又はそれらの組み合わせを経験している哺乳類である。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、ある特定のタンパク質を肝細胞に翻訳させることを引き起こし得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、1つ以上のDNA、mRNA、sgRNA、又はsiRNAを肝細胞に送達するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、1つ以上のDNA、mRNA、sgRNA、又はsiRNAを脾臓T細胞に送達するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、1つ以上のDNA、mRNA、sgRNA、又はsiRNAを脾臓B細胞に送達するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、1つ以上のDNA、mRNA、sgRNA、又はsiRNAを脾臓単球に送達するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、1つ以上のDNA、mRNA、sgRNA、又はsiRNAを骨髄細胞に送達するために使用され得る。

10

【0433】

本発明が操作可能なままである限り、ある特定の動作を行うためのステップの順序又は順序は重要ではないことが理解されるべきである。更に、2つ以上のステップ又は動作は、同時に実行され得る。

20

【0434】

本発明は、特定の好ましい実施形態を参照して具体的に示され、記載されているが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更が、本発明の趣旨及び範囲の中で行われ得ることが、当業者に理解されるべきである。

【0435】

例示的な実施形態

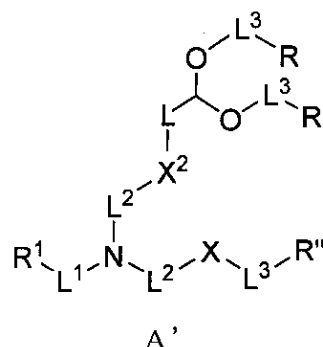
以下の付番された実施形態は、非限定的であるが、本開示のある特定の態様の例示である。

30

【0436】

1. 式A'の化合物：

【化129】



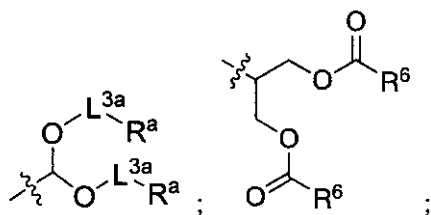
40

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

50

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 R'' が、水素；

【化130】



10

又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R 及び R^a の各々が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

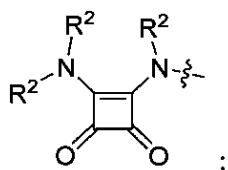
20

L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは
 R^1 が、

30

【化131】



40

又は3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

50

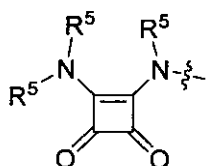
各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化 1 3 2】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

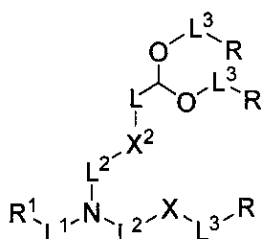
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0 4 3 7】

2. 式 A の化合物：

【化 1 3 3】



A

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

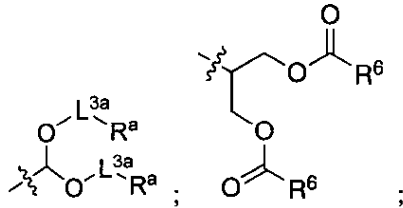
L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
各 R が、独立して、水素；

【化 134】



10

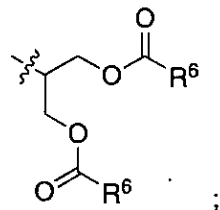
又は $6-20$ 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、 $3\sim7$ 員の脂環式環、 1 -アダマンチル、 2 -アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

各 L^{3a} が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 R^a が、独立して、水素；

20

【化 135】



又は $6-20$ 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、 $3\sim7$ 員の脂環式環、 1 -アダマンチル、 2 -アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

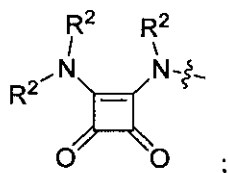
30

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された $3\sim7$ 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1\sim3$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $3\sim7$ 員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1\sim4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $5\sim6$ 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1\sim4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $8\sim10$ 員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

40

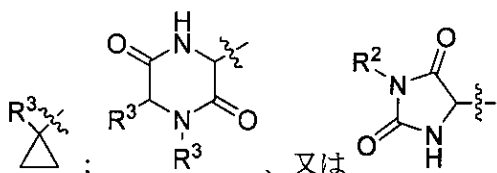
50

【化 1 3 6】



—C(R²)(OR²)R³;

【化 1 3 7】



10

であり、

各 R² が、独立して、水素；—CN；—NO₂；—OR⁴；—S(O)₂R⁴；—S(O)₂N(R⁴)₂；—(CH₂)ₙ—R⁴；又は C₁—6 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

20

R² の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

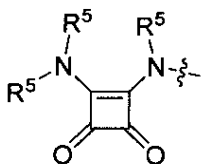
各 R³ が、独立して、—(CH₂)ₙ—R⁴ であるか、あるいは

R³ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の複素環式環を形成し、

30

各 R⁴ が、独立して、水素、—OR⁵、—N(R⁵)₂、—OC(O)R⁵、—OC(O)OR⁵、—CN、—C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(O)R⁵、—OC(O)N(R⁵)₂、—N(R⁵)C(O)OR⁵、—NR⁵S(O)₂R⁵、—NR⁵C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(S)N(R⁵)₂、—NR⁵C(NR⁵)N(R⁵)₂、又は

【化 1 3 8】



40

であり、

各 R⁵ が、独立して、水素、任意選択的に置換された C₁—6 脂肪族基であるか、あるいは

R⁵ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

各 R⁶ が、独立して、C₄—1₂ 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N—オキシド、又はそれらの薬学

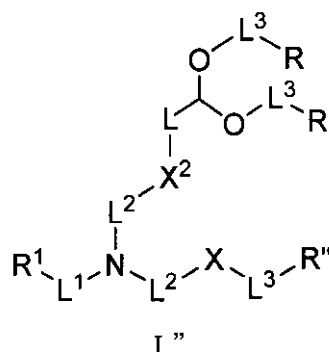
50

的に許容される塩。

【0438】

3. 式 I'' の化合物：

【化139】



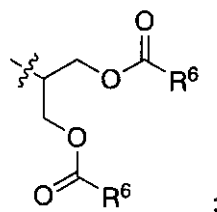
10

若しくはその N-オキド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
L¹ が、存在しないか、C₁ - 6 アルキレニル、又は C₂ - 6 ヘテロアルキレニルであり、
各 L² が、独立して、任意選択的に置換された C₂ - 15 アルキレニル、又は任意選択的に置換された C₃ - 15 ヘテロアルキレニルであり、

20

L が、C₁ - 10 アルキレニル又は C₂ - 10 ヘテロアルキレニルであり、
X² が、-OC(O)-、-C(O)O-、又は -OC(O)O- であり、
X が、存在しないか、-OC(O)-、-C(O)O-、又は -OC(O)O- であり、
各 L³ が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C₁ - 10 アルキレニル、
又は任意選択的に置換された C₂ - 10 ヘテロアルキレニルであり、
R'' が、水素；

【化140】



30

又は C₆ - 20 脂肪族、3 ~ 12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 つのヘテロ原子を含む 7 ~ 12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

各 R が、独立して、水素；又は C₆ - 20 脂肪族、3 ~ 12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 つのヘテロ原子を含む 7 ~ 12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

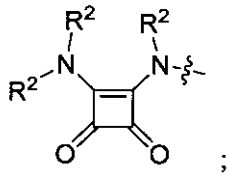
40

R¹ が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 3 ~ 7 員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール；-OR²；-C(O)OR²；-C(O)SR²；-OC(O)R²；-OC(O)OR²；-CN；-N(R²)₂；-C(O)N(R²)₂；-S(O)₂N(R²)₂；-NR²C(O)R²；-OC(O)

50

$N(R^2)_2$; $-N(R^2)C(O)OR^2$; $-NR^2S(O)_2R^2$; $-NR^2C(O)N(R^2)_2$; $-NR^2C(S)N(R^2)_2$; $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$; $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(O)R^2$; $-N(OR^2)S(O)_2R^2$; $-N(OR^2)C(O)OR^2$; $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)R^2$; $-C(O)N(R^2)OR^2$; $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$; $-CR^2(R^3)_2$; $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であるか、あるいは R^1 が、

【化 1 4 1】



又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、

各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリアル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

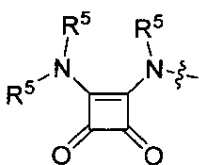
R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 1 4 2】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

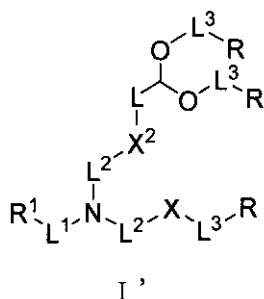
R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘ

テロシクリルを形成し、
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、
各 n が、独立して、 $0 \sim 4$ である、化合物若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0439】

4. 式 I' の化合物：

【化143】

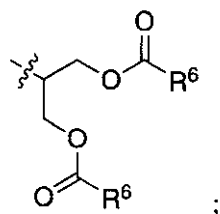


10

若しくはその N -オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
各 R が、独立して、水素；

20

【化144】



30

又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、 $3 \sim 7$ 員の脂環式環、 1 -アダマンチル、 2 -アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

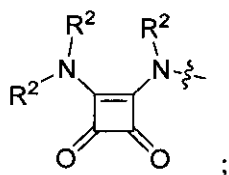
R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 3$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $5 \sim 6$ 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される $1 \sim 4$ つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された $8 \sim 10$ 員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-$

40

50

$N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$; $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)N(R^2)_2$; $-C(NR^2)R^2$; $-C(O)N(R^2)OR^2$; $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$;

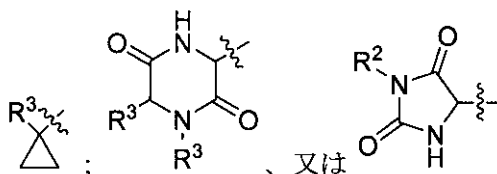
【化145】



10

$-CR^2(OR^2)R^3$;

【化146】



であり、

20

各 R^2 が、独立して、水素; $-CN$; $-NO_2$; $-OR^4$; $-S(O)_2R^4$; $-S(O)_2N(R^4)_2$; $-(CH_2)_n-R^4$; 又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3~7員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~4つのヘテロ原子を含む5~6員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1~3つのヘテロ原子を含む3~7員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4~7員の複素環式環を形成し、

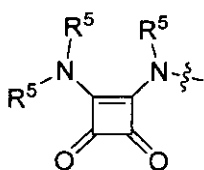
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

30

R^3 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された5~6員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化147】



40

であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0~1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4~7員の複素環式環を形成し、

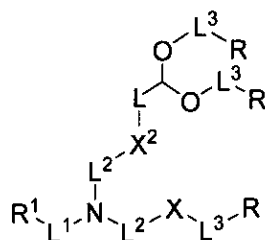
50

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、
各 n が、独立して、0～4である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0440】

5. 式 I の化合物：

【化148】



I

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、式中、

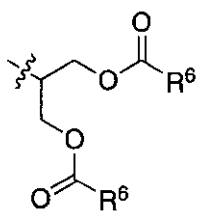
L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

X が、存在しないか、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 R が、独立して、水素；

【化149】



；

又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R^1 が、水素；3～7員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む3～7員の複素環式環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

10

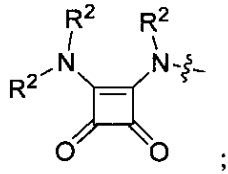
20

30

40

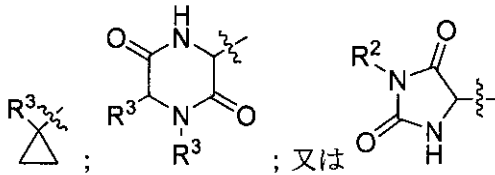
50

【化 1 5 0】



—C R² (O R²) R³ ;

【化 1 5 1】



であり、

各 R² が、独立して、水素；—CN；—NO₂；—OR⁴；—S(O)₂R⁴；—S(O)₂N(R⁴)₂；—(CH₂)_n—R⁴；又は C₁—6 脂肪族、3～7 員の脂環式環、及び窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

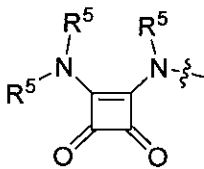
R² の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

各 R³ が、独立して、—(CH₂)_n—R⁴ であるか、あるいは

R³ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の複素環式環を形成し、

各 R⁴ が、独立して、水素、—OR⁵、—N(R⁵)₂、—OC(O)R⁵、—OC(O)OR⁵、—CN、—C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(O)R⁵、—OC(O)N(R⁵)₂、—N(R⁵)C(O)OR⁵、—NR⁵S(O)₂R⁵、—NR⁵C(O)N(R⁵)₂、—NR⁵C(S)N(R⁵)₂、—NR⁵C(NR⁵)N(R⁵)₂、又は

【化 1 5 2】



であり、

各 R⁵ が、独立して、水素、任意選択的に置換された C₁—6 脂肪族基であるか、あるいは

R⁵ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

各 R⁶ が、独立して、C₄—12 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N—オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0 4 4 1】

6. 式 I I ” の化合物：

10

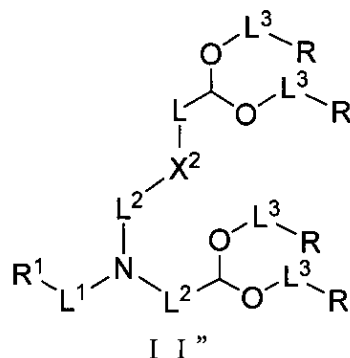
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、
 又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

20

各 R が、独立して、水素；又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

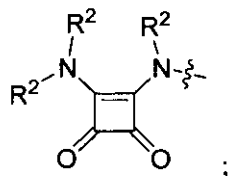
R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された3～7員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ 、又は $-P(O)(OR^2)_2$ であり、

30

40

R^1 が、

【化 1 5 4】



又は3～7員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つの

50

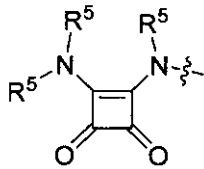
ヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される環、であり、脂環式又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換され、
各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員のヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化 1 5 5】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成し、

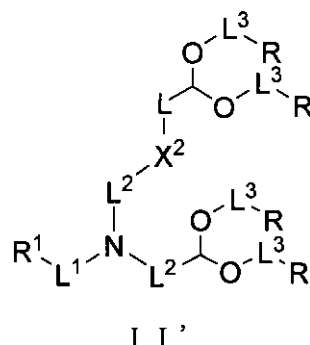
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0 4 4 2】

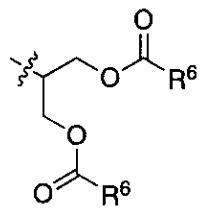
7. 式 I I' の化合物：

【化 1 5 6】



若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
 L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアル
 キレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 各Rが、独立して、水素；

【化157】



10

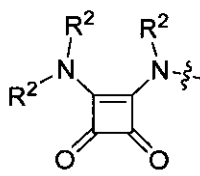
又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3～7員の脂環式環、1-アダマンチル、
 2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された
 基であり、

R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された3～7員の脂
 環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3つのヘテロ原子を含む任意
 選択的に置換された3～7員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択され
 る1～4つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロアリール
 環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4つのヘテロ原子を含む任意選択
 的に置換された8～10員の二環式ヘテロアリール環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-$
 $C(O)SR^2$ ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-$
 $C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O$
 $)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)OR^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O$
 $)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-$
 $NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O$
 $)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)OR^2$ ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-$
 $N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N($
 $OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$
 ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

20

30

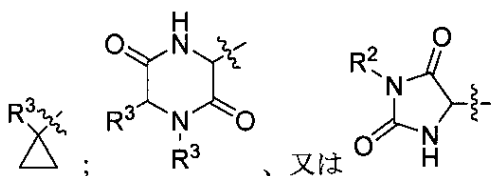
【化158】



40

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化159】



50

であり、

各 R^2 が、独立して、水素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

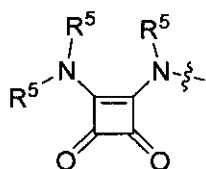
R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

【化 160】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

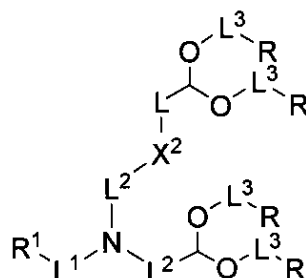
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0443】

8. 式 I I の化合物：

【化 161】



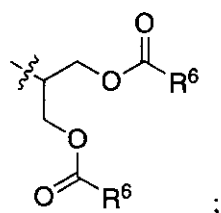
I I

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、
 L が、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、
 各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアル
 キレニルであり、
 X^2 が、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、
 各 R が、独立して、水素；

【化 1 6 2】



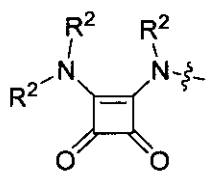
10

又は C_{6-20} 脂肪族、 C_{6-20} ハロ脂肪族、3～7 員の脂環式環、1-アダマンチル、
 2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された
 基であり、

R^1 が、水素；3～7 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～
 3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)$
 SR^2 ； $-OC(O)R^2$ ； $-OC(O)OR^2$ ； $-CN$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)$
 $N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-OC(O)N(R^2)_2$ ； $-N(R^2)C(O)$
 OR^2 ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(S)$
 $N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(CHR^2)N(R^2)_2$
 ； $-N(OR^2)C(O)R^2$ ； $-N(OR^2)S(O)_2R^2$ ； $-N(OR^2)C(O)$
 OR^2 ； $-N(OR^2)C(O)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(S)N(R^2)_2$
 ； $-N(OR^2)C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-N(OR^2)C(CHR^2)N(R^2)_2$
 ； $-C(NR^2)N(R^2)_2$ ； $-C(NR^2)R^2$ ； $-C(O)N(R^2)OR^2$ ； $-$
 $C(R^2)N(R^2)_2C(O)OR^2$ ；

20

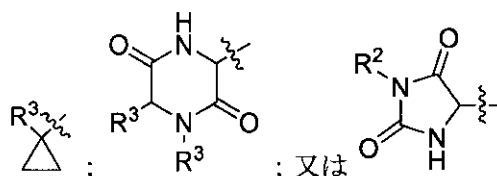
【化 1 6 3】



30

$-CR^2(OR^2)R^3$ ；

【化 1 6 4】



40

であり、

各 R^2 が、独立して、水素； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-OR^4$ ； $-S(O)_2R^4$ ； $-S(O)$
 $_2N(R^4)_2$ ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又は C_{1-6} 脂肪族、3～7 員の脂環式環、及
 び窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の
 複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

50

R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

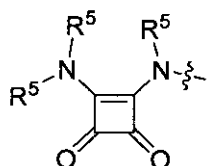
各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であるか、あるいは

R^3 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5 ～ 6 員の複素環式環を形成し、

各 R^4 が、独立して、水素、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は

10

【化 1 6 5】



であり、

20

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

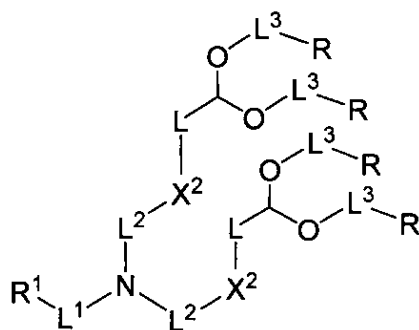
各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0 4 4 4】

9. 式 I I I' の化合物：

30

【化 1 6 6】



I I I'

40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

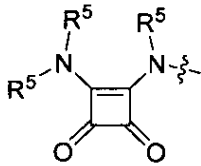
L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-15} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-15} ヘテロアルキレニルであり、

各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

50

$R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化168】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは

R^5 の2つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～1つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された4～7員のヘテロシクリルを形成し、

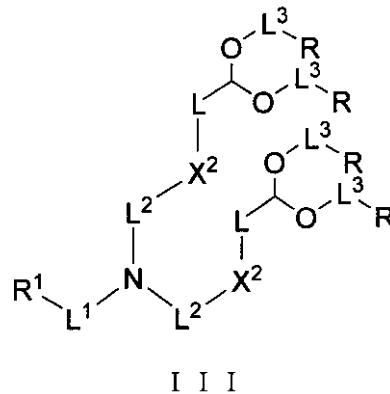
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0～4である、化合物若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0445】

10. 式IIIの化合物：

【化169】



若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

L^1 が、存在しないか、 C_{1-6} アルキレニル、又は C_{2-6} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^2 が、独立して、 C_{2-10} アルキレニル又は C_{3-10} ヘテロアルキレニルであり、

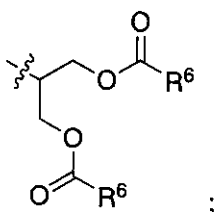
各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 L^3 が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルであり、

各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、又は $-OC(O)O-$ であり、

各 R が、独立して、水素；

【化170】



10

20

30

40

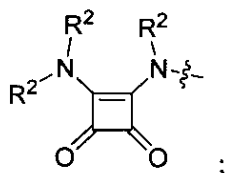
50

又は 6-20 脂肪族、C₆-20 ハロ脂肪族、3～7 員の脂環式環、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基であり、

R¹ が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3～7 員の脂環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 3～7 員の複素環式環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む任意選択的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール環；-OR²；-C(O)OR²；-C(O)SR²；-OC(O)R²；-OC(O)OR²；-CN；-N(R²)₂；-C(O)N(R²)₂；-S(O)₂N(R²)₂；-NR²C(O)R²；-OC(O)N(R²)₂；-N(R²)C(O)OR²；-NR²S(O)₂R²；-NR²C(O)N(R²)₂；-NR²C(S)N(R²)₂；-NR²C(NR²)N(R²)₂；-NR²C(CHR²)N(R²)₂；-N(OR²)C(O)R²；-N(OR²)S(O)₂R²；-N(OR²)C(O)OR²；-N(OR²)C(O)N(R²)₂；-N(OR²)C(S)N(R²)₂；-N(OR²)C(NR²)N(R²)₂；-N(OR²)C(CHR²)N(R²)₂；-C(NR²)N(R²)₂；-C(NR²)R²；-C(O)N(R²)OR²；-C(R²)N(R²)₂C(O)OR²；

10

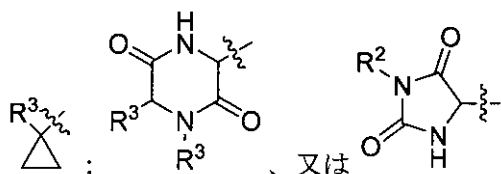
【化 171】



20

-CR²(OR²)R³；

【化 172】



30

であり、

各 R² が、独立して、水素；-CN；-NO₂；-OR⁴；-S(O)₂R⁴；-S(O)₂N(R⁴)₂；-(CH₂)_n-R⁴；又は C₁-6 脂肪族、フェニル、3～7 員の脂環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む 3～7 員の複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは

40

R² の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員の複素環式環を形成し、

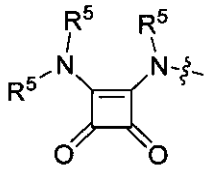
各 R³ が、独立して、-(CH₂)_n-R⁴ であるか、あるいは

R³ の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の複素環式環を形成し、

各 R⁴ が、独立して、水素、-OR⁵、-N(R⁵)₂、-OC(O)R⁵、-OC(O)OR⁵、-CN、-C(O)N(R⁵)₂、-NR⁵C(O)R⁵、-OC(O)N(

50

$R^5)_2$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-NR^5S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5C(O)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(NR^5)N(R^5)_2$ 、又は
【化 1 7 3】



であり、

各 R^5 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか、あるいは

R^5 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0 ～ 1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員の複素環式環を形成し、

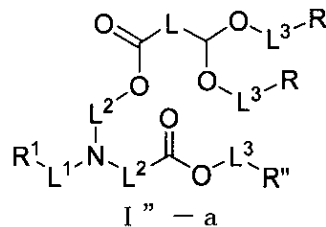
各 R^6 が、独立して、 C_{4-12} 脂肪族であり、

各 n が、独立して、0 ～ 4 である、化合物若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0 4 4 6】

1 1 . 化合物が、式 I'' - a の化合物：

【化 1 7 4】

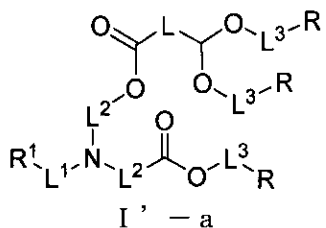


若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 又は 3 に記載の化合物。

【0 4 4 7】

1 2 . 化合物が、式 I' - a の化合物：

【化 1 7 5】



若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 2 又は 4 に記載の化合物。

【0 4 4 8】

1 3 . 化合物が、式 I - a の化合物：

10

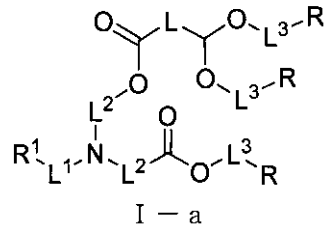
20

30

40

50

【化 1 7 6】



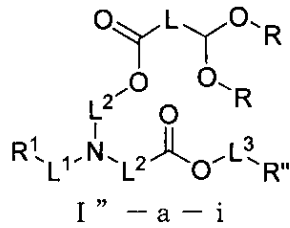
若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩である、実施形態 5 に記載の化合物。

10

【0 4 4 9】

14. 化合物が、式 I''-a-i の化合物：

【化 1 7 7】



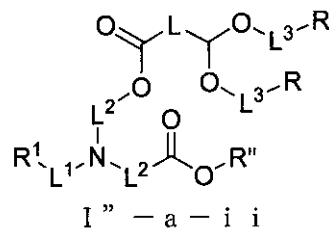
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3 及び 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 5 0】

15. 化合物が、式 I''-a-ii の化合物：

【化 1 7 8】



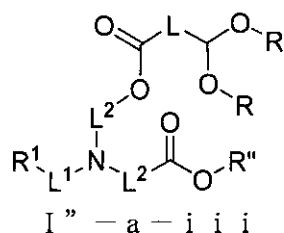
30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3 及び 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 5 1】

16. 化合物が、式 I''-a-iii の化合物：

【化 1 7 9】



40

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3

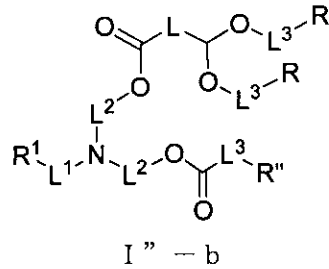
50

、 11、14、及び15のいずれか1つに記載の化合物。

【0452】

17. 化合物が、式I''-bの化合物：

【化180】



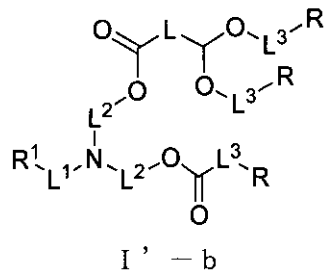
10

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態1又は3に記載の化合物。

【0453】

18. 化合物が、式I'-bの化合物：

【化181】



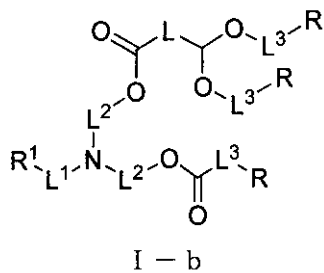
20

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態2又は4に記載の化合物。

【0454】

19. 化合物が、式I-bの化合物：

【化182】



40

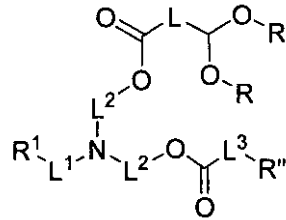
若しくはそのN-オキシド、又はそれらの塩である、実施形態5に記載の化合物。

【0455】

20. 化合物が、式I''-b-iの化合物：

50

【化 1 8 3】



I'' - b - i

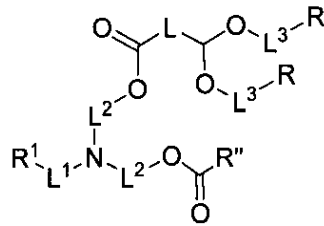
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、及び 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 5 6】

21. 化合物が、式 I'' - b - i i の化合物：

【化 1 8 4】



I'' - b - i i

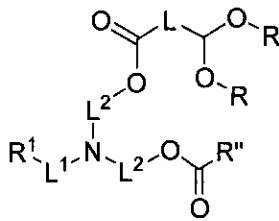
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、及び 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 5 7】

22. 化合物が、式 I'' - b - i i i の化合物：

【化 1 8 5】



I'' - b - i i i

30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、17、20、及び 21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

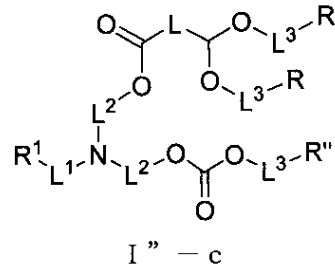
40

【0 4 5 8】

23. 化合物が、式 I'' - c の化合物：

50

【化 1 8 6】



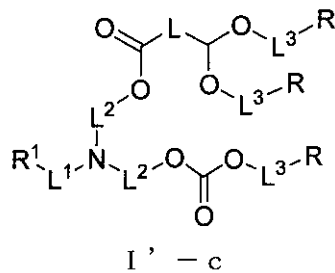
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 又は 3 に記載の化合物。

【0 4 5 9】

24. 化合物が、式 I' - c の化合物：

【化 1 8 7】



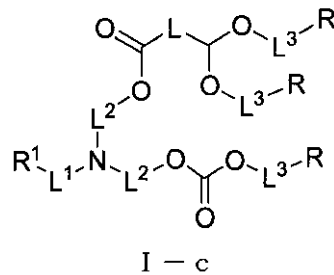
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 2 又は 4 に記載の化合物。

【0 4 6 0】

25. 化合物が、式 I - c の化合物：

【化 1 8 8】



30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩である、実施形態 5 に記載の化合物。

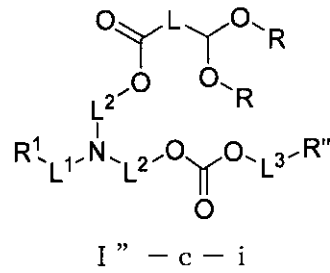
40

【0 4 6 1】

26. 化合物が、式 I'' - c - i の化合物：

50

【化 1 8 9】



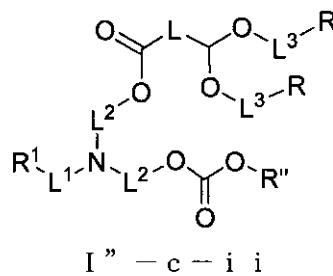
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、及び 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 6 2】

27. 化合物が、式 I'' - c - i i の化合物：

【化 1 9 0】



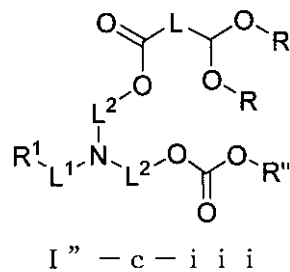
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、及び 23 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 6 3】

28. 化合物が、式 I'' - c - i i i の化合物：

【化 1 9 1】



40

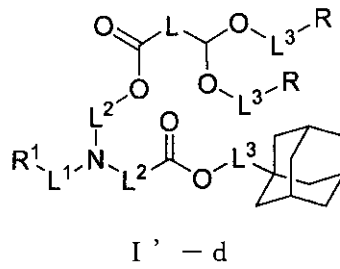
若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、3、23、26、及び 27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 6 4】

29. 化合物が、式 I' - d の化合物：

50

【化 1 9 2】



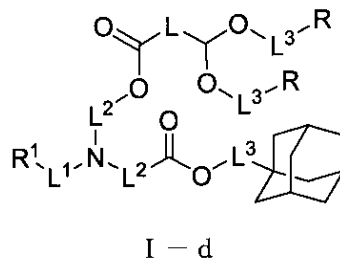
10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 6 5】

30. 化合物が、式 I - d の化合物：

【化 1 9 3】



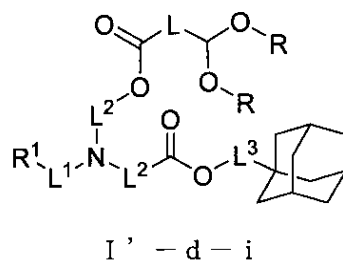
20

若しくはその N-オキシド、又はそれらの塩である、実施形態 5 に記載の化合物。

【0 4 6 6】

31. 化合物が、式 I' - d - i の化合物：

【化 1 9 4】



30

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1 ~ 5、29 及び 30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0 4 6 7】

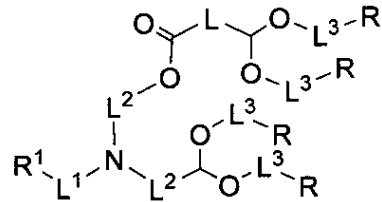
32. その塩が、その薬学的に許容される塩である、実施形態 5、8、13、19、25、及び 30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 6 8】

33. 化合物が、式 II - a の化合物：

50

【化 1 9 5】



II-a

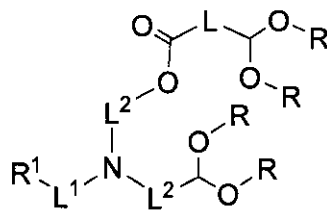
10

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態1、2、及び6～8のいずれか1つに記載の化合物。

【0 4 6 9】

34. 化合物が、式II-a-iの化合物：

【化 1 9 6】



II-a-i

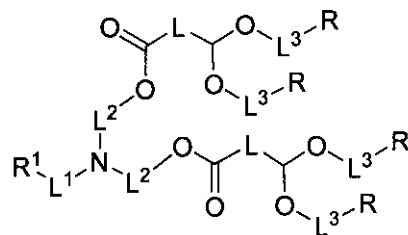
20

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態1、2、6～8、及び33のいずれか1つに記載の化合物。

【0 4 7 0】

35. 化合物が、式III-aの化合物：

【化 1 9 7】



III-a

30

若しくはそのN-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態1、2、9、及び10のいずれか1つに記載の化合物。

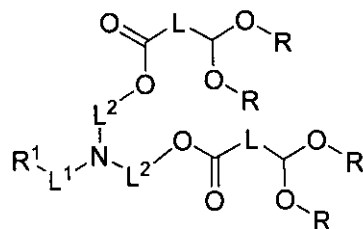
【0 4 7 1】

36. 化合物が、式III-a-iの化合物：

40

50

【化 1 9 8】



I I I - a - i

10

若しくはその N-オキシド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、実施形態 1、2、9、10、及び 35 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 2】

37. 各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)-$ である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 3】

38. 各 X^2 が、独立して、 $-C(O)O-$ である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 4】

39. 各 X^2 が、独立して、 $-OC(O)O-$ である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 4 7 5】

40. X が、 $-OC(O)-$ である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 6】

41. X が、 $-C(O)O-$ である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 7】

42. X が、 $-OC(O)O-$ である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

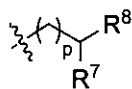
【0 4 7 8】

43.

30

$-L^3-R$ 、 $-L^3-R$ 、及び $-L^{3a}-R^a$ の各々が、独立して、

【化 1 9 9】



であり、

R^7 が、任意選択的に置換された C_{6-10} 脂肪族又は C_{6-10} ハロ脂肪族であり、

R^8 が、任意選択的に置換された C_{2-8} 脂肪族又は C_{2-8} ハロ脂肪族であり、

40

p が、0 又は 1 である、実施形態 1～42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 7 9】

44. L^1 が、存在しないか、 C_{2-5} アルキレニル、又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、実施形態 1～43 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 4 8 0】

45. L^1 が、存在しない、実施形態 44 に記載の化合物。

【0 4 8 1】

46. L^1 が、 C_{2-5} アルキレニルである、実施形態 44 に記載の化合物。

【0 4 8 2】

47. L^1 が、存在しないか、 C_{1-5} アルキレニル、又は C_{2-5} ヘテロアルキレニ

50

ルである、実施形態 1～43 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0483】

48. L^1 が、 C_{1-5} アルキレニルである、実施形態 47 に記載の化合物。

【0484】

49. L^1 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、実施形態 47 又は 48 に記載の化合物。

【0485】

50. 各 L^2 が、独立して、 C_{4-8} アルキレニル又は C_{4-8} ヘテロアルキレニルである、実施形態 1～49 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0486】

51. 各 L^2 が、独立して、 C_{4-8} アルキレニルである、実施形態 50 に記載の化合物。

【0487】

52. 各 L^2 が、独立して、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、実施形態 50 又は 51 に記載の化合物。

【0488】

53. 各 L^2 が、独立して、 C_{4-8} ヘテロアルキレニルである、実施形態 50 に記載の化合物。

20

【0489】

54. 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-9} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{3-9} ヘテロアルキレニルである、実施形態 1～49 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0490】

55. 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{2-9} アルキレニルである、実施形態 54 に記載の化合物。

【0491】

56. 各 L^2 が、独立して、任意選択的に置換された C_{3-9} ヘテロアルキレニルである、実施形態 54 に記載の化合物。

30

【0492】

57. 各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニル又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルである、実施形態 1～56 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0493】

58. 各 L が、独立して、 C_{1-10} アルキレニルである、実施形態 57 に記載の化合物。

【0494】

59. 各 L が、独立して、 C_{1-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、実施形態 1～57 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0495】

60. 各 L が、独立して、 C_{1-5} アルキレニルである、実施形態 57、58、又は 59 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0496】

61. 各 L が、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ である、実施形態 59 又は 60 に記載の化合物。

【0497】

62. 各 L が、独立して、 C_{2-10} ヘテロアルキレニルである、実施形態 57 に記載の化合物。

50

【0498】

63. 各 L^3 が、独立して、 C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、実施形態57、59、又は62のいずれか1つに記載の化合物。

【0499】

64. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、存在しないか、任意選択的に置換された C_{1-10} アルキレニル、又は任意選択的に置換された C_{2-10} ヘテロアルキレニルである、実施形態1、3、6、9、11～42、及び44～63のいずれか1つに記載の化合物。

【0500】

65. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、存在しないか、 C_{1-10} アルキレニル、又は C_{2-10} ヘテロアルキレニルである、実施形態1～42及び44～64のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0501】

66. L^3 及び L^{3a} の各々が、存在しない、実施形態65に記載の化合物。

【0502】

67. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{1-10} アルキレニルである、実施形態65に記載の化合物。

【0503】

68. 各 L^3 及び L^{3a} が、独立して、 C_{2-10} ヘテロアルキレニルである、実施形態65に記載の化合物。

20

【0504】

69. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{1-5} アルキレニル又は C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、実施形態65に記載の化合物。

【0505】

70. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{1-5} アルキレニルである、実施形態69に記載の化合物。

【0506】

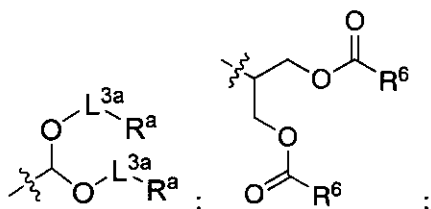
71. L^3 及び L^{3a} の各々が、独立して、 C_{2-5} ヘテロアルキレニルである、実施形態69に記載の化合物。

【0507】

72. R'' が、水素；

30

【化200】



40

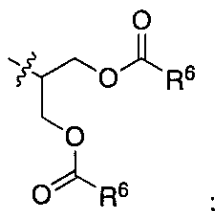
又は C_{6-20} 脂肪族、3～12員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4つのヘテロ原子を含む7～12員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態1、3、11、14～17、20～23、26～28、37～71のいずれか1つに記載の化合物。

【0508】

73. R'' が、水素；

50

【化 2 0 1】



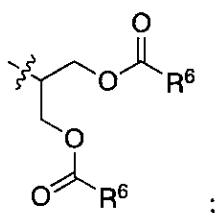
10

又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3 ～ 12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0 ～ 4 つのヘテロ原子を含む 7 ～ 12 員の架橋二環式、1-アダマンチル、2-アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 7 2 に記載の化合物。

【0 5 0 9】

7 4. R'' が、水素；

【化 2 0 2】



20

又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3 ～ 12 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 7 3 に記載の化合物。

【0 5 1 0】

7 5. R'' が、水素；又は $C_6 - 20$ 脂肪族、3 ～ 12 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 7 4 に記載の化合物。

30

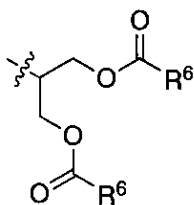
【0 5 1 1】

7 6. R'' が、水素である、実施形態 7 2 ～ 7 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 1 2】

7 7. R'' が、

【化 2 0 3】



40

である、実施形態 7 2 ～ 7 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 1 3】

7 8. R'' が、任意選択的に置換された $C_6 - 20$ 脂肪族である、実施形態 7 2 ～ 7 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 1 4】

7 9. R'' が、任意選択的に置換された $C_6 - 20$ アルキルである、実施形態 7 8 に記載

50

の化合物。

【0515】

80. R[”] が、任意選択的に置換された C₆ - 20 アルケニルである、実施形態 78 に記載の化合物。

【0516】

81. R[”] が、任意選択的に置換された C₆ - 20 アルキニルである、実施形態 78 に記載の化合物。

【0517】

82. R[”] が、C₆ - 20 ハロ脂肪族である、実施形態 78 に記載の化合物。

【0518】

83. R[”] が、1 ~ 7 つのフッ素原子を含む C₆ - 20 ハロアルキルである、実施形態 82 に記載の化合物。

【0519】

84. R[”] が、任意選択的に置換された 3 ~ 12 員の脂環式である、実施形態 72 ~ 75 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0520】

85. R[”] が、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式である、実施形態 84 に記載の化合物。

【0521】

86. R[”] が、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである、実施形態 85 に記載の化合物。

【0522】

87. R[”] が、任意選択的に置換された 1 - アダマンチルである、実施形態 72 ~ 75 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0523】

88. R[”] が、任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態 72 ~ 75 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0524】

89. R 及び R^a の各々が、独立して、水素；又は C₆ - 20 脂肪族、3 ~ 12 員の脂環式、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 つのヘテロ原子を含む 7 ~ 12 員の架橋二環式、1 - アダマンチル、2 - アダマンチル、ステロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 1 ~ 42 及び 44 ~ 88 のいずれか 1 つに記載の化合物。

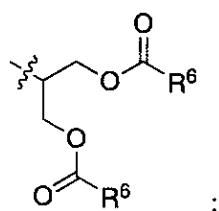
【0525】

90. R 及び R^a の各々が、独立して、水素；又は C₆ - 20 脂肪族、3 ~ 12 員の脂環式、1 - アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 89 に記載の化合物。

【0526】

91. R 及び R^a の各々が、独立して、水素；

【化204】



;

又は C₆ - 20 脂肪族、3 ~ 7 員の脂環式環、1 - アダマンチル、2 - アダマンチル、ス

10

20

30

40

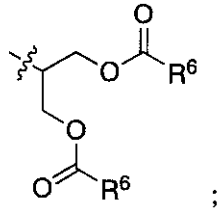
50

テロリル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 1～42 及び 44～88 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0527】

92. R 及び R^a の各々が、独立して、水素；

【化205】



10

又は C₆₋₂₀ 脂肪族、3～7 員の脂環式、1-アダマンチル、及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である、実施形態 91 に記載の化合物。

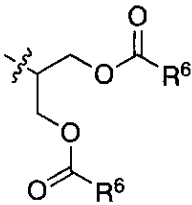
【0528】

93. R 及び R^a の各々が、水素である、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0529】

94. R 及び R^a の各々が、独立して、

【化206】



20

であり、各 R⁶ が、独立して、C₄₋₁₂ 脂肪族である、実施形態 91 又は 92 に記載の化合物。

【0530】

95. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ 脂肪族である、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0531】

96. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキルである、実施形態 95 に記載の化合物。

【0532】

97. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルケニルである、実施形態 95 に記載の化合物。

【0533】

98. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ アルキニルである、実施形態 95 に記載の化合物。

【0534】

99. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である、実施形態 89～92 及び 95 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0535】

100. R 及び R^a の各々が、独立して、C₆₋₂₀ ハロ脂肪族である、実施形態 99 に記載の化合物。

30

40

50

【0536】

101. R 及び R^a の各々が、独立して、1～7つのフッ素原子を含む、任意選択的に置換された C₆～20 ハロアルキルである、実施形態 99 に記載の化合物。

【0537】

102. R 及び R^a の各々が、独立して、1～7つのフッ素原子を含む C₆～20 ハロアルキルである、実施形態 99 に記載の化合物。

【0538】

103. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された 3～12 員の脂環式である、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0539】

104. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された 3～7 員の脂環式である、実施形態 103 に記載の化合物。

【0540】

105. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである、実施形態 104 に記載の化合物。

【0541】

106. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換された 1-アダマンチルである、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

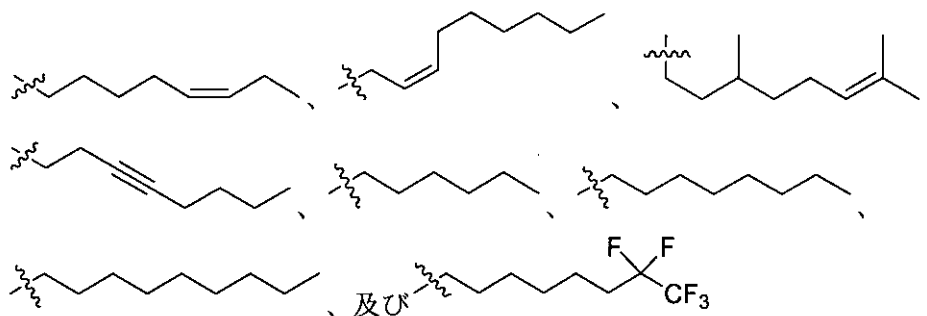
【0542】

107. R 及び R^a の各々が、独立して、任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態 89～92 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0543】

108. -L³-R''、-L³-R、及び -L^{3a}-R^a の各々が、独立して、

【化207】



からなる群から選択される、実施形態 1～107 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0544】

109. -L³-R''、-L³-R、及び -L^{3a}-R^a の各々が、独立して、

10

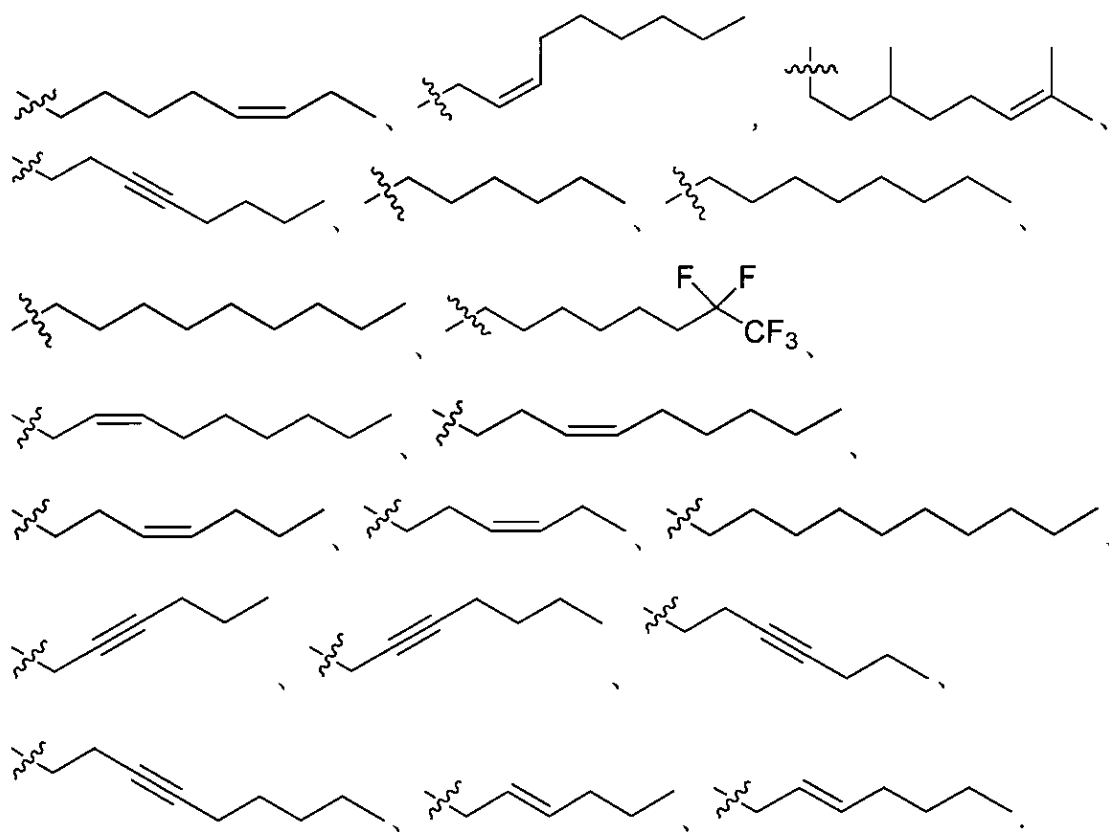
20

30

40

50

【化 2 0 8】



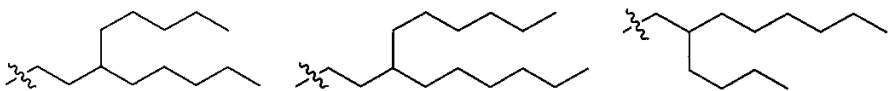
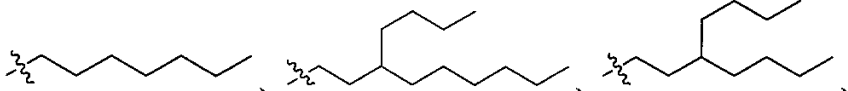
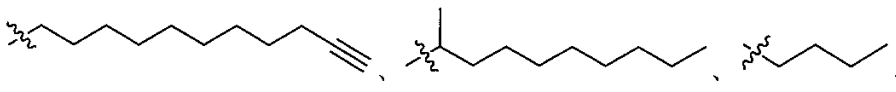
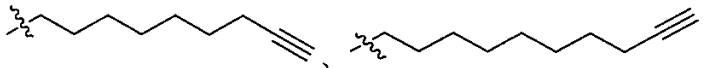
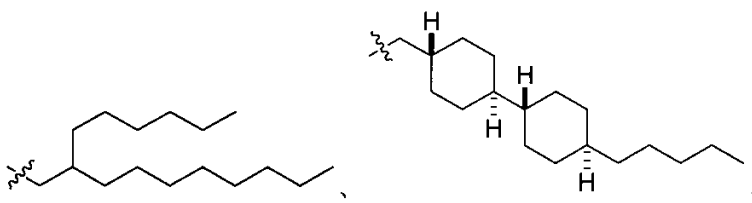
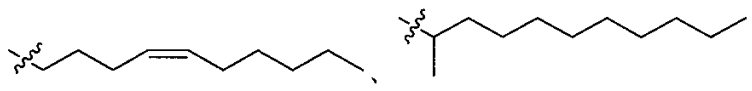
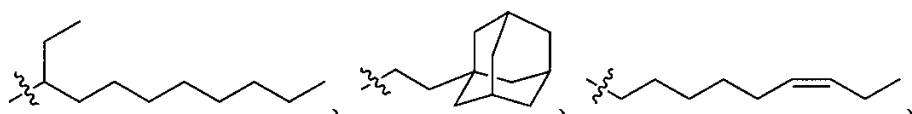
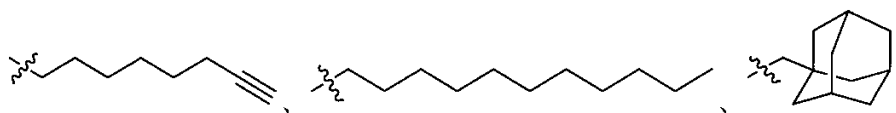
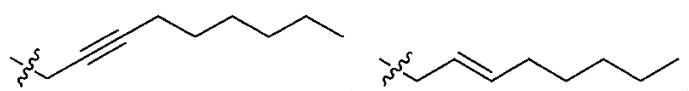
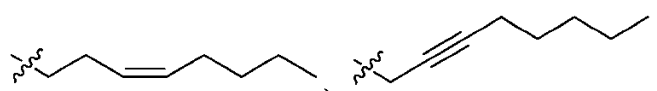
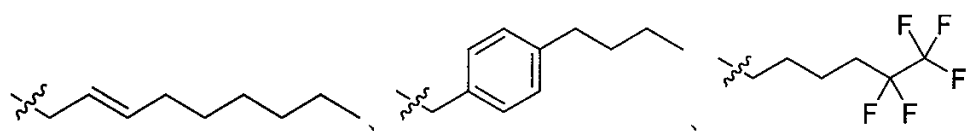
10

20

30

40

50



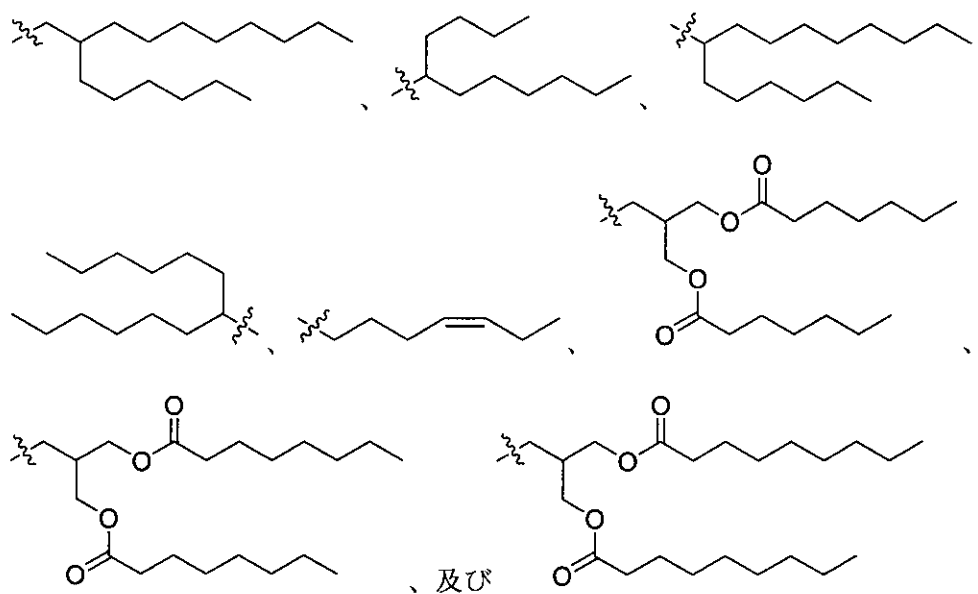
10

20

30

40

50

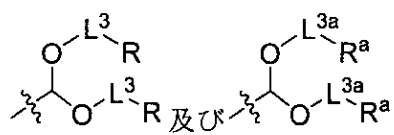


からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 107 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 5 4 5 】

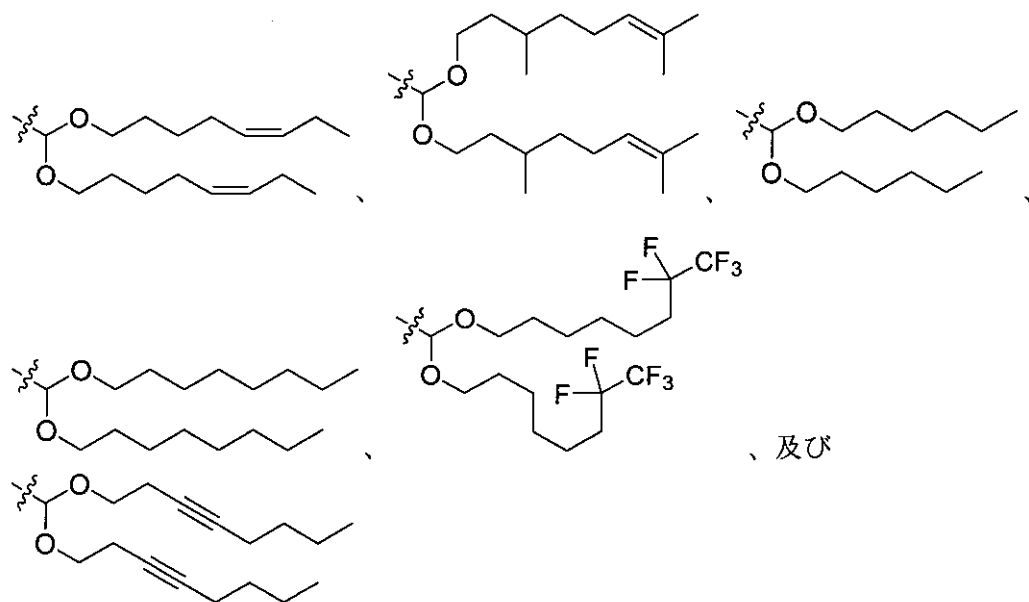
1 1 0 .

【化 2 0 9】



の各々が、独立して、

【化 2 1 0】



10

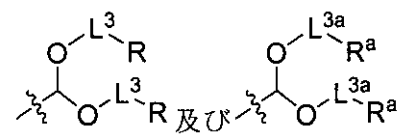
20

からなる群から選択される、実施形態 1 ～ 1 0 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 5 4 6】

1 1 1 .

【化 2 1 1】



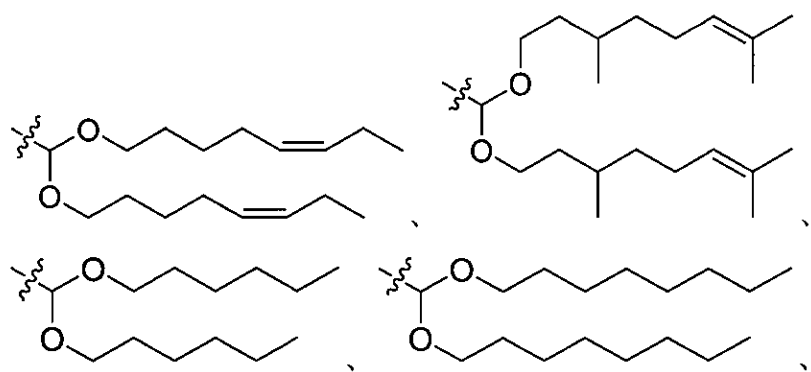
30

の各々が、独立して、

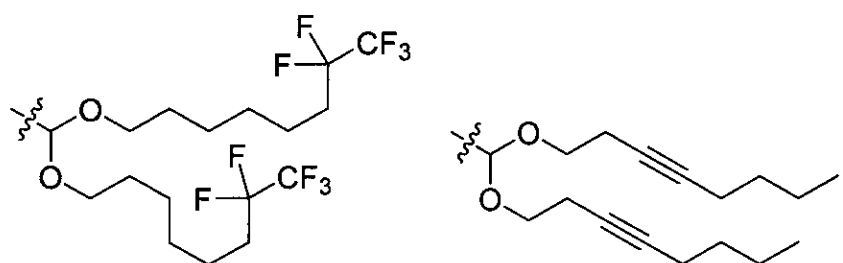
40

50

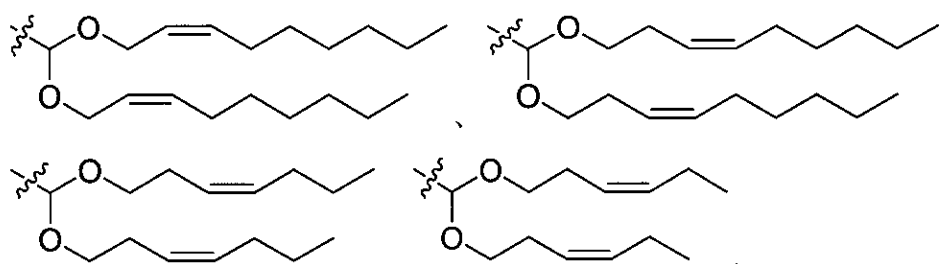
【化 2 1 2】



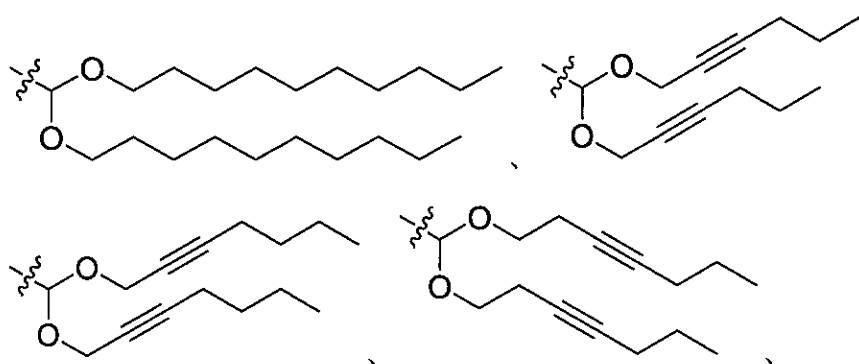
10



20

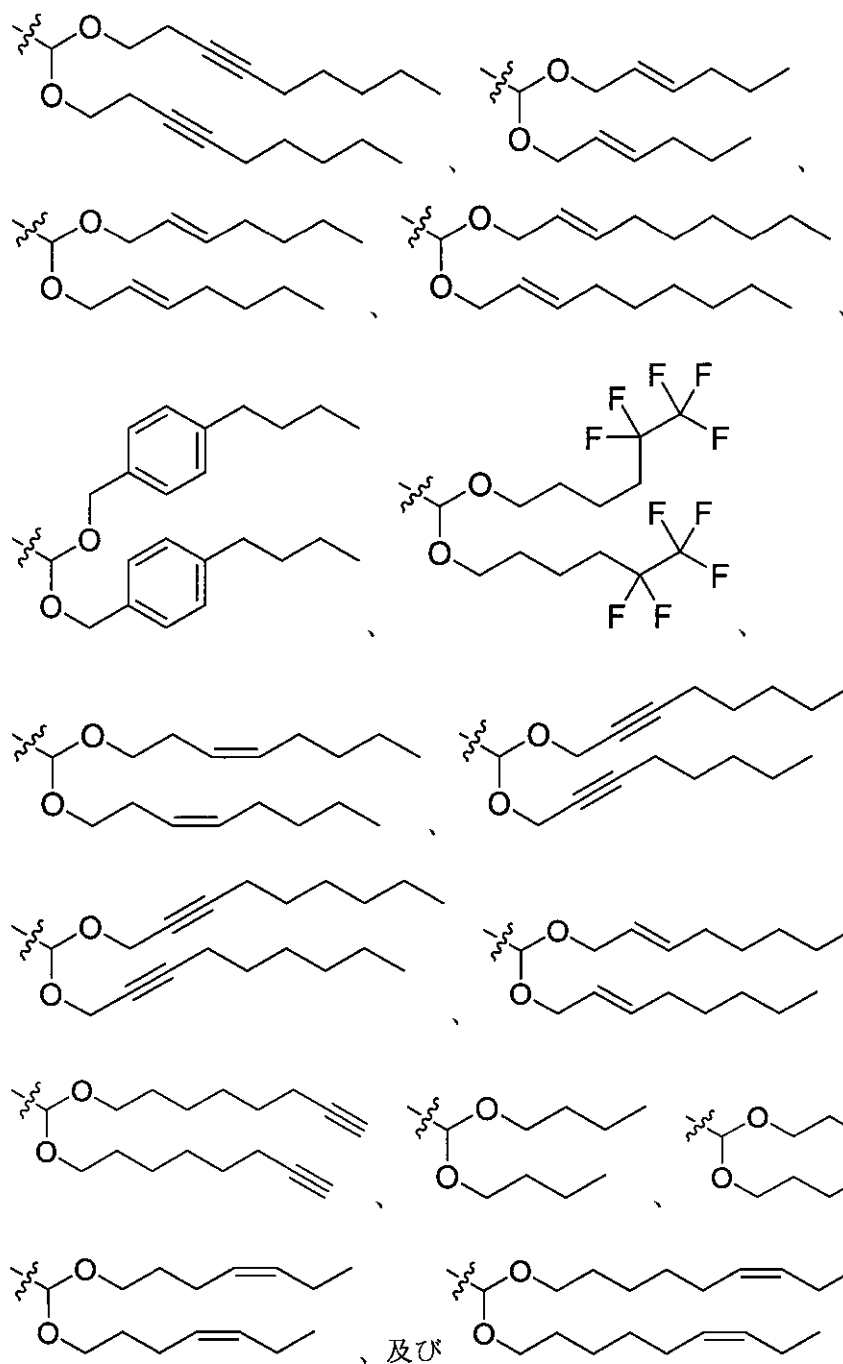


30



40

50



10

20

30

40

からなる群から選択される、実施形態 1～107 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0547】

112. R^1 が、 $-\text{OR}^2$ である、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0548】

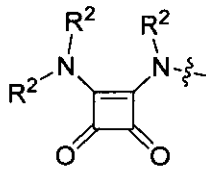
113. R^1 が、 $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ である、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0549】

114. R^1 が、

50

【化 2 1 3】



である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0 5 5 0】

1 1 5. R^1 が、 $-NR^2C(O)R^2$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 1】

1 1 6. R^1 が、 $-NR^2S(O)_2R^2$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 2】

1 1 7. R^1 が、 $-C(O)OR^2$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 3】

1 1 8. R^1 が、 $-C(O)SR^2$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 5 5 4】

1 1 9. R^1 が、 $-C(O)N(R^2)_2$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 5】

1 2 0. 各 R^2 が、独立して、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族、又は R^5 が、水素、若しくは任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ である、実施形態 1 1 2 ～ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 6】

1 2 1. R^1 が、 $-CR^2(OR^2)R^3$ である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0 5 5 7】

1 2 2. R^1 が、 $-CH(OH)R^3$ である、実施形態 1 2 1 に記載の化合物。

【0 5 5 8】

1 2 3. R^1 が、

【化 2 1 4】



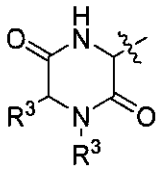
40

である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 5 9】

1 2 4. R^1 が、

【化 2 1 5】



である、実施形態 1 ～ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 6 0】

1 2 5. 各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ であり、 R^4 が、水素であり、 n が、0 である、実施形態 1 2 4 に記載の化合物。

【0 5 6 1】

1 2 6. 各 R^3 が、独立して、 $-CH_2-R^4$ である、実施形態 1 2 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 6 2】

1 2 7. 各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_3-R^4$ である、実施形態 1 2 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 6 3】

1 2 8. 各 R^4 が、独立して、 $-OR^5$ である、実施形態 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の化合物。

【0 5 6 4】

1 2 9. 各 R^4 が、独立して、 $-OH$ である、実施形態 1 2 8 に記載の化合物。

【0 5 6 5】

1 3 0. 各 R^4 が、独立して、 $-C(O)N(R^5)_2$ である、実施形態 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の化合物。

【0 5 6 6】

1 3 1. 各 R^4 が、独立して、 $-C(O)NH_2$ である、実施形態 1 3 0 に記載の化合物。

【0 5 6 7】

1 3 2. 各 R^4 が、独立して、 $-NR^5C(O)R^5$ である、実施形態 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の化合物。

【0 5 6 8】

1 3 3. 各 R^4 が、独立して、 $-NHC(O)CH_3$ である、実施形態 1 3 2 に記載の化合物。

【0 5 6 9】

1 3 4. 各 R^4 が、独立して、 $-NR^5C(S)N(R^5)_2$ である、実施形態 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の化合物。

【0 5 7 0】

1 3 5. 各 R^4 が、独立して、 $-NHC(S)NHCH_3$ である、実施形態 1 3 4 に記載の化合物。

【0 5 7 1】

1 3 6. 各 R^4 が、独立して、

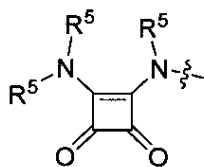
10

20

30

40

【化 2 1 6】



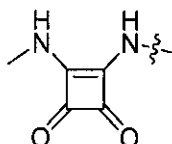
である、実施形態 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の化合物。

【0 5 7 2】

10

1 3 7. 各 R^4 が、独立して、

【化 2 1 7】



である、実施形態 1 3 6 に記載の化合物。

20

【0 5 7 3】

1 3 8. R^1 が、任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 7 4】

1 3 9. R^1 が、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式である、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 7 5】

1 4 0. R^1 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員のヘテロシクリルである、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0 5 7 6】

1 4 1. R^1 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 7 7】

1 4 2. R^1 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 8 ~ 1 0 員の二環式ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 7 8】

1 4 3. R^1 が、 $-OR^2$ 、 $-OC(O)OR^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)SR^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(O)R^2$ 、 $-NR^2S(O)_2R^2$ 、 $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(S)N(R^2)_2$ 、 $-NR^2C(NR^2)N(R^2)_2$ 、又は $-CR^2(OR^2)R^3$ である、実施形態 1 ~ 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

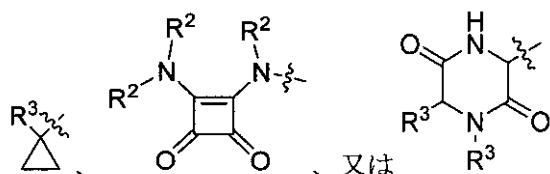
40

【0 5 7 9】

1 4 4. R^1 が、 $-CR^2(OR^2)R^3$ 、

50

【化 2 1 8】



である、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0580】

145. R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；任意選択的に置換された 3～7 員の脂環式；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 3～7 員のヘテロシクリル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ ；又は $-P(O)(OR^2)_2$ である、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0581】

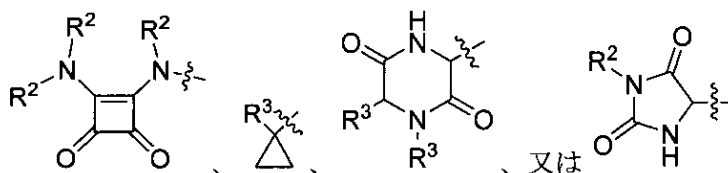
146. R^1 が、水素；任意選択的に置換されたフェニル；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 5～6 員の単環式ヘテロアリール；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 8～10 員の二環式ヘテロアリール； $-OR^2$ ； $-C(O)OR^2$ ； $-C(O)SR^2$ ； $-N(R^2)_2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-S(O)_2N(R^2)_2$ ； $-NR^2C(O)R^2$ ； $-NR^2S(O)_2R^2$ ； $-NR^2C(O)N(R^2)_2$ ； $-CR^2(R^3)_2$ ； $-OP(O)(OR^2)_2$ ； $-P(O)(OR^2)_2$ ；又は 3～7 員の脂環式、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 つのヘテロ原子を含む、3～7 員のヘテロシクリルから選択される、環であり、脂環式環又はヘテロシクリル環が、1～4 つの R^2 又は R^3 基で任意選択的に置換される、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0582】

147. R^1 が、

【化 2 1 9】



40

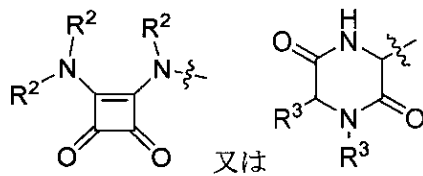
である、実施形態 1～111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0583】

148. R^1 が、

50

【化 2 2 0】



である、実施形態 1 4 7 に記載の化合物。

10

【0 5 8 4】

1 4 9. 各 R^2 が、独立して、水素；オキソ； $-(CH_2)_n-R^4$ ；又はフェニル、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換された基であるか、あるいは R^2 の 2 つの出現が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 0～1 つの追加のヘテロ原子を含む、任意選択的に置換された 4～7 員のヘテロシクリルを形成する、実施形態 1 4 5～1 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 5 8 5】

1 5 0. 各 R^3 が、独立して、 $-(CH_2)_n-R^4$ である、実施形態 1 4 5～1 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 5 8 6】

1 5 1. 各 R^4 が、独立して、 $-OR^5$ 又は $-N(R^5)_2$ である、実施形態 1 4 9 又は 1 5 0 に記載の化合物。

【0 5 8 7】

1 5 2. 各 R^5 が、独立して、水素、又は任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族である、実施形態 1 5 1 に記載の化合物。

【0 5 8 8】

1 5 3. 各 R^6 が、独立して、 C_{6-8} 脂肪族である、実施形態 7 7 又は 9 4 に記載の化合物。

【0 5 8 9】

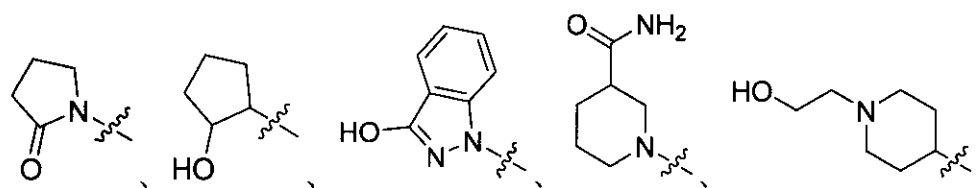
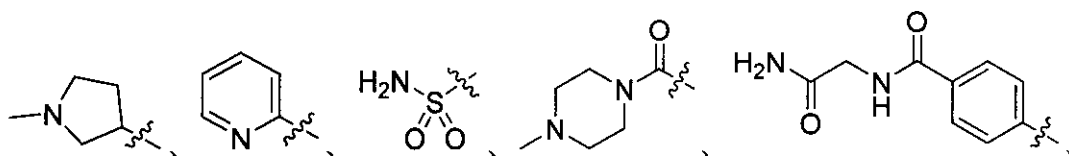
30

1 5 4. R^1 が、

40

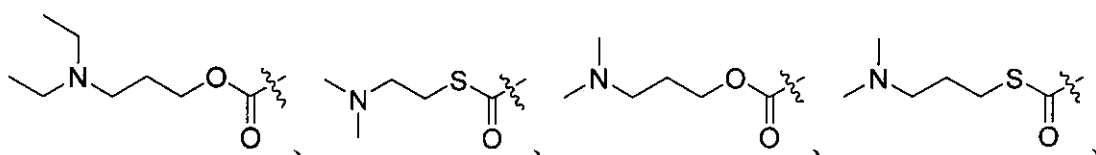
50

HO-, NC(=O)N-, C1CCNCC1-, C1CCN(CC)C1-, O=S1CCN(CS1)-, CC(O)CN1CCOCC1-

OCCN(CO)CCO, O=C1NCCN1CCO, OCCN(CO)CCO, O=C1NCCN1CCO, N#Cc1ccc(cc1)C(=O)N, N#Cc1ccc(cc1)C(=O)N

Chemical structures of various heterocyclic and functional groups:

- 4-methylbenzenesulfonamide
- pyridine
- 1,2,4-triazole
- 2-imidazolidinone
- 2-pyridone
- 1,3,4-oxadiazole

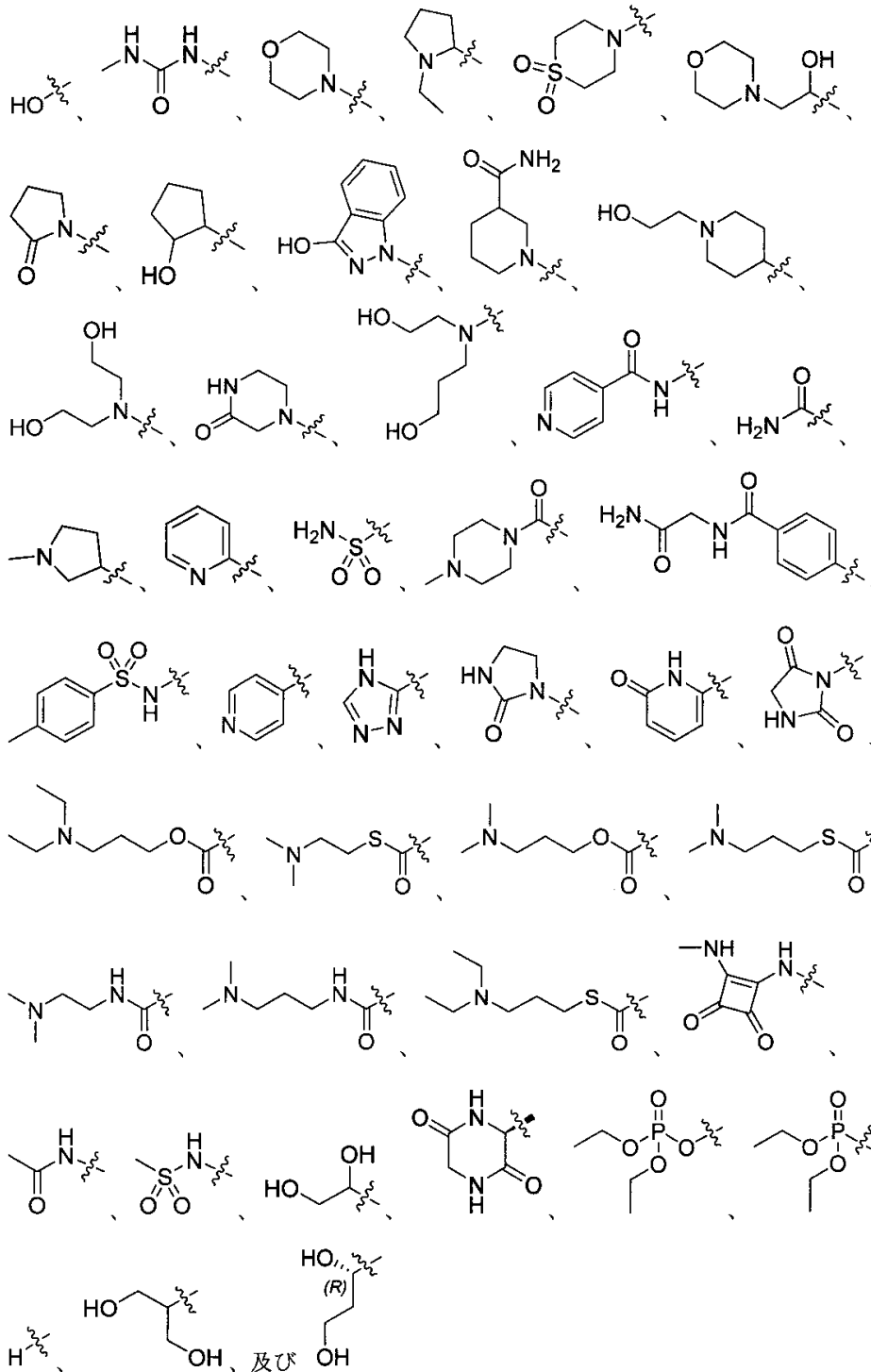


CN(C)CCNC(=O)C1=CC=CC=C1、CN(C)CCCCNC(=O)C1=CC=CC=C1、及¹⁸
CCN(CC)CCCCSC(=O)C1=CC=CC=C1

【 0 5 9 0 】

40

【化 2 2 2】



10

20

30

40

からなる群から選択される、実施形態 1～111、145、及び 146 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0591】

156. 化合物が、化合物 7-1～7-16 からなる群から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0592】

157. 化合物が、化合物 8-1～8-66 からなる群から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1、2、9、及び 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【0593】

158. 化合物が、表1から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態1に記載の化合物。

【0594】

159. 実施形態1～158のいずれか1つに記載のイオン化可能な脂質を含む、脂質ナノ粒子(LNP)調製物。

【0595】

160.

実施形態1～158のいずれか1つに記載のイオン化可能な脂質と、

リン脂質と、

ステロールと、

コンジュゲートリンカー脂質(例えば、ポリエチレングリコール脂質)と、を含む、脂質ナノ粒子(LNP)調製物。

【0596】

161. 1つ以上の汚染物質及び／又は分解物質を更に含む、実施形態160に記載のLNP調製物。

【0597】

162. 1つ以上の汚染物質及び／又は分解物質を除外する、実施形態160に記載のLNP調製物。

【0598】

163. 治療剤及び／又は予防剤を更に含む、実施形態159又は160に記載のLNP調製物。

【0599】

164. 治療剤及び／又は予防剤が、1つ以上の核酸であるか、又はそれらを含む、実施形態163に記載のLNP調製物。

【0600】

165. 1つ以上の核酸が、RNAであるか、又はそれを含む、実施形態164に記載のLNP調製物。

【0601】

166. RNAが、mRNA、アンチセンスRNA、siRNA、shRNA、miRNA、gRNA、又はそれらの組み合わせであるか、又はそれらを含む、実施形態165に記載のLNP調製物。

【0602】

167. 1つ以上の核酸が、DNAであるか、又はそれを含む、実施形態164に記載のLNP調製物。

【0603】

168. 1つ以上の核酸が、RNA及びDNAの両方を含む、実施形態164～167のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0604】

169. LNP調製物が、治療剤及び／又は予防剤を標的細胞に送達するために製剤化される、実施形態163～168のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0605】

170. 標的細胞が、脾臓細胞(例えば、脾臓B細胞、脾臓T細胞、脾臓単球)、肝臓細胞(例えば、肝細胞)、骨髓細胞(例えば、骨髓単球)、免疫細胞、腎臓細胞、筋肉細胞、心臓細胞、又は中枢神経系における細胞であるか、又はそれらを含む、実施形態169に記載のLNP調製物。

【0606】

171. 標的細胞が、造血幹細胞(HSC)であるか、又はそれらを含む、実施形態169に記載のLNP調製物。

【0607】

10

20

30

40

50

172. イオン化可能な脂質が、実施形態1～59のいずれか1つに記載の化合物、又はそれらの組み合わせであるか、又はそれらを含む、実施形態159～171のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0608】

173. LNP調製物が、約70molパーセント以下のイオン化可能な脂質を含む、実施形態159～172のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0609】

174. LNP調製物が、約30molパーセント～約70molパーセントのイオン化可能な脂質を含む、実施形態159～173のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0610】

175. LNP調製物が、約50molパーセントのイオン化可能な脂質を含む、実施形態159～174のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0611】

176. LNP調製物が、約34.7molパーセントのイオン化可能な脂質を含む、実施形態159～174のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0612】

177. LNP調製物が、約38.5molパーセントのイオン化可能な脂質を含む、実施形態159～174のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0613】

178. リン脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)(スクシニルPE)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、コレステロール、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(DSPE)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)(スクシニル-DPPE)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC))、又はそれらの組み合わせを含む、実施形態160～177のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0614】

179. リン脂質が、DSPCであるか、又はそれを含む、実施形態160～178のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0615】

180. LNP調製物が、約10molパーセント～約65molパーセントのリン脂質を含む、実施形態160～179のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0616】

181. LNP調製物が、約9molパーセントのリン脂質を含む、実施形態160～180のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0617】

182. LNP調製物が、約10molパーセントのリン脂質を含む、実施形態160～180のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0618】

183. LNP調製物が、約30molパーセントのリン脂質を含む、実施形態160～180のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0619】

184. コンジュゲートリンカー脂質が、ポリエチレングリコール脂質を含む、実施形態160～183のいずれか1つに記載のLNP調製物。

【0620】

185. コンジュゲートリンカー脂質が、ジミスチルグリセロール(DMG)、1,2-ジパルミトイル-rac-グリセロール、1,2-ジパルミトイル-rac-グリセロール、メトキシポリエチレングリコール(DPG-PEG)、1,2-ジステアロイル

10

20

30

40

50

ー r a c - グリセロール - 3 - メチルポリオキシエチレン (D S G - P E G) 、又はそれらの任意の組み合わせを含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 4 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 1 】

1 8 6 . コンジュゲート - リンカー脂質が、約 5 0 0 D a ~ 約 5 0 0 0 D a の平均分子量を有する、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 5 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 2 】

1 8 7 . コンジュゲート - リンカー脂質が、約 2 0 0 0 D a の平均分子量を有する、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 6 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 3 】

1 8 8 . L N P 調製物が、約 0 m o l パーセント ~ 約 5 m o l パーセントのコンジュゲート - リンカー脂質を含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 7 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 4 】

1 8 9 . L N P 調製物が、約 1 . 5 m o l パーセントのコンジュゲート - リンカー脂質を含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 8 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 5 】

1 9 0 . L N P 調製物が、約 3 m o l パーセントのコンジュゲート - リンカー脂質を含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 8 8 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 6 】

1 9 1 . L N P 調製物が、約 2 0 m o l パーセント ~ 約 5 0 m o l パーセントのステロールを含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 0 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 7 】

1 9 2 . L N P 調製物が、約 3 3 . 8 m o l パーセントのステロールを含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 1 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 8 】

1 9 3 . L N P 調製物が、約 3 8 m o l パーセントのステロールを含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 1 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 2 9 】

1 9 4 . L N P 調製物が、約 3 8 . 5 m o l パーセントのステロールを含む、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 1 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 3 0 】

1 9 5 . ステロールが、コレステロール、又はそのバリエーション若しくは誘導体である、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 4 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 3 1 】

1 9 6 . コレステロールが、酸化コレステロールである、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 5 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 3 2 】

1 9 7 . コレステロールが、エステル化コレステロールである、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 5 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 3 3 】

1 9 8 . ステロールが、フィトステロールである、実施形態 1 6 0 ~ 1 9 4 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物。

【 0 6 3 4 】

1 9 9 . 実施形態 1 5 9 ~ 1 9 8 のいずれか 1 つに記載の L N P 調製物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【 0 6 3 5 】

2 0 0 . 液体製剤中にある、実施形態 1 9 9 に記載の薬学的組成物。

【 0 6 3 6 】

2 0 1 . 凍結製剤中にある、実施形態 1 9 9 に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【0637】

202. 治療剤及び／又は予防剤の投与を必要とする対象にそれらを投与するための方法であって、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物又は実施形態199に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法。

【0638】

203. 疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、方法が、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物又は実施形態199に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含み、治療剤及び／又は予防剤が、疾患の治療に有効である、方法。

【0639】

204. 疾患又は障害の進行の遅延及び／又は停止を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、方法が、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物又は実施形態199に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含み、治療剤及び／又は予防剤が、疾患の治療に有効である、方法。

【0640】

205. 対象に由来する哺乳類細胞に治療剤及び／又は予防剤を送達する方法であって、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を投与されている対象の細胞を接触させることを含む、方法。

【0641】

206. 実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、実施形態205に記載の方法。

【0642】

207. 哺乳類細胞において目的のポリペプチドを産生する方法であって、方法が、細胞を実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、治療剤及び／又は予防剤が、mRNAであるか、又はそれを含み、mRNAが、目的のポリペプチドをコードし、それによって、mRNAが、細胞中で翻訳されて、目的のポリペプチドを産生することが可能である、方法。

【0643】

208. 哺乳類細胞において目的のポリペプチドの産生を阻害する方法であって、方法が、細胞を実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、治療剤及び／又は予防剤が、RNAであるか、又はそれを含み、それによって、RNAが、目的のポリペプチドの産生を阻害することが可能である、方法。

【0644】

209. RNAが、アンチセンスRNA、miRNA、shRNA、siRNA、又はgRNAを含む、実施形態208に記載の方法。

【0645】

210. 治療剤及び／又は予防剤を哺乳類臓器に特異的に送達する方法であって、方法が、哺乳類臓器を実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物と接触させることを含み、それによって、治療剤及び／又は予防剤が、臓器に送達される、方法。

【0646】

211. 対象に、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、実施形態210に記載の方法。

【0647】

212. 実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を調製する方法。

10

20

30

40

50

【0648】

213. 実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を製造する方法。

【0649】

214. 実施形態159～199のいずれか1つに記載の中間体（例えば、保存又は出荷され得る任意の中間体）を製造する方法。

【0650】

215. 実施形態1～158のいずれか1つに記載の化合物を特徴評価する方法。

【0651】

216. 実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を特徴評価する方法。 10

【0652】

217. （例えば、参照試料と比較して）LNP調製物の1つ以上の特徴を評価し、LNP調製物の1つ以上の特徴を確立することを含む、実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を提供する方法。

【0653】

218. 実施形態159～198のいずれか1つに記載のLNP調製物、又は実施形態199に記載の薬学的組成物を投与することによって、ワクチン接種する方法。

【0654】

219. 投与ステップが、少なくとも1つの用量を投与することを含む、実施形態218に記載の方法。 20

【0655】

220. 投与ステップが、少なくとも2つの用量を投与することを含む、実施形態219に記載の方法。

【0656】

221. 投与ステップが、筋肉内注射を介する、実施形態218～220のいずれか1つに記載の方法。

【0657】

222. 対象において適応免疫応答を誘導する方法であって、対象に、少なくとも1つのRNAを含む有効量の組成物を投与することを含み、組成物が、式A'、A、I''、I'、I、II''、II'、II、III'、III、I''-a、I'-a、I-a、I''-a-i、I''-a-ii、I''-a-iii、I''-b、I'-b、I-b、I''-b-i、I''-b-ii、I''-b-iii、I''-c、I'-c、I-c、I''-c-i、I''-c-ii、I''-c-iii、I'-d、I-d、I'-d-i、II-a、II-a-i、III-a、及びIII-a-iのうちのいずれかの化合物、又は実施形態1～158のいずれか1つに記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を含むLNP調製物を含む、方法。 30

【0658】

例示

本開示は、本明細書に記載の組成物、調製物、製剤、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を例示する。本開示はまた、本明細書に記載の組成物、調製物、製剤、製剤、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を調製、特徴評価、及び検証する方法を例示する。 40

【実施例】

【0659】

実施例1：材料及び方法

本実施例は、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を調製、特徴評価、及び検証する、例示的な材料及び方法を提供する。

【0660】

LNP調製物

とりわけ、本実施例は、例示的なLNP調製物を提供する。 50

【0661】

脂質ナノ粒子構成成分を、定められた脂質構成成分モル比で100%エタノール中に溶解させた。10mMのクエン酸塩、100mMのNaCl、pH4.0に核酸（NA）カーゴを溶解させ、およそ0.22mg/mLのNAカーゴの濃度が生じた。一部の実施形態では、NAカーゴは、1:10~10:1の機能的NA対バーコードの質量比で混合した、機能的NA及びレポーターDNAバーコードの両方を含む。本明細書に記載されるように、NAは、siRNA、アンチセンス、発現DNA、又はmRNAであり得る。

【0662】

11.7の総脂質対NAの質量比でLNPを調製した。製造業者のプロトコルに従って、Precision Nanosystems NanoAssembler Spark又はBenchtop series Instrumentsを使用して、脂質及びNA溶液のマイクロ流体混合によって、LNPを形成した。異なる流量を使用する混合中に、およそ2:1又は3:1の水性溶媒対有機溶媒の比を維持した。混合後、LNPを収集し、PBS（およそ1:1v/v）に希釈した。PBS中4℃で4~24時間の間、20kDaフィルタに対する透析を使用して、更なる緩衝液交換を実行した。この最初の透析の後、動的光散乱（DLS）を介して各個々のLNP調製物を特徴評価して、サイズ（例えば、直径）及び多分散性を測定した。加えて、LNPの亜集団のpKaを、2-（p-トリイジノ）-6-ナフタレンスルホン酸（TNS）アッセイを介して測定した。比直径及び多分散性範囲内にあるLNPをプールし、100kDa透析カセットに対して4℃で1~4時間の間、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に対して更に透析した。第2の透析の後、0.22µmフィルタを使用してLNPを滅菌濾過し、更なる使用のために4℃で保管した。

【0663】

LNP特徴評価

DLS-高スループット動的光散乱（DLS）（DynaPro plate reader II, Wyatt）を使用して、LNP流体力学的直径及び多分散性指数（PDI）を測定した。適切な濃度まで1倍のPBSをLNPを希釈し、分析した。

【0664】

濃度及びカプセル化効率

製造業者の説明書に従って、Qubit microRNAキット（siRNA用）又はHS RNAキット（mRNA用）によって、NAの濃度を測定した。未溶解のLNP及び溶解したLNP中の核酸濃度を測定することによって、カプセル化効率を決定した。

【0665】

pKa

10mMのHEPES（Sigma Aldrich）、10mMのMES（Sigma Aldrich）、10mMの酢酸ナトリウム（Sigma）、及び140nMの塩化ナトリウム（Sigma Aldrich）のストック溶液を調製し、塩化水素及び水酸化ナトリウムを使用して約pH4~10の範囲までpHを調整した。各pH値で4回の繰り返しを使用して、96ウェルプレートに、140µLのpH調整緩衝液を添加し、続いて5µLの2-（p-トリイジノ）-6-ナフタレンスルホン酸（60µg/mL）を添加した。各ウェルに5µLのLNPを添加した。穏やかな振盪下での5分のインキュベーションの後、325nmの励起波長及び435nmの発光波長を使用して、蛍光を測定した（BioTek Synergy H4 Hybrid）。

【0666】

LNP投与

本実施例によって記載される研究のために、およそ8~12週齢の雄及び雌マウスを使用した。各マウスを一時的に拘束し、プールしたLNPを、実験ごとに最大5匹の動物に尾部静脈注射を介して静脈（IV）投与した。また、年齢が一致するマウスを使用して、実験ごとに最大3匹の動物に尾部静脈注射を介してビヒクル（1倍のPBS）を投与した。投与後72時間で、肝臓、脾臓、骨髄、腎臓、肺、筋肉、及び血液を含む組織を分析の

ために収集した。

【0667】

フロー

肝臓、腎臓、肺、及び筋肉組織を、機械によって、次いで、プロテイナーゼの混合物を使用して酵素によって消化させ、次いで、70 μ Mフィルタに通して、単一細胞懸濁液を生成した。脾臓組織を機械によって消化させて、単一細胞懸濁液を生成した。全ての組織を（アンモニウム塩化物-カリウム）ACK緩衝液で処理して赤血球を溶解させ、次いで、フローサイトメトリー及び蛍光活性化セルソーティング（FACS）のために蛍光標識抗体で染色した。市販の抗体を使用した。BD FACSMelody（Becton Dickinson）を使用して、フローサイトメトリーを介して試料を取得し、選別前にゲートを生成した。一般に、ゲーティング構造は、サイズ→単一細胞→生細胞→目的の細胞である。T細胞は、CD45+CD3+と定義し、単球は、CD45+CD11b+と定義し、B細胞は、CD45+CD19+と定義した。内皮細胞は、CD31+、単球及びKupffer細胞は、CD45+CD11b+、肝細胞は、CD31-／CD45-と定義した。siRNA研究では、標的遺伝子の下方制御をゲート化した。mRNA研究では、標的遺伝子の上方制御をゲート化した。ビヒクルを投与したマウスからの組織を使用して、選別のためのゲートを設定した。正しい表現型を有する各細胞サブセットの最大100万個の細胞をPBS中で選別した。選別の後、遠心分離を介して細胞をペレット化し、製造業者のプロトコルに従って、Quick Extract DNA Extraction Solution（Lucigen）を使用してDNAを抽出した。DNA抽出に続いて、DNAを-20℃で保管した。

10

20

【0668】

バーコード配列決定

Quick Extract（Lucigen）を使用してDNA（ゲノム及びDNAバーコード）を単離し、本明細書に記載されるようにIllumina MiniSeqを使用して配列決定し、FACS単離された試料中のDNAバーコード数の頻度を、注射された投薬量における頻度に対して正規化した。これらのデータは、「正規化投薬量倍数（Normalized Fold Above Input）」としてプロットした（データは示さず）。

30

【0669】

確認

提供されたLNPの構造的及び機能的特徴は、本明細書に記載のプロトコルに基づいて確認した。

【0670】

LNP調製物

脂質ナノ粒子構成成分を、定められた脂質構成成分モル比で100%エタノール中に溶解させた。10mMのクエン酸塩、100mMのNaCl、pH4.0に核酸（NA）カーゴを溶解させ、およそ0.22mg/mLのNAカーゴの濃度が生じた。一部の実施形態では、NAカーゴは、1：10～10：1の機能的NA対バーコードの質量比で混合した、機能的NA及びレポーターDNAバーコードの両方を含む。11.7の総脂質対NAの質量比でLNPを調製した。製造業者のプロトコルに従って、Precision Nanosystems NanoAssembler Spark又はBenchtop series Instrumentsを使用して、脂質及びNA溶液のマイクロ流体混合によって、LNPを形成した。異なる流量を使用する混合中に、2：1又は3：1の水溶性溶媒対有機溶媒の比を維持した。混合の後、LNPを収集し、PBS（およそ1：1 v/v）に希釈し、PBS中4℃で8～24時間の間、20kDaフィルタに対する透析を使用して、更なる緩衝液交換を実行した。この最初の透析の後、DLSを介して各個々のLNP製剤を特徴評価して、サイズ及び多分散性を測定し、TNSアッセイを介してLNPの垂集団のpKaを測定した。透析の後、0.22ミクロン滅菌フィルタを使用してLNPを滅菌濾過し、更なる使用のために4℃で保管する。

40

50

【0671】

LNP特徴評価

DLS

高スループット動的光散乱 (DLS) (DynaPro plate reader II、Wyatt) を使用して、LNP 流体力学的直径及び多分散性指数 (PDI) を測定した。適切な濃度まで1倍のPBSをLNPを希釈し、分析した。

【0672】

濃度及びカプセル化効率

製造業者の説明書に従って、Qubit microRNAキット (siRNA用) 又はHS RNAキット (mRNA用) によって、NAの濃度を測定した。未溶解のLNP及び溶解したLNPを測定することによって、カプセル化効率を決定した。

【0673】

pKa

10mMのHEPES (Sigma Aldrich)、10mMのMES (Sigma Aldrich)、10mMの酢酸ナトリウム (Sigma)、及び140nMの塩化ナトリウム (Sigma Aldrich) のストック溶液を調製し、塩化水素及び水酸化ナトリウムを使用して約pH4~10の範囲までpHを調整した。各pHで4回の繰り返しを使用して、96ウェルプレートに、140µLのpH調整緩衝液を添加し、続いて5µLの2-(p-トルイジノ)-6-ナフタレンスルホン酸 (60µg/mL) を添加した。各ウェルに5µLのLNPを添加した。穏やかな振盪下での5分のインキュベーションの後、325nmの励起波長及び435nmの発光波長を使用して、蛍光を測定した (BioTek Synergy H4 Hybrid)。

【0674】

LNP投与

本実施例によって記載される研究のために、およそ8~12週齢の雄及び雌マウスを使用した。各マウスを一時的に拘束し、プールしたLNPを、実験ごとに最大5匹の動物に尾部静脈注射を介してIV投与した。また、年齢が一致するマウスを使用して、実験ごとに最大3匹の動物に尾部静脈注射を介してビヒクル (1倍のPBS) を投与した。また、脳室心房 (ICV)、大槽内マンガ (ICM)、髄腔内 (IT)、筋肉内 (IM)、噴霧、鼻腔内 (IN)、皮下 (SC)、関節内、及び皮内 (ID) を含む追加の投与経路を行ってもよい。投与後72時間で、肝臓、脾臓、骨髄、及び血液を含む組織を分析のために収集した。

【0675】

フロー

肝臓、腎臓、肺、及び筋肉 (例えば、骨格筋及び心筋) 組織を、機械によって、次いで、プロテイナーゼの混合物を使用して酵素によって消化させ、次いで、70µMフィルタに通して、単一細胞懸濁液を生成した。脾臓組織を機械によって消化させて、単一細胞懸濁液を生成した。組織をACK緩衝液で処理して赤血球を溶解させ、次いで、フローサイトメトリー及び蛍光活性化セルソーティング (FACS) のために蛍光標識抗体で染色した。本実施例では、市販の抗体を使用した。BD FACSMelody (Becton Dickinson) を使用して、フローサイトメトリーを介して試料を取得し、選別前にゲートを生成した。一般に、ゲーティング構造は、サイズ→単一細胞→生細胞→目的の細胞であった。T細胞は、CD45+CD3+と定義し、単球は、CD45+CD11b+と定義し、B細胞は、CD45+CD19+と定義した。それぞれ、内皮細胞は、CD31+、単球及びKupffer細胞は、CD45+CD11b+と定義し、肝臓及び筋肉における肝細胞及び筋細胞は、CD31-/CD45-と定義した。ビヒクルを投与したマウスからの組織を使用して、選別のためのゲートを設定した。

【0676】

hEPO発現

ヒトEPO (hEPO) タンパク質発現のために、マウスを一時的に拘束し、投与後6

10

20

30

40

50

時間で（尾部静脈を介して）採血した。血液をヘパリンチューブに収集し、血漿へと処理し、使用準備が整うまで -80°C で保管した。製造業者の説明書に従ってR & DシステムELISAキット（DuoSet；DY286-05）を使用して、血漿の適切な希釈物を使用してhEPOタンパク質を測定した。

【0677】

耐容性

ALT／AST定量化

ラットアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）及びアラニントランスアミナーゼ（ALT）の定量化については、ラットを一時的に拘束し、投与後2、4、6、24、48、及び72時間で採血した。血液をヘパリンチューブに収集し、血漿へと処理し、使用準備が整うまで -80°C で保管した。製造業者の説明書に従って、ASTは、AST／GOT試薬（ThermoFisher、TR70121）を使用して定量し、ALTは、ALT／GPT試薬（ThermoFisher、TR71121）を使用して定量化する。

