

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512049
(P2025-512049A)

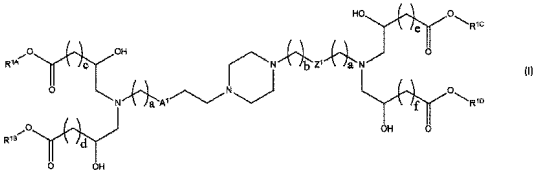
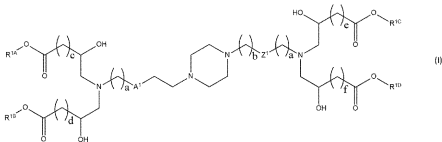
(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 295/088 (2006.01)		C 0 7 D 295/088		C S P 4 C 0 7 6	
A 6 1 K 9/1272(2025.01)		A 6 1 K 9/1272		4 C 0 8 4	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)		A 6 1 K 9/51		4 C 0 8 5	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22		4 C 0 8 6	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)		A 6 1 K 47/28			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全229頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-560403(P2024-560403)	(71)出願人	504456798		
(86)(22)出願日	令和5年4月13日(2023.4.13)		サノファイ		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月5日(2024.12.5)		S A N O F I		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/059726		フランス国75017パリ. アヴェニ		
(87)国際公開番号	WO2023/198857		ユ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ46		
(87)国際公開日	令和5年10月19日(2023.10.19)	(71)出願人	517316797		
(31)優先権主張番号	P20220100953		トランスレイト バイオ, インコーポレ		
(32)優先日	令和4年4月13日(2022.4.13)		イテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	アルゼンチン(AR)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02		
(31)優先権主張番号	111114318		451. ウォルサム. ウェスト・ストリ		
(32)優先日	令和4年4月14日(2022.4.14)	(74)代理人	100127926		
(33)優先権主張国・地域又は機関	台湾(TW)		弁理士 結田 純次		
(31)優先権主張番号	PCT/US2022/025067	(74)代理人	100216105		
	最終頁に続く		弁理士 守安 智		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 「GOOD」緩衝液ベースのカチオン性脂質

(57)【要約】

本発明は、一部には、式 (I) 及びその下位式の第2世代の「good」緩衝液ベースのカチオン性脂質：
【化1】



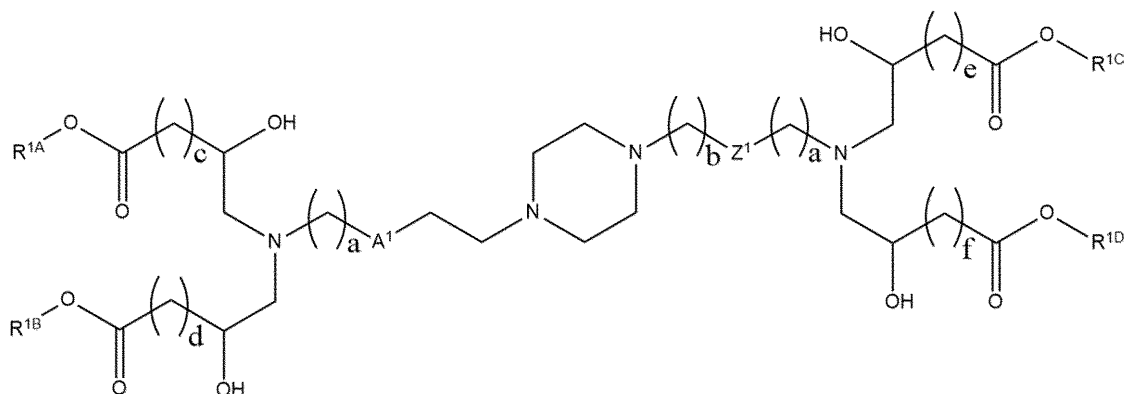
又はその薬学的に許容される塩を提供する。本明細書で提供される化合物は、mRNA及びコードされたタンパク質の送達及び発現に、例えばリボソーム送達ビヒクルの成分として有用であり得、したがって、1つ以上のタンパク質の欠乏に関連するものなど、様々な疾患、障害及び状態を治療するのに有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

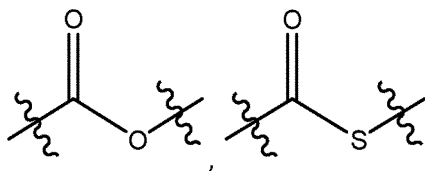
(I)

による構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩（式中：

A¹ は、

【化 2】

20

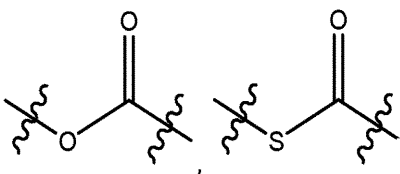


及び -S-S- から選択され、図示された各構造の左側は、-(CH₂)_a- に結合され；

Z¹ は、

【化 3】

30



及び -S-S- から選択され、図示された各構造の右側は、-(CH₂)_a- に結合され；

各 a は、3 又は 4 から独立して選択され；

b は、1、2、3、4 又は 5 であり；

40

各 c、d、e 及び f は、3、4、5 又は 6 から独立して選択され；

各 R^{1A}、R^{1B}、R^{1C} 及び R^{1D} は、場合により置換された (C₃~C₆) アルキルから独立して選択される)。

【請求項 2】

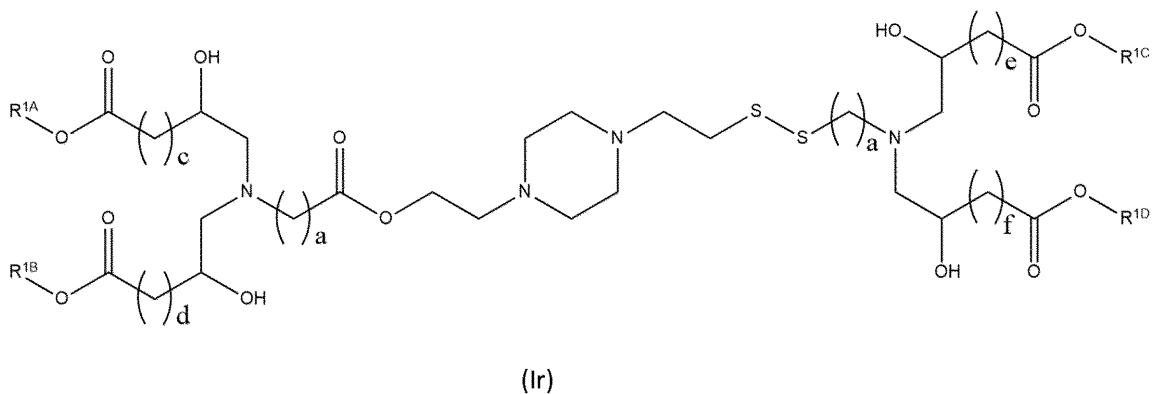
b が 2 である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化合物が、式 (Ir) による構造：

50

【化 4】



10

又はその薬学的に許容される塩を有し、場合により、各 c 、 d 、 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 a が 3 である、請求項 1～3 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。

【請求項 5】

各 a が 4 である、請求項 1～3 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。

20

【請求項 6】

図示された式の左側の a の値が 3 であり、図示された式の右側の a の値が 4 である、請求項 1～3 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。

【請求項 7】

図示された式の左側の a の値が 4 であり、図示された式の右側の a の値が 3 である、請求項 1～3 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。

【請求項 8】

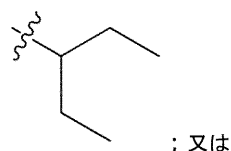
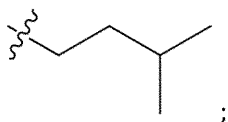
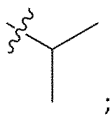
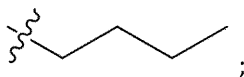
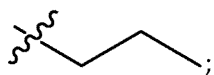
各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が、以下から独立して選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

30

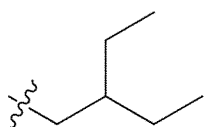
40

50

【化 5】



; 又は



10

20

。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載のカチオン性脂質を含み、さらに以下を含む組成物：

- (i) 1つ以上の非カチオン性脂質、
- (i i) 1つ以上のコレステロールベースの脂質、及び
- (i i i) 1つ以上の P E G 修飾脂質。

30

【請求項 10】

前記組成物が、脂質ナノ粒子、場合によりリポソームである、請求項 9 に記載の組成物。

。

【請求項 11】

前記脂質ナノ粒子が、核酸、場合によりペプチド又はタンパク質をコードする m R N A を封入する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記脂質ナノ粒子が、場合によりワクチンで使用するために、ペプチド又はタンパク質をコードする m R N A を封入する、請求項 10 又は 11 に記載の組成物。

40

【請求項 13】

治療における使用のための請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 m R N A によってコードされる前記ペプチド又はタンパク質による治療又は予防に適した疾患を治療又は予防する方法で使用するための請求項 12 に記載の組成物であって、場合により、前記 m R N A が抗原をコードし、及び／又は前記疾患が (a) タンパク質欠乏 (場合により、前記タンパク質欠乏が前記肝臓、肺、脳又は筋肉に影響を及ぼす)、(b) 自己免疫疾患、(c) 感染症、若しくは (d) 癌である、組成物。

【請求項 15】

静脈内、髄腔内若しくは筋肉内、又は場合により噴霧を介して肺送達によって投与され

50

る、請求項 13 又は 14 に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月13日に提出されたシリアル番号P220100953のアルゼンチン特許出願、2022年4月14日に提出された台湾特許出願第111114318号、2022年4月15日に提出された国際特許出願第PCT/US2022/025067号、及び2023年4月4日に提出された欧州特許出願第23305491.5号による利益を主張するものであり、これらのそれぞれは、その全体が参照により組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

核酸の送達は、特定の疾患状態の潜在的な治療選択肢として広く研究されている。特に、メッセンジャーRNA (mRNA) 療法は、様々な疾患の予防及び治療（例えば、ワクチンの使用）のためのますます重要な選択肢となっている。

【0003】

リポソーム封入核酸の効率的な送達は、依然として研究の活発な分野である。リポソームのカチオン性脂質成分は、リポソームの負荷中の核酸の有効な封入を促進する上で重要な役割を果たす。加えて、カチオン性脂質は、リポソームから標的細胞の細胞質への核酸カーゴの効率的な放出において重要な役割を果たし得る。インビボでの使用に適した様々なカチオン性脂質が発見されている。しかしながら、潜在的に有毒な副産物を形成することなく効率的かつ安価に合成できるカチオン性脂質を同定する必要性が残っている。生分解性の改善を示すカチオン性脂質を同定する必要性も残っている。

20

【0004】

「Good」緩衝液（又はGoodの緩衝液）は、Norman Good及び彼の同僚によって最初に選択及び記載された生化学的及び生物学的研究のための緩衝液である（Good, N. E., et al. (1966) Hydrogen Ion Buffers for Biological Research. Biochemistry 5 (2), 467-477）。ほとんどの生物学的反応は、6～8の中性に近いpHで起こる。したがって、Goodは、生化学的又は生物学的用途のための理想的な緩衝液は、最大緩衝容量を提供するためにこの領域においてpKa値を有するであろうと理由づけた。追加的な選択基準としては、高溶解性、毒性の欠如、生化学反応に対する限定的な干渉、240nm～700nmの非常に低い吸光度、酵素及び加水分解安定性、温度及び濃度に起因する最小限の変化、溶液のイオン又は塩組成に起因する限定的な効果、無機カチオンとの限定的な相互作用、並びに生物学的膜の限定的な透過性が挙げられた。