10

【0678】

ラットMCP-1 ELISA

ラット単球化学誘引タンパク質-1（MCP-1）タンパク質発現については、ラットを一時的に拘束し、投与後2、4、6、24、48、及び72時間で採血した。血液をヘパリンチューブに収集し、血漿へと処理し、使用準備が整うまで -80°C で保管した。製造業者の説明書に従ってR & DシステムELISAキット（DuoSet；DY3144-05）を使用して、血漿の適切な希釈物を使用してMCP-1タンパク質を測定した。

20

【0679】

スクリーニング実験

本明細書に記載の複数のLNP（例えば、300超のLNP調製物）を、単一のスクリーニング実験において同時に試験することができる。一部の実施形態では、300超のLNPが、単一のマウスでスクリーニングされる。一部の実施形態では、850超のLNPが、単一のマウスでスクリーニングされる（図1及び図2を参照されたい）。スクリーニング実験を使用して、本明細書に記載されるように、細胞及び組織へのmRNA又はsiRNA送達を測定した。

【0680】

30

mRNA送達のために、Cre mRNA及び本明細書に記載のバーコードを担持するように各LNP調製物を製剤化した。本明細書に記載の方法（図1を参照されたい）に従って、各LNP調製物を、LSL-tetTomマウス（Ai14）に投与した（また図1を参照されたい）。図1を参照すると、1つ以上の構成成分、バーコード配列、及びCre mRNAを各々含むLNP調製物のライブラリを、Cre-LoxPレポーターマウスに投与した。本明細書に記載されるように、細胞が、tetTom-であったか、又はtetTom+であったかに基づいて、FACSを使用してマウス細胞を選別した。次いで、本明細書に記載されるように、選別したtetTom+細胞を配列決定した。

【0681】

40

siRNA送達のために、siGFP及び本明細書に記載のバーコードを担持するように各LNP調製物を製剤化した。本明細書に記載の方法（図2を参照されたい）に従って、各LNP調製物を、GFPマウスに投与した（また図2を参照されたい）。図2を参照すると、1つ以上の構成成分、バーコード配列、及びsiGFPを各々含むLNP調製物のライブラリを、GFPレポーターマウスに投与した。本明細書に記載されるように、GFP発現に基づいて、FACSを使用して細胞を選別した。次いで、本明細書に記載されるように、選別した細胞を配列決定した。

【0682】

本明細書に記載の化合物、並びに米国仮出願第63／128,685号及び同第63／128,682号に記載の出願人によって開発された化合物を使用して、約454のLNP調製物を製剤化した。対照としてMC3を使用して、約20腫のLNP調製物を調製し

50

た。以下の測定を行った：LNP調製物の直径、LNP調製物の多分散性、細胞型及び組織型の任意の組み合わせに対する「正規化送達効率」（例えば、スクリーン当たり約27）、LNP調製物のpKA（脂質pKAに関連するが、同じではない）、脂質pKA、及びLNP調製物のイオン化性。LNP調製物の各プールに対して、カプセル化効率及び送達効力も測定した。hEPO発現及びCre発現測定は、本明細書に記載されるように行った。

【0683】

実施例2：スクリーン当たりの効力

本実施例は、例示的な組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料、並びに本明細書に記載のそのような組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料の効力をスクリーニングするための材料及び方法を提供する。

10

【0684】

図3は、実施例1に記載の3つの例示的なLNPスクリーン（スクリーン33、スクリーン35、スクリーン36）の全体的な効力を示す棒グラフを示す。スクリーン33は、本開示の化合物を含有し、一方、スクリーン35及び36は、米国仮出願第63／128,685号及び同第63／128,682号に記載の化合物を含有する。本実施例は、LNPの各プール（場合によっては、マウス当たり最大384のLNP）が、多くの組織（骨髄、脾臓、肝臓を含む；腎臓及び筋肉のデータは図示せず）にわたって非常に強力であったことを示している（図3を参照されたい）。

20

【0685】

実施例3：様々な細胞型への強力な送達を有する例示的なLNP調製物

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達のための、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【0686】

スクリーン33に由来する結果に基づいて、脾臓送達で使用するための、特にB細胞送達で使用するためのいくつかの脂質の例示的なLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物7-1～7-16の例示的な化合物である、例示的な脂質7、例示的な脂質5、例示的な脂質6、例示的な脂質1）を同定した。これらの同定された脂質をLNP調製物へと製剤化し、本明細書に記載のCreレポーターシステムを使用してスクリーニングした。群当たり3匹のAi14マウスを使用した。ペイロードは、0.3mg/kgのCre mRNAを含んでいた。注射後168時間にデータを収集した。結果を、対照としてのMC3-LNP調製物と比較した（図4を参照されたい）。予想外にも、図4の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、様々な細胞型、例えば、脾臓B細胞及びT細胞への強力な送達を有する独自のLNP調製物を正確に同定することができることを示す。

30

【0687】

例示的な脂質7、5、6、及び1は、式A'、A、I''、I'、及びI、並びに化合物7-1～7-16の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、本実施例は、一部の実施形態では、エステル結合アセタール特徴を含むことを特徴とする脂質が、様々な細胞型、例えば、脾臓B細胞及びT細胞への強力な送達を示すことを示す。

40

【0688】

実施例4：例示的なLNP調製物を様々な細胞型へと送達する。

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【0689】

本明細書に記載のCreレポーター系及びAi14マウスモデルを使用して、有効性結果を確認するために、4つのLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-16のうちの1つの例示的な化合物である、例示的な脂質1）を選択した（図5を参照されたい）。図5はまた、米国仮出願第63／128,6

50

85号及び同第63／128，682号に記載の例示的な化合物である、例示的な脂質2、3、及び4のデータを含む。図5は、1mg/kgのCre mRNAを含有する4つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質2、例示的な脂質3、例示的な脂質4）を使用した、様々な細胞型（骨髄B細胞、骨髄メモリーB細胞、骨髄T細胞、骨髄単球、脾臓単球、脾臓T細胞、脾臓B細胞、及び脾臓メモリーB細胞）にわたる、生理食塩水対照と比較したtdTomato+細胞の%を示す。肝臓送達についてもデータを収集したが、示されていない。各実験において、群当たり3匹のA14マウスを使用した。注射後72時間にデータを収集した。予想外にも、図5の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、いくつかの非常に強力なLNP調製物を同定して、どの種類のLNP調製物が特定の細胞型に対して最も強力であることを決定することができることを示している。

10

【0690】

例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-16のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、骨髄B細胞、骨髄メモリーB細胞、骨髄単球、脾臓単球、脾臓B細胞、及び脾臓メモリーB細胞を含む様々な細胞型にわたって強力な送達を示すことを示す。

【0691】

実施例5：例示的なLNP調製物は、機能的mRNAを送達する。

本実施例は、機能的mRNAを様々な細胞型に送達する例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

20

【0692】

各調製物がマウスにおいて機能的mRNAを送達する能力を決定するために、3つの例示的なLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物7-1～7-16の例示的な化合物である、例示的なLNP調製物7、例示的な脂質5、例示的な脂質1）を選択した。LNP調製物は、各々0.15mg/kgのhEPO mRNAを担持し、2～3匹のC57BL6マウスにおいて11.7及び19の質量比で投与した。血漿中のhEPO発現を、LNP調製物の注射の6時間後に測定した（図6を参照されたい）。

【0693】

例示的な脂質7、5、及び1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物7-1～7-16の例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタールを有することを特徴とする脂質が、マウスにおいて機能的mRNAを送達することが可能であることを示している。

30

【0694】

実施例6：耐容性及び有効性実験

本実施例は、本明細書に記載の組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を調製、特徴評価、及び検証する、例示的な材料及び方法を提供する。

【0695】

本明細書に記載されるように、ラットにおけるhEPO mRNA送達の耐容性及び有効性を決定するために、2つの例示的なLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物7-1～7-16の例示的な化合物である、例示的な脂質5及び例示的な脂質1）を選択した。1.0mg/kgのhEPO mRNAを含有する各LNP調製物を、Sprague-Dawleyラット（N=2）に注射した。図7は、各例示的なLNP調製物の注射の24時間後のラットの血漿から収集したアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の量（U/L）を示す。図8は、各LNP調製物の注射の6時間後のラットの血漿から収集した単球化学誘引タンパク質-1（MCP-1）の量（ng/mL）を示す。対照として生理食塩水を使用した。図9は、ビヒクル（対照）及び2つの例示的なLNP調製物を投与した後、注射後の様々な時点（0、2、4、6、24、48、及

40

50

び96時間)にわたってラットの血漿から収集したhEPOの量(ng/mL)を示す。

【0696】

例示的な脂質1及び5は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物7-1~7-16の例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、マウスにおいて機能的mRNAを送達することが可能であることを示している。

【0697】

実施例7：イオン化可能な脂質の合成

本実施例は、本明細書に記載のイオン化可能な脂質を調製、特徴評価、及び検証する、例示的な材料及び方法を提供する。以下の実施例に記載されるように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物は、以下の一般手順に従って調製される。一般方法は、本開示のある特定の化合物の合成を示すが、以下の一般方法及び当業者に既知の他の方法は、本明細書に記載の全ての化合物並びにこれらの化合物の各々のサブクラス及び種に適用することができることが理解されるであろう。

【0698】

一般注意事項：別段の記載がない限り、磁気攪拌を伴うフラスコ又はバイアル内の窒素雰囲気下で、無水グレードの溶媒を使用して全ての反応を実施した。無水溶媒は、Sigma-Aldrichから購入し、受け取ったままで使用した。予め充填されているシリカゲルカートリッジとともにBiotage Selekt又はTeledyne-Isco Combiflash Nextgen 300+を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。Merckシリカゲル60プレートを使用して薄層クロマトグラフィーを行い、ヨウ素を使用して化合物を可視化した。Varian INOVA 500MHz又はBruker AVANCE 400MHz分光計のいずれかを使用して、核磁気共鳴(NMR)分光法を行った；化学シフトは、CDCl₃試料に対する $\delta = 0.00$ ppmでのテトラメチルシランを参照して δ 百万分率(ppm)で、及びDMSO試料に対する残留溶媒ピーク($\delta = 2.50$ ppm)で報告する。以下の方法のうちの1つを使用して、QDa検出器(ESI⁺)を備えるWaters Acquity UPLC HクラスPlusを使用して、超高速液体クロマトグラフィー-質量分析(UPLC-MS)を行った。

【0699】

方法A：6分間実施、カラム：BEH C18 (2.1×50mm)、1.7 μ M、移動相：開始時90% [水中0.1%のHCOOH] 及び10%のACN、次いで、5% [水中0.1%のHCOOH] 及び95%のACNを3分間のこの移動相組成を2分間保持し、最終的に1分かけて開始状態、すなわち、90% [水中0.1%のHCOOH] 及び10%のACNに戻した。流量=0.5 mL/分。

【0700】

方法B：5分間実施、カラム：XTERRA RP 18 (4.6×50mm)、5 μ m、移動相：開始時50% [水中0.1%のHCOOH] 及び50% [(70:30) ACN: THF中0.1%のHCOOH]、次いで、2% [水中0.1%のHCOOH] 及び98% [(70:30) ACN: THF中0.1%のHCOOH] を2.65分のこの移動相組成を最大3.75分間保持し、最終的に開始状態、すなわち、50% [水中0.1%のHCOOH] 及び50% [(70:30) ACN: THF中0.1%のHCOOH]、を4.90分間のこの移動相組成を最大5.10分間保持した。流量=1.2 mL/分。

【0701】

方法C：12分間実施、カラム：XTERRA RP 18 (4.6×50mm)、5 μ m、移動相：開始時80% [水中0.1%のHCOOH] 及び20% [(70:30) ACN: THF中0.1%のHCOOH]、のこの開始時状態を0.75分間保持し、次いで、65% [水中0.1%のHCOOH] 及び35% [(70:30) ACN: THF中0.1%のHCOOH] を3.0分間、次いで、2% [水中0.1%のHCOOH] 及

び 98% [(70:30) ACN:THF 中 0.1% の HCOOH] を 6.0 分のこの移動相組成を最大 9.0 分間保持し、最終的に開始状態、すなわち、80% [水中 0.1% の HCOOH] 及び 20% [(70:30) ACN:THF 中 0.1% の HCOOH]、を 11.00 分間のこの移動相組成を最大 12.10 分間保持した。流量 = 1.2 ml / 分。

略語のリスト

ACN: アセトニトリル

d: 二重線

DCC: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM: ジクロロメタン

DIPEA: N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP: 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DMSO: ジメチルスルホキシド

EDC: N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

Eq: 同等物

Et: エチル

i-Pr: イソプロピル

m: 多重線

Me: メチル

p: 五重線

PPTS: p-トルエンスルホン酸ピリジニウム

q: 四重線

Rt: 保持時間

s: 単一線

t: 三重線

TEA: トリエチルアミン

THF: テトラヒドロフラン

[0702]

例示として実施例 7-1 を使用して、以下の合成スキームに従って、以下の例示的な脂質を調製した。

10

20

30

40

50

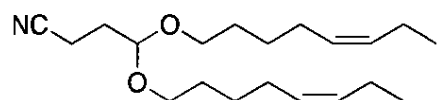
NC(COC)OC + HO(CH2)6CH=CH2 >>[PPTS, 105 °C] NC(COC)OC(CH2)6CH=CH2 >>[KOH, EtOH/H2O, 110 °C] NC(COC)OC(CH2)6CH=CH2
NC(COC)OC(CH2)6CH=CH2 + HO(CH2)6CH=CH2 >>[EDC, DIPEA, DMAP, DCM, 23 °C] NC(COC)OC(CH2)6CH=CH2
Br(CH2)6COOH + HO(CH2)6CH=CH2 >>[EDC, DIPEA, DMAP, DCM, 23 °C] Br(CH2)6COO(CH2)6CH=CH2
Br(CH2)6COOH + HOCH2CH2NH2 >>[ACN/THF, 25 °C] Br(CH2)6CONHCH2CH2OH
Br(CH2)6COO(CH2)6CH=CH2 + Br(CH2)6CONHCH2CH2OH >>[K2CO3, KI, ACN/THF, 85 °C] Br(CH2)6CONHCH2CH2N(CH2)6COO(CH2)6CH=CH2

20

CCCCCCCCCCCC(=O)OCCN(CCCOCC(=O)OCCCCC/C=C\CCCC)CCOCC(=O)OCCCCC/C=C\CCCC

30

40



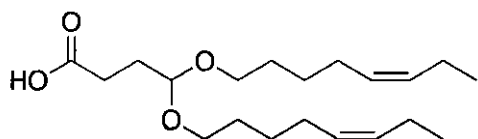
50

一般手順 A :

ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸塩 (0.12 g、0.48 mmol、0.05 Eq) を含有するバイアルに、4,4-ジエトキシブタンニトリル (1.5 g、9.5 mmol、1 Eq)、及びシス-5-オクテン-1-オール (3.7 g、29 mmol、3 Eq) を添加した。バイアルをしっかりとキャップし、生じた混合物を 105 °C で 72 時間加熱した。この時間の後、混合物を室温まで冷却した。粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (100 g のシリカ、20 分間ヘキサン中 0~100% のジクロロメタン) によって精製した。4,4-ビス (((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリルを無色の油として得た (1.14 g、37%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.43–5.27 (m, 4H), 4.56 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dt, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.12–1.91 (m, 9H), 1.66–1.54 (m, 5H), 1.49–1.36 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H)。

【0704】

【化226】

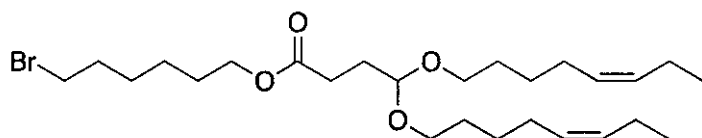


ステップ 2 : 4,4-ビス (((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸
一般手順 B :

4,4-ビス (((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリル (1.14 g、3.54 mmol、1 Eq) を含有するバイアルに、水酸化カリウム (0.60 g、10.6 mmol、3 Eq)、続いてエタノール (3.5 mL) 及び水 (3.5 mL) を添加した。バイアルをしっかりとキャップし、反応混合物を 110 °C まで 18 時間加熱した。この時間の後、混合物を室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、1 M の HCl を添加することによって pH を約 5 まで調整した。生じた二相性混合物を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 20 mL) で更に 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4,4-ビス (((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸を粘着性の白色の固体として得た (1.16 g、収率 96%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 5.41–5.24 (m, 4H), 4.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 3.39 (dt, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.08–1.98 (m, 8H), 1.81 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.59–1.52 (m, 4H), 1.44–1.32 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H)。

【0705】

【化227】



ステップ 3 : 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス (((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

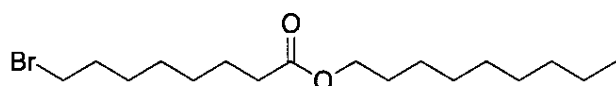
一般手順 C :

DCM (13 mL) 中の 4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸 (508 mg、1 Eq、1.49 mmol) の溶液に、6-ブロモヘキサン-1-オール (270 mg、195 μ L、1 Eq、1.49 mmol)、DIPEA (964 mg、1.29 mL、5 Eq、7.46 mmol)、及び DMAP (36.4 mg、0.2 Eq、298 μ mol) を添加した。EDC (429 mg、1.5 Eq、2.24 mmol) を最後に添加し、23 °C で 18 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g のシリカ、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) によって精製した。6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを無色の油として得た (397 mg、53 %)。

10

【0706】

【化228】



ステップ 4 : 8-ブロモオクタン酸ノニル

一般手順 D :

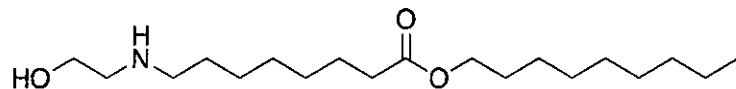
DCM (20 mL) 中の 8-ブロモオクタン酸 (3.0 mg、13.4 mmol、1 eq) の攪拌溶液に、DCC (3.35 mg、17.5 mmol、1.3 eq)、DMAP (0.174 mg、1.3 mmol、0.1 eq)、及び 1-ノナノール (2.13 mg、14.8 mmol、1.1 eq) を添加した。反応混合物を 23 °C で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (15 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10 % の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、8-ブロモオクタン酸ノニルを無色の油として得た (3.2 g、68 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 16H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H)。

20

30

【0707】

【化229】



ステップ 5 : 8- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル

一般手順 E :

ACN / THF (1 : 1) (0.5 mL) 中の 8-ブロモオクタン酸ノニル (500.0 mg、0.93 mmol、1 eq) の攪拌溶液に、エタノールアミン (1.7 mL、28.04 mmol、30 eq) を窒素雰囲気下で添加し、25 °C で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を真空下で濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、0 ~ 15 % の勾配の MeOH - DCM で溶出して、8- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを淡黄

40

50

色の油として得た (320 mg、68%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.23-1.33 (m, 22H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.8 Hz, 2H)。

【0708】

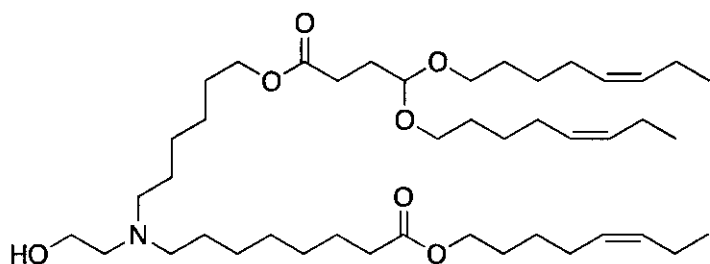
ステップ6: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-1)

一般手順F:

ACN (3 mL) 及び THF (3 mL) 中の 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (305 mg、1 Eq、606 μmol) の溶液に、炭酸カリウム (251 mg、3 Eq、1.82 mmol)、ヨウ化カリウム (121 mg、1.2 Eq、727 μmol)、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (200 mg、1 Eq、606 μmol) を添加した。生じた混合物を 85℃ で 18 時間攪拌した。この時間の後、混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配し、有機層を水で 2 回、及びブラインで 1 回洗浄した。有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 g のシリカ、DCM 中 0~10% のメタノール) によって精製した。8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (0.308 g、68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.42-5.25 (m, 4H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 4H), 3.67 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.57 (dt, J=9.4, 6.6 Hz, 2H), 3.40 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.37 (t, J=8.6, 6.4 Hz, 3H), 2.28 (dd, J=8.6, 6.4 Hz, 3H), 2.10-1.97 (m, 8H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 14H), 1.45-1.18 (m, 27H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 6H), 0.90-0.83 (t, J=7.5 Hz, 3H)。UPLC-MS (方法A): 保持時間 3.56 分、m/z 計算値 [M+H]: 752.63、実測値 752.62。

【0709】

【化230】



実施例7-2: (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

10

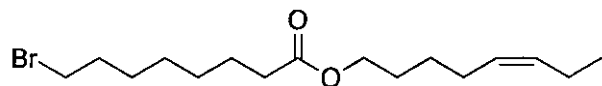
20

30

40

50

【化 2 3 1】



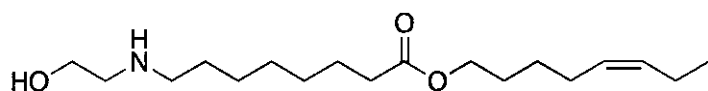
ステップ 1：(Z)－オクタ－5－エン－1－イル 8－ブロムオクタノエート

1－ノナノールを (Z)－オクタ－5－エン－1－オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 815 mg、52%。

【0710】

10

【化 2 3 2】



ステップ 2：(Z)－オクタ－5－エン－1－イル 8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8－ブロムオクタノ酸ノニルを (Z)－オクタ－5－エン－1－イル 8－ブロムオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 210 mg、57%。UPLC-MS (方法 A)：保持時間 2.38 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：314.26、実測値 314.41。

20

【0711】

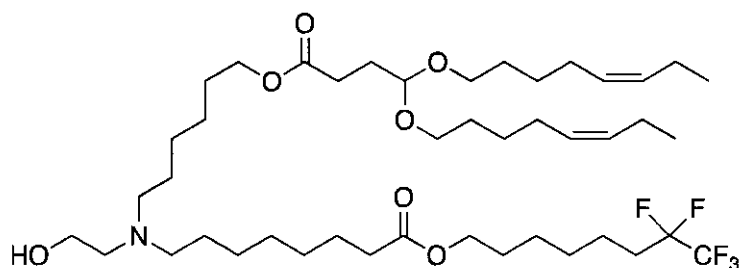
ステップ 3：(Z)－オクタ－5－エン－1－イル 8－((6－((4,4－ビス((Z)－オクタ－5－エン－1－イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-2)

8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを (Z)－オクタ－5－エン－1－イル 8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 63 mg、36%。UPLC-MS (方法 A)：保持時間 3.40 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：736.60、実測値 736.62。

30

【0712】

【化 2 3 3】

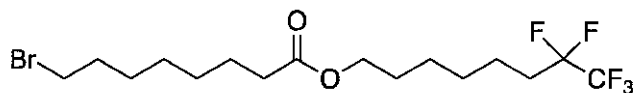


40

実施例 7-3：7,7,8,8,8－ペンタフルオロオクトイル 8－((6－((4,4－ビス((Z)－オクタ－5－エン－1－イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

50

【化 2 3 4】

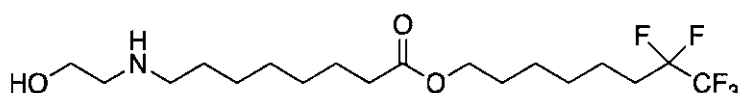


ステップ 1：7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル 8－ブロモオクタノエート
1－ノナノールを 7，7，8，8，8－ペンタフルオロ－1－オクタノールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 1.1 g、58%。

【0 7 1 3】

10

【化 2 3 5】



ステップ 2：7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル 8－（（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

8－ブロモオクタン酸ノニルを 7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル 8－ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 444 mg、93%。UPLC-MS（方法 A）：保持時間 2.49 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：406.23、実測値 406.36。

20

【0 7 1 4】

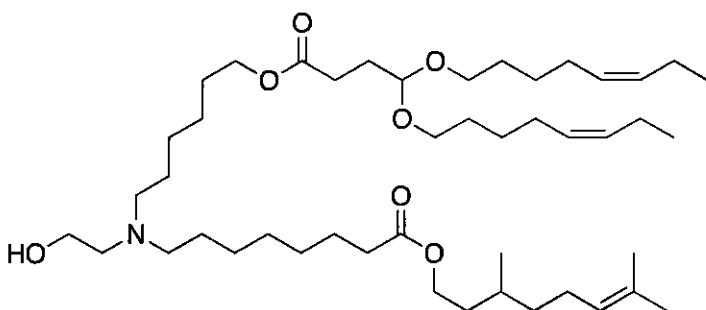
ステップ 3：7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル 8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（実施例 7－3）

8－（（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル 8－（（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 99 mg、65%。UPLC-MS（方法 A）：保持時間 3.40 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：828.57、実測値 828.61。

30

【0 7 1 5】

【化 2 3 6】

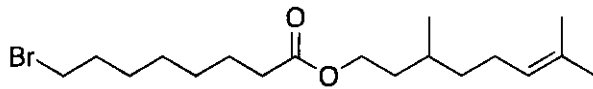


40

実施例 7－4：3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル 8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

50

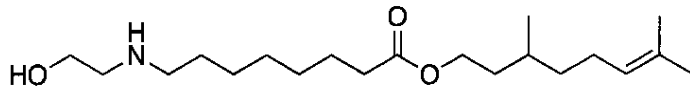
【化 2 3 7】



ステップ 1 : 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエート
1-ノナノールを (+/-) -β-シトロネロールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 1.07 g、66%。

【0716】

【化 2 3 8】



ステップ 2 : 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 470 mg、99%。UPLC-MS (方法 A) : 保持時間 2.40 分、m/z 計算値 [M+H] : 342.29、実測値 342.47。

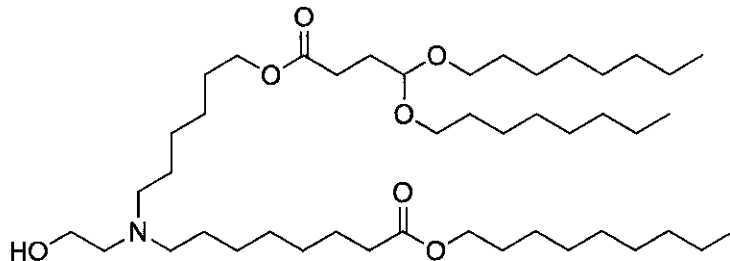
【0717】

ステップ 3 : 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-4)

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、24%。UPLC-MS (方法 A) : 保持時間 3.49 分、m/z 計算値 [M+H] : 764.63、実測値 764.70。

【0718】

【化 2 3 9】



実施例 7-5 : 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

10

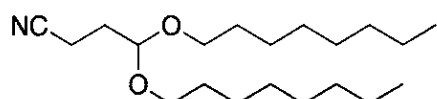
20

30

40

50

【化 2 4 0】



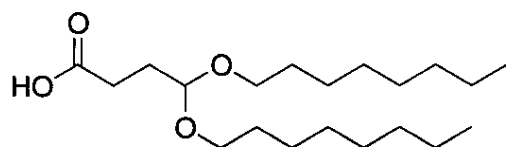
ステップ 1：4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを1－オクタノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 1.45 g、39%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.21–1.30 (m, 20H), 1.53–1.58 (m, 4H), 1.90 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.39–3.44 (m, 2H), 3.56–3.61 (m, 2H), 4.54 (t, J=5.2 Hz, 1H).

10

【0719】

【化 2 4 1】



20

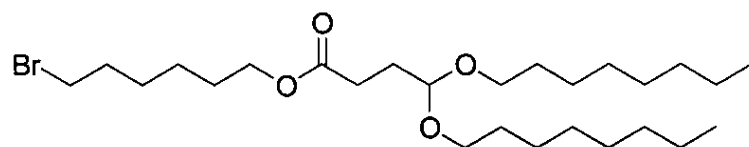
ステップ 2：4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 1.8 g、84%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.21–1.30 (m, 20H), 1.43–1.48 (m, 4H), 1.69 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.35–3.39 (m, 2H), 3.44–3.50 (m, 2H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H).

30

【0720】

【化 2 4 2】



40

ステップ 3：6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 878 mg、63%。

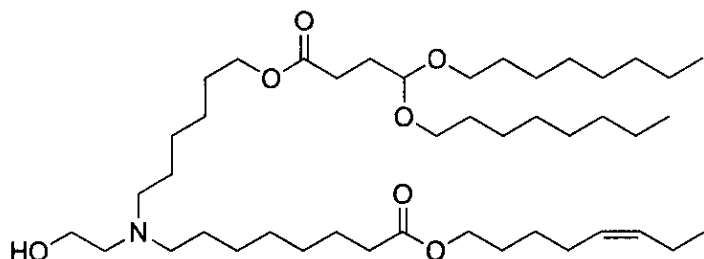
【0721】

ステップ 4：8－（（6－（（4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7－5）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（オクチルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 87 mg、51%。UPLC-MS（方法 A）：保

50

保持時間 3.83 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 756.66、実測値 756.65.
 【0722】
 【化243】



10

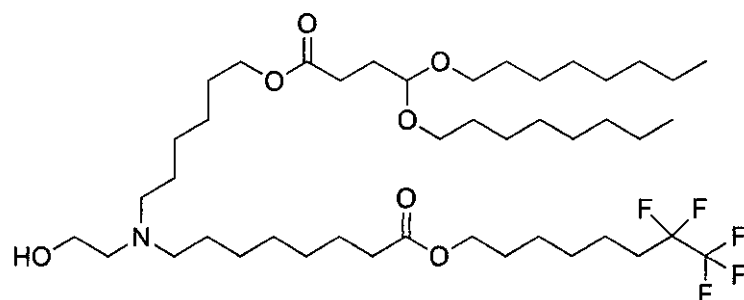
実施例 7-6 : (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 104 mg、59%。UPLC-MS (方法 A) : 保持時間 3.65 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 740.63、実測値 740.64.

20

【0723】

【化244】



30

実施例 7-7 : 7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

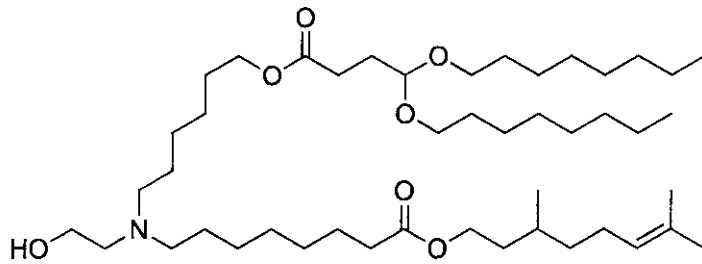
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 99 mg、65%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.05 (td, $J=6.7, 4.2$ Hz, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (dt, $J=9.3, 6.7$ Hz, 2H), 3.40 (dt, $J=9.3, 6.7$ Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.68-1.49 (m, 16H), 1.46-1.19 (m, 35H), 0.91-0.82 (m, 6H). UPLC-MS (方法 A) : 保持時間 3.51 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 832.60、実測値 832.60.

40

50

【 0 7 2 4 】

【 化 2 4 5 】



10

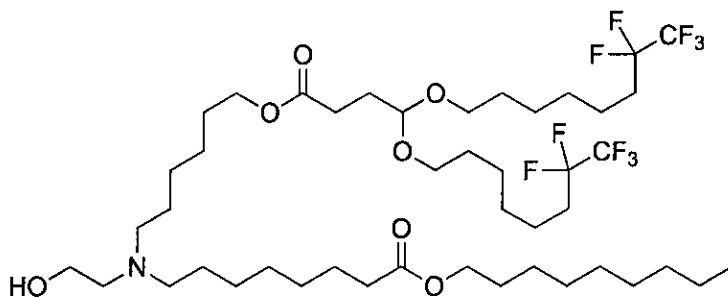
実施例 7-8 : 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 102 mg、60%。UPLC-MS (方法 A) : 保持時間 3.72 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 768.66、実測値 768.72。

20

【 0 7 2 5 】

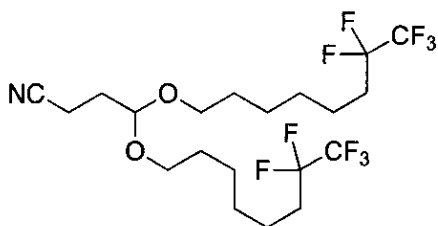
【 化 2 4 6 】



30

実施例 7-9 : 8-((6-((4, 4-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニル

【 化 2 4 7 】



40

ステップ 1 : 4, 4-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタンニトリル

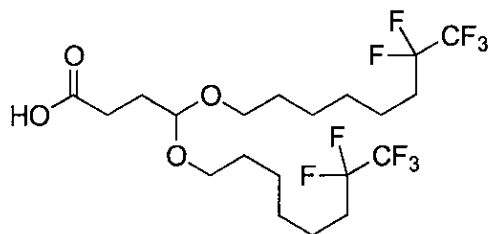
シス-5-オクテン-1-オールを 7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロ-1-オクタ

50

ノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 4.74 g、40%。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.57 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.61 (dt, J=9.2, 6.5 Hz, 2H), 3.45 (dt, J=9.3, 6.5 Hz, 2H), 2.43 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.09–1.91 (m, 6H), 1.65–1.53 (m, 8H), 1.47–1.35 (m, 8H)。

【0726】

【化248】



10

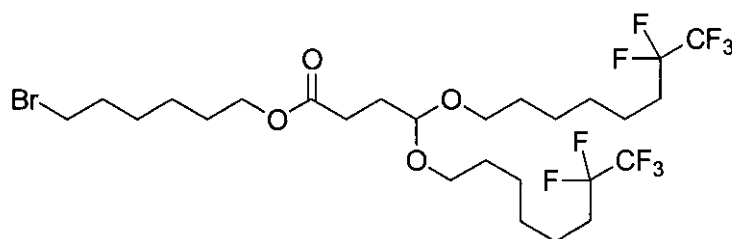
ステップ2：4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 1.6 g、96%。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.50 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.57 (dt, J=9.4, 6.6 Hz, 2H), 3.41 (dt, J=9.4, 6.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.08–1.87 (m, 6H), 1.69–1.51 (m, 8H), 1.41–1.38 (m, J=3.5 Hz, 8H)。

20

【0727】

【化249】



30

ステップ3：6-ブロモヘキシル4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 1.01 g、53%。

40

【0728】

ステップ4：8-((6-((4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-9)

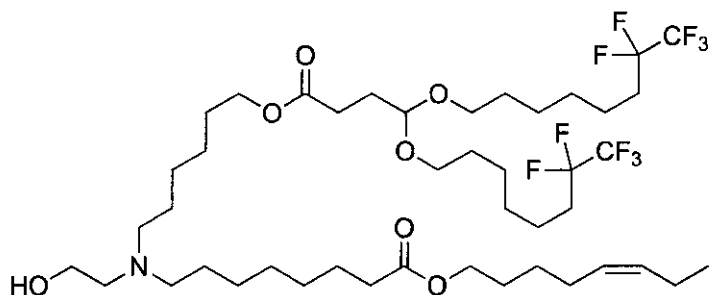
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 82 mg、39%。UPLC-MS (方法 A)：保持時間 3.57 分、m/z 計算値 [M+H]：

50

936.57、実測値936.59.

【0729】

【化250】



10

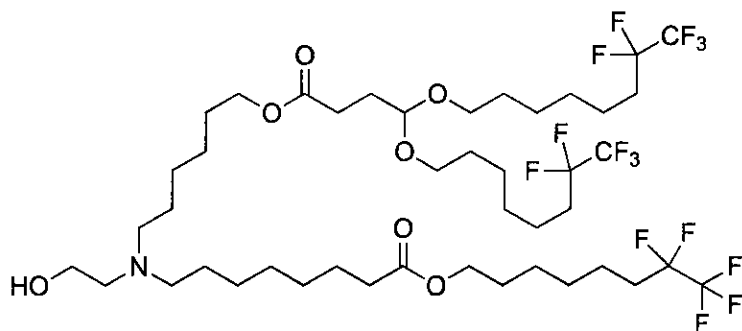
実施例7-10：(Z)-オクタ-5-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを(Z)-オクタ-5-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離121mg、55%。UPLC-MS(方法A)：保持時間3.42分、 m/z 計算値[M+H]：920.54、実測値920.59.

20

【0730】

【化251】



30

実施例7-11：7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル8-((6-((4,4-ビス(7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

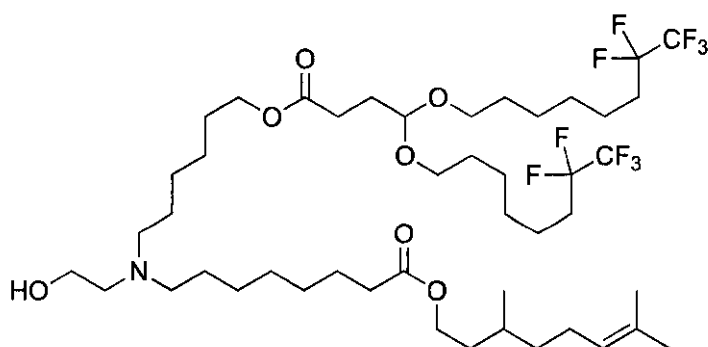
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離131mg、70%。UPLC-MS(方法A)：保持時間3.28分、 m/z 計算値[M+H]：1012.50、実測値1012.57.

40

【0731】

50

【化 2 5 2】



10

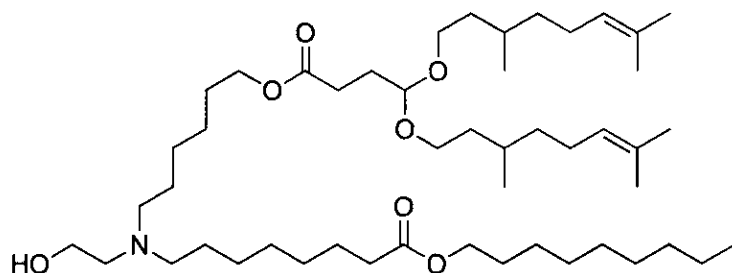
実施例 7-12: 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((6-((4, 4-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 144 mg、69%。UPLC-MS (方法 A): 保持時間 3.45 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 948.57、実測値 948.67。

20

【0 7 3 2】

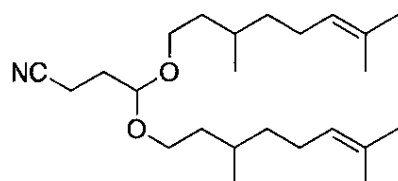
【化 2 5 3】



30

実施例 7-13: 8-((6-((4, 4-ビス((3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 2 5 4】



40

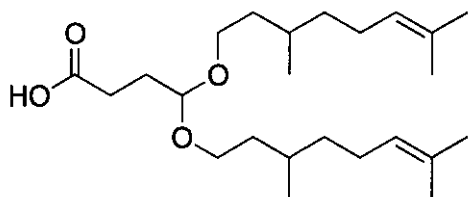
ステップ 1: 4, 4-ビス((3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(+/-)-β-シトロネロールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 866 mg、24%。

50

【0733】

【化255】



10

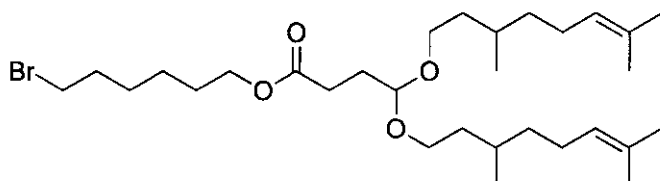
ステップ2：4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離880mg、97%。¹H NMR（500 MHz，クロロホルム-d） δ 5.09（dddd，J=7.1，5.7，2.9，1.4 Hz，2H），4.51（t，J=5.5 Hz，1H），3.62（dddd，J=16.2，14.0，6.9，1.5 Hz，2H），3.45（ddt，J=16.7，9.2，6.7 Hz，2H），2.45（t，J=7.3 Hz，2H），2.06－1.89（m，6H），1.68（d，J=1.4 Hz，6H），1.66－1.52（m，8H），1.42－1.29（m，5H），1.16（dddd，J=13.4，9.8，7.8，5.8 Hz，3H），0.89（dd，J=6.6，1.7 Hz，6H）。

20

【0734】

【化256】



30

ステップ3：6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離596mg、66%。

【0735】

40

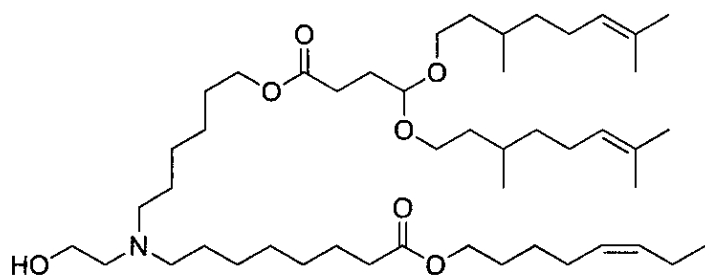
ステップ4：8－（（6－（（4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7－13）

6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（3，7－ジメチルオクタ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離65mg、45%。UPLC-MS（方法A）：保持時間3.73分、m/z計算値[M+H]：808.70、実測値808.80。

【0736】

50

【化 2 5 7】



10

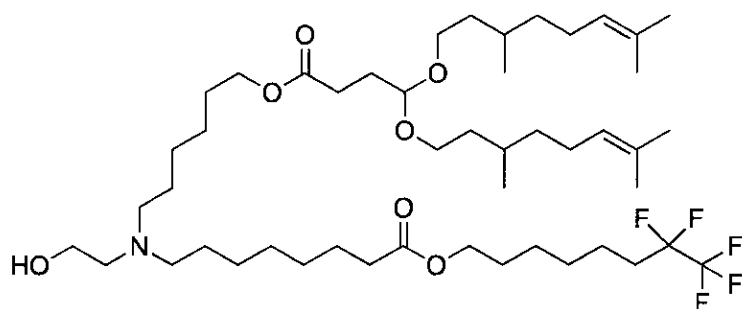
実施例 7-14: (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(3,7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((3,7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-オクタ-5-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 57 mg、40%。UPLC-MS (方法 A): 保持時間 3.54 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 792.66、実測値 792.70。

20

【0 7 3 7】

【化 2 5 8】



30

実施例 7-15: 7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル 8-((6-((4,4-ビス(3,7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

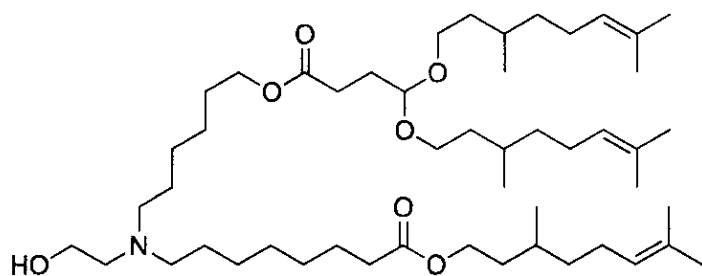
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((3,7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 95 mg、60%。UPLC-MS (方法 A): 保持時間 3.51 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 884.63、実測値 884.79。

40

【0 7 3 8】

50

【化 2 5 9】



10

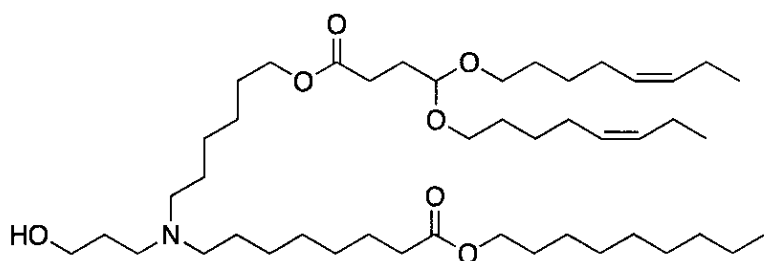
実施例 7-16: 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((6-((4, 4-ビス((3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 3, 7-ジメチルオクタ-6-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 128 mg、71%。UPLC-MS (方法 A): 保持時間 3.75 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 820.70、実測値 820.75。

20

【0 7 3 9】

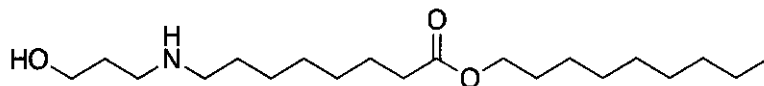
【化 2 6 0】



30

実施例 7-17: 8-((6-((4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 2 6 1】



40

ステップ 1: 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

エタノールアミンを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 218 mg、98%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.17-1.42 (m, 22H), 1.45-1.60 (m, 6H), 2.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J=6.5$ Hz, 2H)。

50

【0740】

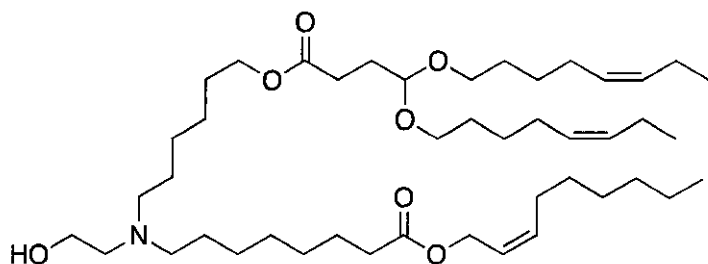
ステップ2：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-17)

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離75mg、51%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87(t, J=6.7 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 6H), 1.20-1.46(m, 33H), 1.54-1.70(m, 6H), 1.75-1.87(m, 4H), 1.86-1.96(m, 2H), 1.96-2.10(m, 8H), 2.29(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37(t, J=7.6 Hz, 2H), 3.06(s, 4H), 3.22(s, 2H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.52-3.65(m, 2H), 3.85(t, J=5.4 Hz, 2H), 4.00-4.09(m, 4H), 4.48(t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42(m, 4H). UPLC-MS(方法B): 保持時間1.99分、m/z 計算値[M+H]: 767.2、実測値767.4.

10

【0741】

【化262】

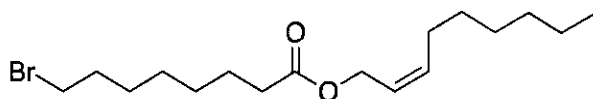


20

実施例7-18：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

30

【化263】



ステップ1：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル8-ブロモオクタノエート

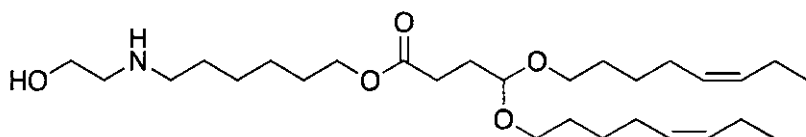
(Z)-オクタ-5-エン-1-オールを(Z)-ノナ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離140mg、43%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87(t, J=6.8 Hz, 3H), 1.17-1.38(m, 5H), 1.36-1.47(m, 2H), 1.52-1.68(m, 2H), 1.73(dd, J=4.3, 9.1 Hz, 3H), 1.79-1.95(m, 5H), 2.09(q, J=7.5 Hz, 2H), 2.30(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.11-3.28(m, 1H), 3.39(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.61(d, J=6.8 Hz, 2H), 5.46-5.56(m, 1H), 5.58-5.69(m, 1H).

40

【0742】

50

【化 2 6 4】



ステップ 2：6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

10

8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 2.1 g、83%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.32-1.44 (m, 8H), 1.46-1.66 (m, 10H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 8H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H).

20

【0743】

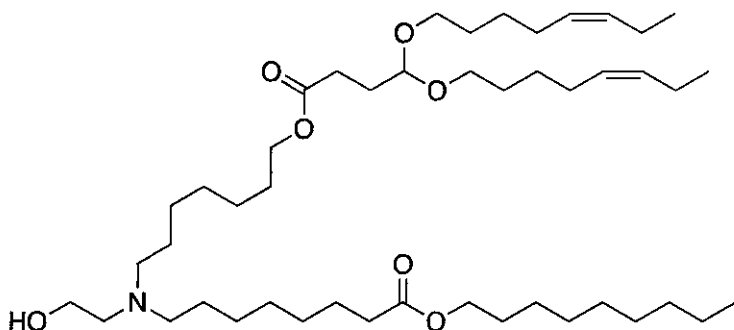
ステップ 3：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-18)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 33 mg、28%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.06 分、m/z 計算値 [M+H]：750.62、実測値 750.86.

30

【0744】

【化 2 6 5】

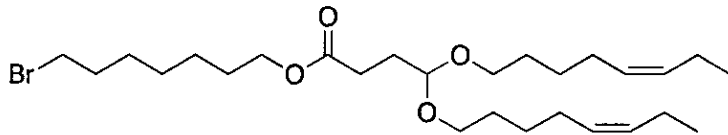


40

実施例 7-19：8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

50

【化 2 6 6】



ステップ 1：7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 203 mg、53%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43–5.27 (m, 4H), 4.56 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.61 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 2.42 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.12–1.91 (m, 9H), 1.66–1.54 (m, 5H), 1.49–1.36 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 6H)。

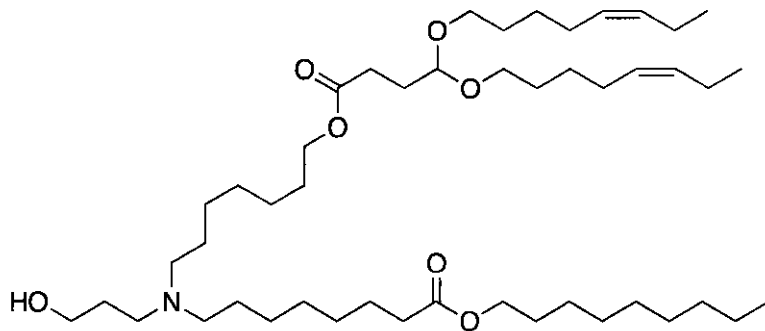
【0745】

ステップ 2：8-（（7-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘプチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-19）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 66 mg、63%。UPLC-MS（方法 A）：保持時間 3.54 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：766.65、実測値 766.71。

【0746】

【化 2 6 7】



実施例 7-20：8-（（7-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘプチル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを8-（（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 69 mg、65%。UPLC-MS（方法 A）：保持時間 3.52 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：780.66、実測値 780.71。

【0747】

10

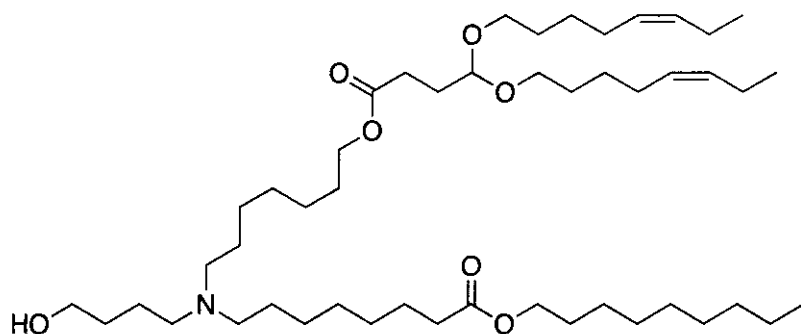
20

30

40

50

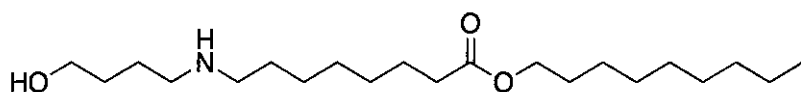
【化 2 6 8】



10

実施例 7-21：8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 2 6 9】



20

ステップ 1：8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

エタノールアミンを 4-アミノブタン-1-オールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 123 mg、51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17-1.33 (m, 20H), 1.32-1.47 (m, 8H), 1.46-1.59 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

30

【0748】

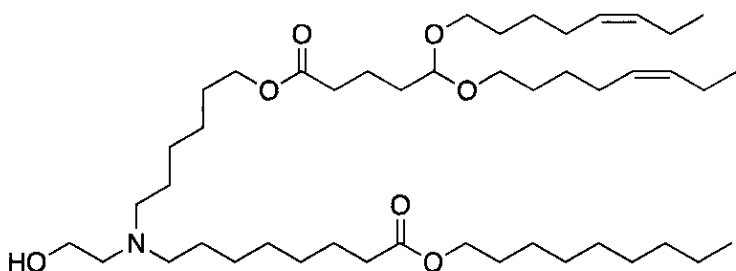
ステップ 2：8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-21)

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 71 mg、71%。UPLC-MS (方法 A)：保持時間 3.51 分、m/z 計算値 [M+H]：794.68、実測値 794.80。

【0749】

【化 2 7 0】

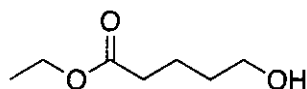
40



50

実施例 7-22: 8-((6-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 271】



ステップ 1: 5-ヒドロキシペンタンサンエチル

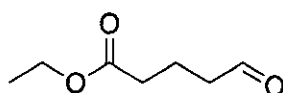
10

エタノール (15 mL) 中のテトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (1 g、10 mmol) の攪拌溶液に、NaOH (0.44 g、11 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 30 分間加熱し、次いで 25 °C まで 2 時間冷却した。次いで、過剰な溶媒を減圧下で除去した。粗物質を DMF (20 mL) で希釈し、ヨウ化エチル (1.4 mL、17.2 mmol) を滴加し、25 °C で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2 × 15 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して、5-ヒドロキシペンタン酸エチルを黄色の液体として得た (820 mg、59%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.56–1.74 (m, 5H), 2.31–2.35 (t, 7.2 Hz, 3H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.09–4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H).

20

【0750】

【化 272】



ステップ 2: 5-オキソペンタン酸エチル

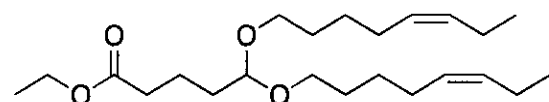
30

クロロクロム酸ピリジニウム (1.1 g、5.13 mmol) を、乾燥 DCM (10 mL) 中に 25 °C で懸濁させた。次いで、DCM (5 mL) 中の 5-ヒドロキシペンタン酸エチル (500 mg、3.42 mmol) の溶液を反応混合物に添加し、生じた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。この時間の後、ジエチルエーテル (15 mL) を添加し、暗色の反応混合物を 2 時間放置した。固体を濾過し、エチルエーテル (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた溶媒を除去し、残留物をコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5%の EtOAc-ヘキサンで溶出して、5-オキソペンタン酸エチルを得た (300 mg、72%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.90–2.01 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47–2.56 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 9.77 (s, 1H).

40

【0751】

【化 273】



ステップ 3: 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン

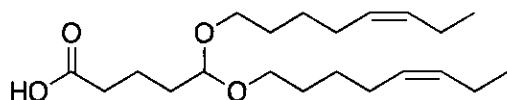
50

酸エチル

硫酸ナトリウム (591 mg、4.16 mmol) を、炎によって乾燥させた 100 mL の 2 口丸底フラッシュ内へと真空下で 15 分間採取した。次いで、DCM (5.0 mL) 中の 5-オキソペンタン酸エチル (200 mg、1.38 mmol) の溶液、続いてシス-5-オクテノール (0.63 mL、4.16 mmol) 及び KHSO_4 (57 mg、0.42 mmol) を 25°C で添加した。生じた混合物を 12 時間攪拌した。完了したら、固体を濾過によって分離し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5% の EtOAc-ヘキサンで溶出して、5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン酸エチルを得た (320 mg、60%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 4H), 1.49-1.74 (m, 8H), 1.90-2.09 (m, 8H), 2.31 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 2H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.24-5.43 (m, 4H)。

【0752】

【化274】

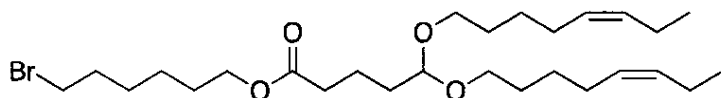


ステップ4: 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン酸

THF (6 mL) 中の 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン酸エチル (700 mg、1.83 mmol) の攪拌溶液に、及び添加した水 (2 mL) 中の NaOH (147 mg、3.66 mmol) に溶解させた。反応混合物を 25°C で 6 時間攪拌した。完了したら、水 (15 mL) を添加し、飽和クエン酸溶液 (30 mL) で酸性化し、DCM (3×25 mL) で抽出し、ブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン酸 (630 mg、97%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.29-1.41 (m, 4H), 1.42-1.54 (m, 8H), 1.92-2.07 (m, 8H), 2.15-2.26 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.23-5.40 (m, 4H), 11.96 (s, 1H)。

【0753】

【化275】



ステップ5: 6-ブロモヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 5, 5-

ビス（（（Z）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離 110 mg、65%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.94（t，J=7.3 Hz，6H），1.24（t，J=6.8 Hz，1H），1.31-1.50（m，11H），1.58-1.75（m，6H），1.79-1.93（m，2H），1.93-2.14（m，8H），2.31（d，J=8.2 Hz，2H），3.40（dd，J=5.2，8.2 Hz，4H），3.55（dd，J=6.9，9.9 Hz，2H），4.05（t，J=6.5 Hz，2H），4.35-4.54（m，1H），5.15-5.53（m，4H）。

【0754】

ステップ6：8－（（6－（（5，5－ビス（（（Z）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7－22）

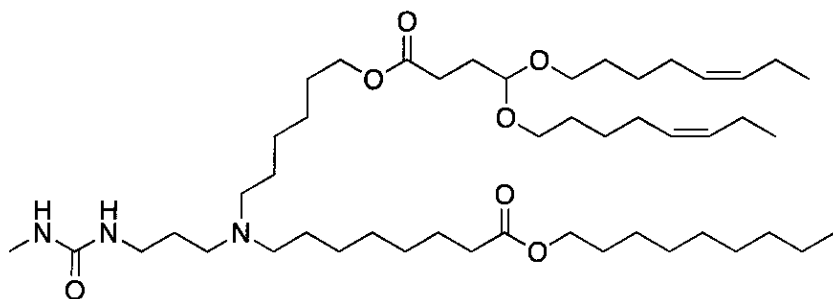
10

6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル5，5－ビス（（（Z）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 43 mg、43%。UPLC-MS（方法B）：保持時間 2.08 分、m/z 計算値 [M+H]：752.7、実測値 752.9。

【0755】

【化276】

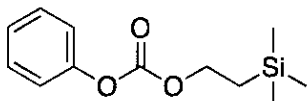
20



30

実施例7－23：8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3－（3－メチルウレイド）プロピル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化277】



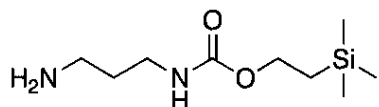
40

ステップ1：（2－（トリメチルシリル）エチル）炭酸フェニル

DCM（10 mL）中の2－（トリメチルシリル）エタン－1－オール（500 mg、4.23 mmol）の溶液に、ピリジン（0.5 mL、5.50 mmol）を25℃で添加した。凝縮器を取り付け、クロロギ酸フェニル（0.5 mL、4.23 mmol）を20分かけて反応混合物に添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、DCM（30 mL×2）で抽出した。有機層を分離し、2NのH₂SO₄（20 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（2－（トリメチルシリル）エチル）炭酸フェニルを無色の液体として得た（910 mg、90%）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.06（s，9H），1.13（t，J=8.7 Hz，2H），4.29-4.38（m，2H），7.16（

50

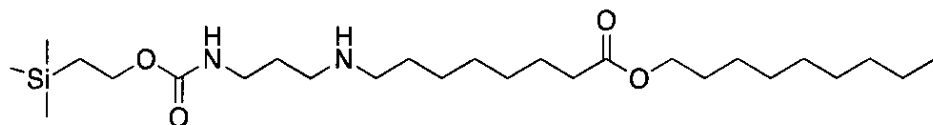
【化 2 7 8】



10

20

【化 2 7 9】



30

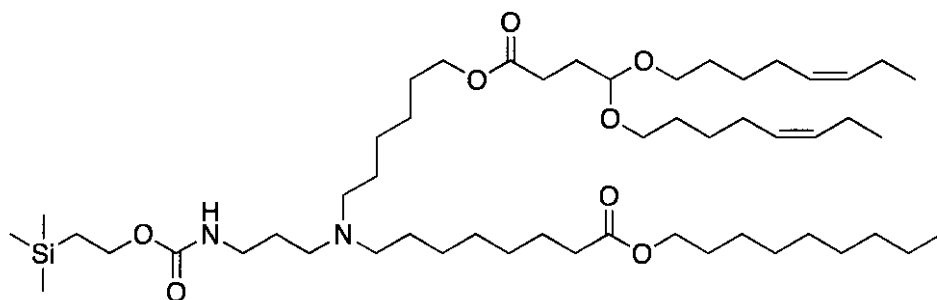
ステップ 3 : ノニル 2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 7 , 11 - ジアザ - 2 - シラノナデカン - 19 - オエート

40

50

【 0 7 5 8 】

【 化 2 8 0 】



10

ステップ4：ノニル 11-（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）-2，2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7，11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエート

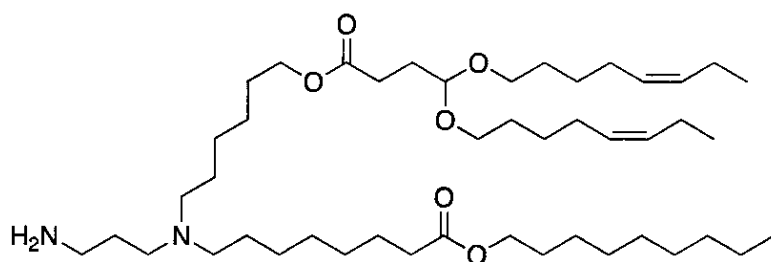
8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを2，2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7，11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 250 mg、67%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.02（s，9H），0.87（t，J=7.0 Hz，4H），0.94（t，J=7.5 Hz，6H），1.17-1.45（m，28H），1.45-1.69（m，20H），1.91（d，J=7.1 Hz，2H），1.96-2.08（m，8H），2.28（t，J=7.5 Hz，2H），2.37（t，J=7.6 Hz，2H），3.27（s，2H），3.40（d，J=8.5 Hz，2H），3.56（d，J=7.9 Hz，2H），4.04（t，J=6.7 Hz，4H），4.11（d，J=7.4 Hz，4H），4.44-4.52（m，1H），5.23-5.45（m，4H）。

20

【 0 7 5 9 】

【 化 2 8 1 】

30



ステップ5：8-（（3-アミノプロピル）（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタン酸ノニル

40

フッ化テトラブチルアンモニウム（THF中1M、4.0 eq v）中のノニル 11-（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）-2，2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7，11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエート（1.0 eq v）の攪拌溶液を45℃で2時間加熱した。この時間の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ペンタン（20 mL）及び水（10 mL）を添加し、25℃で15分間激しく攪拌した。有機層を分離し、飽和NH₄Clで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、8-（（3-アミノプロピル）（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ

50

）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタン酸ノニルを得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.83-0.91（m，3H），0.94（t， $J=7.4$ Hz，5H），1.01（t， $J=7.3$ Hz，5H），1.21-1.37（m，20H），1.35-1.53（m，6H），1.52-1.73（m，12H），1.86-1.97（m，2H），2.03（d， $J=6.7$ Hz，9H），2.22-2.42（m，4H），2.44-2.77（m，4H），2.79-2.96（m，1H），3.30-3.44（m，6H），3.50-3.62（m，2H），4.04（t， $J=6.6$ Hz，4H），4.48（s，1H），5.19-5.52（m，4H）。

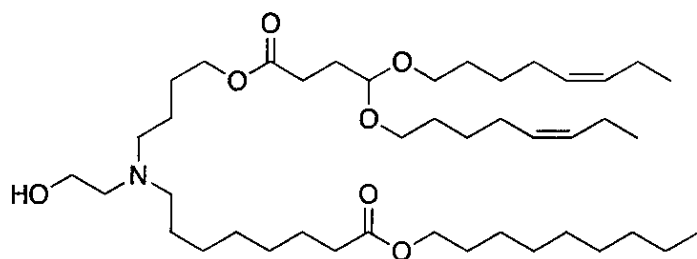
【0760】

ステップ6：8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-（3-メチルウレイド）プロピル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-23）

DCM（2.0 mL）中の8-（（3-アミノプロピル）（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（41 mg、0.053 mmol、1.0 eq v）の攪拌溶液に、メチルカルバミンクロリド（5 mg、0.053 mmol、1.0 eq v）、TEA（11 mg、0.11 mmol、2.0 eq v）、及びDMAP（11 mg、0.01 mmol、0.2 eq v）を溶液に添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた残留物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～5%のMeOH／DCMで溶出）によって精製して、8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-（3-メチルウレイド）プロピル）アミノ）オクタン酸ノニルを無色の油として得た（21 mg、48%）。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.86（d， $J=7.5$ Hz，3H），0.94（t， $J=7.5$ Hz，6H），1.19-1.47（m，23H），1.50-1.79（m，14H），1.81-2.13（m，14H），2.28（t， $J=7.5$ Hz，2H），2.36（t， $J=7.6$ Hz，2H），2.74（d， $J=4.6$ Hz，3H），2.84-3.09（m，6H），3.32（s，2H），3.40（q， $J=7.4$ Hz，2H），3.51-3.61（m，2H），4.04（t， $J=6.7$ Hz，4H），4.48（t， $J=5.5$ Hz，1H），5.25-5.40（m，4H），5.62（s，1H），6.70（s，1H）。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.08分、 m/z 計算値[M+H]：822.7、実測値823.9。

【0761】

【化282】



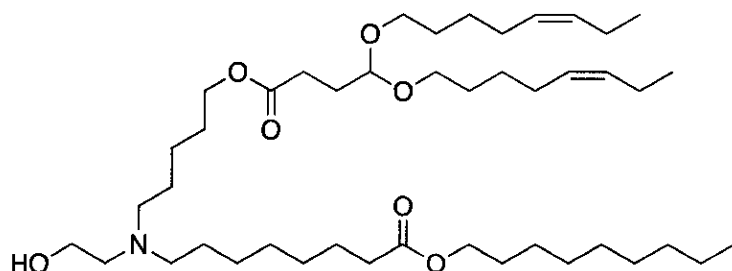
実施例7-24：8-（（4-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ブチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを4-ブロモブチル5，5-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル

）オキシ）ペンタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 36 mg、55%。
UPLC-MS（方法 C）：保持時間 5.04 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：724.6、実測値 724.8。

【0762】

【化283】



10

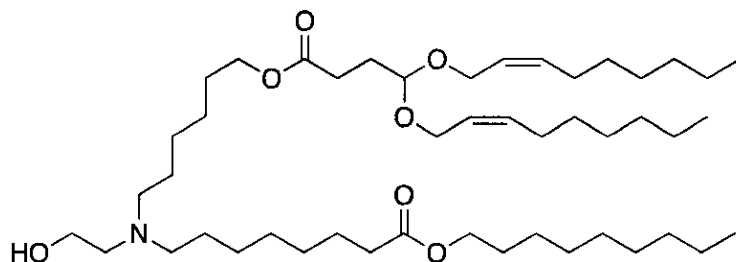
実施例 7-25：8-（（5-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ペンチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 5-ブロモペンチル 5，5-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ペンタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 33 mg、72%。
UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.03 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：738.6、実測値 738.8。

20

【0763】

【化284】

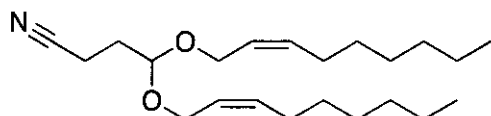


30

実施例 7-26：8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化285】

40



ステップ 1：4，4-ビス（（（Z）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタンニトリル

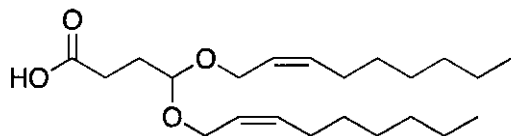
シス-5-オクテン-1-オールを（Z）-ノナ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 470 mg、43%。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t， $J=6.8$ Hz，6H），1.20-1.41（

50

m, 12 H), 1.89–1.99 (m, 2 H), 2.03 (q, J=6.9 Hz, 4 H), 2.32 (q, J=5.9, 6.5 Hz, 4 H), 2.41 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.39–3.50 (m, 2 H), 3.56–3.66 (m, 2 H), 4.58 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 5.29–5.42 (m, 2 H), 5.41–5.53 (m, 2 H).

【0764】

【化286】



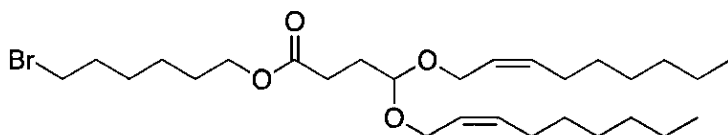
10

ステップ2：4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離410mg、83%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=6.7 Hz, 6 H), 1.19–1.37 (m, 12 H), 1.67–1.78 (m, 2 H), 2.00 (q, J=6.9 Hz, 4 H), 2.17–2.27 (m, 6 H), 3.31–3.42 (m, 2 H), 3.44–3.54 (m, 2 H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.30–5.47 (m, 4 H), 12.07 (s, 1 H).

20

【0765】

【化287】



30

ステップ3：6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離230mg、64%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.8 Hz, 6 H), 1.21–1.43 (m, 14 H), 1.40–1.51 (m, 2 H), 1.63 (p, J=6.9 Hz, 2 H), 1.81–1.90 (m, 2 H), 1.87–1.97 (m, 2 H), 2.02 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 2.30 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.35–3.47 (m, 4 H), 3.52–3.63 (m, 2 H), 4.06 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 4.52 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.29–5.51 (m, 4 H).

40

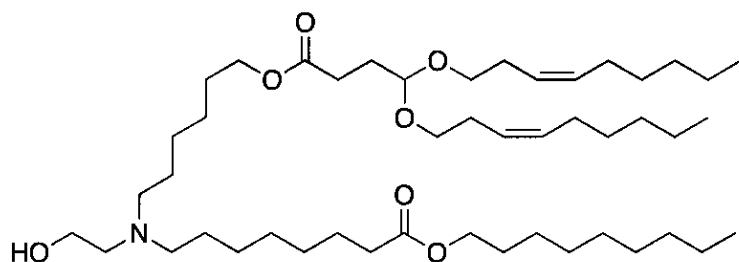
【0766】

ステップ4：8-((6-((4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-26)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離28mg、25%。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.15分、m/z 計算値 [M+H]：780.7

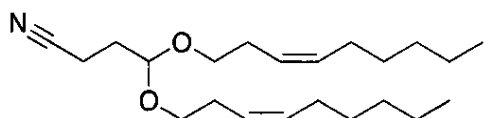
50

、実測値 781.1.
 【0767】
 【化288】



10

実施例 7-27: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
 【化289】



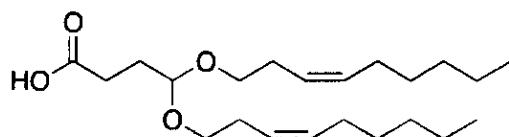
20

ステップ 1: 4,4-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(Z)-ノナ-3-エン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 495 mg、46%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.20-1.40 (m, 12H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.03 (q, J=7.1 Hz, 4H), 2.32 (q, J=7.0 Hz, 4H), 2.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.57 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.29-5.40 (m, 2H), 5.41-5.53 (m, 2H).

30

【0768】
 【化290】



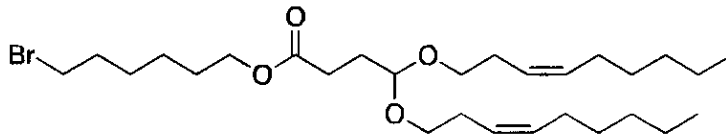
40

ステップ 2: 4,4-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 4,4-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 450 mg、86%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.18-1.37 (m, 12H), 1.73 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.00 (q, J=6.9 Hz, 4H), 2.17-2.27 (m, 6H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.30-

50

5.47 (m, 4H), 12.04 (s, 1H).
 【0769】
 【化291】



ステップ3：6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

10

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を4，4-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離210mg、58%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 0.85（t，J=6.8 Hz，6H），1.18-1.46（m，16H），1.50-1.62（m，2H），1.71-1.83（m，4H），2.00（q，J=7.0 Hz，4H），2.22（q，J=6.8 Hz，4H），2.30（t，J=7.4 Hz，2H），3.26-3.41（m，2H），3.44-3.56（m，4H），3.99（t，J=6.6 Hz，2H），4.48（t，J=5.6 Hz，1H），5.29-5.47（m，4H）。

20

【0770】

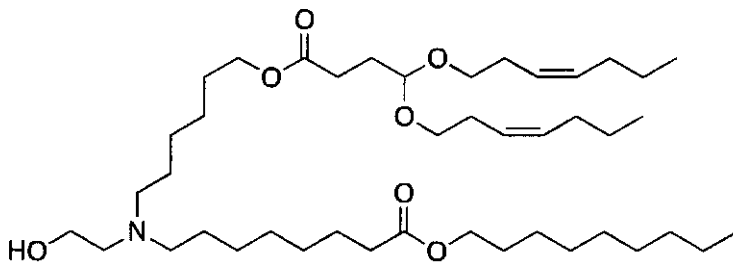
ステップ4：8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-27）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離34mg、29%。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.15分、m/z計算値[M+H]：780.7、実測値781.1。

【0771】

30

【化292】

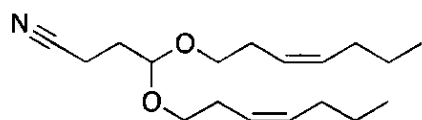


40

実施例7-28：8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

50

【化 2 9 3】

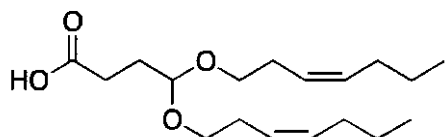


ステップ 1：4，4－ビス（（（Z）－ヘプター－3－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（Z）－ヘプター－3－エン－1－オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 460 mg、51%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.4 Hz，6H），1.30－1.44（m，4H），1.88－1.98（m，2H），2.01（q，J=7.3 Hz，4H），2.32（q，J=7.0 Hz，4H），2.41（t，J=7.3 Hz，2H），3.39－3.50（m，2H），3.56－3.66（m，2H），4.58（t，J=5.3 Hz，1H），5.31－5.42（m，2H），5.42－5.54（m，2H）。

【0 7 7 2】

【化 2 9 4】

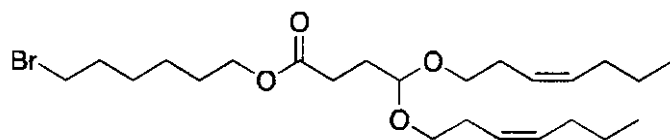


ステップ 2：4，4－ビス（（（Z）－ヘプター－3－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（（（Z）－ヘプター－3－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 440 mg、91%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.86（t，J=7.4 Hz，6H），1.26－1.40（m，4H），1.72（q，J=7.2 Hz，2H），1.99（q，J=7.0 Hz，4H），2.18－2.28（m，6H），3.26－3.42（m，2H），3.44－3.55（m，2H），4.49（t，J=5.7 Hz，1H），5.31－5.47（m，4H），12.05（s，1H）。

【0 7 7 3】

【化 2 9 5】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－ヘプター－3－エン－1－イル）オキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（（（Z）－ヘプター－3－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 200 mg、52%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.4 Hz，6H），1.29－1.50（m，8H），1.63（p，J=6.7 Hz，2H），1.85（q，J=7.0 Hz，2H

), 1.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.01 (q, J=7.2 Hz, 4H), 2.31 (q, J=6.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.35-3.47 (m, 4H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.52 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.23-5.52 (m, 4H).

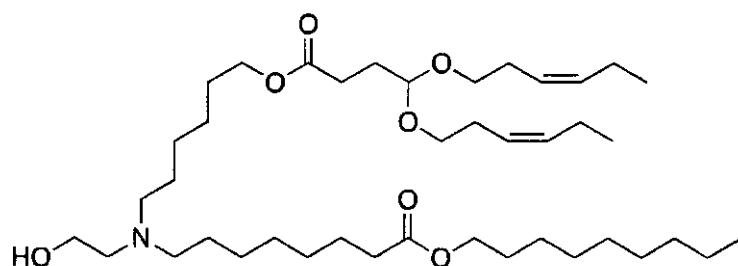
【0774】

ステップ4: 8-((6-((4, 4-ビス((Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-28)

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離28mg、27%。UPLC-MS(方法B): 保持時間1.83分、m/z計算値[M+H]: 724.6、実測値724.9。

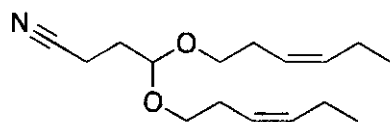
【0775】

【化296】



実施例7-29: 8-((6-((4, 4-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化297】



ステップ1: 4, 4-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(Z)-ヘキサ-3-エン-1-オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離320mg、39%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.96 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 4H), 2.31 (q, J=6.8 Hz, 4H), 2.41 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 4.57 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.26-5.38 (m, 2H), 5.41-5.54 (m, 2H).

【0776】

10

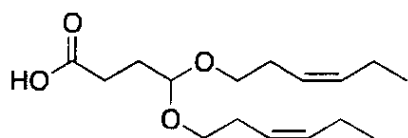
20

30

40

50

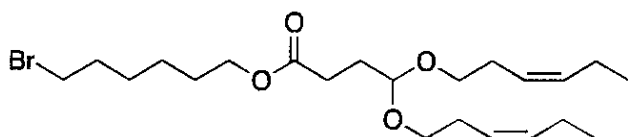
【化 2 9 8】



ステップ 2：4，4－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸
4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを 4
，4－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルに置換し
て、一般手順 B に従って調製。単離 310 mg、93%。¹H NMR（400 MHz
，DMSO-d₆）δ 0.92（t，J=7.5 Hz，6H），1.73（q，J=7.2 Hz，2H），1.95–2.08（m，4H），2.17–2.28（m，6H），3.32–3.42（m，2H），3.45–3.55（m，2H），4.49（t，J=5.6 Hz，1H），5.27–5.38（m，2H），5.36–5.48（m，2H），12.05（s，1H）。

【0777】

【化 2 9 9】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を 4，4－
ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順
C に従って調製。単離 210 mg、53%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d₃）δ 0.96（t，J=7.5 Hz，6H），1.32–1.51（m，4H），1.62（q，J=7.1 Hz，2H），1.80–1.97（m，4H），1.98–2.11（m，4H），2.30（q，J=6.8 Hz，4H），2.38（t，J=7.6 Hz，2H），3.35–3.47（m，4H），3.52–3.63（m，2H），4.06（t，J=6.6 Hz，2H），4.52（t，J=5.6 Hz，1H），5.27–5.39（m，2H），5.41–5.50（m，2H）。

【0778】

ステップ 4：8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸
ノニル（実施例 7－29）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）
ブタノエートを 6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－
イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 44 mg、42%。
。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.72 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：696。
6、実測値 696.9。

【0779】

10

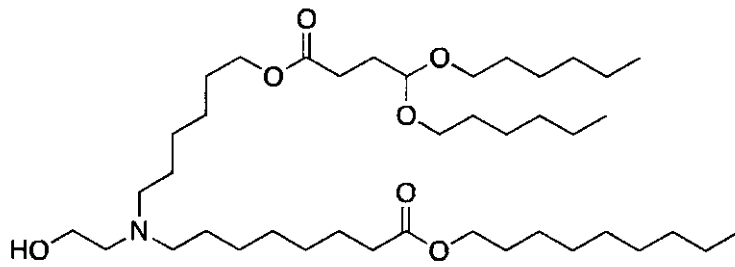
20

30

40

50

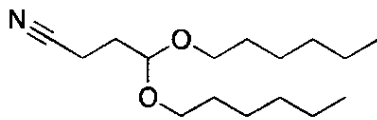
【化 3 0 0】



10

実施例 7-30：8-((6-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 3 0 1】



20

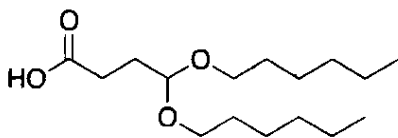
ステップ 1：4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを1-ヘキサノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 440 mg、53%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.22-1.40 (m, 12H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H), 4.55 (t, J=5.3 Hz, 1H)。

【0780】

【化 3 0 2】

30



ステップ 2：4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタン酸

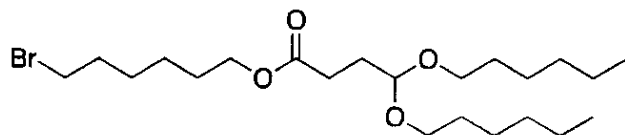
4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 440 mg、93%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.84 (t, J=6.8 Hz, 6H), 1.22-1.26 (m, 14H), 1.45 (t, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.19 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.31-3.37 (m, 4H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.43 (t, J=5.3 Hz, 1H)。

【0781】

40

50

【化 3 0 3】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘキシルオキシ）ブタノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 4，4-ビス（ヘキシルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 76 mg、85%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t，J=6.4 Hz，6H），1.38-1.21（m，12H），1.59-1.54（m，4H），1.92（q，J=7.6 Hz，2H），2.41（t，J=7.2 Hz，2H），3.45-3.39（m，2H），2.41（t，J=7.2 Hz，2H），3.45-3.39（m，2H），3.62-3.56（m，2H），4.54（t，J=5.2 Hz，1H）

10

【0 7 8 2】

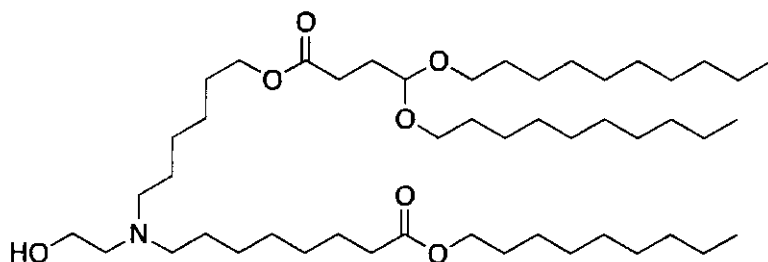
ステップ 4：8-（（6-（（4，4-ビス（ヘキシルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-30）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘキシルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 33 mg、32%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.91 分、m/z 計算値 [M+H]：700.6、実測値 701.2。

20

【0 7 8 3】

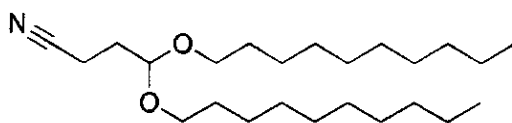
【化 3 0 4】



30

実施例 7-31：8-（（6-（（4，4-ビス（デシルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化 3 0 5】



40

ステップ 1：4，4-ビス（デシルオキシ）ブタンニトリル

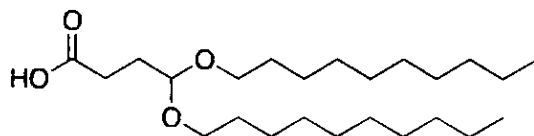
シス-5-オクテン-1-オールを 1-デカノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 480 mg、57%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87（t，J=6.6 Hz，6H），1.23-1.37（m，12H），1.50-1.62（m，4H），1.88-1.98（m，2H），2.41（t，J=7.4 Hz，2H），3.37-3.47（m，2H），3.53-3.64（m，2H）

50

, 4.54 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

【0784】

【化306】



ステップ2：4,4-ビス(デシルオキシ)ブタン酸

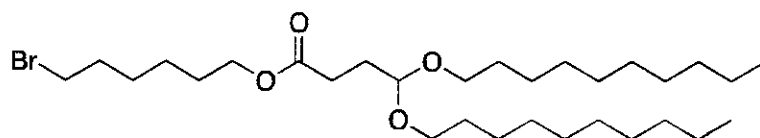
10

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(デシルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離450mg、91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.14–1.35 (m, 28H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.72 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.31–3.40 (m, 2H), 3.42–3.53 (m, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 12.04 (s, 1H).

【0785】

【化307】

20



ステップ3：6-ブロモヘキシル4,4-ビス(デシルオキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(デシルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離210mg、75%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 1.18–1.51 (m, 34H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57–1.69 (m, 2H), 1.80–1.97 (m, 4H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.34–3.45 (m, 4H), 3.50–3.61 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

【0786】

ステップ4：8-((6-((4,4-ビス(デシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-31)

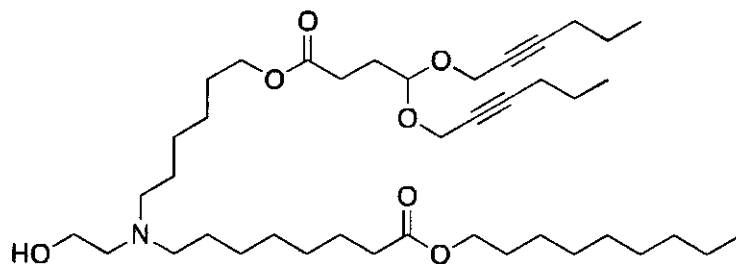
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(デシルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離29mg、32%。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.41分、m/z 計算値 [M+H]⁺：812.7、実測値813.5。

【0787】

40

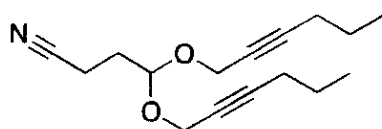
50

【化 3 0 8】



10

実施例 7-32：8-((6-((4,4-ビス(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 3 0 9】



20

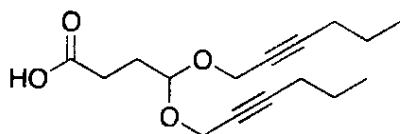
ステップ 1：4,4-ビス(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをヘキサ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 250 mg、39%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.50-1.56 (m, 4H), 1.99 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.17 (m, 4H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.91 (d, J=4.9 Hz, 1H)。

【0788】

【化 3 1 0】

30



ステップ 2：4,4-ビス(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ブタン酸

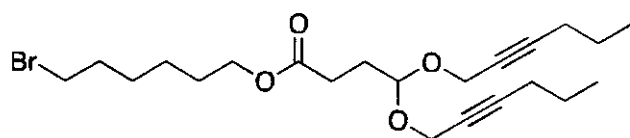
4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 4,4-ビス(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 180 mg、73%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.46 (q, J=7.2 Hz, 4H), 1.78 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.25 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.11-4.25 (m, 4H), 4.74 (t, J=5.5 Hz, 1H), 11.99-12.25 (m, 1H)。

【0789】

40

50

【化 3 1 1】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

10

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 4，4-ビス（ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 105 mg、37%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.97（t，J=7.4 Hz，6H），1.32-1.51（m，4H），1.47-1.56（m，4H），1.55-1.69（m，2H），1.80-1.92（m，2H），1.93-2.03（m，2H），2.13-2.23（m，4H），2.42（t，J=7.6 Hz，2H），3.40（t，J=6.8 Hz，2H），4.06（t，J=6.7 Hz，2H），4.22（t，J=2.2 Hz，4H），4.83（t，J=5.5 Hz，1H）。

20

【0790】

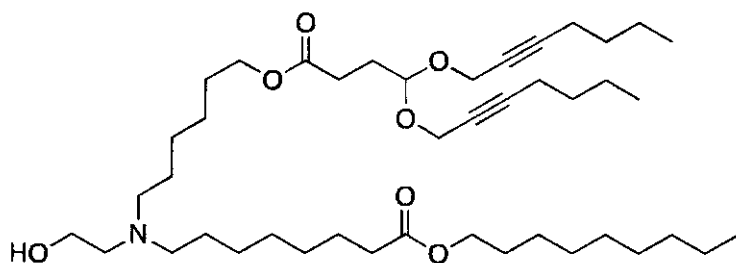
ステップ 4：8-（（6-（（4，4-ビス（ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-32）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 35 mg、33%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.81 分、m/z 計算値 [M+H]：692.5、実測値 692.8。

30

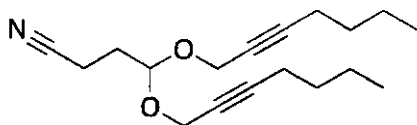
【0791】

【化 3 1 2】



40

実施例 7-33：8-（（6-（（4，4-ビス（ヘプター-2-イン-1-イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル
【化 3 1 3】



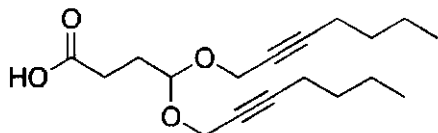
ステップ 1：4，4-ビス（ヘプター-2-イン-1-イルオキシ）ブタンニトリル

50

シス-5-オクテン-1-オールをヘプタ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離385mg、45%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.35-1.46 (m, 4H), 1.43-1.54 (m, 4H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 4H), 2.47 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.92 (t, J=5.2 Hz, 1H)。

【0792】

【化314】



10

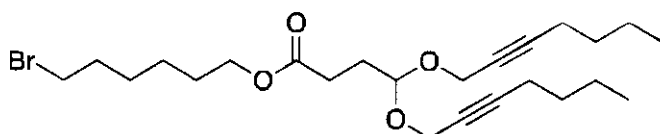
ステップ2：4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離325mg、92%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.28-1.49 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.14-2.29 (m, 6H), 4.10-4.23 (m, 4H), 4.72 (t, J=5.5 Hz, 1H), 12.08 (s, 1H)。

20

【0793】

【化315】



30

ステップ3：6-ブロモヘキシル4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離195mg、45%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.90 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.29-1.53 (m, 12H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.98 (q, J=7.8 Hz, 2H), 2.16-2.25 (m, 4H), 2.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.21 (t, J=2.2 Hz, 4H), 4.82 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

40

【0794】

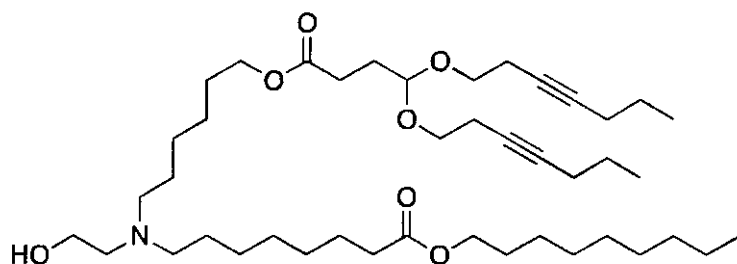
ステップ4：8-((6-((4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-33)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離57mg、56%。UPLC-MS (方法B)：保持時間1.94分、m/z 計算値 [M+H]⁺：720.6、実測値721.2。

50

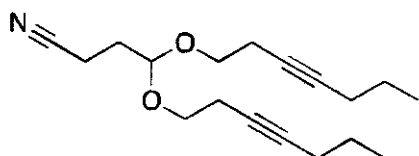
【 0 7 9 5 】

【 化 3 1 6 】



10

実施例 7-34：8-((6-((4,4-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【 化 3 1 7 】



20

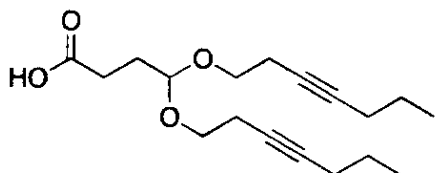
ステップ 1：4,4-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをヘプタ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 412 mg、37%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.42-1.56 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 4H), 2.38-2.49 (m, 6H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 4.67 (t, J=5.4 Hz, 1H).

30

【 0 7 9 6 】

【 化 3 1 8 】



40

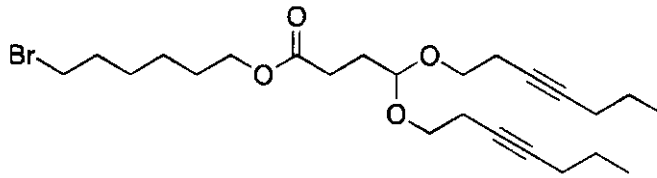
ステップ 2：4,4-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 493 mg、86%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.42-1.54 (m, 4H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 4H), 2.37-2.52 (m, 6H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.64 (t, J=5.6 Hz, 1H).

【 0 7 9 7 】

50

【化 3 1 9】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

10

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 4，4-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 165 mg、39%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.95（t，J=7.4 Hz，6H），1.30-1.43（m，2H），1.38-1.56（m，6H），1.57-1.69（m，2H），1.80-1.92（m，2H），1.89-1.99（m，2H），2.06-2.16（m，4H），2.35-2.46（m，6H），3.40（t，J=6.8 Hz，2H），3.49-3.60（m，2H），3.61-3.72（m，2H），4.06（t，J=6.7 Hz，2H），4.60（t，J=5.7 Hz，1H）。

20

【0798】

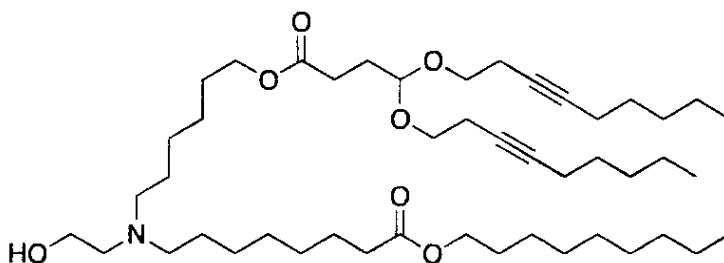
ステップ 4：8-（（6-（（4，4-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-34）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 80 mg、53%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.88 分、m/z 計算値 [M+H]：720.6、実測値 720.9。

30

【0799】

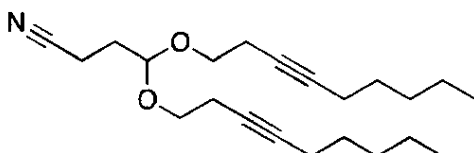
【化 3 2 0】



40

実施例 7-35：8-（（6-（（4，4-ビス（ノナ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化 3 2 1】



50

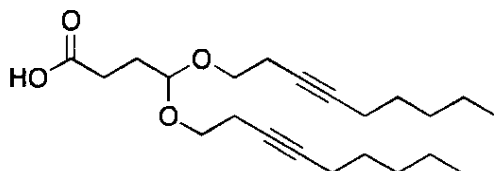
ステップ1：4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールをノナ－3－イン－1－オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離542mg、51%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=6.9 Hz，6H），1.25－1.37（m，8H），1.46（q，J=7.0 Hz，4H），1.92－2.02（m，2H），2.08－2.20（m，4H），2.38－2.49（m，6H），3.50－3.61（m，2H），3.63－3.75（m，2H），4.67（t，J=5.4 Hz，1H）。

【0800】

【化322】

10



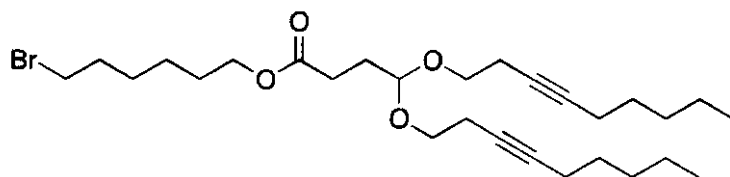
ステップ2：4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離453mg、92%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t，J=6.8 Hz，6H），1.20－1.40（m，9H），1.40－1.53（m，4H），1.95（q，J=6.9 Hz，2H），2.07－2.17（m，4H），2.37－2.51（m，6H），3.49－3.60（m，2H），3.62－3.73（m，2H），4.63（t，J=5.6 Hz，1H）。

【0801】

【化323】

20



30

ステップ3：6－ブロモヘキシル4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離91mg、46%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=6.8 Hz，6H），1.22－1.41（m，8H），1.42－1.53（m，4H），1.57－1.69（m，2H），1.80－1.90（m，2H），1.89－1.99（m，2H），2.08－2.17（m，2H），2.35－2.46（m，4H），3.40（t，J=6.8 Hz，2H），3.49－3.60（m，2H），3.61－3.72（m，2H），4.06（t，J=6.7 Hz，2H），4.60（t，J=5.8 Hz，1H）。

【0802】

ステップ4：8－（（6－（（4，4－ビス（ノナ－3－イン－1－イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7－35）

6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）

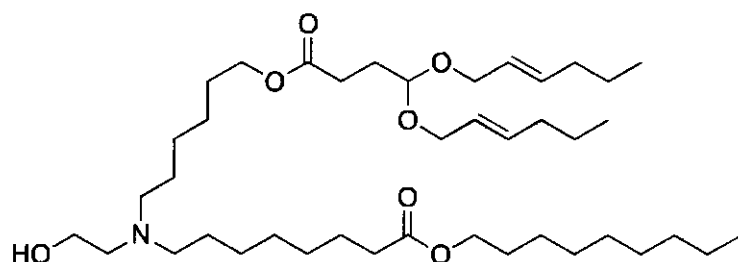
40

50

ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (ノナ-3-エン-1-イルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 76 mg、54%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 1.87 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 776.6、実測値 777.3.

【0803】

【化324】

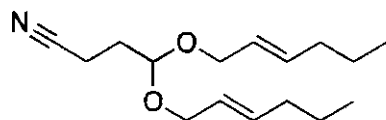


10

実施例 7-36 : 8-((6-((4, 4-ビス ((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル

【化325】

20



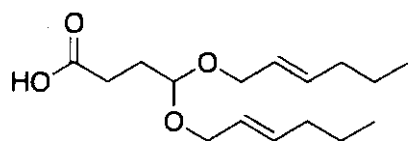
ステップ 1 : 4, 4-ビス ((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを (E)-ヘキサ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 432 mg、36%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.33-1.47 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.02 (q, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.42 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.91-4.01 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.65 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.46-5.59 (m, 2H), 5.64-5.76 (m, 2H).

30

【0804】

【化326】



40

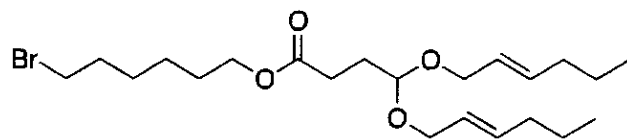
ステップ 2 : 4, 4-ビス ((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリルを 4, 4-ビス ((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 352 mg、85%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.32-1.49 (m, 5H), 1.91-2.05 (m, 6H), 2.45 (t, $J=7.3$ Hz,

50

2 H), 3.95 (dd, $J=6.4, 11.8$ Hz, 2 H), 4.05 (dd, $J=6.0, 11.8$ Hz, 2 H), 4.61 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H), 5.47–5.59 (m, 2 H), 5.63–5.75 (m, 2 H).

【0805】

【化327】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を4，4-ビス（（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離134mg、43%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H), 1.30–1.50 (m, 8 H), 1.63 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.86 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 1.90–2.05 (m, 6 H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.40 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.94 (dd, $J=6.4, 11.8$ Hz, 2 H), 3.99–4.09 (m, 4 H), 4.59 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H), 5.48–5.59 (m, 2 H), 5.62–5.74 (m, 2 H).

20

【0806】

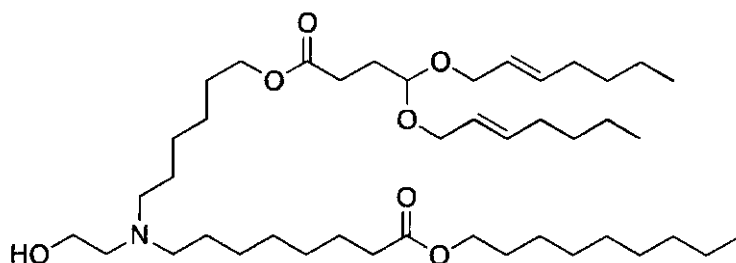
ステップ4：8-（（6-（（4，4-ビス（（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-36）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離80mg、53%。UPLC-MS（方法B）：保持時間1.93分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：696.6、実測値696.9.

30

【0807】

【化328】

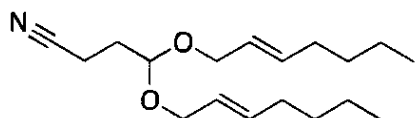


40

実施例7-37：8-（（6-（（4，4-ビス（（（E）-ヘプタ-2-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

50

【化 3 2 9】

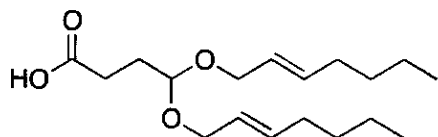


ステップ 1：4，4－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（E）－ヘプター－2－エン－1－オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 451 mg、34%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=6.9 Hz，6H），1.22－1.43（m，8H），1.90－2.00（m，2H），2.05（q，J=6.9 Hz，4H），2.42（t，J=7.4 Hz，2H），3.95（dd，J=6.5，11.8 Hz，2H），4.07（dd，J=6.0，11.8 Hz，2H），4.64（t，J=5.3 Hz，1H），5.46－5.59（m，2H），5.64－5.76（m，2H）。

【0808】

【化 3 3 0】

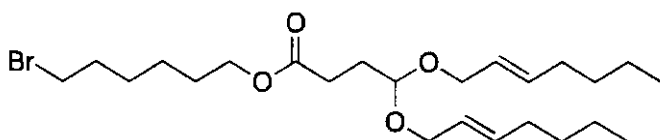


ステップ 2：4，4－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 321 mg、84%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t，J=6.9 Hz，6H），1.19－1.42（m，9H），1.90－2.09（m，6H），2.45（t，J=7.3 Hz，2H），3.94（dd，J=6.5，11.8 Hz，2H），4.05（dd，J=6.1，11.8 Hz，2H），4.61（t，J=5.4 Hz，1H），5.46－5.58（m，2H），5.63－5.75（m，2H）。

【0809】

【化 3 3 1】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 54 mg、65%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t，J=6.9 Hz，6H），1.25－1.41（m，10H），1.42－1.51（m，2H），1.63（t，J=7.3 Hz，2H），1.