30

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】本明細書に記載の脂質を含む脂質ナノ粒子が、hEPO mRNAの送達に非常に有効であり、IM注射用量後の6時間で高レベルのhEPOタンパク質発現を示すことを示す。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記の特徴により、インビボ状況で使用するためのカチオン性脂質の合成のために「Good」緩衝液が非常に良好な出発点となる。多くの「Good」緩衝液は、現代の生化学及び生物学の研究室において依然として重要なツールであり、したがって、低コストで容易に入手可能である。

【0007】

本発明の発明者らは、驚くべきことに、脂質尾部にエステル部分と、エステル部分の後

50

にブチル、イソプロピル及びペンタン-3-イルなどの短い ($C_3 \sim C_6$) アルキル尾部を含む「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子が、例えば、国際公開第2022/22168A1号パンフレット及び国際公開第2022/066916A1号パンフレット（両方とも参照により本明細書に組み込まれる）における「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子と比較して改善された特性を示すことを発見した。例えば、「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子は、改善されたインビボでの分解を示し得ると考えられる。「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子はまた、ローダン (Laurdan) アッセイのより高い一般化分極 (GP) 値を示し得るとも考えられる。より低い一般化分極 (GP) 値は、水和及び流体膜に関連しているが、より高い一般化分極 (GP) 値は、典型的には、水分子が少なく、より秩序のある脂質充填を意味する。「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質の脂質尾部における追加のエステル及び／又は炭素分枝は、国際公開第2022/22168A1号パンフレット及び国際公開第2022/066916A1号パンフレットなどの「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子と比較して、より密な充填膜をもたらす可能性があると考えられる。より密な二層充填を有する脂質ナノ粒子は、生理学的 pH 条件下での脂質ナノ粒子の安定性を高めることによってインビボでより良好に機能し得ると考えられる。「Good」HEPES、HEPPS 及び HEPBS 緩衝液は、本発明のカチオン性脂質のうちのいくつかのコアを形成し、異なる分解性部分及び炭素尾部を含む固有のイオン化可能な脂質を合成するために使用された。いずれかの側にヒドロキシル基及びスルホン酸基を有するコア構造により、イオン化脂質がエステル分解性部分及びジスルフィド分解性部分の両方を含むことが可能になる。好ましくは、この化合物はまた、最終分子のいずれかのアーム上の非対称脂質尾部を特徴とし、本発明の脂質中では、これらの尾部は、より高い分解性を達成することを目的としたエステル部分を含む。

10

20

30

【0008】

本発明は、とりわけ、治療剤、例えば核酸のインビボ送達のためのカチオン性脂質化合物を提供する。本発明のカチオン性脂質は、「Good」緩衝液などの容易に入手可能な出発試薬から合成することができる（表1参照）。本発明のカチオン性脂質はまた、生分解性を改善することによってそれらの好ましい安全性プロファイルに寄与することが企図される切断可能基（例えば、エステル及びジスルフィド）を含む。これらのカチオン性脂質化合物を含む脂質ナノ粒子は、好ましい安全性プロファイルを維持しながら、非常に有効なインビボ送達が可能であると考えられる。これらのカチオン性脂質化合物を含む脂質ナノ粒子は、改善されたインビボでの分解を示し得ることも考えられる。さらに、これらのカチオン性脂質化合物を含む脂質ナノ粒子は、より高い一般化分極 (GP) 値を示し得ると考えられる。

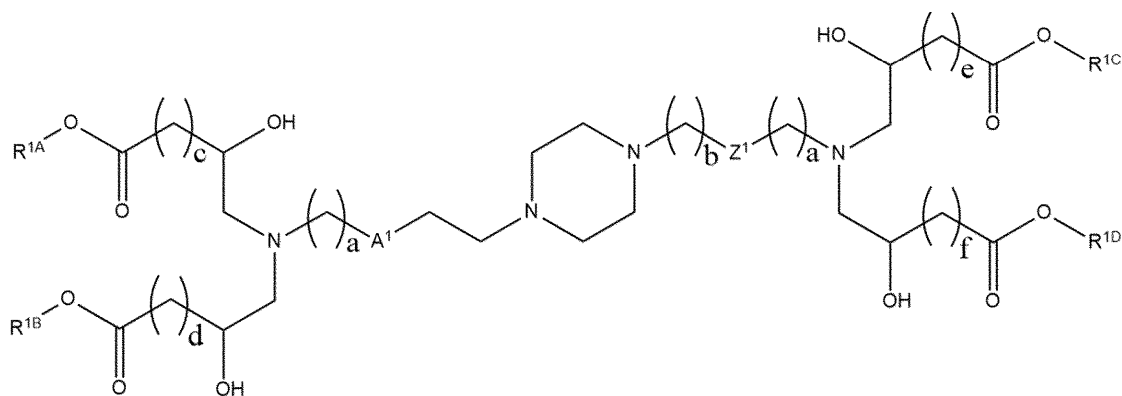
【0009】

一態様では、式 (I) による構造を有するカチオン性脂質：

40

50

【化 1】



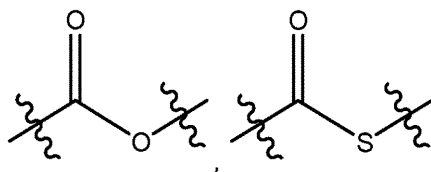
10

(I)