8.0-1.94 (m, 2H), 1.94 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.03 (q, J=6.9 Hz, 4H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.93 (dd, J=6.4, 11.7 Hz, 2H), 3.97-4.11 (m, 4H), 4.58 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.46-5.58 (m, 2H), 5.62-5.74 (m, 2H).

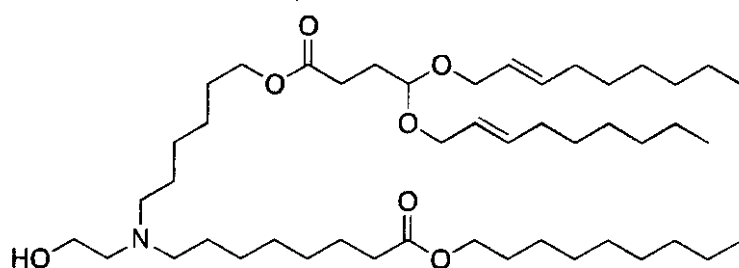
【0810】

ステップ4：8-((6-((4,4-ビス((E)-ヘプタ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-37)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((E)-ヘプタ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離24mg、32%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.01分、m/z計算値[M+H]：724.6、実測値725.0。

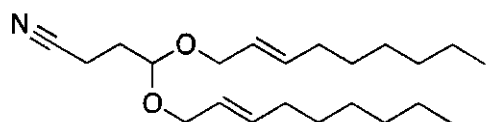
【0811】

【化332】



実施例7-38：8-((6-((4,4-ビス((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化333】



ステップ1：4,4-ビス((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(E)-ノナ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離721mg、44%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.4 Hz, 6H), 1.20-1.41 (m, 16H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.04 (q, J=6.9 Hz, 4H), 2.42 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J=6.5, 11.7 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=6.1, 11.6 Hz, 2H), 4.64 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.45-5.59 (m, 2H), 5.63-5.76 (m, 2H).

【0812】

10

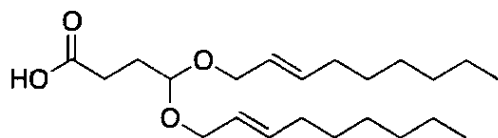
20

30

40

50

【化 3 3 4】



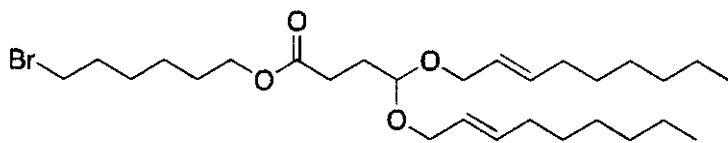
ステップ 2 : 4, 4-ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸
4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリルを 4
、4-ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタンニトリルに置換して
、一般手順 B に従って調製。単離 295 mg、93%。¹H NMR (400 MHz,
クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.17-1.45 (m, 16H), 1.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.02 (q, J=7.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.71 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=6.5, 11.8 Hz, 2H), 4.04 (dd, J=6.1, 11.7 Hz, 2H), 4.61 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.46-5.58 (m, 2H), 5.63-5.75 (m, 2H)。

10

【0813】

【化 3 3 5】

20



ステップ 3 : 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸を 4, 4-
ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸に置換して、一般手順 C
に従って調製。単離 231 mg、49%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.8 Hz, 6H), 1.18-1.43 (m, 18H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03 (q, J=7.2 Hz, 4H), 2.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.93 (dd, J=6.4, 11.8 Hz, 2H), 3.98-4.09 (m, 4H), 4.58 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.46-5.58 (m, 2H), 5.62-5.75 (m, 2H)。

30

【0814】

40

ステップ 4 : 8- ((6- ((4, 4-ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル (実施例 7-38)

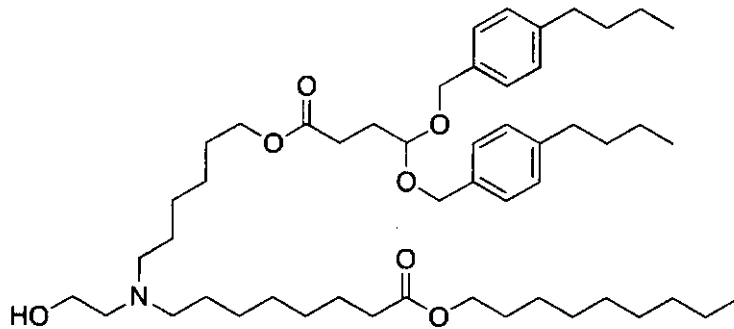
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (((E) -ノナ-2-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 87 mg、61%。
UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.08 分、m/z 計算値 [M+H] : 780.7、実測値 781.4。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.5 Hz, 6H), 1.17-1.47 (m, 47H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 6H)

50

, 2.28 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.00–3.27 (m, 6H), 3.88–4.11 (m, 9H), 4.58 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.46–5.62 (m, 2H), 5.62–5.76 (m, 2H).

【0815】

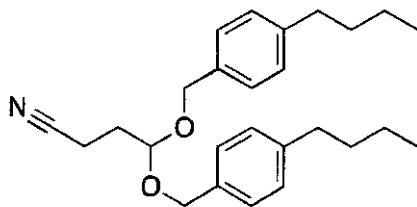
【化336】



10

実施例 7-39: 8-((6-((4,4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタンノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化337】

20



30

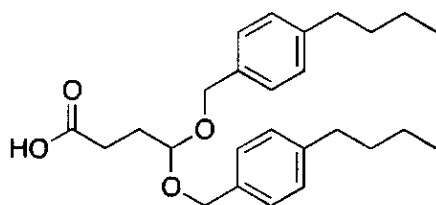
ステップ 1: 4,4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(4-ブチルフェニル)メタノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 634 mg、36%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.92 (t, J=7.3 Hz, 6H), 1.29–1.40 (m, 4H), 1.52–1.65 (m, 4H), 1.97–2.07 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.7 Hz, 4H), 4.51 (d, J=11.5 Hz, 2H), 4.64 (d, J=11.4 Hz, 2H), 4.78 (t, J=5.1 Hz, 1H), 7.14–7.18 (m, 4H), 7.19–7.27 (m, 4H).

【0816】

【化338】

40



ステップ 2: 4,4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタン酸

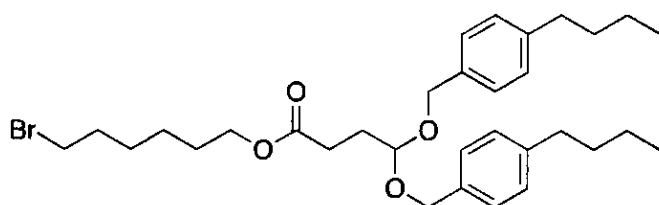
50

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4, 4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離305mg、97%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91(t, J=7.3 Hz, 6H), 1.27-1.41(m, 4H), 1.51-1.64(m, 4H), 2.05(q, J=7.1 Hz, 2H), 2.46(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.59(t, J=7.7 Hz, 4H), 3.71(q, J=7.0 Hz, 1H), 4.51(d, J=11.5 Hz, 2H), 4.62(d, J=11.4 Hz, 2H), 4.76(t, J=5.4 Hz, 1H), 7.14(d, J=7.9 Hz, 4H), 7.20-7.26(m, 4H).

【0817】

【化339】

10



ステップ3: 6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタノエート

20

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4, 4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離256mg、52%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91(t, J=7.3 Hz, 6H), 1.27-1.41(m, 6H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.55-1.66(m, 6H), 1.78-1.91(m, 2H), 2.01-2.11(m, 2H), 2.41(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.59(t, J=7.7 Hz, 4H), 3.39(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.02(t, J=6.7 Hz, 2H), 4.50(d, J=11.5 Hz, 2H), 4.61(d, J=11.5 Hz, 2H), 4.74(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.14(d, J=7.8 Hz, 4H), 7.21-7.26(m, 4H).

【0818】

ステップ4: 8-((6-((4, 4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-39)

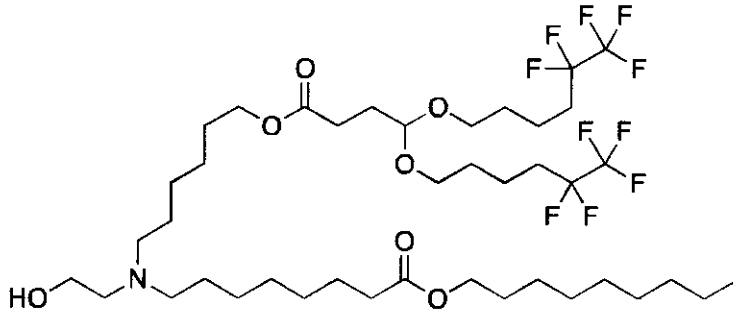
6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離96mg、64%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.02分、m/z計算値[M+H]: 824.6、実測値825.4。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82-0.97(m, 9H), 1.18-1.46(m, 26H), 1.55-1.70(m, 11H), 1.84(s, 4H), 2.05(q, J=7.0 Hz, 2H), 2.28(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.41(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.59(t, J=7.8 Hz, 4H), 2.98-3.22(m, 6H), 3.93-4.10(m, 6H), 4.50(d, J=11.5 Hz, 2H), 4.61(d, J=11.4 Hz, 2H), 4.74(t, J=5.5 Hz, 1H), 7.15(d, J=7.8 Hz, 4H), 7.22(d, J=7.7 Hz, 4H).

【0819】

40

50

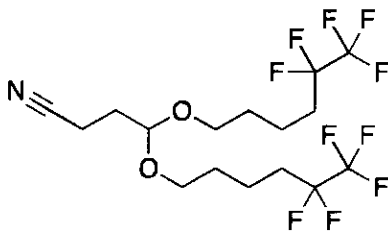
【化 3 4 0】



10

実施例 7-40：8-((6-((4,4-bis((5,5,6,6,6-pentafluorohexyloxy)butyryl)oxy)hexyl)(2-hydroxyethyl)amino)octanoate

【化 3 4 1】



20

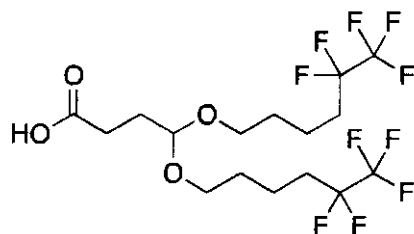
ステップ 1：4,4-bis((5,5,6,6,6-pentafluorohexyloxy)butyryl)butanenitrile

シス-5-オクテン-1-オールを 5,5,6,6,6-pentafluorohexyl 1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 545 mg、52%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.60-1.72 (m, 8H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.62 (dd, J=5.2, 9.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J=5.3 Hz, 1H)。

30

【0 8 2 0】

【化 3 4 2】



40

ステップ 2：4,4-bis((5,5,6,6,6-pentafluorohexyloxy)butyryl)butanoic acid

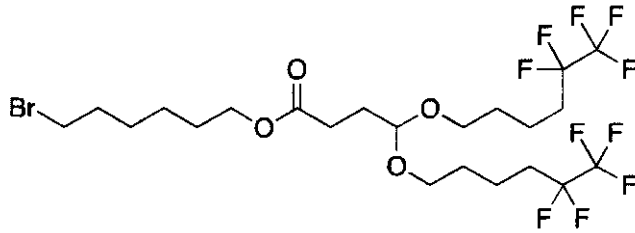
4,4-bis((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 4,4-bis((5,5,6,6,6-pentafluorohexyloxy)butyryl)butanenitrile に置換して、一般手順 B に従って調製。単離 345 mg、62%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.58-1.75 (m, 9H), 1.86-2.15

50

(m, 6 H), 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.39–3.51 (m, 2 H), 3.55–3.65 (m, 2 H), 4.52 (t, J = 5.4 Hz, 1 H).

【0821】

【化343】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル4,4-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離143mg、53%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.32–1.51 (m, 2 H), 1.57–1.74 (m, 12 H), 1.79–2.00 (m, 4 H), 1.97–2.13 (m, 4 H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.35–3.50 (m, 4 H), 3.54–3.69 (m, 2 H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 5.5 Hz, 1 H).

20

【0822】

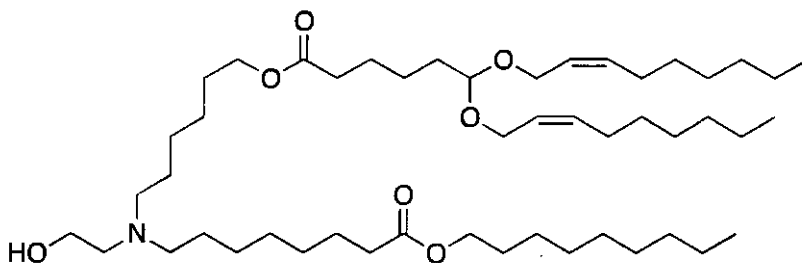
ステップ4：8-((6-((4,4-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-40)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離22mg、24%。UPLC-MS(方法C)：保持時間4.95分、m/z計算値[M+H]：880.5、実測値881.2.

30

【0823】

【化344】

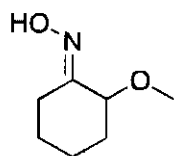


40

実施例7-41：8-((6-((6,6-bis((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

50

【化 3 4 5】



ステップ 1：2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシム

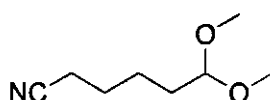
MeOH-H₂O (150 ml、1:2) 中の 2-メトキシシクロヘキサン-1-オン (5 g、39.0 mmol) の攪拌溶液に、酢酸ナトリウム (6.41 g、78.1 mmol) を添加し、続いて塩酸ヒドロキシルアミン (5.43 g、78.1 mmol) を添加した。生じた混合物を、密封チューブ内で、70℃で16時間加熱した。その後、MeOHを蒸発させ、混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗製物を、ヘキサン中3%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシムを無色の油として得た (4.1 g、88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17–1.32 (m, 1H), 1.40–1.56 (m, 2H), 1.59–1.82 (m, 3H), 1.92–1.99 (m, 1H), 2.93–3.01 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

10

20

【0824】

【化 3 4 6】



ステップ 2：6,6-ジメトキシヘキサンニトリル

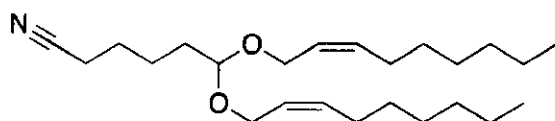
CCl₄ (20 ml) 中の 2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシム (2.0 g、14.0 mmol) の攪拌溶液に、塩化チオニル (1.2 ml、16.8 mmol) を 0℃で滴加し、10分間攪拌した。その後、乾燥 MeOH (20 ml) を反応混合物に 5～10℃で添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで到達させ、2時間放置した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、6,6-ジメトキシヘキサンニトリルを淡黄色の油として得た (1.6 g、81%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.44–1.56 (m, 2H), 1.57–1.75 (m, 4H), 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 4.34 (t, J=5.5 Hz, 1H).

30

【0825】

40

【化 3 4 7】



ステップ 3：6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシヘキサンニトリル

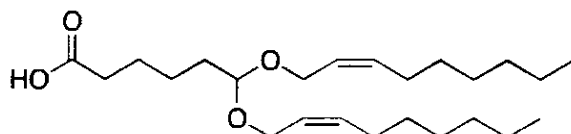
シス-5-オクテン-1-オールを (Z)-ノナ-2-エン-1-オールに、及び 4,

50

4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離250mg、28%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.80-0.87 (m, 6H), 1.26-1.38 (m, 18H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 4H), 2.02-2.07 (m, 4H), 2.33 (t, J=7.12 Hz, 2H), 4.03-4.19 (m, 4H), 4.55 (t, J=5.64 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 4H)。

【0826】

【化348】



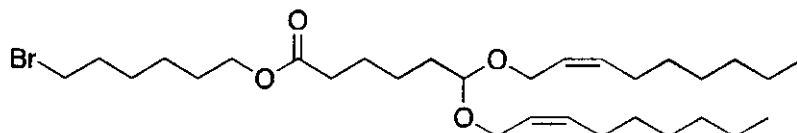
10

ステップ4: 6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離150mg、71%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-0.85 (m, 6H), 1.16-1.24 (m, 20H), 1.46-1.51 (m, 4H), 1.99-2.02 (m, 4H), 2.18 (t, J=7.36 Hz, 2H), 3.96-4.07 (m, 4H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.46-5.50 (m, 4H), 11.96 (bs, 1H)。

20

【0827】

【化349】



30

ステップ5: 6-ブロモヘキシル6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離40mg、56%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.85-0.87 (m, 6H), 1.26-1.38 (m, 20H), 1.42-1.49 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.31 (t, J=7.56 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.72 Hz, 2H), 4.03-4.18 (m, 6H), 4.54 (t, J=5.72 Hz, 1H), 5.49-5.56 (m, 4H)。

40

【0828】

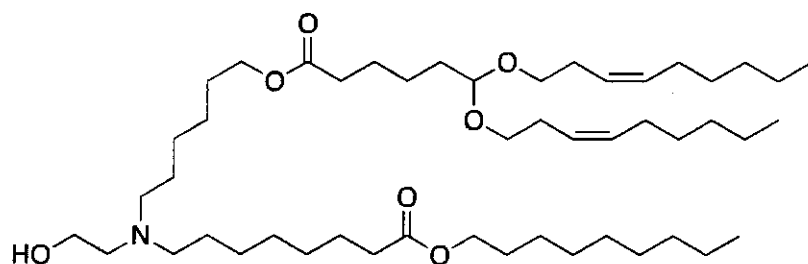
ステップ6: 8-((6-((6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-41)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離20mg、51%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.13分、m/z計算値[M+H]: 808.7、実測値809.4。

50

【 0 8 2 9 】

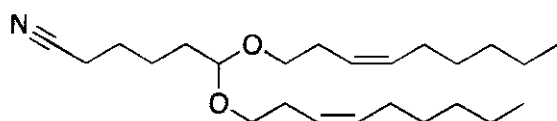
【 化 3 5 0 】



10

実施例 7-42：8-((6-((6,6-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニル

【 化 3 5 1 】



20

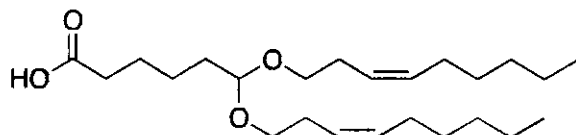
ステップ 1：6,6-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(Z)-ノナ-3-エン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離320mg、33%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.85-0.89(m, 6H), 1.25-1.37(m, 12H), 1.48-1.54(m, 2H), 1.60-1.69(m, 4H), 2.00-2.05(m, 4H), 2.29-2.34(m, 6H), 3.38-3.44(m, 2H), 3.54-3.59(m, 2H), 4.47(t, J=5.56 Hz, 1H), 5.32-5.49(m, 4H).

30

【 0 8 3 0 】

【 化 3 5 2 】



40

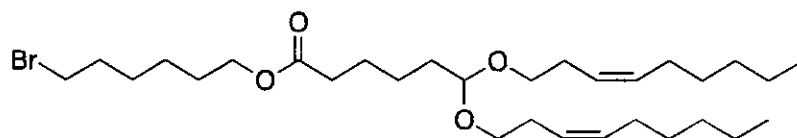
ステップ 2：6,6-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス((Z)-ノナ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離280mg、83%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85(t, J=6.96 Hz, 6H), 1.26-1.32(m, 13H), 1.46-1.50(m, 4H), 1.97-2.02(m, 4H), 2.16-2.24(m, 6H), 3.34-3.37(m, 2H), 3.46-3.48(m, 2H), 4.44(m, 1H), 5.36-5.39(m, 4H), 11.95(s, 1H).

【 0 8 3 1 】

50

【化 3 5 3】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 6，6-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 220 mg、55%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.85-0.89（m，6H），1.28-1.37（m，18H），1.44-1.46（m，2H），1.59-1.64（m，6H），1.84-1.87（m，2H），1.97-2.03（m，4H），2.27-2.32（m，6H），3.37-3.43（m，4H），3.52-3.65（m，2H），4.05（t，J = 6.52 Hz，2H），4.46-4.51（m，1H），5.35-5.50（m，4H）。

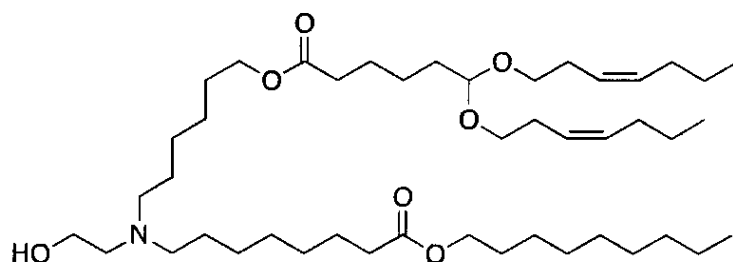
【0832】

ステップ 4：8-（（6-（（6，6-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-42）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（Z）-ノナ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 45 mg、45%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.13 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：808.7、実測値 809.4。

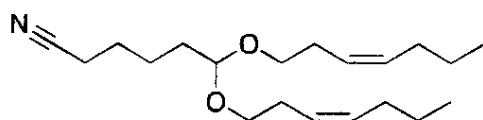
【0833】

【化 3 5 4】



実施例 7-43：8-（（6-（（6，6-ビス（（（Z）-ヘプタ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化 3 5 5】



10

20

30

40

50

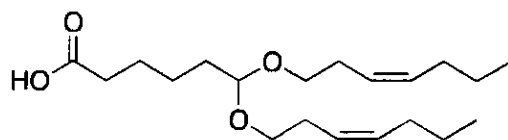
ステップ1：6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（Z）－ヘプター3－エン－1－オールに、及び4，4－ジエトキシブタンニトリルを6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離216mg、27%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87－0.91（m，6H），1.32－1.39（m，4H），1.48－1.55（m，2H），1.60－1.69（m，4H），1.98－2.04（m，4H），2.28－2.34（m，6H），3.38－3.44（m，2H），3.54－3.65（m，2H），4.47（t，J=5.52 Hz，1H），5.35－5.47（m，4H）。

10

【0834】

【化356】



ステップ2：6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸

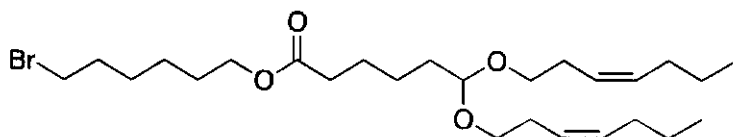
20

4，4－ビス（（（Z）－オクタ5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離210mg、91%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.83－0.85（m，6H），1.23－1.37（m，7H），1.45－1.52（m，4H），1.96－2.01（m，4H），2.16－2.24（m，6H），3.35－3.39（m，2H），3.45－3.51（m，2H），4.44（t，J=5.48 Hz，1H），5.34－5.44（m，4H），11.95（bs，1H）。

【0835】

【化357】

30



ステップ3：6－ブロモヘキシル6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート

40

4，4－ビス（（（Z）－オクタ5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離180mg、57%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.32 Hz，6H），1.33－1.39（m，8H），1.44－1.46（m，2H），1.61－1.64（m，6H），1.84－1.89（m，2H），1.98－2.03（m，4H），2.27－2.32（m，6H），3.38－3.44（m，4H），3.52－3.65（m，2H），4.05（t，J=6.52 Hz，2H），4.47（t，J=5.6 Hz，1H），5.34－5.56（m，4H）。

【0836】

ステップ4：8－（（6－（（6，6－ビス（（（Z）－ヘプター3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン

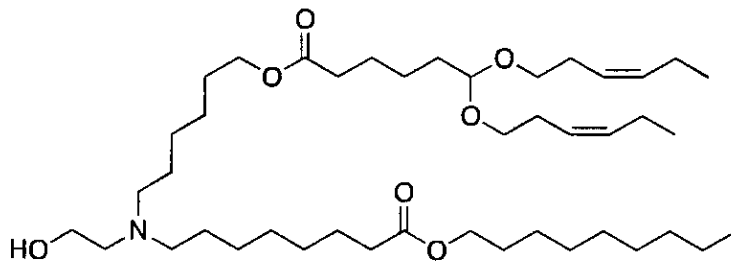
50

酸ノニル（実施例 7-43）

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス（（（Z）-ヘプタ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 45 mg、50%。UPLC-MS（方法 C）：保持時間 5.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$ ：752.6、実測値 753.3。

【0837】

【化358】

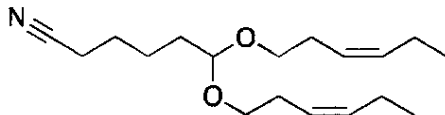


10

実施例 7-44：8-（（6-（（6, 6-ビス（（（Z）-ヘキサ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

20

【化359】



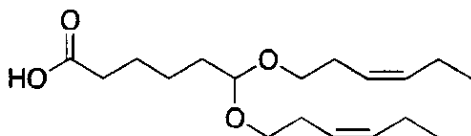
ステップ 1：6, 6-ビス（（（Z）-ヘキサ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサンニトリル

30

シス-5-オクテン-1-オールを（Z）-ヘキサ-3-エン-1-オールに、及び 4, 4-ジエトキシブタンニトリルを 6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 350 mg、31%。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 0.93-0.97（m, 6H）, 1.48-1.54（m, 4H）, 1.60-1.71（m, 4H）, 2.00-2.08（m, 4H）, 2.27-2.34（m, 6H）, 3.38-3.44（m, 2H）, 3.53-3.59（m, 2H）, 4.47（t, $J=5.56$ Hz, 1H）, 5.29-5.47（m, 4H）。

【0838】

【化360】



40

ステップ 2：6, 6-ビス（（（Z）-ヘキサ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸

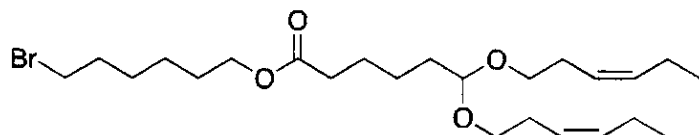
4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタンニトリルを 6, 6-ビス（（（Z）-ヘキサ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換

50

して、一般手順 B に従って調製。単離 340 mg、91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (t, J=7.92 Hz, 6H), 1.23–1.31 (m, 2H), 1.45–1.52 (m, 4H), 1.94–2.04 (m, 4H), 2.16–2.24 (m, 6H), 3.33–3.39 (m, 2H), 3.45–3.51 (m, 2H), 4.44 (t, J=5.48 Hz, 1H), 5.29–5.44 (m, 4H), 11.94 (bs, 1H).

【0839】

【化361】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 6, 6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノ酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 280 mg、54%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.93–0.97 (m, 6H), 1.34–1.40 (m, 4H), 1.44–1.48 (m, 2H), 1.55–1.64 (m, 9H), 1.83–1.87 (m, 2H), 2.02–2.06 (m, 4H), 2.27–2.32 (m, 6H), 3.37–3.43 (m, 4H), 3.52–3.58 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.52 Hz, 2H), 4.47 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.31–5.46 (m, 4H).

20

【0840】

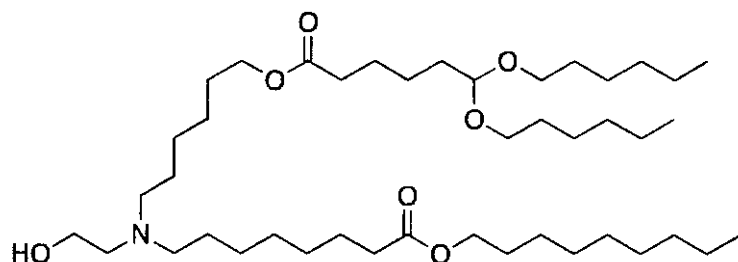
ステップ4：8-((6-((6, 6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-44)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 56 mg、57%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.91 分、m/z 計算値 [M+H]：724.6、実測値 725.2.

30

【0841】

【化362】

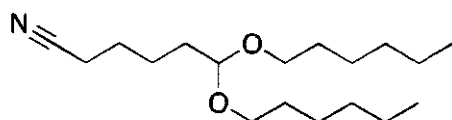


40

実施例7-45：8-((6-((6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

50

【化 3 6 3】



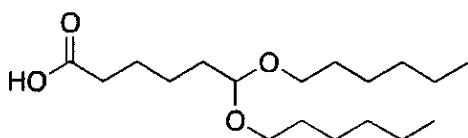
ステップ 1：6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを－ヘキサン－1－オールに、及び 4，4－ジエトキシブタンニトリルを 6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 210 mg、29%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.86－0.89（m，6H），1.29－1.31（m，12H），1.50－1.54（m，6H），1.63－1.71（m，4H），2.33（t，J=7.12 Hz，2H），3.36－3.41（m，2H），3.52－3.58（m，2H），4.44（t，J=5.48 Hz，1H）。

10

【0842】

【化 3 6 4】



20

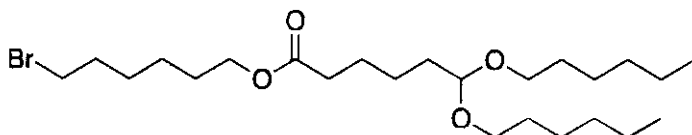
ステップ 2：6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを 6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 245 mg、92%。¹H NMR（400 MHz，DMSO－d₆） δ 0.85（t，J=6.92 Hz，6H），1.26（m，15H），1.43－1.54（m，8H），2.17（t，J=7.32 Hz，2H），3.31－3.36（m，2H），3.44－3.50（m，2H），4.40（t，J=5.64 Hz，1H），11.95（bs，1H）。

30

【0843】

【化 3 6 5】



40

ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を 6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 190 mg、51%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.85－0.89（m，6H），1.28－1.38（m，15H），1.44－1.46（m，2H），1.50－1.65（m，13H），1.83－1.87（m，2H），2.29（t，J=7.6 Hz，2H），3.37－3.41（m，4H），3.51－3.55（m，2H），4.05（t，J=6.52 Hz，2H），4.43（m，1H）。

【0844】

ステップ 4：8－（（6－（（6，6－ビス（ヘキシルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）

50

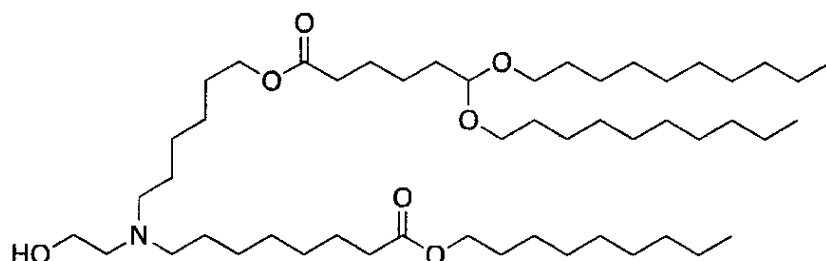
ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル (実施例 7-45)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス(ヘキシルオキシ) ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 55 mg、55%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.01 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 728.6、実測値 729.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (m, 6H), 1.26-1.31 (m, 24 H), 1.44-1.58 (m, 12H), 2.25-2.29 (m, 3H), 3.05-3.28 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.69 (bs, 1H), 3.97-4.01 (m, 3H), 4.40 (t, $J=5.72$ Hz, 1H).

10

【0845】

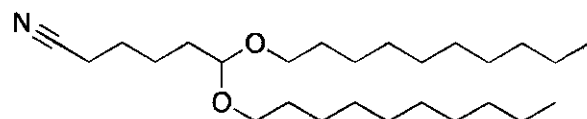
【化366】



20

実施例 7-46 : 8-((6-((6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化367】



30

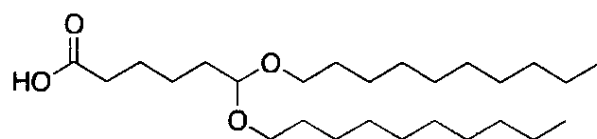
ステップ 1 : 6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをデカン-1-オールに、及び 4,4-ジエトキシブタンニトリルを 6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 260 mg、25%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.84-0.88 (m, 6H), 1.25-1.28 (m, 28H), 1.46-1.54 (m, 5H), 1.58-1.71 (m, 4H), 2.33 (t, $J=7.12$ Hz, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 4.44 (t, $J=5.56$ Hz, 1H).

【0846】

【化368】

40



ステップ 2 : 6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサン酸

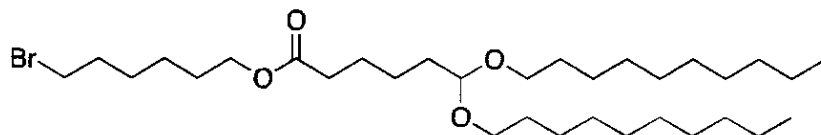
4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単

50

離 250 mg、91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83–0.86 (m, 6H), 1.24 (m, 30H), 1.47–1.48 (m, 8H), 2.17 (t, J=7.32 Hz, 1H), 3.33–3.36 (m, 2H), 3.43–3.48 (m, 2H), 4.39 (t, J=5.44 Hz, 1H), 11.94 (bs, 1H).

【0847】

【化369】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離180 mg、52%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.85–0.88 (m, 6H), 1.25–1.38 (m, 34H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.59–1.63 (m, 6H), 1.82–1.87 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.35–3.41 (m, 4H), 3.51–3.56 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.52 Hz, 2H), 4.43 (t, J=5.64 Hz, 1H).

20

【0848】

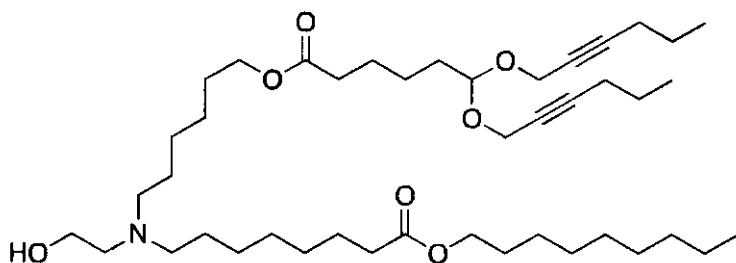
ステップ4：8-((6-((6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-46)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス(デシルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離56 mg、56%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.34分、m/z計算値[M+H]：840.8、実測値841.5。

30

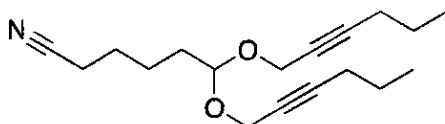
【0849】

【化370】



40

実施例7-47：8-((6-((6,6-ビス(ヘキサ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化371】



50

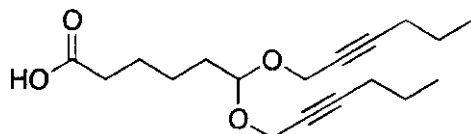
ステップ1：6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールをヘキサ－2－イン－1－オールに、及び4，4－ジエトキシブタンニトリルを6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離250mg、34%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.95–0.98（t，J=7.32 Hz，6H），1.48–1.58（m，9H），1.66–1.71（m，4H），2.16–2.20（m，4H），2.33（t，J=7.08 Hz，2H），4.21–4.24（m，4H），4.80（t，J=5.4 Hz，1H）。

【0850】

【化372】

10



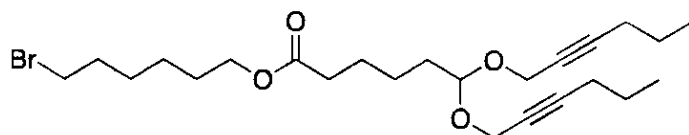
ステップ2：6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離150mg、73%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.93（t，J=7.4 Hz，6H），1.23–1.33（m，2H），1.41–1.57（m，8H），2.16–2.20（m，6H），4.12–4.21（m，4H），4.69（t，J=5.56 Hz，1H），11.96（bs，1H）。

【0851】

【化373】

20



30

ステップ3：6－ブロモヘキシル6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離150mg、90%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.85–0.88（m，6H），1.43–1.53（m，11H），1.59–1.69（m，7H），1.82–1.89（m，2H），2.15–2.20（m，4H），2.29（t，J=7.4 Hz，2H），3.39（t，J=6.76 Hz，2H），4.05（t，J=6.52 Hz，2H），4.20–4.21（m，4H），4.77（t，J=5.68 Hz，1H）。

【0852】

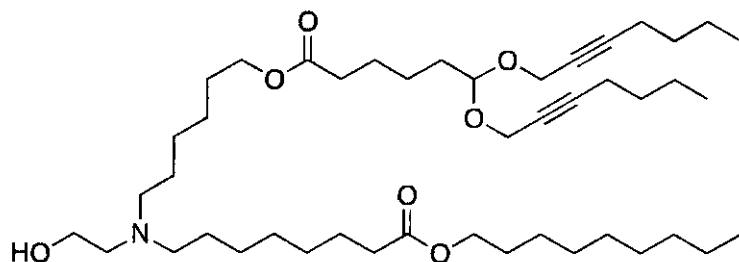
ステップ4：8－（（6－（（6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7－47）

6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル6，6－ビス（ヘキサ－2－イン－1－イルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離27mg、46%。UPLC－MS（方法C）：保持時間4.89分、m/z計算値[M+H]：720.6、実測値

40

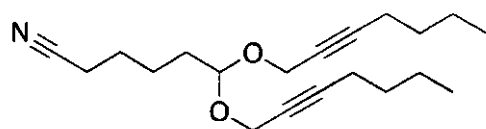
50

7 2 0 . 9 .
 【 0 8 5 3 】
 【 化 3 7 4 】



10

実施例 7-48 : 8-((6-((6,6-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
 【化 3 7 5】

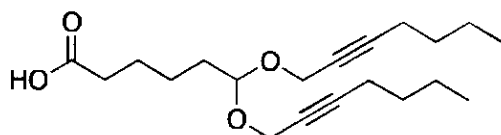


20

ステップ 1 : 6,6-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリル
 シス-5-オクテン-1-オールをヘプタ-2-イン-1-オールに、及び 4,4-ジ
 エトキシブタンニトリルを 6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A
 に従って調製。単離 230 mg、29%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム
 -d) δ 0.91 (t, J=7.24 Hz, 6H), 1.36-1.50 (m, 8H), 1.66-1.73 (m, 4H), 2.19-2.22 (m, 4H), 2.28-2.
 35 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.20-4.21 (m, 4H), 4.79 (t, J=5.28 Hz, 1H)。

30

【 0 8 5 4 】
 【 化 3 7 6 】



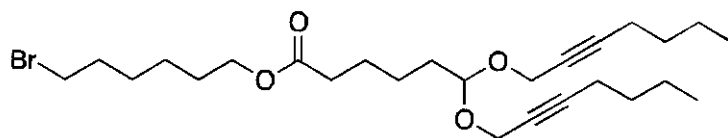
ステップ 2 : 6,6-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸
 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 6,
 6-ビス(ヘプタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手
 順 B に従って調製。単離 140 mg、68%。¹H NMR (400 MHz, DMSO
 -d₆) δ 0.93 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.27-1.57 (m, 14H), 2.17-2.22 (m, 6H), 4.11-4.20 (m, 4H), 4.68 (t,
 J=5.56 Hz, 1H), 11.96 (bs, 1H)。

40

【 0 8 5 5 】

50

【化 3 7 7】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（ヘプター 2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 6，6-ビス（ヘプター 2-イン-1-イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 140 mg、85%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.32 Hz，6H），1.34-1.51（m，14H），1.60-1.68（m，6H），1.82-1.89（m，2H），2.18-2.20（m，4H），2.29（t，J=7.4 Hz，2H），3.39（t，J=6.76 Hz，2H），4.04（t，J=6.64 Hz，2H），4.19（s，4H），4.76（t，J=5.56 Hz，1H）。

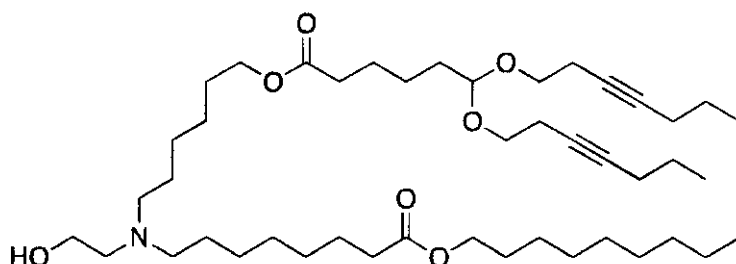
【0856】

ステップ 4：8-（（6-（（6，6-ビス（ヘプター 2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-48）

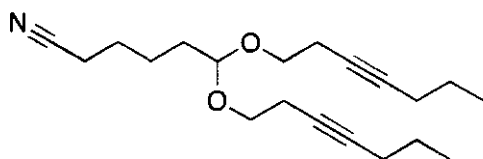
6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（ヘプター 2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、52%。UPLC-MS（方法 C）：保持時間 4.99 分、m/z 計算値 [M+H]：748.6、実測値 748.9。

【0857】

【化 3 7 8】



実施例 7-49：8-（（6-（（6，6-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル
【化 3 7 9】



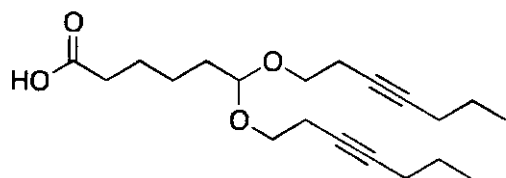
ステップ 1：6，6-ビス（ヘプター 3-イン-1-イルオキシ）ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをヘプタ-3-イン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離220mg、28%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.36 Hz, 6H), 1.37-1.55 (m, 5H), 1.62-1.72 (m, 4H), 2.09-2.012 (m, 4H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 4.56 (t, J=5.6 Hz, 1H).

【0858】

【化380】

10



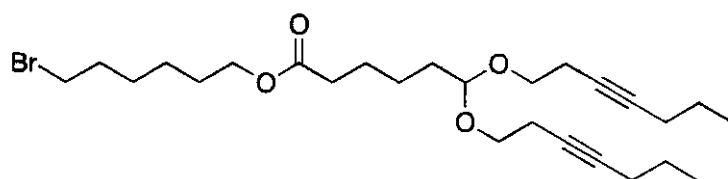
ステップ2: 6,6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離145mg、73%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.36 Hz, 6H), 1.26-1.30 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 8H), 2.07-2.11 (m, 4H), 2.18 (t, J=7.32 Hz, 2H), 2.33-2.36 (m, 4H), 3.30-3.57 (m, 4H), 4.52 (t, J=5.68 Hz, 1H), 11.95 (bs, 1H).

【0859】

【化381】

20



30

ステップ3: 6-ブロモヘキシル6,6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離85mg、40%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.32 Hz, 6H), 1.36-1.55 (m, 10H), 1.62 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.64 Hz, 2H), 2.39-2.43 (m, 4H), 3.39 (t, J=6.76 Hz, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.56 Hz, 2H), 4.55 (t, J=5.64 Hz, 1H).

【0860】

ステップ4: 8-((6-((6,6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実

40

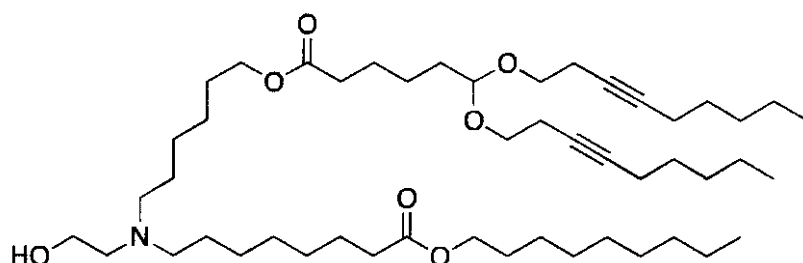
50

施例 7-49)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス(ヘプタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 29 mg、50%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 1.88 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 748.6、実測値 748.9。

【0861】

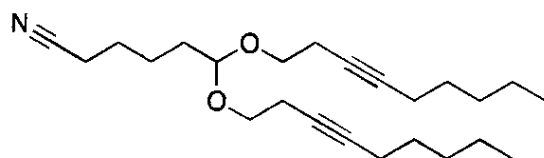
【化382】



10

実施例 7-50 : 8-((6-((6, 6-ビス(ノナ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化383】

20



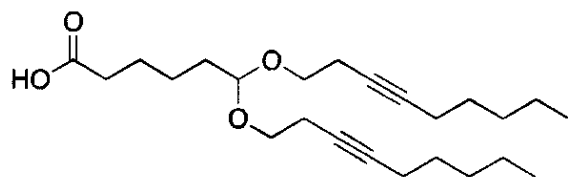
ステップ 1 : 6, 6-ビス(ノナ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをノナ-3-イン-1-オールに、及び 4, 4-ジエトキシブタンニトリルを 6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 220 mg、27%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.95 (t, $J=7.36$ Hz, 6H), 1.37-1.55 (m, 5H), 1.62-1.72 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 4H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 4.56 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)。

30

【0862】

【化384】



40

ステップ 2 : 6, 6-ビス(ノナ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸

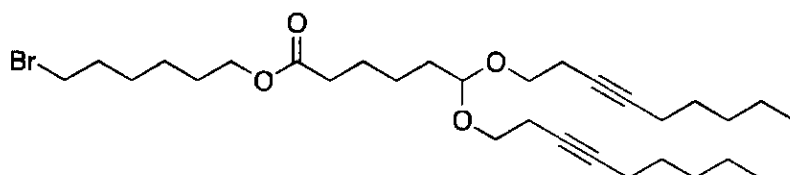
4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 6, 6-ビス(ノナ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 150 mg、60%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

50

δ 0.84–0.87 (m, 6H), 1.28–1.29 (m, 10H), 1.38–1.50 (m, 7H), 2.08–2.12 (m, 4H), 2.18 (t, $J=7.32$ Hz, 2H), 2.29–2.41 (m, 4H), 3.42–3.58 (m, 4H), 4.52 (t, $J=5.68$ Hz, 1H), 11.98 (bs, 1H).

【0863】

【化385】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル6，6-ビス（ノナ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（ノナ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離90mg、45%。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88 (t, $J=6.96$ Hz, 6H), 1.29–1.48 (m, 16H), 1.60–1.63 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 2.09–2.14 (m, 4H), 2.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.39–2.42 (m, 3H), 3.39 (t, $J=6.76$ Hz, 2H), 3.52–3.54 (m, 2H), 3.63–3.65 (m, 2H), 4.05 (t, $J=6.56$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J=5.64$ Hz, 1H).

20

【0864】

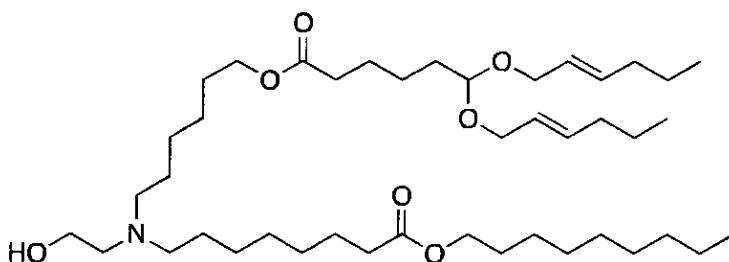
ステップ4：8-（（6-（（6，6-ビス（ノナ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-50）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル6，6-ビス（ノナ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離33mg、46%。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.05分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：804.7、実測値805.2.

30

【0865】

【化386】

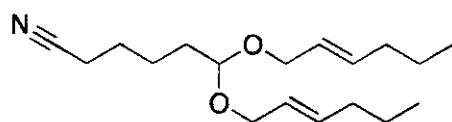


40

実施例7-51：8-（（6-（（6，6-ビス（（（E）-ヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

50

【化 3 8 7】

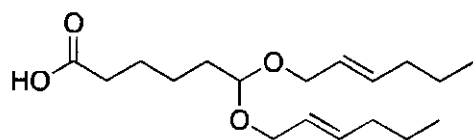


ステップ 1：6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（E）－ヘキサ－2－エン－1－オールに、及び 4，4－ジエトキシブタンニトリルを 6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 210 mg、28%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.36 Hz，6H），1.35－1.44（m，4H），1.49－1.55（m，3H），1.62－1.69（m，3H），1.99－2.04（m，4H），2.31－2.52（m，2H），3.91－3.95（m，1H），4.01－4.08（m，2H），4.55（t，J=5.6 Hz，1H），5.51－5.55（m，1H），5.64－5.70（m，2H）。

【0 8 6 6】

【化 3 8 8】

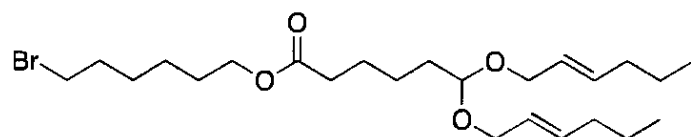


ステップ 2：6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを 6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 120 mg、72%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.86（t，J=7.36 Hz，6H），1.26－1.39（m，8H），1.46－1.49（m，4H），1.95－2.00（m，4H），2.18（t，J=7.32 Hz，2H），3.85－3.98（m，4H），4.47（t，J=5.44 Hz，1H），5.45－5.52（m，2H），5.59－5.67（m，2H），11.97（bs，1H）。

【0 8 6 7】

【化 3 8 9】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を 6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 70 mg、38%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.4 Hz，6H），1.34－1.48（m，9H）

), 1.59–1.66 (m, 6H), 1.82–1.87 (m, 2H), 1.98–2.04 (m, 4H), 2.29 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.76 Hz, 2H), 3.90–3.95 (m, 2H), 4.00–4.08 (m, 4H), 4.54 (t, J=5.68 Hz, 1H), 5.49–5.56 (m, 2H), 5.63–5.71 (m, 2H).

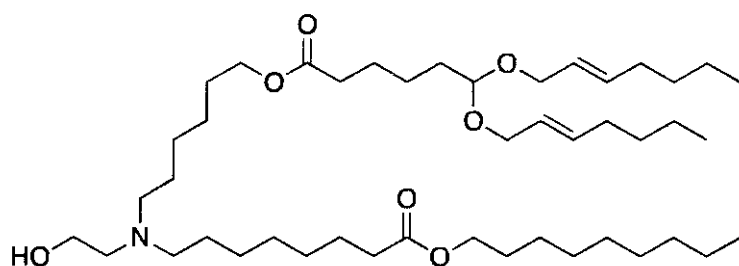
【0868】

ステップ4：8-((6-((6, 6-ビス(((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-51)

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6, 6-ビス(((E)-ヘキサ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離23mg、35%。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.92分、m/z計算値[M+H]：724.6、実測値725.1。

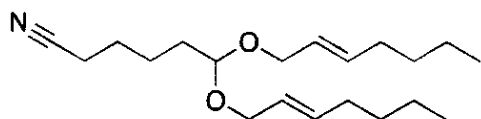
【0869】

【化390】



実施例7-52：8-((6-((6, 6-ビス(((E)-ヘプタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化391】



ステップ1：6, 6-ビス(((E)-ヘプタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(E)-ヘプタ-2-エン-1-オールに、及び4, 4-ジエトキシブタンニトリルを6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離220mg、27%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.91 Hz, 6H), 1.29–1.36 (m, 8H), 1.50–1.71 (m, 6H), 2.01–2.04 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.12 Hz, 2H), 3.90–3.95 (m, 2H), 4.00–4.06 (m, 2H), 4.54 (t, J=5.52 Hz, 1H), 5.47–5.56 (m, 2H), 5.65–5.70 (m, 2H).

【0870】

10

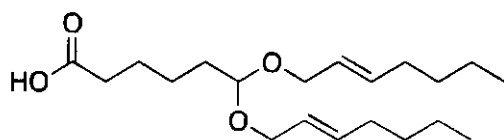
20

30

40

50

【化 3 9 2】

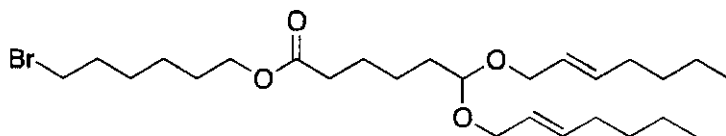


ステップ 2：6，6－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 130 mg、65%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87 (m, 6H), 1.26–1.37 (m, 10H), 1.41–1.52 (m, 4H), 1.99–2.00 (m, 4H), 2.18 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 3.84–4.03 (m, 4H), 4.47 (t, J = 5.44 Hz, 1H), 5.45–5.51 (m, 2H), 5.59–5.66 (m, 2H), 11.98 (bs, 1H).

【0871】

【化 3 9 3】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 86 mg、44%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J = 7.04 Hz, 6H), 1.20–1.48 (m, 13H), 1.56–1.65 (m, 5H), 1.82–1.87 (m, 2H), 2.00–2.05 (m, 3H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.76 Hz, 2H), 3.89–3.94 (m, 2H), 3.99–4.06 (m, 4H), 4.53 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 5.49–5.56 (m, 2H), 5.64–5.71 (m, 2H).

【0872】

ステップ 4：8－（（6－（（6，6－ビス（（（E）－ヘプター－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7－52）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（E）－ヘキサ－2－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 23 mg、40%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.02 分、m/z 計算値 [M+H]：752.6、実測値 753.2.

【0873】

10

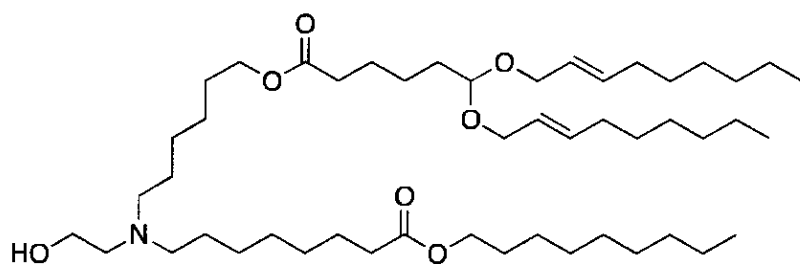
20

30

40

50

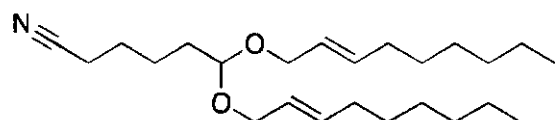
【化 3 9 4】



10

実施例 7-53：8-((6-((6,6-bis((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 3 9 5】



20

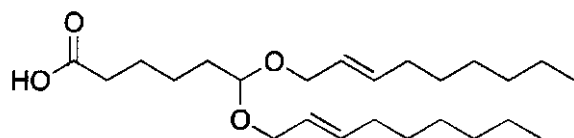
ステップ 1：6,6-bis((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(E)-ノナ-2-エン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離230mg、24%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.85-0.87(m, 6H), 1.26-1.42(m, 18H), 1.63-1.76(m, 4H), 2.00-2.03(m, 4H), 2.33(t, J=7.16 Hz, 2H), 3.90-4.07(m, 4H), 4.54(t, J=5.52 Hz, 1H), 5.50-5.55(m, 2H), 5.65-5.72(m, 2H).

30

【0 8 7 4】

【化 3 9 6】



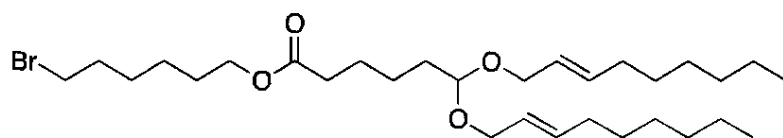
40

ステップ 2：6,6-bis((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸 4,4-bis((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-bis((E)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離130mg、53%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-0.85(m, 3H), 1.24(m, 11H), 1.46-1.49(m, 2H), 1.96-2.00(m, 2H), 2.17(t, J=7.36 Hz, 1H), 3.80-3.97(m, 2H), 4.47(t, J=5.44 Hz, 1H), 5.44-5.53(m, 1H), 5.59-5.75(m, 1H), 11.96(bs, 1H).

【0 8 7 5】

50

【化 3 9 7】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（E）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 6，6-ビス（（（E）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 110 mg、51%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.86（m，6H），1.26-1.49（m，20H），1.60-1.64（m，5H），1.82-1.89（m，2H），1.99-2.03（m，4H），2.28（t，J=7.6 Hz，2H），3.39（t，J=6.76 Hz，2H），3.90-3.94（m，2H），3.99-4.06（m，4H），4.54（t，J=5.48 Hz，1H），5.50-5.55（m，2H），5.62-5.70（m，2H）。

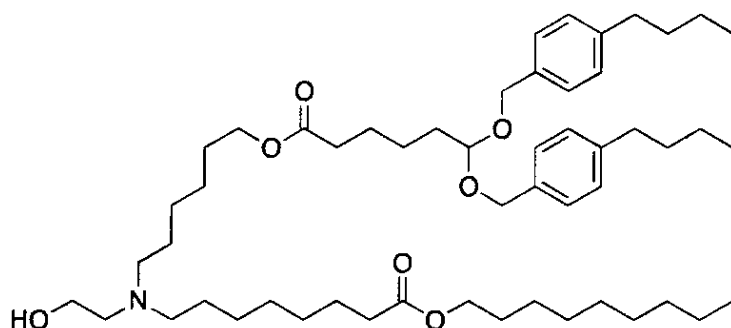
【0876】

ステップ 4：8-（（6-（（6，6-ビス（（（E）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-53）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（E）-ノナ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 39 mg、53%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]：808.7、実測値 809.2。

【0877】

【化 3 9 8】



実施例 7-54：8-（（6-（（6，6-ビス（（4-ブチルベンジル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

10

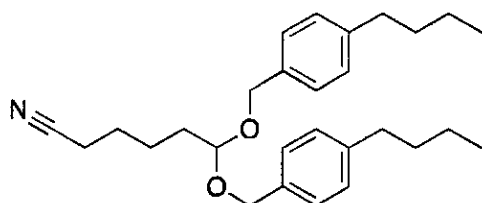
20

30

40

50

【化 3 9 9】



ステップ 1：6，6－ビス（（4－ブチルベンジル）オキシ）ヘキサンニトリル

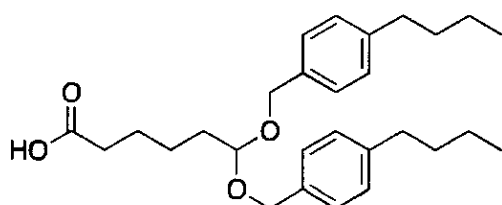
10

シス－5－オクテン－1－オールを（4－ブチルフェニル）メタノールに、及び 4，4－ジエトキシブタンニトリルを 6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 260 mg、25%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.91（t，J=7.28 Hz，6H），1.29－1.38（m，4H），1.55－1.77（m，12H），2.29（t，J=7.04 Hz，2H），2.59（t，J=7.76 Hz，4H），4.48－4.51（d，J=11.48 Hz，2H），4.59－4.64（m，2H），4.69（t，J=5.52 Hz，1H），7.14－7.16（m，4H），7.22－7.24（m，4H）。

【0878】

【化 4 0 0】

20



ステップ 2：6，6－ビス（（4－ブチルベンジル）オキシ）ヘキサン酸

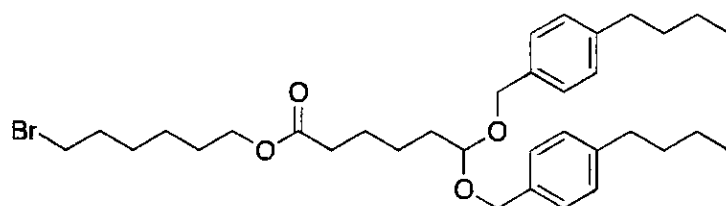
30

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを 6，6－ビス（（4－ブチルベンジル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 150 mg、65%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 0.86（t，J=7.36 Hz，6H），1.17－1.33（m，8H），1.41－1.64（m，8H），2.17（t，J=7.36 Hz，2H），2.49－2.66（m，4H），4.43－4.46（d，J=12.04 Hz，2H），4.53－4.56（d，J=11.6 Hz，2H），4.66（t，J=5.4 Hz，1H），7.14－7.22（m，8H），11.97（bs，1H）。

【0879】

【化 4 0 1】

40



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（4－ブチルベンジル）オキシ）ヘキサ

50

ノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離82mg、46%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.84-0.92(m, 6H), 1.21-1.43(m, 10H), 1.53-1.75(m, 12H), 1.81-1.90(m, 4H), 2.27(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.59(t, J=7.72 Hz, 4H), 3.38(t, J=6.72 Hz, 2H), 4.04(t, J=6.64 Hz, 2H), 4.48-4.61(m, 4H), 4.70(t, J=5.72 Hz, 1H), 7.13-7.15(m, 4H), 7.22-7.24(m, 4H)。

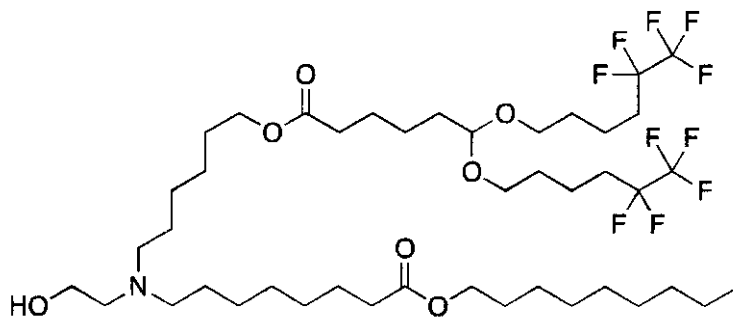
【0880】

ステップ4: 8-((6-((6,6-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-54)

6-ブromoヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブromoヘキシル6,6-ビス((4-ブチルベンジル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離22mg、35%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.13分、m/z計算値[M+H]: 852.7、実測値853.2。

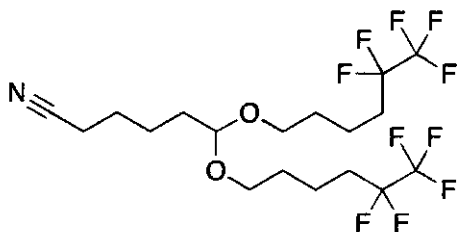
【0881】

【化402】



実施例7-55: 8-((6-((6,6-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化403】



ステップ1: 6,6-ビス((5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキサン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離208mg、27%。¹H NMR(4

10

20

30

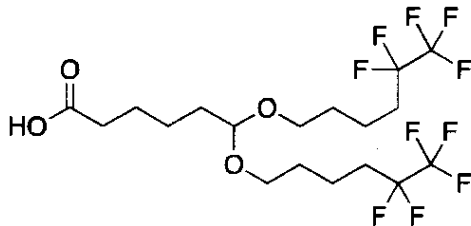
40

50

00 MHz, クロロホルム-d) δ 1.50-1.53 (m, 2H), 1.68 (m, 12H), 1.98-2.09 (m, 4H), 2.37 (t, $J=4.76$ Hz, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.69-3.70 (m, 1H), 4.45 (t, $J=5.48$ Hz, 1H).

【0882】

【化404】

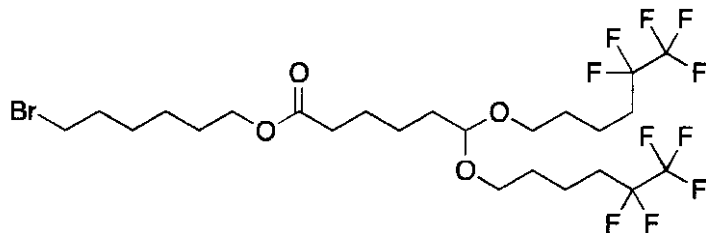


ステップ2: 6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサン酸

4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離220mg、51%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.27 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 8H), 2.17-2.19 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 4H), 4.44 (m, 1H), 12.0 (bs, 1H).

【0883】

【化405】



ステップ3: 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサノエート

4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離80mg、40%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.36-1.37 (m, 4H), 1.46-1.49 (m, 4H), 1.65 (m, 20H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 6H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 4.44 (t, $J=5.44$ Hz, 1H).

【0884】

ステップ4: 8-((6-((6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-5)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス((5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオ

10

20

30

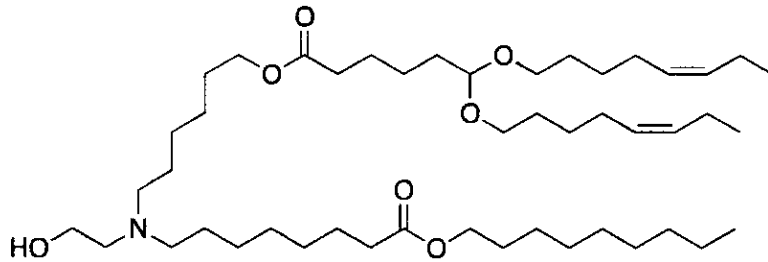
40

50

ロヘキシル) オキシ) ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、32%。UPLC-MS (方法 C) : 保持時間 5.14 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 908.5、実測値 908.6。

【0885】

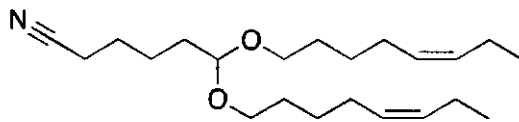
【化406】



10

実施例 7-56 : 8-((6-((6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化407】



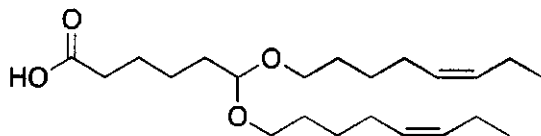
20

ステップ 1 : 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 220 mg、24%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.56$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J=6.72$ Hz, 1H), 1.38-1.69 (m, 13H), 1.98-2.06 (m, 8H), 2.33 (t, $J=7.12$ Hz, 2H), 3.36-3.58 (m, 4H), 4.44 (t, $J=5.52$ Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 4H)。

【0886】

【化408】



40

ステップ 2 : 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸

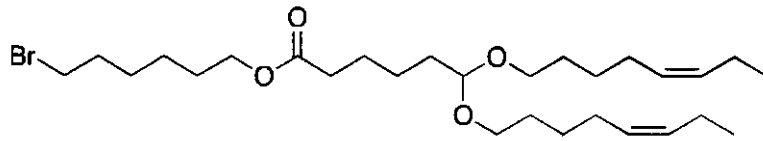
4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 190 mg、75%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (t, $J=7.52$ Hz, 6H), 1.27-1.36 (m, 7H), 1.47 (m, 8H), 1.97-2.01 (m, 8H), 2.16

50

(t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 5.30–5.39 (m, 4H), 11.95 (bs, 1H).

【0887】

【化409】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離120mg、60%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.95（t，J = 4.76 Hz，6H），1.34–1.45（m，10H），1.52–1.64（m，10H），1.85（m，2H），2.00–2.06（m，8H），2.29（t，J = 7.6 Hz，2H），3.37–3.41（m，4H），3.51–3.58（m，2H），4.04（t，J = 6.68 Hz，2H），4.43（t，J = 5.68 Hz，1H），5.31–5.36（m，4H）。

20

【0888】

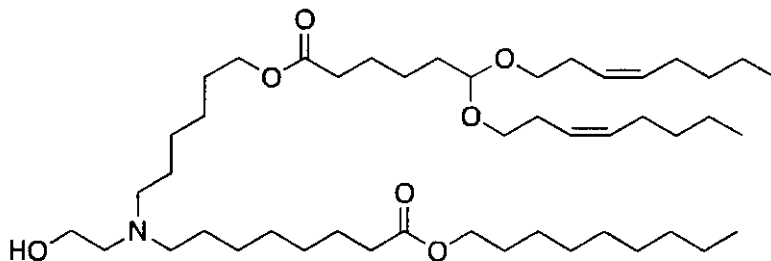
ステップ4：8-（（6-（（6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-56）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離31mg、53%。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.16分、m/z計算値[M+H]：780.7、実測値780.9。

30

【0889】

【化410】

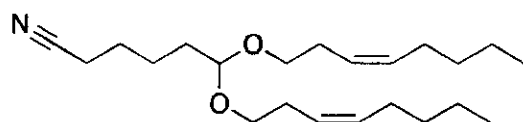


40

実施例7-57：8-（（6-（（6，6-ビス（（（Z）-オクタ-3-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

50

【化 4 1 1】

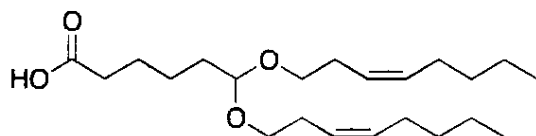


ステップ 1：6，6－ビス（（（Z）－オクタ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（Z）－オクタ－3－エン－1－オールに、及び 4，4－ジエトキシブタンニトリルを 6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 350 mg、40%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.86－0.90（m，6 H），1.26－1.33（m，8 H），1.47－1.53（m，2 H），1.60－1.71（m，4 H），2.01－2.05（m，4 H），2.28－2.34（m，6 H），3.40－3.44（m，2 H），3.53－3.59（m，2 H），4.47（t，J = 5.52 Hz，1 H），5.32－5.48（m，4 H）。

【0890】

【化 4 1 2】

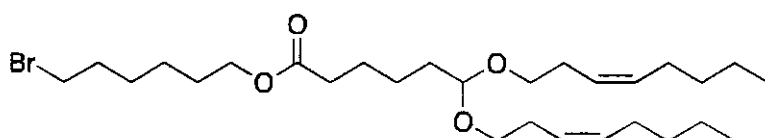


ステップ 2：6，6－ビス（（（Z）－オクタ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを 6，6－ビス（（（Z）－オクタ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 95 mg、78%。¹H NMR（400 MHz，DMSO－d₆） δ 0.86（m，6 H），1.27－1.28（m，11 H），1.46－1.50（m，4 H），1.98－2.01（m，5 H），2.16－2.32（m，6 H），3.31－3.50（m，4 H），5.32－5.42（m，4 H），11.97（bs，1 H）。

【0891】

【化 4 1 3】



ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（Z）－オクタ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を 6，6－ビス（（（Z）－オクタ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 80 mg、40%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.88（m，6 H），1.31－1.45（m，15 H），1.62（m

, 7 H), 1.84–1.85 (m, 2 H), 2.02–2.04 (m, 4 H), 2.29–2.31 (m, 5 H), 3.39–3.41 (m, 4 H), 3.52–3.63 (m, 3 H), 4.05 (m, 2 H), 4.47–4.48 (m, 1 H), 5.36–5.43 (m, 4 H).

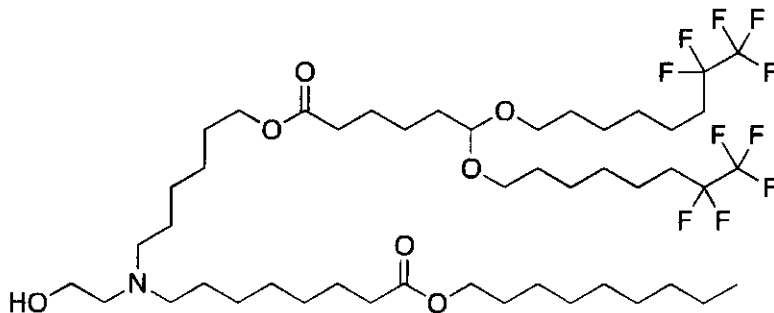
【0892】

ステップ4：8-((6-((6, 6-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-57)

6-ブromoヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブromoヘキシル6, 6-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離16mg、34%。UPLC-MS(方法C)：保持時間5.29分、m/z計算値[M+H]：780.7、実測値780.8。

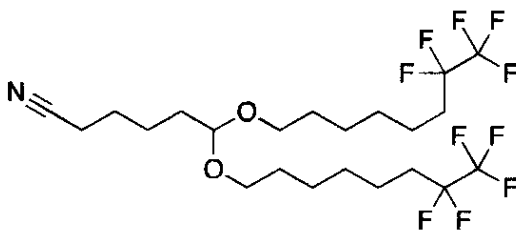
【0893】

【化414】



実施例7-58：8-((6-((6, 6-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化415】



ステップ1：6, 6-ビス((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクタン-1-オールに、及び4, 4-ジエトキシブタンニトリルを6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離230mg、16%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.39 (m, 9 H), 1.50–1.69 (m, 14 H), 1.93–2.06 (m, 4 H), 2.33 (t, J=4 Hz, 2 H), 3.36–3.42 (m, 2 H), 3.53–3.56 (m, 2 H), 4.44 (t, J=5.2 Hz, 1 H).

【0894】

10

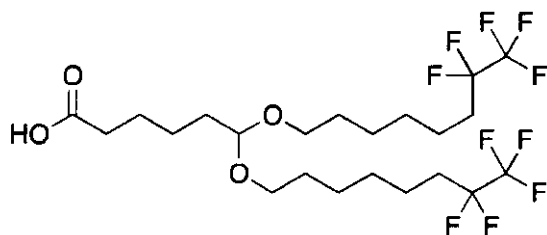
20

30

40

50

【化 4 1 6】



10

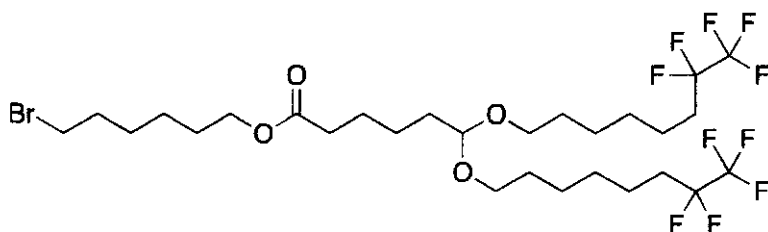
ステップ 2：6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 160 mg、81%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 1.23－1.35（m，11H），1.40－1.49（m，12H），2.09－2.22（m，6H），3.31－3.39（m，4H），3.43－3.50（m，2H），4.41（t，J=5.56 Hz，1H），12.00（bs，1H）。

20

【0895】

【化 4 1 7】



30

ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 120 mg、44%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 1.38－1.49（m，14H），1.56（m，10H），1.81－1.88（m，1H），1.92－2.06（m，4H），2.29（t，J=7.6 Hz，2H），3.35－3.41（m，3H），3.51－3.57（m，2H），4.04（t，J=6.56 Hz，2H），4.43（t，J=5.56 Hz，1H）。

40

【0896】

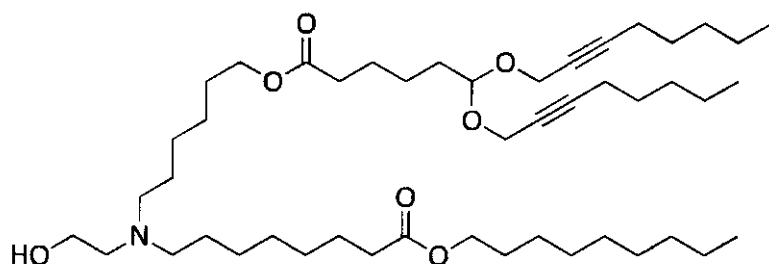
ステップ 4：8－（（6－（（6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7－58）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（7，7，8，8，8－ペンタフルオロオクチル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 41 mg、45%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.08 分、m/z 計算値 [M+H]：964.6、実測値 964.8。

50

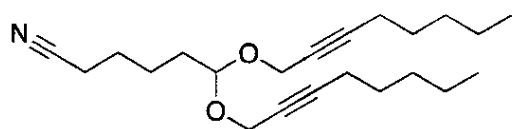
【0897】

【化 4 1 8】



10

実施例 7-59：8-((6-((6,6-ビス(オクタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 4 1 9】



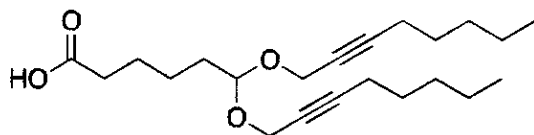
20

ステップ 1：6,6-ビス(オクタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリル
シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-2-イン-1-オールに、及び 4,4-ジエトキシブタンニトリルを 6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 210 mg、19%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87-0.90 (t, J=7.00 Hz, 6H), 1.29-1.32 (m, 8H), 1.54 (m, 5H), 1.67-1.71 (m, 3H), 2.20-2.21 (m, 4H), 2.31-2.35 (m, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.79-4.80 (m, 1H)。

【0898】

30

【化 4 2 0】



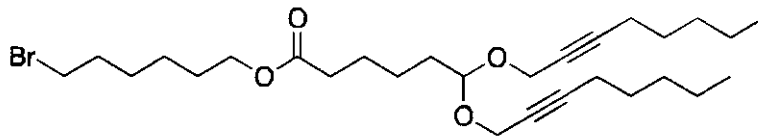
ステップ 2：6,6-ビス(オクタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸
4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 6,6-ビス(オクタ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 120 mg、63%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (m, 6H), 1.23-1.36 (m, 10H), 1.38-1.57 (m, 8H), 2.16-2.21 (m, 6H), 4.11-4.20 (m, 4H), 4.68 (t, J=5.44 Hz, 1H), 11.97 (bs, 1H)。

【0899】

40

50

【化 4 2 1】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（オクタ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエート

10

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 6，6-ビス（オクタ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 70 mg、43%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.90（t，J=6.92 Hz，6H），1.15-1.51（m，23H），1.63-1.64（m，6H），1.82-1.87（m，2H），2.17-2.21（m，4H），2.29（t，J=7.56 Hz，2H），3.39（t，J=6.64 Hz，2H），4.04（t，J=6.64 Hz，2H），4.19（s，4H），4.76（t，J=5.48 Hz，1H）。

【0900】

ステップ 4：8-（（6-（（6，6-ビス（オクタ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-59）

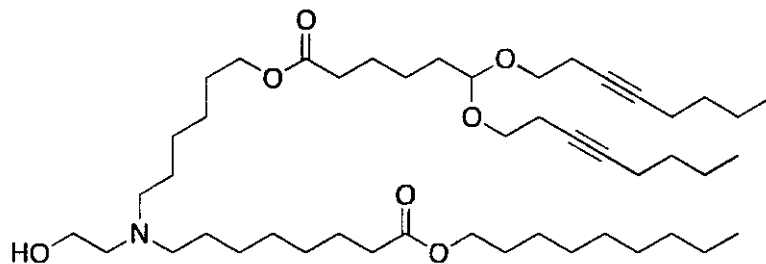
20

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（オクタ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 32 mg、35%。UPLC-MS（方法 C）：保持時間 5.16 分、m/z 計算値 [M+H]：776.6、実測値 776.7。

【0901】

【化 4 2 2】

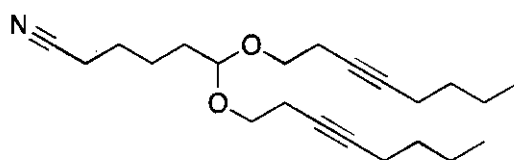
30



実施例 7-60：8-（（6-（（6，6-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

40

【化 4 2 3】



50

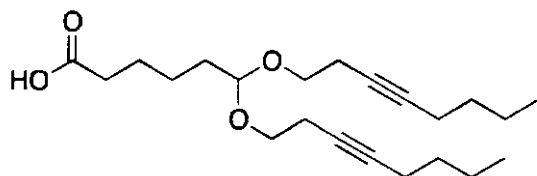
ステップ1：6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールをオクタ－3－イン－1－オールに、及び4，4－ジエトキシブタンニトリルを6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離210mg、17%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87–0.90（t，J=7.00 Hz，6H），1.12–1.70（m，18H），2.11–2.13（m，4H），2.31–2.34（t，J=7.04 Hz，2H），2.41（m，4H），3.50–3.56（m，2H），3.62–3.68（m，2H），4.56（t，J=5.76 Hz，1H）。

【0902】

【化424】

10



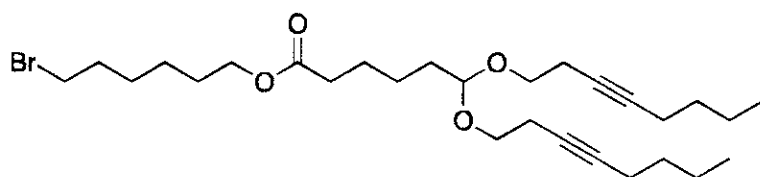
ステップ2：6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離160mg、79%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.86（t，J=7.05 Hz，6H），1.23–1.51（m，16H），2.09–2.13（m，4H），2.16（t，J=9.4 Hz，2H），2.31–2.50（m，4H），3.44–3.57（m，4H），4.52（m，1H），11.96（bs，1H）。

【0903】

【化425】

20



30

ステップ3：6－ブロモヘキシル6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離90mg、41%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.88（t，J=6.92 Hz，6H），1.20–1.24（m，2H），1.36–1.46（m，16H），1.62（ill. res. m，6H），1.82–1.87（m，2H），2.11–2.13（m，4H），2.28（t，J=7.6 Hz，2H），2.40–2.42（m，4H），3.39（t，J=6.72 Hz，2H），3.49–3.55（m，2H），3.61–3.67（m，2H），4.04（t，J=6.68 Hz，2H），4.54（t，J=5.28 Hz，1H）。

【0904】

ステップ4：8－（（6－（（6，6－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実

40

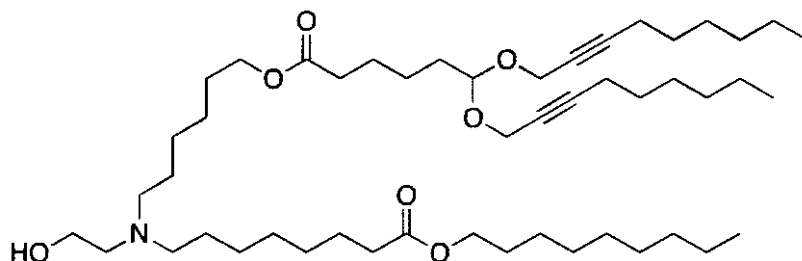
50

施例 7-60)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6, 6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 52 mg、44%。UPLC-MS (方法 C) : 保持時間 5.09 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 776.6、実測値 776.8.

【0905】

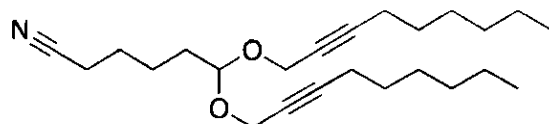
【化 426】



10

実施例 7-61 : 8-((6-((6,6-ビス(ノナ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 427】

20



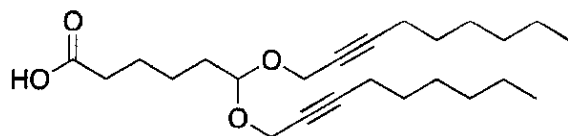
ステップ 1 : 6, 6-ビス(ノナ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをノナ-2-イン-1-オールに、及び 4, 4-ジエトキシブタンニトリルを 6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 230 mg、19%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.87-0.90 (t, $J=7.00$ Hz, 6H), 1.25-1.40 (m, 12H), 1.46-1.73 (m, 13H), 2.18-2.21 (m, 4H), 2.31-2.35 (t, $J=7.12$ Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 4H), 4.77-4.80 (t, $J=5.4$ Hz, 1H).

30

【0906】

【化 428】



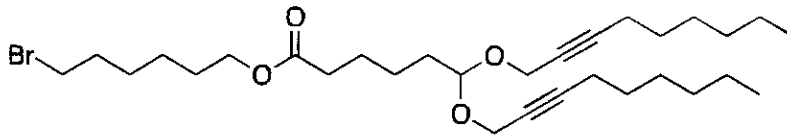
40

ステップ 2 : 6, 6-ビス(ノナ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 6, 6-ビス(ノナ-2-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 190 mg、82%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, $J=7.058$ Hz, 6H), 1.19-1.58 (m, 22H), 2.06-2.21 (m, 6H), 4.11-4.20 (m, 4H), 4.68

50

(t, J = 5.52 Hz, 1H).
 【0907】
 【化429】



10

ステップ3：6-ブロモヘキシル6，6-ビス（ノナ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（ノナ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離95mg、41%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.87（t，J = 7.04 Hz，6H），1.24-1.68（m，32H），1.84-1.87（m，2H），2.17-2.21（m，4H），2.29（t，J = 7.6 Hz，2H），3.39（t，J = 6.76 Hz，2H），4.05（t，J = 6.6 Hz，2H），4.19（m，4H），4.76（t，J = 5.68 Hz，1H）。

20

【0908】

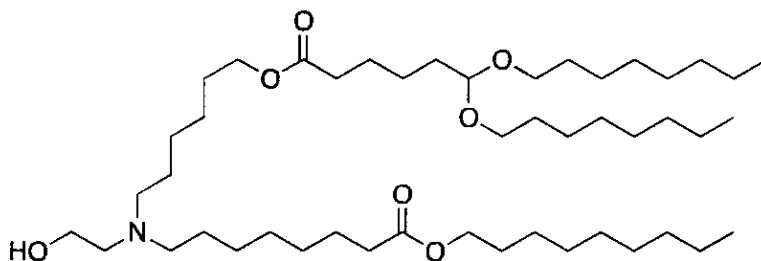
ステップ4：8-（（6-（（6，6-ビス（ノナ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7-61）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル6，6-ビス（ノナ-2-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離32mg、32%。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.12分、m/z計算値[M+H]：804.7、実測値804.8。

【0909】

30

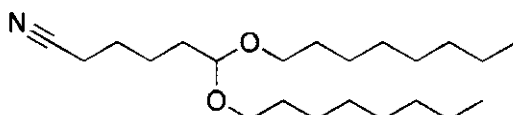
【化430】



40

実施例7-62：8-（（6-（（6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル

【化431】



50

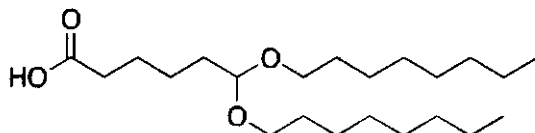
ステップ1：6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールをオクタン－1－オールに、及び4，4－ジエトキシブタンニトリルを6，6－ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離210mg、18%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.85－0.88（m，6H），1.34（m，20H），1.46－1.72（m，8H），2.31－2.35（t，J=7.12 Hz，2H），3.36－3.41（m，2H），3.52－3.58（m，2H），4.44（t，J=5.52 Hz，1H）。

【0910】

【化432】

10



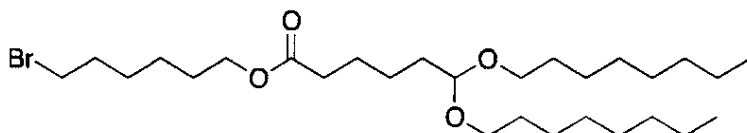
ステップ2：6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離180mg、89%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.83－0.86（m，6H），1.24（m，22H），1.44－1.49（m，8H），2.17（t，J=7.32 Hz，2H），3.30－3.49（m，6H），4.40（t，J=5.52 Hz，1H），11.99（bs，1H）。

【0911】

【化433】

20



30

ステップ3：6－ブロモヘキシル6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離90mg、41%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.86（t，J=6.96 Hz，6H），1.26－1.46（m，27H），1.48－1.66（m，12H），1.82－1.89（m，2H），2.29（t，J=7.6 Hz，2H），3.35－3.41（m，4H），3.51－3.56（m，2H），4.05（t，J=6.68 Hz，2H），4.43（t，J=5.64 Hz，1H）。

【0912】

ステップ4：8－（（6－（（6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例7－62）

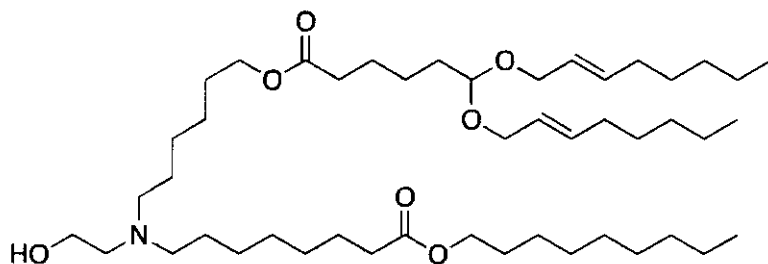
6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル6，6－ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離38mg、39%。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.23分、m/z計算値[M+H]：784.7、実測値784.8。

【0913】

40

50

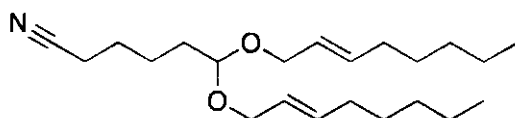
【化 4 3 4】



10

実施例 7-63：8-((6-((6,6-bis(((E)-オクタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 4 3 5】



20

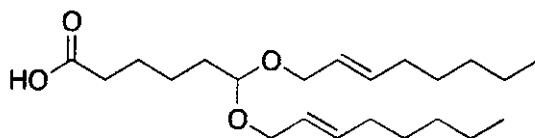
ステップ 1：6,6-bis(((E)-オクタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを(E)-オクタ-2-エン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離230mg、25%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88(m, 6H), 1.28-1.38(m, 12H), 1.51-1.75(m, 5H), 2.01-2.03(m, 4H), 2.30-2.34(t, J=7.04 Hz, 2H), 3.90-4.04(m, 4H), 4.50-4.55(m, 1H), 5.50-5.54(m, 2H), 5.65-5.72(m, 2H).

30

【0914】

【化 4 3 6】



ステップ 2：6,6-bis(((E)-オクタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸

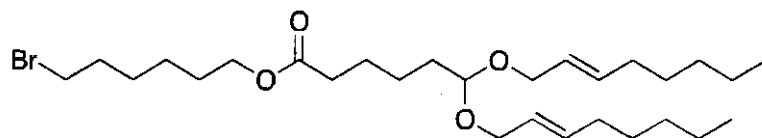
40

4,4-bis(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-bis(((E)-オクタ-2-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離190mg、84%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.87(m, 6H), 1.26-1.49(m, 19H), 1.98-2.00(m, 4H), 2.18(t, J=7.32 Hz, 2H), 3.85-4.05(m, 4H), 4.47(t, J=5.52 Hz, 1H), 5.46-5.50(m, 2H), 5.55-5.66(m, 2H), 11.96(bs, 1H).

【0915】

50

【化 4 3 7】



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（E）-オクタ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 6，6-ビス（（（E）-オクタ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 70 mg、40%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87（t，J=6.96 Hz，6H），1.20-1.48（m，18H），1.50-1.62（m，5H），1.64-1.85（m，2H），1.87-2.05（m，4H），2.28（t，J=7.6 Hz，2H），3.39（t，J=6.76 Hz，2H），3.90-3.94（m，2H），3.99-4.06（m，3H），4.54（t，J=5.64 Hz，1H），5.49-5.72（m，4H）。

10

【0916】

ステップ 4：8-（（6-（（6，6-ビス（（（E）-オクタ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-63）

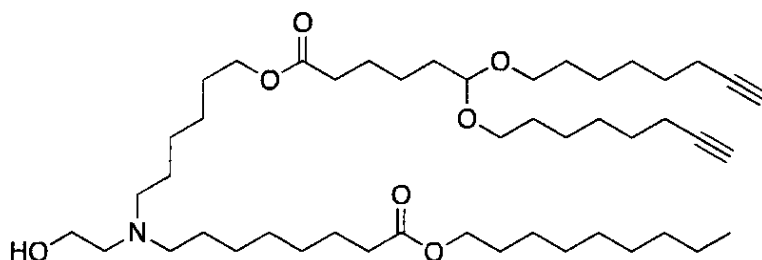
20

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（E）-オクタ-2-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 19 mg、28%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.17 分、m/z 計算値 [M+H]：780.7、実測値 780.7。

【0917】

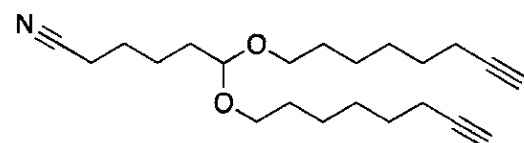
【化 4 3 8】

30



実施例 7-64：8-（（6-（（6，6-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ヘキサノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル【化 4 3 9】

40



ステップ 1：6，6-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ヘキサンニトリル

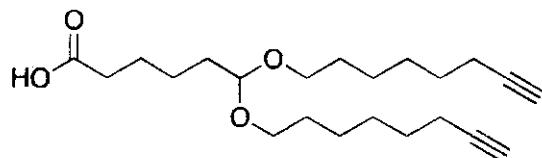
シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-7-イン-1-オールに、及び 4，4-ジエトキシブタンニトリルを 6，6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A

50

に従って調製。単離 200 mg、22%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.35–1.38 (m, 8H), 1.50–1.69 (m, 17H), 1.91–1.93 (m, 2H), 2.15–2.19 (m, 4H), 2.33 (t, J=7.12 Hz, 2H), 3.30–3.41 (m, 2H), 3.52–3.58 (m, 2H), 4.43 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

【0918】

【化440】



10

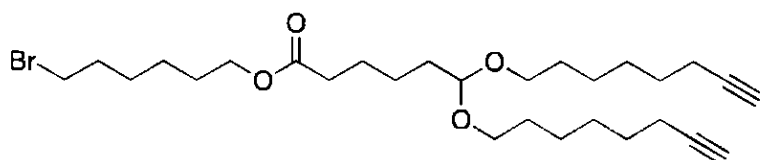
ステップ2：6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離 170 mg、89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16–1.48 (m, 30H), 2.12–2.20 (m, 8H), 2.66–2.72 (m, 2H), 3.31–3.39 (m, 6H), 3.46–3.48 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 12.01 (m, 1H)。

20

【0919】

【化441】



30

ステップ3：6-ブロモヘキシル6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離 90 mg、41%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.46–1.53 (m, 15H), 1.57–1.67 (m, 9H), 1.82–1.89 (m, 2H), 1.93–1.92 (m, 2H), 2.15–2.19 (m, 4H), 2.29 (t, J=7.64 Hz, 2H), 3.35–3.41 (m, 4H), 3.51–3.57 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.56 Hz, 2H), 4.43 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

40

【0920】

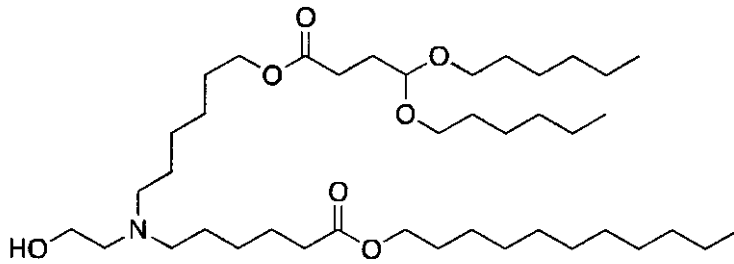
ステップ4：8-((6-((6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-64)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 26 mg、38%。UPLC-Ms(方法B)：保持時間 1.95 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：776.6、実測値 776.7。

【0921】

50

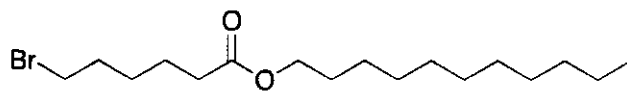
【化 4 4 2】



10

実施例 7-65：6-((6-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

【化 4 4 3】



ステップ 1：6-ブロモヘキサン酸ウンデシル

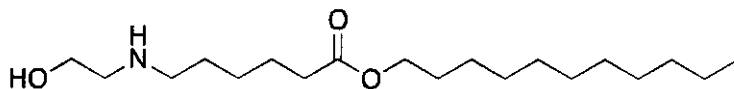
20

1-ノナノールを1-ウンデカノールに、及び8-ブロモオクタン酸を6-ブロモヘキサン酸に置換して、一般手順Dに従って調製。単離1.22g、68%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 16H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H).

【0922】

【化 4 4 4】

30



ステップ 2：6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

8-ブロモオクタン酸ノニルを6-ブロモヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順Eに従って調製。単離220mg、77%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.15-1.42 (m, 20H), 1.50-1.72 (m, 6H), 2.30 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.9 Hz, 2H).

40

【0923】

ステップ 3：6-((6-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル(実施例 7-65)

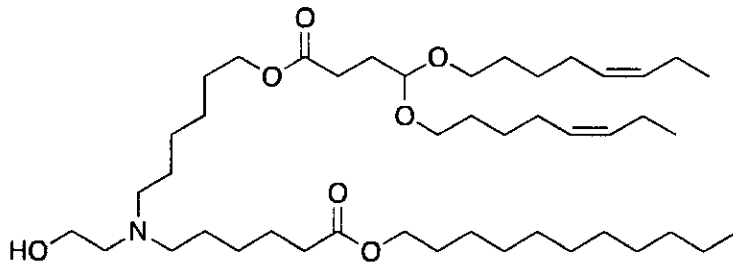
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離16mg、20%。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.96分、m/z計算値[M+H

50

] : 701.6、実測値 701.0.

【0924】

【化445】



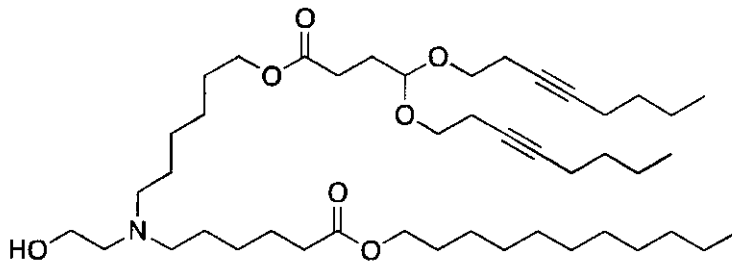
10

実施例 7-66 : 6-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 28 mg、43%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 [M+H]⁺ : 752.6、実測値 753.1.

【0925】

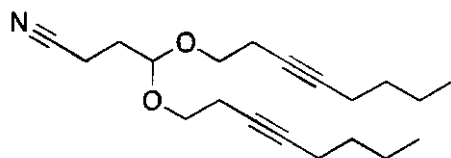
【化446】



30

実施例 7-67 : 6-((6-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

【化447】



40

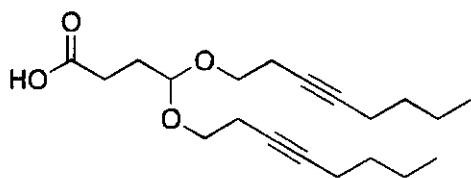
ステップ 1 : 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 732 mg、25%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.31-1.51 (m, 8H), 1.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.09-2.18 (m, 4H), 2.38-2.49 (m, 6H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H).

【0926】

50

【化 4 4 8】



ステップ 2：4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタン酸

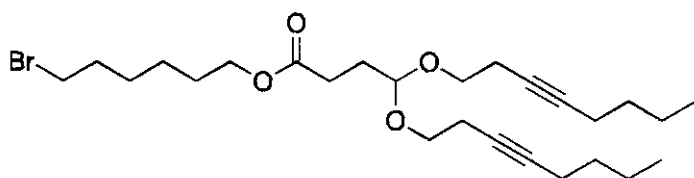
10

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 450 mg、72%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.0 Hz，6H），1.31-1.51（m，8H），1.91-2.01（m，2H），2.07-2.18（m，4H），2.36-2.53（m，6H），3.50-3.60（m，2H），3.62-3.73（m，2H），4.63（t，J=5.6 Hz，1H）。

【0927】

【化 4 4 9】

20



ステップ 3：6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

30

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 453 mg、46%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.0 Hz，6H），1.31-1.52（m，12H），1.57-1.67（m，2H），1.80-1.92（m，2H），1.89-1.99（m，2H），2.08-2.18（m，4H），2.35-2.46（m，6H），3.40（t，J=6.7 Hz，2H），3.48-3.59（m，2H），3.61-3.72（m，2H），4.05（t，J=6.6 Hz，2H），4.60（t，J=5.7 Hz，1H）。

【0928】

ステップ 4：8-（（6-（（4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニル（実施例 7-67）

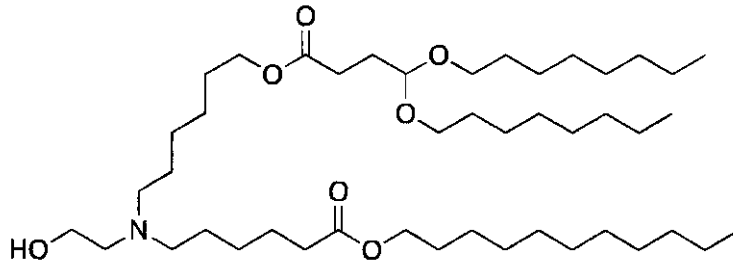
40

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 43 mg、32%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.06 分、m/z 計算値 [M+H]：748.6、実測値 749.0。

【0929】

50

【化 4 5 0】



10

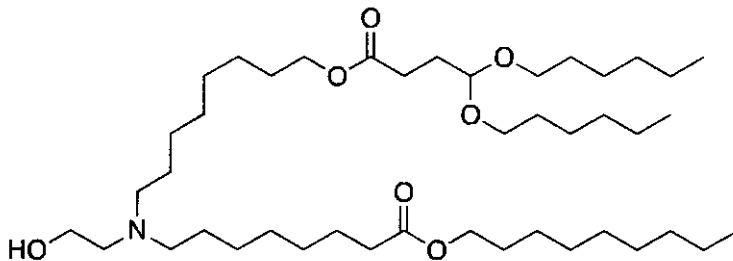
実施例 7-68：6-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 24 mg、46%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.27 分、 m/z 計算値 [M+H]：756.7、実測値 756.9。

【0930】

【化 4 5 1】

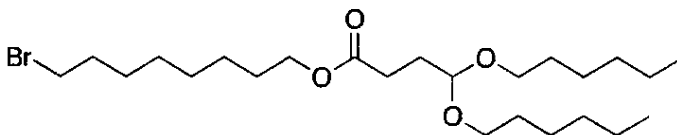
20



30

実施例 7-69：6-((6-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

【化 4 5 2】



40

ステップ 1：8-ブロモオクチル 4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタン酸に、6-ブロモヘキサン-1-オールを 8-ブロモオクタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 180 mg、61%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (m, 6H), 1.28-1.31 (m, 18H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.36 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.39-3.41 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.49-4.50 (m, 1H)。

50

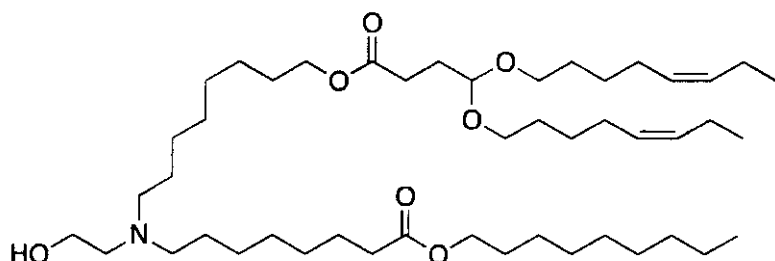
【0931】

ステップ2：8-((8-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-69)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを8-ブロモオクチル4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離26mg、52%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.02分、 m/z 計算値[M+H]：728.6、実測値729.2。

【0932】

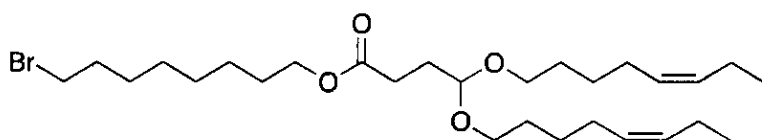
【化453】



10

実施例7-70：8-((8-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化454】



20

ステップ1：8-ブロモオクチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを8-ブロモオクタン-1-オールに置換して、一般手順Cに従って調製。単離200mg、67%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.26-1.46 (m, 17H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 4H), 1.98-2.07 (m, 7H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=8.1$ Hz, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.10-5.53 (m, 4H)。

【0933】

ステップ2：8-((8-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-70)

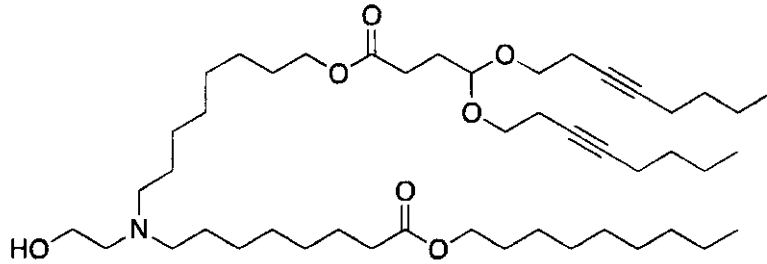
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを8-ブロモオクチル4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離23mg、48%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.04分、 m/z 計算値[M+H]：780.7、実測値781.4。

【0934】

40

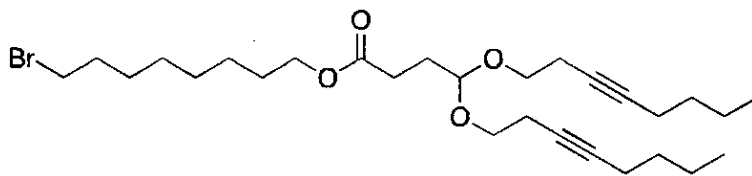
50

【化 4 5 5】



10

実施例 7-71: 8-((8-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 4 5 6】



20

ステップ 1: 8-ブロモオクチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に、6-ブロモヘキサン-1-オールを 8-ブロモオクタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 130 mg、56%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.31-1.46 (m, 14H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 3H), 2.11-2.15 (m, 4H), 2.37-2.43 (m, 6H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.60 (t, J=6.2 Hz, 1H).

30

【0935】

ステップ 2: 8-((8-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-71)

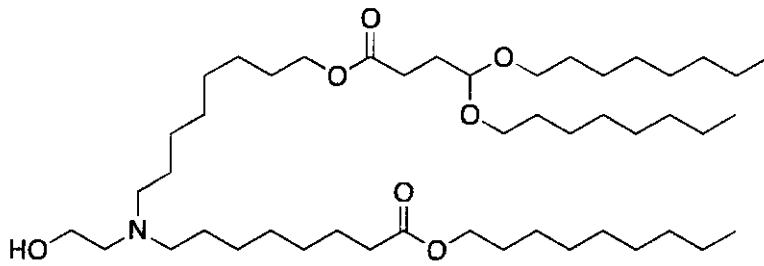
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 33 mg、56%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.88 分、m/z 計算値 [M+H]: 776.6、実測値 777.3.

40

【0936】

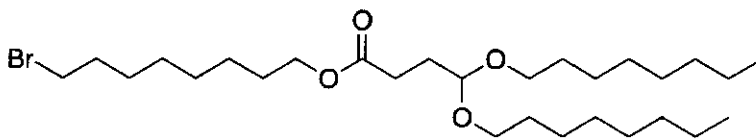
50

【化 4 5 7】



10

実施例 7-72：8-((8-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 4 5 8】



20

ステップ 1：8-ブロモオクチル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタン酸に、6-ブロモヘキサン-1-オールを 8-ブロモオクタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 110 mg、53%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.86 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.26-1.31 (m, 27H), 1.40-1.41 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 3H), 2.36 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.37-3.40 (m, 4H), 3.41-3.56 (m, 2H), 4.02 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.2 Hz, 1H)。

30

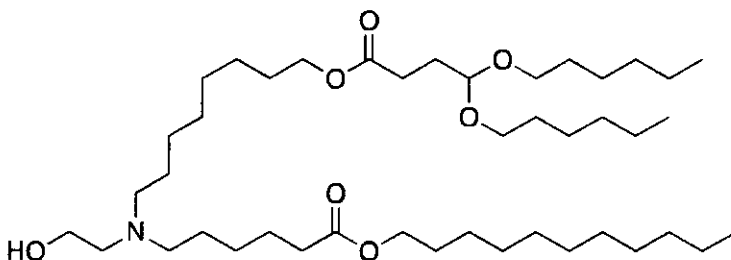
【0937】

ステップ 2：8-((8-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例 7-72)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクチル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 52 mg、62%。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.30 分、m/z 計算値 [M+H]：784.7、実測値 785.4。

【0938】

【化 4 5 9】



40

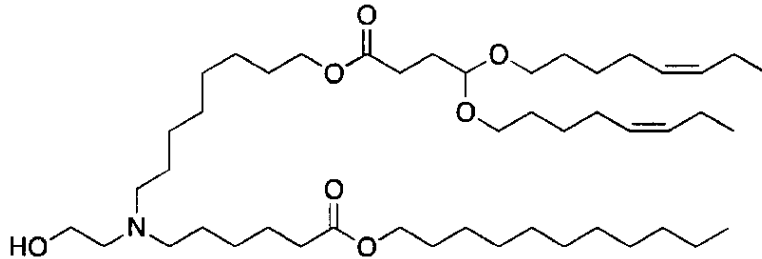
実施例 7-73：6-((8-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

50

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクチル 4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 34 mg、67%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 728.6、実測値 729.2。

【0939】

【化460】



10

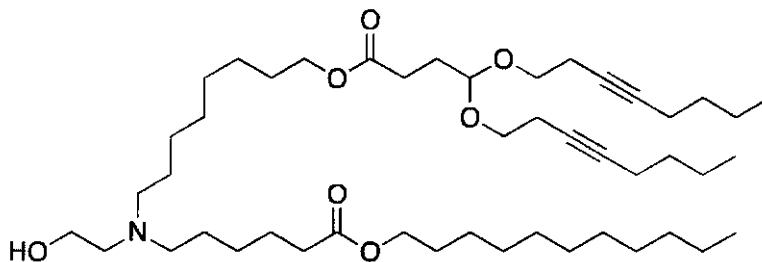
実施例 7-74 : 6-((8-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

20

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 41 mg、63%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.11 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 780.7、実測値 781.4。

【0940】

【化461】



30

実施例 7-75 : 6-((8-((4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

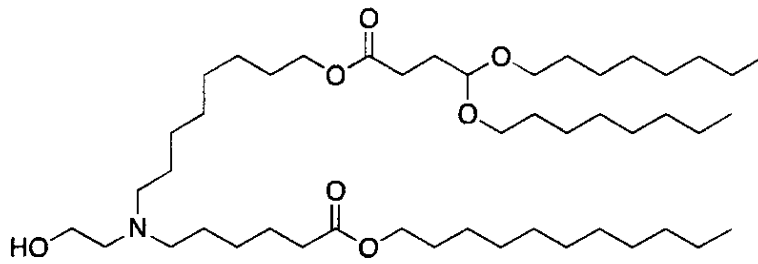
40

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクチル 4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 37 mg、54%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 776.6、実測値 777.3。

【0941】

50

【化 4 6 2】



10

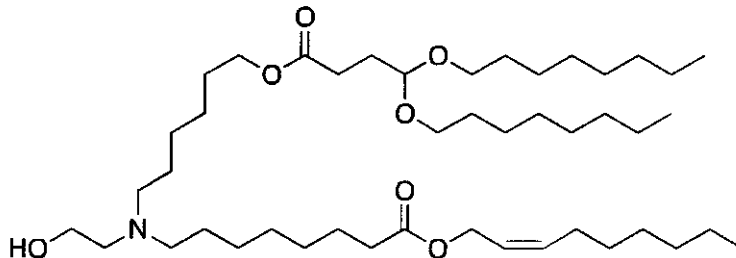
実施例 7-76：6-((8-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-((8-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、51%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.22 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：784.7、実測値 784.9。

20

【0942】

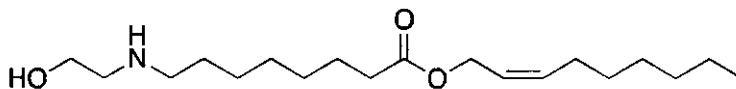
【化 4 6 3】



30

実施例 7-77：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 4 6 4】



40

ステップ 1：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 150 mg、79%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.19-1.39 (m, 24H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.18 (d, $J=6.1$ Hz,

50

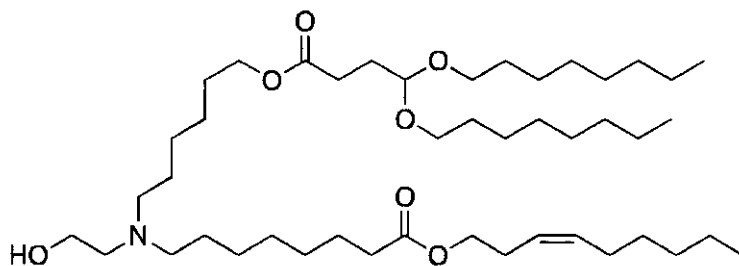
1 H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.45 – 5.69 (m, 2 H).
【0943】

ステップ2: (Z)–ノナ–2–エン–1–イル8–((6–((4,4–ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2–ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7–77)

6–ブロモヘキシル4,4–ビス((Z)–オクタ–5–エン–1–イル)オキシ)ブタノエートを6–ブロモヘキシル4,4–ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8–((2–ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを(Z)–ノナ–2–エン–1–イル8–((2–ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離41mg、44%。UPLC–MS(方法B):保持時間2.14分、m/z計算値[M+H]:754.7、実測値755.1。

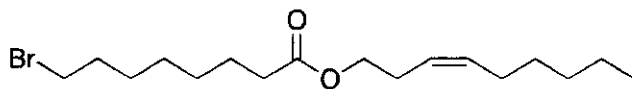
【0944】

【化465】



実施例7–78: (Z)–ノナ–3–エン–1–イル8–((6–((4,4–ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2–ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化466】

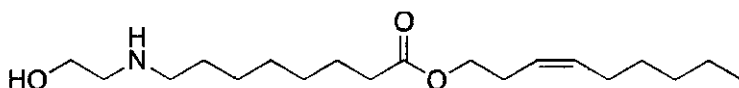


ステップ1: (Z)–ノナ–3–エン–1–イル8–ブロモオクタノエート

1–ノナノールを(Z)–ノナ–3–エン–1–オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離450mg、58%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム–d) δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.21 – 1.47 (m, 12 H), 1.61 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.71 – 1.90 (m, 2 H), 2.03 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.36 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.26 – 5.37 (m, 1 H), 5.41 – 5.58 (m, 1 H).

【0945】

【化467】



ステップ2: (Z)–ノナ–3–エン–1–イル8–((2–ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを(Z)-ノナ-3-エン-1-イル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離155mg、82%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.15-1.41 (m, 20H), 1.47-1.67 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 3H), 2.66 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.82 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.59-3.72 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 5.43-5.63 (m, 1H)。

【0946】

ステップ3: (Z)-ノナ-3-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-78)

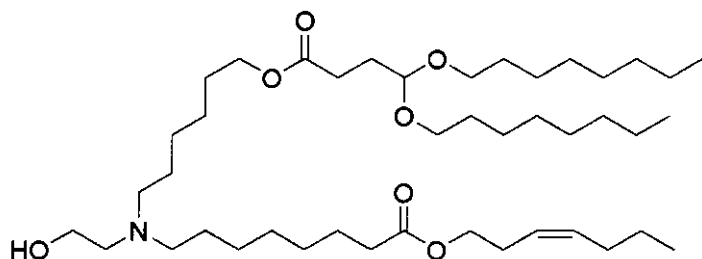
10

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(Z)-ノナ-3-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離16mg、17%。UPLC-MS(方法C): 保持時間5.17分、m/z計算値[M+H]: 754.7、実測値755.3。

【0947】

【化468】

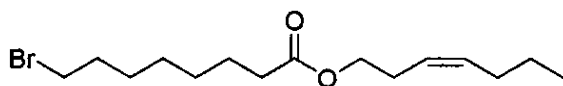
20



30

実施例7-79: (Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化469】



40

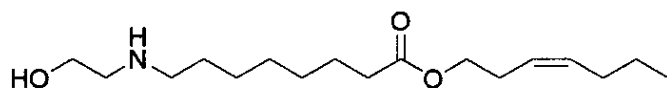
ステップ1: (Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを(Z)-ヘプタ-3-エン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離350mg、61%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.21-1.47 (m, 8H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.71-1.88 (m, 2H), 2.02 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.52 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.06 (t, J=7.0 Hz, 2H), 5.27-5.41 (m, 1H), 5.44-5.55 (m, 1H)。

【0948】

50

【化 4 7 0】



ステップ 2 : (Z) - ヘプタ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

8 - ブロモオクタノ酸ノニルを (Z) - ヘプタ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 142 mg、75%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d δ 0.83-0.94 (m, 3H), 1.17-1.53 (m, 18H), 1.68 (s, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.36 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.77 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.49 (d, J=10.4 Hz, 1H)。

10

【0949】

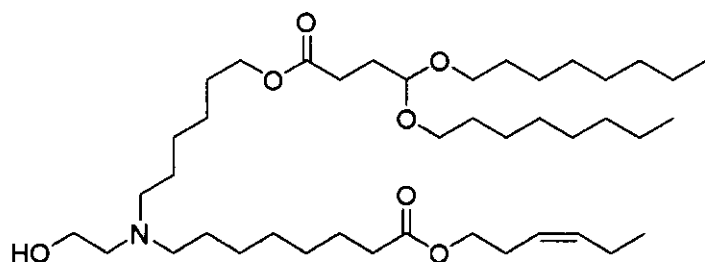
ステップ 3 : (Z) - ヘプタ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ((6 - ((4, 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート (実施例 7 - 79)

20

6 - ブロモヘキシル 4, 4 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ブタノエートを 6 - ブロモヘキシル 4, 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに、及び 8 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノ酸ノニルを (Z) - ヘプタ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 31 mg、32%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 1.94 分、m/z 計算値 [M+H] : 726.6、実測値 727.3。

【0950】

【化 4 7 1】

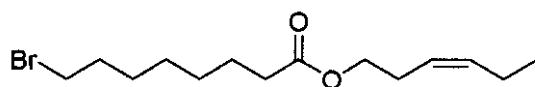


30

実施例 7 - 80 : (Z) - ヘキサ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ((6 - ((4, 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

40

【化 4 7 2】



ステップ 1 : (Z) - ヘキサ - 3 - エン - 1 - イル 8 - ブロモオクタノエート

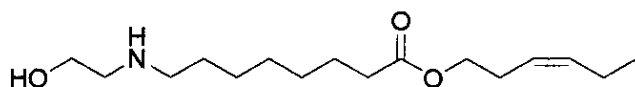
1 - ノナノールを (Z) - ヘキサ - 3 - エン - 1 - オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 440 mg、64%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d δ 0.96 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 4H), 1

50

. 42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.79–1.89 (m, 2H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.24–5.36 (m, 1H), 5.44–5.55 (m, 1H).

【0951】

【化473】



10

ステップ2：(Z)－ヘキサ－3－エン－1－イル8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8－ブロモオクタン酸ノニルを(Z)－ヘキサ－3－エン－1－イル8－ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離150mg、80%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25–1.39 (m, 10H), 1.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99–2.11 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.26–5.35 (m, 1H), 5.49 (q, J = 7.8 Hz, 1H).

20

【0952】

ステップ3：(Z)－ヘキサ－3－エン－1－イル8－((6－((4,4－ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7－80)

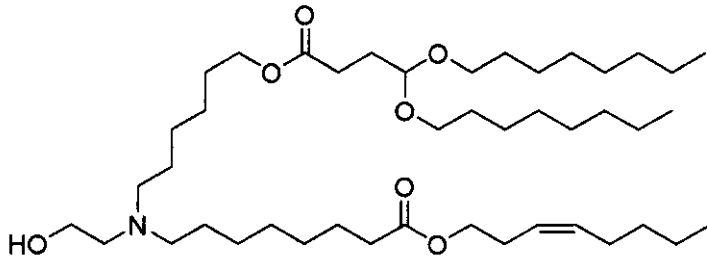
6－ブロモヘキシル4,4－ビス((Z)－オクタ－5－エン－1－イル)オキシ)ブタノエートを6－ブロモヘキシル4,4－ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(Z)－ヘキサ－3－エン－1－イル8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離51mg、45%。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.88分、m/z計算値[M+H]：712.6、実測値713.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83–0.91 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17–1.45 (m, 16H), 1.48–1.68 (m, 16H), 1.80–1.96 (m, 6H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.24–2.41 (m, 8H), 3.07–3.16 (m, 5H), 3.17–3.24 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 3H), 3.50–3.61 (m, 3H), 3.98–4.09 (m, 8H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24–5.37 (m, 1H), 5.44–5.56 (m, 1H).

30

40

【0953】

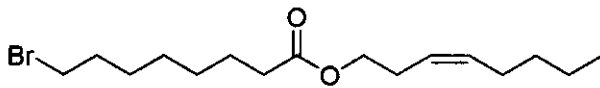
【化 4 7 4】



10

実施例 7-81: (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 4 7 5】



20

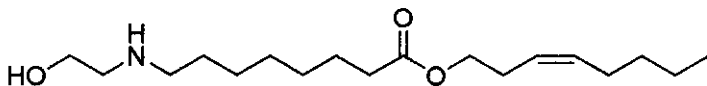
ステップ 1: (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを (Z)-オクタ-3-エン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 340 mg、75%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.8 Hz, 3H), δ 1.24-1.32 (m, 8H), 1.42 (bs, 2H), 1.61 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.38 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J=7.0 Hz, 2H), 5.29-5.35 (m, 1H), 5.45-5.52 (m, 1H).

【0954】

30

【化 4 7 6】



ステップ 2: (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタノ酸ノニルを (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 250 mg、78%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.19-1.41 (m, 10H), 1.45-1.69 (m, 3H), 1.80-2.11 (m, 8H), 2.23-2.41 (m, 4H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.59-3.72 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.33 (q, J=8.5 Hz, 1H), 5.42-5.64 (m, 1H).

【0955】

40

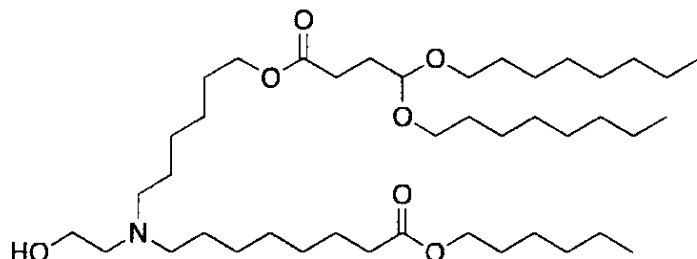
ステップ 3: (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-81)

50

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 49 mg、41%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.02 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 740.6、実測値 741.3。

【0956】

【化 477】

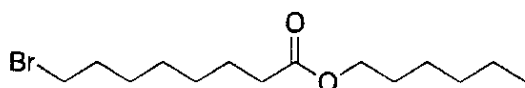


10

実施例 7-82 : 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ヘキシル

20

【化 478】



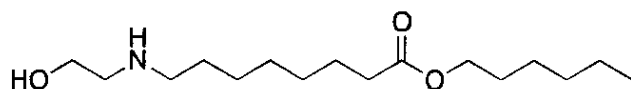
ステップ 1 : 8-ブロモオクタン酸ヘキシル

1-ノナノールをヘキサン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 420 mg、61%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.21-1.39 (m, 10H), 1.37-1.47 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

30

【0957】

【化 479】



40

ステップ 2 : 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ヘキシル

8-ブロモオクタン酸ノニルを 8-ブロモオクタン酸ヘキシルに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 155 mg、82%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 14H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.61 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.62 (q, $J=5.9, 6.6$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

50

【0958】

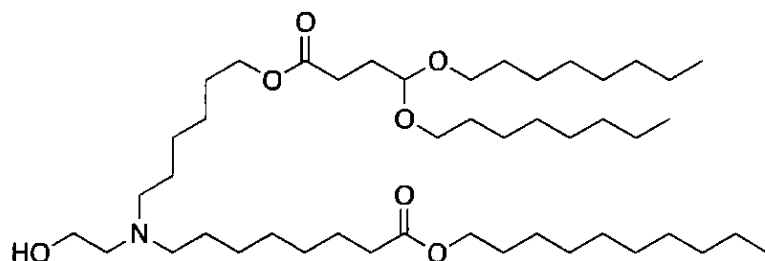
ステップ 3：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ヘキシル(実施例 7-82)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ヘキシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 42 mg、56%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.98 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：714.6、実測値 715.3。

【0959】

【化 480】

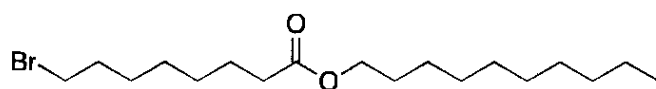
10



20

実施例 7-83：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸デシル

【化 481】



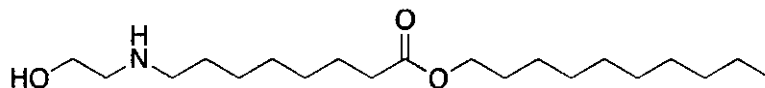
ステップ 1：8-ブロモオクタン酸デシル

1-ノナノールをデカン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 510 mg、62%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 18H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

【0960】

【化 482】

30



40

ステップ 2：8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸デシル

8-ブロモオクタン酸ノニルを 8-ブロモオクタン酸デシルに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 75 mg、79%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 24H), 1.46-1.67 (m, 4H), 2.28 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

【0961】

50

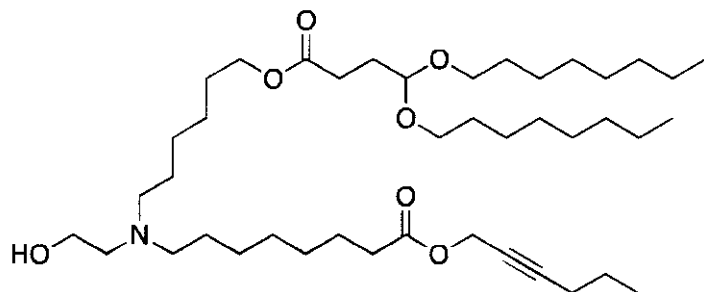
ステップ 3：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸デシル(実施例 7-83)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸デシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 41 mg、60%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.13 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：770.7、実測値 771.4。

【0962】

【化 483】

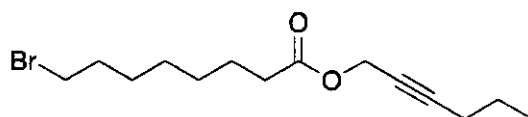
10



20

実施例 7-84：ヘキサ-2-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 484】



30

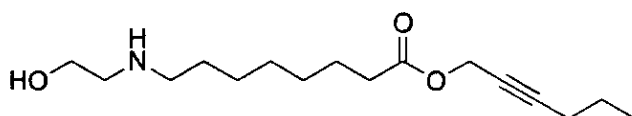
ステップ 1：ヘキサ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールをヘキサ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 420 mg、62%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.63-4.69 (m, 2H)。

【0963】

【化 485】

40



ステップ 2：ヘキサ-2-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをヘキサ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 140 mg、75%。 ^1H NMR (400

50

MHz, クロロホルム-d) δ 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.32 (s, 5H), 1.45–1.58 (m, 3H), 1.57–1.69 (m, 2H), 1.81 (s, 7H), 2.14–2.23 (m, 2H), 2.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=2.3$ Hz, 2H).

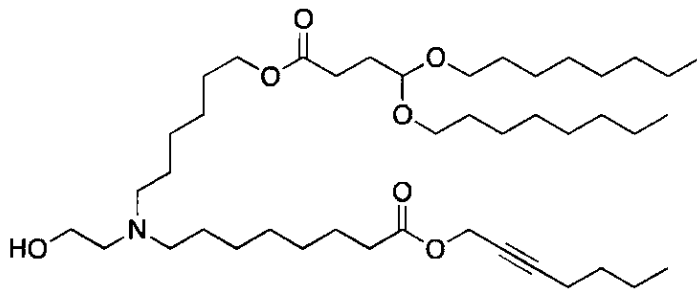
【0964】

ステップ3：ヘキサ-2-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例7-84)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルをヘキサ-2-イン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離30mg、40%。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.90分、 m/z 計算値[M+H]：710.6、実測値711.2。

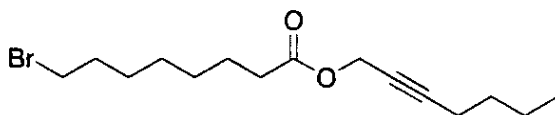
【0965】

【化486】



実施例7-85：ヘプタ-2-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化487】



ステップ1：ヘプタ-2-イン-1-イル8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールをヘプタ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離410mg、57%。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30–1.35 (m, 4H), 1.35–1.56 (m, 6H), 1.59–1.69 (m, 2H), 1.78–1.88 (m, 2H), 2.16–2.26 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J=2.2$ Hz, 2H).

【0966】

10

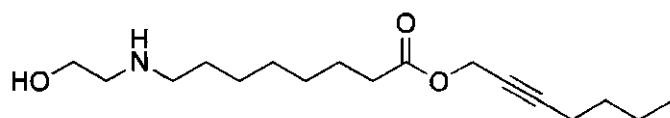
20

30

40

50

【化 4 8 8】



ステップ 2：ヘプター-2-イン-1-イル 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをヘプター-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 110 mg、83%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 6H), 1.35-1.56 (m, 6H), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 4H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.81 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.65 (t, J=2.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H).

10

【0967】

ステップ 3：ヘプター-2-イン-1-イル 8-（（6-（（4,4-ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（実施例 7-85）

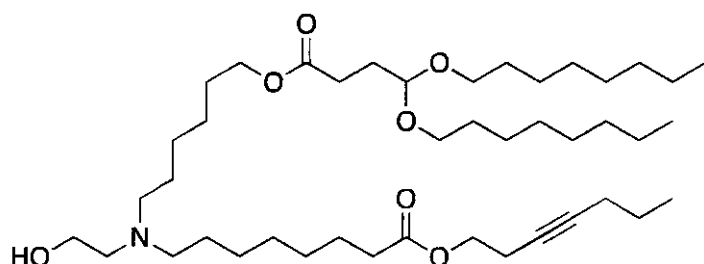
20

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス（（（Z）-オクター-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス（オクチルオキシ）ブタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルをヘプター-2-イン-1-イル 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、29%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.95 分、m/z 計算値 [M+H]：724.6、実測値 725.2.

【0968】

【化 4 8 9】

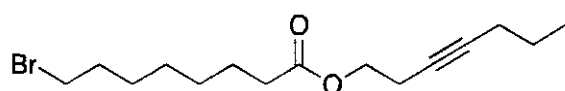
30



実施例 7-86：ヘプター-3-イン-1-イル 8-（（6-（（4,4-ビス（オクチルオキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

40

【化 4 9 0】



ステップ 1：ヘプター-3-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

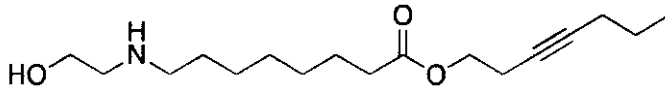
1-ノナノールをヘプター-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製

50

。単離 405 mg、56%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.27-1.47 (m, 8H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.71-1.90 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.43-2.52 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

【0969】

【化491】



10

ステップ2：ヘプター3-イン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをヘプター3-イン-1-イル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離164 mg、87%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 6H), 1.39-1.56 (m, 4H), 2.02-2.15 (m, 6H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.12 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

20

【0970】

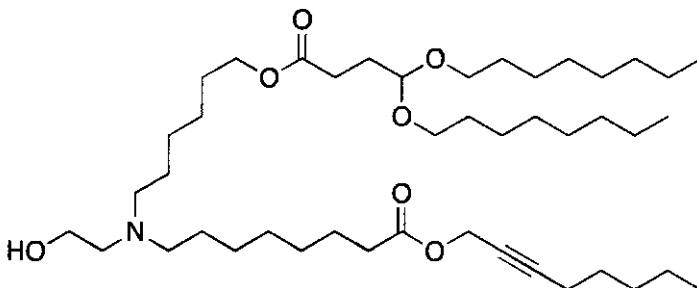
ステップ3：ヘプター3-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例7-86)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをヘプター3-イン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離35 mg、48%。UPLC-MS (方法B)：保持時間1.83分、m/z 計算値[M+H]：724.6、実測値725.2。

30

【0971】

【化492】

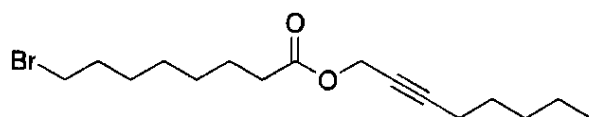


40

実施例7-87：オクタ-2-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

50

【化 4 9 3】



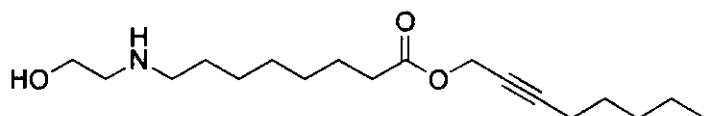
ステップ 1：オクタ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールをオクタ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 350 mg、78%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.20-1.56 (m, 12H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.33 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.66 (t, J=2.2 Hz, 2H)。

10

【0972】

【化 4 9 4】



20

ステップ 2：オクタ-2-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをオクタ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。Isolated 70 mg, 74%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=6.9 Hz, 6H), 1.19-1.41 (m, 10H), 1.45-1.68 (m, 5H), 2.14-2.25 (m, 4H), 2.32 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.67 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.66 (s, 1H)。

30

【0973】

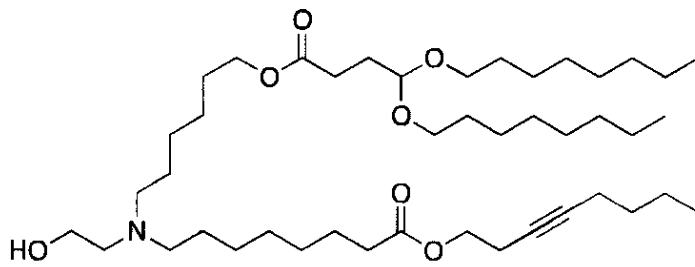
ステップ 3：オクタ-2-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-87)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをオクタ-2-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、29%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.91 分、m/z 計算値 [M+H]：738.6、実測値 739.3。

40

【0974】

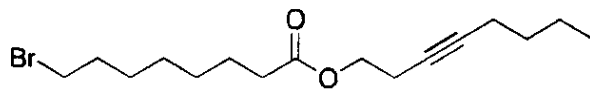
【化 4 9 5】



10

実施例 7-88：オクタ-3-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 4 9 6】



20

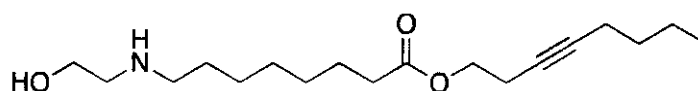
ステップ 1：オクタ-3-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエート

1-ノナノールをオクタ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 190 mg、42%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.28-1.49 (m, 10H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.69-1.90 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.9 Hz, 2H)。

【0975】

【化 4 9 7】

30



ステップ 2：オクタ-3-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブromoオクタン酸ノニルをオクタ-3-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 80 mg、84%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.27-1.53 (m, 14H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.51 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.12 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

40

【0976】

ステップ 3：オクタ-3-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-88)

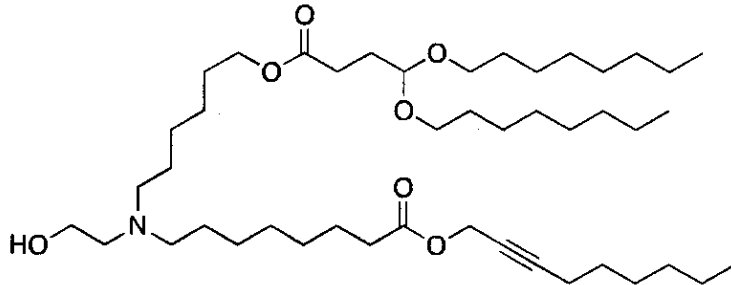
6-ブromoヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)

50

ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルをオクタ-3-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 38 mg、23%。UPLC-MS (方法 C) : 保持時間 5.09 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 738.6、実測値 739.0。

【0977】

【化498】

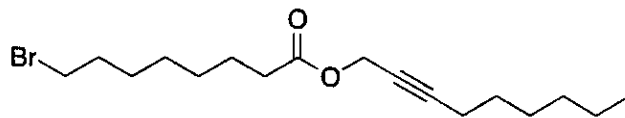


10

実施例 7-89 : ノナ-2-イン-1-イル 8-((6-((4, 4-ビス (オクチルオキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

20

【化499】



ステップ 1 : ノナ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

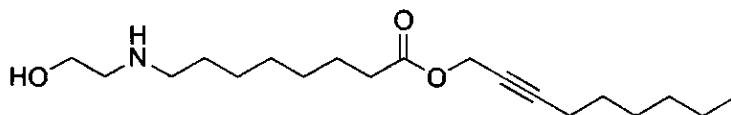
1-ノナノールをノナ-2-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。

単離 370 mg、72%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.55 (m, 14H), 1.63 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.65 (t, $J=2.3$ Hz, 2H)。

30

【0978】

【化500】



40

ステップ 2 : ノナ-2-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをノナ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。Isolated 80 mg, 70%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.19-1.45 (m, 19H), 1.44-1.68 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 3H), 2.32 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 4

50

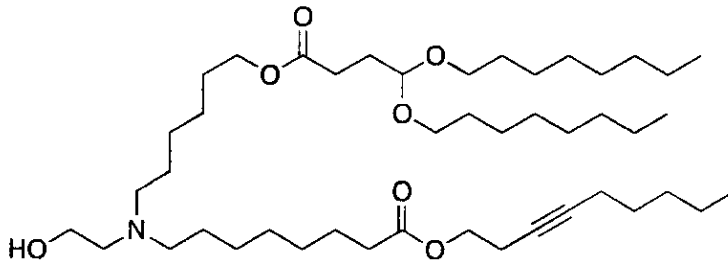
． 2 4 (t , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 6 5 (t , J = 2 . 3 H z , 1 H) .
【 0 9 7 9 】

ステップ 3 : ノナ-2-イン-1-イル 8- ((6- ((4 , 4-ビス (オクチルオキシ)
ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート (実施例 7-89)

6-ブromoヘキシル 4 , 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ)
ブタノエートを 6-ブromoヘキシル 4 , 4-ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに、及
び 8- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを ノナ-2-イン-1-イ
ル 8- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエートに置換して、一般手順 F に従
って調製。単離 33 mg、36 %。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 1.95 分、m
/ z 計算値 [M+H] : 752.6、実測値 753.3.

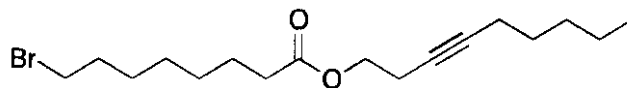
【 0 9 8 0 】

【 化 5 0 1 】



実施例 7-90 : ノナ-3-イン-1-イル 8- ((6- ((4 , 4-ビス (オクチルオ
キシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエ
ート

【 化 5 0 2 】

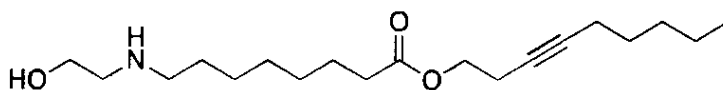


ステップ 1 : ノナ-3-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエート

1-ノナノールを ノナ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。
単離 390 mg、50 %。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.
88 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.39 (m, 8H), 1.38-1.
52 (m, 4H), 1.62 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.84 (p, J=7.
0 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz,
2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H),
4.12 (t, J=6.9 Hz, 2H).

【 0 9 8 1 】

【 化 5 0 3 】



ステップ 2 : ノナ-3-イン-1-イル 8- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタ
ノエート

8-ブromoオクタン酸ノニルを ノナ-3-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに
置換して、一般手順 E に従って調製。単離 155 mg、82 %。¹H NMR (400

MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 12H), 1.39-1.56 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.43-2.51 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.12 (t, J=7.0 Hz, 2H).

【0982】

ステップ3: ノナ-3-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例7-90)

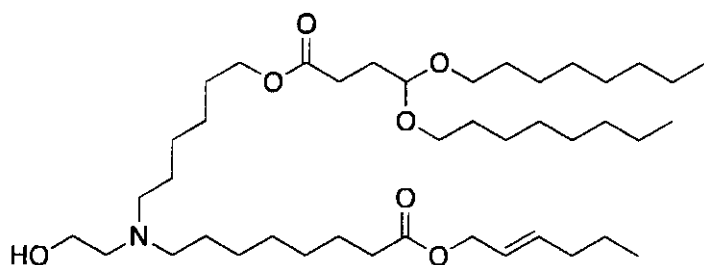
10

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルをノナ-3-イン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離50mg、71%。UPLC-MS(方法C): 保持時間5.16分、m/z計算値[M+H]: 752.6、実測値753.3。

【0983】

【化504】

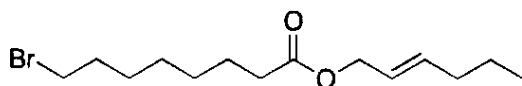
20



実施例7-91: (E)-ヘキサ-2-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

30

【化505】



ステップ1: (E)-ヘキサ-2-エン-1-イル8-ブロモオクタノエート

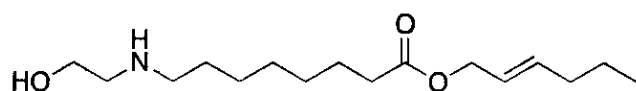
1-ノナノールを(E)-ヘキサ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離350mg、51%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.02 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.49-5.61 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H).

40

【0984】

50

【化 5 0 6】



ステップ 2：(E)－ヘキサ－2－エン－1－イル 8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8－ブロモオクタン酸ノニルを(E)－ヘキサ－2－エン－1－イル 8－ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 146 mg、78%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.27–1.36 (m, 11H), 1.40 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.50 (t, J=6.9 Hz, 1H), 1.61 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.74–2.83 (m, 2H), 3.61–3.69 (m, 2H), 4.50 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.48–5.61 (m, 1H), 5.69–5.81 (m, 1H).

10

【0985】

ステップ 3：(E)－ヘキサ－2－エン－1－イル 8－((6－((4,4－ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7－91)

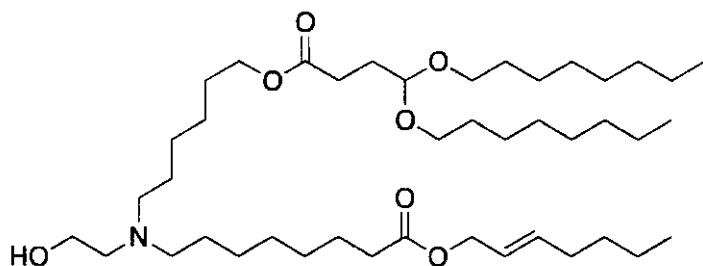
20

6－ブロモヘキシル 4,4－ビス((Z)－オクタ－5－エン－1－イル)オキシ)ブタノエートを 6－ブロモヘキシル 4,4－ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(E)－ヘキサ－2－エン－1－イル 8－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 44 mg、59%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.97 分、m/z 計算値 [M+H]：712.6、実測値 713.2.

【0986】

【化 5 0 7】

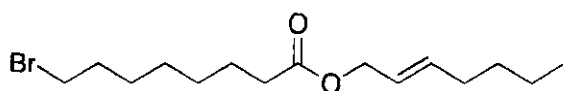
30



実施例 7－92：(E)－ヘプタ－2－エン－1－イル 8－((6－((4,4－ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2－ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

40

【化 5 0 8】



ステップ 1：(E)－ヘプタ－2－エン－1－イル 8－ブロモオクタノエート

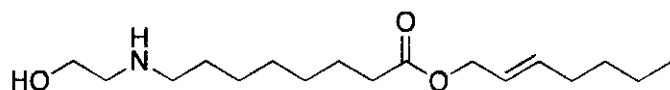
1－ノナノールを(E)－ヘプタ－2－エン－1－オールに置換して、一般手順 D に従

50

って調製。単離 380 mg、53%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.20–1.50 (m, 10H),
 1.57–1.70 (m, 2H), 1.78–1.90 (m, 2H), 2.04 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.48–5.61 (m, 1H), 5.69–5.82 (m, 1H)。

【0987】

【化509】



10

ステップ2：(E)-ヘプター-2-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを(E)-ヘプター-2-エン-1-イル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離 115 mg、81%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.22–1.42 (m, 13H), 1.49 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.61 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.48–5.60 (m, 1H), 5.67–5.83 (m, 1H)。

20

【0988】

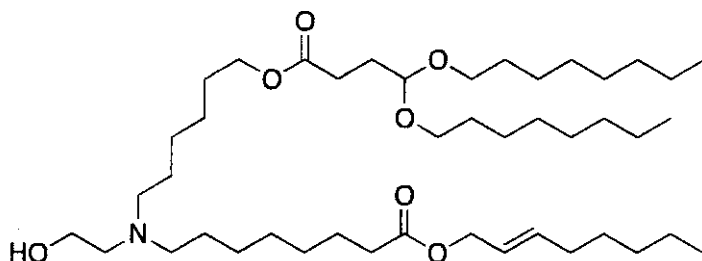
ステップ3：(E)-ヘプター-2-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-92)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(E)-ヘプター-2-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 31 mg、42%。UPLC-MS(方法B)：保持時間 1.99分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 726.6、実測値 727.3。

30

【0989】

【化510】

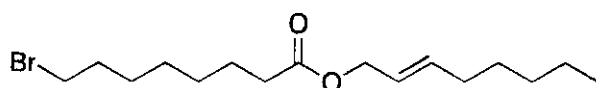


40

実施例7-93：(E)-オクタ-2-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

50

【化 5 1 1】



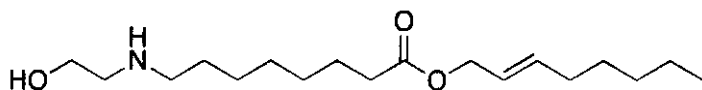
ステップ 1：(E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを(E)-オクタ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 350 mg、77%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.21-1.47 (m, 12H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.48-5.61 (m, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H)。

10

【0990】

【化 5 1 2】



20

ステップ 2：(E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを(E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 125 mg、66%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.19-1.44 (m, 14H), 1.43-1.69 (m, 4H), 2.03 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 4.50 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.49-5.61 (m, 1H), 5.69-5.83 (m, 1H)。

30

【0991】

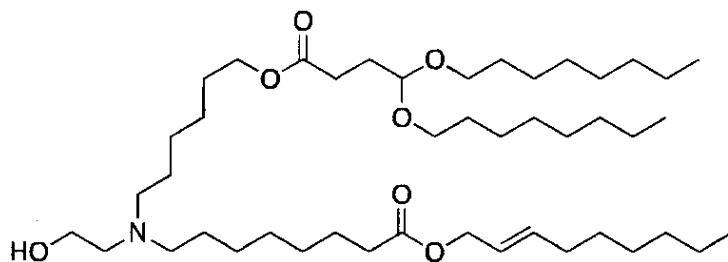
ステップ 3：(E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-93)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 22 mg、36%。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.19 分、m/z 計算値 [M+H]：740.6、実測値 741.3。

40

【0992】

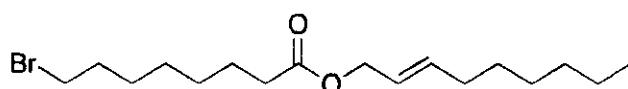
【化 5 1 3】



10

実施例 7-94: (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 5 1 4】



20

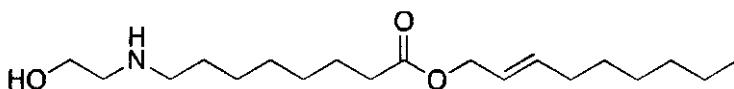
ステップ 1: (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを(E)-ノナ-2-エン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 275 mg、58%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.18-1.52 (m, 14H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.30-3.60 (m, 2H), 4.50 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.48-5.61 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H).

【0993】

【化 5 1 5】

30



ステップ 2: (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタノ酸ノニルを(E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 170 mg、65%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.16-1.40 (m, 18H), 1.48 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.03 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.48-5.60 (m, 1H), 5.60-5.71 (m, 1H), 5.68-5.81 (m, 1H).

40

【0994】

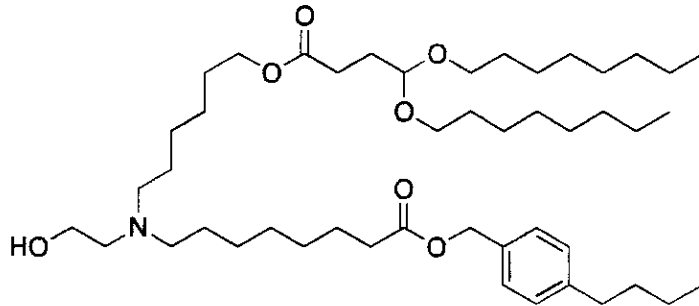
ステップ 3: (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-94)

50

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 39 mg、42%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 754.7、実測値 755.4。

【0995】

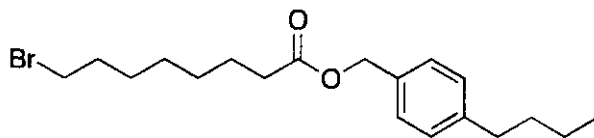
【化516】



10

実施例 7-95 : 4-ブチルベンジル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート
【化517】

20



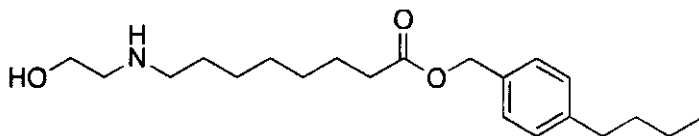
ステップ 1 : 4-ブチルベンジル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを 4-ブチルベンジルアルコールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 280 mg、56%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.22-1.47 (m, 9H), 1.52-1.66 (m, 3H), 1.68-1.89 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)。

30

【0996】

【化518】



40

ステップ 2 : 4-ブチルベンジル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 4-ブチルベンジル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 180 mg、67%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.19-1.45 (m, 13H), 1.52-1.70 (m, 7H), 2.60 (t, $J=7.7$ Hz

50

, 3 H), 3.34–3.56 (m, 1 H), 3.56–3.68 (m, 1 H), 3.68–3.80 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.23–7.29 (m, 2 H).

【0997】

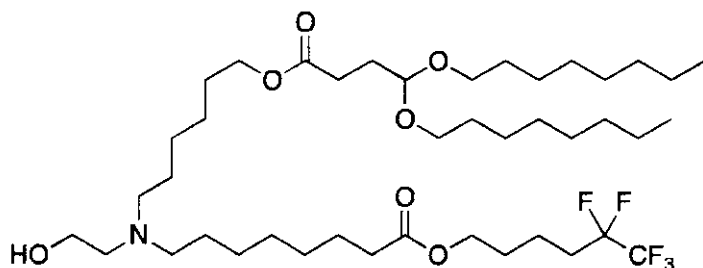
ステップ3：4-ブチルベンジル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-95)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを4-ブチルベンジル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離54 mg、24%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.04分、 m/z 計算値[M+H]：776.6、実測値777.2。

10

【0998】

【化519】

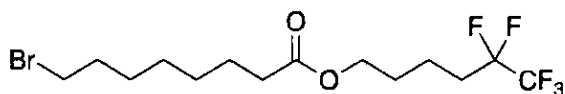


20

実施例7-96：5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化520】

30

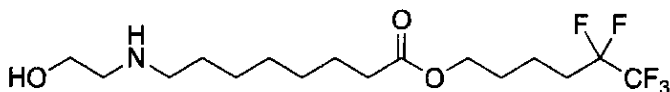


ステップ1：5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル 8-ブロモオクタノエート 1-ノナノールを5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキサ-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離450 mg、62%。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.28–1.37 (m, 4 H), 1.42 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.52–1.78 (m, 6 H), 1.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.97–2.12 (m, 2 H), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 3.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.09 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H).

40

【0999】

【化521】



50

ステップ 2: 5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタノ酸ノニルを 5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 280 mg、65%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.31 (s, 6H), 1.50 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.55-1.78 (m, 5H), 1.97-2.23 (m, 5H), 2.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J=5.9 Hz, 2H)。

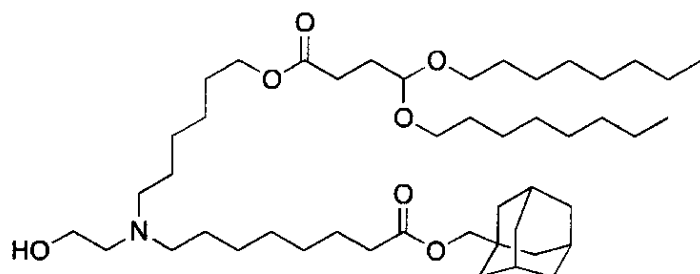
【1000】

ステップ 3: 5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-96)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 33 mg、31%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.95 分、m/z 計算値 [M+H]: 804.6、実測値 805.3。

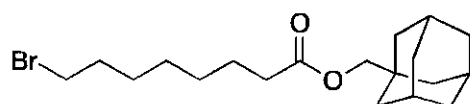
【1001】

【化 522】



実施例 7-97: ((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化 523】



ステップ 1: ((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを 1-アダマンタンメタノールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 380 mg、57%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.29-1.42 (m, 4H), 1.43 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.51-1.53 (m, 6H), 1.61-1.67 (m, 5H), 1.72 (d, J=12.7 Hz, 3H), 1.76 (s, 0H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.31 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H)。

10

20

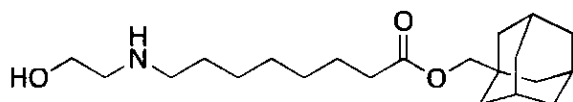
30

40

50

【1002】

【化524】



ステップ2：((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

10

8-ブロモオクタノ酸ノニルを((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離310mg、88%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.26-1.39(m, 9H), 1.63(d, J=12.2 Hz, 5H), 1.72(d, J=12.5 Hz, 4H), 1.81(s, 6H), 1.97(s, 3H), 2.30(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.61(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.77(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.58-3.68(m, 4H)。

【1003】

ステップ3：((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-97)

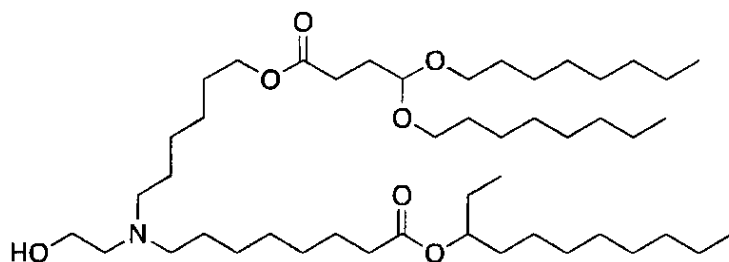
20

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)メチル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離59mg、53%。UPLC-MS(方法C)：保持時間5.33分、m/z計算値[M+H]：778.7、実測値779.3。

【1004】

【化525】

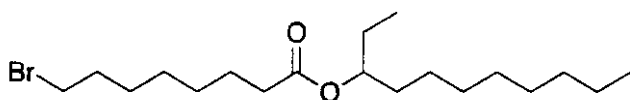
30



実施例7-98：ウンデカン-3-イル8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

40

【化526】



ステップ1：ウンデカン-3-イル8-ブロモオクタノエート

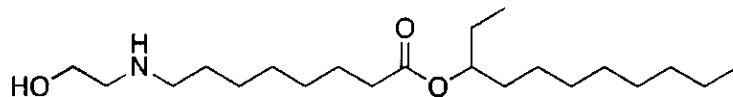
1-ノナノールをウンデカン-3-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離

50

200 mg、39%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.86 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.15–1.37 (m, 17H), 1.37–1.47 (m, 2H), 1.46–1.56 (m, 3H), 1.62 (q, J=6.7 Hz, 2H), 1.71–1.90 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.45 (dt, J=6.8, 50.1 Hz, 2H), 4.75–4.86 (m, 1H)。

【1005】

【化527】



10

ステップ2：ウンデカン-3-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離170 mg、89%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82–0.90 (m, 6H), 1.16–1.39 (m, 20H), 1.43–1.81 (m, 10H), 2.27 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.51 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.68 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.63–4.94 (m, 1H)。

20

【1006】

ステップ3：ウンデカン-3-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-98)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離27 mg、25%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.12分、m/z 計算値[M+H]：784.7、実測値785.4。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.79–0.95 (m, 12H), 1.17–1.43 (m, 41H), 1.45–1.69 (m, 14H), 1.78–1.97 (m, 6H), 2.28 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J=8.1 Hz, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.40 (q, J=6.7 Hz, 2H), 3.56 (q, J=6.7 Hz, 2H), 4.04 (dd, J=7.2, 14.2 Hz, 4H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.79 (q, J=6.2 Hz, 1H)。

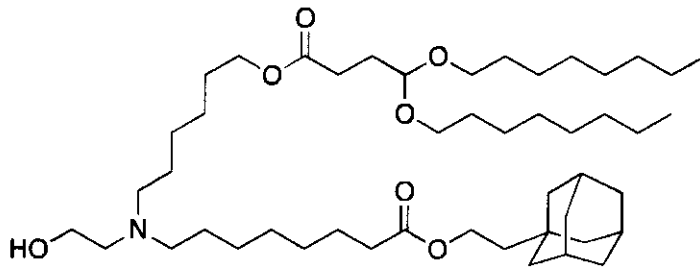
30

40

【1007】

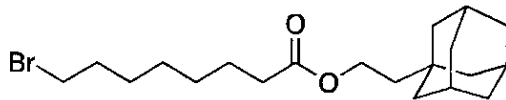
50

【化 5 2 8】



10

実施例 7-99：2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート
【化 5 2 9】



20

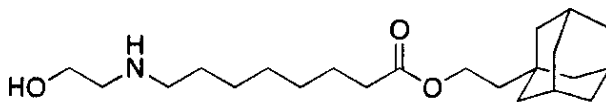
ステップ 1：2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールを 2-(アダマンタン-1-イル)エタン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 320 mg、61%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.28-1.47 (m, 14 H), 1.58-1.65 (m, 4 H), 1.66-1.74 (m, 4 H), 1.78-1.90 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 2.27 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.25-3.58 (m, 2 H), 4.11 (t, J=7.4 Hz, 2 H)。

【1008】

30

【化 5 3 0】



ステップ 2：2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 100 mg、87%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.28-1.35 (m, 6 H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 1.45-1.54 (m, 2 H), 1.55-1.66 (m, 5 H), 1.66-1.87 (m, 11 H), 1.94 (s, 3 H), 2.26 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.59-2.64 (m, 2 H), 2.76-2.81 (m, 2 H), 3.60-3.68 (m, 2 H), 4.11 (t, J=7.4 Hz, 2 H)。

【1009】

40

ステップ 3：2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキ

50

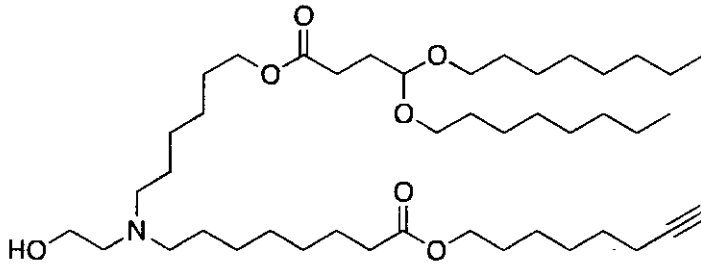
シエチル) アミノ) オクタノエート (実施例 7-99)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ) ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル) メチル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、49%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 792.7、実測値 793.4

【1010】

【化531】

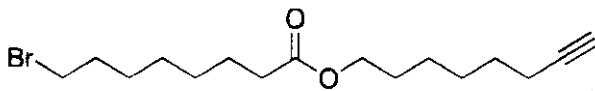
10



20

実施例 7-100: オクタ-7-イン-1-イル 8-((6-((4, 4-ビス(オクチルオキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

【化532】



30

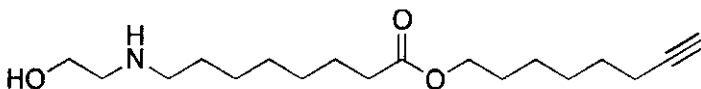
ステップ 1: オクタ-7-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエート

1-ノナノールをオクタ-7-イン-1-オールに置換して、一般手順 D に従って調製。単離 200 mg、45%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.27-1.47 (m, 10H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.93 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.30-3.61 (m, 2H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 2H).

【1011】

【化533】

40



ステップ 2: オクタ-7-イン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルをオクタ-7-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 170 mg、90%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.24-1.48 (m, 13H), 1.45-1.5

50

7 (m, 3H), 1.55–1.68 (m, 4H), 1.69–1.80 (m, 1H), 1.93 (t, J=2.6 Hz, 1H), 2.09–2.23 (m, 2H), 2.23–2.33 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J=3.7, 6.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H).

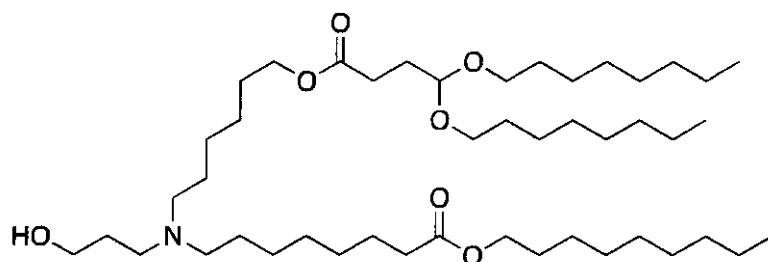
【1012】

ステップ3：オクタ-7-イン-1-イル8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート(実施例7-100)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをオクタ-7-イン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離23mg、20%。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.89分、m/z計算値[M+H]：738.6、実測値739.2。

【1013】

【化534】

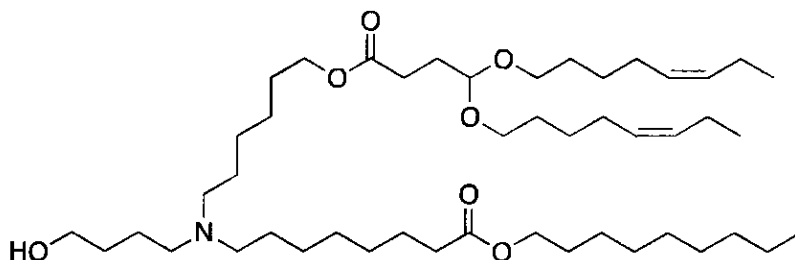


実施例7-101：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離61mg、39%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.12分、m/z計算値[M+H]：770.7、実測値771.4。

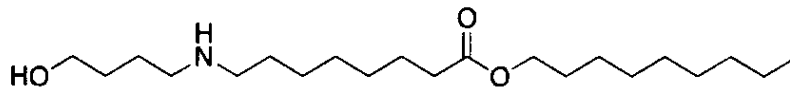
【1014】

【化535】



実施例7-102：8-((6-((4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 3 6】



ステップ 1：8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

エタノールアミンを 4-アミノブタン-1-オールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 123 mg、51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.17-1.33 (m, 20H), 1.32-1.47 (m, 8H), 1.46-1.59 (m, 4H), 2.26 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.99 (t, J=6.5 Hz, 2H).

10

【1015】

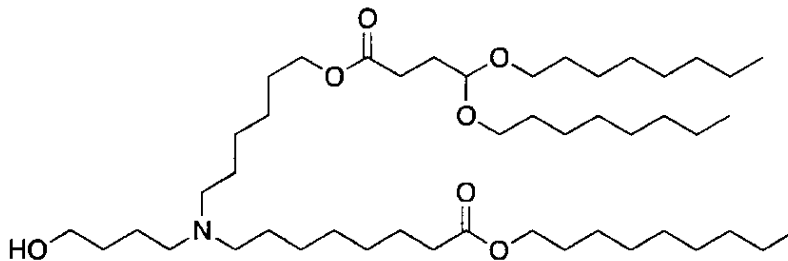
ステップ 2：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例 7-102)

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 85 mg、58%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.99 分、m/z 計算値 [M+H]：780.7、実測値 781.4.

20

【1016】

【化 5 3 7】



30

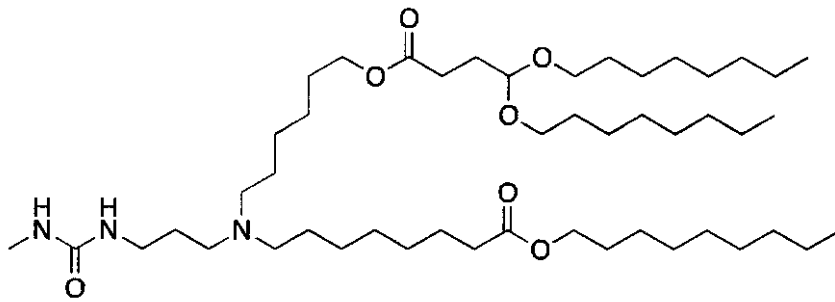
実施例 7-103：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 67 mg、49%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.12 分、m/z 計算値 [M+H]：784.7、実測値 785.4.

40

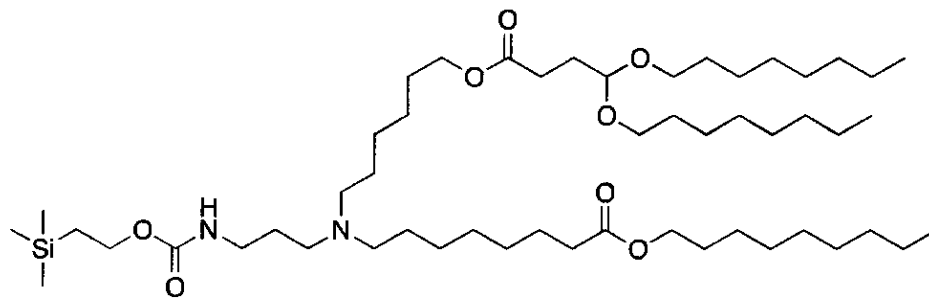
【1017】

【化 5 3 8】



10

実施例 7-104: 8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(3-メチルウレイド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 5 3 9】



20

ステップ 1: ノニル 11-(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)-2,2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7,11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエート

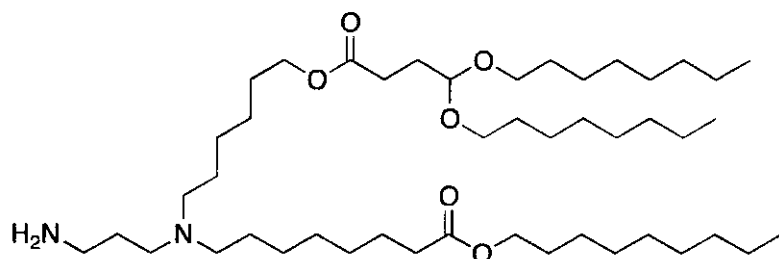
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 2,2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7,11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 380 mg、68%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.03 (s, 9H), 0.87 (t, J=6.6 Hz, 9H), 0.91-1.02 (m, 2H), 1.18-1.40 (m, 50H), 1.41-1.59 (m, 11H), 1.91 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.38-2.69 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.39 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.8 Hz, 4H), 4.09-4.17 (m, 2H), 4.48 (t, J=6.0 Hz, 1H).

30

40

【1018】

【化 5 4 0】



10

ステップ2：8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1 M、4.0 eq v) 中のノニル 11-(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)-2,2-ジメチル-6-オキソ-5-オキサ-7,11-ジアザ-2-シラノナデカン-19-オエート (1.0 eq v) の攪拌溶液を 45℃で2時間加熱した。この時間の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。ペンタン (20 mL) 及び水 (10 mL) を添加し、25℃で15分間激しく攪拌した。有機層を分離し、飽和 NH₄Cl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニルを得、これを更に精製することなく次のステップで使用了。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82-0.95 (m, 9H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 5H), 1.19-1.39 (m, 34H), 1.39-1.73 (m, 23H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.57-2.72 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 5H), 3.55 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.7 Hz, 3H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H)。

20

【1019】

30

ステップ3：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(3-メチルウレイド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例7-104)

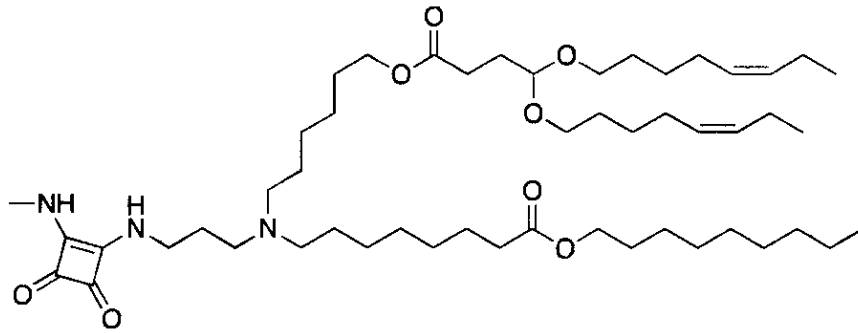
DCM (2.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル (48 mg、0.063 mmol、1.0 eq v)、メチルカルバミンクロリド (6 mg、0.063 mmol、1.0 eq v)、TEA (13 mg、0.12 mmol、2.0 eq v)、及び DMAP (13 mg、0.012 mmol、0.2 eq v) の攪拌溶液に、溶液に添加した。反応混合物を 25℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~5%の MeOH/DCM で溶出) によって精製して、8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(3-メチルウレイド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (25 mg、48%)。UPLC-MS (方法B)：保持時間 2.20 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：826.7、実測値 827.9。

40

【1020】

50

【化 5 4 1】



10

実施例 7-105：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

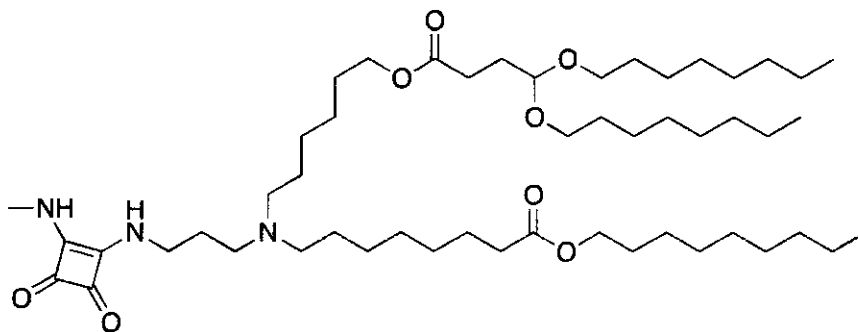
エタノール (5.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート (1.0 eq v) の攪拌溶液に、3-エトキシ-4-(メチルアミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン (2.0 eq v) を添加した。反応混合物を 45℃ で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~7% の MeOH / DCM で溶出) によって精製して、8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (28 mg、51%)。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.01 分、m/z 計算値 [M+H]：874.7、実測値 874.9。

20

【1021】

【化 5 4 2】

30



40

実施例 7-106：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-((2-(メチルアミノ)-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

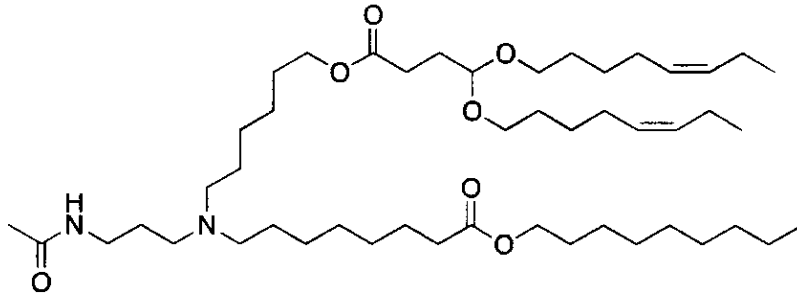
エタノール (5.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル (1.0 eq v) の攪拌溶液に、3-エトキシ-4-(メチルアミノ)シクロブタ-3-エン-1,2-ジオン (2.0 eq v) を添加した。反応混合物を 45℃ で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~7% の MeOH / DCM で溶出) によって精製して、8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-((2-(メチ

50

ルアミノ) - 3, 4-ジオキソシクロブタン-1-エン-1-イル) アミノ) プロピル) アミノ) オクタン酸ノニルを無色の油として得た (23 mg、44%)。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.13 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 878.7、実測値 879.0.

【1022】

【化543】



10

実施例 7-107 : 8-((3-アセトアミドプロピル)(6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル

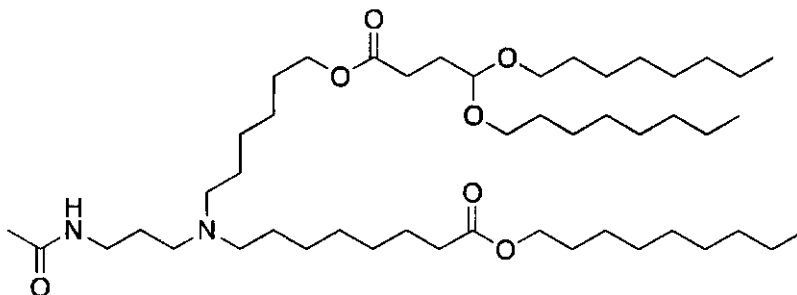
20

DCM (2.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート (1.0 eqv) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.0 eqv)、続いて無水酢酸 (1.0 eqv) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンピュラッシュカラムクロマトグラフィー (0~5%の MeOH / DCM で溶出) によって精製して、8-((3-アセトアミドプロピル)(6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (29 mg、57%)。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.04 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 807.7、実測値 808.8.

30

【1023】

【化544】



40

実施例 7-108 : 8-((3-アセトアミドプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル

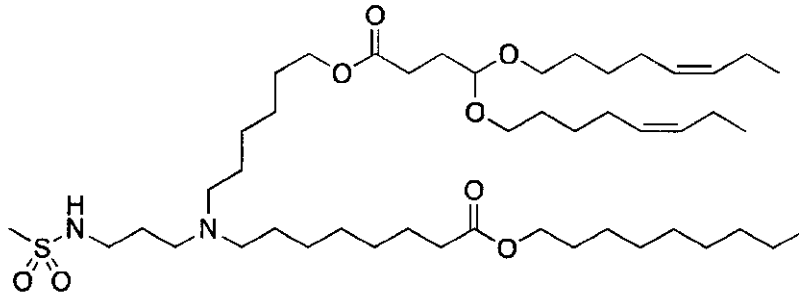
DCM (2.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル (1.0 eqv) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.0 eqv)、続いて無水酢酸 (1.0 eqv) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10

50

mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0～5%のMeOH/DCMで溶出) によって精製して、8-((3-アセトアミドプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (19 mg、40%)。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.18 分、m/z 計算値 [M+H]⁺ : 811.7、実測値 812.9。

【1024】

【化545】



10

20

実施例 7-109 : 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(メチルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

DCM (2.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタノエート (1.0 eq v) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.0 eq v)、続いてメタンスルホニルクロリド (1.0 eq v) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残留物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0～5%のMeOH/DCMで溶出) によって精製して、8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-メチルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (23 mg、51%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.6 Hz, 6H), 1.15-1.46 (m, 28H), 1.45-1.70 (m, 17H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.91 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.03 (q, J=7.7 Hz, 8H), 2.28 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.43-2.78 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 3.25 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.9 Hz, 4H), 4.48 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.26-5.40 (m, 4H)。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.09 分、m/z 計算値 [M+H]⁺ : 843.6、実測値 844.9。

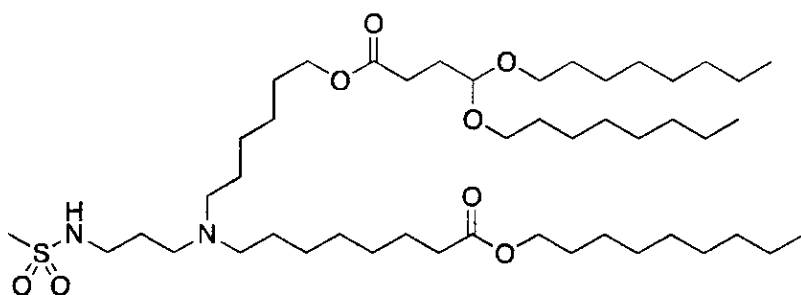
30

40

【1025】

50

【化 5 4 6】



10

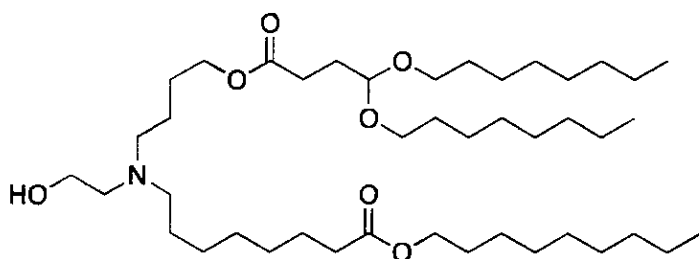
実施例 7-110：8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(メチルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

DCM (2.0 mL) 中の 8-((3-アミノプロピル)(6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)アミノ)オクタン酸ノニル (1.0 eq v) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.0 eq v)、続いてメタンスルホニルクロリド (1.0 eq v) を添加した。反応混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残留物をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~5% の MeOH / DCM で溶出) によって精製して、8-((6-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-メチルスルホンアミド)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルを無色の油として得た (24 mg, 45%)。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]：847.7、実測値 848.9。

20

【1026】

【化 5 4 7】

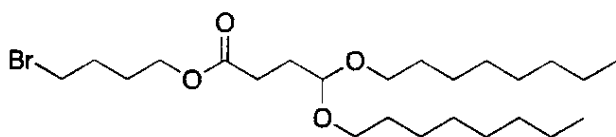


30

実施例 7-111：8-((4-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 4 8】

40



ステップ 1：4-ブロモブチル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 4-ブロモブタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス(オクチル

50

ルオキシ) ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 130 mg、46%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 6H), 1.23–1.36 (m, 20H), 1.48–1.59 (m, 4H), 1.72–1.84 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 4H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34–3.46 (m, 4H), 3.50–3.61 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

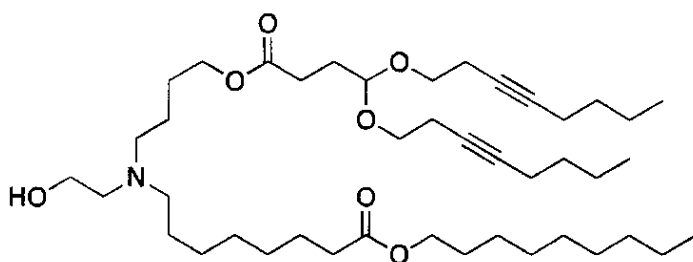
【1027】

ステップ2: 8-((4-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-111)

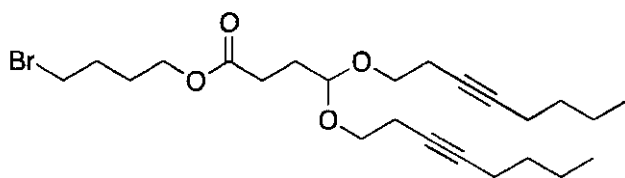
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 28 mg、43%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.09 分、m/z 計算値 [M+H]: 728.6、実測値 729.2。

【1028】

【化549】



実施例7-112: 8-((4-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化550】



ステップ1: 4-ブロモブチル4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 290 mg、41%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.32–1.50 (m, 8H), 1.79 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.87–2.00 (m, 4H), 2.08–2.19 (m, 4H), 2.33–2.46 (m, 6H), 3.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.48–3.59 (m, 2H), 3.61–3.71 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.60 (t, J=5.7 Hz, 1H)。

【1029】

ステップ2: 8-((4-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例

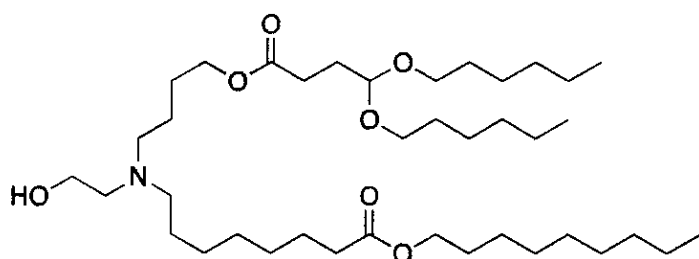
7-112)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル 4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 32 mg、61%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=7.1 Hz, 9H), 1.19-1.45 (m, 25H), 1.45-1.72 (m, 11H), 1.79 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.30-2.39 (m, 6H), 2.94-3.24 (m, 5H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95-4.07 (m, 4H), 4.57 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 9.05 (s, 1H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.87 分、m/z 計算値 [M+H]: 720.6、実測値 721.1.

10

【1030】

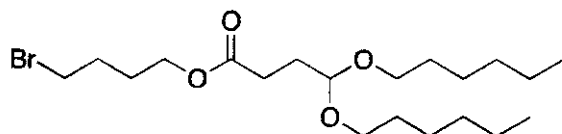
【化551】



20

実施例 7-113: 8-((4-((4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化552】



30

ステップ 1: 4-ブロモブチル 4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 25 mg、34%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.20-1.41 (m, 13H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 4H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34-3.47 (m, 4H), 3.51-3.61 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H).

40

【1031】

ステップ 2: 8-((4-((4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-113)

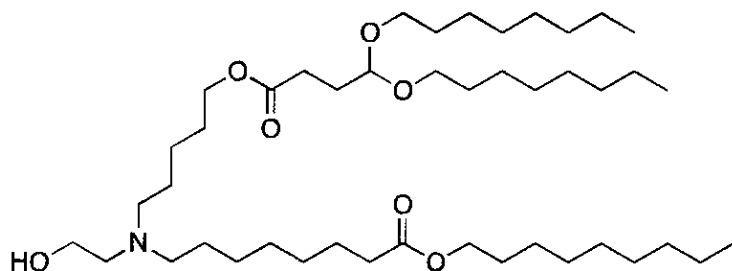
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル 4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、40%。UPLC-M

50

S（方法B）：保持時間1.90分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：672.6、実測値673.0.

【1032】

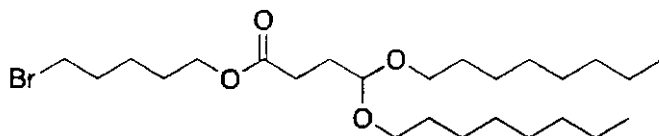
【化553】



10

実施例7-114：8-((5-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化554】



20

ステップ1：5-ブロモペンチル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを5-ブロモペンタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離127mg、44%。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.23-1.36 (m, 20H), 1.43-1.60 (m, 6H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 4H), 2.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.06 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H).

30

【1033】

ステップ2：8-((5-((4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-114)

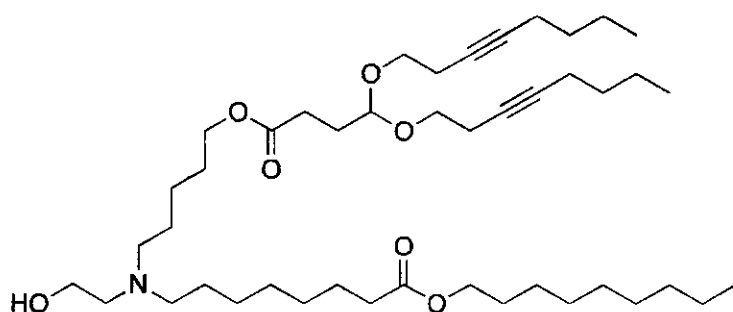
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離66mg、72%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.04分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：742.7、実測値743.3.

40

【1034】

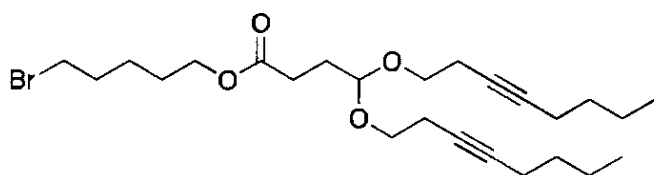
50

【化 5 5 5】



10

実施例 7-115: 8-((5-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化 5 5 6】



20

ステップ 1: 5-ブロモペンチル-4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを5-ブロモペンタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 225 mg、39%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.32-1.55 (m, 10H), 1.59-1.71 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.04-2.23 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 6H), 3.40 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 4.07 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.60 (t, J=5.7 Hz, 1H)。

30

【1035】

ステップ 2: 8-((5-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-115)

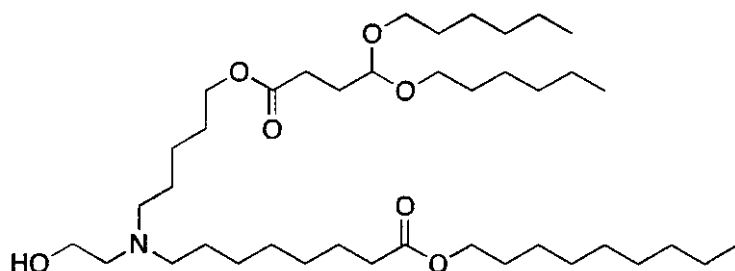
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 25 mg、41%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.87 分、m/z 計算値 [M+H]: 734.6、実測値 735.1。

40

【1036】

50

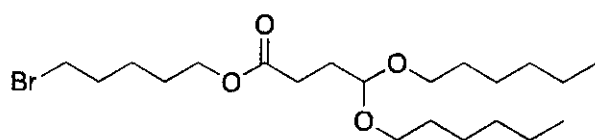
【化 5 5 7】



10

実施例 7-116: 8-((5-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 5 8】



20

ステップ 1: 5-ブロモペンチル 4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 175 mg、39%。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.18-1.41 (m, 14H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 4H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.07 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H).

30

【1037】

ステップ 2: 8-((5-((4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-116)

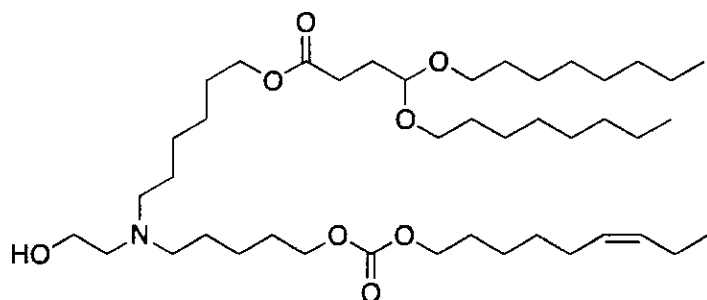
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、71%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81-0.90 (m, 9H), 1.17-1.38 (m, 31H), 1.38-1.69 (m, 14H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.29 (q, $J=7.7$ Hz, 4H), 2.95-3.20 (m, 5H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.00 (q, $J=6.7$ Hz, 4H), 4.45 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.90 分、 m/z 計算値 [M+H]⁺: 686.6、実測値 687.0.

40

【1038】

50

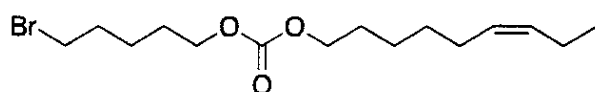
【化 5 5 9】



10

実施例 7-117: (Z)-6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((6-オクテン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化 5 6 0】



20

ステップ 1: (Z)-5-ブロモペンチルノナ-6-エン-1-イルカーボネート
一般手順 H:

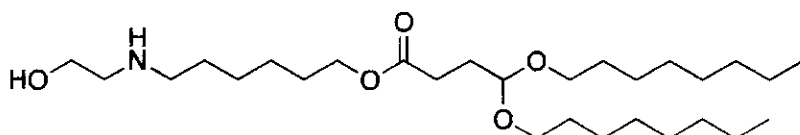
DCM (5 mL) 中の 5-ブロモ-1-ペンタノール (100 mg、1 Eq、0.6 mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (10 mg、0.01 mL、0.2 Eq、0.12 mmol)、DMAP (15 mg、0.2 Eq、0.12 mmol)、及びクロロ炭酸 4-ニトロフェニル (242 mg、2 Eq、1.2 mmol) を添加した。次いで、冷却浴を取り外し、生じた混合物を 23°C で 2 時間攪拌した。この時間の後、混合物に (Z)-ノナ-6-エン-1-オール (256 mg、3 Eq、1.8 mmol) 及び DIPEA (233 mg、0.31 mL、3 Eq、1.8 mmol) を添加した。生じた混合物を 23°C で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、1 M の炭酸ナトリウム (3 × 15 mL) で洗浄し、水 (20 mL) で洗浄した。生じたジクロロメタン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~5% の勾配の酢酸エチル) によって精製して、(Z)-5-ブロモペンチルノナ-6-エン-1-イルカーボネートを無色の油として得た (85 mg、42%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.37 (p, J = 3.8 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 4H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 5.24-5.42 (m, 2H).

30

40

【1039】

【化 5 6 1】



50

ステップ2：6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Eに従って調製。単離460mg、85%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82-0.91 (m, 6H), 1.19-1.43 (m, 26H), 1.47-1.68 (m, 8H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H).

10

【1040】

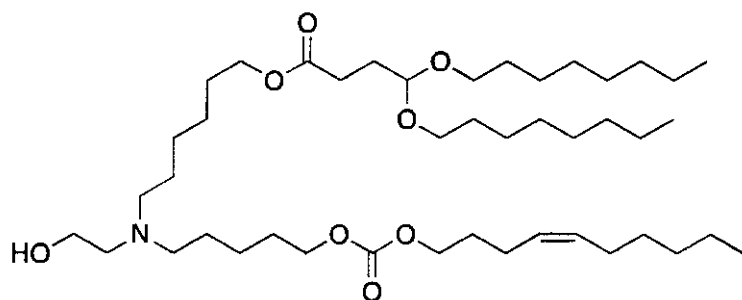
ステップ3：(Z)-6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((ノナ-6-エン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例7-117)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-5-ブロモペンチルノナ-6-エン-1-イルカーボネートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離15mg、50%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.06分、m/z計算値[M+H]：742.6、実測値742.9。

20

【1041】

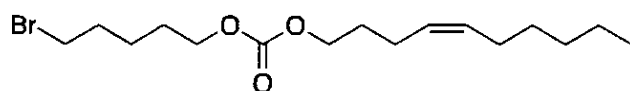
【化562】



30

実施例7-118：(Z)-6-((5-((デカ-4-エン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化563】



40

ステップ1：(Z)-5-ブロモペンチルデカ-4-エン-1-イルカーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールを(Z)-デカ-4-エン-1-オールに置換して、一般手順Hに従って調製。単離90mg、43%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 11H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 2H), 1.95-2.23 (m, 4H), 4.08-4.17

50

(m, 1H), 4.28 (t, J=6.6 Hz, 1H), 5.28-5.50 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.2 Hz, 1H).

【1042】

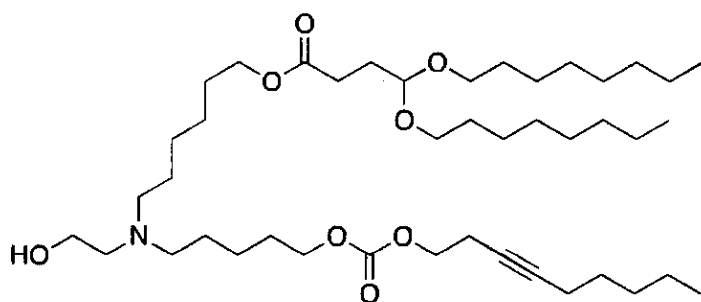
ステップ2: (Z)-6-((5-((デカ-4-エン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例7-118)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-5-ブロモペンチルデカ-4-エン-1-イルカーボネートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離21mg、65%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.22分、m/z計算値[M+H]:755.6、実測値756.8.

10

【1043】

【化564】

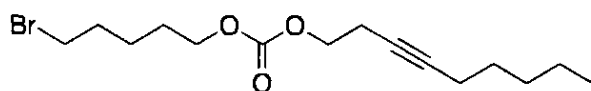


20

実施例7-119: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((ノナ-3-イン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化565】

30



ステップ1: 5-ブロモペンチルノナ-3-イン-1-イルカーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールをノナ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順Hに従って調製。単離92mg、45%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.41-1.59 (m, 4H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.76-1.95 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 4H).

40

【1044】

ステップ2: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((ノナ-3-イン-1-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例7-119)

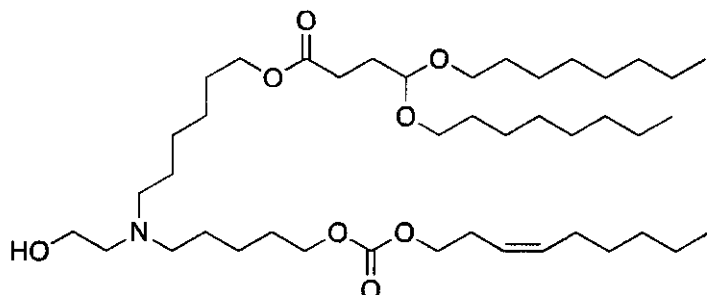
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチルノナ-3-イン-1-イルカーボネートに、及び8-

50

((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4 , 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 26 mg、58%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.02 分、 m/z 計算値 [M+H] : 740.5、実測値 740.8。

【1045】

【化566】

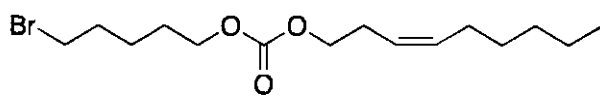


10

実施例 7-120 : (Z) - 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (5 - (((ノナ - 3 - エン - 1 - イルオキシ) カルボニル) オキシ) ペンチル) アミノ) ヘキシル 4 , 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノエート

20

【化567】



ステップ 1 : (Z) - 5 - ブロモペンチルノナ - 3 - エン - 1 - イルカーボネート

(Z) - ノナ - 6 - エン - 1 - オールを (Z) - ノナ - 3 - エン - 1 - オールに置換して、一般手順 H に従って調製。単離 88 mg、44%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.29 (td, $J=7.0, 18.1, 19.2$ Hz, 8H), 1.69 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.76-1.94 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.42 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 4H), 5.28-5.40 (m, 1H), 5.44-5.59 (m, 1H)。

30

【1046】

ステップ 2 : (Z) - 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) (5 - (((ノナ - 3 - エン - 1 - イルオキシ) カルボニル) オキシ) ペンチル) アミノ) ヘキシル 4 , 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノエート (実施例 7-120)

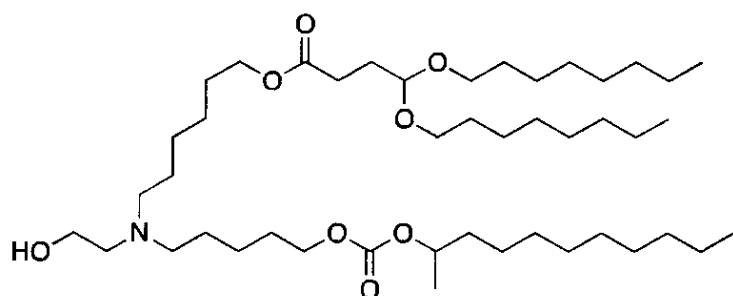
40

6 - ブロモヘキシル 4 , 4 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ブタノエートを (Z) - 5 - ブロモペンチルノナ - 3 - エン - 1 - イルカーボネートに、及び 8 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4 , 4 - ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、44%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 [M+H] : 742.6、実測値 742.8。

【1047】

50

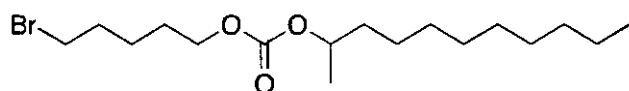
【化 5 6 8】



10

実施例 7-121: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((ウンデカン-2-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化 5 6 9】



20

ステップ 1: 5-ブロモペンチルウンデカン-2-イルカーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールをウンデカン-2-オールに置換して、一般手順 H に従って調製。単離 100 mg、50%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 14H), 1.45-1.58 (m, 4H), 1.58-1.74 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 2H), 3.40 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.67-4.80 (m, 1H), 4.81-4.93 (m, 1H), 7.37 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1H)。

30

【1048】

ステップ 2: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((ウンデカン-2-イルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート (実施例 7-121)

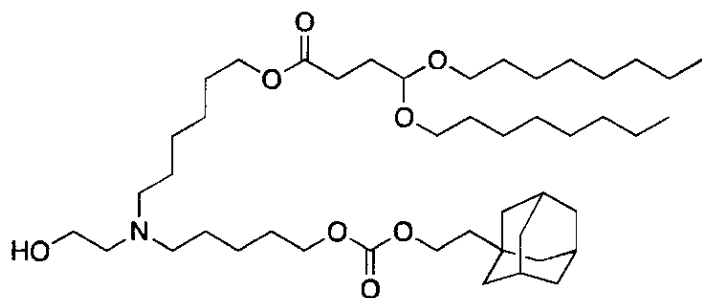
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチルウンデカン-2-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 22 mg、63%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]: 772.6、実測値 773.0。

40

【1049】

50

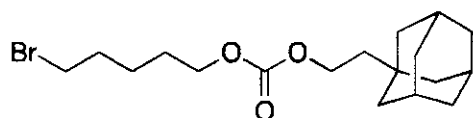
【化 5 7 0】



10

実施例 7-122: 6-((5-((2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化 5 7 1】



20

ステップ 1: 2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル(5-ブロモペンチル)カーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールを 2-(アダマンタン-1-イル)エタン-1-オールに置換して、一般手順 H に従って調製。単離 90 mg、43%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.43-1.58 (m, 11H), 1.59-1.75 (m, 6H), 1.77-1.92 (m, 1H), 1.96 (d, J=10.7 Hz, 3H), 3.34-3.61 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 2H), 4.35 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1H)

30

【1050】

ステップ 2: 6-((5-((2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート (実施例 7-122)

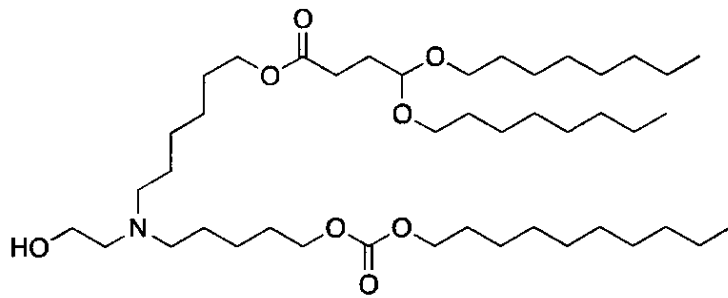
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル(5-ブロモペンチル)カーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、63%。UP LC-MS (方法 B): 保持時間 2.16 分、m/z 計算値 [M+H]: 779.6、実測値 780.3.