又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中：

A¹ は、

【化 2】

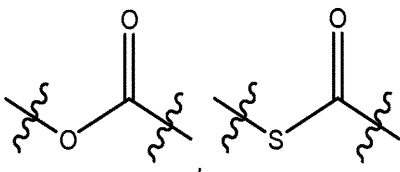


20

及び -S-S- から選択され、図示された各構造の左側は、-(CH₂)_a- に結合され；

Z¹ は、

【化 3】



30

及び -S-S- から選択され、図示された各構造の右側は、-(CH₂)_a- に結合され；

各 a は、3 又は 4 から独立して選択され；

b は、1、2、3、4 又は 5 であり；

各 c、d、e 及び f は、3、4、5 又は 6 から独立して選択され；

各 R^{1A}、R^{1B}、R^{1C} 及び R^{1D} は、場合により置換された (C₃~C₆) アルキルから独立して選択される。

40

【0010】

一態様において、式 (I) の薬学的に許容される塩であるカチオン性脂質が本明細書で提供される。

【0011】

一態様において、本発明のカチオン性脂質又はその薬学的に許容される塩を含み、さらに以下を含む組成物が本明細書で提供される：

(i) 1つ以上の非カチオン性脂質（例えば、DOPEなどのリン脂質）、

(ii) 1つ以上のコレステロールベースの脂質（例えば、コレステロール）及び

(iii) 1つ以上のPEG修飾脂質。

【0012】

50

一態様において、組成物は、脂質ナノ粒子、場合によりリポソームである。

【0013】

一態様において、本発明のカチオン性脂質を含む組成物は、治療に使用され得る。

【0014】

一態様において、本発明の組成物は、筋肉内注射によって投与される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

定義

本発明をより容易に理解するために、特定の用語を最初に以下に定義する。以下の用語及び他の用語のさらなる定義は、本明細書を通して記載される。本発明の背景を記載するために及びその実施に関する追加の詳細を提供するために本明細書に言及される刊行物及び他の参考資料は、参照により本明細書により組み込まれる。

【0016】

アミノ酸：本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、最も広い意味では、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。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、一般構造 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、合成アミノ酸であり；いくつかの実施形態では、アミノ酸は、d-アミノ酸であり；いくつかの実施形態では、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おいて共通して見出される20種の標準l-アミノ酸のいずれかを指す。「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の供給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。本明細書で使用される場合、「合成アミノ酸」は、塩、アミノ酸誘導体（アミドなど）、及び／又は置換を含むが、これらに限定されない化学修飾されたアミノ酸を包含する。ペプチド中にカルボキシ及び／又はアミノ末端アミノ酸を含むアミノ酸は、メチル化、アミド化、アセチル化、保護基、及び／又はそれらの活性に有害な影響を及ぼすことなくペプチドの循環半減期を変化させ得る他の化学基との置換によって修飾され得る。アミノ酸は、ジスルフィド結合に関与し得る。アミノ酸は、1つ以上の化学的実体（例えば、メチル基、酢酸基、アセチル基、リン酸基、ホルミル部分、イソプレノイド基、硫酸基、ポリエチレングリコール部分、脂質部分、炭水化物部分、ビオチン部分など）との会合などの1つ又は翻訳後修飾を含み得る。「アミノ酸」という用語は、「アミノ酸残基」と互換的に使用され、遊離アミノ酸及び／又はペプチドのアミノ酸残基を指し得る。その用語が遊離アミノ酸又はペプチドの残基を指すかどうかは、それが使用される文脈から明らかであろう。

【0017】

動物：本明細書で使用される場合、「動物」という用語は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階のヒトを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階の非ヒト動物を指す。特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、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。いくつかの実施形態では、動物としては、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫類、及び／又は蠕虫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物、及び／又はクローンであり得る。

【0018】

およそ又は約：本明細書で使用される場合、1つ以上の目的の値に適用される「およそ」又は「約」という用語は、記載された基準値に類似する値を指す。特定の実施形態では、「およそ」又は「約」という用語は、特に明記しない限り、又は文脈から明らかでない限り、記載された基準値のどちらの方向でも（それより大きい、又はそれより小さい）25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、又はそれ未満に入る範囲の値を指す（そのような数があり得る値の100%を超える場合を除く）。

【0019】

生物学的に活性：本明細書で使用される場合、「生物学的に活性」という用語は、生物系、及び特に生物体において活性を有する任意の薬剤の特徴を指す。例えば、生物体に投与されるとき、当該生物体に対して生物学的に効果を有する薬剤は、生物学的に活性であるとみなされる。

【0020】

送達：本明細書で使用される場合、「送達」という用語は、局所送達及び全身送達の両方を包含する。例えば、mRNAの送達は、mRNAが標的組織に送達され、コードされるタンパク質が発現され、標的組織内で保持される状況（「局所分布」又は「局所送達」とも称される）、及びmRNAが標的組織に送達され、コードされるタンパク質が発現され、患者の循環系（例えば、血清）中に分泌され、系統的に分布し、他の組織によって吸収される状況（「全身分布」又は「全身送達」とも称される）を包含する。

10

【0021】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」は、mRNAのポリペプチドへの翻訳、複数のポリペプチドのインタクトなタンパク質（例えば、酵素）への集合及び／又はポリペプチド若しくは完全に集合したタンパク質（例えば、酵素）の翻訳後修飾を指す。本明細書において、用語「発現」及び「産生」、並びにそれらの文法的な同義語は、互換的に使用される。

【0022】

機能的：本明細書で使用される場合、「機能的」生体分子は、それが特徴付けられる特性及び／又は活性を呈する形態の生体分子である。

20

【0023】

半減期：本明細書で使用される場合、「半減期」という用語は、核酸又はタンパク質の濃度又は活性などの量がある期間の最初に測定されたその値の半分まで落ちるのに必要となる時間である。

【0024】

ヘルパー脂質：本明細書で使用される「ヘルパー脂質」という用語は、コレステロールを含む任意の中性又は双性イオン性脂質材料を指す。特定の理論に保持されることを望まずに、ヘルパー脂質は、脂質二重層／ナノ粒子内に安定性、剛性、及び／又は流動性を付加し得る。

30

【0025】

改善する、増加する、又は低減する：本明細書で使用される場合、用語「改善する」、「増加する」若しくは「低減する」、又は文法的な同義語は、本明細書に記載される治療の開始の前の同じ個体における測定値、又は本明細書に記載される治療がない対照対象（又は複数の対照対象）における測定値などのベースライン測定値に対する相対値を示す。「対照対象」は、治療されている対象とほぼ同じ年齢である、治療されている対象と同じ疾患の形態に苦しめられた対象である。

【0026】

インビトロ：本明細書で使用される場合、「インビトロ」という用語は、多細胞生物体内ではなく、人工環境において、例えば試験管又は反応容器中、細胞培養物中などにおいて起こる事象を指す。

40

【0027】

インビボ：本明細書で使用される場合、「インビボ」という用語は、ヒト及び非ヒト動物などの多細胞生物体内で起こる事象を指す。細胞に基づく系の文脈において、この用語は、生細胞（例えば、インビトロ系とは対照的に）内で起こる事象を指すために使用され得る。

【0028】

リポソーム：本明細書で使用される場合、「リポソーム」という用語は、任意の層、多層、又は固体ナノ粒子小胞を指す。典型的には、本明細書で使用されるリポソームは、1つ以上の脂質を混合することによって、又は1つ以上の脂質とポリマーとを混合すること

50

によって形成され得る。いくつかの実施形態では、本発明に好適なリポソームは、カチオン性脂質を含み、場合によりさらに：

- (i) 非カチオン性脂質、
- (ii) コレステロールベースの脂質、及び／又は
- (iii) PEG修飾脂質を含む。

【0029】

メッセンジャーRNA (mRNA)：本明細書で使用される場合、「メッセンジャーRNA (mRNA)」又は「mRNA」という用語は、少なくとも1つのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを指す。本明細書で使用されるmRNAは、修飾RNAと非修飾RNAの両方を包含する。少なくとも1つの化学的に修飾されたヌクレオチドを含むmRNAに関連する用語「修飾されたmRNA」。mRNAは、1つ以上のコード領域及び非コード領域を含み得る。mRNAは、天然源から精製され、組換え発現系を使用して産生され、場合により精製、化学的に合成などされ得る。適切な場合には、例えば、化学的に合成された分子の場合、mRNAは、化学的に修飾された塩基又は糖、骨格修飾などを有する類似体などのヌクレオシド類似体を含み得る。mRNA配列は、別段の指示がない限り、5'～3'方向に提示される。いくつかの実施形態では、mRNAは、天然ヌクレオシド（例えば、アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン）；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、C5-プロピニル-シチジン、C5-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、及び2-チオシチジン）；化学修飾された塩基；生物学的に修飾された塩基（例えば、メチル化された塩基）；インターカレートされた塩基；修飾された糖（例えば、2'-フルオロリボース、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）；及び／又は修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート及び5'-N-ホスホラミダイト結合）であるか又はそれらを含む。

【0030】

核酸：本明細書で使用される場合、「核酸」という用語は、最も広い意味では、ポリヌクレオチド鎖に組み込まれ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。いくつかの実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合を介してポリヌクレオチド鎖に組み込まれるか又は組み込まれ得る化合物及び／又は物質である。いくつかの実施形態では、「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）を指す。いくつかの実施形態では、「核酸」は、個々の核酸残基を含むポリヌクレオチド鎖を指す。いくつかの実施形態では、「核酸」は、RNA並びに一本鎖及び／又は二本鎖DNA及び／又はcDNAを包含する。いくつかの実施形態では、「核酸」は、干渉RNA (RNAi)、低分子干渉RNA (siRNA)、ショートヘアピンRNA (shRNA)、アンチセンスRNA (asRNA)、メッセンジャーRNA (mRNA)、修飾メッセンジャーRNA (mRNA)、長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA)、マイクロRNA (miRNA)、多量体コーディング核酸 (MCNA)、ポリマーコーディング核酸 (PCNA)、ガイドRNA (gRNA) 及びCRISPR RNA (crRNA) のいずれか1つ以上を含むがこれらに限定されないリボ核酸 (RNA) を包含する。いくつかの実施形態では、「核酸」は、一本鎖DNA (ssDNA)、二本鎖DNA (dsDNA) 及び相補DNA (cDNA) のいずれか1つ以上を含むがこれらに限定されないデオキシリボ核酸 (DNA) を包含する。いくつかの実施形態では、「核酸」は、RNA及びDNAの両方を包含する。実施形態では、DNAは、アンチセンスDNA、プラスミドDNA、プラスミドDNAの一部、予め凝縮されたDNA、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) の生成物、ベクター（例えば、P1、PAC、BAC、YAC、人工染色体）、発現カセット、キメラ配列、染色体DNA、又はこれらの群の誘導体の形態であり得る。実施形態

10

20

30

40

50

では、RNAは、メッセンジャーRNA (mRNA)、リボソームRNA (rRNA)、シグナル認識粒子RNA (7 SL RNA又はSRP RNA)、転写RNA (tRNA)、転写メッセンジャーRNA (tmRNA)、小核RNA (snRNA)、小核小体RNA (snoRNA)、SmY RNA、小カハール体特異的RNA (scRNA)、ガイドRNA (gRNA)、リボヌクレアーゼP (RNase P)、Y RNA、テロメラーゼRNA成分 (TERC)、スプライスされたリーダーRNA (SL RNA)、アンチセンスRNA (aRNA又はasRNA)、シス天然アンチセンス転写産物 (cis-NAT)、CRISPR RNA (crRNA)、長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA)、マイクロRNA (miRNA)、piwi相互作用RNA (piRNA)、低分子干渉RNA (siRNA)、トランザクションsiRNA (tasiRNA)、反復関連siRNA (rasiRNA)、73K RNA、レトロトランスポゾン、ウイルスゲノム、ピロイド、サテライトRNA、又はこれらの群の誘導体の形態であり得る。いくつかの実施形態では、核酸は、酵素などのタンパク質をコードするmRNAである。

10

【0031】

患者：本明細書で使用される場合、「患者」又は「対象」という用語は、提供される組成物が、例えば、実験、診断、予防、美容、及び／又は治療目的で投与され得る任意の生物体を指す。典型的な患者は、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動物）を含む。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。ヒトは、出生前及び出生後の形態を含む。

20

【0032】

薬学的に許容される：「薬学的に許容される」という用語は、本明細書で使用される場合、信頼できる医学的判断の範囲内において、妥当なリスク／利益比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な物質を指す。