40

【1051】

50

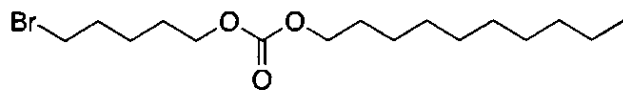
【化 5 7 2】



10

実施例 7-123：6-((5-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化 5 7 3】



20

ステップ 1：5-ブロモペンチルデシルカーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールをデカン-1-オールに置換して、一般手順 H に従って調製。単離 100 mg、45%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22-1.39 (m, 15H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.6 Hz, 4H)。

【1052】

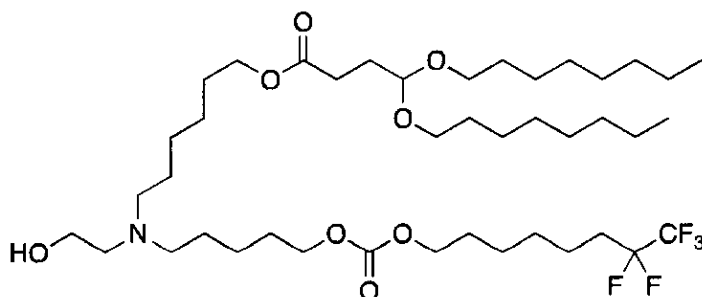
ステップ 2：6-((5-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート (実施例 7-123)

30

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチルデシルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、44%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.17 分、m/z 計算値 [M+H]：758.6、実測値 758.8。

【1053】

【化 5 7 4】

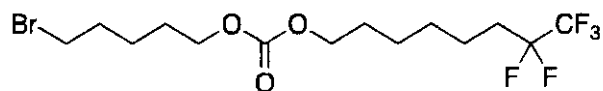


40

実施例 7-124：6-((2-ヒドロキシエチル)(5-(((7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

50

ーペンタフルオロオクチル) オキシ) カルボニル) オキシ) ペンチル) アミノ) ヘキシル
4, 4-ビス(オクチルオキシ) ブタノエート
【化575】



ステップ1: 5-ブロモペンチル(7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)カーボネート

10

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールを7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクタン-1-オールに置換して、一般手順Hに従って調製。単離110mg、44%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.36-1.45(m, 4H), 1.46-1.54(m, 1H), 1.54-1.64(m, 3H), 1.63-1.75(m, 4H), 1.79-2.09(m, 4H), 3.40(t, J=6.7 Hz, 1H), 3.53(t, J=6.6 Hz, 1H), 4.13(td, J=3.5, 6.6 Hz, 4H)。

【1054】

ステップ2: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-((7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例7-124)

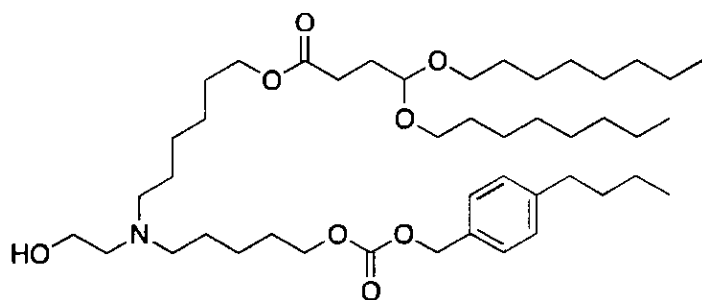
20

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル(7, 7, 8, 8, 8-ペンタフルオロオクチル)カーボネートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離17mg、52%。UPLC-MS(方法C): 保持時間5.18分、m/z計算値[M+H]: 820.6、実測値820.7。

【1055】

【化576】

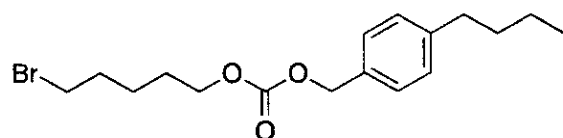
30



実施例7-125: 6-((5-((4-ブチルベンジル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

40

【化577】



ステップ1: 5-ブロモペンチル(4-ブチルベンジル)カーボネート

50

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールを4-ブチルベンジルアルコールに置換して、一般手順Hに従って調製。単離100mg、50%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.45-1.64 (m, 4H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.5 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 2H)。

【1056】

ステップ2：6-((5-(((4-ブチルベンジル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例7-125)

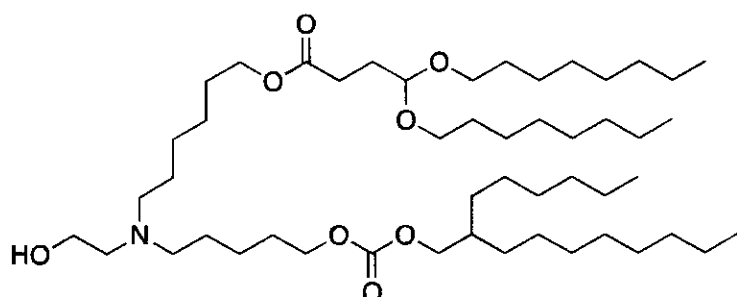
10

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル(4-ブチルベンジル)カーボネートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離22mg、52%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.04分、m/z計算値[M+H]：764.6、実測値764.8。

【1057】

【化578】

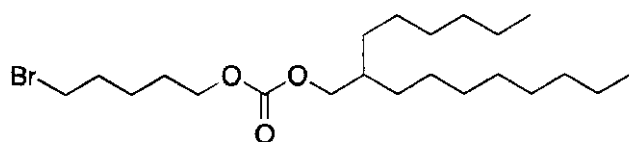
20



30

実施例7-126：6-((5-(((2-ヘキシルデシル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

【化579】



40

ステップ1：5-ブロモペンチル(2-ヘキシルデシル)カーボネート

(Z)-ノナ-6-エン-1-オールを2-ヘキシルデカン-1-オールに置換して、一般手順Hに従って調製。Isolated 80 mg, 42%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.86 (m, 6H), 1.24-1.39 (m, 24H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.7 Hz, 6H), 4.01 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.12 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

【1058】

ステップ2：6-((5-(((2-ヘキシルデシル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

50

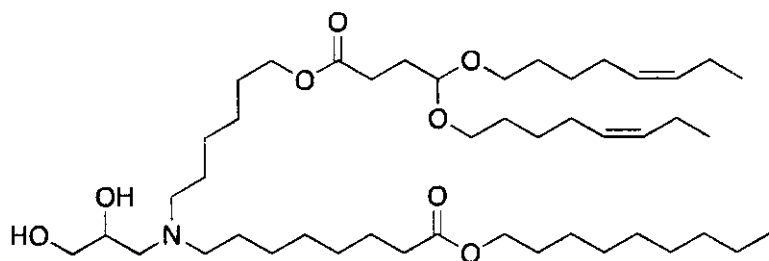
ペンチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス (オクチルオキシ) ブタノエート (実施例 7-126)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 5-ブロモペンチル (2-ヘキシルデシル) カーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス (オクチルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、50%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.40 分、 m/z 計算値 [M+H]⁺ : 842.6、実測値 842.7。

【1059】

【化580】

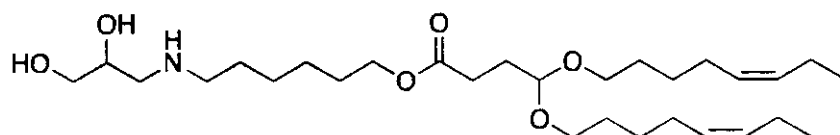
10



20

実施例 7-127 : 8-((6-((4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ) オクタン酸ノニル

【化581】



30

ステップ 1 : 6-((2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに、及びエタノールアミンを 3-アミノプロパン-1, 2-ジオールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 55 mg、67%。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.6 Hz, 6H), 1.32-1.46 (m, 6H), 1.49-1.69 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.85-2.11 (m, 12H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.86-3.17 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.51-3.69 (m, 4H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.97-4.19 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.21-5.45 (m, 4H)。

40

【1060】

ステップ 2 : 8-((6-((4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ) オクタン酸ノニル (実施例 7-127)

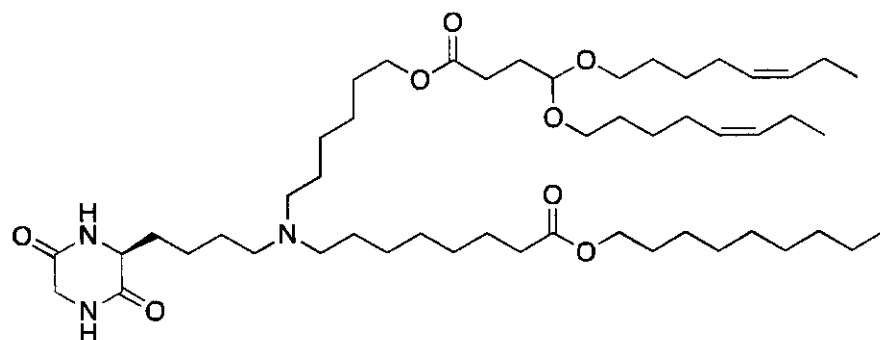
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸ノニルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6-((2, 3-ジヒドロキシプロピル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 21 mg、27%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時

50

間 2. 13 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 782. 6、実測値 782. 5.

【1061】

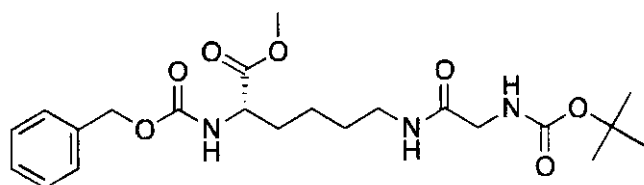
【化582】



10

実施例 7-128: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-((S)-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)ブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化583】



20

ステップ 1: N2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N6-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)-L-リジン酸メチル

DCM:DMF (20 mL) 中の ((ベンジルオキシ)カルボニル)-L-リジン酸塩酸メチル (2 g、5.45 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (4.22 mL、24.18 mmol)、HATU (4.60 g、12.10 mmol)、及び (tert-ブトキシカルボニル)グリシン (1.27 g、7.25 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (60 mL) で希釈し、冷水 (2×60 mL) 及びブライン溶液 (2×60 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10%の MeOH-DCM で溶出して、N2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-N6-((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)-L-リジン酸メチルを褐色の液体として得た (1.6 g、58%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.31-1.33 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.46-1.49 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 3.15-3.16 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.58-4.59 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 5H).

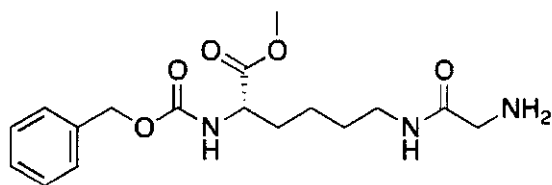
30

40

【1062】

50

【化 5 8 4】



ステップ 2：N 2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－N 6－グリシル－L－リジン酸メチル

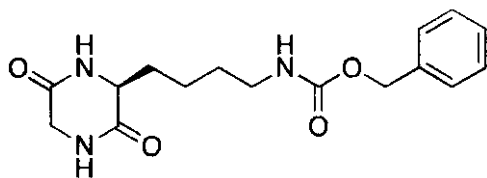
10

DCM（8 mL）中の N 2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－N 6－（（tert-ブトキシカルボニル）グリシル）－L－リジネート（2.13 g、7.58 mmol）の攪拌溶液に、TFA（5.8 mL、75.80 mmol）を 0℃で添加し、反応混合物を 25℃で 6 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で蒸発させ、トルエン（2×5 mL）で共沸させて、N 2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－N 6－グリシル－L－リジン酸メチル（1.9 g 粗製物）を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【1 0 6 3】

【化 5 8 5】

20



ステップ 3：ベンジル（S）－（4－（3，6－ジオキソピペラジン－2－イル）ブチル）カルバメート

30

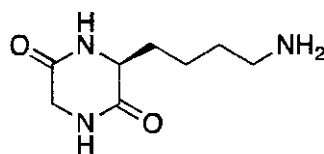
2-ブタノール（48 mL）中 0.1 M の AcOH 中の N 2－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－N 6－グリシル－L－リジン酸メチル（6 g、13.4 mmol）の攪拌溶液に、2-ブタノール（72 mL）中 0.1 M の N-メチルモルホリンを添加し、反応混合物を 120℃で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を冷却した。固体を濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗物質を DCM（2×30 mL）でトリチュレーションした。再び固体を濾過した。合わせた固体を減圧下で乾燥させて、（S）－（4－（3，6－ジオキソピペラジン－2－イル）ブチル）カルバミン酸ベンジルを無色の固体として得た（800 mg、13%）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 1.28－1.40（m，4H），1.63－1.69（m，2H），2.95－3.00（m，2H），3.63－3.69（m，3H），4.99－5.04（m，2H），7.23－7.38（m，5H），7.97（s，1H），8.15（s，1H）

40

【1 0 6 4】

50

【化 5 8 6】



ステップ 4：(S)-3-(4-アミノブチル)ピペラジン-2,5-ジオン

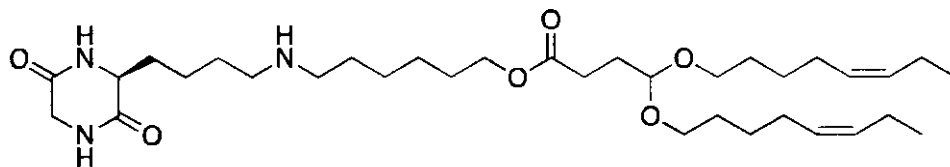
メタノール (15 mL) 及び AcOH (15 mL) 中の (S)-3-(4-((3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)ブチル)カルバミン酸ベンジル (1.3 g、3.57 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間脱気し、次いで 10% の Pd-C (50% 湿潤) (600 mg) を添加した。反応混合物を 25℃ で 16 時間、水素雰囲気下で攪拌した。完了したら、反応混合物を濾過し、乾燥メタノール (2 × 40 mL) で洗浄し、次いで蒸発させ、重炭酸塩カートリッジに通して、(S)-3-(4-アミノブチル)ピペラジン-2,5-ジオンをオフホワイトの固体として得た (300 mg、45%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.45–1.49 (m, 2H), 1.63–1.69 (m, 2H), 1.81–1.84 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 2.91 (t, J = 7.72 Hz, 2H), 3.9–3.93 (m, 2H), 3.98 (t, J = 5.16 Hz, 1H)。

10

20

【1065】

【化 5 8 7】



30

ステップ 5：6-((4-((S)-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)ブチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及びエタノールアミンを (S)-3-(4-アミノブチル)ピペラジン-2,5-ジオンに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 20 mg、14%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 8H), 1.50–1.60 (m, 4H), 1.69 (dd, J = 7.6, 15.0 Hz, 7H), 1.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98–2.11 (m, 8H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.94–3.02 (m, 5H), 3.38–3.48 (m, 2H), 3.54–3.65 (m, 2H), 3.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.04–4.14 (m, 4H), 5.25–5.43 (m, 4H)。

40

【1066】

ステップ 6：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-((S)-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)ブチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-128)

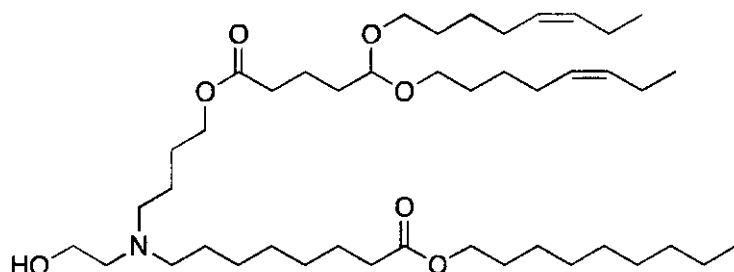
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸ノニルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)ア

50

ミノ) オクタン酸ノニルを 6 - ((4 - ((S) - 3 , 6 - ジオキソピペラジン - 2 - イル) ブチル) アミノ) ヘキシル 4 , 4 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 16 mg、22%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.08 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 876.7、実測値 877.1。

【1067】

【化588】

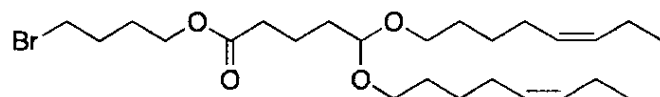


10

実施例 7-129 : 8 - ((4 - ((5 , 5 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ペンタノイル) オキシ) ブチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル

20

【化589】



ステップ 1 : 4 - ブロモブチル 5 , 5 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ペンタノエート

30

6 - ブロモヘキサン - 1 - オールを 4 - ブロモブタン - 1 - オールに、及び 4 , 4 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ブタン酸を 5 , 5 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ペンタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 60 mg、42%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.33-1.48 (m, 4H), 1.49-1.84 (m, 10H), 1.86-2.14 (m, 10H), 2.32 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.09 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.45 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H)。

【1068】

40

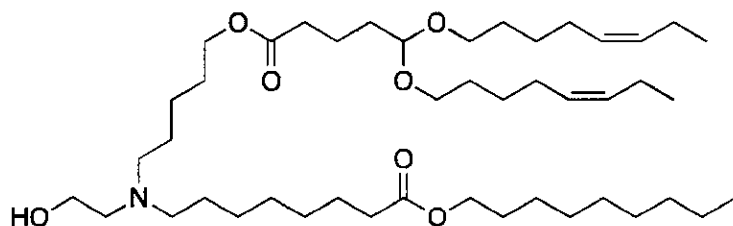
ステップ 2 : 8 - ((4 - ((5 , 5 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ペンタノイル) オキシ) ブチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニル (実施例 7-129)

6 - ブロモヘキシル 4 , 4 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ブタノエートを 4 - ブロモブチル 5 , 5 - ビス (((Z) - オクタ - 5 - エン - 1 - イル) オキシ) ペンタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 19 mg、33%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.05 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 738.6、実測値 739.0。

【1069】

50

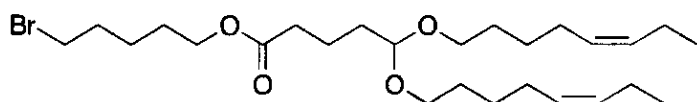
【化 5 9 0】



10

実施例 7-130: 8-((5-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 9 1】



20

ステップ 1: 5-ブロモペンチル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 80 mg、55%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.41 (q, J=7.5 Hz, 4H), 1.52-1.72 (m, 12H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 8H), 2.32 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J=7.0 Hz, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J=4.7 Hz, 1H), 5.24-5.40 (m, 4H).

30

【1070】

ステップ 2: 8-((5-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-130)

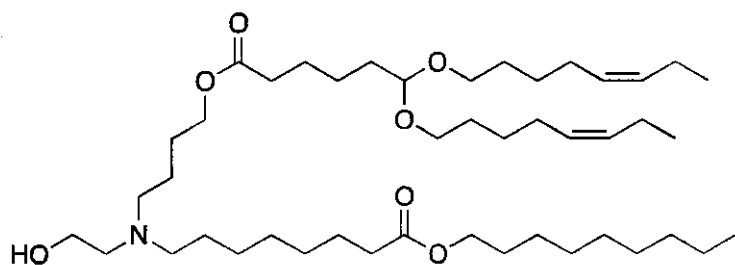
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 26 mg、40%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.08 分、m/z 計算値 [M+H]: 752.6、実測値 752.9.

40

【1071】

50

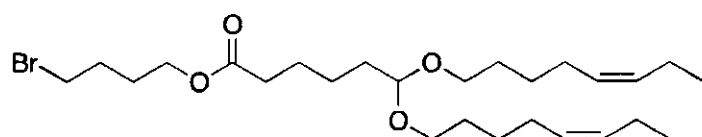
【化 5 9 2】



10

実施例 7-131：8-((4-((6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 9 3】



20

ステップ 1：4-ブロモブチル 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 4-ブロモブタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 90 mg、44%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.31-1.48 (m, 6H), 1.54-1.71 (m, 6H), 1.72-1.97 (m, 6H), 1.96-2.13 (m, 6H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.55 (q, J=7.4 Hz, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.20-5.50 (m, 4H).

30

【1072】

ステップ 2：8-((4-((6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例 7-131)

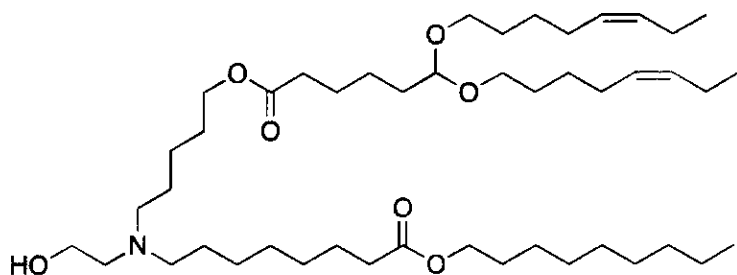
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 4-ブロモブチル 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、53%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.06 分、m/z 計算値 [M+H]：752.6、実測値 752.9。

40

【1073】

50

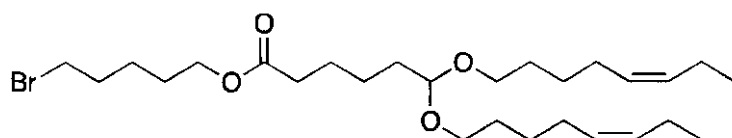
【化 5 9 4】



10

実施例 7-132：8-((5-((6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 5 9 5】



20

ステップ 1：5-ブロモペンチル 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 60 mg、42%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.19-1.30 (m, 3H), 1.41 (q, J=7.7 Hz, 6H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 7H), 1.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.94-2.11 (m, 8H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.44 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.44 (m, 4H)。

30

【1074】

ステップ 2：8-((5-((6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノイル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例 7-132)

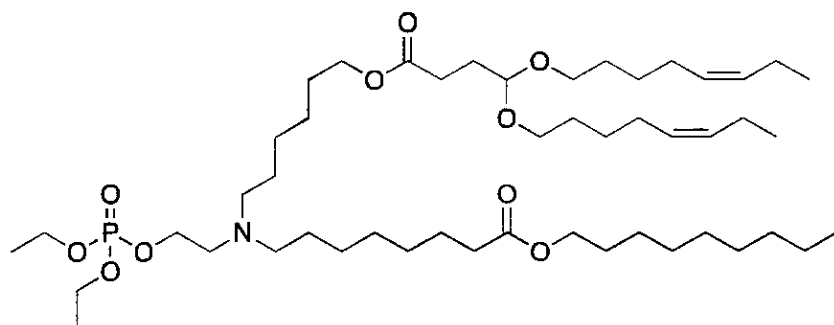
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 35 mg、68%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83-0.98 (m, 9H), 1.23-1.46 (m, 30H), 1.50-1.71 (m, 15H), 1.96-2.09 (m, 8H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.84-3.12 (m, 6H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 4H), 4.44 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H)。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.23 分、m/z 計算値 [M+H]：766.7、実測値 766.9。

40

【1075】

50

【化 5 9 6】



10

実施例 7-133: 8-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butyl)oxy)hexyl 2-((ジエトキシホスホリル)オキシ)エチル)アミノ)オクタン酸ノニル

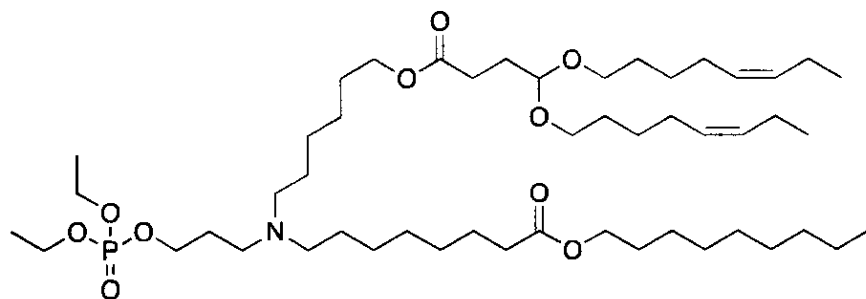
乾燥 DCM (2 mL) 中の 8-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butyl)oxy)hexyl 2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル (35 mg、0.046 mmol、1.0 eqv) の攪拌溶液に、TEA (12 mg、0.12 mmol、2.5 eqv) 及び DMAP (2 mg、0.014 mmol、0.3 eqv) を 0℃ の不活性雰囲気下で添加した。次いで、クロロリン酸ジエチル (10 mg、0.060 mmol、1.3 eqv) を 0℃ で反応混合物に滴加し、25℃ で 5 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 15 mL) で抽出した。次いで、有機部分を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 3~5% の MeOH で溶出して、8-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butyl)oxy)hexyl 2-((ジエトキシホスホリル)オキシ)エチル)アミノ)オクタン酸ノニルを淡黄色のガムとして得た (19 mg、47%)。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.12 分、m/z 計算値 [M+H]: 888.7、実測値 889.0。

20

【1076】

30

【化 5 9 7】



40

実施例 7-134: 8-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butyl)oxy)hexyl 3-((ジエトキシホスホリル)オキシ)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

乾燥 DCM (4 mL) 中の 8-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butyl)oxy)hexyl 3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル (100 mg、0.13 mmol、1.0 eqv) の攪拌溶液に、TEA (33 mg、0.33 mmol、2.5 eqv) 及び DMAP (5 mg、0.039 mmol、0.3 eqv) を 0℃ の不活性雰囲気下で添加した。次いで、クロロリン

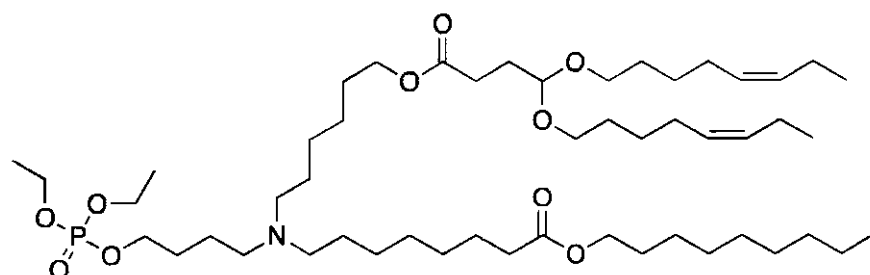
50

酸ジエチル（29 mg、0.17 mmol、1.3 eqv）を0℃で反応混合物に滴加し、25℃で5時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、DCM（3×15 mL）で抽出した。次いで、有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、DCM中3～5%のMeOHで溶出して、8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-（（ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタン酸ノニルを薄茶色のガムとして得た（63 mg、54%）。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.10分、m/z 計算値[M+H]：902.7、実測値903.0。

【1077】

10

【化598】



20

実施例7-135：8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（4-（（ジエトキシホスホリル）オキシ）ブチル）アミノ）オクタン酸ノニル

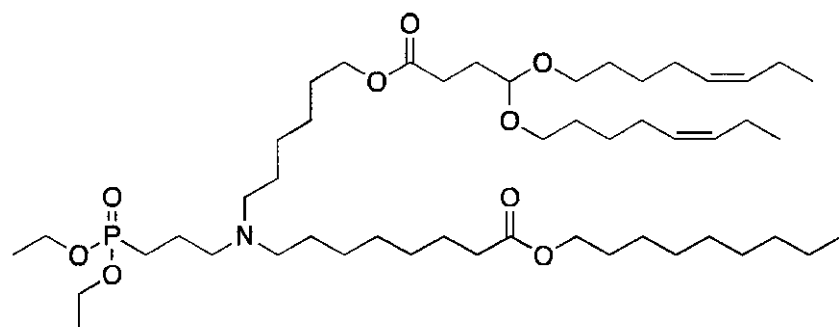
乾燥DCM（4 mL）中の8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（4-ヒドロキシブチル）アミノ）オクタン酸ノニル（100 mg、0.13 mmol、1.0 eqv）の撹拌溶液に、TEA（33 mg、0.33 mmol、2.5 eqv）及びDMAP（5 mg、0.039 mmol、0.3 eqv）を0℃の不活性雰囲気下で添加した。次いで、クロロリン酸ジエチル（29 mg、0.17 mmol、1.3 eqv）を0℃で反応混合物に滴加し、25℃で5時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、DCM（3×15 mL）で抽出した。次いで、有機部分を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、DCM中3～5%のMeOHで溶出して、8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（4-（（ジエトキシホスホリル）オキシ）ブチル）アミノ）オクタン酸ノニルを薄茶黄色のガムとして得た（56 mg、47%）。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.11分、m/z 計算値[M+H]：916.7、実測値916.9。

30

【1078】

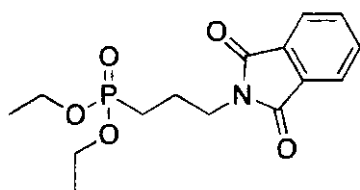
【化599】

40



50

実施例 7-136: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(ジエトキシホスホリル)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル
【化600】



10

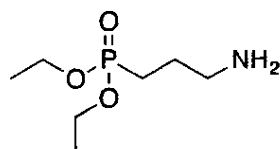
ステップ 1: (3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)リン酸ジエチル

トリエチルホスファイト (6.4 mL、37.29 mmol) 中の 2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (2 g、7.46 mmol) の攪拌溶液を、140℃で48時間、開放雰囲気中で加熱した。完了したら、反応混合物を25℃まで冷却し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、酢酸エチルで溶出して、(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)リン酸ジエチルを粘性の油として得た (2.2 g、91%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.29 (q, J=6.9 Hz, 8H), 1.66-1.83 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 2H), 3.73 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 2H)。

20

【1079】

【化601】



30

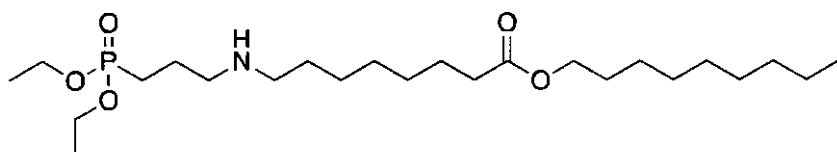
ステップ 2: (3-アミノプロピル)リン酸ジエチル

トルエン (5 mL) 中の (3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)リン酸ジエチル (200 mg、0.61 mmol) の攪拌溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.4 mL、6.94 mmol) を添加した。生じた混合物を25℃で16時間攪拌し、次いで80℃の不活性雰囲気下で4時間加熱した。完了したら、反応混合物を25℃まで冷却し、セライト床に通して濾過し、トルエン (15 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、無色の液体の (3-アミノプロピル)リン酸ジエチルを得た (81 mg、82%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.30 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.75 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.98-4.17 (m, 4H)。

40

【1080】

【化602】



50

ステップ 3: 8-((3-ジエトキシホスホリル)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルエタノールアミンを(3-アミノプロピル)リン酸ジエチルに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 210 mg、79%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.22-1.38 (m, 26H), 1.49-1.66 (m, 9H), 4.00-4.17 (m, 6H), 1.65-1.85 (m, 3H), 1.65-1.95 (m, 6H), 2.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.77 (q, J=5.8, 6.5 Hz, 1H)。

【1081】

ステップ 4: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-(ジエトキシホスホリル)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例 7-136)

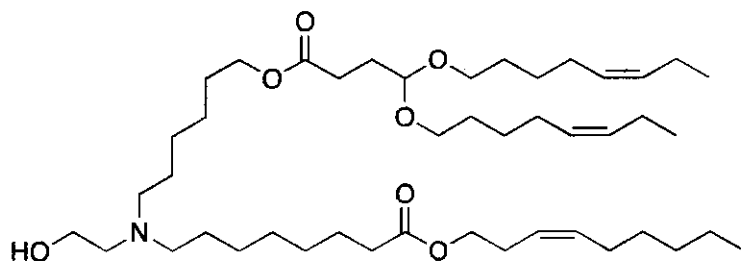
10

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((3-(ジエトキシホスホリル)プロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 39 mg、52%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.74-1.07 (m, 9H), 1.18-1.45 (m, 42H), 1.57-1.71 (m, 8H), 1.74-1.96 (m, 6H), 1.97-2.12 (m, 6H), 2.23-2.45 (m, 4H), 2.92-3.09 (m, 3H), 3.12-3.27 (m, 1H), 3.27-3.64 (m, 4H), 3.94-4.26 (m, 8H), 4.48 (s, 1H), 5.23-5.45 (m, 4H)。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.09 分、m/z 計算値 [M+H]: 886.7、実測値 887.2。

20

【1082】

【化 603】



30

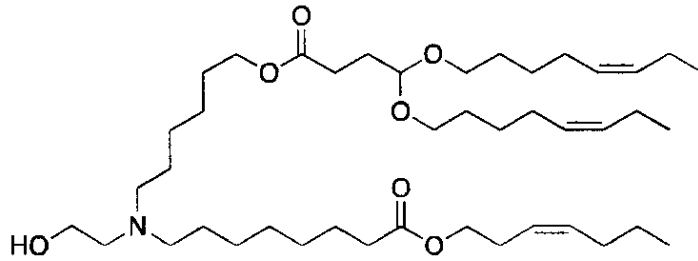
実施例 7-137: (Z)-ノナ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (Z)-ノナ-3-エン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 21 mg、45%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.02 分、m/z 計算値 [M+H]: 750.6、実測値 750.9。

40

【1083】

【化 6 0 4】



10

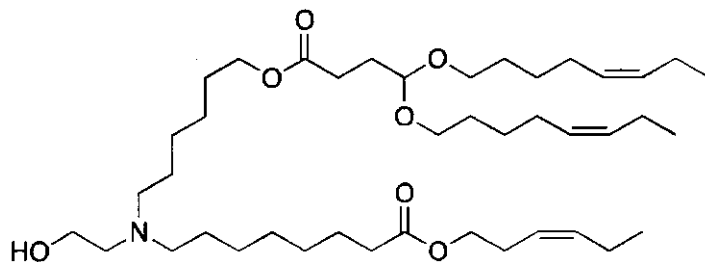
実施例 7-138：(Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-ヘプタ-3-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、22%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.95 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：722.6、実測値 722.9。

20

【1084】

【化 6 0 5】



30

実施例 7-139：(Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

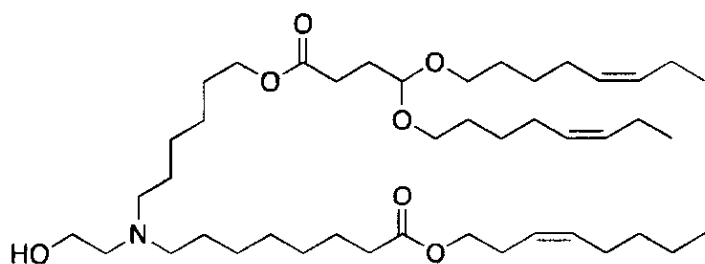
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、14%。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.02 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：708.6、実測値 708.8。

40

【1085】

50

【化 6 0 6】



10

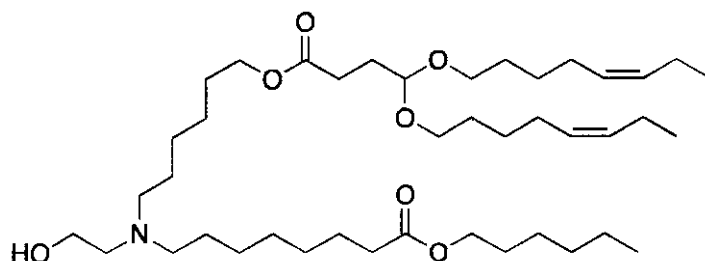
実施例 7-140: (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (Z)-オクタ-3-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 72 mg、44%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.97 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 736.6、実測値 736.9.

20

【1086】

【化 6 0 7】



30

実施例 7-141: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ヘキシル

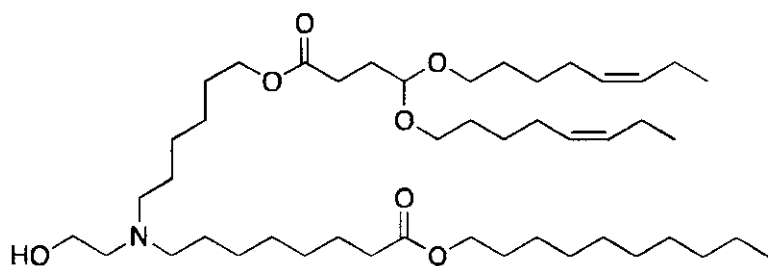
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸ヘキシルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 51 mg、37%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.86-0.90 (m, 3H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.22-1.46 (m, 21H), 1.50-1.69 (m, 12H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 8H), 2.28 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.99-3.20 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.96-4.09 (m, 6H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.93 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 710.6、実測値 711.0.

40

50

【1087】

【化608】



10

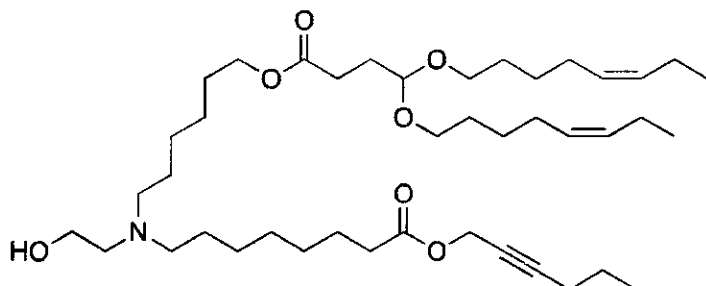
実施例 7-142：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸デシル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸デシルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、37%。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.30 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：766.7、実測値 767.0。

20

【1088】

【化609】



30

実施例 7-143：ヘキサ-2-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

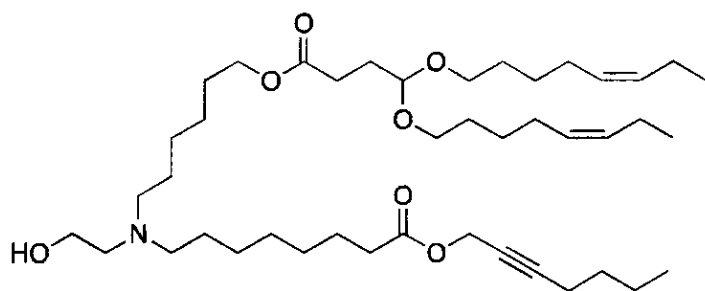
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをヘキサ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 22 mg、47%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.85 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：706.6、実測値 706.9。

40

【1089】

50

【化 6 1 0】



10

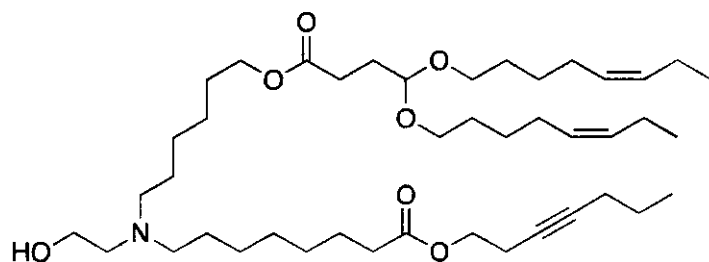
実施例 7-144：ヘプタ-2-イン-1-イル 8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをヘプタ-2-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 16 mg、27%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.94 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：720.6、実測値 720.9.

20

【1090】

【化 6 1 1】



30

実施例 7-145：ヘプタ-3-イン-1-イル 8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

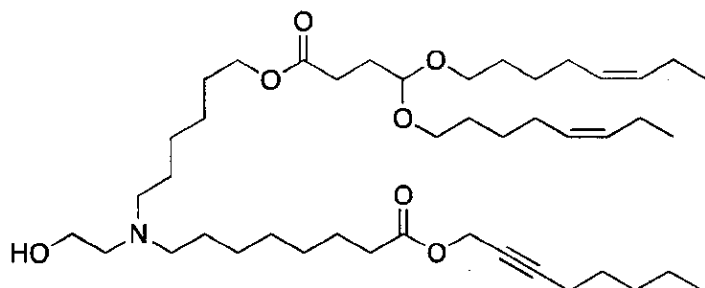
6-ブromoヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをヘプタ-3-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 19 mg、18%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.94 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：720.6、実測値 720.9.

40

【1091】

50

【化 6 1 2】



10

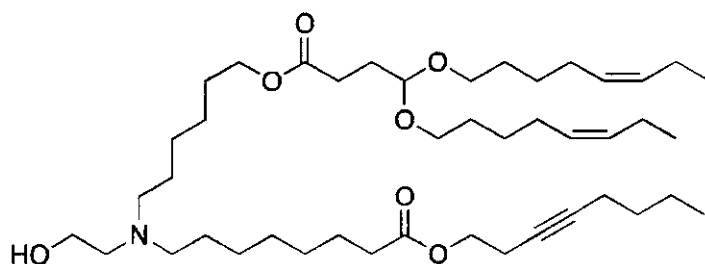
実施例 7-146：オクタ-2-イン-1-イル 8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをオクタ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、39%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.93 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：734.6、実測値 735.0.

20

【1092】

【化 6 1 3】



30

実施例 7-147：オクタ-3-イン-1-イル 8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

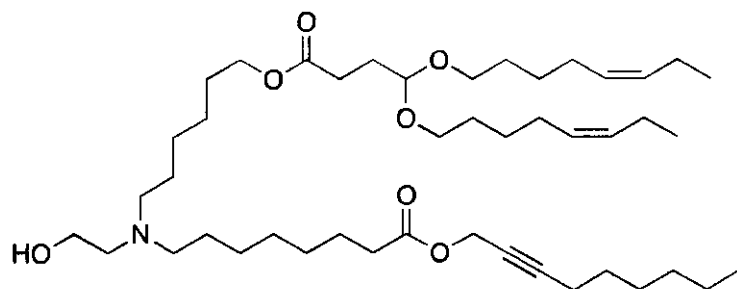
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをオクタ-3-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、37%。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 0.89（t， $J=7.1$ Hz，3H），0.94（t， $J=7.5$ Hz，6H），1.29-1.51（m，21H），1.51-1.73（m，12H），1.88-1.95（m，2H），1.97-2.09（m，8H），2.09-2.18（m，2H），2.31（t， $J=7.4$ Hz，2H），2.37（t， $J=7.6$ Hz，2H），2.42-2.52（m，2H），2.98-3.22（m，6H），3.35-3.46（m，2H），3.51-3.62（m，2H），3.97-4.16（m，6H），4.48（t， $J=5.6$ Hz，1H），5.24-5.42（m，4H）。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.93 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：734.6、実測値 734.8.

40

50

【1093】

【化614】



10

実施例 7-148：ノナ-2-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

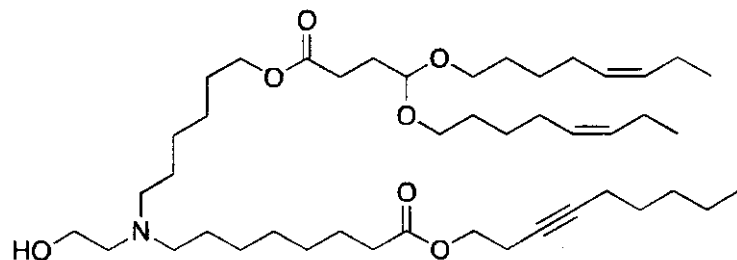
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをノナ-2-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 28 mg、31%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.19-1.46 (m, 16H), 1.45-1.71 (m, 14H), 1.77-1.96 (m, 6H), 1.96-2.09 (m, 8H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 5H), 3.00-3.21 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 4H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.98 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：748.6、実測値 748.9.

20

30

【1094】

【化615】



40

実施例 7-149：ノナ-3-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

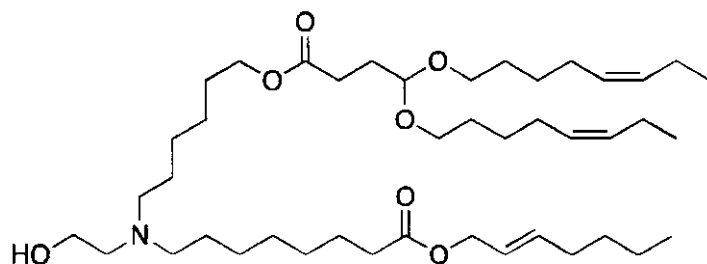
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをノナ-3-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、20%。UPLC-MS (方

50

法 B) : 保持時間 2.00 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 748.6、実測値 748.9

【1095】

【化616】



10

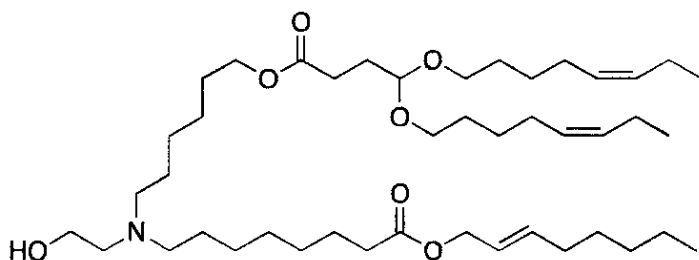
実施例 7-150: (E)-ヘプタ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (E)-ヘプタ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 16 mg、19%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.95 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 722.6、実測値 722.9.

20

【1096】

【化617】



30

実施例 7-151: (E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

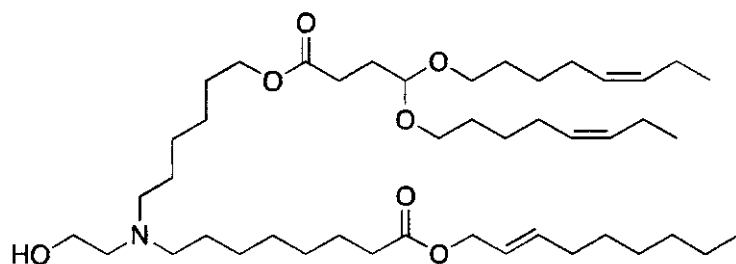
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (E)-オクタ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 37 mg、52%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.01 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 736.6、実測値 736.9.

40

【1097】

50

【化 6 1 8】



10

実施例 7-152: (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

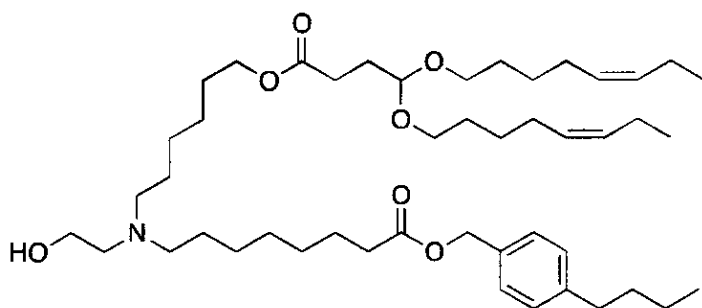
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (E)-ノナ-2-エン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 45 mg、44%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.22-1.45 (m, 19H), 1.50-1.67 (m, 16H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 10H), 2.30 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.64-3.00 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.05 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.44-4.53 (m, 3H), 5.24-5.42 (m, 4H), 5.46-5.62 (m, 1H), 5.68-5.88 (m, 1H). UPLC-MS (方法 C): 保持時間 5.19 分、m/z 計算値 [M+H]: 750.6、実測値 751.0.

20

【1098】

【化 6 1 9】

30



40

実施例 7-153: 4-ブチルベンジル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 4-ブチルベンジル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、27%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.84-0.99 (m, 9H), 1.27-1.46 (

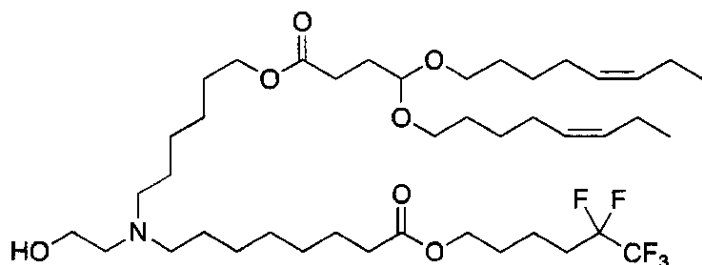
50

m, 14 H), 1.49–1.70 (m, 11 H), 1.77–1.96 (m, 6 H), 1.98–2.08 (m, 8 H), 2.29–2.41 (m, 4 H), 2.55–2.64 (m, 2 H), 3.02–3.22 (m, 6 H), 3.35–3.45 (m, 2 H), 3.51–3.62 (m, 2 H), 4.05 (t, J=6.5 Hz, 4 H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.24–5.42 (m, 4 H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=5.6 Hz, 4 H). UPLC-MS (方法B): 保持時間1.94分、m/z 計算値 [M+H]: 772.6、実測値773.0.

【1099】

【化620】

10



20

実施例7-154: 5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル8-((6-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブromoヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル8-ブromoオクタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離47mg、43%。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.27–1.45 (m, 18 H), 1.51–1.79 (m, 15 H), 1.87–1.95 (m, 2 H), 1.96–2.14 (m, 8 H), 2.30 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.80–3.04 (m, 6 H), 3.35–3.45 (m, 2 H), 3.51–3.62 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 4.04 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.09 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.24–5.42 (m, 4 H). UPLC-MS (方法B): 保持時間1.90分、m/z 計算値 [M+H]: 800.5、実測値800.9.

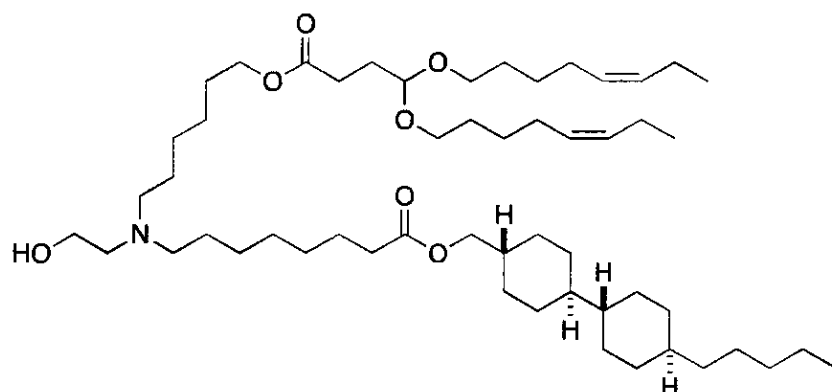
30

【1100】

40

50

【化 6 2 1】



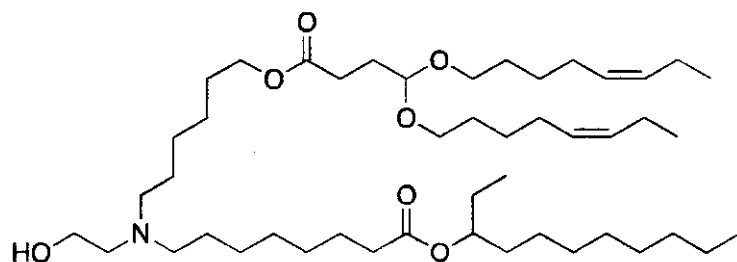
10

実施例 7-155：((1*r*, 1'*s*, 4*R*, 4'*R*)-4'-ペンチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-4-イル)メチル 8-((6-((4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを((1*r*, 1'*s*, 4*R*, 4'*R*)-4'-ペンチル-[1, 1'-ビ(シクロヘキサン)]-4-イル)メチル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 45 mg、46%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.40 分、*m/z* 計算値 [M+H]：874.7、実測値 875.1。

【1101】

【化 6 2 2】



30

実施例 7-156：ウンデカン-3-イル 8-((6-((4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

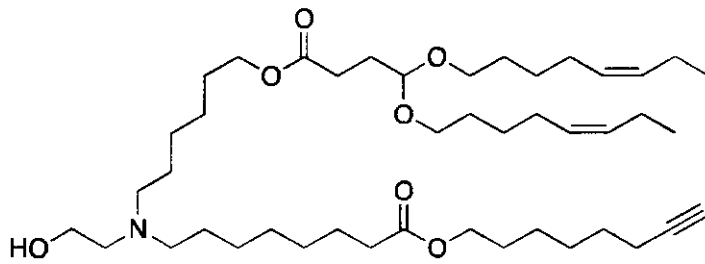
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをウンデカン-3-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((*Z*)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 26 mg、25%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.12 分、*m/z* 計算値 [M+H]：780.7、実測値 781.0。

40

【1102】

50

【化 6 2 3】



10

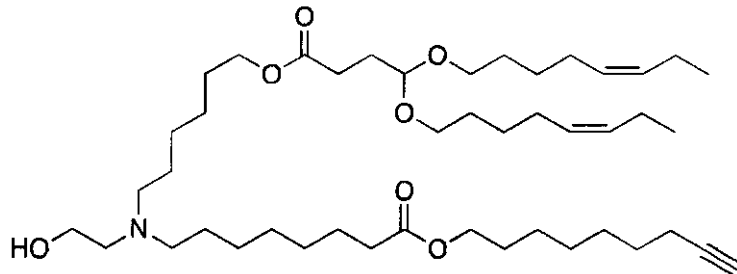
実施例 7-157：オクタ-7-イン-1-イル 8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをオクタ-7-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 68 mg、57%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.85 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：734.6、実測値 734.8.

20

【1103】

【化 6 2 4】



30

実施例 7-158：ノナ-8-イン-1-イル 8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

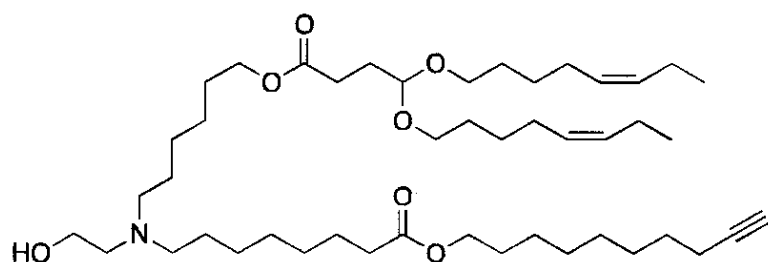
6-ブromoヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートをノナ-8-イン-1-イル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、26%。UPLC-MS（方法 C）：保持時間 5.04 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：748.6、実測値 748.9.

40

【1104】

50

【化 6 2 5】



10

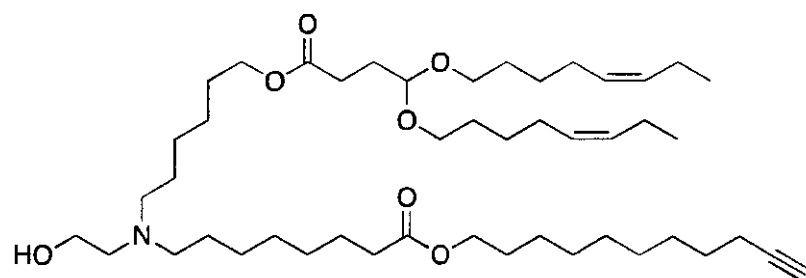
実施例 7-159：デカ-9-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをデカ-9-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 28 mg、44%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.25-1.46 (m, 20H), 1.45-1.70 (m, 17H), 1.79-1.95 (m, 6H), 1.97-2.08 (m, 8H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.05-3.21 (m, 6H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 6H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.13 分、m/z 計算値 [M+H]：762.6、実測値 763.0.

20

【1105】

【化 6 2 6】



30

実施例 7-160：ウンデカ-10-イン-1-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

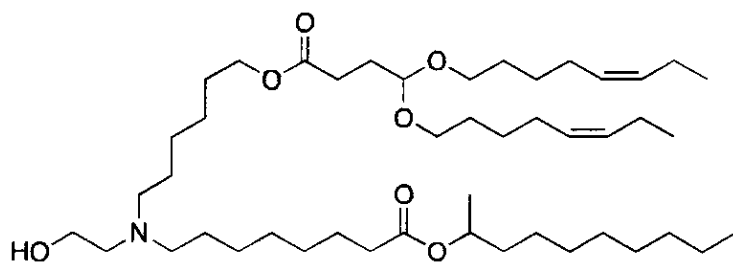
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをウンデカ-10-イン-1-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、35%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.03 分、m/z 計算値 [M+H]：776.6、実測値 777.0.

40

【1106】

50

【化 6 2 7】



10

実施例 7-161：デカン-2-イル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

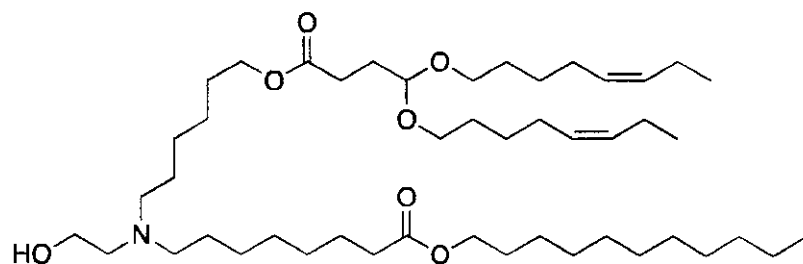
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートをデカン-2-イル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 21 mg、25%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.15-1.50 (m, 29H), 1.50-1.73 (m, 15H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 8H), 2.25 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.64-2.98 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.49-3.62 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.81-4.94 (m, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.10 分、m/z 計算値 [M+H]: 766.7、実測値 767.0.

20

【1107】

【化 6 2 8】

30



実施例 7-162：8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ウンデシル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸ウンデシルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.20-1.45 (m, 22H), 1.50-1.70 (m, 18H), 1.79-1.96 (m, 6H), 1.98-2.08 (m, 9H), 2.28 (t, J=7.4 Hz, 2

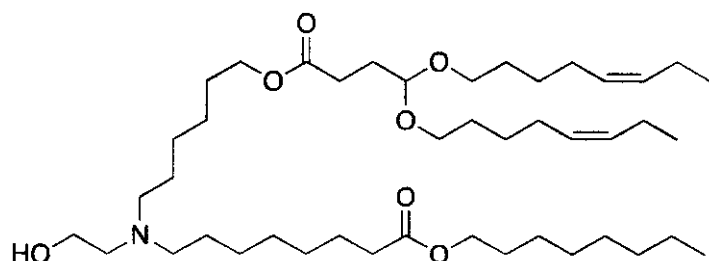
40

50

H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.06–3.25 (m, 6H), 3.35–3.45 (m, 2H), 3.51–3.62 (m, 2H), 4.00–4.09 (m, 6H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24–5.42 (m, 4H). 単離 47 mg、48%. UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.16 分、m/z 計算値 [M+H]: 780.7、実測値 781.0.

【1108】

【化629】



10

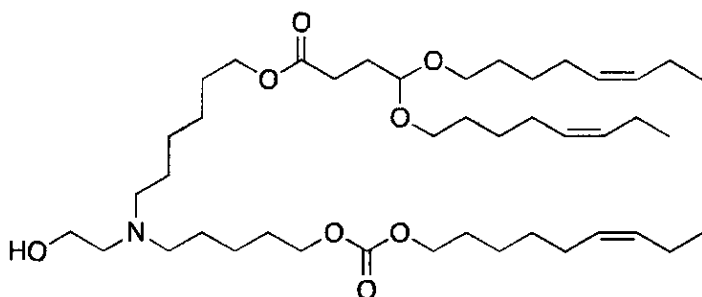
実施例 7-163: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸オクチル

20

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 8-ブロモオクタン酸オクチルに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 63 mg、55%。UPLC-MS (方法 C): 保持時間 5.18 分、m/z 計算値 [M+H]: 738.6、実測値 738.9.

【1109】

【化630】



30

実施例 7-164: 6-((2-ヒドロキシエチル)(5-(((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

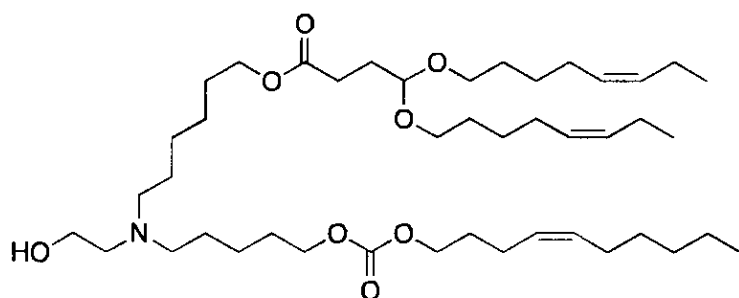
40

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを (Z)-5-ブロモペンチルノナ-6-エン-1-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、52%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.94 分、m/z 計算値 [M+H]: 738.6、実測値 738.9.

【1110】

50

【化 6 3 1】



10

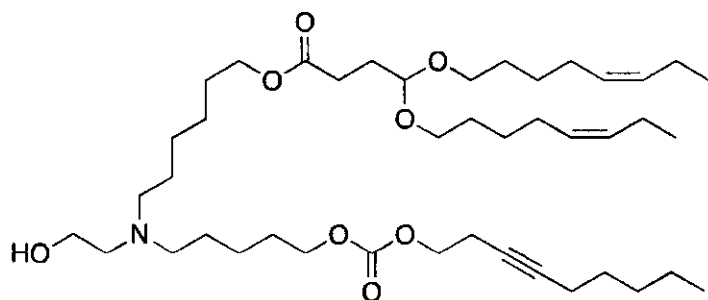
実施例 7-165：6-((5-(((Z)-デカ-4-エン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-5-ブromoペンチルデカ-4-エン-1-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、43%。UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.13 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：752.6、実測値 752.7。

20

【1 1 1 1】

【化 6 3 2】



30

実施例 7-166：6-((2-ヒドロキシエチル)(5-(((ノナ-3-イン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

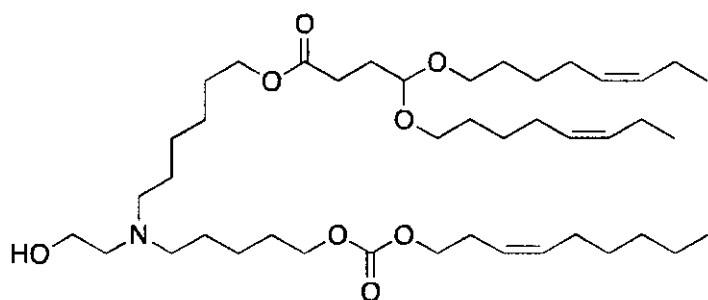
6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブromoペンチルノナ-3-イン-1-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 15 mg、42%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 1.88 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：736.6、実測値 736.8。

40

【1 1 1 2】

50

【化 6 3 3】



10

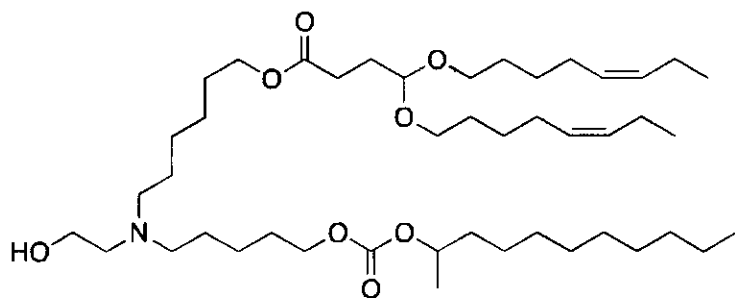
実施例 7-167: 6-(2-ヒドロキシエチル) (5-(((Z)-ノナ-3-エン-1-イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ペンチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを (Z)-5-ブロモペンチルノナ-3-エン-1-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 21 mg、51%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.95 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 738.6、実測値 738.7。

20

【1113】

【化 6 3 4】



30

実施例 7-168: 6-(2-ヒドロキシエチル) (5-(((ウンデカン-2-イル) オキシ) カルボニル) オキシ) ペンチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

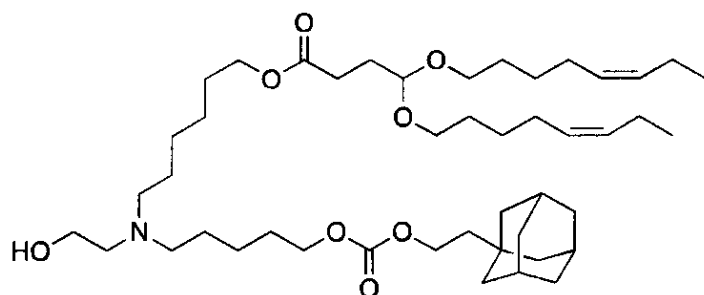
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 5-ブロモペンチルウンデカン-2-イルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、44%。UPLC-MS (方法 C): 保持時間 5.20 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 768.6、実測値 768.8。

40

【1114】

50

【化 6 3 5】



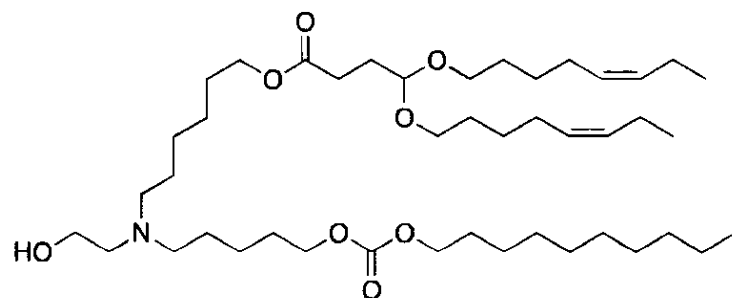
10

実施例 7-169: 6-(5-(2-(3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)カルボニルオキシペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート 6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 2-(3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エチル(5-ブromoペンチル)カーボネートに、及び 8-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、16%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.05 分、m/z 計算値 [M+H]: 776.6、実測値 776.6。

20

【 1 1 1 5 】

【化 6 3 6】



30

実施例 7-170: 6-((5-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)
(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-
-1-イル)オキシ)ブタノエート
6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)
ブタノエートを 5-ブromoペンチルデシルカーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシ
エチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル
4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換し
て、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、51%。UPLC-MS (方法 C): 保持
時間 5.13 分、m/z 計算値 [M+H]: 754.6、実測値 754.8。
[1116]

40

【 1 1 1 6 】

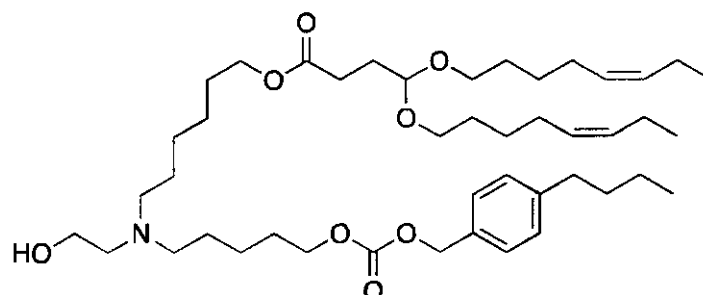
CCCCCOC(=O)OCCN(CCCO)CCO

10

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル(7,7,8,8,8-ペンタフルオロオクチル)カーボネートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離32mg、61%。UPLC-MS(方法B):保持時間1.92分、m/z計算値[M+H]:816.5、実測値816.7。

20

【化 6 3 8】



30

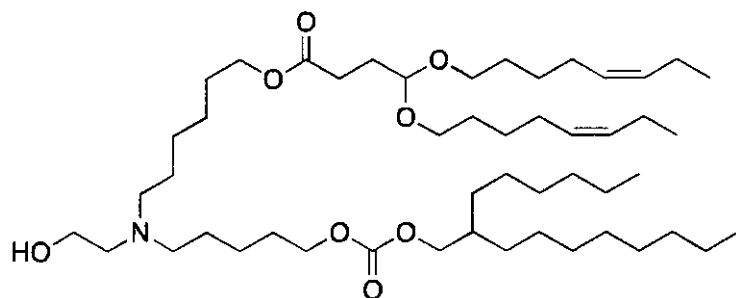
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル(4-ブチルベンジル)カーボネートに、及び8-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離27mg、53%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.86-0.95 (m, 10H), 1.10-1.34 (m, 16H), 1.39-1.45 (m, 14H), 1.56-1.93 (m, 9H), 2.00-2.04 (m, 10H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.99-3.12 (m, 6H), 3.37-3.40 (m, 4H), 3.70-4.16 (m, 5H), 4.46-4.47 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.29-5.34 (m, 2H), 7.16-7.17 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H). UPLC-MS (方法C): 保持時間5.01分、m/z 計算値[M+H]: 760.6、実測値760.7.

40

【 1 1 1 8 】

50

【化 6 3 9】



10

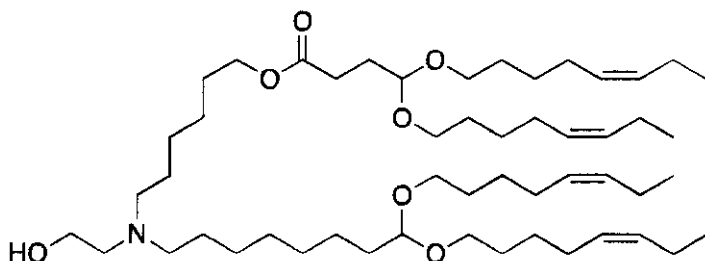
実施例 7-173：6-((5-((2-ヘキシルデシル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブプロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブプロモペンチル(2-ヘキシルデシル)カーボネートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、39%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.30 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：838.7、実測値 838.6。

20

【1119】

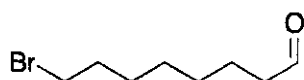
【化 6 4 0】



30

実施例 7-174：6-((5-((2-ヘキシルデシル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

【化 6 4 1】



40

ステップ 1：8-ブプロモオクタナール

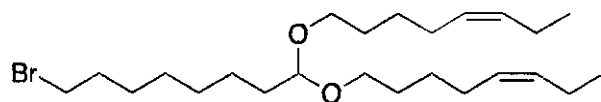
DCM (5 mL) 中の 8-ブプロモオクタン-1-オール (1 g、4.80 mmol) の攪拌溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム (2.07 g、9.61 mmol) を添加した。混合物を 15℃で 2 時間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物をセライト床に通して濾過し、DCM (50 mL) によって洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10%の EtOAc/ヘキサンで溶出して、8-ブプロモオクタナールを無色の油として得た (600 mg、60%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： δ 1.33 (m, 5H), 1.43 (m, 2H), 1.60–1.64 (m, 2H), 1.80–1.87 (m, 2H), 2.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.39 (t

50

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 9.75 (s, 1 H)

【1120】

【化642】



ステップ2：(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オクタ-3-エン

DCM中の化合物8-ブロモオクタールの攪拌溶液(1.0 eq v)に、(Z)-オクタ-5-エン-1-オール(2.5 eq v)、続いて Na_2SO_4 (2.7 eq v)及びPTSA(0.2 eq v)を不活性雰囲気下で添加し、反応混合物を15℃で2時間攪拌した。完了したら、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMに溶解させ、水で洗浄した。次いで、有機部分を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1~2%の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オキシ)オクタ-3-エンを無色の液体として得た(26 mg、41%)。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6 H), 1.21-1.29 (m, 2 H), 1.28-1.35 (m, 6 H), 1.35-1.48 (m, 6 H), 1.54-1.65 (m, 5 H), 1.84 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 1.97-2.11 (m, 6 H), 3.35-3.45 (m, 4 H), 3.50-3.59 (m, 2 H), 4.06-4.17 (m, 1 H), 4.45 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 5.22-5.48 (m, 4 H)。

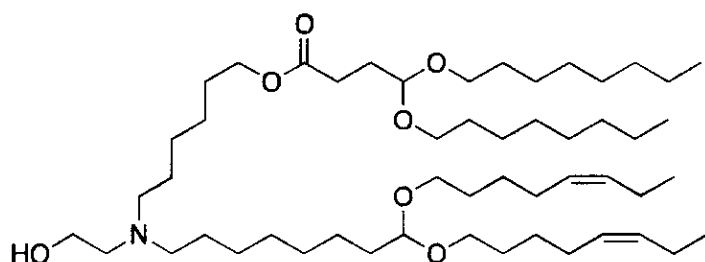
【1121】

ステップ3：6-((5-(((2-ヘキシルデシル)オキシ)カルボニル)オキシ)ペンチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート(実施例7-174)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オキシ)オクタ-3-エンに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離17 mg、34%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.26分、 m/z 計算値[M+H]：848.7、実測値848.5。

【1122】

【化643】

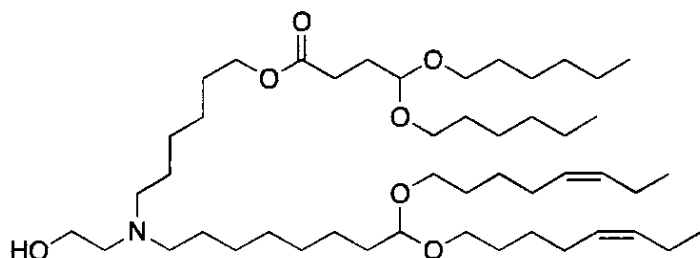


実施例7-175：6-((8,8-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オキシ)オクタ-3-エンに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離18mg、31%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.34分、 m/z 計算値[M+H]:852.8、実測値852.6。

【1123】

【化644】



10

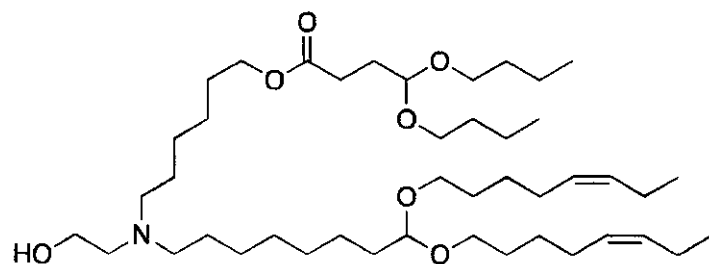
実施例7-176: 6-((8,8-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート

20

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オキシ)オクタ-3-エンに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離31mg、43%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.20分、 m/z 計算値[M+H]:796.7、実測値796.6。

【1124】

【化645】



30

実施例7-177: 6-((8,8-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ジブトキシブタノエート

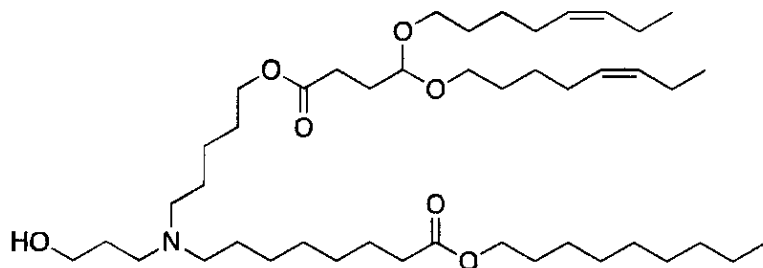
40

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを(Z)-8-((8-ブロモ-1-((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)オクチル)オキシ)オクタ-3-エンに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ジブトキシブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離38mg、46%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.02分、 m/z 計算値[M+H]:740.6、実測値740.5。

【1125】

50

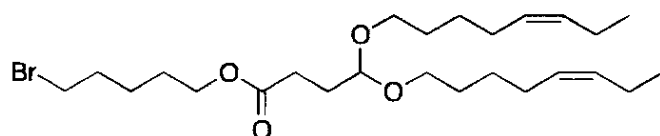
【化 6 4 6】



10

実施例 7-178：8-((5-((4,4-bis((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

【化 6 4 7】



ステップ 1：5-ブロモペンチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

20

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 300 mg、42%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.6 Hz, 6H), 1.35-1.46 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 4H), 1.65 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.75-1.97 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 8H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.07 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.27-5.39 (m, 4H)。

【1126】

30

ステップ 2：8-((5-((4,4-bis((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル (実施例 7-178)

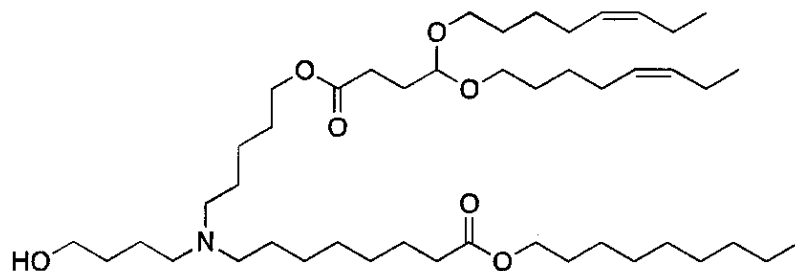
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 27 mg、27%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.7 Hz, 4H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 5H), 1.17-1.46 (m, 26H), 1.47-1.74 (m, 24H), 1.91 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.96-2.09 (m, 7H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 4H), 4.05 (q, J=6.5 Hz, 4H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H)。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.12 分、m/z 計算値 [M+H]：752.6、実測値 753.0。

40

【1127】

50

【化 6 4 8】



10

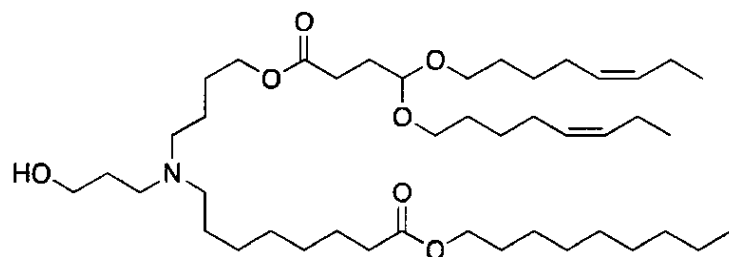
実施例 7-179：8-((5-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ペンチル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 41 mg、39%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 5H), 1.17-1.46 (m, 26H), 1.47-1.74 (m, 24H), 1.91 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.96-2.09 (m, 7H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 4H), 4.05 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.12 分、m/z 計算値 [M+H]⁺ : 766.6、実測値 767.1.

20

【1128】

【化 6 4 9】

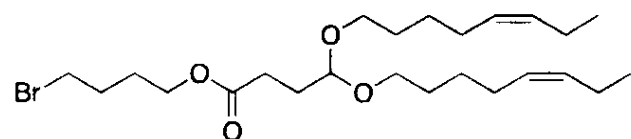


30

実施例 7-180：8-((4-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

40

【化 6 5 0】



ステップ 1：4-ブロモブチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサノールを 4-ブロモブタノールに置換して、一般手

50

順Cに従って調製。単離400mg、58%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.33-1.46 (m, 4H), 1.48-1.64 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 4H), 1.96-2.12 (m, 8H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H)。

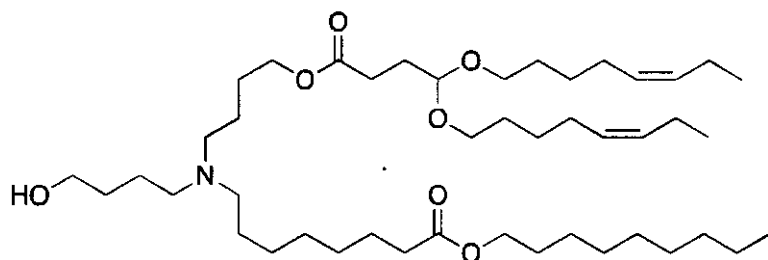
【1129】

ステップ2: 8-((4-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-180)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離32mg、30%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 4H), 1.15-1.35 (m, 39H), 1.33-1.46 (m, 5H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.92 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.96-2.09 (m, 6H), 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.44-2.90 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.79 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 3H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 3H)。UPLC-MS (方法B): 保持時間2.06分、m/z 計算値[M+H]: 738.6、実測値739.0。

【1130】

【化651】



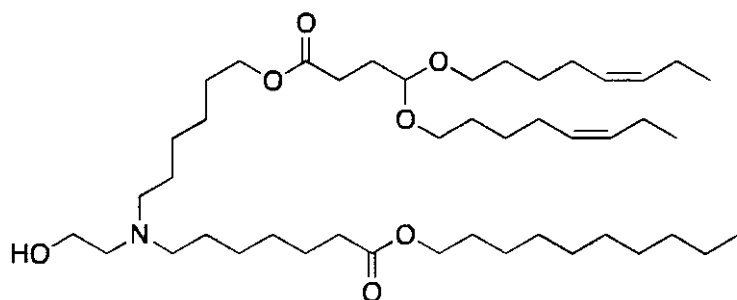
実施例7-181: 8-((4-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離39mg、39%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.90 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 4H), 1.24-1.37 (m, 36H), 1.43 (q, J=7.8 Hz, 4H), 1.58-1.87 (m, 12H), 1.94 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.99-2.11 (m, 5H), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.57-2.93 (m, 4H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 3H), 4.03-4.15 (m, 3H), 4

． 5 1 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 2 9 - 5 . 4 3 (m , 3 H) . U P L C - M S (方法 B) : 保持時間 2 . 0 6 分、 m / z 計算値 [M + H] : 7 5 2 . 6 、 実測値 7 5 3 . 0 .

【 1 1 3 1 】

【 化 6 5 2 】



10

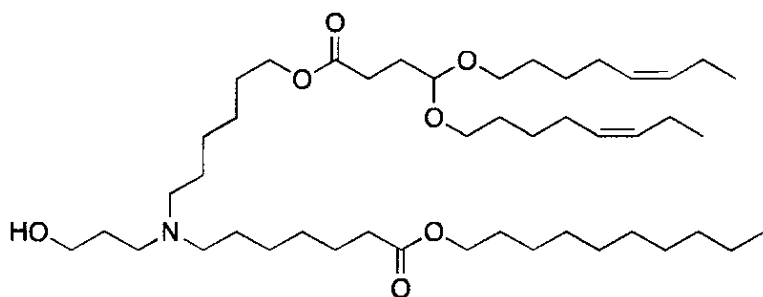
実施例 7-182: 7-((6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butanoyloxy)hexyl)-(2-hydroxyethyl)amino)heptanoic acid decyl ester

8-((2-hydroxyethyl)amino)octanoic acid nonyl esterを7-((2-hydroxyethyl)amino)heptanoic acid decyl esterに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 20 mg、30%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]: 752.6、実測値 753.1.

20

【 1 1 3 2 】

【 化 6 5 3 】



30

実施例 7-183: 7-(6-((4,4-bis((Z)-oct-5-en-1-yl)oxy)butanoyloxy)hexyl)-(3-hydroxypropyl)amino)heptanoic acid decyl ester

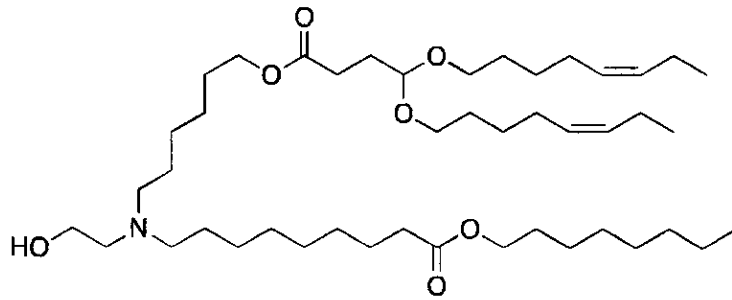
8-((3-hydroxypropyl)amino)octanoic acid nonyl esterを7-((3-hydroxypropyl)amino)heptanoic acid decyl esterに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、35%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.17 分、m/z 計算値 [M+H]: 766.6、実測値 767.0.

40

【 1 1 3 3 】

50

【化 6 5 4】



10

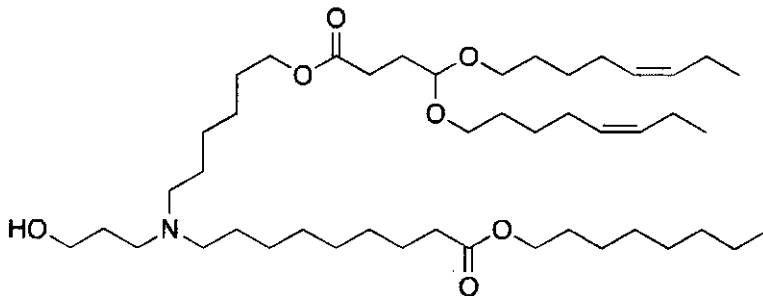
実施例 7-184: 9-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ノナン酸オクチル

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを9-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ノナン酸オクチルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 34 mg、32%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.14 分、 m/z 計算値 [M+H]: 752.6、実測値 753.1。

【1134】

【化 6 5 5】

20



30

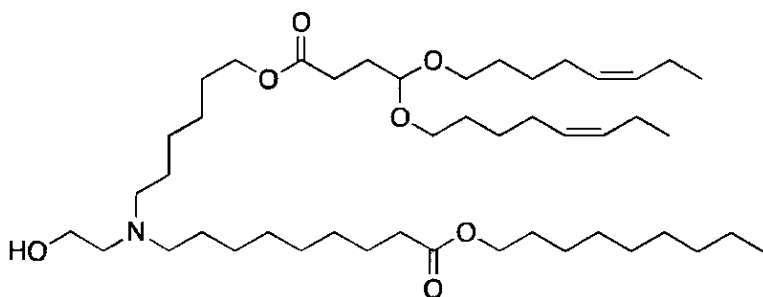
実施例 7-185: 9-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ノナン酸オクチル

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを9-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ノナン酸オクチルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 26 mg、30%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.13 分、 m/z 計算値 [M+H]: 766.7、実測値 767.1。

【1135】

【化 6 5 6】

40



実施例 7-186: 9-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ノナン酸オクチル

50

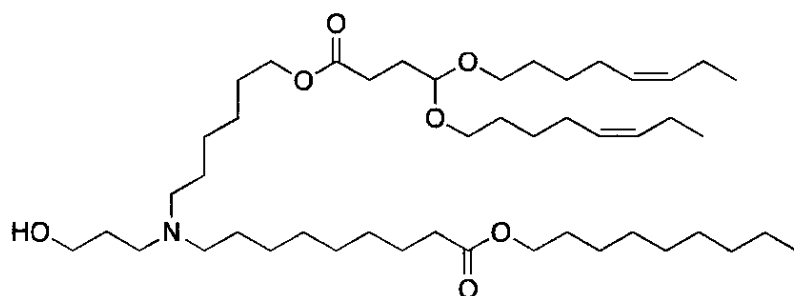
イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ノナン酸ノニル

8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを9-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ノナン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離39mg、34%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87(t, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 6H), 1.28(d, J=17.0 Hz, 27H), 1.50-1.71(m, 16H), 1.92(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.96-2.08(m, 8H), 2.28(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.37(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76(s, 4H), 2.87(s, 2H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.77(s, 2H), 4.05(t, J=6.7 Hz, 4H), 4.48(t, J=5.5 Hz, 1H), 5.24-5.42(m, 4H). UPLC-MS(方法B): 保持時間2.17分、m/z 計算値[M+H]: 766.7、実測値767.0.

10

【1136】

【化657】



20

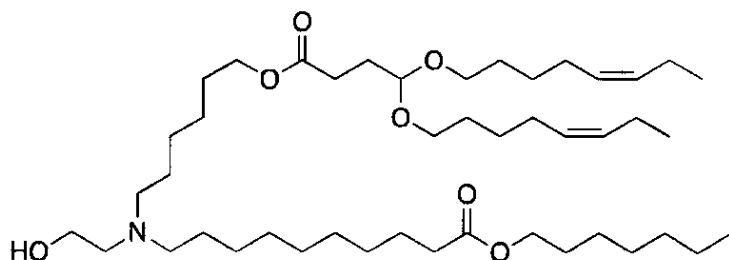
実施例7-187: 9-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (3-ヒドロキシプロピル) アミノ) ノナン酸ノニル

8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを9-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ノナン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離49mg、45%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87(t, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 6H), 1.18-1.48(m, 23H), 1.50-1.66(m, 16H), 1.66-1.84(m, 4H), 1.86-1.99(m, 2H), 1.96-2.09(m, 10H), 2.28(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.97(s, 4H), 3.14(s, 2H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.83(t, J=5.4 Hz, 2H), 4.00-4.09(m, 4H), 4.48(t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42(m, 4H). UPLC-MS(方法C): 保持時間5.22分、m/z 計算値[M+H]: 780.7、実測値781.0.

30

【1137】

【化658】



40

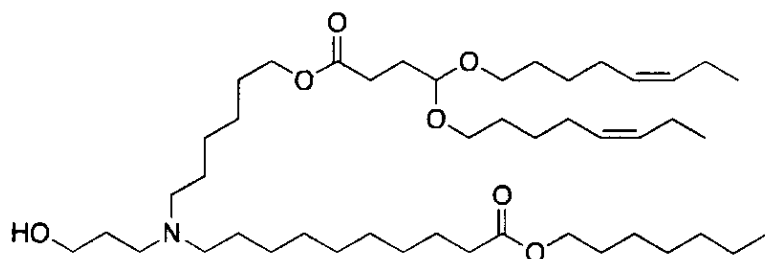
50

実施例 7-188: 10-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸ヘプチル

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを10-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸ヘプチルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 17 mg、19%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 752.6、実測値 753.0。

【1138】

【化659】



10

実施例 7-189: 10-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)デカン酸ヘプチル

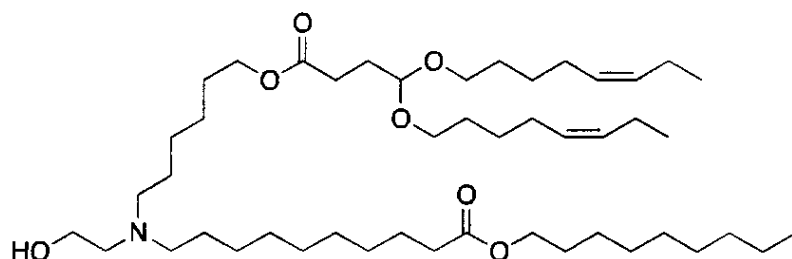
8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを10-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)デカン酸ヘプチルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 50 mg、39%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.20-1.46 (m, 27H), 1.50-1.65 (m, 14H), 1.91 (q, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.96-2.09 (m, 8H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.99 (s, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.82 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 4H), 4.48 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 766.7、実測値 767.1。

20

30

【1139】

【化660】



40

実施例 7-190: 10-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸ノニル

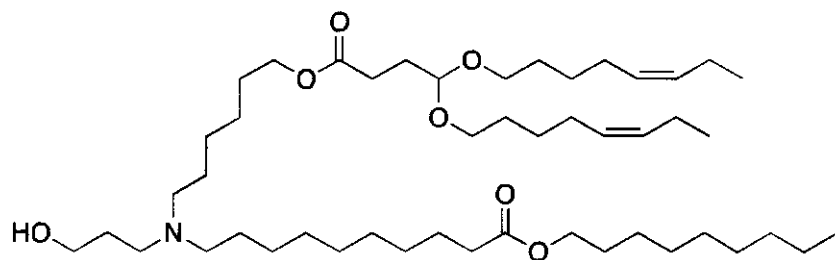
8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを10-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)デカン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、28%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.20 分、 m/z 計算値 $[M+H]$:

50

780.7、実測値781.1.

【1140】

【化661】



10

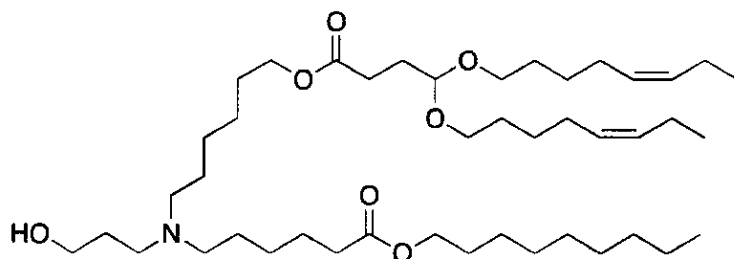
実施例7-191：10-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)デカン酸ノニル

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを10-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)デカン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離30mg、28%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87(t, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 6H), 1.20-1.48(m, 26H), 1.50-1.68(m, 16H), 1.71-1.84(m, 4H), 1.92(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.96-2.09(m, 10H), 2.28(t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.99(s, 4H), 3.15(s, 2H), 3.36-3.46(m, 2H), 3.52-3.61(m, 2H), 3.83(t, J=5.4 Hz, 2H), 4.04(t, J=6.4 Hz, 4H), 4.48(t, J=5.6 Hz, 1H), 5.24-5.42(m, 3H). UPLC-MS(方法B): 保持時間2.19分、m/z計算値[M+H]: 794.7、実測値795.1.

20

【1141】

【化662】



30

実施例7-192：6-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキサン酸ノニル

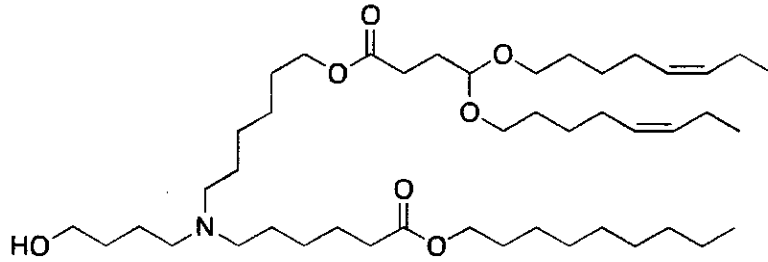
8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキサン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離20mg、22%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.11分、m/z計算値[M+H]: 738.6、実測値739.1.

40

【1142】

50

【化 6 6 3】



10

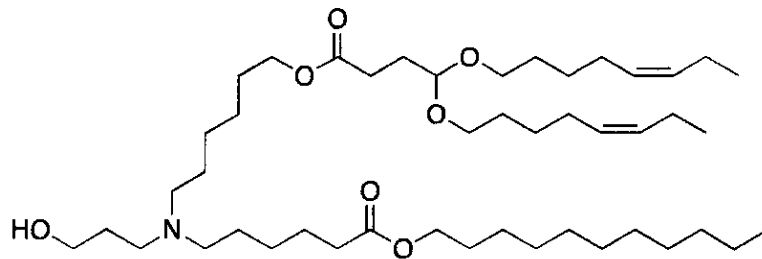
実施例 7-193：6-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（4-ヒドロキシブチル）アミノ）ヘキサン酸ノニル

8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを6-（（4-ヒドロキシブチル）アミノ）ヘキサン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 65 mg、48%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：752.6、実測値 753.0。

【1143】

【化 6 6 4】

20



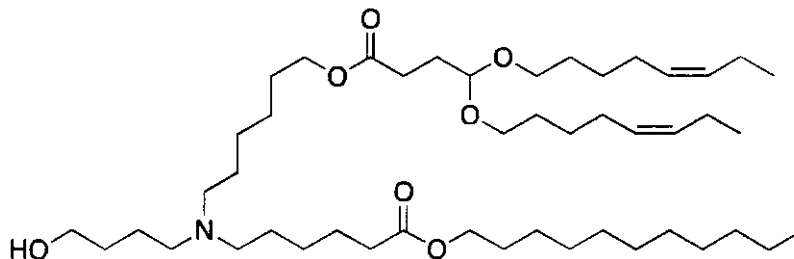
実施例 7-194：6-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシル

8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを6-（（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 21 mg、26%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.24 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：766.7、実測値 767.1。

【1144】

【化 6 6 5】

30



40

実施例 7-195：6-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（4-ヒドロキシブチル）アミノ）ヘキサン酸ウンデシル

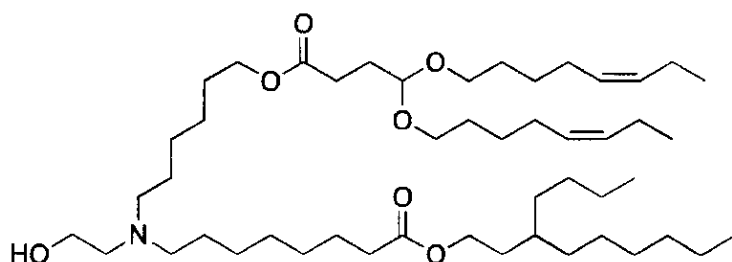
8-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを6-（（4-ヒドロキシ

50

ブチル) アミノ) ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 39 mg、36%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.23 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 780.7、実測値 781.1.

【1145】

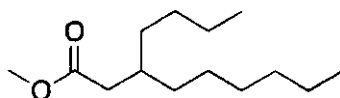
【化666】



10

実施例 7-196 : 3-ブチルノニル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化667】



20

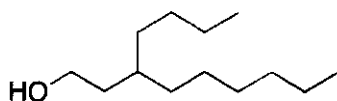
ステップ 1 : 3-ブチルノナン酸メチル

臭化銅 (I) (0.1 eq v) 及び塩化リチウム (0.2 eq v) を、炎によって乾燥させたフラスコにアルゴン雰囲気下で添加した。次いで、乾燥 THF (20 mL) を添加し、混合物を 10 分間攪拌し、その間、固体を溶解させた。反応混合物を氷浴に入れ、5 分間攪拌した。その後、(E)-ノナ-2-エン酸メチル (1.0 eq v) 及びクロトリメチルシラン (1.1 eq v) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、臭化ブチルマグネシウム (THF 中 18% w/v) (1.4 eq v) を滴加し、反応物を 0°C で更に 1 時間攪拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1~2% の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、3-ブチルノナン酸メチルを黄色の油として得た (1.3 g、69%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.73-1.01 (m, 9H), 1.08-1.43 (m, 13H), 1.81-1.86 (m, 1H), 2.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).

30

【1146】

【化668】



40

ステップ 2 : 3-ブチルノナン-1-オール

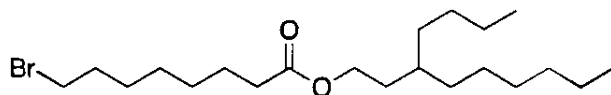
THF (10 mL) 中の 3-ブチルノナン酸メチル (1 eq v) の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 2 M) (3.0 eq v) を 0°C で添加し、25°C で 2 時間攪拌した。次いで、反応物の塊を 0°C の硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィ

50

ーによって精製し、3～5%の酢酸エチル－ヘキサンによって溶出して、3－ブチルノナン－1－オールを無色の油として得た（540mg、67%）。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.83－0.92（m，6H），1.25（s，18H），1.52（q， $J=6.9$ Hz，2H），3.66（t， $J=6.9$ Hz，2H）。

【1147】

【化669】



10

ステップ3：3－ブチルノニル8－ブロモオクタノエート

ノナン－1－オールを3－ブチルノナン－1－オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離550mg、60%。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.87（td， $J=3.0, 6.6$ Hz，6H），1.24－1.41（m，25H），1.54－1.61（m，3H），1.77－1.87（m，2H），2.27（t， $J=8$ Hz，2H），3.39（t， $J=6.8$ Hz，2H），4.07（t， $J=7.2$ Hz，2H）。

【1148】

20

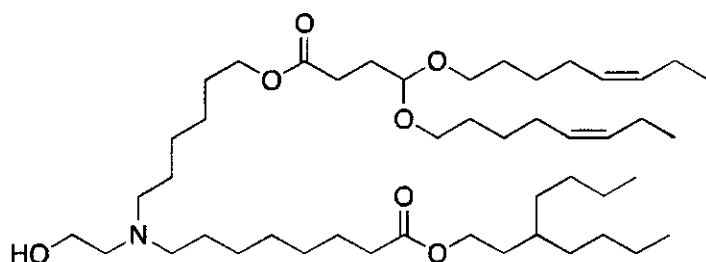
ステップ4：3－ブチルノニル8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（実施例7－196）

6－ブロモヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを3－ブチルノニル8－ブロモオクタノエートに、及び8－（（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノ酸ノニルを6－（（2－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離80mg、61%。UPLC－MS（方法B）：保持時間2.33分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$ ：808.7、実測値809.2。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム－d） δ 0.84－0.91（m，6H），0.94（t， $J=7.5$ Hz，6H），1.19－1.45（m，31H），1.49－1.79（m，15H），1.87－1.95（m，2H），1.97－2.08（m，8H），2.27（t， $J=7.4$ Hz，2H），2.37（t， $J=7.6$ Hz，2H），2.79－3.05（m，6H），3.34－3.45（m，2H），3.51－3.62（m，2H），3.84（s，2H），4.00－4.11（m，4H），4.48（t， $J=5.6$ Hz，1H），5.24－5.42（m，4H）。

30

【1149】

【化670】

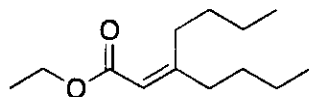


40

実施例7－197：3－ブチルヘブチル8－（（6－（（4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

50

【化 6 7 1】



ステップ 1：3-ブチルヘプト-2-エン酸エチル

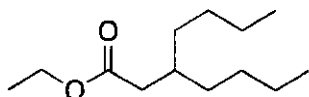
乾燥 THF (10 mL) 中のトリエチルホスホノアセテート (1.83 g、9.15 mmol) の攪拌溶液に、NaH (336 mg、9.15 mmol) を少しずつ 20 分間の期間の間添加し、25℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃まで冷却し、ノナン-5-オン (1 g、7.04 mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を徐々に 25℃まで温め、66℃で 12 時間加熱した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、冷水でクエンチした。次いで、それを、水 (2×15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3-ブチルヘプター-2-エン酸エチル (1.6 g、粗製物) を淡黄色の液体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.79–0.95 (m, 6H), 1.18–1.39 (m, 6H), 1.37–1.48 (m, 2H), 1.49–1.59 (m, 1H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.53–2.62 (m, 2H), 3.98–4.35 (m, 2H), 5.60 (s, 1H).

10

20

【1150】

【化 6 7 2】



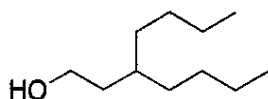
ステップ 2：3-ブチルヘプタン酸エチル

EtOH (10 mL) 中の 3-ブチルヘプト-2-エン酸エチル (1 g、4.7 mmol) の攪拌溶液に、Pd(OH)₂ (20% w/w) (495 mg、0.7 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃の H₂ 雰囲気下で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応混合物をセライト床に通して濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブチルヘプタン酸エチル (1.1 g、粗製物) を無色の液体として得、これを次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (q, J=7.1 Hz, 6H), 1.18–1.38 (m, 14H), 1.46–1.65 (m, 1H), 1.75–1.91 (m, 1H), 2.21 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.90–4.42 (m, 2H).