【0033】

薬学的に許容される塩：薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19において詳細に薬学的に許容される塩を記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機酸並びに塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容される、非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、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により形成されるか、或い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。他の薬学的に許容される塩としては、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、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、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、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクツビオン酸塩、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。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び N^+ (C_{1-4} アルキル)₄塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属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。さらなる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

30

40

50

塩、スルホン酸塩及びアリア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アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、四級化されたアルキル化アミノ塩を形成するための適切な求電子剤、例えば、ハロゲン化アルキルを使用してアミンの四級化から形成される塩が挙げられる。

【0034】

全身分布又は送達：本明細書で使用される場合、用語「全身分布」若しくは「全身送達」、又はその文法的な同義語は、身体全体又は器官全体に影響を及ぼす送達又は分布の機構又は手法を指す。通常、全身分布又は送達は、身体の循環系、例えば、血流を介して達成される。「局所分布又は送達」の定義と比較される。

10

【0035】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒト又は任意の非ヒト動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ又は霊長類）を指す。ヒトは、出生前及び出生後の形態を含む。多くの実施形態では、対象は、ヒトである。対象は、疾患の診断又は治療のために医療提供者に提示するヒトを指す患者であり得る。「対象」という用語は、本明細書で「個体」又は「患者」と互換的に使用される。対象は、疾患又は障害に苦しんでいる場合があるか又はそれになりやすいが、疾患又は障害の症状を呈する場合もあるし、呈さない場合もある。

【0036】

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、目的の特徴又は特性の全体的な又はほぼ全範囲若しくは程度を示す定性的条件を指す。生物学分野の当業者は、生物学的及び化学的事象が完了に到り且つ／若しくは完全になるまで進行するか、又は絶対的な結果を達成若しくは回避することが、たとえあったとしても極めて稀であることを理解するであろう。したがって、「実質的に」という用語は、多くの生物学的及び化学的事象に固有の完全性の潜在的欠如を捕らえるために本明細書で使用される。

20

【0037】

標的組織：本明細書で使用される場合、「標的組織」という用語は、治療されることになる疾患によって冒される任意の組織を指す。いくつかの実施形態では、標的組織は、疾患に関連する病態、症状、又は特徴を呈する組織を含む。

【0038】

治療有効量：本明細書で使用される場合、治療剤の用語「治療有効量」は、疾患、障害、及び／又は状態に罹患しているか又はそれになりやすい対象に投与されるときに、疾患、障害、及び／又は状態の症状を治療し、診断し、予防し、且つ／又はその発症を遅らせるのに十分な量を意味する。治療有効量は通常、少なくとも1つの単位用量を含む投与レジメンを介して投与されることが当業者によって理解されるであろう。

30

【0039】

治療すること：本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療」、又は「治療すること」は、特定の疾患、障害、及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴を部分的に又は完全に軽減し、寛解させ、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、且つ／又はその発生率を減少させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患と関連する病態を発症するリスクを低減するために、疾患の徴候を示さない対象及び／又は疾患の早期の徴候のみを示す対象に施され得る。

40

【0040】

化学的定義

アシル：本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、 $R^Z - (C=O) -$ を指し、 R^Z は、例えば、任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル又はヘテロアルキレンである。

【0041】

脂肪族：本明細書で使用される場合、脂肪族という用語は、 $(C_1 \sim C_{50})$ 炭化水素を指し、飽和炭化水素と不飽和炭化水素の両方を含む。脂肪族は、直鎖、分岐、又は環状

50

であり得る。例えば、(C₁～C₂₀) 脂肪族は、(C₁～C₂₀) アルキル（例えば、直鎖又は分岐 (C₁～C₂₀) 飽和アルキル）、(C₂～C₂₀) アルケニル（例えば、直鎖又は分岐 (C₄～C₂₀) ジエニル、直鎖又は分岐 (C₆～C₂₀) トリエニルなど）、及び (C₂～C₂₀) アルキニル（例えば、直鎖又は分岐 (C₂～C₂₀) アルキニル）を含み得る。(C₁～C₂₀) 脂肪族は、(C₃～C₂₀) 環状脂肪族（例えば、(C₃～C₂₀) シクロアルキル、(C₄～C₂₀) シクロアルケニル、又は (C₈～C₂₀) シクロアルキニル）を含み得る。特定の実施形態では、脂肪族は、1つ以上の環状脂肪族及び／又は1つ以上のヘテロ原子（酸素、窒素、又は硫黄など）を含み得、場合により、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アリール、エーテル、エステル又はアミドなどの1つ以上の置換基で置換され得る。脂肪族基は、本明細書に記載されるように、非置換又は1つ以上の置換基で置換される。例えば、脂肪族は、ハロゲン、-COR^{''}、-CO₂H、-CO₂R^{''}、-CN、-OH、-OR^{''}、-OCOR^{''}、-OC₂OR^{''}、-NH₂、-NHR^{''}、-N(R^{''})₂、-SR^{''} 又は -SO₂R^{''} のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、又は6個の独立して選択された置換基）で置換されてもよく、R^{''} の各例は、独立して (C₁～C₂₀) 脂肪族（例えば、(C₁～C₂₀) アルキル、(C₁～C₁₅) アルキル、(C₁～C₁₀) アルキル又は (C₁～C₃) アルキル）である。実施形態では、R^{''} は独立して、非置換アルキル（例えば、非置換 (C₁～C₂₀) アルキル、(C₁～C₁₅) アルキル、(C₁～C₁₀) アルキル、又は (C₁～C₃) アルキル）である。実施形態では、R^{''} は独立して非置換 (C₁～C₃) アルキルである。実施形態では、脂肪族は非置換である。実施形態では、脂肪族は、いずれのヘテロ原子も含まない。

10

20

【0042】

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、非環式の直鎖炭化水素基及び分岐炭化水素基を意味し、例えば「(C₁～C₃₀) アルキル」は、1～30個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキル基は、直鎖又は分岐し得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル tert-ペンチルヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基直鎖又は分岐アルキルを意味する。他のアルキル基は、本開示の利点を考えると、当業者に容易に明らかであろう。アルキル基は、本明細書に記載されるように、非置換又は1つ以上の置換基で置換され得る。例えば、アルキル基は、ハロゲン、-COR^{''}、-CO₂H、-CO₂R^{''}、-CN、-OH、-OR^{''}、-OCOR^{''}、-OC₂OR^{''}、-NH₂、-NHR^{''}、-N(R^{''})₂、-SR^{''} 又は -SO₂R^{''} のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、又は6個の独立して選択された置換基）で置換されてもよく、R^{''} の各例は、独立して (C₁～C₂₀) 脂肪族（例えば、(C₁～C₂₀) アルキル、(C₁～C₁₅) アルキル、(C₁～C₁₀) アルキル又は (C₁～C₃) アルキル）である。実施形態では、R^{''} は独立して、非置換アルキル（例えば、非置換 (C₁～C₂₀) アルキル、(C₁～C₁₅) アルキル、(C₁～C₁₀) アルキル、又は (C₁～C₃) アルキル）である。実施形態では、R^{''} は独立して非置換 (C₁～C₃) アルキルである。実施形態では、アルキルは（例えば、本明細書に記載の1、2、3、4、5、又は6置換基で）置換される。実施形態では、アルキル基は-OH基で置換され、本明細書では「ヒドロキシアルキル」基とも呼ばれ得、接頭辞は-OH基を表し、「アルキル」は本明細書に記載されている通りである。

30

40

【0043】

本明細書で使用される場合、「アルキル」はまた、1～50個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和炭化水素基（「C₁～C₅₀ アルキル」）のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～40個の炭素原子を有する（「C₁～C₄₀ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～30個の炭素原子を有する（「C₁～C₃₀ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～20個の炭素原子を有する（「C₁～C₂₀ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～1

50

0 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～9 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_9$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～8 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～7 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_7$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2 個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_2$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、2～6 個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_6$ アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、3～6 個の炭素原子を有する（「 $C_3 \sim C_6$ アルキル」）。($C_1 \sim C_6$) アルキル基の例としては、メチル (C_1)、エチル (C_2)、*n*-プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、*n*-ブチル (C_4)、*tert*-ブチル (C_4)、*sec*-ブチル (C_4)、イソブチル (C_4)、*n*-ペンチル (C_5)、3-ペンタニル (C_5)、アミル (C_5)、ネオペンチル (C_5)、3-メチル-2-ブタニル (C_5)、第3級アミル (C_5)、及び *n*-ヘキシル (C_6) が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基のさらなる例としては、*n*-ヘプチル (C_7)、*n*-オクチル (C_8) などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキル基の各例は、独立して非置換（「非置換アルキル」）であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている（「置換アルキル」）。特定の実施形態では、アルキル基は、非置換 ($C_1 \sim C_{50}$) アルキルである。特定の実施形態では、アルキル基は、置換 ($C_1 \sim C_{50}$) アルキルである。

【0044】

接尾辞「-エン」を基に付けることは、基が二価部分であることを示し、例えば、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。

【0045】

アルキレン：「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和二価直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどによって例示される。同様に、本明細書で使用される「アルケニレン」という用語は、鎖に沿った任意の安定点で起こり得る1つ以上の不飽和炭素-炭素二重結合を有する不飽和二価直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表し、本明細書では「アルキニレン」という用語は、鎖に沿った任意の安定点で起こり得る1つ以上の不飽和炭素-炭素三重結合を有する不飽和二価直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表す。特定の実施形態では、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレン基は、1つ以上の環状脂肪族及び／又は1つ以上のヘテロ原子（酸素、窒素、又は硫黄など）を含み得、場合により、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アリール、エーテル、エステル又はアミドなどの1つ以上の置換基で置換され得る。例えば、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンは、ハロゲン、 $-COR''$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OCOR''$ 、 $-OC_2OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 又は $-SO_2R''$ のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、又は6 個の独立して選択された置換基）で置換されてもよく、 R'' の各例は、独立して ($C_1 \sim C_{20}$) 脂肪族（例えば、($C_1 \sim C_{20}$) アルキル、($C_1 \sim C_{15}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル又は ($C_1 \sim C_3$) アルキル) である。実施形態では、 R'' は独立して、非置換アルキル（例えば、非置換 ($C_1 \sim C_{20}$) アルキル、($C_1 \sim C_{15}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_3$) アルキル) である。実施形態では、 R'' は独立して非置換 ($C_1 \sim C_3$) アルキルである。特定の実施形態では、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンは、非置換である。特定の実施形態では、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンは、いずれのヘテロ原子も含まない。

【0046】

、非置換 ($C_2 \sim C_{50}$) アルケニルである。特定の実施形態では、アルケニル基は、置換 ($C_2 \sim C_{50}$) アルケニルである。

【0048】

アルキニル：本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、鎖に沿った任意の安定点で起こる1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖又は分岐構成のいずれかの炭化水素鎖を意味し、例えば「($C_2 \sim C_{30}$) アルキニル」は、2～30個の炭素を有するアルキニル基を指す。アルキニル基の例としては、プロパー-2-イニル、ブター-2-イニル、ブター-3-イニル、ペンター-2-イニル、3-メチルペンター-4-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-5-イニルなどが挙げられる。実施形態では、アルキニルは、1つの炭素-炭素三重結合を含む。アルキニル基は、本明細書に記載されるように、非置換又は1つ以上の置換基で置換され得る。例えば、アルキニル基は、ハロゲン、 $-COR''$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R''$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、 $-OCOR''$ 、 $-OC_2OR''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 又は $-SO_2R''$ のうちの1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、又は6個の独立して選択された置換基）で置換されてもよく、 R'' の各例は、独立して ($C_1 \sim C_{20}$) 脂肪族（例えば、($C_1 \sim C_{20}$) アルキル、($C_1 \sim C_{15}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル又は ($C_1 \sim C_3$) アルキル) である。実施形態では、 R'' は独立して、非置換アルキル（例えば、非置換 ($C_1 \sim C_{20}$) アルキル、($C_1 \sim C_{15}$) アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_3$) アルキル) である。実施形態では、 R'' は独立して非置換 ($C_1 \sim C_3$) アルキルである。実施形態では、アルキニルは非置換である。実施形態では、アルキニルは（例えば、本明細書に記載の1、2、3、4、5、又は6置換基で）置換される。