30

【1151】

【化 6 7 3】



40

ステップ 3：3-ブチルヘプタン-1-オール

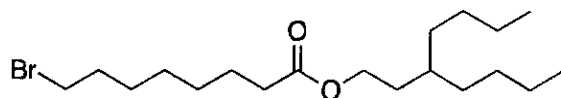
THF (10 mL) 中の 3-ブチルヘプタン酸エチル (1.1 g、5.14 mmol) の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 2M) (9.1 mL、18.22 mmol) を 0℃で添加し、25℃で 2 時間攪拌した。次いで、反応物の塊を、0℃の Na₂SO₄・10H₂O でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗残留物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、2～5%の酢酸エチル-

50

ヘキサンで溶出して、3-ブチルヘプタン-1-オールを無色の油として得た (600 mg、68%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.15 (s, 1H), 1.20–1.33 (m, 12H), 1.36–1.46 (m, 1H), 1.52 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)。

【1152】

【化674】



10

ステップ4：3-ブチルヘプチル8-ブロモオクタノエート

ノナン-1-オールを3-ブチルノナン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離830 mg、75%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (td, $J=3.0, 6.6$ Hz, 6H), 1.16–1.47 (m, 20H), 1.56–1.70 (m, 3H), 1.78–1.90 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)。

【1153】

20

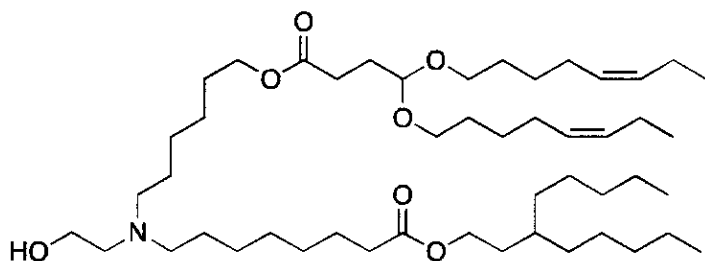
ステップ5：3-ブチルヘプチル8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例7-197)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを3-ブチルヘプチル8-ブロモオクタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離47 mg、72%。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.20分、 m/z 計算値 [M+H]：780.7、実測値781.1。

【1154】

30

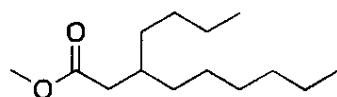
【化675】



40

実施例7-198：3-ペンチルオクチル8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【化676】



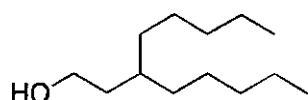
ステップ1：3-ペンチルオクタン酸メチル

50

臭化銅（Ⅰ）（ 0.1 eq v ）及び塩化リチウム（ 0.2 eq v ）を、炎によって乾燥させたフラスコにアルゴン雰囲気下で添加した。次いで、乾燥 THF（ 20 mL ）を添加し、混合物を 10 分間攪拌し、その間、固体を溶解させた。反応混合物を氷浴に入れ、 5 分間攪拌した。その後、（E）-オクター-2-エン酸メチル（ 1.0 eq v ）及びクロロトリメチルシラン（ 1.1 eq v ）を添加し、 15 分間攪拌した。次いで、臭化ペンチルマグネシウム（THF 中 $18\% \text{ w/v}$ ）（ 1.4 eq v ）を滴加し、反応物を 0°C で更に 1 時間攪拌した。溶液を飽和 NH_4Cl 溶液（ 50 mL ）に注ぎ、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、 $1 \sim 2\%$ の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、3-ペンチルオクタン酸メチルを黄色の油として得た（ 1.0 g 、 68% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム-d） δ 0.87 （t， $J=6.8 \text{ Hz}$ ， 6H ）， $1.06-1.46$ （m， 19H ）， 1.82 （s， 1H ）， 2.22 （d， $J=6.9 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 3.64 （s， 2H ）。

【1155】

【化677】

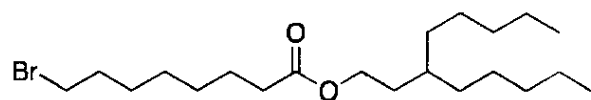


ステップ2：3-ペンチルオクタン-1-オール

THF（ 10 mL ）中の3-ペンチルオクタン酸メチル（ 1 eq v ）の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム（THF 中 2 M ）（ 3.0 eq v ）を 0°C で添加し、 25°C で 2 時間攪拌した。次いで、反応物の塊を 0°C の硫酸ナトリウム+水和物でクエンチし、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、 $3 \sim 5\%$ の酢酸エチル-ヘキサンによって溶出して、3-ペンチルオクタン-1-オールを無色の油として得た（ 580 mg 、 65% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム-d） δ 0.87 （t， $J=6.9 \text{ Hz}$ ， 6H ）， 1.13 （t， $J=5.4 \text{ Hz}$ ， 1H ）， $1.17-1.35$ （m， 15H ）， $1.38-1.44$ （m， 1H ）， 1.51 （t， $J=6.8 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 3.65 （q， $J=6.5 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 5.29 （s， 1H ）。

【1156】

【化678】



ステップ3：3-ペンチルオクチル8-ブロモオクタノエート

ノナン-1-オールを3-ペンチルオクタン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離 900 mg 、 72% 。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ，クロロホルム-d） δ 0.87 （t， $J=6.8 \text{ Hz}$ ， 6H ）， $1.14-1.49$ （m， 19H ）， $1.49-1.68$ （m， 8H ）， $1.78-1.90$ （m， 2H ）， 2.27 （t， $J=7.5 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 3.39 （t， $J=6.8 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 4.07 （t， $J=7.1 \text{ Hz}$ ， 2H ）。

【1157】

ステップ4：3-ペンチルオクチル8-（（6-（（4，4-ビス（（（Z）-オクター-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（2-ヒドロキシエチル

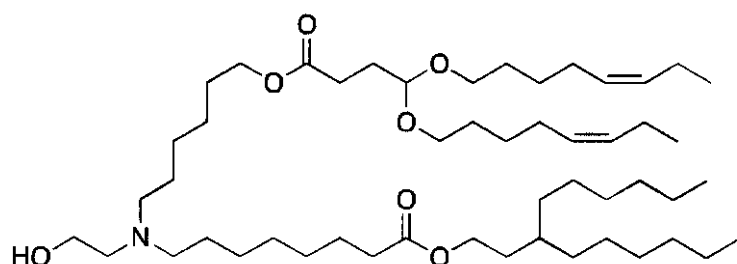
) アミノ) オクタノエート (実施例 7-198)

6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 3-ペンチルオクチル 8-ブromoオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノ酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 122 mg、74%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.21 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 808.7、実測値 809.1. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 6H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.16-1.46 (m, 30H), 1.48-1.74 (m, 16H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 8H), 2.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.56-2.90 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.00-4.11 (m, 4H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H).

10

【1158】

【化679】

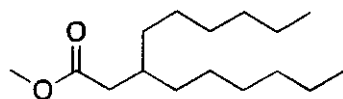


20

実施例 7-199: 3-ヘキシルノニル 8-((6-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘキシル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエート

【化680】

30



ステップ 1: 3-ヘキシルノナン酸メチル

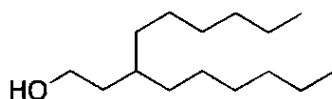
臭化銅 (I) (0.1 eqv) 及び塩化リチウム (0.2 eqv) を、炎によって乾燥させたフラスコにアルゴン雰囲気下で添加した。次いで、乾燥 THF (20 mL) を添加し、混合物を 10 分間攪拌し、その間、固体を溶解させた。反応混合物を氷浴に入れ、5 分間攪拌した。その後、(E)-ノナ-2-エン酸メチル (1.0 eqv) 及びクロトリメチルシラン (1.1 eqv) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、臭化ペンチルマグネシウム (THF 中 18% w/v) (1.4 eqv) を滴加し、反応物を 0°C で更に 1 時間攪拌した。溶液を飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1~2% の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、3-ヘキシルノナン酸メチルを黄色の油として得た (1.1 g, 67%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.81-0.91 (m, 6H), 1.13-1.37 (m, 20H), 1.82 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H).

40

50

【1159】

【化681】



ステップ2：3-ヘキシルノナン-1-オール

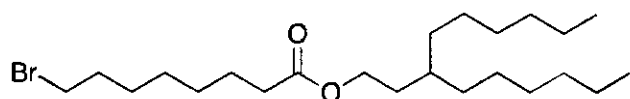
THF (10 mL) 中の3-ヘキシルノナン酸メチル (1 eq v) の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 2 M) (3.0 eq v) を 0 °C で添加し、25 °C で 2 時間攪拌した。次いで、反応物の塊を 0 °C の硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、3~5%の酢酸エチル-ヘキサンによって溶出して、3-ヘキシルノナン-1-オールを無色の油として得た (540 mg、61%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.12 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.16-1.34 (m, 20H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 6.4 Hz, 2H)。

10

【1160】

【化682】

20



ステップ3：3-ヘキシルノニル8-ブロモオクタノエート

ノナン-1-オールを3-ヘキシルノナン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離 875 mg、77%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J = 6.2 Hz, 6H), 1.15-1.48 (m, 27H), 1.58 (ddd, J = 5.5, 10.3, 26.0 Hz, 4H), 1.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

30

【1161】

ステップ4：3-ヘキシルノニル8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート (実施例7-199)

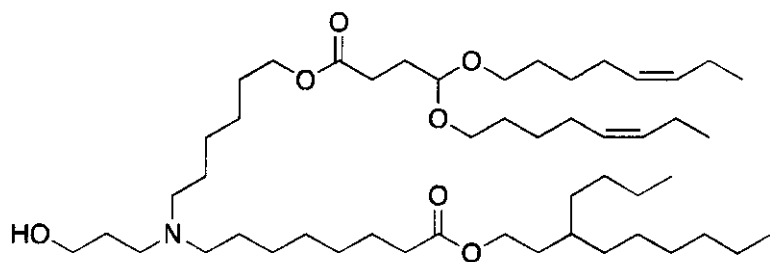
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを3-ヘキシルノニル8-ブロモオクタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 44 mg、64%。UPLC-MS (方法B)：保持時間 2.34 分、m/z 計算値 [M+H]：836.7、実測値 837.1。

40

【1162】

50

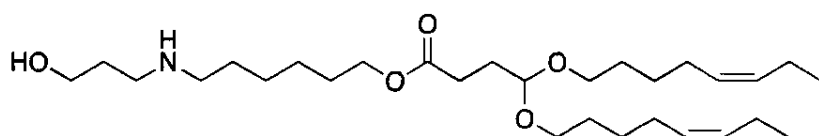
【化 6 8 3】



10

実施例 7-200：3-ブチルノニル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

【化 6 8 4】



20

ステップ 1：6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

エタノールアミンを 3-アミノプロパン-1-オールに、及び 8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 835 mg、73%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.6 Hz, 6 H), 1.29-1.46 (m, 12 H), 1.44-1.76 (m, 8 H), 1.86-2.11 (m, 16 H), 2.28 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 2.36 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 2.61 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 2.88 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.34-3.46 (m, 1 H), 3.51-3.65 (m, 1 H), 3.80 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 4.04 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 4.44-4.52 (m, 1 H), 5.18-5.51 (m, 4 H).

30

【1163】

ステップ 2：3-ブチルノニル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート (実施例 7-200)

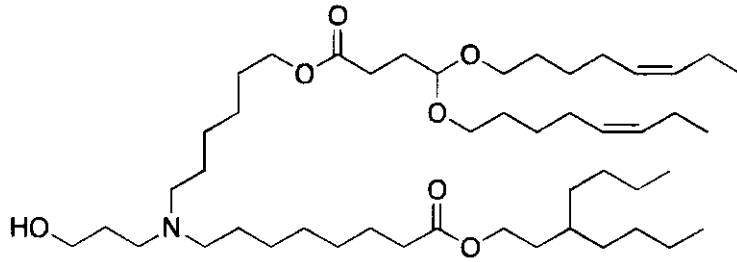
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 3-ブチルノニル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 42 mg、65%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.31 分、m/z 計算値 [M+H]：822.7、実測値 823.1。

40

【1164】

50

【化 6 8 5】



10

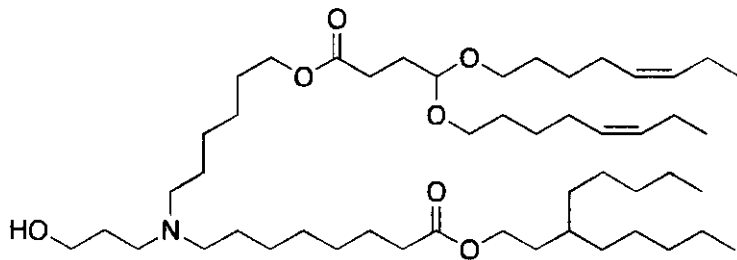
実施例 7-201：3-ブチルヘプチル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブプロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 3-ブチルヘプチル 8-ブプロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、66%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.19 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：794.7、実測値 795.1。

20

【1165】

【化 6 8 6】



30

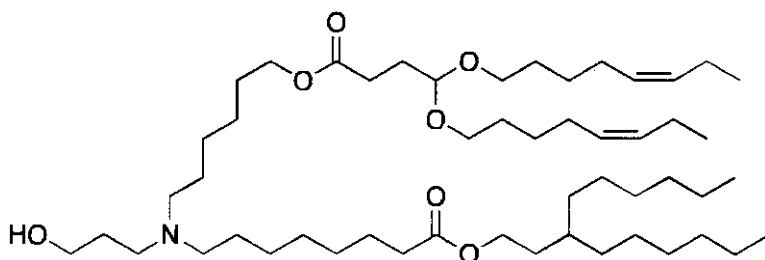
実施例 7-202：3-ペンチルオクチル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブプロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 3-ペンチルオクチル 8-ブプロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、62%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.20 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：822.7、実測値 823.1。

40

【1166】

【化 6 8 7】



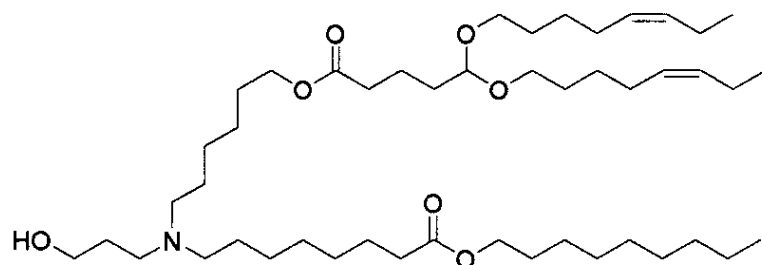
50

実施例 7-203: 3-ヘキシルノニル 8-((6-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 3-ヘキシルノニル 8-ブロモオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 40 mg、62%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 850.7、実測値 851.2. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.85-0.90 (m, 6H), 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.16-1.47 (m, 38H), 1.46-1.83 (m, 14H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 8H), 2.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.78 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.00-4.11 (m, 4H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H).

【1167】

【化 688】

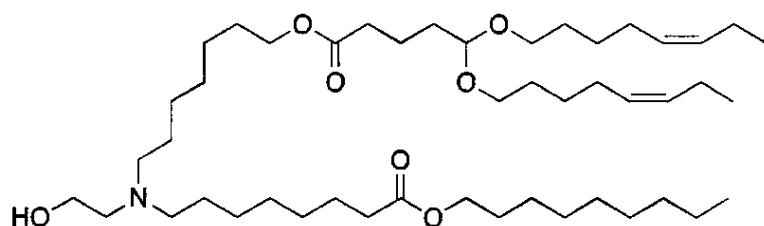


実施例 7-204: 8-((6-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 106 mg、56%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.17 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 780.7、実測値 781.1.

【1168】

【化 689】



実施例 7-205: 8-((7-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

10

20

30

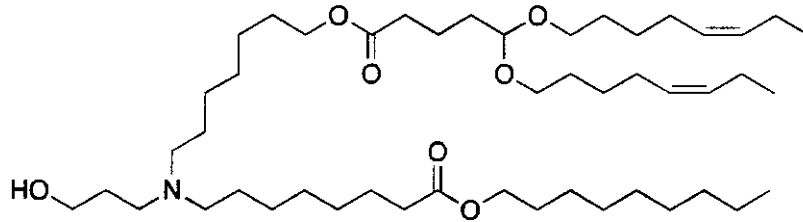
40

50

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 83 mg、45%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.45 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 780.7、実測値 780.9。

【1169】

【化690】



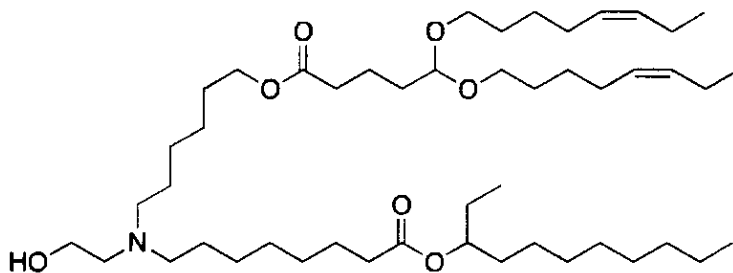
10

実施例 7-206 : 8-((7-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 97 mg、53%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.43 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 794.7、実測値 794.8。

【1170】

【化691】



30

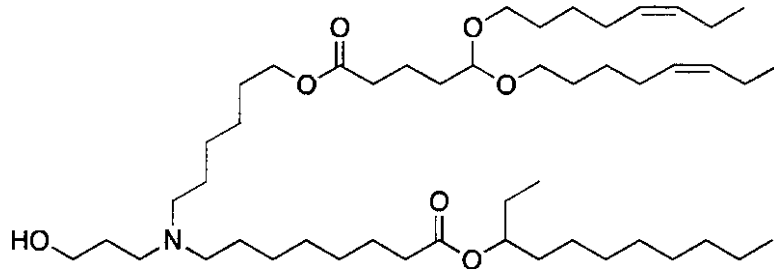
実施例 7-207 : ウンデカン-3-イル 8-((6-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 122 mg、53%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.24 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 794.7、実測値 795.1。

【1171】

50

【化 6 9 2】



10

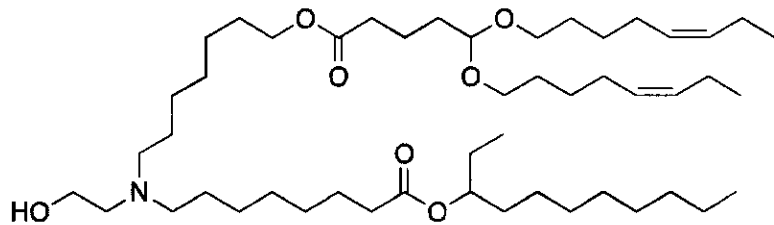
実施例 7-208：ウンデカン-3-イル 8-((6-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 65 mg、43%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.17 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：808.7、実測値 808.9

20

【1172】

【化 6 9 3】



30

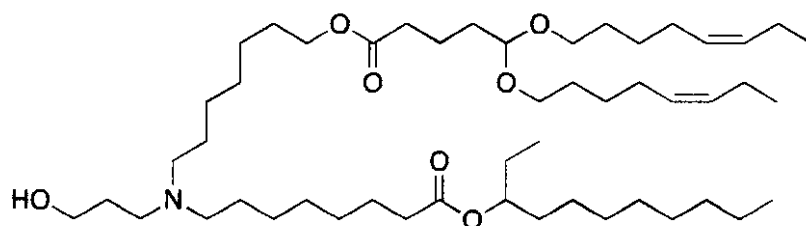
実施例 7-209：ウンデカン-3-イル 8-((7-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘプタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 64 mg、47%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.22 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：808.7、実測値 808.9

40

【1173】

【化 6 9 4】



実施例 7-210：ウンデカン-3-イル 8-((7-((5,5-ビス((Z)-オ

50

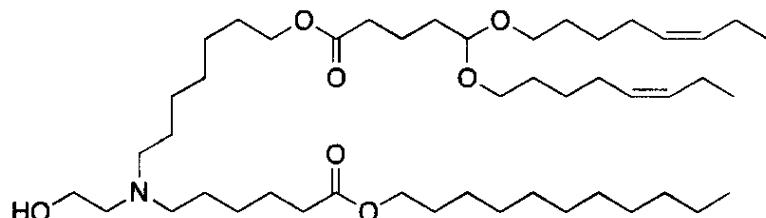
クタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノイル) オキシ) ヘプチル) (3-ヒドロキシプロピル) アミノ) オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルをウンデカン-3-イル 8-((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 45 mg、37%。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.19 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 822.7、実測値 823.1

【1174】

10

【化695】



実施例 7-211 : 6-((7-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノイル) オキシ) ヘプチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサン酸ウンデシル

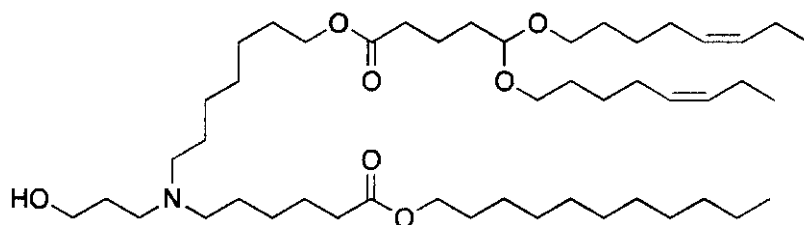
20

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを6-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離 90 mg、42%。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.17 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 780.7、実測値 780.9. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.79-1.03 (m, 9H), 1.16-1.49 (m, 32H), 1.50-1.72 (m, 15H), 1.93-2.12 (m, 8H), 2.23-2.36 (m, 4H), 2.39-2.51 (m, 4H), 2.54-2.64 (m, 2H), 3.40 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.46-3.66 (m, 4H), 4.04 (t, $J=6.4$ Hz, 4H), 4.46 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.09-5.64 (m, 4H).

30

【1175】

【化696】



40

実施例 7-212 : 6-((7-((5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノイル) オキシ) ヘプチル) (3-ヒドロキシプロピル) アミノ) ヘキサン酸ウンデシル

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン

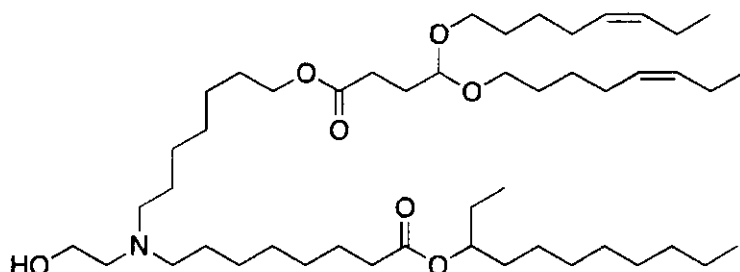
50

酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキサン酸ウンデシルに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 75 mg、34%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.20 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 794.7、実測値 794.9。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.87 (t, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.16-1.37 (m, 36H), 1.54-1.80 (m, 16H), 1.96-2.08 (m, 6H), 2.20-2.51 (m, 6H), 2.53-2.73 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 4H), 4.38-4.57 (m, 1H), 5.17-5.60 (m, 4H)。

【1176】

【化697】

10



20

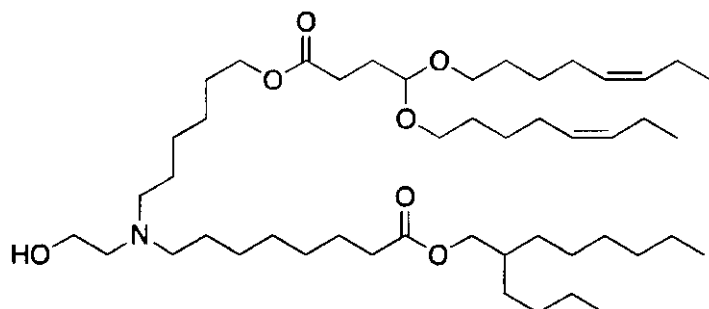
実施例 7-213 : ウンデカン-3-イル 8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブromoヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを ウンデカン-3-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 58 mg、38%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.14 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 794.7、実測値 795.1。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.82-0.89 (m, 6H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.14-1.46 (m, 33H), 1.45-1.79 (m, 12H), 1.91 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.95-2.11 (m, 8H), 2.28 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.81-3.10 (m, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.24-5.42 (m, 4H)。

【1177】

【化698】

30



40

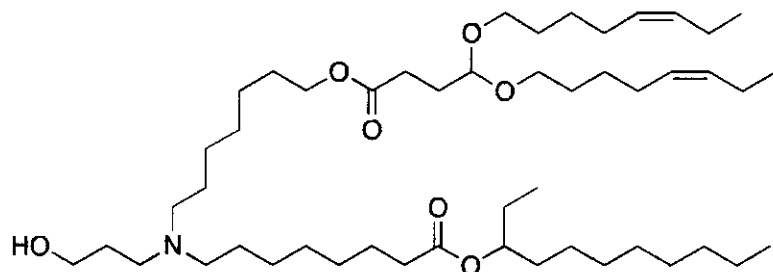
50

実施例 7-214: 2-ブチルオクチル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを 2-ブチルオクチル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 72 mg、48%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.08 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 794.7、実測値 795.1。

【1178】

【化 699】



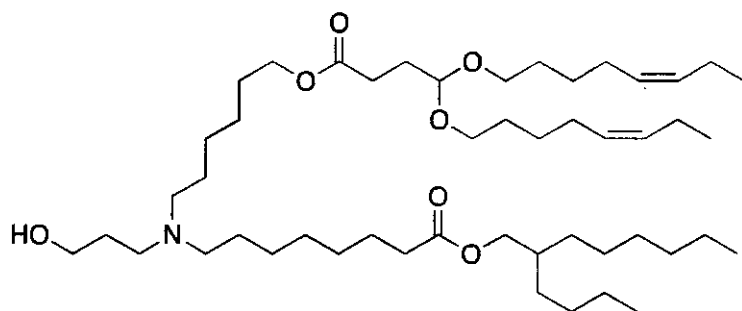
10

実施例 7-215: ウンデカン-3-イル 8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノ酸ノニルを ウンデカン-3-イル 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 50 mg、46%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.08 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 808.7、実測値 809.1。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.82-0.91 (m, 6H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.19-1.46 (m, 49H), 1.56-1.76 (m, 6H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.96-2.11 (m, 6H), 2.28 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.81 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.26-5.42 (m, 4H)。

【1179】

【化 700】



40

実施例 7-216: 2-ブチルオクチル 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

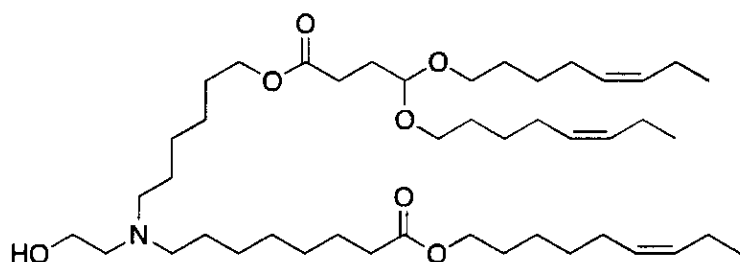
50

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを2-ブチルオクチル8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離90mg、48%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.14分、 m/z 計算値[M+H]:808.7、実測値809.1。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83-0.91(m, 6H), 0.94(t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.19-1.46(m, 30H), 1.66(s, 12H), 1.68-1.86(m, 4H), 1.87-2.09(m, 11H), 2.29(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.37(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.86-3.19(m, 5H), 3.35-3.45(m, 2H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.82(t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.95(d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.04(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.48(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.15-5.52(m, 4H)。

10

【1180】

【化701】



20

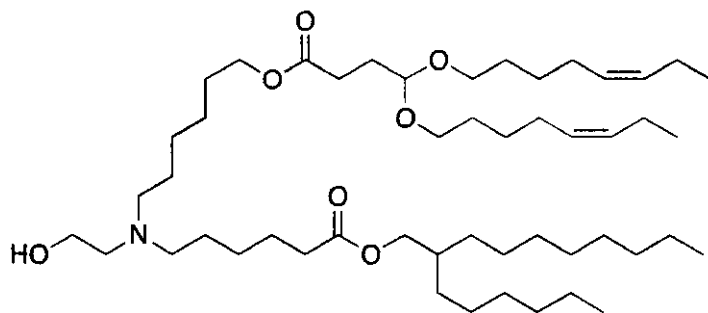
実施例7-217: (Z)-ノナ-6-エン-1-イル8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(Z)-ノナ-6-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離50mg、33%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.11分、 m/z 計算値[M+H]:750.6、実測値751.0。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94(t, $J=7.5$ Hz, 9H), 1.21-1.78(m, 33H), 1.88-1.96(m, 2H), 1.98-2.10(m, 12H), 2.28(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.37(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.53-2.91(m, 6H), 3.36-3.43(m, 2H), 3.51-3.60(m, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 4.04(t, $J=6.6$ Hz, 4H), 4.48(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.09-5.62(m, 6H)。

30

【1181】

【化702】



40

実施例7-218: 2-ヘキシルデシル6-((6-((4,4-ビス((Z)-オク

50

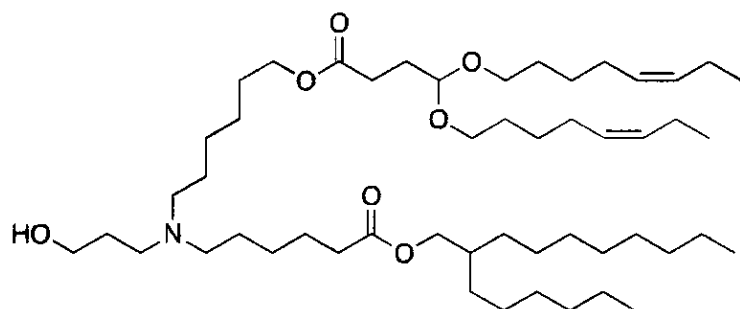
ター５－エン－１－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキサノエート

８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを２－ヘキシルデシル６－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 60 mg、37%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.37 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：822.7、実測値 823.1。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 0.87（t， $J=7.0$ Hz，6H），0.94（t， $J=7.5$ Hz，6H），1.17-1.46（m，36H），1.47-1.70（m，12H），1.92（q， $J=7.6$ Hz，3H），1.96-2.11（m，8H），2.30（t， $J=7.3$ Hz，2H），2.37（t， $J=7.6$ Hz，2H），2.46-2.79（m，5H），3.35-3.45（m，2H），3.51-3.69（m，4H），3.96（d， $J=5.8$ Hz，2H），4.04（t， $J=6.7$ Hz，2H），4.48（t， $J=5.6$ Hz，1H），5.24-5.42（m，4H）。

10

【1182】

【化703】



20

実施例 7-219：２－ヘキシルデシル６－（（６－（（４，４－ビス（（（Z）－オクタ５－エン－１－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサノエート

８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを２－ヘキシルデシル６－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 70 mg、43%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.35 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：836.7、実測値 837.2。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 0.87（t， $J=6.9$ Hz，6H），0.94（t， $J=7.4$ Hz，6H），1.20-1.33（m，28H），1.34-1.48（m，8H），1.54-1.74（m，8H），1.78-1.88（m，4H），1.87-2.01（m，2H），1.98-2.07（m，8H），2.29-2.42（m，4H），2.93-3.29（m，6H），3.35-3.44（m，2H），3.48（d， $J=4.9$ Hz，1H），3.53-3.61（m，2H），3.84（t， $J=5.0$ Hz，2H），3.96（d， $J=5.8$ Hz，2H），4.04（t， $J=6.4$ Hz，2H），4.48（t， $J=5.7$ Hz，1H），5.27-5.39（m，4H）。

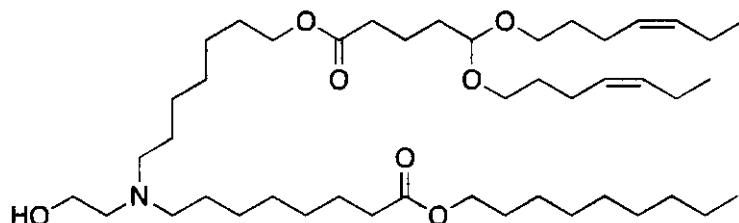
30

40

【1183】

50

【化 7 0 4】



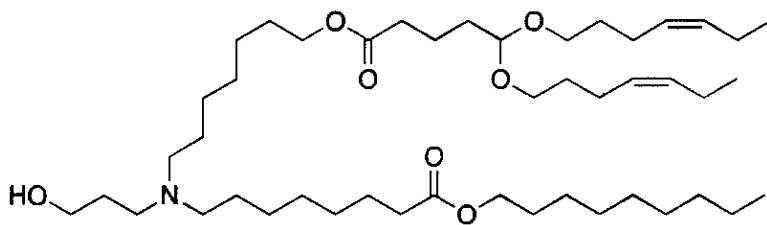
実施例 7-220：8-((7-((5,5-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

10

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル5,5-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離95mg、57%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.12分、 m/z 計算値[M+H]：752.6、実測値753.0。

【1184】

【化 7 0 5】



20

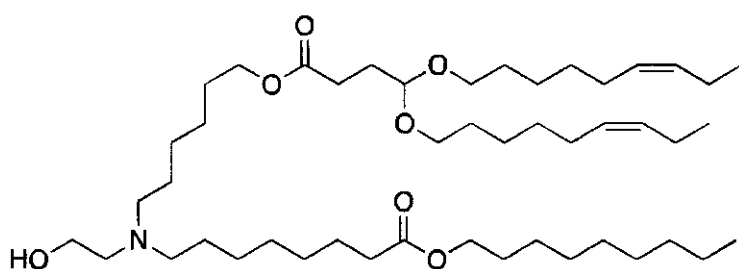
実施例 7-221：8-((7-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニル

30

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル5,5-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルに置換して、一般手順Fに従って調製。単離46mg、41%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.12分、 m/z 計算値[M+H]：766.6、実測値767.1。

【1185】

【化 7 0 6】

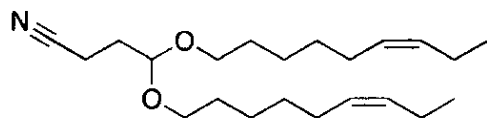


40

実施例 7-222：8-((6-((4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

50

【化 7 0 7】



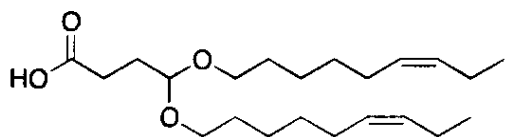
ステップ 1：4，4－ビス（（（Z）－ノナ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを（Z）－ノナ－6－エン－1－オールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 582 mg、34%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.94（t，J=7.6 Hz，6H），1.30-1.44（m，8H），1.53-1.64（m，4H），1.88-2.01（m，2H），1.98-2.09（m，8H），2.40（t，J=7.6 Hz，2H），3.32-3.47（m，2H），3.54-3.64（m，2H），4.54（t，J=5.2 Hz，1H），5.25-5.42（m，4H）。

10

【1186】

【化 7 0 8】



20

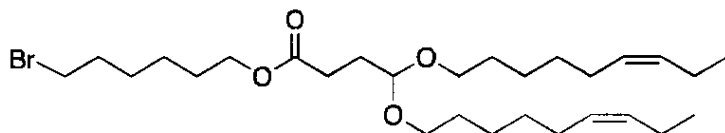
ステップ 2：4，4－ビス（（（Z）－ノナ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（（（Z）－ノナ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 180 mg、62%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.94（t，J=7.4 Hz，6H），1.21-1.29（m，3H），1.31-1.41（m，9H），1.94（q，J=7.0 Hz，2H），1.97-2.07（m，9H），2.44（t，J=7.2 Hz，2H），3.35-3.52（m，2H），3.53-3.68（m，2H），4.51（t，J=5.3 Hz，1H），5.25-5.41（m，4H）。

30

【1187】

【化 7 0 9】



40

ステップ 3：6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－ノナ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（（（Z）－ノナ－6－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 120 mg、64%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.95（t，J=7.6 Hz，6H），1.30-1.41（m，10H），1.40-1.51（m，2H），1.51-1.60（m，4H），1.59-1.68（m，2H），1.81-1.95（m，4H），1.97-2.08（m，8H），2.37（t，J=7.6 Hz，2H），3.34-3.45（m，4H），3.

50

5.1-3.61 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.25-5.41 (m, 4H).

【1188】

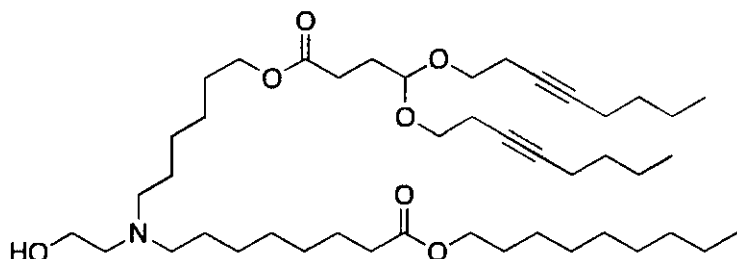
ステップ4: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル(実施例7-222)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離47mg、34%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.27分、m/z計算値[M+H]: 780.7、実測値781.1。

10

【1189】

【化710】



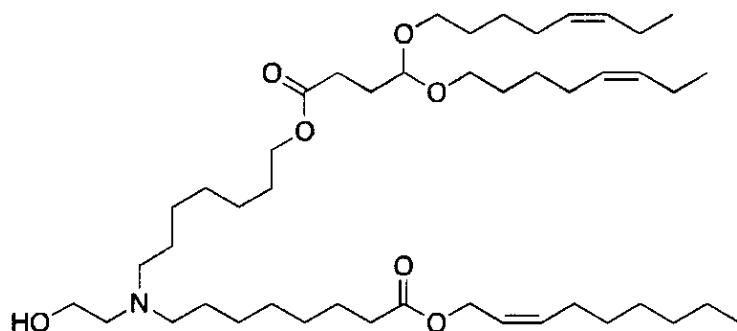
20

実施例7-223: 8-((6-((4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニル

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離43mg、32%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.06分、m/z計算値[M+H]: 748.6、実測値749.0。

【1190】

【化711】



40

実施例7-224: (Z)-ノナ-2-エン-1-イル8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

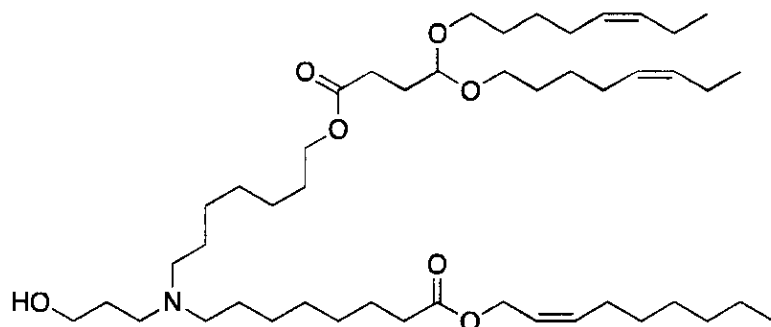
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを(Z)-ノナ-2-エン-1-イル8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離55mg、35%。UPLC-

50

MS（方法B）：保持時間 2.17 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：764.6、実測値 765.1.

【1191】

【化712】



10

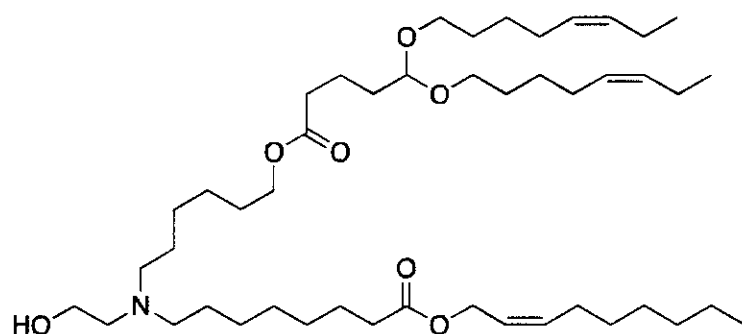
実施例 7-225：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 18 mg、24%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.16 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：778.7、実測値 779.1.

20

【1192】

【化713】



30

実施例 7-226：(Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

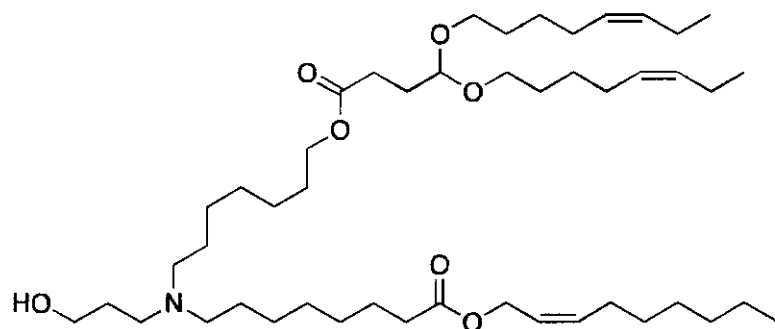
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 36 mg、46%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.02 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：764.6、実測値 764.8.

40

【1193】

50

【化 7 1 4】



10

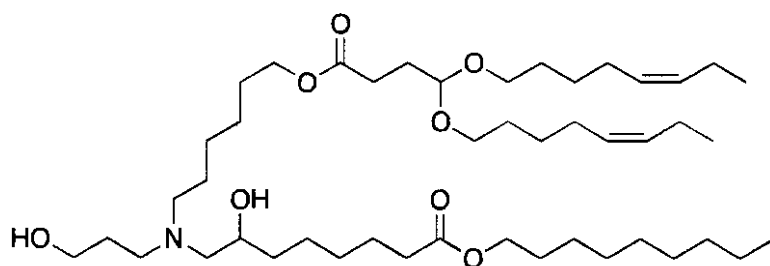
実施例 7-227: (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((6-((5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエート

6-ブromoヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブromoヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを (Z)-ノナ-2-エン-1-イル 8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 46 mg、61%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.02 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 778.7、実測値 778.9.

20

【1194】

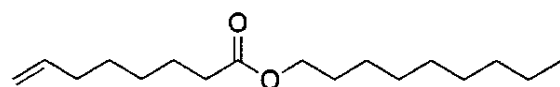
【化 7 1 5】



30

実施例 7-228: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル

【化 7 1 6】



40

ステップ 1: オクタ-7-エン酸ノニル

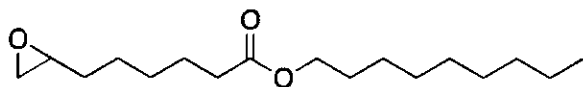
DCM (20 mL) 中のオクタ-7-エン酸 (2 g、14.06 mmol) の攪拌溶液に、DCC (4.35 g、21.09 mmol) 及び DMAP (515 mg、4.21 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 25°C で 30 分間攪拌した。次いで、ノナン-1-オール (2.23 g、15.47 mmol) を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を濾過し、減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10%の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、オクタ-7-

50

エン酸ノニルを得た (2.5 g、66%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.85–0.88 (m, 3H), 1.20–1.41 (m, 17H), 1.58–1.65 (m, 4H), 1.72–1.73 (m, 1H), 1.89–1.91 (m, 1H), 2.01–2.06 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.52$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J=6.68$ Hz, 2H), 4.91–5.00 (m, 2H), 5.73–5.82 (m, 1H) .

【1195】

【化717】



10

ステップ2：6-（オキシラン-2-イル）ヘキサン酸ノニル

DCM (25 mL) 中のオクタ-7-エン酸ノニル (2.5 g、9.31 mmol) の攪拌溶液に、3-クロロ過安息香酸 (2.41 g、13.97 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。完了したら、反応混合物をDCM (2×50 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (3×100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で蒸発させた。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10%の酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、6-（オキシラン-2-イル）ヘキサン酸ノニルを得た (2 g、75%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (t, $J=6.92$ Hz, 6H), 1.25–1.29 (m, 24H), 1.35–1.51 (m, 9H), 1.56–1.66 (m, 8H), 2.29 (t, $J=7.52$ Hz, 4H), 2.44–2.45 (m, 2H), 2.73 (t, $J=3.96$ Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 4.04 (t, $J=6.72$ Hz, 4H) .

20

【1196】

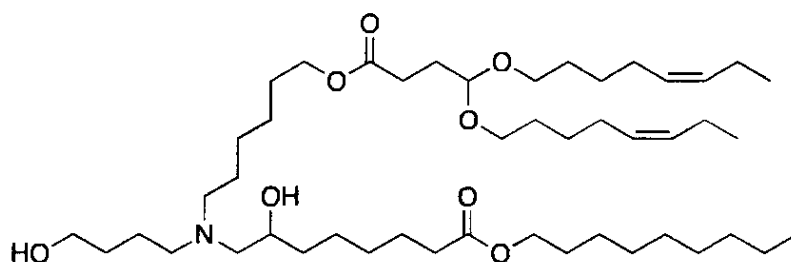
ステップ3：8-（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル（実施例7-228）

6-（（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキシル4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート (50 mg、0.1 mmol、1.0 equiv) 及び6-（オキシラン-2-イル）ヘキサン酸ノニル (31 mg、0.11 mmol、1.1 equiv) の混合物を、90℃で16時間、溶媒の不在下で加熱した。この時間の後、混合物を冷却し、粗物質を、DCM中0～10%の勾配のMeOHで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-（（6-（（4,4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘキシル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）-7-ヒドロキシオクタン酸ノニルを得た (47 mg、59%)。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.11分、 m/z 計算値 [M+H] : 782.6、実測値783.2 .

30

【1197】

【化718】

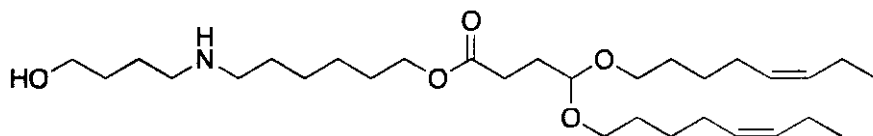


40

50

実施例 7-229: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル

【化 7 1 9】



10

ステップ 1: 6-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

エタノールアミンを 4-アミノブタン-1-オールに、及び 8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 188 mg、92%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 0.58 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 512.4、実測値 512.8.

【1198】

ステップ 2: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル (実施例 7-229)

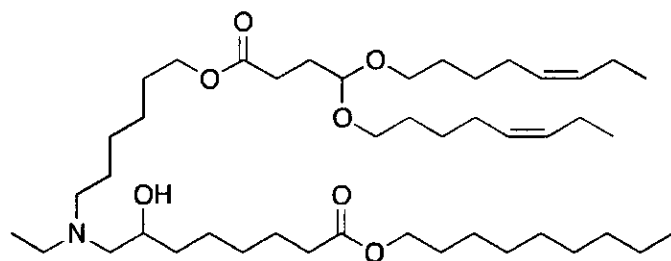
6-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (50 mg、0.1 mmol、1.0 equiv) 及び 6-(オキシラン-2-イル)ヘキサン酸ノニル (31 mg、0.11 mmol、1.1 equiv) の混合物を、90℃で 16 時間、溶媒の不在下で加熱した。この時間の後、混合物を冷却し、粗物質を、DCM 中 0~10% の勾配の MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニルを得た (46 mg、59%)。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 796.7、実測値 797.2.

20

30

【1199】

【化 7 2 0】

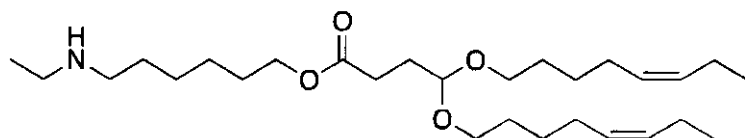


40

実施例 7-230: 8-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(エチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル

50

【化 7 2 1】



ステップ 1：6-(エチルアミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

エタノールアミンをエチルアミンに、及び 8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 180 mg、96%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 0.61 分、 m/z 計算値 [M+H]：468.4、実測値 468.8。

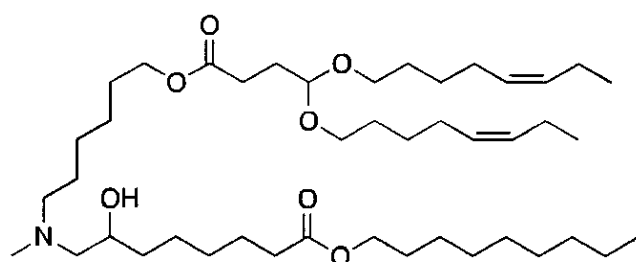
【1200】

ステップ 2：8-(6-(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(エチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル(実施例 7-230)

6-(エチルアミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (51 mg、0.11 mmol、1.0 equiv) 及び 6-(オキシラン-2-イル)ヘキサン酸ノニル (34 mg、0.12 mmol、1.1 equiv) の混合物を 90℃ で 16 時間、溶媒の不在下で加熱した。この時間の後、混合物を冷却し、粗物質を、DCM 中 0~10% の勾配の MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-(6-(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニルを得た (60 mg、75%)。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.14 分、 m/z 計算値 [M+H]：752.6、実測値 753.2。

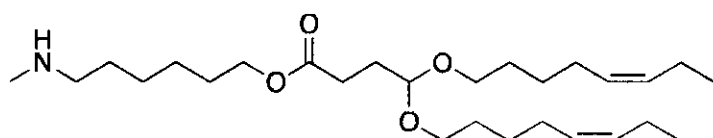
【1201】

【化 7 2 2】



実施例 7-231：8-(6-(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(メチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル

【化 7 2 3】



ステップ 1：6-(メチルアミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

エタノールアミンをメチルアミンに、及び 8-ブロモオクタン酸ノニルを 6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 170 mg、94%。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 0.59 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 454.4、実測値 454.8。

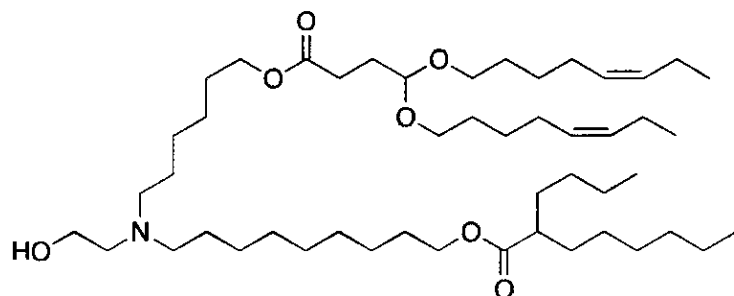
【1202】

ステップ 2 : 8-(6-(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(メチル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニル (実施例 7-231)

6-(メチルアミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (50 mg、0.11 mmol、1.0 equiv) 及び 6-(オキシラン-2-イル)ヘキサン酸ノニル (34 mg、0.12 mmol、1.1 equiv) の混合物を 90°C で 16 時間、溶媒の不在下で加熱した。この時間の後、混合物を冷却し、粗物質を、DCM 中 0~10% の勾配の MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、8-(6-(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-7-ヒドロキシオクタン酸ノニルを得た (56 mg、60%)。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 2.13 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 738.6、実測値 739.0。

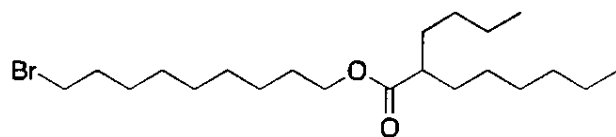
【1203】

【化 724】



実施例 7-232 : 9-(6-(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ノニル 2-ブチルオクタノエート

【化 725】



ステップ 1 : 9-ブロモノニル 2-ブチルオクタノエート

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 2-ブチルオクタン酸に、及び 6-ブロモヘキサン-1-オールを 9-ブロモノナン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。単離 12.8 g、62%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82-0.91 (m, 6H), 1.17-1.37 (m, 21H), 1.38-1.45 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.23-2.38 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。

【1204】

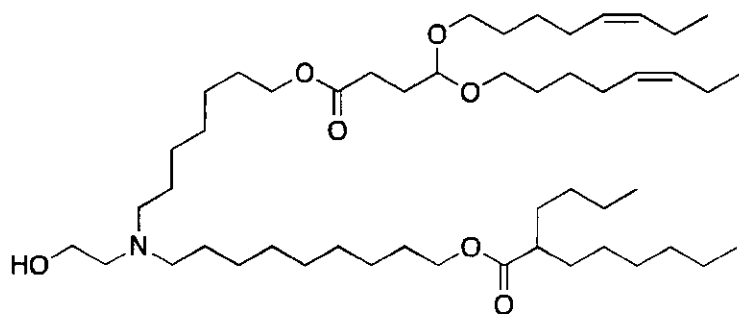
ステップ 2 : 9-(6-(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ノニル 2-

ブチルオクタノエート（実施例 7-232）

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）
 ブタノエートを 9-ブロモノニル 2-ブチルオクタノエートに、及び 8-（（2-ヒドロ
 キシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを 6-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキ
 シル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置
 換して、一般手順 F に従って調製。単離 90 mg、45%。¹H NMR（400 MHz,
 DMSO-d₆）δ 0.81-0.87（m, 6H）, 0.91（t, J=7.5 Hz, 6H）, 1.03-1.65（m, 48H）,
 1.66-1.81（m, 3H）, 1.94-2.13（m, 9H）, 2.21-2.34（m, 3H）, 3.08（q, J
 =6.0 Hz, 1H）, 3.26-3.40（m, 4H）, 3.43-3.55（m, 4H）, 3.95-4.05（m, 4H）,
 4.36-4.52（m, 1H）, 5.25-5.40（m, 4H）。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.12 分、m/z 計算
 値 [M+H]⁺：808.7、実測値 809.1。

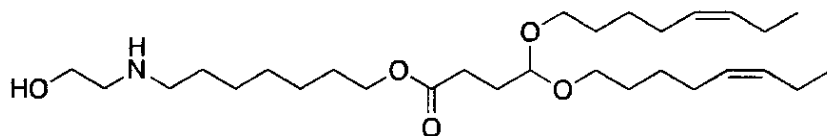
10

20



実施例 7-233：9-（（7-（（4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-
 イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘプチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ノニ
 ル 2-ブチルオクタノエート

【化 7 2 7】



30

ステップ 1：7-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル 4, 4-ビス（（（Z）
 -オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-
 5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離
 690 mg、収率 95%。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 0.9
 0（t, J=7.4 Hz, 6H）, 1.20-1.42（m, 13H）, 1.42-1
 .57（m, 6H）, 1.77（q, J=6.8 Hz, 2H）, 1.86-2.13（
 m, 8H）, 2.29（t, J=7.1 Hz, 2H）, 2.43-2.57（m, 4H
 ）, 3.31-3.45（m, 4H）, 3.44-3.54（m, 2H）, 3.98（t
 , J=6.5 Hz, 2H）, 4.24-4.60（m, 1H）, 5.23-5.40（
 m, 4H）。

40

【1206】

ステップ 2：9-（（7-（（4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）
 オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘプチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）ノニル 2-
 ブチルオクタノエート（実施例 7-233）

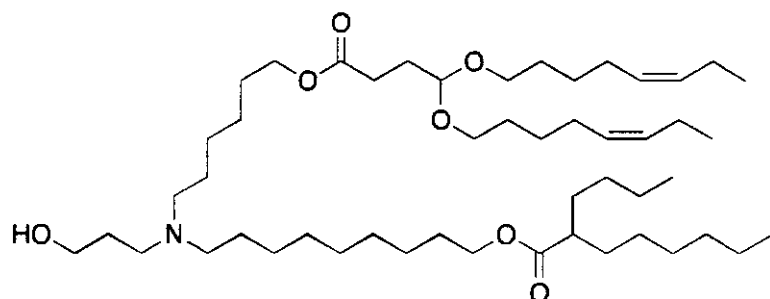
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）

50

ブタノエートを 9-ブロモノニル 2-ブチルオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 60 mg、30%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：822.7、実測値 823.2。

【1207】

【化 728】



10

実施例 7-234：9-((6-((4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ノニル 2-ブチルオクタノエート

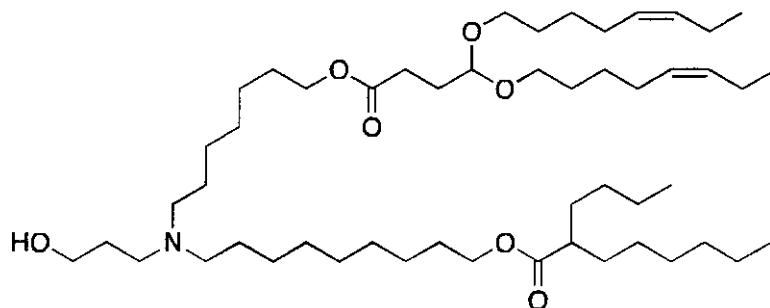
20

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 9-ブロモノニル 2-ブチルオクタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 100 mg、40%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.79–0.88 (m, 6H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.08–1.66 (m, 55H), 1.76 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.99 (q, $J=6.9$ Hz, 8H), 2.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.31–3.40 (m, 2H), 3.39–3.55 (m, 4H), 3.95–4.05 (m, 4H), 4.44 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.23–5.40 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.26 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：822.7、実測値 823.2。

30

【1208】

【化 729】

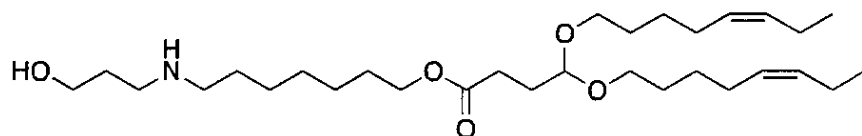


40

実施例 7-235：9-((7-((4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ノニル 2-ブチルオクタノエート

50

【化 7 3 0】



ステップ 1：7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

8-プロモオクタン酸ノニルを7-プロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及びエタノールアミンを3-アミノプロパン-1-ジオールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 950 mg、収率 96%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.21-1.41 (m, 14H), 1.42-1.58 (m, 8H), 1.76 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.93-2.05 (m, 8H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.53 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 4H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.23-5.40 (m, 4H).

10

【1209】

ステップ 2：9-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ノニル 2-ブチルオクタノエート (実施例 7-235)

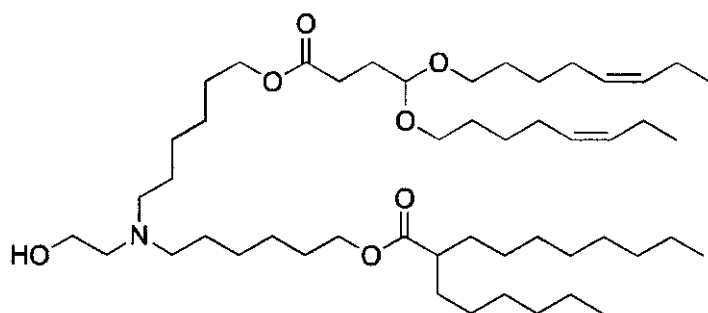
6-プロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを9-プロモノニル 2-ブチルオクタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 118 mg、48%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80-0.87 (m, 6H), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.06-1.67 (m, 56H), 1.76 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-2.06 (m, 9H), 2.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.38-3.55 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.18-5.40 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.27 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：836.7、実測値 837.2.

20

30

【1210】

【化 7 3 1】

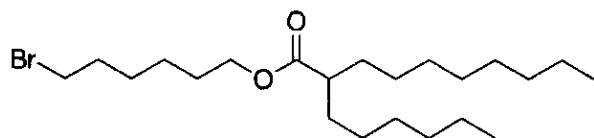


40

実施例 7-236：6-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 2-ヘキシルデカノエート

50

【化 7 3 2】



ステップ 1：6-ブロモヘキシル 2-ヘキシルデカノエート

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 2-ヘキシルデカン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 5.7 g、72%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.9 Hz, 6H), 1.18-1.31 (m, 19H), 1.31-1.53 (m, 6H), 1.54-1.70 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.5 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H)。

10

【1 2 1 1】

ステップ 2：6-((6-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 2-ヘキシルデカノエート (実施例 7-236)

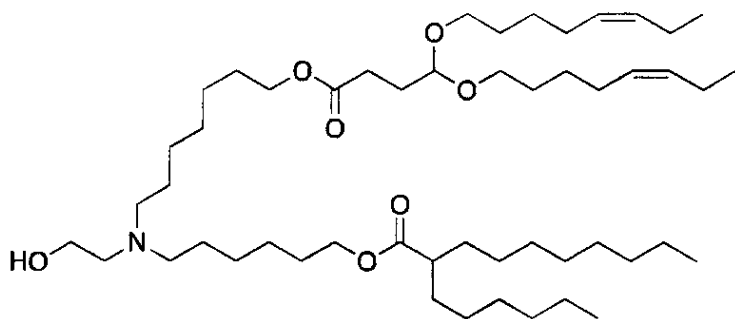
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 2-ヘキシルデカノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 52 mg、25%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80-0.88 (m, 6H), 0.90 (t, J=6.5 Hz, 6H), 1.06-1.63 (m, 53H), 1.76 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.94-2.05 (m, 9H), 2.21-2.41 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.23-5.40 (m, J=6.9 Hz, 4H)。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.38 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：822.7、実測値 822.9。

20

30

【1 2 1 2】

【化 7 3 3】



40

実施例 7-237：6-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 2-ヘキシルデカノエート

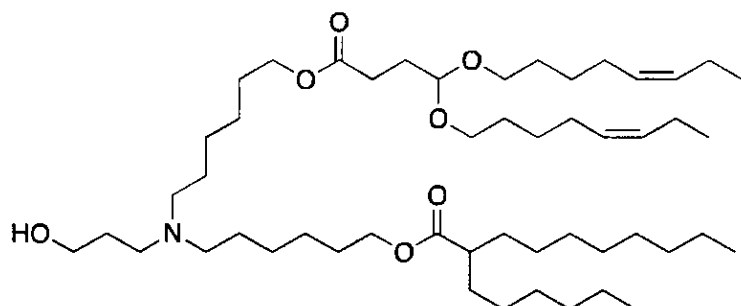
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 2-ヘキシルデカノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 98 mg、38%。¹H NMR (400 M

50

H z, DMSO- d_6) δ 0.82–0.87 (m, 5 H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 6 H), 1.06–1.65 (m, 59 H), 1.76 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 1.93–2.06 (m, 8 H), 2.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.34–2.42 (m, 2 H), 3.36 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.44–3.55 (m, 2 H), 3.94–4.05 (m, 4 H), 4.44 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 5.25–5.40 (m, 4 H). UPLC-MS (方法B): 保持時間 2.35 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 836.7、実測値 837.2.

【1213】

【化734】



10

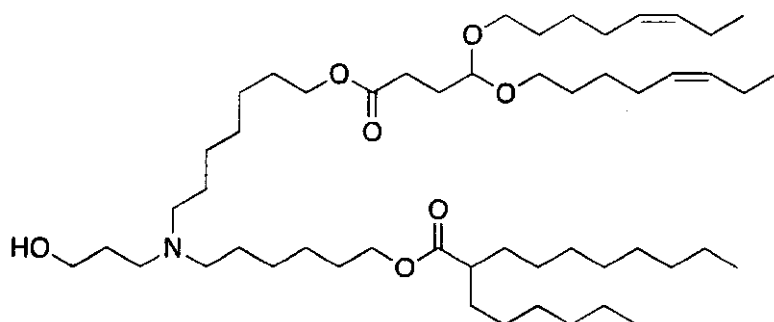
実施例 7-238: 6-((6-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘキシル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 2-ヘキシルデカノエート

20

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 2-ヘキシルデカノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 68 mg、27%。UPLC-MS (方法B): 保持時間 2.28 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 836.7、実測値 836.9.

【1214】

【化735】



30

実施例 7-239: 6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 2-ヘキシルデカノエート

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 2-ヘキシルデカノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 80 mg、32%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82–0.88 (m, 6 H), 0.91 (t, $J=7$

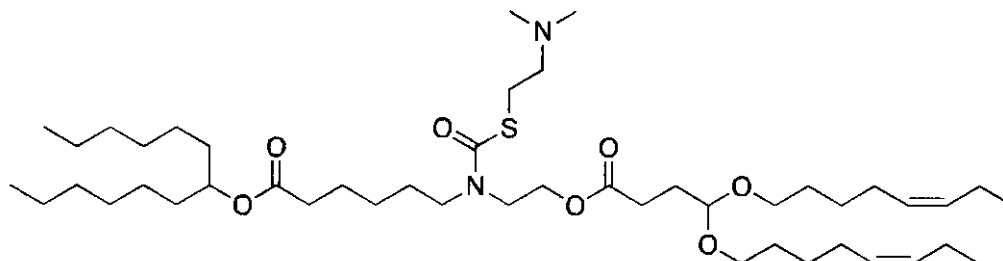
40

50

. 5 Hz, 6 H), 1.11–1.69 (m, 59 H), 1.76 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.93–2.06 (m, 8 H), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.31–3.40 (m, 2 H), 3.40–3.55 (m, 4 H), 3.95–4.05 (m, 4 H), 4.44 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 5.23–5.40 (m, 4 H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.34 分、m/z 計算値 [M+H]⁺: 850.7、実測値 851.2.

【1215】

【化736】

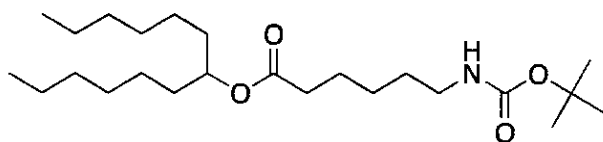


10

実施例 7-240: トリデカン-7-イル 6-((2-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)エチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート

20

【化737】



ステップ 1: トリデカン-7-イル 6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノエート

DCM (20 mL) 中の 6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノ酸 (2.0 g、8.65 mmol) の攪拌溶液に、DCC (2.67 g、12.97 mmol) 及び DMAP (316 mg、2.6 mmol) を 25℃ で添加し、10 分間攪拌した。次いで、トリデカン-7-オール (2.07 g、10.37 mmol) を少しずつ添加し、25℃ で 16 時間攪拌した。完了したら、溶媒を蒸発させ、残留物を水中で採取し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (25 mL × 2)、及びブライン (25 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。このようにして得られた粗塊を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20% の EtOAc/ヘキサンで溶出して、トリデカン-7-イル 6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノエートを無色の油として得た (2.37 g、66%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.17–1.40 (m, 18 H), 1.40–1.54 (m, 15 H), 1.63 (p, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.38–4.64 (m, 1 H), 4.75–4.98 (m, 1 H).

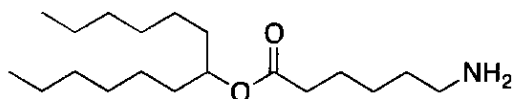
30

40

【1216】

50

【化 7 3 8】



ステップ 2：トリデカン-7-イル 6-アミノヘキサノエート

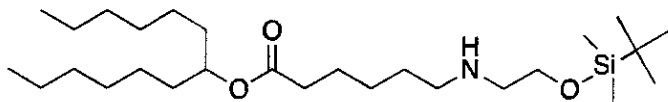
DCM (30 mL) 中のトリデカン-7-イル 6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノエート (3.2 g、7.73 mmol) の攪拌溶液に、TFA (6 mL、77.36 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、反応混合物をゆっくりと 25℃ まで温め、2 時間攪拌した。反応が完了したら、過剰な TFA を減圧下で蒸発させ、粗製物を DCM (60 mL) で希釈した。次いで、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 x 20 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、このようにして得られた生成物トリデカン-7-イル 6-アミノヘキサノエート (2.4 g) を更に精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (s, 18H), 1.32-1.54 (m, 6H), 1.56-1.71 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.73-4.95 (m, 1H).

10

20

【1 2 1 7】

【化 7 3 9】



ステップ 3：トリデカン-7-イル 6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)ヘキサノエート

ACN-THF (1:1) (2.0 mL) 中の (2-ブロモエトキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (100 mg、0.41 mmol) 及びトリデカン-7-イル 6-アミノヘキサノエート (655.29 mg、2.09 mmol) の溶液を、45℃ で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。粗製物にコンビフラッシュクロマトグラフィー (3~5% の MeOH-DCM) を施して、所望の生成物トリデカン-7-イル 6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)ヘキサノエートを得た (110 mg、55%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 0.05 (s, 6H), 0.82-0.91 (m, 15H), 1.14-1.34 (m, 18H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.49 (q, J = 6.2 Hz, 6H), 1.57-1.76 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 2.71-2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.53-5.14 (m, 1H).

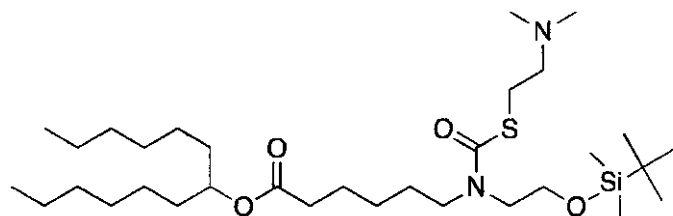
30

40

【1 2 1 8】

50

【化 7 4 0】

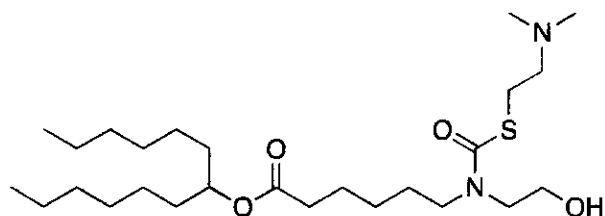


ステップ4：トリデカン-7-イル6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート

DCM (1.0 mL) 中のトリデカン-7-イル6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)ヘキサノエート (110 mg、0.23 mmol) の攪拌溶液に、トリホスゲン (34.58 mg、0.12 mmol)、続いて TEA (0.1 mL、0.7 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで、THF (1 mL) 中の 2-(ジメチルアミノ)エタン-1-チオール (85 mg、0.82 mmol) の溶液、続いて NaH (39.15 mg、1.63 mmol) を反応混合物に 0℃ で添加し、3 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これにコンビフラッシュクロマトグラフィー (3~5% の MeOH-DCM) を施して、トリデカン-7-イル6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエートを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ - 0.14-0.21 (m, 6H), 0.76-0.96 (m, 16H), 1.18-1.35 (m, 18H), 1.43-1.74 (m, 8H), 2.21-2.35 (m, 8H), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.53 (m, 4H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.71-4.97 (m, 1H).

【1219】

【化 7 4 1】



ステップ5：トリデカン-7-イル6-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

TBAF (0.13 mL、THF 中 1 M の溶液、0.13 mmol) を、2 mL の THF 中のトリデカン-7-イル6-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート (40 mg、0.07 mmol) の溶液に 0℃ で添加し、25℃ で 8 時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) によってクエンチし、10% の MeOH-DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物トリデカン-7-イル6-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート (30 mg) を、更に精製することなく次のステップに使用した。

【1220】

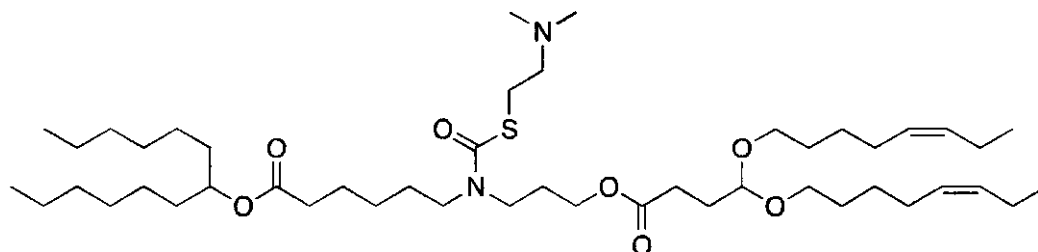
ステップ6：トリデカン-7-イル6-((2-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)エチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート(実施例7-240)

6-ブロモヘキサン-1-オールをトリデカン-7-イル6-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Cに従って調製。単離40mg、51%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.25分、 m/z 計算値[M+H]：811.6、実測値811.7。

【1221】

【化742】

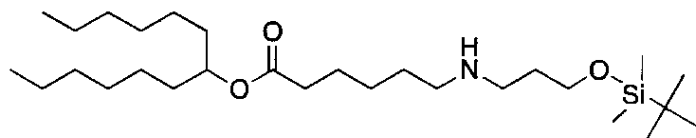
10



実施例7-241：トリデカン-7-イル6-((3-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)プロピル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート

20

【化743】



ステップ1：トリデカン-7-イル6-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)アミノ)ヘキサノエート

30

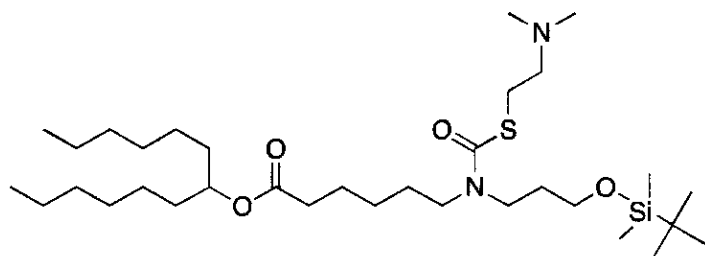
ACN-THF(1:1)(3.0mL)中の(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(150mg、0.59mmol)及びトリデカン-7-イル6-アミノヘキサノエート(928mg、2.96mmol)の溶液を、45℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。粗製物にコンビフラッシュクロマトグラフィー(3~5%のMeOH-DCM)を施して、所望の生成物トリデカン-7-イル6-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)アミノ)ヘキサノエートを得た(200mg、70%)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)：δ 0.05(s, 6H), 0.82-0.91(m, 15H), 1.14-1.34(m, 18H), 1.33-1.43(m, 2H), 1.49(q, J=6.2 Hz, 4H), 1.57-1.76(m, 4H), 1.84-1.96(m, 2H), 2.28(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.73-2.84(m, 2H), 2.91(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.72(t, J=5.7 Hz, 2H), 4.53-5.14

40

【1222】

50

【化 7 4 4】



10

ステップ2：トリデカン-7-イル6-（（3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）（（（2-（ジメチルアミノ）プロピル）チオ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート

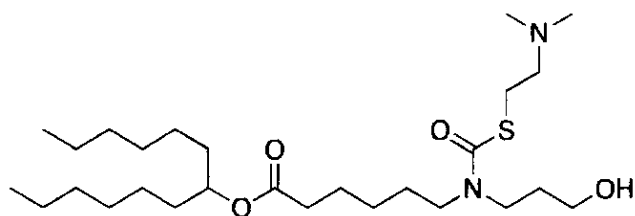
DCM（1.0 mL）中のトリデカン-7-イル6-（（3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）アミノ）ヘキサノエート（100 mg、0.206 mmol）の攪拌溶液に、トリホスゲン（31 mg、0.11 mmol）、続いてTEA（0.09 mL、0.62 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を1時間攪拌した。次いで、THF（1 mL）中の2-（ジメチルアミノ）エタン-1-チオール（85 mg、0.82 mmol）の溶液、続いてNaH（40 mg、1.65 mmol）を0℃で反応混合物に添加し、3時間攪拌した。反応混合物を水（5 mL）で希釈し、DCM（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これにコンビフラッシュクロマトグラフィー（3～5%のMeOH-DCM）を施して、トリデカン-7-イル6-（（3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）（（（2-（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエートを得た（80 mg、63%）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-*d*）：δ 0.82–0.91（m，13 H），1.15–1.38（m，17 H），1.42–1.70（m，18 H），1.71–1.87（m，2 H），2.24–2.31（m，8 H），2.54（t，J=7.3 Hz，2 H），3.00（t，J=7.1 Hz，2 H），3.19–3.46（m，4 H），3.61（t，J=5.6 Hz，2 H），4.84（t，J=6.6 Hz，1 H）。

20

30

【1 2 2 3】

【化 7 4 5】



40

ステップ3：トリデカン-7-イル6-（（（（2-（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサノエート

TBAF（0.26 mL、THF中1 Mの溶液、0.26 mmol）を、5 mLのTHF中のトリデカン-7-イル6-（（3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）（（（2-（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（80 mg、0.13 mmol）の溶液に0℃で添加し、25℃で8時間攪拌した。反応物を水（1 mL）によってクエンチし、10%のMeOH-DCM（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物トリデカン-7-イル6-（（（（2-（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）ヘキサノエート（60

50

mg) を、更に精製することなく次のステップに使用した。

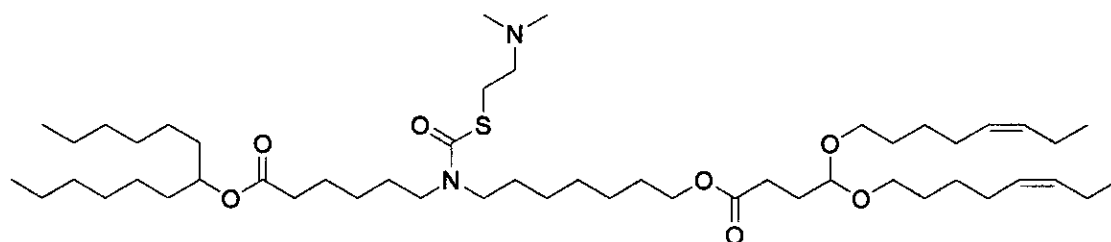
【1224】

ステップ4：トリデカン-7-イル6-((3-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)プロピル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート(実施例7-241)

6-ブロモヘキサン-1-オールをトリデカン-7-イル6-((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Cに従って調製。単離21mg、34%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.15分、m/z計算値[M+H]：825.6、実測値825.7。

【1225】

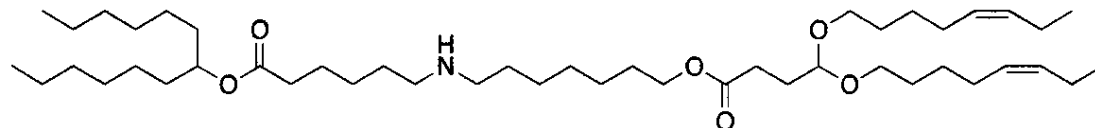
【化746】



10

実施例7-242：トリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート

【化747】



20

ステップ1：トリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)アミノ)ヘキサノエート

ACN/THF(1mL:1mL)中の7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート(110mg、0.21mmol)及びトリデカン-7-イル6-アミノヘキサノエート(333mg、1.06mmol)の混合物を、45℃で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、コンビフラッシュクロマトグラフィー(5%のMeOH-DCM)を施して、トリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)アミノ)ヘキサノエートを得た(100mg、62%)。UPLC-MS(方法B)：保持時間1.02分、m/z計算値[M+H]：750.6、実測値750.8。

30

【1226】

ステップ2：トリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエート(実施例7-242)

トリホスゲン(10mg、0.03mmol)を、DCM(1.0mL)中のトリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)アミノ)ヘキサノエート(30mg、0.04mmol)及びEt₃N(0.03mL、0.2mmol)の溶液に0℃で添加し、23℃で2時間撹拌した。次いで、2-(ジメチルアミノ)エタン-1-チオール(33mg

40

50

、0.23 mmol)を0℃で、続いてTHF (1 mL)中のNaH (5 mg、0.2 mmol)の混合物を添加し、25℃で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物にコンビフラッシュクロマトグラフィー (3~5%のMeOH-DCM)を施して、トリデカン-7-イル6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)((2-(ジメチルアミノ)エチル)チオ)カルボニル)アミノ)ヘキサノエートを得た (35 mg、26%)。UPLC-MS (方法B) : 保持時間2.38分、m/z計算値 [M+H] : 811.7、実測値811.8。

【1227】

実施例8 : イオン化可能な脂質の合成

本実施例は、本明細書に記載のイオン化可能な脂質を調製、特徴評価、及び検証する、例示的な材料及び方法を提供する。以下の実施例に記載されるように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物は、以下の一般手順に従って調製される。一般方法は、本開示のある特定の化合物の合成を示すが、以下の一般方法及び当業者に既知の他の方法は、本明細書に記載の全ての化合物並びにこれらの化合物の各々のサブクラス及び種に適用することができることが理解されるであろう。

【1228】

一般注意事項 : 別段の記載がない限り、磁気攪拌を伴うフラスコ又はバイアル内の窒素雰囲気下で、無水グレードの溶媒を使用して全ての反応を実施した。無水溶媒は、Sigma-Aldrichから購入し、受け取ったまま使用した。予め充填されているシリカゲルカートリッジとともにBiotage Selekt又はTeledyne-Isco Combiflash Nextgen 300+を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。Merckシリカゲル60プレートを使用して薄層クロマトグラフィーを行い、ヨウ素を使用して化合物を可視化した。Varian INOVA 500 MHz又はBruker AVANCE 400 MHz分光計のいずれかを使用して、核磁気共鳴 (NMR) 分光法を行った ; 化学シフトは、CDCl₃試料に対するδ = 0.00 ppmでのテトラメチルシランを参照してδ百万分率 (ppm) で、及びDMSO試料に対する残留溶媒ピーク (δ = 2.50 ppm) で報告する。以下の方法のうちの1つを使用して、QDa検出器 (ESI⁺)を備えるWaters Acquity UPLC HクラスPlusを使用して、超高速液体クロマトグラフィー-質量分析 (UPLC-MS)を行った :

【1229】

方法A : 5分間実施、カラム : BEH C18 (2.1×50 mm)、1.7 μm、移動相 : 開始時90% [水中0.1%のHCOOH] 及び10%のACN、次いで、5% [水中0.1%のHCOOH] 及び95%のACNを3分間のこの移動相組成を2分間保持し、最終的に1分かけて開始状態、すなわち、90% [水中0.1%のHCOOH] 及び10%のACNに戻した。流量 = 0.5 mL / 分。

【1230】

方法B : 5分間実施、カラム : XTERRA RP 18 (4.6×50 mm)、5 μm、移動相 : 開始時50% [水中0.1%のHCOOH] 及び50% [(70:30) ACN : THF中0.1%のHCOOH]、次いで、2% [水中0.1%のHCOOH] 及び98% [(70:30) ACN : THF中0.1%のHCOOH]を2.65分のこの移動相組成を最大3.75分間保持し、最終的に開始状態、すなわち、50% [水中0.1%のHCOOH] 及び50% [(70:30) ACN : THF中0.1%のHCOOH]、を4.90分間のこの移動相組成を最大5.10分間保持した。流量 = 1.2 mL / 分。

【1231】

方法C : 12分間実施、カラム : XTERRA RP 18 (4.6×50 mm)、5 μm、移動相 : 開始時80% [水中0.1%のHCOOH] 及び20% [(70:30)

10

20

30

40

50

ACN：THF中0.1%のHCOOH]、のこの開始時状態を0.75分間保持し、次いで、65% [水中0.1%のHCOOH] 及び35% [(70:30) ACN：THF中0.1%のHCOOH] を3.0分間、次いで、2% [水中0.1%のHCOOH] 及び98% [(70:30) ACN：THF中0.1%のHCOOH] を6.0分のこの移動相組成を最大9.0分間保持し、最終的に開始状態、すなわち、80% [水中0.1%のHCOOH] 及び20% [(70:30) ACN：THF中0.1%のHCOOH]、を11.00分間のこの移動相組成を最大12.10分間保持した。流量=1.2ml/分。

略語のリスト

ACN：アセトニトリル

d：二重線

DCC：N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP：4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDC：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

Eq：同等物

Et：エチル

i-Pr：イソプロピル

m：多重線

Me：メチル

p：五重線

PPTS：p-トルエンスルホン酸ピリジニウム

q：四重線

Rt：保持時間

s：単一線

t：三重線

TEA：トリエチルアミン

THF：テトラヒドロフラン

【1232】

例示として実施例8-1を使用して、以下の合成スキームに従って、以下の例示的な脂質を調製した。

10

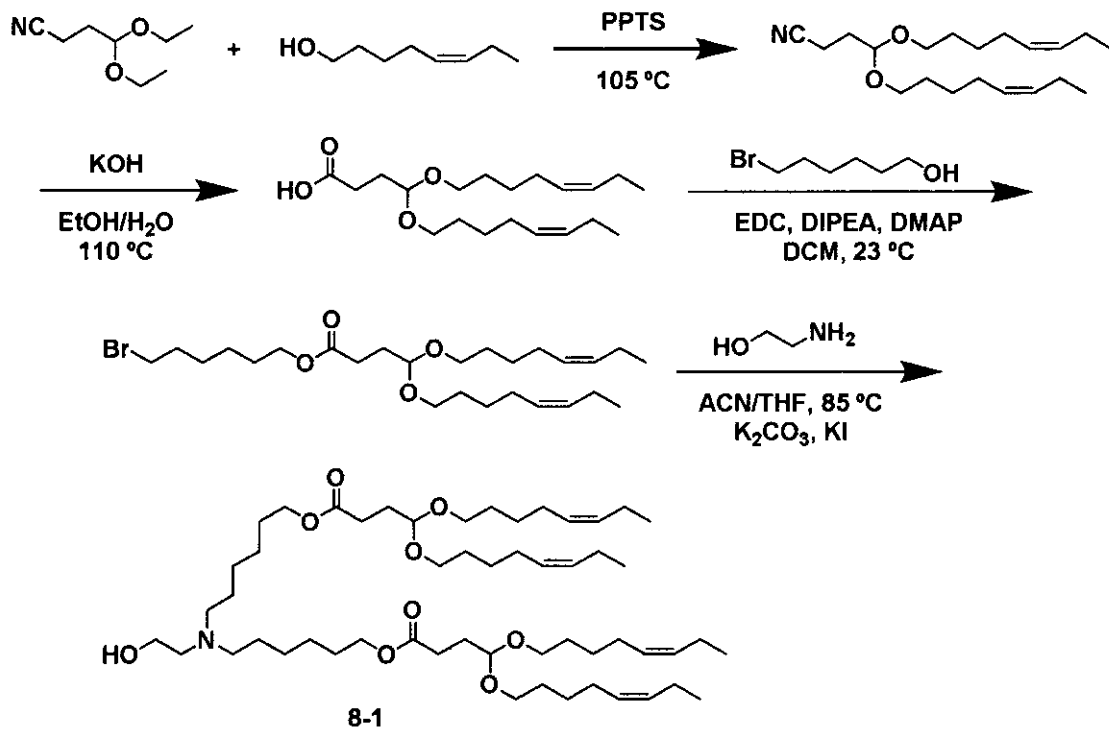
20

30

40

50

【化 7 4 8】

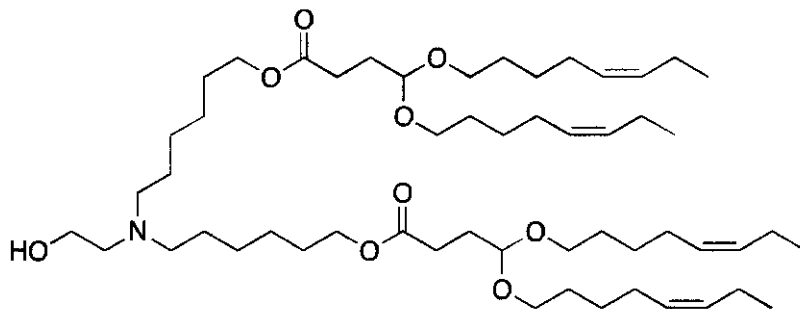


10

20

【1 2 3 3】

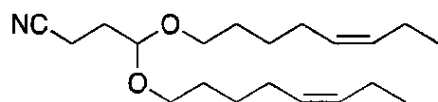
【化 7 4 9】



30

実施例 8-1：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

【化 7 5 0】



40

ステップ 1：4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル

一般手順 A：

ピリジニウム p-トルエンスルホン酸塩 (0.12 g、0.48 mmol、0.05 Eq) を含有するバイアルに、4,4-ジエトキシブタンニトリル (1.5 g、9.5 mmol)

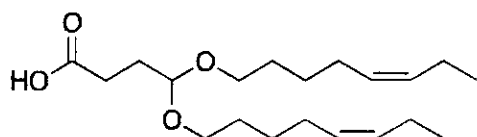
50

ol、1 Eq)、及びシス-5-オクテン-1-オール(3.7 g、29 mmol、3 Eq)を添加した。バイアルをしっかりとキャップし、生じた混合物を105℃で72時間加熱した。この時間の後、混合物を室温まで冷却した。粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(100 gのシリカ、20分間ヘキサン中0~100%のジクロロメタン)によって精製した。4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタニトリルを無色の油として得た(1.14 g、37%)。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.43-5.27(m, 4H), 4.56(t, J=5.3 Hz, 1H), 3.61(dt, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 3.44(dt, J=9.3, 6.6 Hz, 2H), 2.42(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.12-1.91(m, 9H), 1.66-1.54(m, 5H), 1.49-1.36(m, 4H), 0.96(t, J=7.6 Hz, 6H)。

10

【1234】

【化751】



ステップ2: 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸
一般手順B:

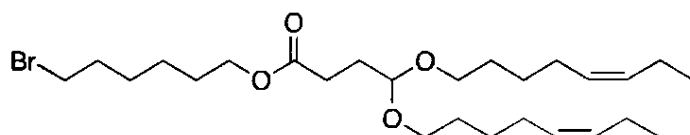
20

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリル(1.14 g、3.54 mmol、1 Eq)を含有するバイアルに、水酸化カリウム(0.60 g、10.6 mmol、3 Eq)、続いてエタノール(3.5 mL)及び水(3.5 mL)を添加した。バイアルをしっかりとキャップし、反応混合物を110℃まで18時間加熱した。この時間の後、混合物を室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、1 MのHClを添加することによってpHを約5まで調整した。生じた二相性混合物を分離し、水相を酢酸エチル(2×20 mL)で更に2回抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を粘着性の白色の固体として得た(1.16 g、収率96%)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.41-5.24(m, 4H), 4.45(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.51(dt, J=9.0, 6.7 Hz, 2H), 3.39(dt, J=9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.17(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.08-1.98(m, 8H), 1.81(q, J=7.3 Hz, 2H), 1.59-1.52(m, 4H), 1.44-1.32(m, 4H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 6H)。

30

【1235】

【化752】



40

ステップ3: 6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート
一般手順C:

DCM(13 mL)中の4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸(508 mg、1 Eq、1.49 mmol)の溶液に、6-ブロモヘキサン-1-オール(270 mg、195 μL、1 Eq、1.49 mmol)、DIPEA(9

50

64 mg、1.29 mL、5 Eq、7.46 mmol)、及びDMAP (36.4 mg、0.2 Eq、298 μ mol)を添加した。EDC (429 mg、1.5 Eq、2.24 mmol)を最後に添加し、23℃で18時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 gのシリカ、ヘキサン中0~50%の酢酸エチル)によって精製した。6-ブロモヘキシル4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを無色の油として得た (397 mg、53%)。

【1236】

ステップ4: ((2-ヒドロキシエチル) アザンジイル) ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート (実施例8-1)

10

一般手順G:

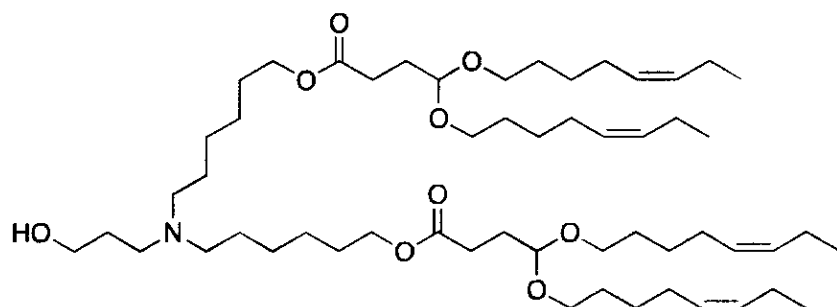
ACN (5 mL) 及びTHF (5 mL) 中の6-ブロモヘキシル4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート (295 mg、2 Eq、585 μ mol)の溶液に、炭酸カリウム (243 mg、6 Eq、1.76 mmol)、ヨウ化カリウム (117 mg、2.4 Eq、702 μ mol)、及び2-アミノエタン-1-オール (18 mg、1 Eq、293 μ mol)を添加した。生じた混合物を85℃で18時間攪拌した。この時間の後、混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間に分配し、有機層を水で2回、及びブラインで1回洗浄した。有機物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生じた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (50 gのシリカ、DCM中0~10%のメタノール)によって精製した。((2-ヒドロキシエチル) アザンジイル) ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを無色の油として得た (187 mg、収率71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.27 (m, 8H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 4H), 3.69 (br s, 2H), 3.57 (dt, J=9.3, 6.5 Hz, 4H), 3.41 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.66 (br s, 4H), 2.37 (t, J=8.0 Hz, 4H), 2.07-1.99 (m, 16H), 1.92 (ddd, J=8.3, 7.2, 5.5 Hz, 4H), 1.66-1.53 (m, 16H), 1.44-1.33 (m, 16H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 12H). UPLC-MS (方法A): 保持時間3.61分、m/z 計算値 [M+H]: 906.73、実測値906.78.

20

30

【1237】

【化753】



40

実施例8-2: ((3-ヒドロキシプロピル) アザンジイル) ビス (ヘキサン-6, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート)

2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。131 mg、収率49%を得た。¹H NMR (400 MHz, C

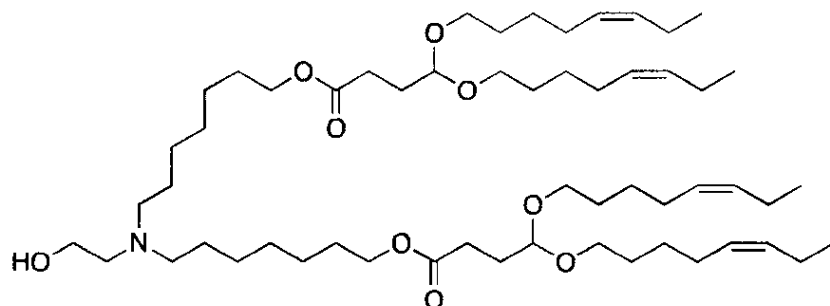
50

DCI₃) δ 5.40–5.27 (m, 8 H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 4 H), 3.80 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 3.57 (dt, J=9.3, 6.5 Hz, 4 H), 3.40 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 4 H), 2.78 (br s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 2.37 (t, J=7.7 Hz, 4 H), 2.07–1.99 (m, 16 H), 1.92 (ddd, J=8.3, 7.1, 5.6 Hz, 4 H), 1.77 (br s, 2 H), 1.66–1.53 (m, 16 H), 1.44–1.32 (m, 16 H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 12 H). UPLC-MS (方法A): 保持時間 3.65 分、m/z 計算値 [M+H]: 920.75、実測値 920.88.

【1238】

10

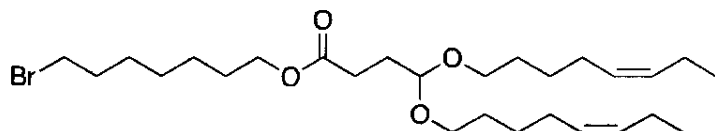
【化754】



20

実施例 8-3: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

【化755】



30

ステップ1: 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに置換して、一般手順Cに従って調製。605 mg、収率50%を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6 H), 1.30–1.49 (m, 15 H), 1.50–1.67 (m, 3 H), 1.80–1.96 (m, 4 H), 1.96–2.09 (m, 6 H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.34–3.45 (m, 4 H), 3.50–3.62 (m, 2 H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.24–5.42 (m, 4 H).

40

【1239】

ステップ2: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (実施例 8-3)

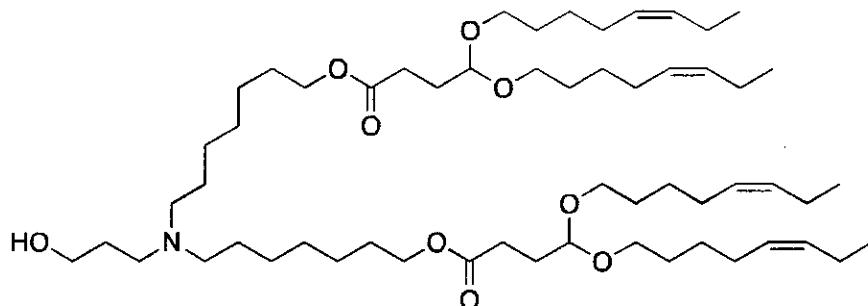
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。146 mg、収率53%を得た。¹H NMR (400 MHz, DCI₃) δ 5.43–5.21 (m, 8 H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 4.05 (t, J=6.8 Hz,

50

4 H), 3.74 (br s, 2 H), 3.57 (dt, J=9.3, 6.5 Hz, 4 H), 3.41 (dt, J=9.4, 6.6 Hz, 4 H), 2.84 (br s, 2 H), 2.76 (br s, 4 H), 2.37 (t, J=7.7 Hz, 4 H), 2.08-1.99 (m, 16 H), 1.92 (ddd, J=8.3, 7.2, 5.6 Hz, 4 H), 1.63-1.54 (m, 16 H), 1.44-1.34 (m, 16 H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 12 H). UPLC-MS (方法A): 保持時間 3.69 分、 m/z 計算値 [M+H]: 934.76、実測値 934.88.

【1240】

【化756】



10

実施例 8-4: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

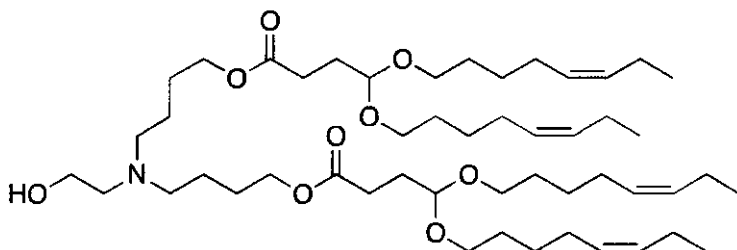
20

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。129 mg、収率 47% を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.27 (m, 8 H), 4.49 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 4.05 (t, J=6.8 Hz, 4 H), 3.80 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 3.57 (dt, J=9.3, 6.5 Hz, 4 H), 3.40 (dt, J=9.3, 6.6 Hz, 4 H), 2.78 (br s, 2 H), 2.57 (br s, 4 H), 2.37 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.07-1.99 (m, 16 H), 1.92 (td, J=7.6, 5.6 Hz, 4 H), 1.77 (br s, 2 H), 1.64-1.53 (m, 16 H), 1.44-1.31 (m, 16 H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 12 H). UPLC-MS (方法A): 保持時間 3.71 分、 m/z 計算値 [M+H]: 948.78、実測値 948.98.

30

【1241】

【化757】

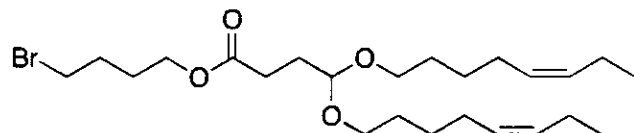


40

実施例 8-5: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

50

【化 7 5 8】



ステップ 1：4-ブロモブチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 4-ブロモブタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。140 mg、収率 40% を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 1.53 (s, 1H), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 4H), 1.97-2.09 (m, 8H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.25-5.42 (m, 4H)。

10

【1 2 4 2】

ステップ 2：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）（実施例 8-5）

20

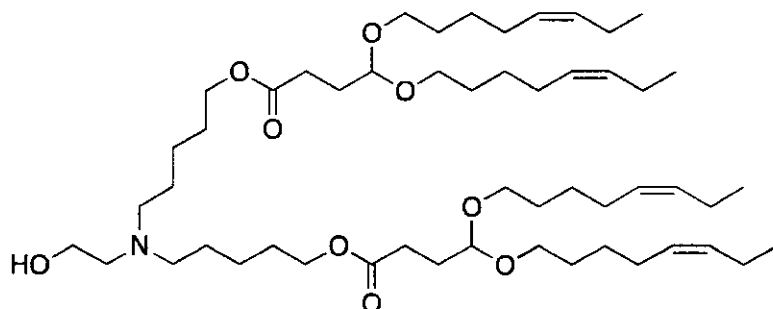
6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 4-ブロモブチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。45 mg、収率 46% を得た。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.10 分、m/z 計算値 [M+H]：850.7、実測値 850.9。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 12H), 1.29-1.40 (m, 11H), 1.41-1.52 (m, 11H), 1.56 (d, J=7.6 Hz, 4H), 1.71-1.81 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 19H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.44-3.54 (m, 4H), 4.00 (t, J=6.3 Hz, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 2H), 5.24-5.38 (m, 8H)。

30

【1 2 4 3】

【化 7 5 9】

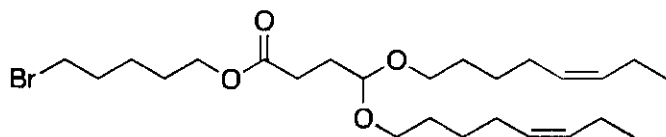


40

実施例 8-6：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ペンタン-5，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

50

【化 7 6 0】



ステップ 1：5-ブロモペンチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを5-ブロモペンタン-1-オールに置換して、一般手順 C に従って調製。160 mg、37%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.94（t，J=7.5 Hz，6H），1.33-1.46（m，7H），1.45-1.54（m，2H），1.57-1.70（m，2H），1.82-2.01（m，4H），2.03（q，J=7.8 Hz，8H），2.37（t，J=7.5 Hz，2H），3.34-3.45（m，4H），3.51-3.62（m，2H），4.07（t，J=6.5 Hz，2H），4.48（t，J=5.6 Hz，1H），5.29-5.43（m，5H）。

10

【1 2 4 4】

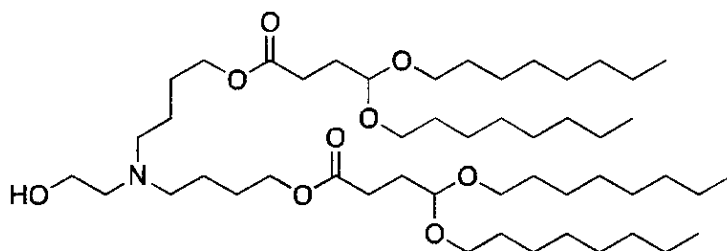
ステップ 2：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ペンタン-5，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）（実施例 8-6）

20

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを5-ブロモペンチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。45 mg、収率 52%を得た。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.15 分、m/z 計算値 [M+H]：878.7、実測値 879.0。

【1 2 4 5】

【化 7 6 1】

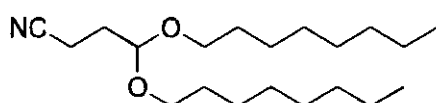


30

実施例 8-7：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクチルオキシ）ブタノエート）

【化 7 6 2】

40



ステップ 1：4，4-ビス（オクチルオキシ）ブタンニトリル

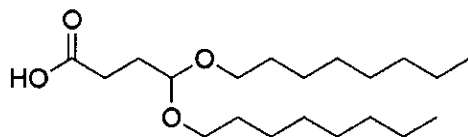
シス-5-オクテン-1-オールを1-オクタノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 1.45 g、39%。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 0.87（d，J=6.9 Hz，6H），1.21-1.30（m，20H），1.53-1.58（m，4H），1.90（q，J=7.2 Hz，2H），2.41（t，J=

50

7.3 Hz, 2H), 3.39–3.44 (m, 2H), 3.56–3.61 (m, 2H), 4.54 (t, J=5.2 Hz, 1H).

【1246】

【化763】



10

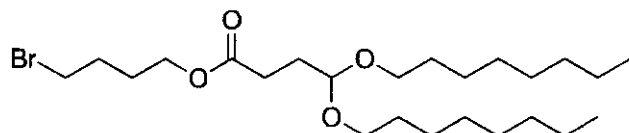
ステップ2：4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離1.8g、84%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.21–1.30 (m, 20H), 1.43–1.48 (m, 4H), 1.69 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.35–3.39 (m, 2H), 3.44–3.50 (m, 2H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 12.06 (bs, 1H).

【1247】

【化764】

20



ステップ3：4-ブロモブチル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。130mg、収率46%を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.6 Hz, 6H), 1.23–1.36 (m, 20H), 1.48–1.59 (m, 4H), 1.72–1.84 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 4H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34–3.46 (m, 4H), 3.50–3.61 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H).

【1248】

ステップ4：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート) (実施例8-7)

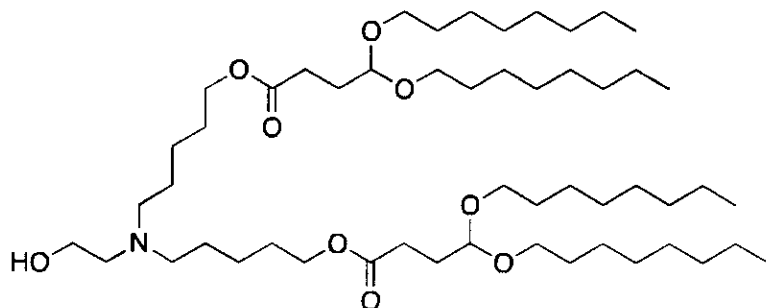
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル4,4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。24mg、収率35%を得た。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.30分、m/z 計算値 [M+H]：858.7、実測値859.0.

【1249】

40

50

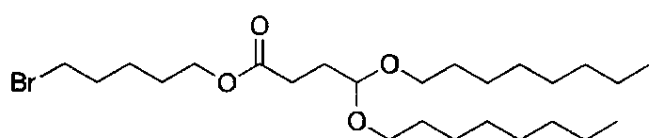
【化 7 6 5】



10

実施例 8-8：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ペンタン-5, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート)

【化 7 6 6】



ステップ 1：5-ブロモペンチル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに、及び 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。127 mg、収率 44% を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, J=6.4 Hz, 6H), 1.23-1.36 (m, 20H), 1.43-1.60 (m, 6H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 4H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

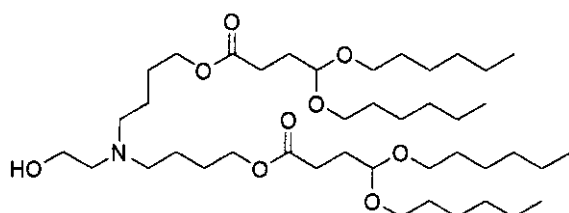
【1250】

ステップ 2：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ペンタン-5, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート) (実施例 8-8)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 5-ブロモペンチル 4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。32 mg、収率 44% を得た。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.37 分、m/z 計算値 [M+H]：886.8、実測値 887.0。

【1251】

【化 7 6 7】

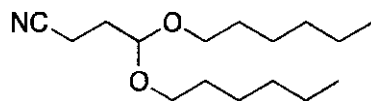


40

実施例 8-9：4-((4-((4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノイル)オキシ)ブチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブチル 4-(ヘプチルオキシ)-4-(ヘキシルオキシ)ブタノエート

50

【化 7 6 8】



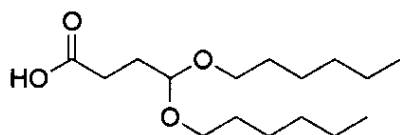
ステップ 1：4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタンニトリル

シス－5－オクテン－1－オールを1－ヘキサノールに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 1.3 g、31%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.6 Hz, 6H), 1.25–1.40 (m, 13H), 1.53 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.55–1.64 (m, 2H), 1.88–1.98 (m, 2H), 2.41 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.37–3.47 (m, 2H), 3.54–3.64 (m, 2H), 4.54 (t, J=5.3 Hz, 1H).

10

【1 2 5 2】

【化 7 6 9】



20

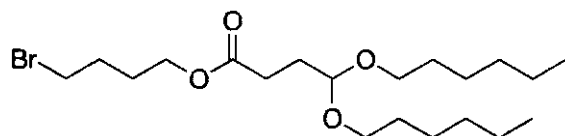
ステップ 2：4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 1.29 g、92%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82–0.90 (m, 6H), 1.17–1.37 (m, 12H), 1.36–1.53 (m, 4H), 1.68–1.78 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.29–3.40 (m, 2H), 3.43–3.54 (m, 2H), 4.45 (t, J=5.6 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

【1 2 5 3】

【化 7 7 0】

30



ステップ 3：4－ブロモブチル 4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタノエート

6－ブロモヘキサノールを4－ブロモブタン－1－オールに、及び4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。25 mg、収率 34%を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.7 Hz, 6H), 1.20–1.41 (m, 13H), 1.52 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.55–1.62 (m, 1H), 1.72–1.84 (m, 2H), 1.87–1.99 (m, 4H), 2.38 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.34–3.47 (m, 4H), 3.51–3.61 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H).

40

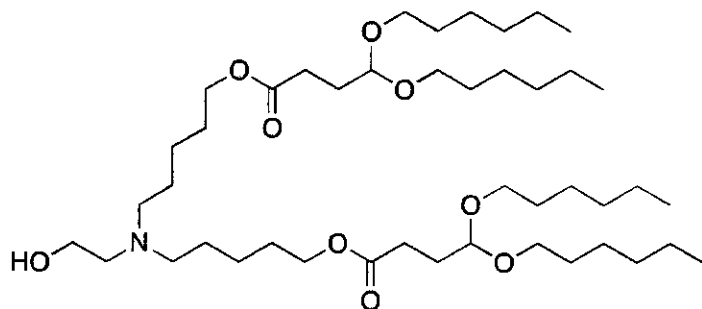
【1 2 5 4】

ステップ 4：4－（（4－（（4，4－ビス（ヘキシルオキシ）ブタノイル）オキシ）ブチル）（2－ヒドロキシエチル）アミノ）ブチル 4－（ヘブチルオキシ）－4－（ヘキシルオキシ）ブタノエート（実施例 8－9）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）

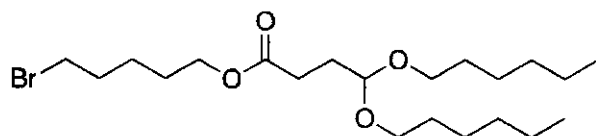
50

ブタノエートを 4-ブロモブチル 4, 4-ビス (ヘキシルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。25 mg、収率 33% を得た。UPLC-MS (方法 B) : 保持時間 1.98 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 746.61、実測値 746.9。
 【1255】
 【化771】



10

実施例 8-10 : ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ペンタン-5, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート)
 【化772】



20

ステップ 1 : 5-ブロモペンチル 4, 4-ビス (ヘキシルオキシ) ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 5-ブロモペンタン-1-オールに、及び 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン酸を 4, 4-ビス (ヘキシルオキシ) ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。175 mg、収率 39% を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.18-1.41 (m, 14H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 4H), 2.38 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 2H), 4.07 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)。
 【1256】

30

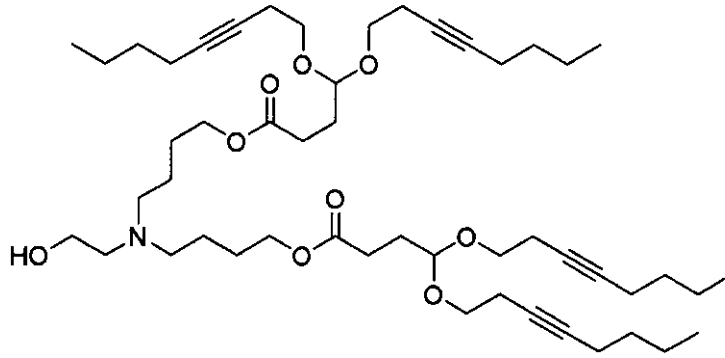
ステップ 2 : ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ペンタン-5, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス(ヘキシルオキシ)ブタノエート) (実施例 8-10)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 5-ブロモペンチル 4, 4-ビス (ヘキシルオキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。17 mg、収率 32% を得た。UPLC-MS (方法 C) : 保持時間 5.03 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 774.6、実測値 774.8。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, $J=6.7$ Hz, 12H), 1.19-1.37 (m, 32H), 1.40-1.52 (m, 9H), 1.60 (d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.71-1.81 (m, 4H), 2.29 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.91-3.23 (m, 4H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 2H), 4.00 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 4.45 (t, $J=5.5$ Hz, 2H)。
 【1257】

40

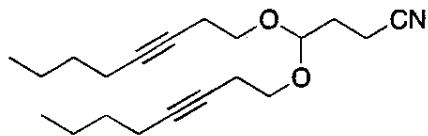
50

【化 7 7 3】



10

実施例 8-11：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート)
【化 7 7 4】



20

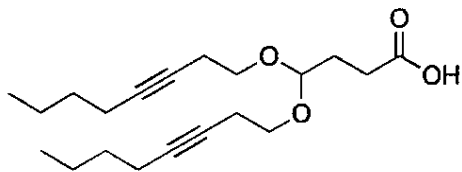
ステップ 1：4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-3-イン-1-オールに置換して、一般手順 A に従って調製、収率 950 mg (39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=7.0 Hz, 6H), 1.28-1.46 (m, 10H), 1.84 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.55-3.66 (m, 2H), 4.62 (t, J=5.6 Hz, 1H)。

【1258】

【化 7 7 5】

30



ステップ 2：4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸

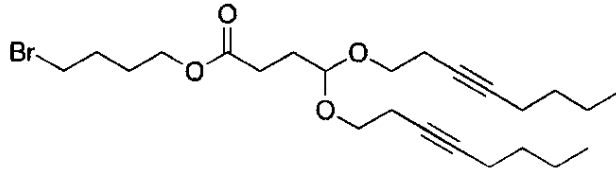
4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 4, 4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製、収率 950 mg (94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.27-1.46 (m, 8H), 1.74 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 4H), 2.25 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.52-3.64 (m, 2H), 4.56 (t, J=5.7 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)。

【1259】

40

50

【化 7 7 6】



ステップ 3：4-ブロモブチル 4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

10

6-ブロモヘキサン-1-オールを 4-ブロモブタン-1-オールに、及び 4，4-ビス（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を 4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。290 mg、収率 41%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.1 Hz，6H），1.32-1.50（m，8H），1.79（q，J=6.8 Hz，2H），1.87-2.00（m，4H），2.08-2.19（m，4H），2.33-2.46（m，6H），3.42（t，J=6.6 Hz，2H），3.48-3.59（m，2H），3.61-3.71（m，2H），4.09（t，J=6.3 Hz，2H），4.60（t，J=5.7 Hz，1H）。

20

【1260】

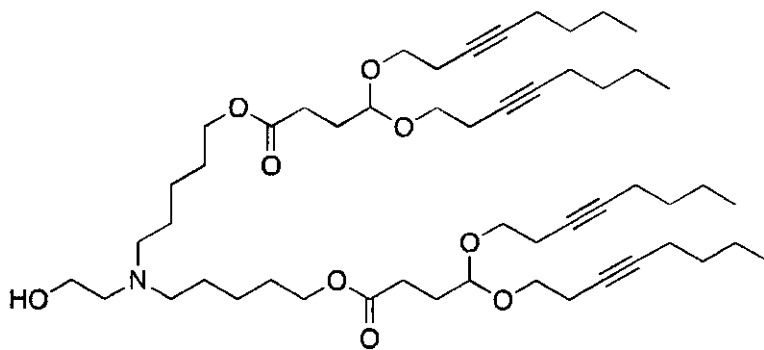
ステップ 4：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート）（実施例 8-11）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 4-ブロモブチル 4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。15 mg、収率 27%を得た。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.90 分、m/z 計算値 [M+H]：842.6、実測値 842.9。

【1261】

【化 7 7 7】

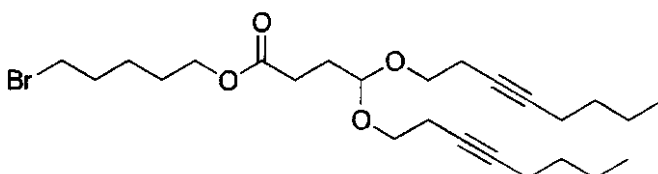
30



40

実施例 8-12：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ペンタン-5，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート）

【化 7 7 8】



50

ステップ1：5-ブロモペンチル-4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを5-ブロモペンタン-1-オールに、及び4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。225 mg、収率39%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.1 Hz，6H），1.32-1.55（m，10H），1.59-1.71（m，2H），1.82-1.99（m，4H），2.04-2.23（m，4H），2.35-2.46（m，6H），3.40（t，J=6.7 Hz，2H），3.48-3.59（m，2H），3.61-3.72（m，2H），4.07（t，J=6.5 Hz，2H），4.60（t，J=5.7 Hz，1H）。

10

【1262】

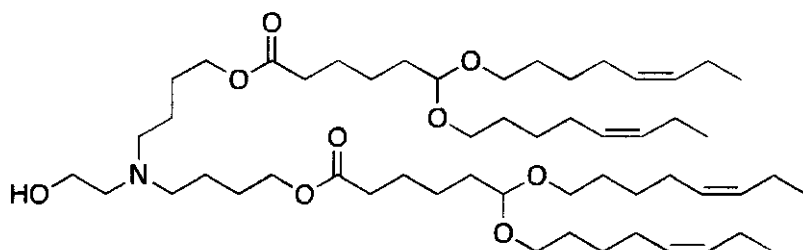
ステップ2：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ペンタン-5，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート）（実施例8-12）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを5-ブロモペンチル4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。23 mg、収率33%を得た。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.02分、m/z計算値[M+H]：870.6、実測値870.8。

20

【1263】

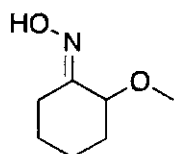
【化779】



30

実施例8-13：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート）

【化780】



40

ステップ1：2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシム

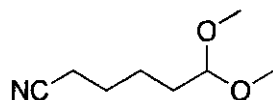
MeOH-H₂O（150 ml、1：2）中の2-メトキシシクロヘキサン-1-オン（5 g、39.0 mmol）の攪拌溶液に、酢酸ナトリウム（6.41 g、78.1 mmol）を添加し、続いて塩酸ヒドロキシルアミン（5.43 g、78.1 mmol）を添加した。生じた混合物を、密封チューブ内で、70℃で16時間加熱した。その後、MeOHを蒸発させ、混合物を水で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗製物を、ヘキサン中3%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシムを無色の油として得た（

50

4. 1 g、88%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17–1.32 (m, 1H), 1.40–1.56 (m, 2H), 1.59–1.82 (m, 3H), 1.92–1.99 (m, 1H), 2.93–3.01 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)。

【1264】

【化781】



10

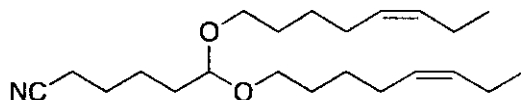
ステップ2：6, 6-ジメトキシヘキサンニトリル

CCl_4 (20 ml) 中の2-メトキシシクロヘキサン-1-オンオキシム (2.0 g、14.0 mmol) の攪拌溶液に、塩化チオニル (1.2 ml、16.8 mmol) を0℃で滴加し、10分間攪拌した。その後、乾燥 MeOH (20 ml) を反応混合物に5～10℃で添加した。添加が完了した後、反応混合物を室温まで到達させ、2時間放置した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルを淡黄色の油として得た (1.6 g、81%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 1.44–1.56 (m, 2H), 1.57–1.75 (m, 4H), 2.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 4.34 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)。

20

【1265】

【化782】



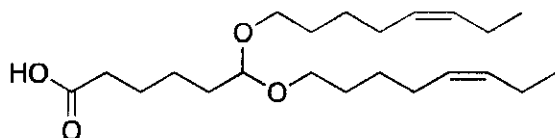
ステップ3：6, 6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

4, 4-ジエトキシブタンニトリルを6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。400 mg、収率30%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.34–1.46 (m, 4H), 1.44–1.74 (m, 11H), 1.96–2.10 (m, 8H), 2.33 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.34–3.45 (m, 2H), 3.51–3.61 (m, 2H), 5.25–5.42 (m, 4H)。

30

【1266】

【化783】



40

ステップ4：6, 6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸

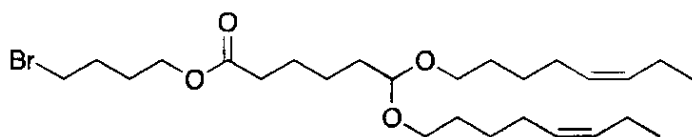
4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6, 6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。400 mg、収率95%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.20–1.41 (m, 6H), 1.42–1.55 (m, 8H), 1.92–2.06 (m, 8H)

50

), 2.18 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 4.41 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.23-5.42 (m, 4H), 11.96 (s, 1H).

【1267】

【化784】



10

ステップ5：4-ブロモブチル6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

6-ブロモヘキサノ-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。60mg、収率37%を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.06 (s, 3H), 0.76-0.91 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.30-1.46 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 5H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 3H), 1.96-2.09 (m, 7H), 2.30 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.09 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.24-5.45 (m, 4H).

20

【1268】

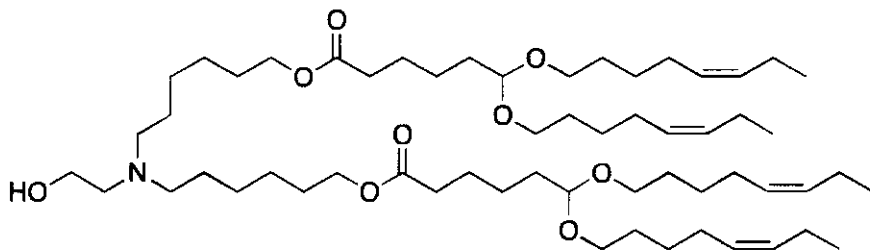
ステップ6：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート(実施例8-13)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを5-ブロモペンチル4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。16mg、収率32%を得た。UP LC-MS (方法C)：保持時間5.41分、m/z 計算値[M+H]：906.7、実測値906.6.

30

【1269】

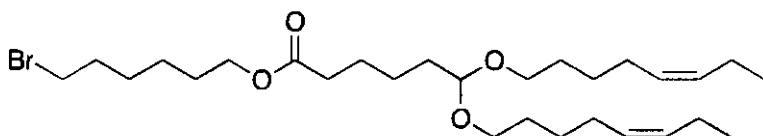
【化785】



40

実施例8-14：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサノ-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート)

【化786】



50

ステップ1：6-ブロモヘキシル6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。90mg、収率31%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.94（t，J=7.5 Hz，6H），1.31-1.51（m，12H），1.56-1.69（m，8H），1.82-1.90（m，2H），1.96-2.10（m，8H），2.29（t，J=7.6 Hz，2H），3.40（t，J=6.9 Hz，4H），3.50-3.60（m，2H），4.05（t，J=6.7 Hz，2H），4.44（t，J=5.6 Hz，1H），5.24-5.44（m，4H）。

10

【1270】

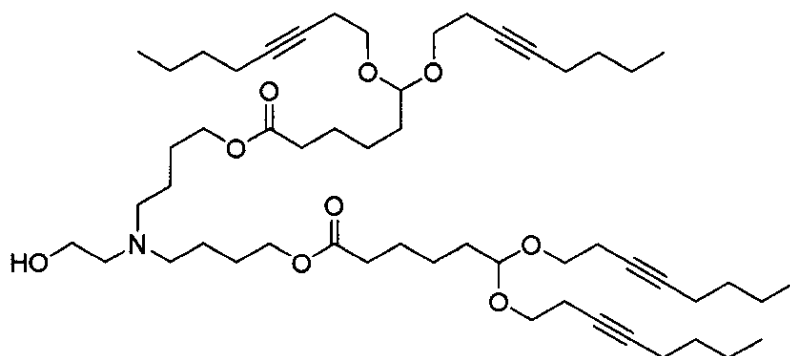
ステップ2：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン-6，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート）（実施例8-14）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを5-ブロモペンチル4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。40mg、収率42%を得た。UP LC-MS（方法B）：保持時間2.29分、m/z計算値[M+H]：962.8、実測値962.6。

20

【1271】

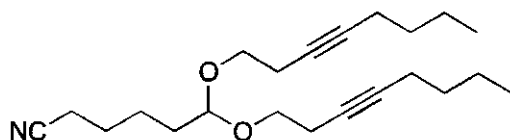
【化787】



30

実施例8-15：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサノエート）

【化788】



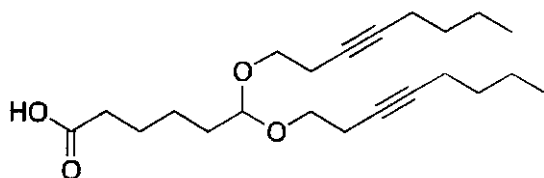
40

ステップ1：6，6-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-3-イン-1-オールに、及び4，4-ジエトキシブタンニトリルを6，6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。600mg、収率34%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.1 Hz，6H），1.33-1.49（m，8H），1.42-1.55（m，2H），1.58-1.76（m，4H），2.09-2.18（m，4H），2.33（t，J=7.0 Hz，2H），2.37-2.46（m，4H），3.48-3.59（m，2H），3.60-3.71（m，2H），

50

4.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H).
 【1272】
 【化789】



ステップ2：6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸

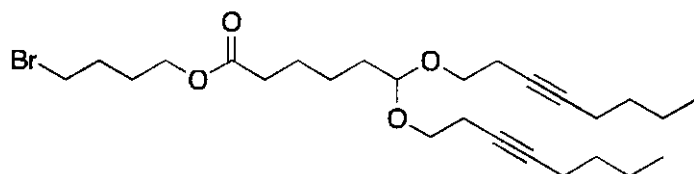
10

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。550mg、収率87%を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.23–1.45 (m, 10H), 1.44–1.56 (m, 4H), 2.09–2.14 (m, 4H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29–2.39 (m, 4H), 3.41–3.49 (m, 2H), 3.51–3.61 (m, 2H), 4.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H).

【1273】

【化790】

20



ステップ3：4-ブロモブチル6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート

30

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。210mg、収率51%を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31–1.50 (m, 10H), 1.58–1.68 (m, 4H), 1.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.36–2.45 (m, 4H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

【1274】

40

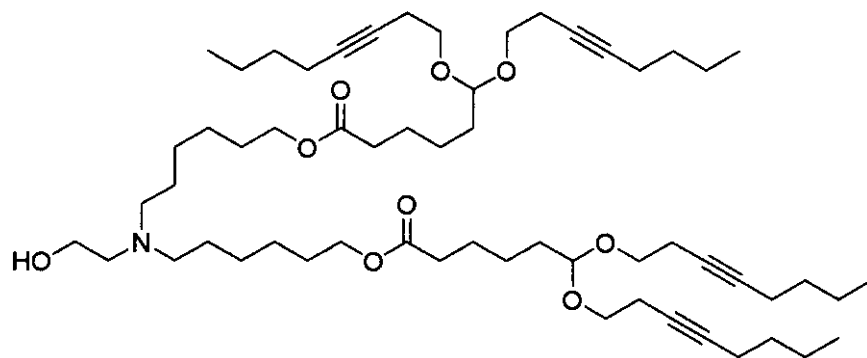
ステップ4：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート)(実施例8-15)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。33mg、収率45%を得た。UP LC-MS (方法B)：保持時間2.05分、m/z 計算値 [M+H]⁺：898.7、実測値898.4.

【1275】

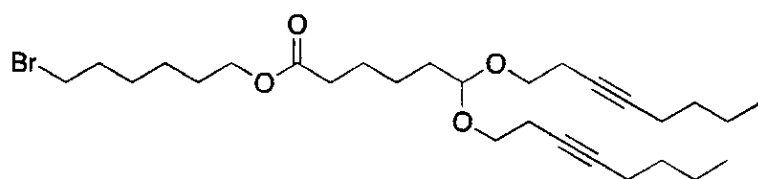
50

【化 7 9 1】



10

実施例 8-16：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート)
【化 7 9 2】



20

ステップ 1：6-ブロモヘキシル 6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。150 mg、収率 41% を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.30-1.53 (m, 14H), 1.57-1.70 (m, 6H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 4H), 2.29 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.36-2.46 (m, 4H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.55 (t, J=5.8 Hz, 1H)。

30

【1276】

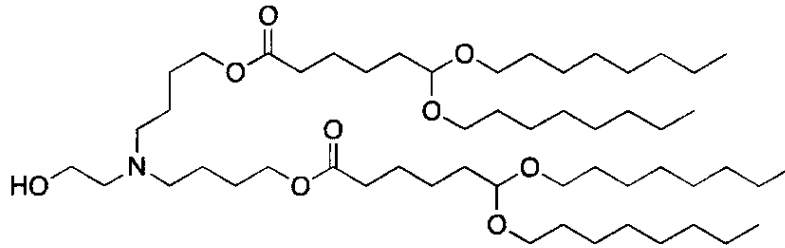
ステップ 2：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート) (実施例 8-16)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 4-ブロモブチル 6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。29 mg、収率 37% を得た。UP LC-MS (方法 C)：保持時間 5.24 分、m/z 計算値 [M+H]：954.7、実測値 954.5。

40

【1277】

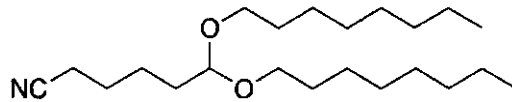
【化 7 9 3】



10

実施例 8-17：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート）

【化 7 9 4】



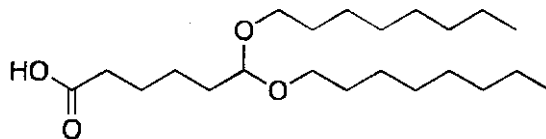
ステップ 1：6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを1-オクタノールに、及び4，4-ジエトキシブタンニトリルを6，6-ジメトキシヘキサニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。800 mg、収率 39%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83-0.91 (m, 6 H), 1.17-1.41 (m, 21 H), 1.44-1.75 (m, 9 H), 2.33 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.34-3.44 (m, 2 H), 3.50-3.61 (m, 2 H), 4.44 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)。

20

【1 2 7 8】

【化 7 9 5】



30

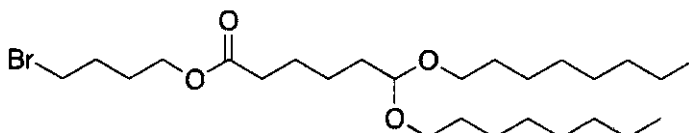
ステップ 2：6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサン酸

4，4-ビス（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。780 mg、収率 88%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.15-1.36 (m, 22 H), 1.39-1.57 (m, 8 H), 2.18 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.27-3.41 (m, 2 H), 3.41-3.52 (m, 2 H), 4.40 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 11.96 (s, 1 H)。

40

【1 2 7 9】

【化 7 9 6】



50

ステップ3：4-ブロモブチル6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。210mg、収率38%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87（t，J=6.6 Hz，6H），1.16-1.45（m，22H），1.46-1.71（m，8H），1.72-1.84（m，2H），1.86-1.99（m，2H），2.30（t，J=7.6 Hz，2H），3.33-3.46（m，4H），3.49-3.59（m，2H），4.09（t，J=6.3 Hz，2H），4.44（t，J=5.7 Hz，1H）。

10

【1280】

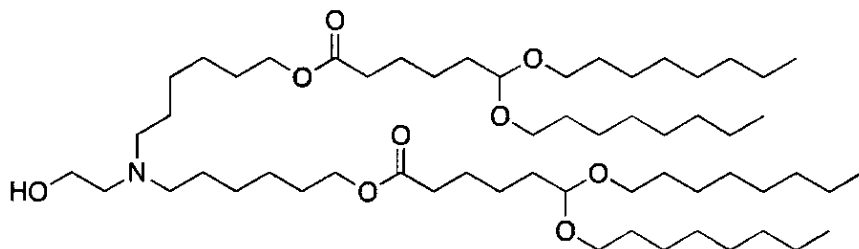
ステップ4：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ブタン-4，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート）（実施例8-17）

6-ブロモヘキシル4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを4-ブロモブチル6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。29mg、収率37%を得た。UPLC-MS（方法B）：保持時間2.38分、m/z計算値[M+H]：914.8、実測値915.0。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 0.70-0.75（m，4H），0.85（t，J=6.5 Hz，12H），0.96-1.37（m，43H），1.39-1.72（m，24H），2.27（t，J=7.5 Hz，4H），3.02-3.25（m，4H），3.33-3.41（m，4H），3.41-3.52（m，4H），3.58-3.95（m，2H），4.01（s，4H），4.40（t，J=5.5 Hz，2H）。

20

【1281】

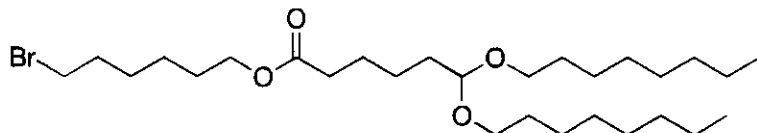
【化797】



30

実施例8-18：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン-6，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート）

【化798】



40

ステップ1：6-ブロモヘキシル6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサノエート

4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を6，6-ビス（オクチルオキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。250mg、収率58%を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.87（t，J=6.5 Hz，6H），1.17-1.43（m，29H），1.40-1.51（m，2H），1.58-1.69（m，6H），1.80-1.92（m，2H），2.29（t，J=7.5 Hz，2H），3.40（t，J=6.8 Hz，3H），3.49-3.59（m，2H），4.05（t，J=6.7 Hz，2H），4.44

50

(t, J = 5.7 Hz, 1H).

【1282】

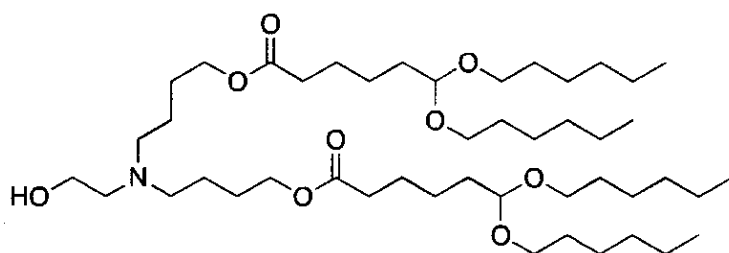
ステップ2: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6, 1-ジイル)ビス(6, 6-ビス(オクチルオキシ)ヘキサノエート)(実施例8-18)

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6, 6-ビス(オクチルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。39mg、収率41%を得た。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.43分、m/z計算値[M+H]: 970.9、実測値971.1.
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85(t, J = 6.6 Hz, 12H), 1.14-1.39(m, 57H), 1.38-1.69(m, 20H), 2.27(t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.96-3.21(m, 6H), 3.31-3.42(m, 4H), 3.41-3.52(m, 4H), 3.70(s, 2H), 4.00(t, J = 6.6 Hz, 4H), 4.40(t, J = 5.7 Hz, 2H).

10

【1283】

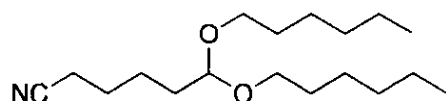
【化799】



20

実施例8-19: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4, 1-ジイル)ビス(6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート)

【化800】



30

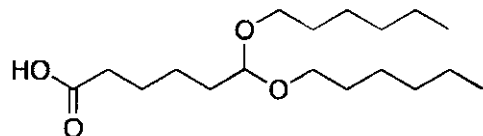
ステップ1: 6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールを1-ヘキサノールに、及び4, 4-ジエトキシブタンニトリルを6, 6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。235mg、収率19%を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88(t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24-1.41(m, 12H), 1.43-1.76(m, 10H), 2.34(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34-3.45(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 4.44(t, J = 5.5 Hz, 1H).

40

【1284】

【化801】



ステップ2: 6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサン酸

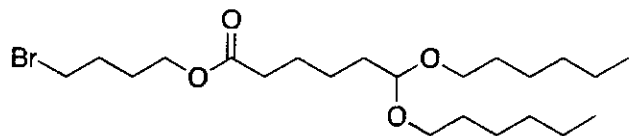
4, 4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。

50

500 mg、収率79%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.17–1.36 (m, 18H), 1.41–1.55 (m, 7H), 2.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.32–3.42 (m, 2H), 3.42–3.53 (m, 2H), 4.41 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 11.96 (s, 1H).

【1285】

【化802】



10

ステップ3：4-ブロモブチル6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを4-ブロモブタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。140 mg、収率33%を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.88 (t, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.19–1.45 (m, 16H), 1.55–1.70 (m, 6H), 1.78 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.33–3.47 (m, 4H), 3.49–3.60 (m, 2H), 4.09 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J=5.7$ Hz, 1H).

20

【1286】

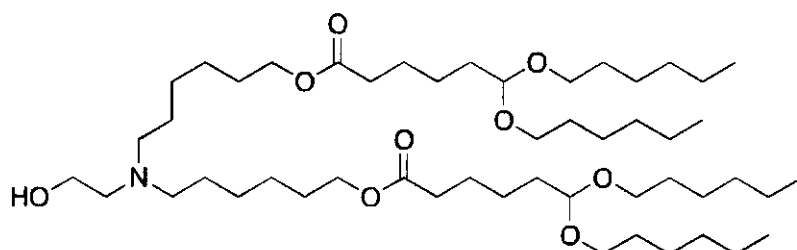
ステップ4：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ブタン-4,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート)(実施例8-19)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを4-ブロモブチル6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。16 mg、収率20%を得た。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.11分、 m/z 計算値[M+H]：802.7、実測値802.9.

30

【1287】

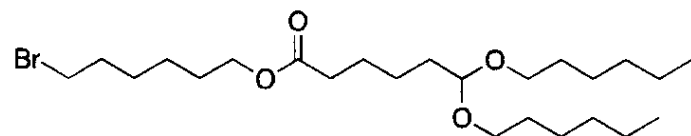
【化803】



40

実施例8-20：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート)

【化804】



ステップ1：6-ブロモヘキシル6,6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート

50

4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。180mg、収率47%を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83-0.92(m, 6H), 1.21-1.41(m, 20H), 1.41-1.51(m, 2H), 1.56-1.70(m, 6H), 1.86(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.33-3.44(m, 4H), 3.49-3.59(m, 2H), 4.05(t, J=6.6 Hz, 2H), 4.44(t, J=5.7 Hz, 1H)。

【1288】

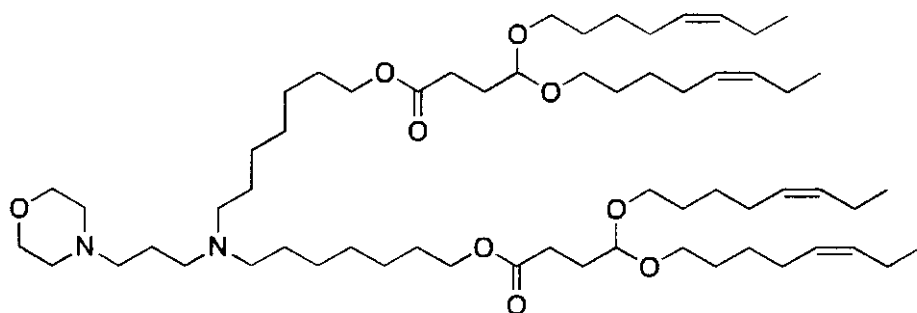
ステップ2: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6, 1-ジイル)ビス(6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエート) (実施例8-20)

10

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6, 6-ビス(ヘキシルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。20mg、収率29%を得た。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.19分、m/z計算値[M+H]: 858.7、実測値858.8。

【1289】

【化805】



20

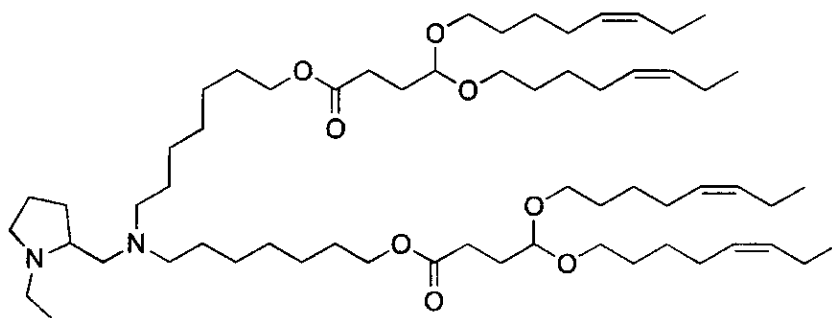
実施例8-21: ((3-モルホリノプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

30

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-モルホリノプロパン-1-アミンに置換して、一般手順Gに従って調製。単離51mg、収率73%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.39分、m/z計算値[M+H]: 1017.8、実測値1018.9。

【1290】

【化806】



40

実施例8-22: ((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

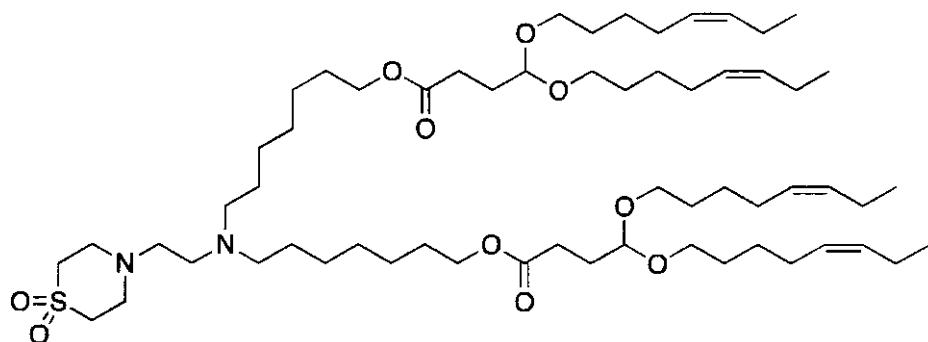
50

イル) オキシ) ブタノエート)

6-ブロモヘキシル(1, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを7-ブロモヘプチル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを(1-エチルピロリジン-2-イル) メタンアミンに置換して、一般手順Gに従って調製。単離29mg、収率38%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.39分、 m/z 計算値[M+H]：1001.8、実測値1003.0。

【1291】

【化807】



10

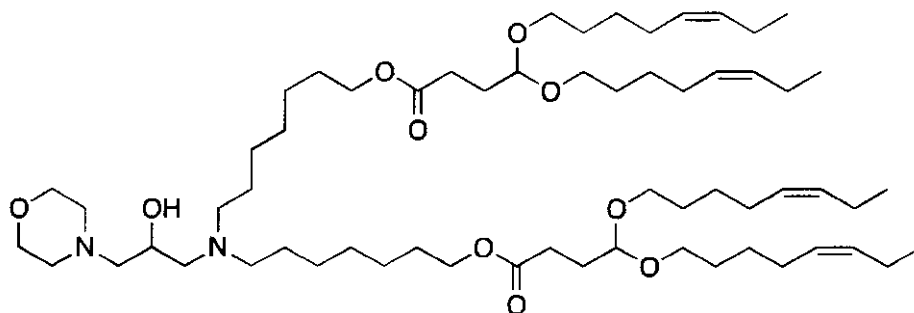
20

実施例8-23：((2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル4-(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを4-(2-アミノエチル)チオモルホリン1,1-ジオキシドに置換して、一般手順Gに従って調製。単離45mg、収率76%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.39分、 m/z 計算値[M+H]：1051.8、実測値1052.8。

【1292】

【化808】



40

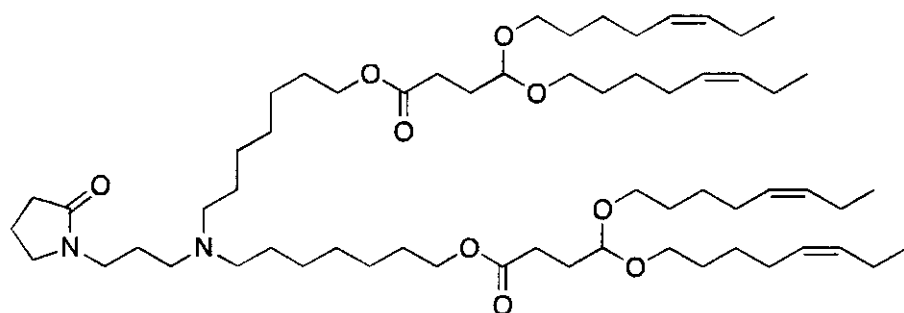
実施例8-24：((2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを1-アミノ-3-モルホリノプロパン-2-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離58mg、収率76%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.39分、 m/z 計算値[M+H]：1033.8、実測値1034.9。

50

【1293】

【化809】



10

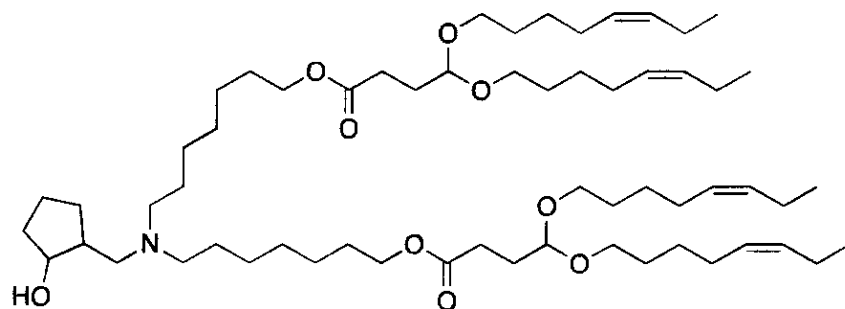
実施例 8-25：（（3-（2-オキソピロリジン-1-イル）プロピル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 1-（3-アミノプロピル）ピロリジン-2-オンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 29 mg、収率 41%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.32 分、 m/z 計算値 [M+H]：1015.8、実測値 1016.9。

20

【1294】

【化810】



30

実施例 8-26：（（（2-ヒドロキシシクロペンチル）メチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

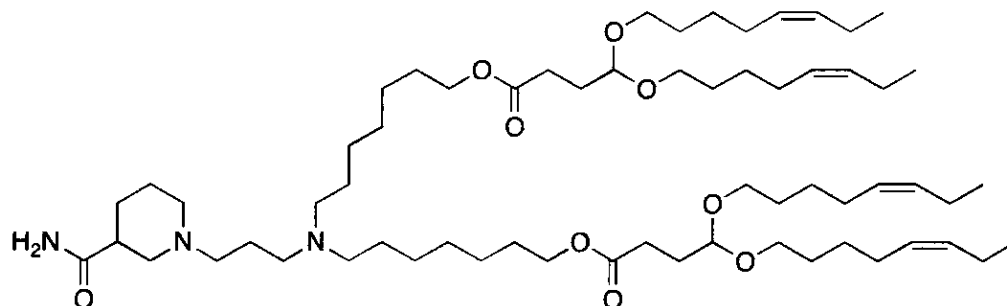
6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 2-（アミノメチル）シクロペンタン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 23 mg、収率 54%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 [M+H]：998.8、実測値 999.9。

40

【1295】

50

【化 8 1 1】



10

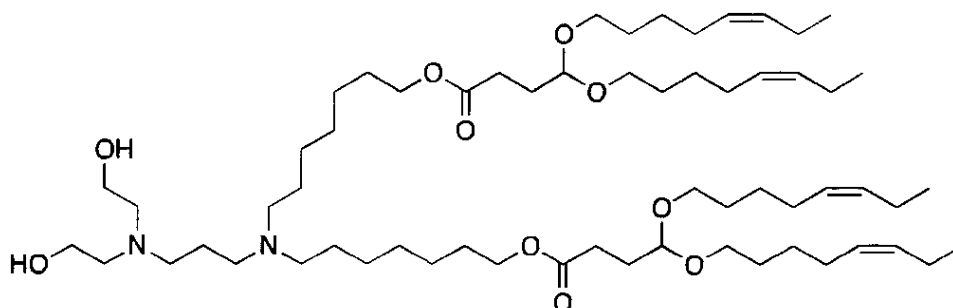
実施例 8-28：((3-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)プロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールをピペリジン-3-カルボキサミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 25 mg、収率 52%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1058.8、実測値 1059.9。

20

【1296】

【化 8 1 2】



30

実施例 8-30：((3-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

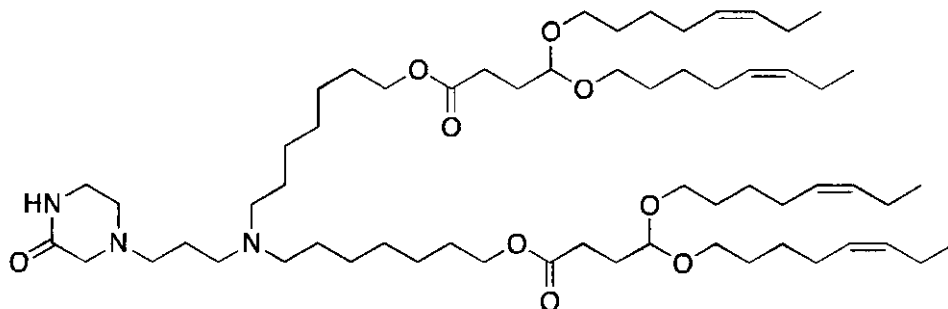
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 2,2'-((3-アミノプロピル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール)に置換して、一般手順 G に従って調製。単離 61 mg、収率 40%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1035.8、実測値 1036.9。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 12H), 1.31-1.47 (m, 23H), 1.50-1.65 (m, 15H), 1.91 (q, $J=7.4$ Hz, 4H), 1.96-2.09 (m, 18H), 2.37 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.64-2.69 (m, 6H), 2.93-3.11 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.68 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 4H), 4.48 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.24-5.42 (m, 8H)。

40

【1297】

50

【化 8 1 3】



10

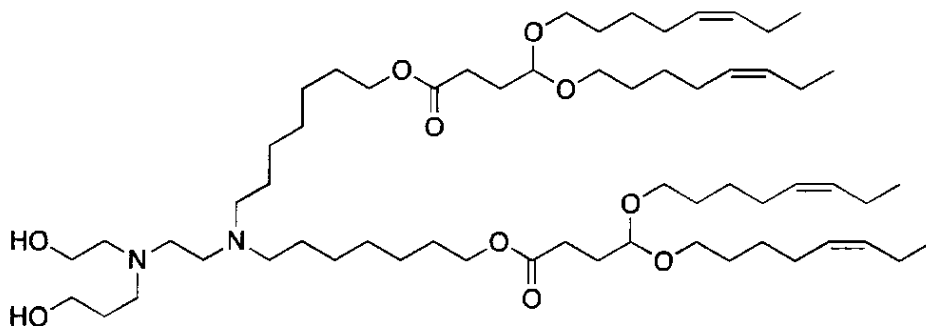
実施例 8-31：（（3-（3-オキソピペラジン-1-イル）プロピル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7, 1-ジイル）ビス（4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 4-（3-アミノプロピル）ピペラジン-2-オンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 38 mg、収率 35%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 [M+H]⁺：1030.8、実測値 1031.9。

20

【1298】

【化 8 1 4】



30

実施例 8-32：（（2-（（2-ヒドロキシエチル）（3-ヒドロキシプロピル）アミノ）エチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7, 1-ジイル）ビス（4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

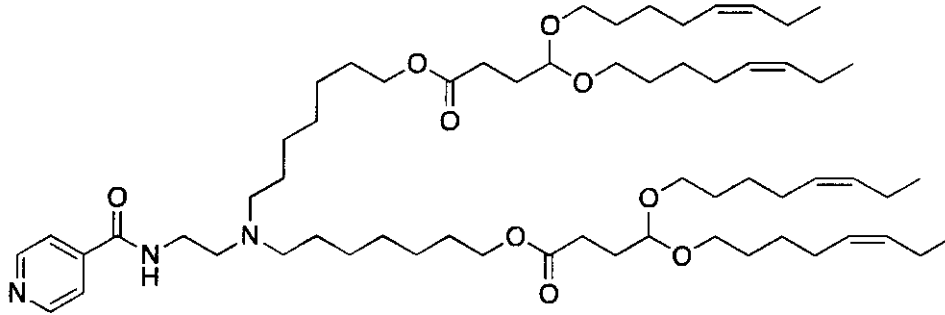
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-（（2-アミノエチル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）プロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 29 mg、収率 25%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 [M+H]⁺：1035.8、実測値 1036.9。

40

【1299】

50

【化 8 1 5】



10

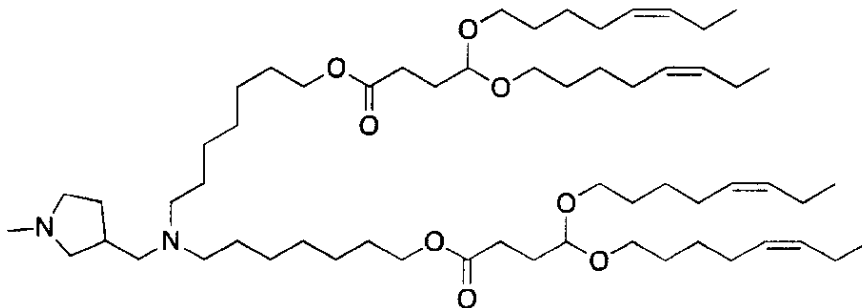
実施例 8-33：（（2-（イソニコチンアミド）エチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを N-（2-アミノエチル）イソニコチンアミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 41 mg、収率 61%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1038.8、実測値 1039.9。

20

【1300】

【化 8 1 6】



30

実施例 8-35：（（（1-メチルピロリジン-3-イル）メチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

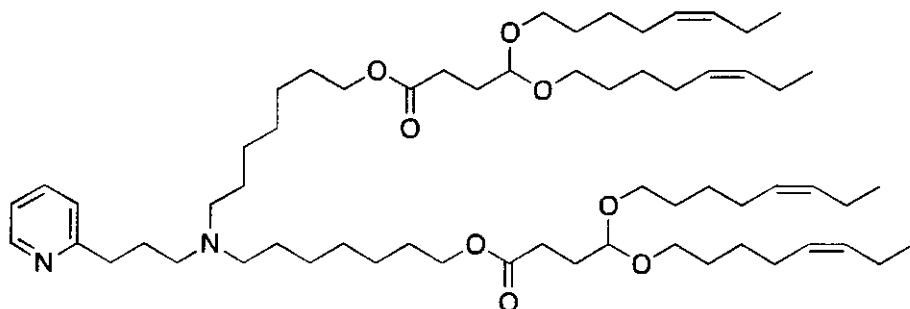
6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを（1-メチルピロリジン-3-イル）メタンアミンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 48 mg、収率 37%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.62 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：987.8、実測値 987.7。

40

【1301】

50

【化 8 1 7】



10

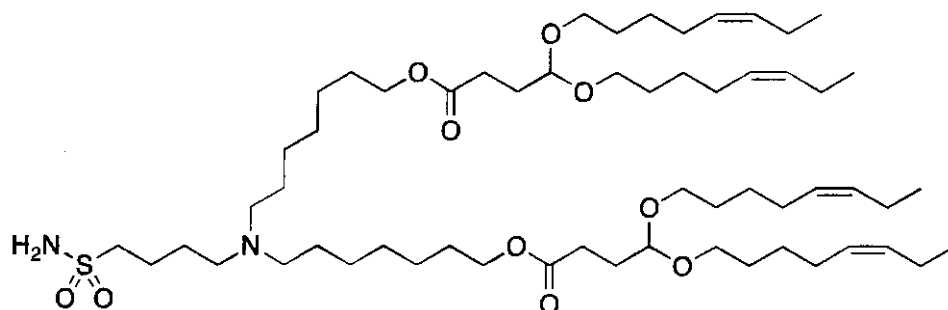
実施例 8-36：（（3-（ピリジン-2-イル）プロピル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-（ピリジン-2-イル）プロパン-1-アミンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 93 mg、収率 63%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.21 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1008.8、実測値 1009.8。

20

【1302】

【化 8 1 8】



30

実施例 8-37：（（4-スルファモイルブチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

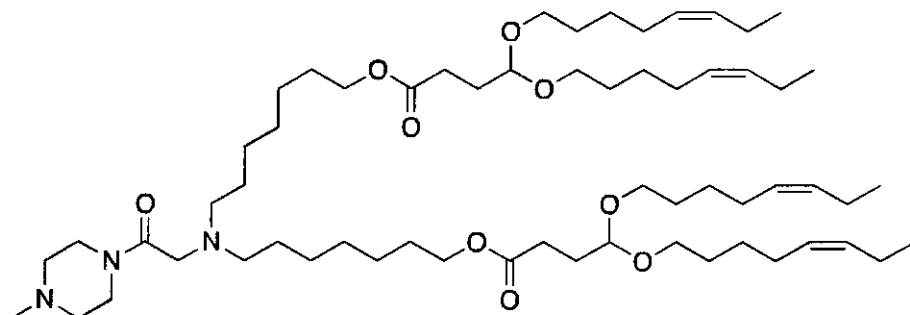
6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 4-アミノブタン-1-スルホンアミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 46 mg、収率 43%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1025.8、実測値 1026.9。

40

【1303】

50

【化 8 1 9】



10

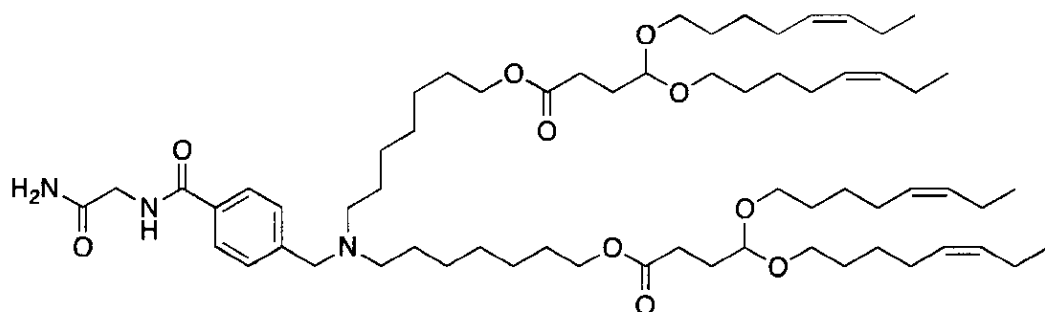
実施例 8-38：((2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 2-アミノ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 44 mg、収率 37%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1030.8、実測値 1031.9。

20

【1304】

【化 8 2 0】



30

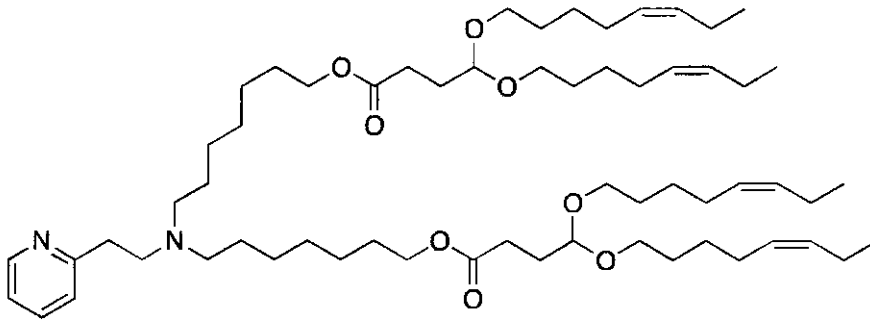
実施例 8-39：((4-(2-アミノ-2-オキソエチル)カルバモイル)ベンジル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(アミノメチル)ベンズアミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 42 mg、収率 41%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：1080.8、実測値 1081.9。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 12H), 1.19-1.34 (m, 22H), 1.33-1.49 (m, 13H), 1.56-1.67 (m, 5H), 1.86-1.96 (m, 4H), 1.96-2.08 (m, 14H), 2.36 (t, $J=7.6$ Hz, 7H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 6H), 4.02 (t, $J=6.8$ Hz, 4H), 4.14 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.24-5.47 (m, 8H), 6.01 (s, 1H), 6.86-7.12 (m, 1H), 7.39 (d

40

50

, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), $7.76 \text{ (d, } J = 8.0 \text{ Hz, } 2\text{H})$.
 【1305】
 【化821】



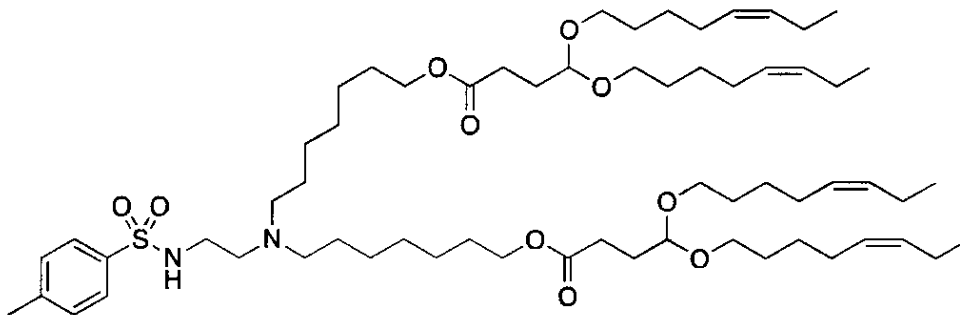
10

実施例 8-40: ((2-(ピリジン-2-イル)エチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 92 mg 、収率 63% 。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 995.8 、実測値 996.8 。

20

【1306】
 【化822】



30

実施例 8-41: ((2-(4-メチルフェニル)スルホンアミド)エチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7, 1-ジイル)ビス(4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

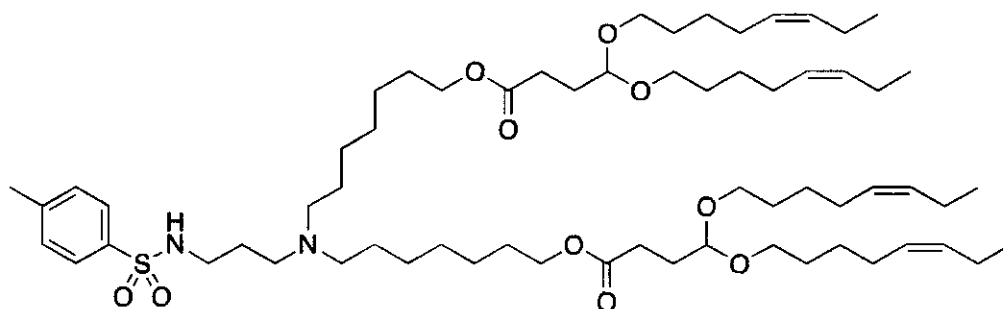
6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを N-(2-アミノエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 31 mg 、収率 36% 。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 1087.8 、実測値 1088.7 。

40

【1307】

50

【化 8 2 3】



10

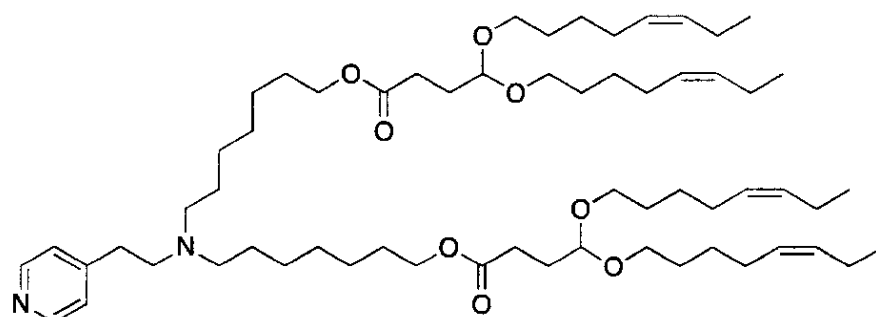
実施例 8-42：((3-((4-メチルフェニル)スルホンアミド)プロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを N-(3-アミノプロピル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 29 mg、収率 31%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 [M+H]：1101.8、実測値 1102.8。

20

【1308】

【化 8 2 4】



30

実施例 8-43：((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

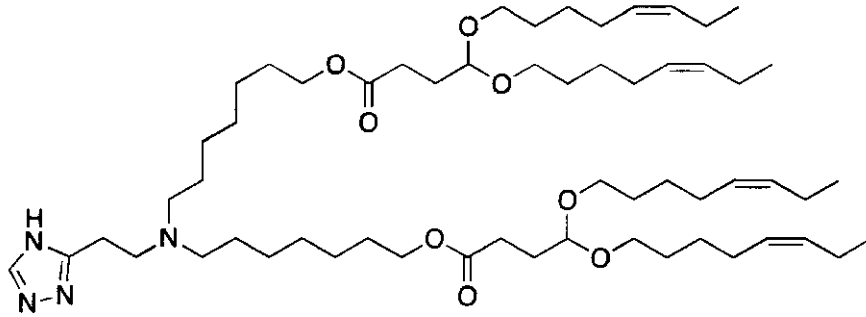
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 2-(ピリジン-4-イル)エタン-1-アミンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 28 mg、収率 24%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.07 分、 m/z 計算値 [M+H]：995.8、実測値 995.7。

40

【1309】

50

【化 8 2 5】



10

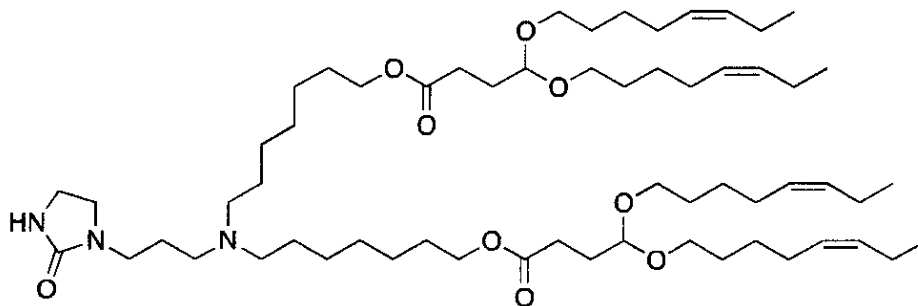
実施例 8-44：((2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エタン-1-アミンに置換して、一般手順Gに従って調製。単離40mg、収率23%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.33分、 m/z 計算値[M+H]：985.8、実測値985.9。

20

【1310】

【化 8 2 6】



30

実施例 8-45：((3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

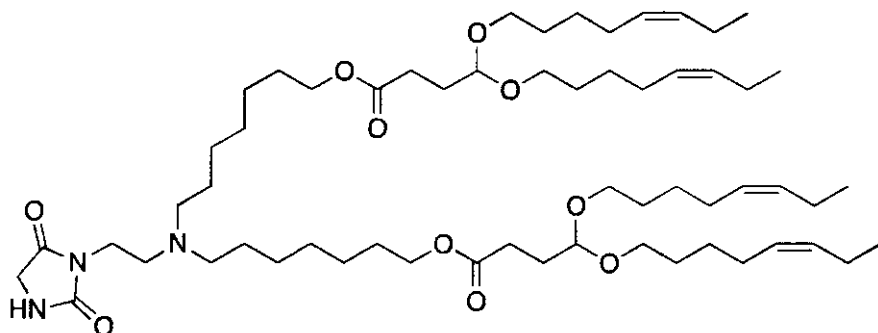
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを1-(3-アミノプロピル)イミダゾリジン-2-オンに置換して、一般手順Gに従って調製。単離44mg、収率42%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.18分、 m/z 計算値[M+H]：1016.8、実測値1016.9。

40

【1311】

50

【化 8 2 7】



10

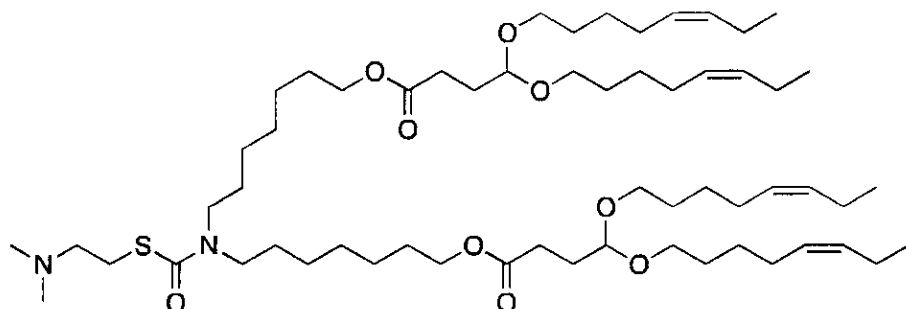
実施例 8-47：（（2-（2，5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル）エチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-（2-アミノエチル）イミダゾリジン-2，4-ジオンに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 35 mg、収率 25%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.19 分、 m/z 計算値 [M+H]：1016.8、実測値 1016.9。

20

【1 3 1 2】

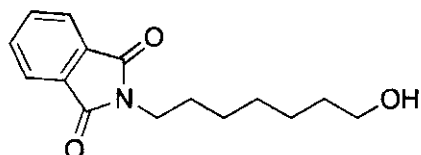
【化 8 2 8】



30

実施例 8-49：（（（（2-（ジメチルアミノ）エチル）チオ）カルボニル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

【化 8 2 9】



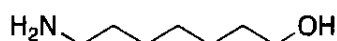
40

ステップ 1：2-（7-ヒドロキシヘプチル）イソインドリン-1，3-ジオン

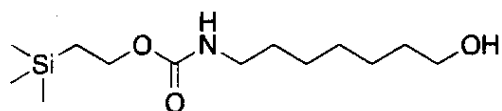
フタル酸カリウム（2.3 g、11.27 mmol）及び 7-ブロモヘプタン-1-オール（2.0 g、10.25 mmol）を DMF（50 mL）に溶解させた。反応混合物を 90℃で 16 時間加熱した。この時間の後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗製物を得、これにコンビフラッシュクロマトグラフィーを施して、所望の化合物 2-（7-ヒドロキシヘプチル）イソインドリン-1，3-ジオンをオフホワイトの固体として得た（2

50

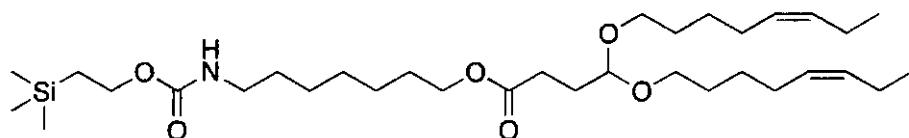
【化 8 3 0】



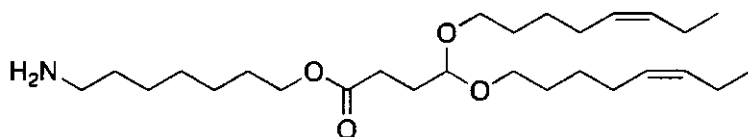
【化 8 3 1】



【化 8 3 2】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 0.02 (s, 9H), 0.

8.9–0.99 (m, 8H), 1.25–1.51 (m, 18H), 1.89–1.96 (m, 2H), 1.98–2.09 (m, 8H), 2.36 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.02–3.27 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 2H), 3.51–3.62 (m, 2H), 4.03 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.08–4.20 (m, 2H), 4.48–4.65 (m, 2H), 5.29–5.39 (m, 4H).
 【1316】
 【化833】



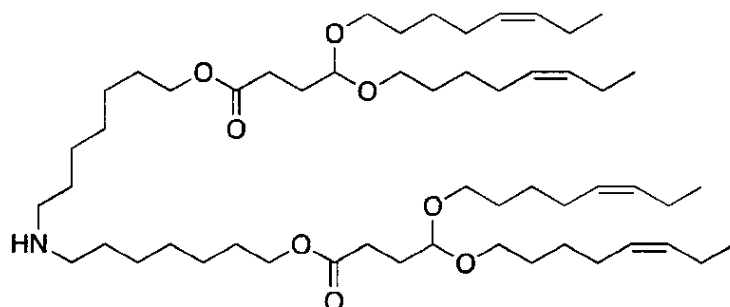
10

ステップ5：7-アミノヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

TBAF (3.35 mL、THF中1Mの溶液、3.35 mmol)を、10 mLのTHF中の7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)アミノ)ヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (500 mg、0.84 mmol)の溶液に0℃で添加し、45℃で8時間攪拌した。反応物を水(10 mL)によってクエンチし、10%のMeOH-DCM (2×30 mL)で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗塊を更に精製することなく次のステップに使用した(300 mg、粗製物)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.18–1.78 (m, 15H), 1.86–1.96 (m, 2H), 1.95–2.13 (m, 8H), 2.36 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.29–3.47 (m, 4H), 3.51–3.62 (m, 2H), 4.03 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.24–5.41 (m, 4H).
 【1317】
 【化834】

20

30



40

ステップ6：アザンジイルビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

7-ブロモヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (100 mg、0.2 mmol)の攪拌溶液に、ACN-THF (1:1) (2.0 mL)中の7-アミノヘプチル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (450.50 mg、0.99 mmol)を添加し、次いで反応混合物を45℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。粗製物にコンビフラッシュクロマトグラフィー (3~5%のMeOH-DCM)を施して、所望の生成物アザンジイルビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-

50

オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート) を得た (80 mg、50% 2つのステップ)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 0.89–1.02 (m, 15H), 1.21–1.29 (m, 4H), 1.28–1.47 (m, 20H), 1.57–1.67 (m, 6H), 1.75–1.84 (m, 2H), 1.91 (q, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.96–2.09 (m, 16H), 2.36 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.89–3.04 (m, 6H), 3.34–3.47 (m, 4H), 3.51–3.62 (m, 4H), 4.03 (t, $J=6.6$ Hz, 4H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.24–5.42 (m, 6H) .

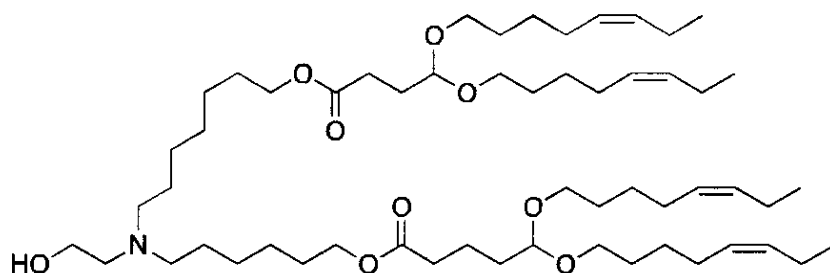
【1318】

ステップ7 : ((((2- (ジメチルアミノ) エチル) チオ) カルボニル) アザンジイル) ビス (ヘプタン-7, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート) (実施例8-49)

DCM (1.0 ml) 中のアザンジイルビス (ヘプタン-7, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート) (100 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に、トリホスゲン (18 mg、0.06 mmol)、続いてトリエチルアミン (0.05 ml、0.34 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を2時間攪拌した。次いで、THF (1 ml) 中の2- (ジメチルアミノ) エタン-1-チオール (14 mg、0.14 mmol) の溶液、続いてNaH (19 mg、0.8 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を45℃で16時間更に攪拌した。反応の完了後、それを水で希釈し、DCM (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗製物を得、これにコンビフラッシュクロマトグラフィー (3~5%のMeOH-DCM) を施して、((((2- (ジメチルアミノ) エチル) チオ) カルボニル) アザンジイル) ビス (ヘプタン-7, 1-ジイル) ビス (4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート) (30 mg、26%) を得た。UPLC-MS (方法B) : 保持時間2.16分、 m/z 計算値 [M+H] : 1021.8、実測値1021.7.

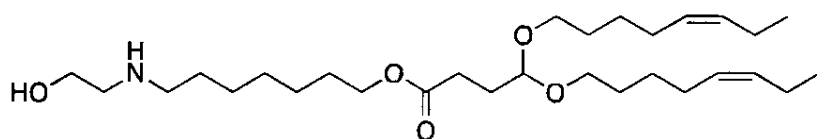
【1319】

【化835】



実施例8-55 : 6- ((7- ((4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘプチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル5, 5-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエート

【化836】



ステップ1 : 7- ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘプチル4, 4-ビス (((Z) -オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

8-ブロモオクタン酸ノニルを7-ブロモヘプチル4, 4-ビス (((Z) -オクタ-

5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 690 mg、収率 95%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.20-1.42 (m, 13H), 1.42-1.57 (m, 6H), 1.77 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.86-2.13 (m, 8H), 2.29 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.43-2.57 (m, 4H), 3.31-3.45 (m, 4H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.98 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.24-4.60 (m, 1H), 5.23-5.40 (m, 4H)。

【1320】

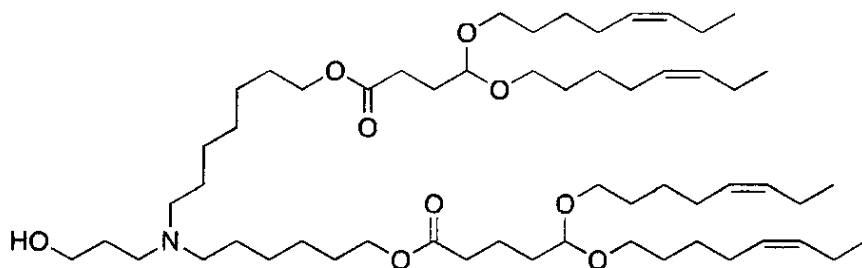
ステップ 2: 6-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘプチル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエート (実施例 8-55)

6-ブromoヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを 6-ブromoヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) オクタン酸ノニルを 7-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) ヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 65 mg、収率 23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

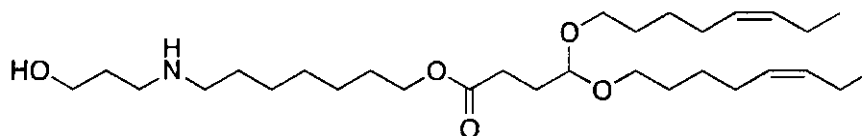
0.90 (t, J=7.5 Hz, 9H), 1.20-1.41 (m, 34H), 1.42-1.60 (m, 26H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 12H), 2.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.26-3.39 (m, 3H), 3.43-3.54 (m, 3H), 3.94-4.03 (m, 3H), 4.38-4.49 (m, 2H), 5.23-5.40 (m, 6H)。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]: 934.8、実測値 935.0。

【1321】

【化 837】



実施例 8-56: 6-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノイル) オキシ) ヘプチル) (3-ヒドロキシプロピル) アミノ) ヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ペンタノエート
【化 838】



ステップ 1: 7-((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) ヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエート

8-ブromoオクタン酸ノニルを 7-ブromoヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートに、及びエタノールアミンを 3-アミノプロ

パンー１－ジオールに置換して、一般手順 E に従って調製。単離 950 mg、収率 96%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 6H), 1.21–1.41 (m, 14H), 1.42–1.58 (m, 8H), 1.76 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.93–2.05 (m, 8H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.43 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.53 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.31–3.40 (m, 2H), 3.40–3.55 (m, 4H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.23–5.40 (m, 4H)。

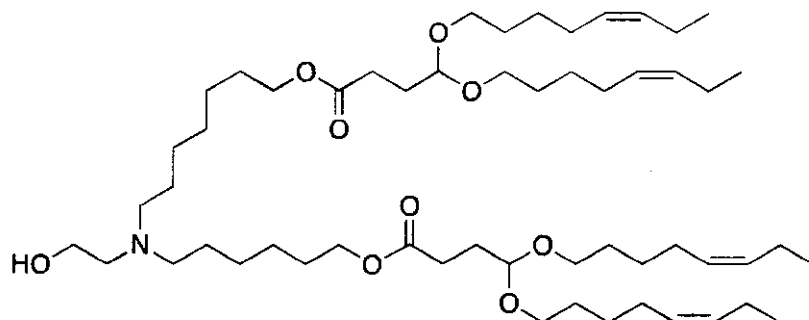
【1322】

ステップ 2: 6-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート (実施例 8-56)

6-ブロモヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5, 5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 64 mg、収率 23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (t, J=7.5 Hz, 12H), 1.19–1.64 (m, 45H), 1.71–1.82 (m, 3H), 1.93–2.05 (m, 16H), 2.29 (t, J=7.1 Hz, 5H), 3.31–3.39 (m, 4H), 3.39–3.55 (m, 6H), 3.94–4.03 (m, 4H), 4.43 (q, J=5.5 Hz, 2H), 5.23–5.40 (m, 8H)。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.19 分、m/z 計算値 [M+H]: 948.8、実測値 949.0。

【1323】

【化 839】



実施例 8-57: 6-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキシル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 72 mg、収率 26%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.24 分、m/z 計算値 [M+H]: 920.8、実測値 921.0。

【1324】

10

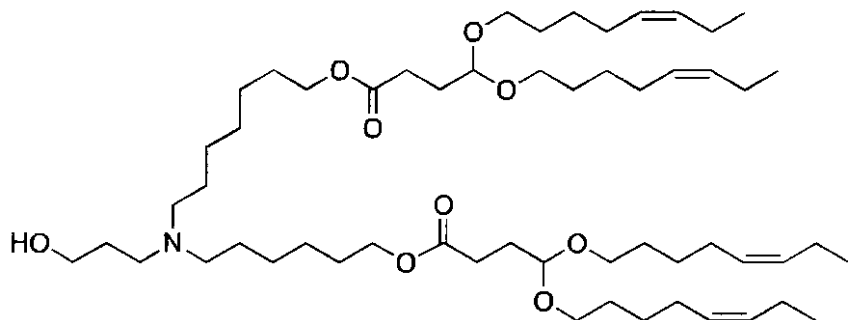
20

30

40

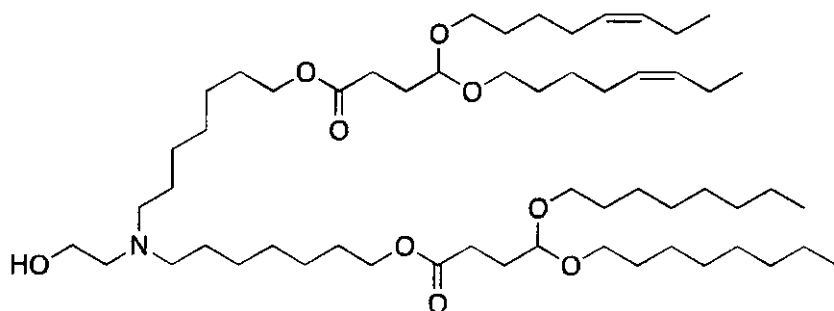
50

10



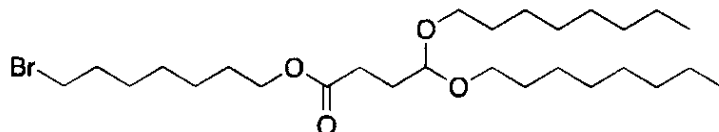
20

【化 8 4 1】



40

【化 8 4 2】



50

, 6 H), 1.14–1.49 (m, 28 H), 1.56–1.71 (m, 4 H), 1.76–1.99 (m, 4 H), 2.37 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.34–3.45 (m, 4 H), 3.50–3.61 (m, 2 H), 4.04 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 4.48 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H).

【1326】

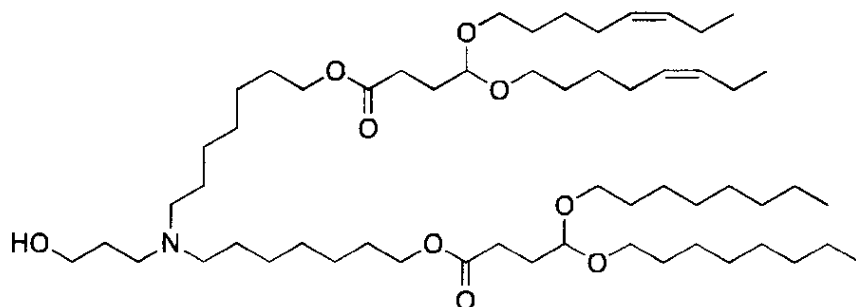
ステップ2: 7-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート(実施例8-59)

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離135 mg、収率55%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83–0.87 (m, 6 H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 6 H), 1.15–1.40 (m, 45 H), 1.42–1.61 (m, 14 H), 1.76 (q, $J=6.6$ Hz, 4 H), 1.93–2.05 (m, 10 H), 2.29 (t, $J=7.2$ Hz, 4 H), 3.27–3.39 (m, 4 H), 3.42–3.54 (m, 4 H), 3.98 (t, $J=6.5$ Hz, 4 H), 4.38–4.56 (m, 2 H), 5.23–5.40 (m, 4 H). UPLC-MS (方法B): 保持時間2.47分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 938.8、実測値938.9.

【1327】

【化843】



実施例8-60: 7-((7-((4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4, 4-ビス(オクチルオキシ)ブタノエートに、及び8-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)オクタン酸ノニルを7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル4, 4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離110 mg、収率48%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83–0.88 (m, 6 H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 6 H), 1.15–1.40 (m, 47 H), 1.40–1.53 (m, 12 H), 1.76 (q, $J=6.8$ Hz, 4 H), 1.94–2.04 (m, 9 H), 2.29 (t, $J=7.2$ Hz, 4 H), 3.29–3.39 (m, 4 H), 3.40–3.54 (m, 6 H), 3.99 (t, $J=6.5$ Hz, 4 H), 4.33–4.52 (m, 2 H), 5.23–5.40 (m, 4 H). UPLC-MS (方法B): 保持時間2.46分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 952.8、実測値952.9.

【1328】

10

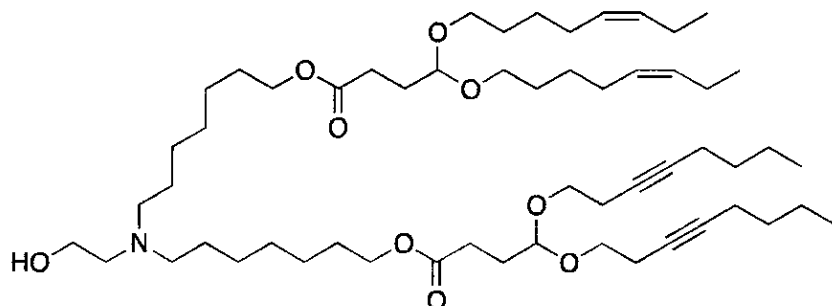
20

30

40

50

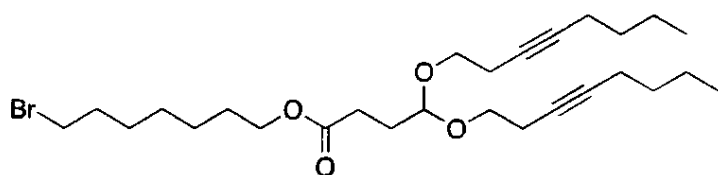
【化 8 4 4】



10

実施例 8-61：7-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

【化 8 4 5】



20

ステップ 1：7-ブロモヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離3.1 g、52%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.88 (t, J=6.9 Hz, 6H), 1.14-1.49 (m, 28H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.76-1.99 (m, 4H), 2.37 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H).

30

【1329】

ステップ 2：7-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート (実施例 8-61)

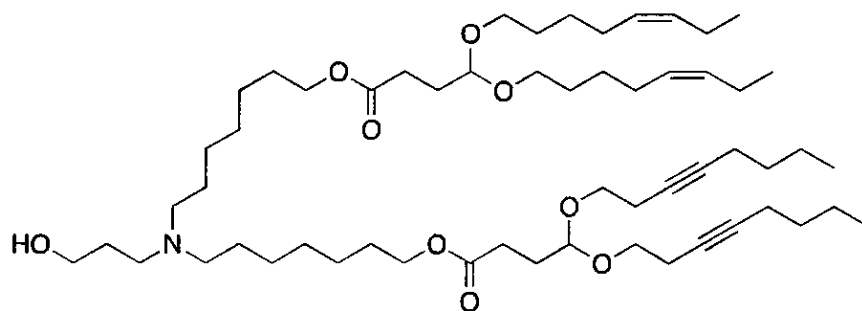
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに、及び8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Fに従って調製。単離72 mg、収率32%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82-0.95 (m, 12H), 1.19-1.43 (m, 35H), 1.42-1.61 (m, 8H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.93-2.06 (m, 8H), 2.07-2.16 (m, 4H), 2.24-2.39 (m, 10H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.40-3.63 (m, 6H), 3.94-4.06 (m, 4H), 4.36-4.69 (m, 2H), 5.23-5.40 (m, 4H). UPLC-MS (方法B)：保持時間2.17分、m/z 計算値 [M+H]⁺：930.7、実測値930.8.

40

【1330】

50

【化 8 4 6】



10

実施例 8-62：7-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

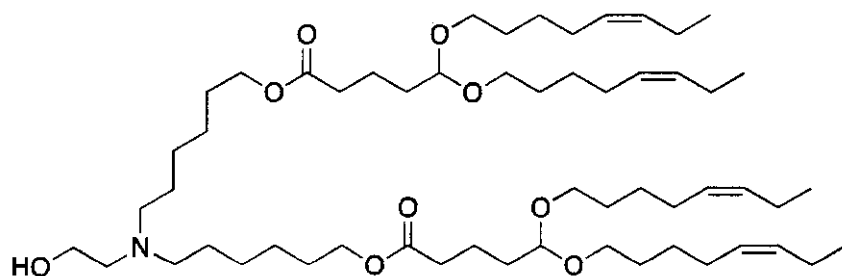
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに、及び 8-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタン酸ノニルを 7-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 F に従って調製。単離 172 mg、収率 62%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.82-0.95 (m, 12H), 1.21-1.43 (m, 27H), 1.42-1.60 (m, 12H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 8H), 2.07-2.16 (m, 4H), 2.25-2.39 (m, 8H), 2.59-3.04 (m, 4H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 6H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 4H), 4.37-4.68 (m, 2H), 5.23-5.40 (m, 4H). UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.17 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：944.8、実測値 944.8.

20

【1331】

【化 8 4 7】

30



40

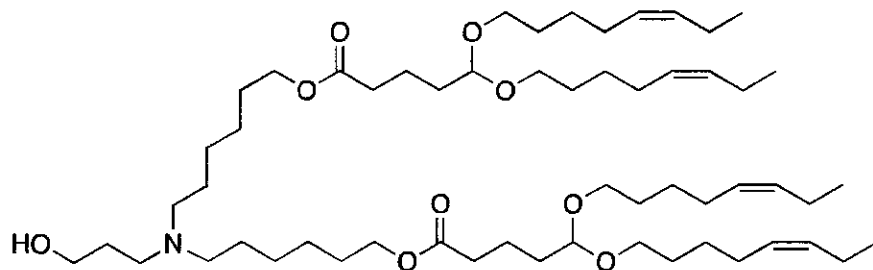
実施例 8-63：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 60 mg、収率 39%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.27 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：934.8、実測値 935.1.

【1332】

50

【化 8 4 8】



10

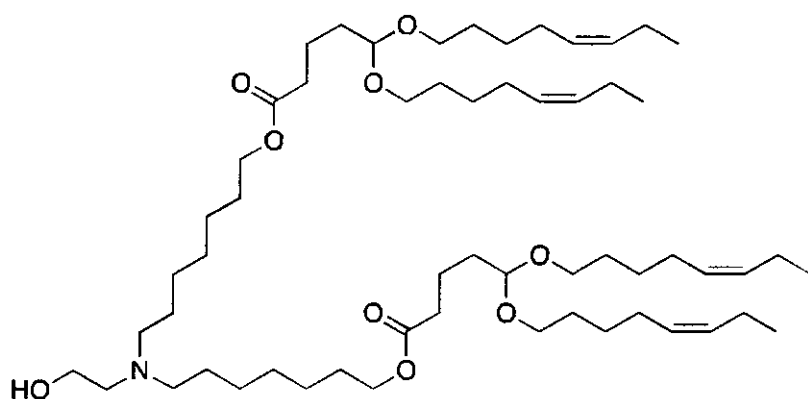
実施例 8-64：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 58 mg、収率 38%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.26 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：948.8、実測値 949.1。

20

【1333】

【化 8 4 9】



30

実施例 8-65：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート)

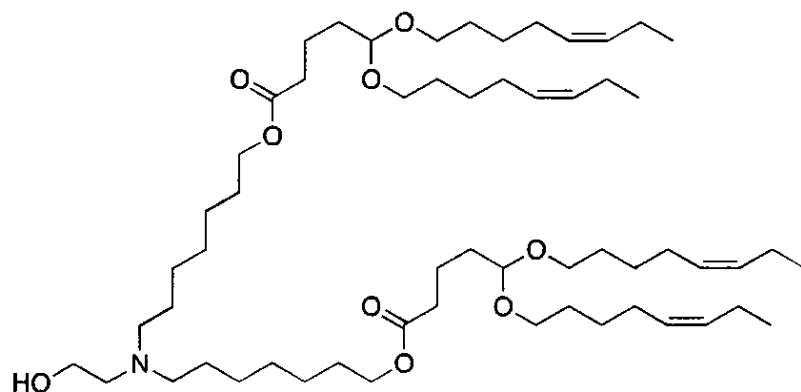
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 140 mg、収率 59%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 12H), 1.19-1.41 (m, 27H), 1.42-1.62 (m, 26H), 1.93-2.05 (m, 16H), 2.24-2.33 (m, 4H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.43-3.53 (m, 4H), 3.99 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 4.43 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 5.19-5.42 (m, 8H). UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.36 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：962.8、実測値 963.1。

40

【1334】

50

【化 8 5 0】



10

実施例 8-66：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート)

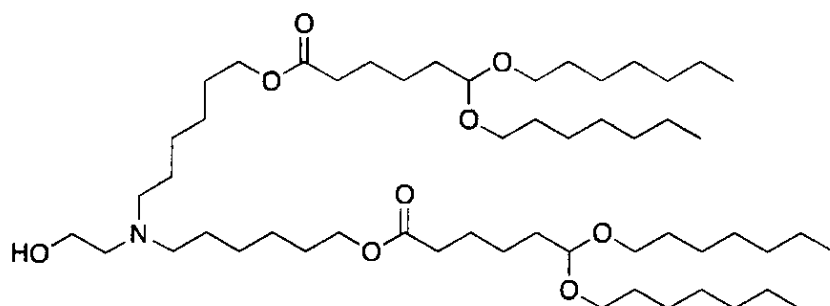
6-ブromoヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブromoヘプチル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 90 mg、収率 46%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 12 H), 1.19-1.41 (m, 25 H), 1.39-1.62 (m, 27 H), 1.93-2.05 (m, 16 H), 2.25-2.33 (m, 5 H), 3.26-3.39 (m, 4 H), 3.39-3.54 (m, 6 H), 3.99 (t, J=6.5 Hz, 4 H), 4.43 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 5.23-5.40 (m, 8 H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.36 分、m/z 計算値 [M+H]: 976.8、実測値 977.1.

20

【1335】

【化 8 5 1】

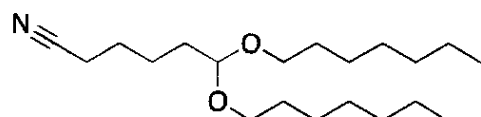
30



40

実施例 8-67：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサノエート)

【化 8 5 2】



ステップ 1: 6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサンニトリル

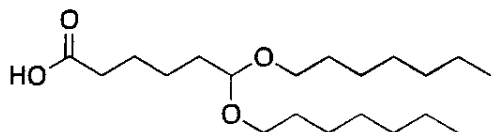
シス-5-オクテン-1-オールをヘプタン-1-オールに、及び 4,4-ジエトキシ

50

ブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離850mg、22%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.85-1.02 (m, 6H), 1.27-1.70 (m, 26H), 2.33 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.37-3.65 (m, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

【1336】

【化853】



10

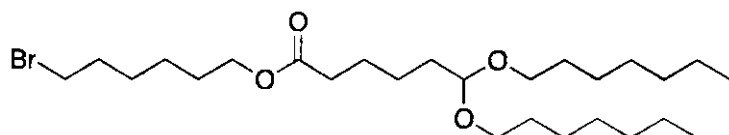
ステップ2：6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離850mg、72%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84-0.86 (m, 6H), 1.16-1.46 (m, 26H), 2.16-2.19 (m, 2H), 3.30-3.49 (m, 4H), 4.40-4.43 (m, 1H), 11.95 (s, 1H)。

20

【1337】

【化854】



ステップ3：6-ブロモヘキシル6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離810mg、63%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.80-0.90 (m, 6H), 1.20-1.90 (m, 35H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.29-3.56 (m, 6H), 4.04 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H)。

30

【1338】

ステップ4：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサノエート) (実施例8-67)

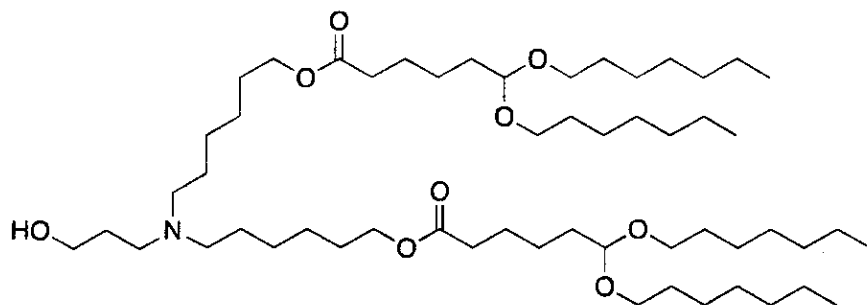
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。単離90mg、収率40%。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.24分、m/z 計算値 [M+H]：914.8、実測値914.8。

40

【1339】

50

【化 8 5 5】



10

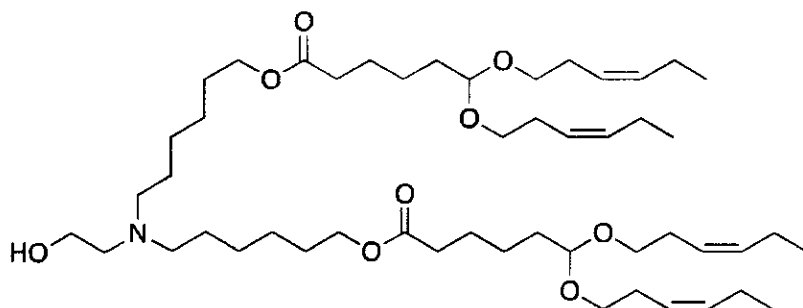
実施例 8-68：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス(ヘプチルオキシ)ヘキサノエートに、

及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離142mg、収率57%。UPLC-MS(方法B)：保持時間2.24分、 m/z 計算値[M+H]：928.8、実測値928.8。

【1340】

【化 8 5 6】

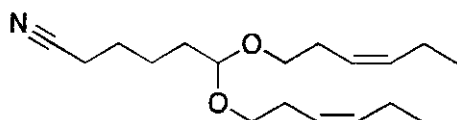
20



30

実施例 8-69：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート)

【化 8 5 7】



ステップ1：6,6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

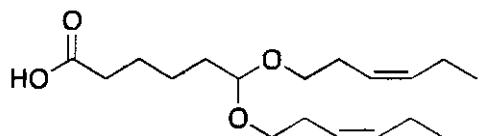
40

シス-5-オクテン-1-オールを(Z)-ヘキサ-3-エン-1-オールに、及び4,4-ジエトキシブタンニトリルを6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順Aに従って調製。単離1.3g、35%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.95 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.34-1.71 (m, 6H), 2.02-2.34 (m, 10H), 3.29-3.65 (m, 4H), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.29-5.48 (m, 4H),

【1341】

50

【化 8 5 8】



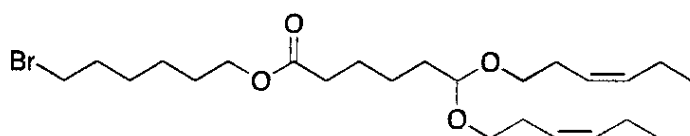
ステップ 2：6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタンニトリルを6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサンニトリルに置換して、一般手順 B に従って調製。単離 1.2 g、87%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 0.89－0.93（m，6H），1.27－1.50（m，6H），1.98－2.22（m，10H），3.35－3.50（m，4H），4.40－4.50（m，1H），5.31－5.39（m，4H），11.95（s，1H）。

10

【1 3 4 2】

【化 8 5 9】



20

ステップ 3：6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート

4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 570 mg、58%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.90－1.0（m，6H），1.30－1.70（m，12H），1.80－2.32（m，12H），3.37－3.56（m，6H），4.04（t，J = 6.6 Hz，2H），4.40－4.50（m，1H），5.31－5.50（m，4H）。

30

【1 3 4 3】

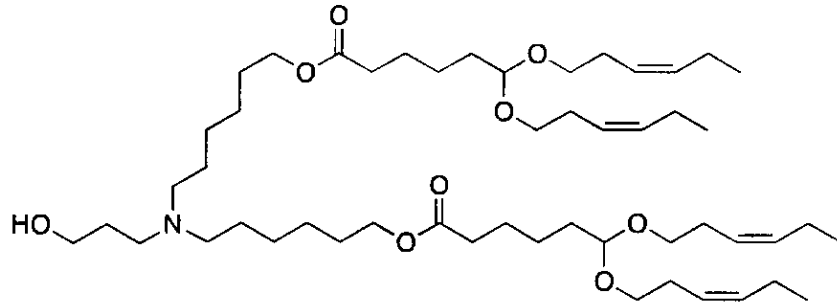
ステップ 4：（（2－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘキサ－6，1－ジイル）ビス（6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエート）（実施例 8－69）

6－ブロモヘキシル 4，4－ビス（（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタノエートを6－ブロモヘキシル 6，6－ビス（（（Z）－ヘキサ－3－エン－1－イル）オキシ）ヘキサノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 102 mg、収率 49%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 1.86 分、m/z 計算値 [M+H]：850.7、実測値 850.7。

40

【1 3 4 4】

【化 8 6 0】



10

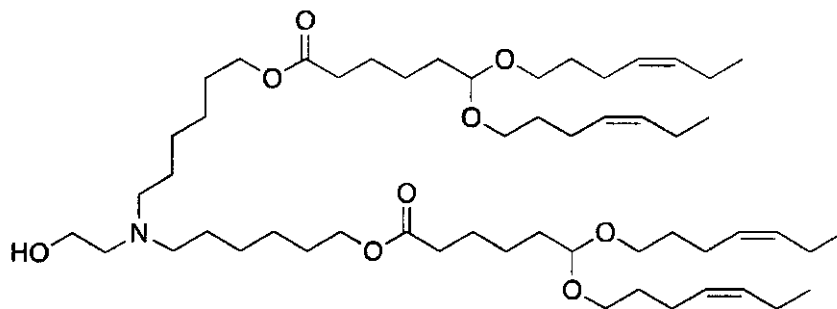
実施例 8-70：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6,6-ビス((Z)-ヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 83 mg、収率 48%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-0.93 (m, 12H), 1.23-1.67 (m, 29H), 1.96-2.04 (m, 8H), 2.15-2.30 (m, 12H), 3.30-3.50 (m, 12H), 3.99 (t, J=6.6 Hz, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 2H), 5.28-5.44 (m, 8H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 1.87 分、m/z 計算値 [M+H]: 864.7、実測値 864.7.

20

【1345】

【化 8 6 1】

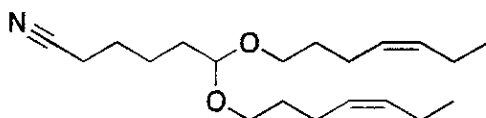


30

実施例 8-71：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-ヘプタ-4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート)

【化 8 6 2】

40



ステップ 1: 6,6-ビス((Z)-ヘプタ-4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリル

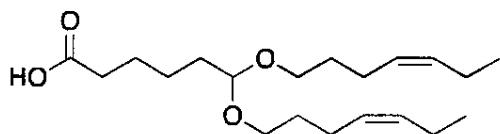
シス-5-オクテン-1-オールを (Z)-ヘプタ-4-エン-1-オールに、及び 4,4-ジエトキシブタンニトリルを 6,6-ジメトキシヘキサンニトリルに置換して、一般手順 A に従って調製。単離 580 mg、19%。¹H NMR (400 MHz, クロ

50

ロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.59–1.70 (m, 8H), 2.01–2.35 (m, 10H), 3.38–3.59 (m, 4H), 4.43–4.44 (m, 1H), 5.30–5.38 (m, 4H).

【1346】

【化863】



10

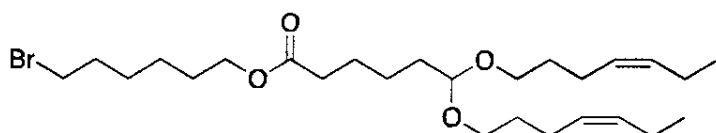
ステップ2：6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離520mg、95%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90–1.00 (m, 6H), 1.15–1.59 (m, 11H), 1.97–2.32 (m, 10H), 3.45–3.50 (m, 2H), 5.26–5.47 (m, 4H), 11.96 (s, 1H).

【1347】

【化864】

20



ステップ3：6-ブロモヘキシル6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離550mg、67%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.24–1.62 (m, 16H), 1.83–2.31 (m, 12H), 3.38–3.65 (m, 6H), 4.05 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.42–4.43 (m, 1H), 5.28–5.36 (m, 4H).

【1348】

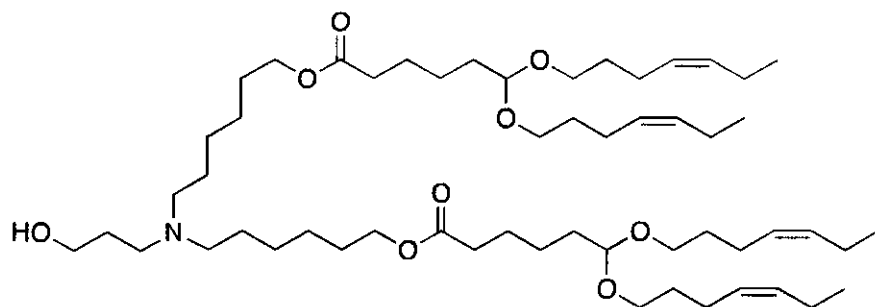
ステップ4：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート) (実施例8-71)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス((Z)-ヘプター4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。単離140mg、収率63%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88–0.93 (m, 12H), 1.27–1.54 (m, 36H), 1.93–2.06 (m, 16H), 2.26 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.32–2.49 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 2H), 3.30–3.70 (m, 8H), 3.98 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 4.10–4.30 (m, 1H), 4.39 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.26–5.38 (m, 8H). UPLC-MS (方法B)：保持時間2.06分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 906.7、実測値906.7.

【1349】

50

【化 8 6 5】



10

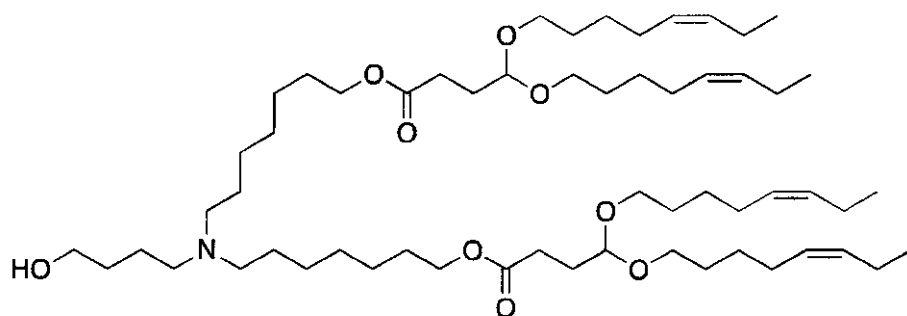
実施例 8-72：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス((Z)-ヘプタ-4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 6,6-ビス((Z)-ヘプタ-4-エン-1-イル)オキシ)ヘキサノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 115 mg、収率 63%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89-0.93 (m, 12H), 1.23-1.67 (m, 29H), 1.96-2.04 (m, 8H), 2.15-2.30 (m, 12H), 3.30-3.50 (m, 12H), 3.99 (t, J=6.6 Hz, 4H), 4.44 (t, J=5.5 Hz, 2H), 5.28-5.44 (m, 8H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.06 分、m/z 計算値 [M+H]⁺: 920.8、実測値 920.7.

20

【1350】

【化 8 6 6】



30

実施例 8-73：((4-ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 4-アミノブタン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 80 mg、収率 37%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.4 Hz, 12H), 1.21-1.40 (m, 21H), 1.40-1.68 (m, 20H), 1.90-2.11 (m, 16H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 4H), 2.91-3.13 (m, 8H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.39-3.56 (m, 6H), 4.00 (t, J=6.6 Hz, 4H), 4.44 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.16-5.56 (m, 8H), 8.87 (bs, 1H).

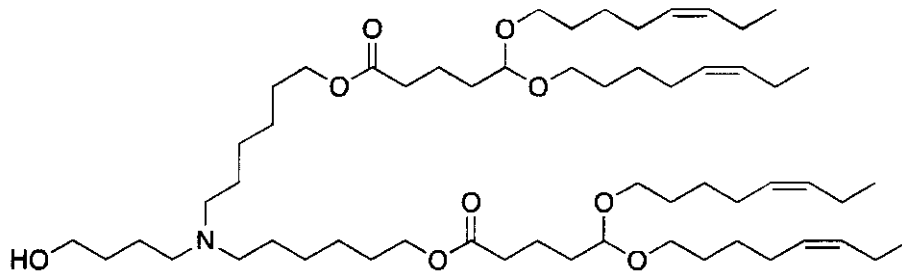
40

50

UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.11 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 962.8、実測値 962.8.

【1351】

【化867】



10

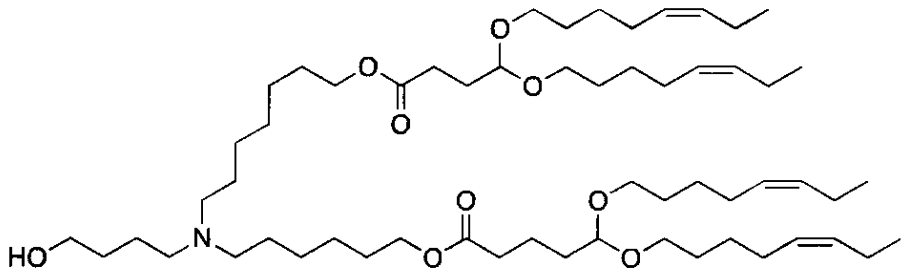
実施例 8-74 : ((4-ヒドロキシブチル)アザンジイル)ビス(ヘキサ-6,1-ジイル)ビス(5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 4-アミノブタン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 144 mg、収率 67%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 12 H), 1.27-1.41 (m, 16 H), 1.40-1.69 (m, 27 H), 1.93-2.05 (m, 16 H), 2.30 (t, $J=6.3$ Hz, 4 H), 2.91-3.14 (m, 6 H), 3.27-3.39 (m, 4 H), 3.38-3.54 (m, 6 H), 4.00 (t, $J=6.6$ Hz, 4 H), 4.40-4.45 (m, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 5.23-5.40 (m, 8 H), 8.90 (bs, 1 H). UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.12 分、 m/z 計算値 $[M+H]^+$: 962.8、実測値 962.8.

20

【1352】

【化868】

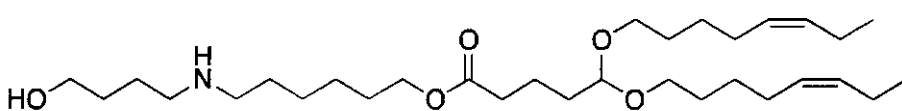


30

実施例 8-75 : 6-((7-((4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノイル)オキシ)ヘプチル)(4-ヒドロキシブチル)アミノ)ヘキシル 5,5-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ペンタノエート

40

【化869】



ステップ 1 : 6-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)ヘキシル 5,5-ビス((Z)-

50

ーオクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノエート

８－ブロモオクタン酸ノニルを６－ブロモヘキシル５，５－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノエートに、及び２－アミノエタン－１－オールを４－アミノブタン－１－オールに置換して、一般手順Ｅに従って調製。単離２１０ｍｇ、収率８２％。ＵＰＬＣ－ＭＳ（方法Ｂ）：保持時間０．６９分、 m/z 計算値〔Ｍ＋Ｈ〕：５２６．４、実測値５２６．３。

【１３５３】

ステップ２：６－（（７－（（４，４－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノイル）オキシ）ヘプチル）（４－ヒドロキシブチル）アミノ）ヘキシル５，５－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノエート（実施例

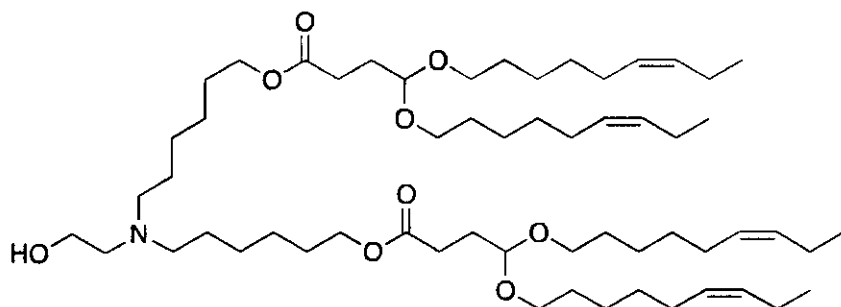
10

８－７５）
 ６－ブロモヘキシル４，４－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノエートを７－ブロモヘプチル４，４－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノエートに、及び８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン酸ノニルを６－（（４－ヒドロキシブチル）アミノ）ヘキシル５，５－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ペンタノエートに置換して、一般手順Ｆに従って調製。単離１０４ｍｇ、収率２８％。 ^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ０．９１（ t ， $J=7.5$ Hz，１２Ｈ），１．１７－１．６３（ m ，４９Ｈ），１．７６（ q ， $J=7.3$ Hz，２Ｈ），１．９２－２．０８（ m ，１６Ｈ），２．２９（ t ， $J=7.2$ Hz，５Ｈ），３．３３－３．４３（ m ，５Ｈ），３．４３－３．５４（ m ，４Ｈ），３．９４－４．０３（ m ，４Ｈ），４．４３（ q ， $J=5.4$ Hz，２Ｈ），５．２３－５．４０（ m ，８Ｈ）。ＵＰＬＣ－ＭＳ（方法Ｂ）：保持時間２．１２分、 m/z 計算値〔Ｍ＋Ｈ〕：９６２．８、実測値９６２．８。

20

【１３５４】

【化８７０】



30

実施例８－７６：（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘキサ－６，１－ジイル）ビス（４，４－ビス（（（Ｚ）－ノナ－６－エン－１－イル）オキシ）ブタノエート）

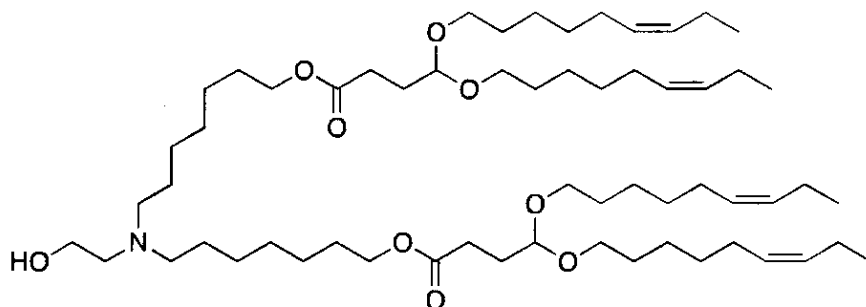
６－ブロモヘキシル４，４－ビス（（（Ｚ）－オクタ－５－エン－１－イル）オキシ）ブタノエートを６－ブロモヘキシル４，４－ビス（（（Ｚ）－ノナ－６－エン－１－イル）オキシ）ブタノエートに置換して、一般手順Ｇに従って調製。単離５７ｍｇ、収率５４％。 ^1H NMR（４００ MHz，クロロホルム－ d ） δ ０．９３（ t ， $J=7.5$ Hz，１２Ｈ），１．２７－１．４４（ m ，３５Ｈ），１．８６－２．０１（ m ，５Ｈ），１．９８－２．０８（ m ，１７Ｈ），２．３７（ t ， $J=7.6$ Hz，５Ｈ），２．４７－２．８５（ m ，６Ｈ），３．３４－３．４４（ m ，５Ｈ），３．５０－３．６１（ m ，５Ｈ），３．６２－３．７０（ m ，２Ｈ），４．０５（ t ， $J=6.6$ Hz，５Ｈ），４．４８（ t ， $J=5.5$ Hz，２Ｈ），５．２７－５．４１（ m ，８Ｈ）。ＵＰＬＣ－ＭＳ（方法Ｂ）：保持時間２．４２分、 m/z 計算値〔Ｍ＋Ｈ〕：９６２．８、実測値９６３．０。

40

【１３５５】

50

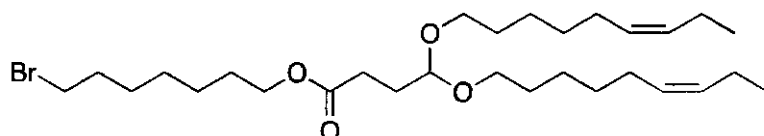
【化 8 7 1】



10

実施例 8-77：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

【化 8 7 2】



20

ステップ 1：7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 302 mg、収率 62%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89-1.01 (m, 6H), 1.26-1.48 (m, 16H), 1.53-1.69 (m, 4H), 1.76-2.11 (m, 12H), 2.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 4H), 3.49-3.66 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.8 Hz, 2H), 4.42-4.54 (m, 1H), 5.18-5.48 (m, 4H).

30

【1356】

ステップ 2：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート (実施例 8-77)

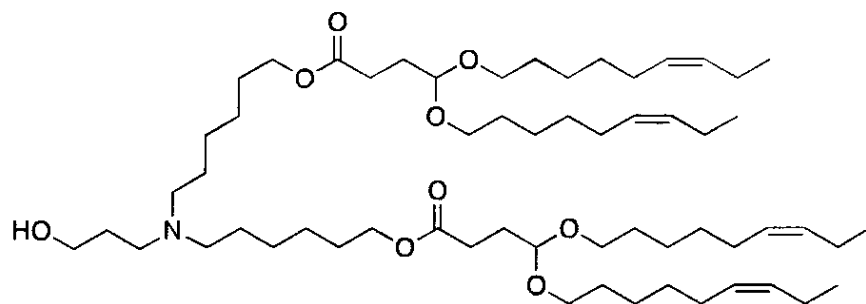
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 52 mg、収率 56%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 12H), 1.25-1.41 (m, 36H), 1.86-2.01 (m, 5H), 1.98-2.08 (m, 16H), 2.32-2.41 (m, 5H), 2.37 (t, J=7.7 Hz, 4H), 2.50-2.88 (m, 6H), 3.34-3.44 (m, 5H), 3.50-3.61 (m, 5H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 5H), 4.48 (t, J=5.5 Hz, 2H), 5.24-5.41 (m, 8H). UPLC-MS (方法 C)：保持時間 5.42 分、m/z 計算値 [M+H]：990.8、実測値 990.9.

40

【1357】

50

【化 8 7 3】



10

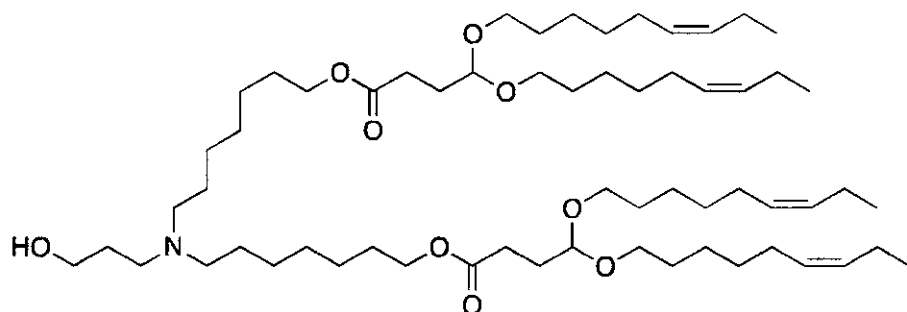
実施例 8-78：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 100 mg、収率 60%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.93 (t, J=7.5 Hz, 12H), 1.29-1.44 (m, 25H), 1.49-1.69 (m, 9H), 1.83-1.96 (m, 7H), 1.96-2.08 (m, 17H), 2.37 (t, J=7.6 Hz, 5H), 2.50-3.19 (m, 7H), 3.34-3.44 (m, 5H), 3.50-3.61 (m, 5H), 3.80 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 5H), 4.48 (t, J=5.5 Hz, 2H), 5.24-5.41 (m, 8H). UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.41 分、m/z 計算値 [M+H]: 976.8、実測値 976.9.

20

【1358】

【化 8 7 4】



30

実施例 8-79：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

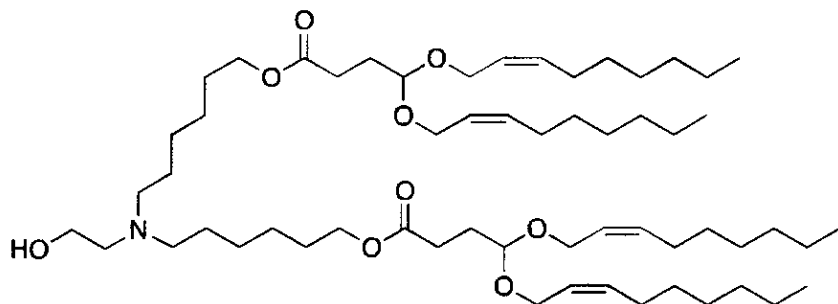
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 7-ブロモヘプシル 4,4-ビス((Z)-ノナ-6-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 62 mg、収率 56%。UPLC-MS (方法 B): 保持時間 2.42 分、m/z 計算値 [M+H]: 1004.8、実測値 1004.9.

40

【1359】

50

【化 8 7 5】



10

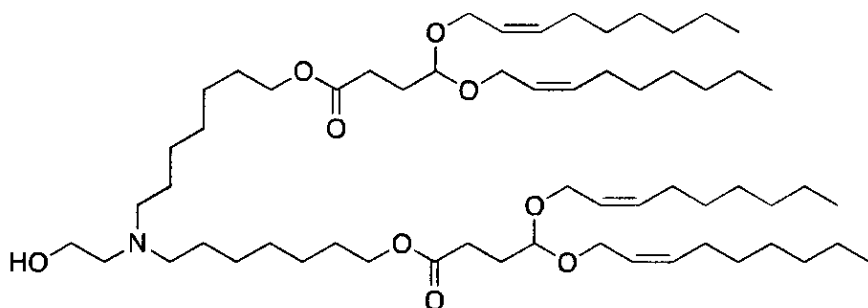
実施例 8-80：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを 6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 45 mg、収率 68%。UPLC-MS (方法 B)：保持時間 2.44 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：962.8、実測値 962.9。

【1360】

20

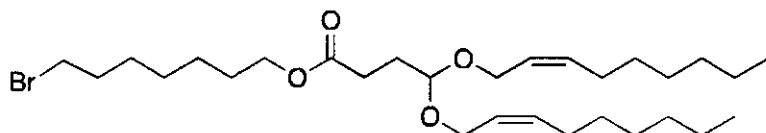
【化 8 7 6】



30

実施例 8-81：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

【化 8 7 7】



40

ステップ 1：7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを 7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を 4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 231 mg、収率 52%。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.21-1.38 (m, 19H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.96 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.05 (q, $J=6.7$

50

H z, 5 H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.01–4.18 (m, 6 H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.45–5.62 (m, 4 H).

【1361】

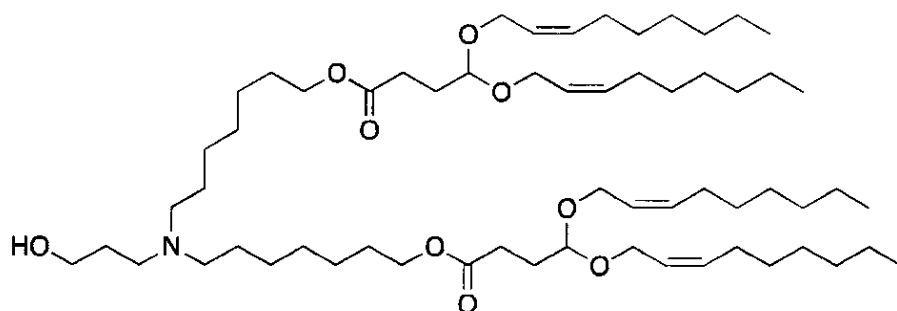
ステップ2：((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート) (実施例8-81)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス(((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。単離52mg、収率55%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.83–0.91 (m, 12 H), 1.19–1.44 (m, 45 H), 1.57–1.66 (m, 4 H), 1.75–1.90 (m, 4 H), 1.96 (q, J = 7.4 Hz, 4 H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 8 H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 4 H), 2.86–3.30 (m, 8 H), 4.01–4.18 (m, 12 H), 4.59 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.45–5.62 (m, 8 H). UPLC-MS (方法B)：保持時間2.42分、m/z 計算値 [M+H]⁺：990.8、実測値990.9.

10

【1362】

【化878】



20

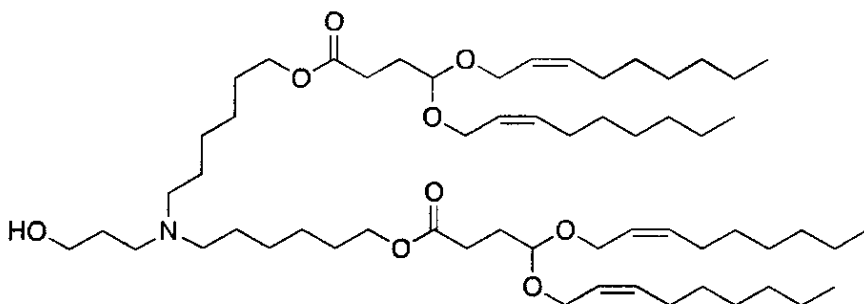
実施例8-82：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

30

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス(((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離51mg、収率54%。UPLC-MS (方法B)：保持時間2.47分、m/z 計算値 [M+H]⁺：1004.8、実測値1004.9.

【1363】

【化879】



40

実施例8-83：((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1

50

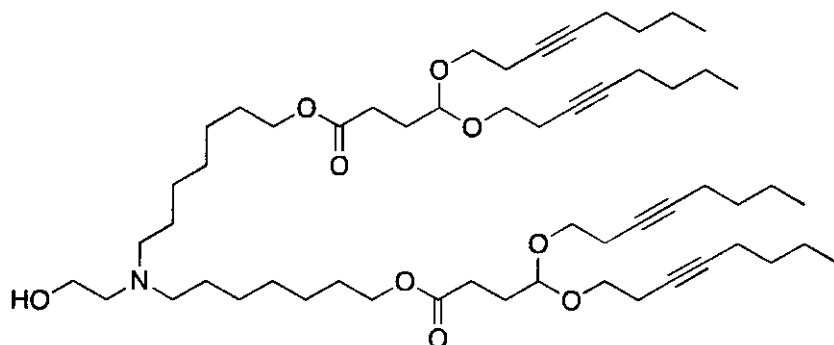
ージイル)ビス(4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-ノナ-2-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離105mg、収率64%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.43分、 m/z 計算値[M+H]:976.8、実測値976.9。

【1364】

【化880】

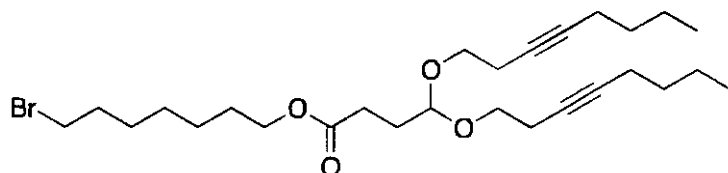
10



20

実施例8-84:((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート)

【化881】



30

ステップ1:7-ブロモヘプチル4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離400mg、収率67%。 ^1H NMR(400 MHz,クロロホルム-d) δ 0.89(t,J=7.1 Hz,6H),1.29-1.49(m,14H),1.56-1.70(m,2H),1.77-1.99(m,4H),2.06-2.19(m,4H),2.35-2.45(m,6H),3.40(t,J=6.7 Hz,2H),3.48-3.59(m,2H),3.61-3.72(m,2H),4.04(t,J=6.6 Hz,2H),4.60(t,J=5.6 Hz,1H)。

40

【1365】

ステップ2:((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエート))(実施例8-84)

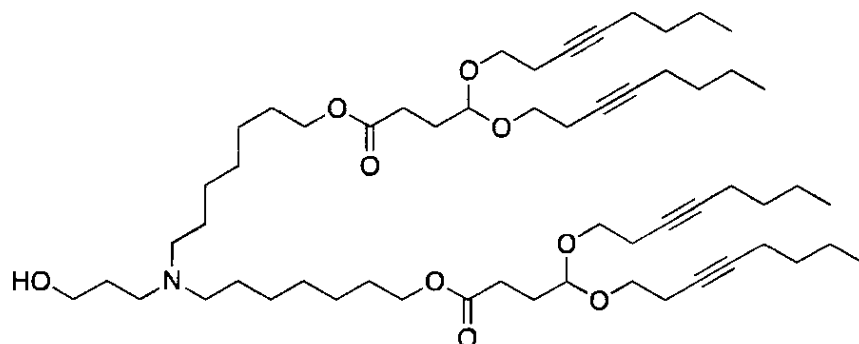
6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ブタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。単離97mg、収率65%。UPLC-MS(方法B):保持時間2.05分、 m/z 計算値[M+H]:926.7、実測

50

値 9 2 6 . 8 .

【 1 3 6 6 】

【 化 8 8 2 】



10

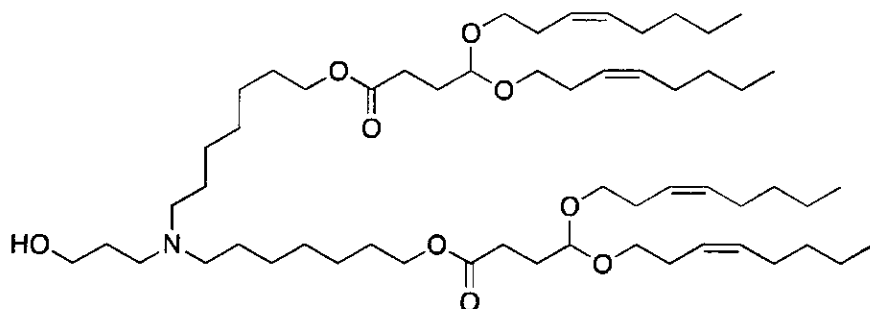
実施例 8-85: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イルオキシ)ブタノエート)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イルオキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス(オクタ-3-エン-1-イルオキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離90mg、収率72%。UPLC-MS(方法B): 保持時間2.11分、m/z計算値[M+H]: 940.7、実測値940.9

20

【 1 3 6 7 】

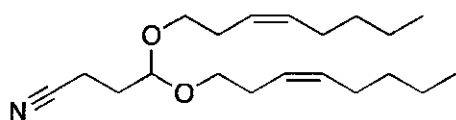
【 化 8 8 3 】



30

実施例 8-86: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イルオキシ)ブタノエート)

【 化 8 8 4 】



40

ステップ1: 4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

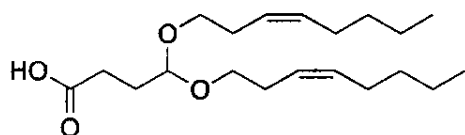
シス-5-オクテン-1-オールを(Z)-オクタ-3-エン-1-オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離715mg、29%。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.89(t, J=6.8 Hz, 6H), 1.21-1.41(m, 8H), 1.94(q, J=7.2 Hz, 2H), 1.98-2.09(m, 4

50

H), 2.32 (q, J=6.6 Hz, 4H), 2.41 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.57 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.28-5.41 (m, 2H), 5.41-5.53 (m, 2H)

【1368】

【化885】



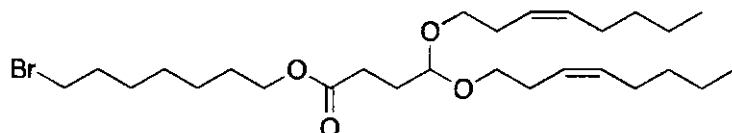
10

ステップ2: 4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを 4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離650mg、88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, J=7.0 Hz, 6H), 1.12-1.42 (m, 8H), 1.73 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.01 (q, J=6.9 Hz, 4H), 2.12-2.27 (m, 6H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.49 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.30-5.47 (m, 4H), 12.04 (s, 1H).

20

【1369】

【化886】



ステップ3: 7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート

30

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸を4,4-ビス(オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離670mg、収率62%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.82-0.94 (m, 6H), 1.22-1.40 (m, 12H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.74-1.97 (m, 4H), 1.98-2.08 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 6H), 3.35-3.47 (m, 4H), 3.52-3.63 (m, 2H), 4.04 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.52 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.29-5.51 (m, 4H).

【1370】

40

ステップ4: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート(実施例8-86)

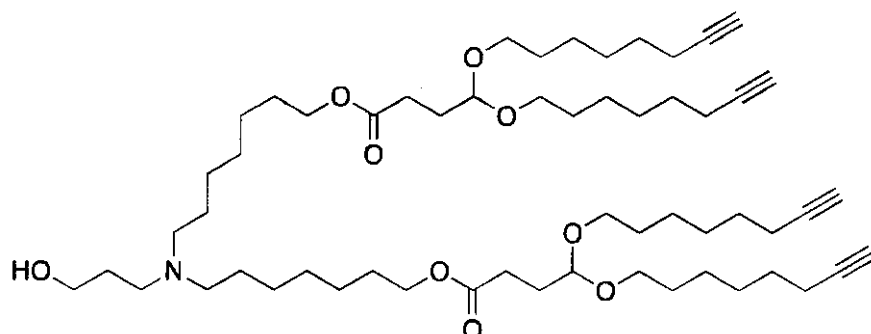
6-ブロモヘキシル 4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4,4-ビス((Z)-オクタ-3-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離80mg、収率63%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.5 Hz, 12H), 1.17-1.63 (m, 49H), 1.76 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.92-2.08 (m, 16H), 2.29 (t, J=7.2 Hz, 5H), 3.3

50

3-3.43 (m, 5H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.94-4.03 (m, 4H), 4.43 (q, J=5.4 Hz, 2H), 5.23-5.40 (m, 8H). UPLC-MS (方法B): 保持時間2.34分、m/z 計算値 [M+H]: 948.8、実測値948.8.

【1371】

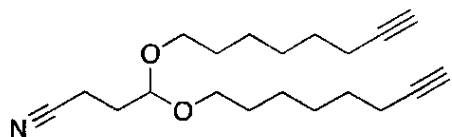
【化887】



10

実施例8-87: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ブタノエート)
【化888】

20



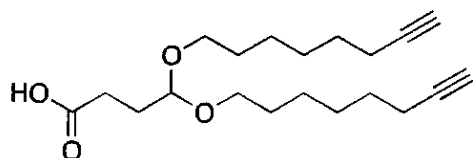
ステップ1: 4,4-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリル

シス-5-オクテン-1-オールをオクタ-7-イン-1-オールに置換して、一般手順Aに従って調製。単離350mg、28%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.29-1.48 (m, 8H), 1.47-1.64 (m, 8H), 1.88-1.98 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 4H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.32-3.48 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 2H), 4.54 (t, J=5.2 Hz, 1H).

30

【1372】

【化889】



40

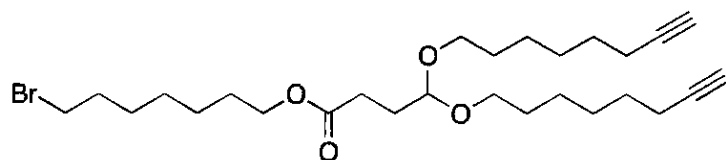
ステップ2: 4,4-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ブタン酸

4,4-ビス((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタンニトリルを4,4-ビス(オクタ-7-イン-1-イルオキシ)ブタンニトリルに置換して、一般手順Bに従って調製。単離340mg、92%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.38 (m, 8H), 1.35-1.54 (m, 8H), 1.73 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.09-2.19 (m, 4H), 2.21 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J=2.4 Hz, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.45 (t, J=5.6 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

50

【 1 3 7 3 】

【 化 8 9 0 】



ステップ 3：7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ブタノエート

10

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4，4-ビス（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を4，4-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ブタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 330 mg、収率 64%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 1.28-1.49（m，20H），1.55-1.69（m，5H），1.75-2.02（m，5H），2.11-2.24（m，4H），2.37（t，J=7.0 Hz，2H），3.37-3.42（m，4H），3.51-3.62（m，2H），4.05（t，J=6.8 Hz，2H），4.41-4.53（m，1H）。

【 1 3 7 4 】

20

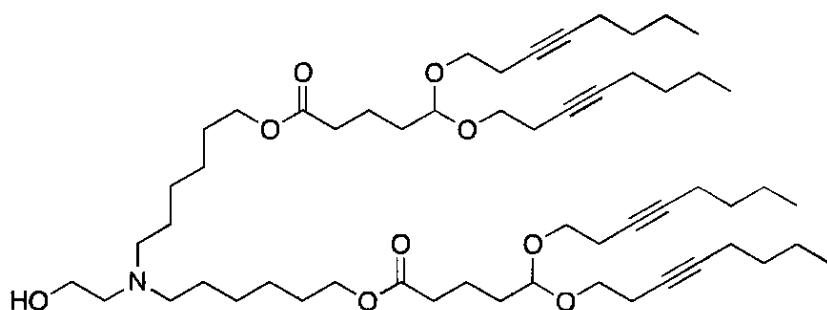
ステップ 4：（（3-ヒドロキシプロピル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ブタノエート）（実施例 8-87）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（オクタ-7-イン-1-イルオキシ）ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 90 mg、収率 72%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.01 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：940.7、実測値 940.8。

【 1 3 7 5 】

30

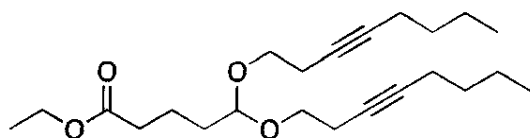
【 化 8 9 1 】



40

実施例 8-88：（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン-6，1-ジイル）ビス（5，5-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ペンタノエート）

【 化 8 9 2 】



50

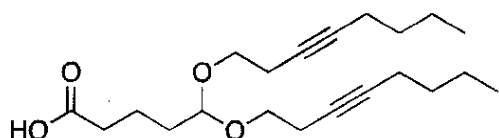
ステップ1：5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸エチル

硫酸ナトリウム（1.7 g、12.48 mmol）を、炎によって乾燥させた100 mLの2口丸底フラスコ内へと真空下で15分間採取した。次いで、DCM（10.0 mL）中の5－オキソペンタン酸エチル（600 mg、4.16 mmol）の溶液、続いてオクタ－3－イン－1－オール（1.5 g、12.48 mmol）及びKHSO₄（170 mg、1.24 mmol）を25℃で添加した。生じた混合物を12時間攪拌した。完了したら、固体を濾過によって分離し、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質を、コンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、5%のEtOAc－ヘキサンで溶出して、5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸エチルを得た（332 mg、35%）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.94（t，J=7.8 Hz，6H），1.33－1.46（m，4H），1.53－1.77（m，9H），1.51－1.73（m，9H），1.98－2.09（m，8H），2.33（t，J=7.1 Hz，2H），3.34－3.45（m，2H），3.51－3.61（m，2H），4.44（t，J=5.1 Hz，1H），5.26－5.40（m，4H）。

10

【1376】

【化893】



20

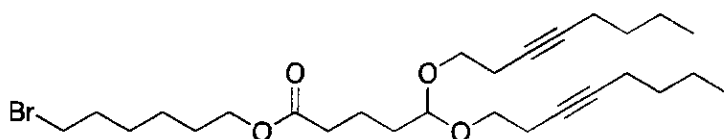
ステップ2：5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸

エタノール（20 mL）中の5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸エチル（2.8 g、7.40 mmol）の攪拌溶液に、1 MのNaOH溶液（22 mL、22 mmol）を添加した。反応混合物を25℃で6時間攪拌した。完了したら、混合物を1 MのHClで中和させ、DCM（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で抽出して、5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸（1.8 g、87%）を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 0.86（t，J=6.4 Hz，6H），1.21－1.47（m，14H），2.06－2.16（m，4H），2.18－2.29（m，4H），3.36－3.49（m，4H），4.70（t，J=5.4 Hz，2H）。

30

【1377】

【化894】



40

ステップ3：6－ブロモヘキシル5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペントノエート

4，4－ビス（（Z）－オクタ－5－エン－1－イル）オキシ）ブタン酸を5，5－ビス（オクタ－3－イン－1－イルオキシ）ペンタン酸に置換して、一般手順Cに従って調製。単離482 mg、収率52%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 0.89（t，J=6.7 Hz，6H），1.12－1.29（m，2H），1.30－1.51（m，16H），1.58－1.78（m，4H），2.05－2.21（m，4H），2.26－2.54（m，6H），3.32－3.60（m，2H），

50

3.60-3.71 (m, 2H), 4.12 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H).

【1378】

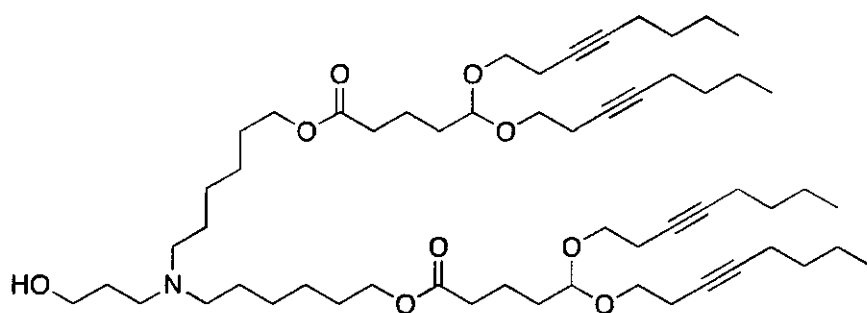
ステップ4: ((2-ヒドロキシエチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(5,5-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ペンタノエート)(実施例8-88)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル5,5-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ペンタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離106mg、収率33%。UPLC-MS (方法B): 保持時間2.03分、m/z計算値[M+H]: 926.7、実測値926.8.

10

【1379】

【化895】



20

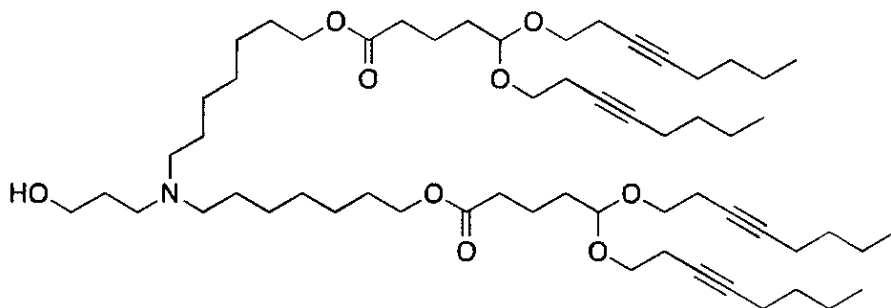
実施例8-89: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(5,5-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ペンタノエート)

6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル5,5-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ペンタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離106mg、収率37%。UPLC-MS (方法B): 保持時間1.91分、m/z計算値[M+H]: 940.7、実測値941.2.

30

【1380】

【化896】

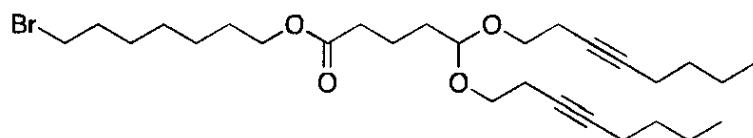


40

実施例8-90: ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(5,5-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ペンタノエート)

50

【化 8 9 7】



ステップ 1：7-ブロモヘプチル 5，5-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ペンタノエート

6-ブロモヘキサン-1-オールを7-ブロモヘプタン-1-オールに、及び4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸を5，5-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ペンタン酸に置換して、一般手順 C に従って調製。単離 665 mg、収率 49%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 0.89（t，J=7.0 Hz，6H），1.21（d，J=6.2 Hz，6H），1.28-1.51（m，15H），1.59-1.76（m，4H），2.06-2.21（m，4H），2.28（t，J=7.0 Hz，2H），2.36-2.48（m，4H），3.54（q，J=7.0 Hz，2H），3.66（q，J=7.2 Hz，2H），4.44-4.62（m，1H），4.86-5.09（m，1H）。

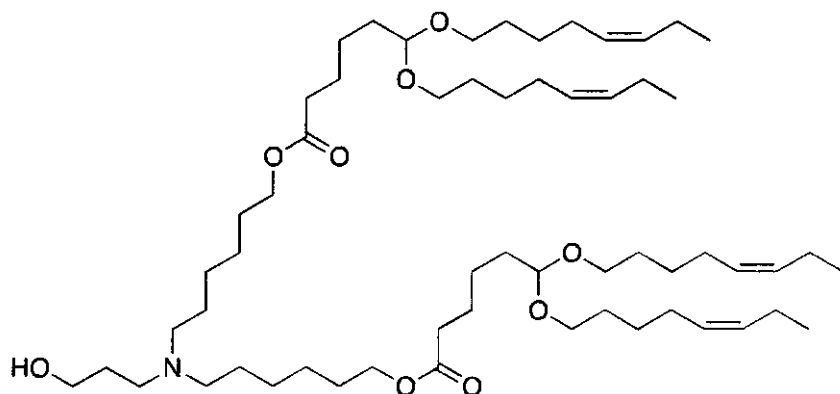
【1381】

ステップ 2：（（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ブタノエート））（実施例 8-90）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを7-ブロモヘプチル 5，5-ビス（オクタ-3-イン-1-イルオキシ）ペンタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 52 mg、収率 51%。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.05 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：968.8、実測値 968.7。

【1382】

【化 8 9 8】



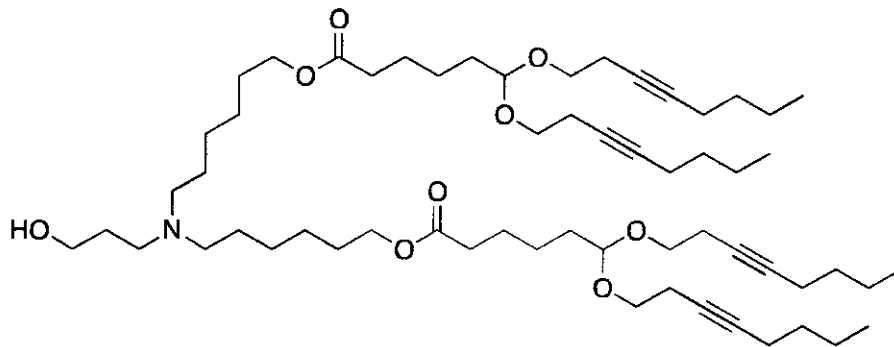
実施例 8-91：（（（3-ヒドロキシプロピル）アザンジイル）ビス（ヘキサン-6，1-ジイル）ビス（6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを6-ブロモヘキシル 6，6-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ヘキサノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 90 mg、収率 70%。UP

LC-MS (方法B) : 保持時間 2.21 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 976.8、実測値 976.8.

【1383】

【化899】



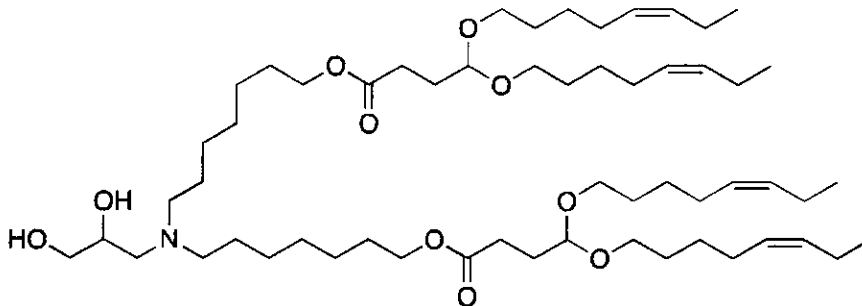
10

実施例 8-92 : ((3-ヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘキサン-6,1-ジイル)ビス(6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエート)6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを6-ブロモヘキシル6,6-ビス(オクタ-3-イン-1-イルオキシ)ヘキサノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離 47 mg、収率 56%。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.07 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 968.8、実測値 968.8.

20

【1384】

【化900】



30

実施例 8-93 : ((2,3-ジヒドロキシプロピル)アザンジイル)ビス(ヘプタン-7,1-ジイル)ビス(4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエート)

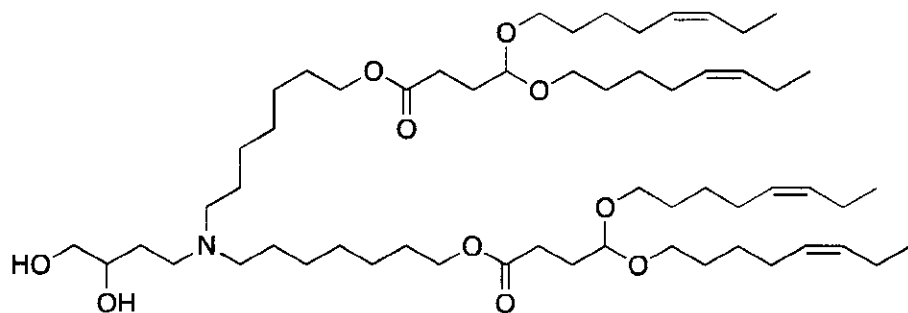
6-ブロモヘキシル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートを7-ブロモヘプチル4,4-ビス(((Z)-オクタ-5-エン-1-イル)オキシ)ブタノエートに、及び2-アミノエタン-1-オールを3-アミノプロパン-1-オールに置換して、一般手順Gに従って調製。単離 73 mg、収率 46%。UPLC-MS (方法B) : 保持時間 2.11 分、 m/z 計算値 $[M+H]$: 964.8、実測値 964.7.

40

【1385】

50

【化 9 0 1】



10

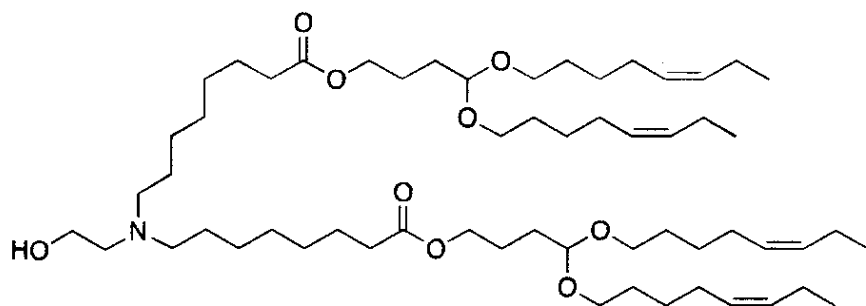
実施例 8-94：（（3，4-ジヒドロキシブチル）アザンジイル）ビス（ヘプタン-7，1-ジイル）ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエート）

6-ブロモヘキシル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートを 7-ブロモヘプチル 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタノエートに、及び 2-アミノエタン-1-オールを 4-アミノブタン-1-オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 69 mg、収率 49%。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 0.90（t，J=7.5 Hz，12H），1.20-1.41（m，32H），1.41-1.67（m，17H），1.76（q，J=7.1 Hz，4H），1.91-2.08（m，16H），2.24-2.37（m，4H），3.31-3.40（m，4H），3.44-3.55（m，4H），3.99（t，J=6.4 Hz，4H），4.45（t，J=5.6 Hz，2H），5.23-5.40（m，8H）。UPLC-MS（方法 B）：保持時間 2.09 分、m/z 計算値 [M+H]⁺：978.8、実測値 978.7。

20

【1386】

【化 9 0 2】

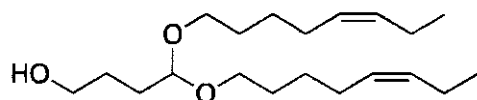


30

実施例 8-95：ビス（4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブチル）8，8'-（（2-ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート

【化 9 0 3】

40



ステップ 1：4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン-1-オール

THF（10 mL）中の 4，4-ビス（（（Z）-オクタ-5-エン-1-イル）オキシ）ブタン酸（900 mg、2.64 mmol）の攪拌溶液に、LiAlH₄（THF 中 2.4 M）（2.2 mL、5.28 mmol）を 0℃で添加した。反応混合物を 25℃で

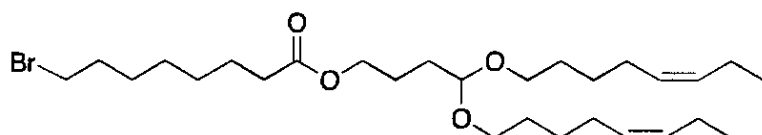
50

2 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液 (70 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗物質を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 30 % の酢酸エチルで溶出して、4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン-1-オールを得た (650 mg、75 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.91 (t, J = 7.52 Hz, 6H), 1.33-1.52 (m, 13H), 1.97-2.02 (m, 8H), 3.33-3.39 (m, 4H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.08 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 4H)。

10

【1387】

【化904】



ステップ2: 4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブチル 8-ブロモオクタノエート

20

1-ノナノールを4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタン-1-オールに置換して、一般手順Dに従って調製。単離470 mg、49 %。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.20-1.43 (m, 10H), 1.54-1.67 (m, 10H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 8H), 2.28 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 3.37-3.42 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 5.28-5.39 (m, 4H)。

【1388】

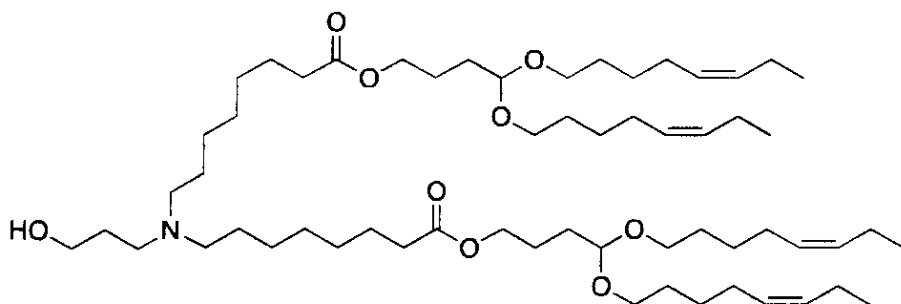
ステップ3: ビス (4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブチル) 8, 8'- ((2-ヒドロキシエチル) アザンジイル) ジオクタノエート (実施例8-95)

30

6-ブロモヘキシル4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブタノエートを4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ) ブチル8-ブロモオクタノエートに置換して、一般手順Gに従って調製。単離44 mg、収率34 %。UPLC-MS (方法B): 保持時間2.19分、m/z 計算値 [M+H]: 962.8、実測値963.2。

【1389】

【化905】



40

実施例8-96: ビス (4, 4-ビス ((Z)-オクタ-5-エン-1-イル) オキシ)

50

）ブチル） 8， 8' - （（ 3 - ヒドロキシプロピル） アザンジイル） ジオクタノエート 6 - ブロモヘキシル 4， 4 - ビス（（（ Z ） - オクタ - 5 - エン - 1 - イル） オキシ） ブタノエートを 4， 4 - ビス（（（ Z ） - オクタ - 5 - エン - 1 - イル） オキシ） ブチル 8 - ブロモオクタノエートに、及び 2 - アミノエタン - 1 - オールを 3 - アミノプロパン - 1 - オールに置換して、一般手順 G に従って調製。単離 27 mg、収率 25 %。UPLC - MS（方法 B）：保持時間 2.39 分、 m/z 計算値 $[M+H]$ ：976.8、実測値 977.3。

【1390】

実施例 9：様々な細胞型にわたる LNP 調製物の mRNA 送達

本実施例は、機能的 mRNA を様々な細胞型に送達する例示的な LNP 組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1391】

マウスにおいて、各調製物が様々な細胞型にわたり機能的 mRNA を送達する能力を決定するために、6 つの LNP 調製物（例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11）を選択した（図 10～図 13 を参照されたい）。各 LNP 調製物は、本明細書に記載されるように 1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有していた。本明細書に記載のフローアッセイを使用して、LNP 調製物注入の 24 時間後のレポーター表面発現を測定した（図 10～図 13 を参照されたい）。図 10～13 はまた、米国仮出願第 63/128,682 号に記載の例示的な化合物である、例示的な脂質 4 のデータを含む。

【1392】

図 10 は、マウスに対する、様々な HSC 細胞型（Lin⁻、Scal⁺、LSK 細胞、LT-HSC（CD34-Flk2⁻）、及び LT-HSC（CD150+CD48⁻））にわたる、各 LNP 調製物が、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較して、1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有する、例示的な LNP 調製物（例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11）を使用して、レポーターをコードする mRNA の機能的な送達を示す棒グラフを示す。図 11 は、マウスに対する、様々な骨髄（BM）細胞型（生細胞、T 細胞、B 細胞、CD11b、マクロファージ、NK 細胞、CD11c）にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有する例示的な LNP 調製物（例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11）を使用した、各 LNP 調製物の、レポーターをコードする mRNA の機能的な送達を示す棒グラフを示す。図 12 は、マウスに対する、様々な脾臓細胞型（T 細胞、B 細胞、CD11b、マクロファージ、NK 細胞、CD11c）にわたる、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較した、1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有する例示的な LNP 調製物（例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11）を使用した、各 LNP 調製物の、レポーターをコードする mRNA の機能的な送達を示す棒グラフを示す。図 13 は、マウスに対する、様々な肝臓細胞型（CD31、肝細胞、CD45、CD11b、Kupffer 細胞、NK 細胞、T 細胞、B 細胞）にわたる、各 LNP 調製物が、生理食塩水対照（ビヒクル）と比較して、1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有する、6 つの例示的な LNP 調製物（例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11）を使用して、インビボでレポーターをコードする mRNA ペイロードの機能的な送達を示す棒グラフを示す。

【1393】

予想外にも、図 10～図 13 における代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、様々な細胞型にわたる機能的 mRNA の送達について、いくつかの非常に強力な LNP 調製物を同定することができることを示している。

【1394】

本実施例は、例示的な脂質 1、例示的な脂質 8、例示的な脂質 4、例示的な脂質 9、例

10

20

30

40

50

示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11 が、マウスの様々な細胞型にわたり、mRNA を効果的に送達することを示す。例示的な脂質 1 及び 8 は、式 A'、A、I''、I'、及び I のうちのいずれかの例示的な化合物、並びに化合物 7-1~7-25 の例示的な化合物であり、例示的な脂質 9 は、米国仮出願第 63/128,682 号に記載の例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、マウスにおいて機能的 mRNA を送達することが可能であることを示している。例示的な脂質 10 及び 11 は、式 A'、A、III'、及び III、並びに化合物 8-1~8-20 の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、少なくとも 2 つのエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、マウスにおいて機能的 mRNA を送達することが可能であることを示している。実際に、一部の実施形態では、例示的な脂質 10 及び 11 は、ある特定の細胞型への、レポーターをコードする mRNA の改善された送達（例えば、1.5~2 倍の改善）を示した（図 10~図 13 を参照されたい）。

10

【1395】

実施例 10：脾臓、肝臓、及び骨髓細胞への LNP 調製物の mRNA 送達

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的な LNP 組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1396】

本明細書に記載のレポーター系及び C57BL/6 マウスモデルを使用して有効性結果を確認するために、（式 A'、A、I''、I'、及び I のうちのいずれかの例示的な化合物及び化合物 7-1~7-25 の例示的な化合物である例示的な脂質 1、並びに式 A'、A、III'、及び III のうちのいずれかの例示的な化合物及び化合物 8-1~8-20 の例示的な化合物である脂質 10 及び 11 を含む）40 の LNP 調製物を選択した（図 14 を参照されたい）。各実験において、群当たり 3 匹の C57BL/6 マウスを使用した。注射後 24 時間にデータを収集した

20

【1397】

図 14 は、様々な細胞型（骨髓樹状細胞、脾臓 B 細胞、及び脾臓樹状細胞）にわたる、例示的な脂質 1 を含有する LNP 調製物の平均中央蛍光値に対して正規化された、異なるイオン化可能な脂質を含有する様々な LNP 調製物の平均中央蛍光値を示すヒートマップを示す。各 LNP 調製物は、1.0 mg/kg のレポーター mRNA を含有していた。例示的な脂質 1、例示的な脂質 10、及び例示的な脂質 11 を参照する中央正規化蛍光値を、「1」として示す。それぞれ「10」及び「11」（図 14、左下の概略図を参照されたい）。「X」は、本開示の実施形態に従って試験した、様々な異なる例示的な脂質を示す。図 14 は、例示的な脂質 11 が、骨髓樹状細胞及び脾臓 B 細胞において、例示的な脂質 1 と比較して改善された効力を付与したことを示す。図 14 は、式 A'、A、I''、I'、並びに I、並びに化合物 7-1~7-25 の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である例示的な脂質 15 及び 16 が、脾臓樹状細胞において、例示的な脂質 1 と比較して改善された効力を付与したことを示す。

30

【1398】

図 15 は、異なるイオン化可能な脂質を含有する様々な LNP 調製物の正規化平均レポーター発現%（図 15、左）又は平均正規化中央蛍光値（図 15、右）を示す 2 つのヒートマップを示す。平均レポーター%及び平均中央蛍光値は、それぞれ、T 細胞（骨髓細胞）に送達された例示的な脂質 1 を含有する LNP 調製物のレポーター発現%（図 15、左）又は平均中央蛍光値（図 15、右）に対して正規化した。星印は、例示的な脂質 1 を含有する LNP 調製物を使用した、平均%レポーター発現%と比較してより高い平均レポーター発現%を生じた LNP 製剤を示す。試験した例示的な LNP 調製物の設計レイアウトを、図 14 の左下の概略図に示す。

40

【1399】

図 16 は、異なるイオン化可能な脂質を含有する様々な LNP 調製物の正規化平均レポーター発現%（図 16、左）又は平均中央蛍光値（図 16、右）を示す 2 つのヒートマッ

50

ブを示す。平均レポーター%及び平均中央蛍光値は、それぞれ、LSK (Lin-Sca-1+c-Kit+)細胞に送達された例示的な脂質1を含有するLNP調製物の平均レポーター発現% (図16、左) 又は平均中央蛍光値 (図16、右) に対して正規化した。星印は、例示的な脂質1を含有するLNP調製物を使用した、平均%レポーター発現%と比較してより高い平均レポーター発現%を生じたLNP製剤を示す。試験した例示的なLNP調製物の設計レイアウトを、図14の左下の概略図に示す。

【1400】

図17は、HSPC及びマウスLT-HSCにおける、例示的な脂質11と比較した例示的な脂質1のレポーター発現%を示すプロットを示す。

【1401】

予想外にも、図14～17の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、いくつかの非常に強力なLNP調製物を同定して、どの種類のLNP調製物が特定の細胞型に対して最も強力であるかを決定することができることを示している。

【1402】

本実施例は、この実施例で試験した、式A'、A、I''、I'、I、IIII'、及びIIIIのうちのいずれかの例示的な化合物であるイオン化可能な脂質が、マウスにおいて様々な細胞型にわたってmRNAを効果的に送達することを示す。

【1403】

例示的な脂質1、例示的な脂質15、及び例示的な脂質16は、式A'、A、I''、I'、及びI、並びに化合物7-1～7-25の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、骨髓樹状細胞、骨髓T細胞、脾臓B細胞、脾臓樹状細胞、及びLSK (Lin-Sca-1+c-Kit+)細胞、HSPC、及びマウスLT-HSCを含む様々な細胞型にわたって強力な送達を示すことを示す。

【1404】

例示的な脂質10及び11は、式A'、A、IIII'、及びIIII、並びに化合物8-1～8-20の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、少なくとも2つのエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、骨髓樹状細胞、骨髓T細胞、脾臓B細胞、脾臓樹状細胞、及びLSK (Lin-Sca-1+c-Kit+)細胞、HSPC、及びマウスLT-HSCを含む様々な細胞型にわたって強力な送達を示すことを示す。

【1405】

実施例11: Balb/C、C57BL6Jマウス株&ヒト化(NSG-CD34+)免疫マウスへのLNP調製物のmRNA送達

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力なmRNA送達を有する、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び/又はナノ材料を提供する。

【1406】

本明細書に記載のレポーター系及びヒト化(NSG-CD34+)マウスモデル、又は2つのマウス株(Balb/C、C57BL6J)マウスを使用して有効性結果を確認するために、(式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか及び化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である例示的な脂質1、並びに式A'、A、IIII'、及びIIIIのうちのいずれか及び化合物8-1～8-20のうちの1つの例示的な化合物である例示的な脂質11を含む) 2つのLNP調製物を選択した(図18～図19を参照されたい)。各LNP調製物は、1.0mg/kgのレポーターmRNAを含有していた。

【1407】

図18は、本明細書に記載の例示的なLNP調製物を使用した、ヒト化(NSG-CD34+)マウスにおける骨髓細胞(左)及び血液細胞(右)へのレポーターをコードするmRNAの送達を各々示す棒グラフを示す。試験した全ての細胞型(例えば、肝臓、脾臓、他の骨髓細胞、リンパ節、及びパイエ板(peyer's patch))についての、レ

10

20

30

40

50

ポーターをコードするmRNAの送達に関する本開示による例示的なLNP調製物を使用したデータは示されていない。

【1408】

図19は、本明細書に記載の例示的なLNP調製物を使用した、2つのマウス株（Balb/C、C57BL6Jマウス）における、血液細胞（左）、骨髄（生細胞）（中央）、及び骨髄（LSK細胞）へのレポーターをコードするmRNAの送達を各々示す棒グラフを示す。試験した全ての細胞型（例えば、脾臓）についての、mRNAの送達に関する本開示による例示的なLNP調製物を使用したデータは示されていない。細胞の特定のサブセット（例えば、B細胞、T細胞、NK細胞、単球、肝細胞、又は内皮細胞）についてのデータも示されていない。

10

【1409】

各実験において、群当たり3匹のBalb/Cマウス及び／又はC57BL6J及び／又はNSG-CD34+マウスを使用した。注射後24時間にデータを収集した。予想外にも、図18～図19の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、いくつかの非常に強力なLNP調製物を同定して、どの種類のLNP調製物が特定の細胞型に対して最も強力であるかを決定することができることを示している。

【1410】

本実施例は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか及び化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である例示的な脂質1、並びに式A'、A、III'、及びIIIのうちのいずれか及び化合物8-1～8-20のうちの1つの例示的な化合物である例示的な脂質11が、マウスの様々な細胞型にわたってmRNAを効果的に送達することを示す。例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、エステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、骨髄生細胞、骨髄CD34+細胞、骨髄（LSK細胞）、ヒトLT-HSC、血液細胞（huCD45+）、及び血液細胞（muCD45+）を含む様々な細胞型にわたって強力な送達を示すことを示す。例示的な脂質10及び11は、式A'、A、III'、及びIII、並びに化合物8-1～8-20の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、少なくとも2つのエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、様々な細胞型、骨髄生細胞、骨髄CD34+細胞、骨髄（LSK細胞）、ヒトLT-HSC、血液細胞（huCD45+）、及び血液細胞（muCD45+）にわたって強力な送達を示すことを示す。

20

30

【1411】

実施例12：mRNAを流入領域リンパ節に筋肉内送達するためのLNP調製物

本実施例は、mRNAを流入領域リンパ節に送達する、（例えば、mRNAワクチンとして使用するための）例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1412】

Balb/Cマウスにおいて機能的mRNAを筋肉内送達する各調製物の能力を決定するために、（本明細書に記載の、少なくとも2つのエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする例示的な脂質及びエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする例示的な脂質を含む）10のLNP調製物を選択した。各LNP調製物は、10µgのTrilinkFluc mRNAを含有していた。注射の6時間後、皮膚-流入領域リンパ節（dLN）を単離し、本明細書に記載の標準的な発光アッセイを使用して、発光を測定した（図20を参照されたい）。

40

【1413】

予想外にも、図20の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、いくつかの非常に強力なLNP調製物を同定して、（例えば、mRNAワクチンとして使用するために）どの種類のLNP調製物が、流入領域リンパ節へのmRNA送達について最も強力であるかを決定することができることを示している。

50

【1414】

図20に示される代表的な脂質は、式A'、A、I''、I'、I、III'、及びIIIのうちのいずれかの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、1つ以上のエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、流入領域リンパ節への強力な送達を示すことを示す。

【1415】

実施例13：脾臓、肝臓、及び骨髄における塩基編集のためのLNP調製物の利用

本実施例は、様々な細胞型において、（例えば、塩基エディターを使用する）遺伝子編集を付与する例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

10

【1416】

方法

本明細書に記載されるように、Balb/Cマウスモデルにおいて塩基編集を行う各調製物の能力を決定するために、5つの例示的なLNP調製物（例示的な脂質1、例示的な脂質12、例示的な脂質13、及び例示的な脂質14）を選択した。

【1417】

脂質ナノ粒子構成成分を、定められた脂質構成成分モル比で100%エタノールに溶解させた。アデニン塩基エディターをコードするmRNAと、化学修飾されたsgRNAとを、10mMのクエン酸塩、100mMのNaCl、pH4.0中1:1の質量比で溶解させ、およそ0.22mg/mLのNAカーゴの濃度が生じた。50%のイオン化可能な脂質:38.5%のコレステロール:1.5%のPEG2000-DMG:10%のDSPCのモル比、及び11.7:33の総脂質対NAの質量比でLNP調製物を製剤化した。製造業者のプロトコルに従って、Precision Nanosystems NanoAssembler Spark又はBenchtop series Instrumentsを使用して、脂質及びNA溶液のマイクロ流体混合によって、LNP調製物を形成した。異なる流量を使用する混合中に、3:1の水性溶媒対有機溶媒の比を維持した。混合の後、LNP調製物を収集し、PBS（およそ2:1v/v）に希釈し、PBS中4℃で8~24時間の間、20kDaフィルタに対する透析を使用して、更なる緩衝液交換を実行した。この最初の透析の後、動的光散乱（DLS）を介して各個々のLNP調製物を特徴評価して、サイズ及び多分散性を測定した。TNSアッセイを介してLNP調製物の亜集団のpKaを測定した。透析の後、0.22ミクロン滅菌フィルタを使用してLNP調製物を滅菌濾過し、更なる使用のために4℃で保管した。一部の実施形態では、LNP調製物は、製造業者のプロトコルに従って、100kDaのAmiconフィルタを使用して濃縮してもよい。

20

30

【1418】

LNP特徴評価

DLS—高スループット動的光散乱（DLS）（DynaPro plate reader II、Wyatt）を使用して、LNP調製物流体力学的直径及び多分散性指数（PDI）を測定した。適切な濃度まで1倍のPBSをLNP調製物を希釈し、分析した。

40

【1419】

濃度及びカプセル化効率

製造業者の説明書に従って、Qubit microRNAキット（siRNA用）又はHS RNAキット（mRNA用）によって、NAの濃度を測定した。未溶解のLNP及び溶解したLNPを測定することによって、カプセル化効率を決定した。

【1420】

LNP投与

本明細書に記載の実験に、およそ8~12週齢の雄Balb/Cマウスを使用した。各マウスを一時的に拘束し、尾部静脈注射を介してLNP調製物をIV投与する。また、年齢が一致するマウスを使用して、尾部静脈注射を介して、対照としてビヒクル（1倍のP

50

BS)を投与する。投与の4～6日後、肝臓、脾臓、及び骨髄を含む組織を収集した。製造業者の説明書に従って、96ウェルプレートNexteraインデックスプライマー (Illumina)を使用して、Nextera DNA Flex Library Prep Kit (Illumina)を使用して、ゲノムDNAを単離し、断片化し、アダプターライゲーションした。Fragment Analyzer (Agilent)によってライブラリのサイズ及び濃度を確認し、Illumina HiSeqを使用する全ゲノム配列決定のために、Novogeneに送った。

【1421】

塩基編集

塩基編集のために、1：1（質量比）のアデニン塩基エディター（ABE）をコードするmRNAと、ALAS1を標的とするガイドRNA（sgRNA）とを、本明細書に記載のLNP調製物内にもともにカプセル化した。尾部静脈注射を通じてBalb/cマウスに、3.0mg/kgの総RNAでLNP調製物を投与した。投与4日後にマウスを安楽死させ、肝臓、脾臓、及び骨パローを採取した。抽出したゲノムDNAを使用して、ALAS1標的部位で標的化された深部配列決定分析を行うことによって、塩基編集を決定した。

【1422】

結果

図21～図23は、本明細書に記載の異なる例示的な脂質を含有する様々なLNP調製物を使用した、骨髄細胞、脾臓細胞、及び肝臓細胞における塩基編集を示す棒グラフを示す。結果は、表2にも示される。

【表2】

表2.

群	処置	用量 (mg/kg)	ペイロード	mRNA:sgRNA	経路	N	剖検日
1	PBS	-	-	-	IV	5	4日
2	例示的な脂質 1、N/P=4.3	3	例示的なアデニン塩基エディターをコードするmRNA+例示的なsgRNA	1:1	IV	5	4日
3	例示的な脂質 12、N/P=4.3	3		1:1	IV	5	4日
4	例示的な脂質 13、N/P=4.3	3		1:1	IV	5	4日
5	例示的な脂質 14、N/P=4.3	3		1:1	IV	5	4日
6	例示的な脂質 11、N/P=4.3	3		1:1	IV	5	4日

【1423】

予想外にも、図21～図23の代表的なデータは、本明細書に記載のスクリーニングプラットフォームが、いくつかの非常に強力なLNP調製物を同定して、どの種類のLNP調製物が、インビボで様々な細胞型の塩基編集について最も強力であるかを決定することができることを示している。特に、図21及び図22は、例示的な脂質1、例示的な脂質12、例示的な脂質13、及び例示的な脂質14を含有するLNP調製物よりも、例示的な脂質11を含有するLNP調製物が、骨髄及び脾臓細胞をより効果的に編集したことを示す。

【1424】

本実施例は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれかの例示的な化合物及び化合物7-1～7-25の例示的な化合物である例示的な脂質1、例示的な脂質13、例示的な脂質14、並びに式A'、A、III'、及びIIIのうちのいずれか及び化合物8-1～8-20のうちの1つの例示的な化合物である例示的な脂質11が、マウスにおいて効果的に細胞の塩基編集を行うことができることを示す。

【1425】

図21～図23に示される例示的な脂質1、例示的な脂質12、例示的な脂質13、及び例示的な脂質14は、式A'、A、I''、I'、及びI、並びに化合物7-1～7-25の例示的な化合物のうちのいずれかの例示的な化合物である。図21～図23に示される例示的な脂質11は、式A'、A、III'、及びIIIのうちのいずれか、並びに化合物8-1～8-20のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、1つ以上のエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、骨髄、脾臓、及び肝臓を含む様々な細胞型において塩基編集を行うために使用することができることを示している。いかなる理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例は、式A'、A、I''、I'、I、III'、及びIIIのうちのいずれかの例示的な化合物を含有するLNP調製物が、特定の細胞型へのLNP調製物の送達を改善することを示す。更に、いかなる理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例は、式A'、A、I''、I'、I、III'、及びIIIのうちのいずれかの例示的な化合物を含有するLNP調製物とともに含有されるmRNAが、送達中にLNP中でより安定化されることを示す。

【1426】

実施例14：例示的なLNP調製物をマウスHSPCへと送達する。

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1427】

3つの異なる用量で（0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg；図24を参照されたい）本明細書に記載のCreレポーター系及びAi14マウスモデルを使用して、有効性結果を確認したするために、85nmの直径、0.08の多分散生指数（PDI）、及び96.5%のカプセル化効率を有する1つのLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である、例示的な脂質1）を選択した。図24は、0.1～1.0mg/kgのCre mRNAのLNP投与の72時間後に骨髄から単離した、tdTomato+HSPC%（系統陰性、Scal陽性、cKit陽性）を示す。

【1428】

図24に示される例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、1つ以上のエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、トランスフェクトされたHSPCなどの特定の細胞型において、用量依存的な増加を示すことを示す。

【1429】

実施例15：例示的なLNP調製物をマウスHSPCへと送達する。

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1430】

本明細書に記載のCreレポーター系及びAi14マウスモデルを使用して、複数の時点でHSPCにおけるtdTomato+%の持続性を監視することによって有効性結果を確認するために、1つのLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である、例示的な脂質1）を選択した。図25Aは、0.3mg/kgのCre mRNAの用量でのLNP送

10

20

30

40

50

達の2、8、及び16週後のtdTomato+HSPC%を示す。図25Bは、1.0mg/kgのCre mRNAの用量でのLNP送達の2、8、及び16週後のtdTomato+HSPC%を示す。

【1431】

トランスフェクトされたHSPCの持続性を観察した後、トランスフェクトされたHSPCを分析して、0.3mg/kg及び1.0mg/kgのCre mRNAを投与したマウスコホートの単球、B細胞、T細胞、及び赤血球における、16週の時点での末梢血中のtdTomato+%存在量を測定することによって、様々な免疫系統及び造血系統を再構築するそれらの能力を測定した（それぞれ、図25C及び図25D）。

【1432】

図25A～図25Dに示される例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、1つ以上のエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質の使用が、HSPCへの持続性のあるLNP送達を生じること示す。更に、本実施例は、トランスフェクトされたHSPCが造血区画を再構築することができることを示す。いかなる理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例は、式A又はIの例示的な化合物を含有するLNP調製物が、耐容性があり、HSPCの多分化能を損なわないことを示す。

【1433】

実施例16：例示的なLNP調製物をインビトロでヒトCD34+HSPCに送達する。

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的なLNP組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1434】

インビトロでのヒトCD34+HSPCにおける有効性結果を確認するために、1つのLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である、例示的な脂質1）を選択した。

【1435】

簡潔に言えば、ヒトCD34+細胞を解凍し、次いで、細胞培養プレート中40,000細胞/ウェルで48ウェル組織培養プレートに配置した。細胞を48時間インキュベートして、10%のペニシリン-ストレプトマイシン及びStemSpan CD34+増殖サプリメント（Stem Cell Technologies）を補充したStemSpan細胞培養培地（Stem Cell Technologies）中で恒常性に到達させた。LNPにカプセル化された1000ngのレポーターmRNAを投与し、その後、細胞を300×Gで遠心分離し、前述のように補充した培地に再懸濁させた。LNP取り込みにApoEが必要かどうかを試験するために、目的の各ウェルに、2μLの組換えヒトアポタンパク質E3（ApoE3、R&D Systems）を添加した。24時間後、細胞Fc受容体をヒトTruStain FcX（Biolegend）でブロックし、PBSで洗浄し、レポーター発現のために表現型決定マーカー及びviability dyeとともに蛍光染色した。

【1436】

24時間で、LNP+ApoE3中のCD34+HSPCのおよそ80%がレポータータンパク質を発現した一方で、ApoE3の不在下では、最小限の発現が検出された（図26A及び図26B）。

【1437】

図26A～図26Bに示される例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、1つ以上のエステル結合アセタール特徴を有することを特徴とする脂質が、ApoEの存在下で特定の細胞型に送達される場合、レポーター発現の増加を生じること示す。

【1438】

10

20

30

40

50

実施例 17：例示的な LNP 調製物を非ヒト霊長類 HSPC に送達する

本実施例は、本明細書に記載の様々な細胞型への強力な送達を有する、例示的な LNP 組成物、調製物、ナノ粒子、及び／又はナノ材料を提供する。

【1439】

非ヒト霊長類（NHP）において、レポーター系を使用して有効性結果を確認するために、1つのLNP調製物（式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である、例示的な脂質1）を選択した。LNPは、0.1、0.3、及び1.0mg/kgで投与した。図27は、LNP投与の24時間後の非ヒト霊長類HSPC（骨髄内の系統陰性CD34+細胞によって定義される）への、例示的なLNP調製物を使用したレポーターをコードするmRNAの送達を示す。

10

【1440】

図27に示される例示的な脂質1は、式A'、A、I''、I'、及びIのうちのいずれか、並びに化合物7-1～7-25のうちの1つの例示的な化合物である。したがって、一部の実施形態では、本実施例は、一部の実施形態では、エステル結合アセタール特徴を含むことを特徴とする脂質が、ある範囲の用量にわたって非ヒト霊長類（NHP）の特定の細胞型への強力な送達を示すことを示す。

【1441】

同等物

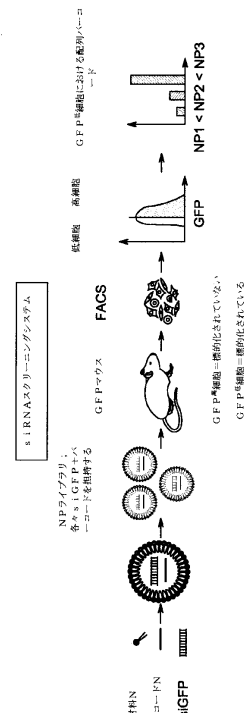
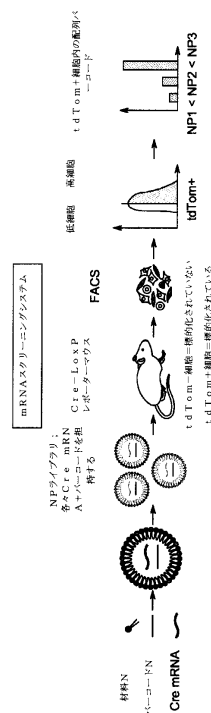
当業者であれば、通常範囲を超えない実験を使用して、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの同等物を認識するか、又は確定することができるであろう。本発明の範囲は、上の発明の概要に限定されることを意図せず、むしろ、以下の特許請求の範囲に記載されるとおりである。

20

【図面】

【図1】

【図2】

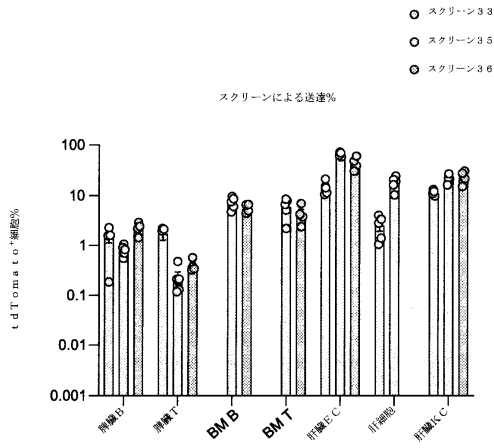


30

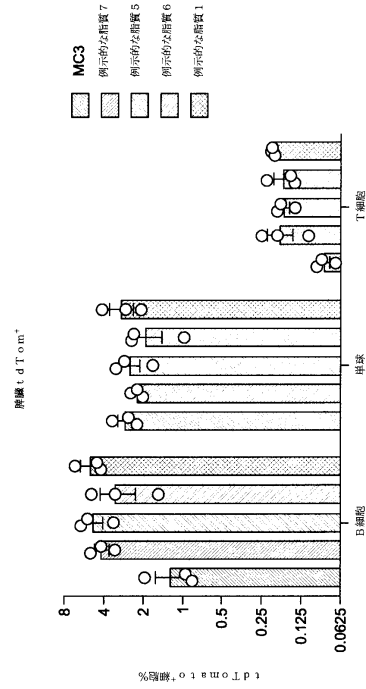
40

50

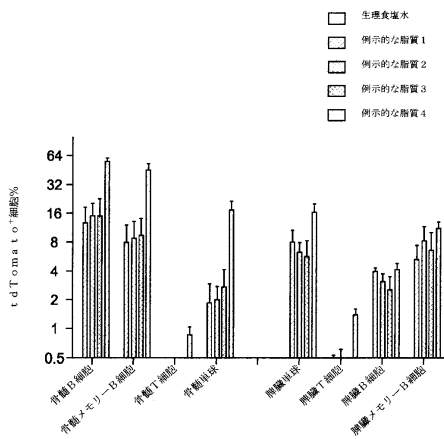
【図 3】



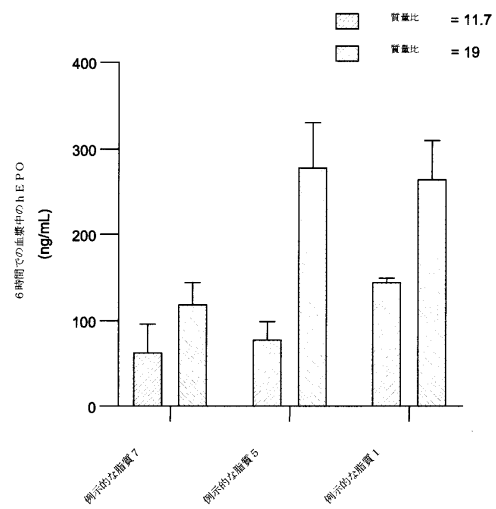
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

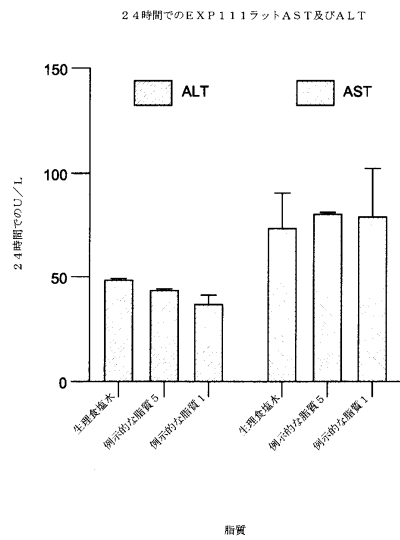
20

30

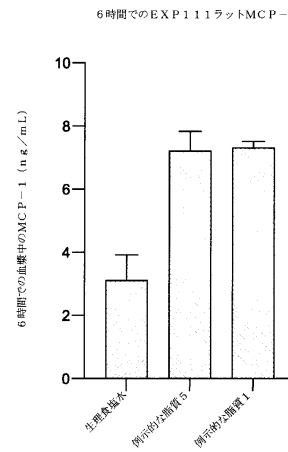
40

50

【図 7】



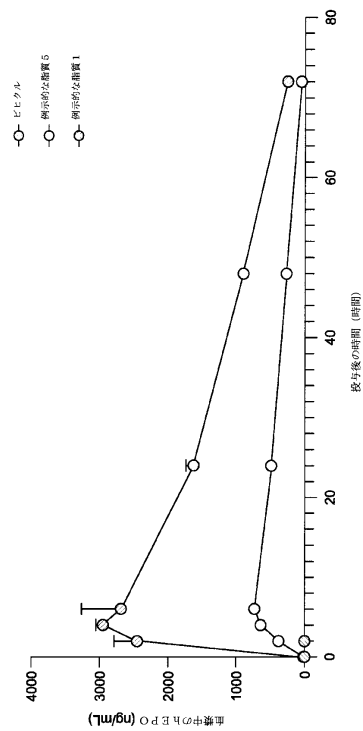
【図 8】



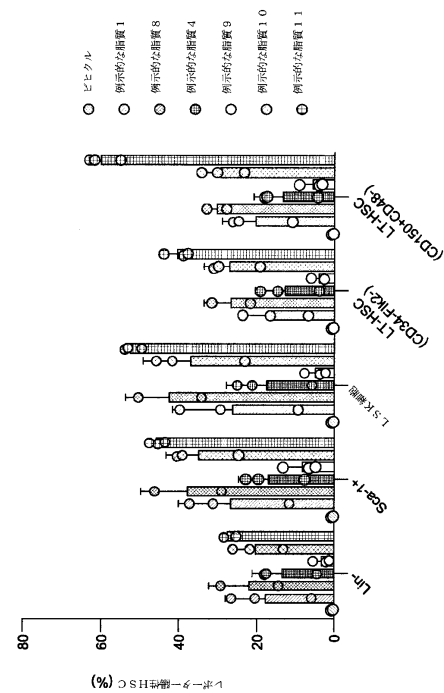
10

20

【図 9】



【図 10】

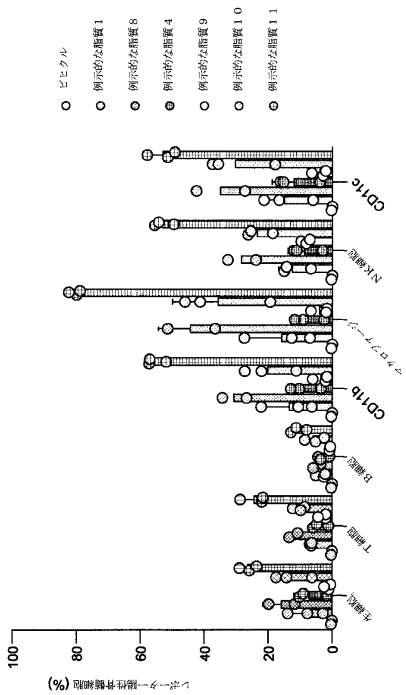


30

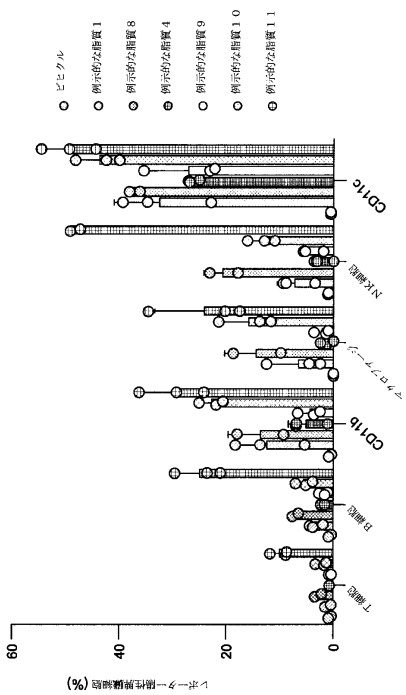
40

50

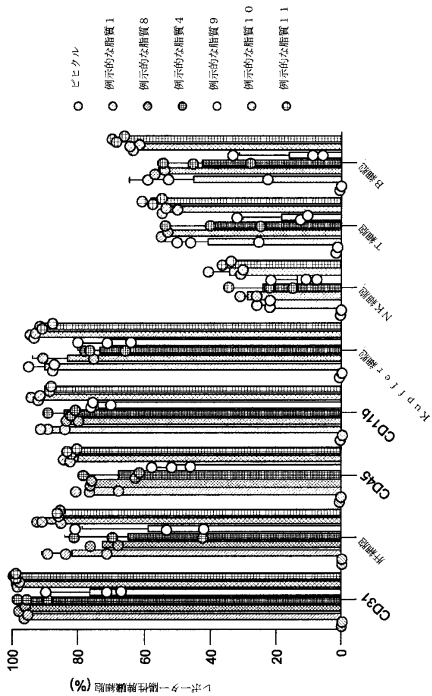
【図 1 1】



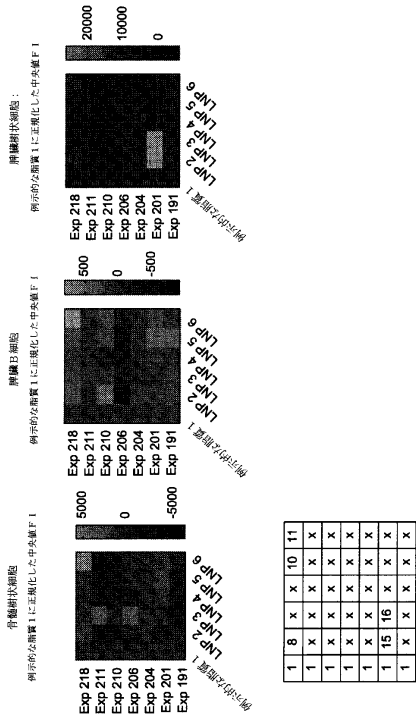
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

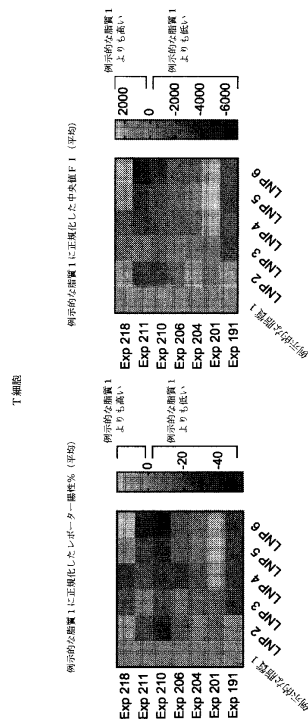
20

30

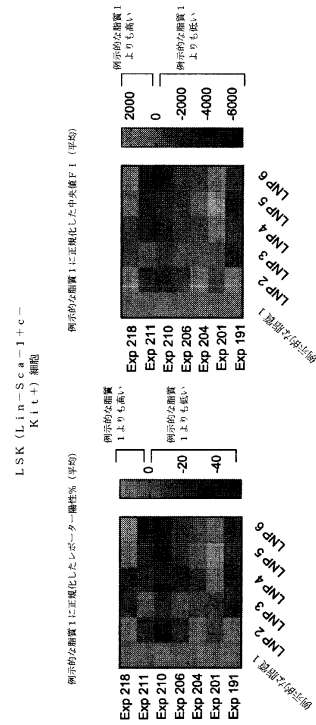
40

50

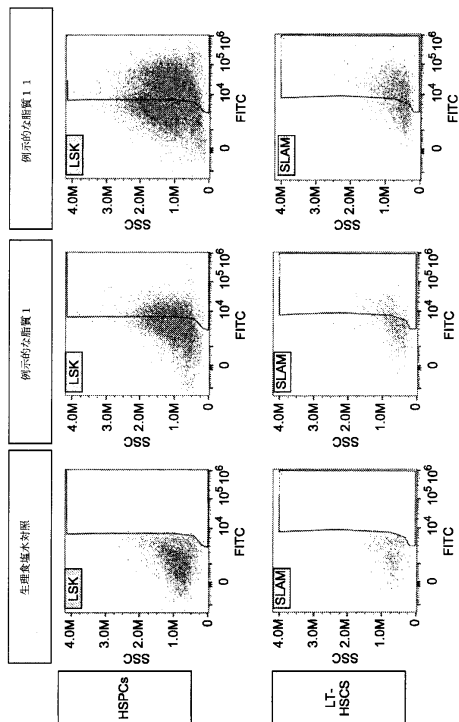
【図 15】



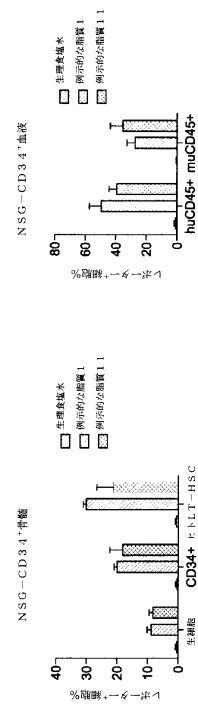
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

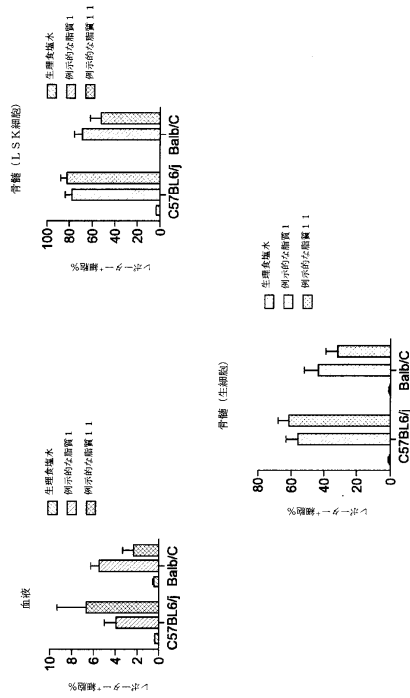
20

30

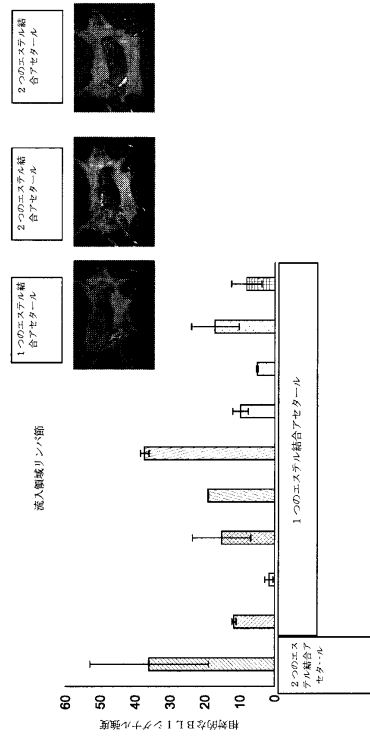
40

50

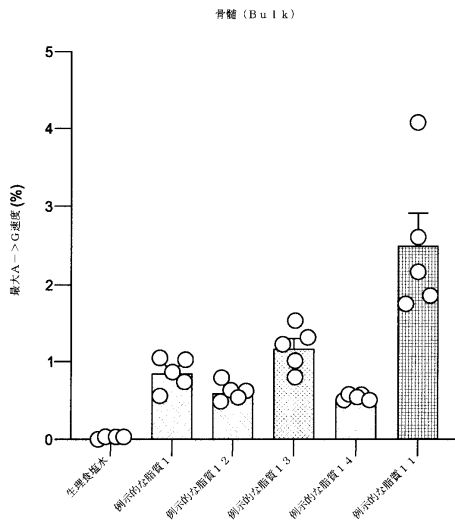
【図 19】



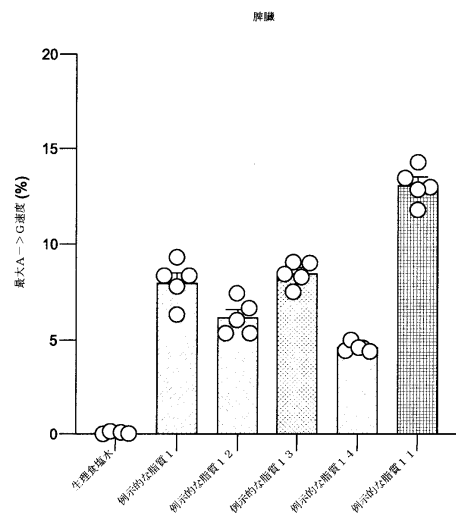
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

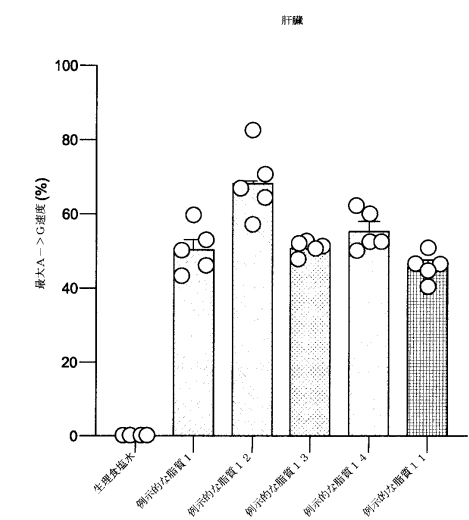
20

30

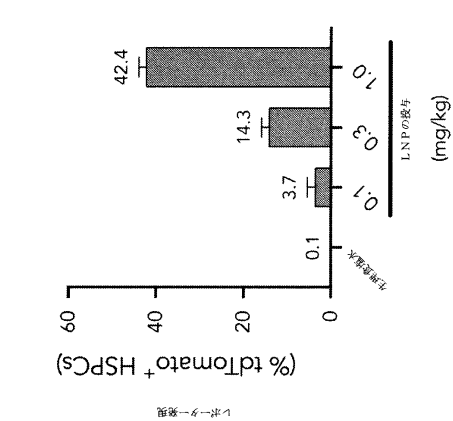
40

50

【図 2 3】



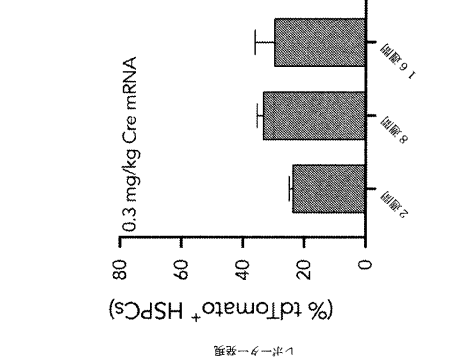
【図 2 4】



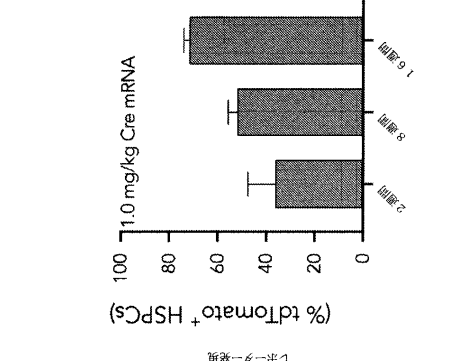
10

20

【図 2 5 A】



【図 2 5 B】

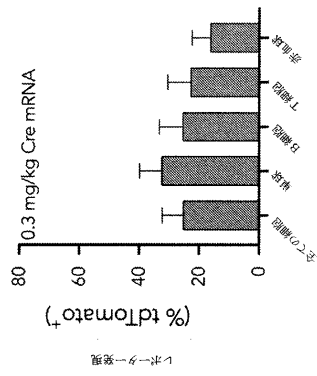


30

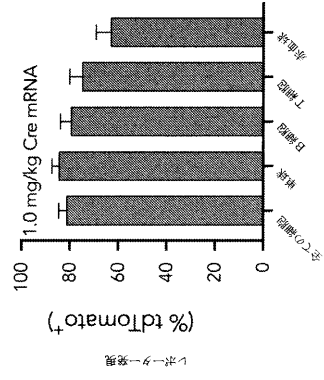
40

50

【図 2 5 C】

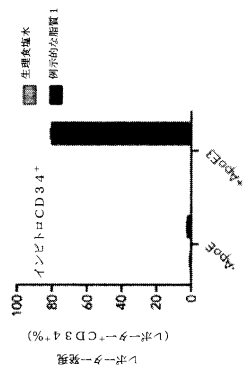


【図 2 5 D】

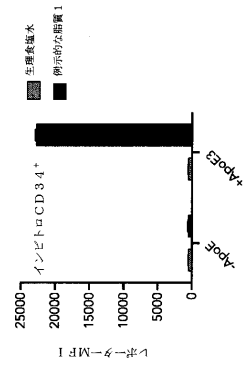


10

【図 2 6 A】



【図 2 6 B】



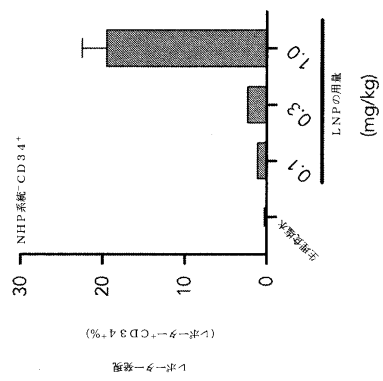
20

30

40

50

【図 27】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 21/64339
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/7088; A61K 31/7105; A61K 31/713 (2022.01) CPC - A61K 31/7088; A61K 31/7105; A61K 31/713 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/072605 A1 (INTELLIA THERAPEUTICS INC) 09 April 2020 (09.04.2020), especially: pg 5, first formula.	1-50,54,64
A	US 4,452,746 A (ISHIKURA et al.) 05 June 1984 (05.06.1984), especially: col 3, in 1-38, N,N-bis(hydroxyethyl)-ε-amino-hexanoic acid.	1-50,54,64
A	PubChem-SID-149755815, Modify Date: 02 June 2019 (02.06.2019), pg 2, figure. this is a purchasable chemical.	1-50,54,64
☐ 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 28 February 2022		Date of mailing of the international search report MAR 15 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/64339

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 51-53, 55-63
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 333/04 (2006.01)	C 0 7 C 333/04	4 C 2 0 6
C 0 7 C 237/36 (2006.01)	C 0 7 C 237/36	4 H 0 0 6
C 0 7 C 311/18 (2006.01)	C 0 7 C 311/18	4 H 0 5 0
A 6 1 K 31/221 (2006.01)	A 6 1 K 31/221	
C 0 7 D 241/08 (2006.01)	C 0 7 D 241/08	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	
C 1 2 N 15/11 (2006.01)	C 1 2 N 15/11	Z
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z
B 8 2 Y 5/00 (2011.01)	B 8 2 Y 5/00	
B 8 2 Y 40/00 (2011.01)	B 8 2 Y 40/00	
C 0 7 C 233/36 (2006.01)	C 0 7 C 233/36	
C 0 7 F 9/40 (2006.01)	C 0 7 F 9/40	C
C 0 7 D 295/13 (2006.01)	C 0 7 D 295/13	
C 0 7 D 207/09 (2006.01)	C 0 7 D 207/09	
C 0 7 D 207/27 (2006.01)	C 0 7 D 207/27	Z
C 0 7 D 211/60 (2006.01)	C 0 7 D 211/60	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 213/36 (2006.01)	C 0 7 D 213/36	
C 0 7 C 311/32 (2006.01)	C 0 7 C 311/32	
C 0 7 D 241/04 (2006.01)	C 0 7 D 241/04	
C 0 7 D 233/72 (2006.01)	C 0 7 D 233/72	
C 0 7 D 249/08 (2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 3 5

(32)優先日 令和3年12月8日(2021.12.8)

(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,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

インク。 氣付

(72)発明者 ハミルトン、 グレゴリー ローレンス

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 2 3 8 ビーム セラピューティクス インク。 氣付

(72)発明者 サゴ、 コリー デイン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 2 3 8 ビー

ム セラピューティクス インク. 気付
(72)発明者 シハタ、 ミナ ファウジ
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 2 3 8 ビー
ム セラピューティクス インク. 気付
(72)発明者 チュハブラ、 ミロニ バルワントクマール
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 2 3 8 ビー
ム セラピューティクス インク. 気付
(72)発明者 キャンベル、 エリザベス アン
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ メイン ストリート 2 3 8 ビー
ム セラピューティクス インク. 気付
F ターム (参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA27 BB02 BB08 CA01 DA01 DA58
DB02 DB10
4C076 AA65 CC27 DD49 DD49N DD55 DD55N DD60 DD60N DD63 DD63N
DD70 FF32 FF34
4C084 AA13 MA01 MA05 MA38 NA13 NA14 ZB26
4C085 AA03 EE03 EE05
4C086 AA01 AA02 BC47 DA34 MA03 MA05 MA38 NA13 NA14 ZB26
4C206 FA44 JA76 MA03 MA05 MA58 NA13 NA14 ZB26
4H006 AA01 AA03 AB20 TN50 TN60
4H050 AA01 AA03 AB20