10

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」はまた、2～50個の炭素原子及び1つ以上の炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3、又は4つの三重結合）及び場合により1つ以上の二重結合（例えば、1、2、3、又は4つの二重結合）を有する直鎖又は分岐炭化水素基（「($C_2 \sim C_{50}$) アルキニル」）のラジカルを指す。1つ以上の三重結合及び1つ以上の二重結合を有するアルキニル基は、「エン-イン」とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～40個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_{40}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～30個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_{30}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～20個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_9$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_8$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_7$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_5$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_4$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_3$ アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部（例えば、2-ブチニル中）又は末端（例えば、1-ブチニル中）であり得る。（ $C_2 \sim C_4$ ）アルキニル基の例としては、これらに限定されないが、エチニル (C_2)、1-プロピニル (C_3)、2-プロピニル (C_3)、1-ブチニル (C_4)、2-ブチニル (C_4) などが挙げられる。（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニル基の例としては、前述の（ $C_2 \sim C_4$ ）アルキニル基、及びペンチニル (C_5)、ヘキシニル (C_6) などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル (C_7)、オクチニル (C_8) などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキニル基の各例は、独立して非置換（「非置換アルキニル」）であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている（「置換アルキニル」）。特定の実施形態では、

30

40

50

【 0 0 5 0 】

10

【 0 0 5 1 】

20

30

【 0 0 5 2 】

【 0 0 5 3 】

40

50

5)、シクロペンテニル(C₅)、シクロヘキシル(C₆)、シクロヘキセニル(C₆)、シクロヘキサジエニル(C₆)などが挙げられる。例示的な(C₃~C₈)カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述の(C₃~C₆)カルボシクリル基、及びシクロヘプチル(C₇)、シクロヘプテニル(C₇)、シクロヘプタジエニル(C₇)、シクロヘプタトリエニル(C₇)、シクロオクチル(C₈)、シクロオクテニル(C₈)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C₇)、ビシクロ[2.2.2]オクタニル(C₈)などが挙げられる。例示的な(C₃~C₁₀)カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、前述の(C₃~C₈)カルボシクリル基、及びシクロノニル(C₉)、シクロノネニル(C₉)、シクロデシル(C₁₀)、シクロデセニル(C₁₀)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C₉)、デカヒドロナフタレニル(C₁₀)、スピロ[4.5]デカニル(C₁₀)などが挙げられる。上記の例が示すように、特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)又は多環式(例えば、二環式系(「二環式カルボシクリル」)又は三環式系(「三環式カルボシクリル」などの縮合、架橋又はスピロ環系を含む)のいずれかであり、飽和であり得、又は1つ以上の炭素-炭素二重若しくは三重結合を含有することができる。「カルボシクリル」はまた、上記で定義されるカルボシクリル環が1つ以上のアリール基又はヘテロアリール基と縮合され、ラジカル又は結合点がカルボシクリル環上にあり、そのような場合、炭素原子の数は、カルボシクリル環系中の炭素原子の数を指定し続ける環系を含む。特に明記しない限り、カルボシクリル基の各例は、独立して非置換(「非置換カルボシクリル」)であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換(C₃~C₁₀)カルボシクリルである。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換(C₃~C₁₀)カルボシクリルである。

10

20

【0054】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」又は「炭素環式」は、「シクロアルキル」、すなわち、3~10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基(「(C₃~C₁₀)シクロアルキル」)と呼ばれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を有する(「C₃~C₈シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~6個の炭素原子を有する(「C₃~C₆シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、4~6個の炭素原子を有する(「C₄~C₆シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~6個の炭素原子を有する(「C₅~C₆シクロアルキル」)。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5~10個の炭素原子を有する(「C₅~C₁₀シクロアルキル」)。(C₅~C₆)シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル(C₅)及びシクロヘキシル(C₆)が挙げられる。(C₃~C₆)シクロアルキル基の例としては、前述の(C₅~C₆)シクロアルキル基、並びにシクロプロピル(C₃)及びシクロブチル(C₄)が挙げられる。(C₃~C₈)シクロアルキル基の例としては、前述の(C₃~C₆)シクロアルキル基、並びにシクロヘプチル(C₇)及びシクロオクチル(C₈)が挙げられる。特に明記しない限り、シクロアルキル基の各例は、独立して非置換(「非置換シクロアルキル」)であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換(C₃~C₁₀)シクロアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換(C₃~C₁₀)シクロアルキルである。

30

40

【0055】

ハロゲン：本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0056】

ヘテロアルキル：「ヘテロアルキル」という用語は、N、O、S及びPからなる群から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子に加えて、1~14個の炭素原子を有する分岐又は非分岐アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を意味する。ヘテロアルキルには、第3級アミン、第2級アミン、エーテル、チオエーテル、アミド、チオアミド

50

、カルバメート、チオカルバメート、ヒドラゾン、イミン、ホスホジエステル、ホスホラミデート、スルホンアミド、及びジスルフィドが含まれる。ヘテロアルキル基は、場合により、単環式、二環式、又は三環式環を含み得、各環は、望ましくは3～6個の環員を有する。ヘテロアルキルの例としては、メトキシメチル及びエトキシエチルなどのポリエテルが挙げられる。

【0057】

ヘテロアルキレン：「ヘテロアルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載されるヘテロアルキル基の二価形態を表す。

【0058】

ヘテロアリール：「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、完全不飽和ヘテロ原子含有環であり、少なくとも1つの環原子は、窒素及び酸素などのヘテロ原子であるが、これらに限定されない。

【0059】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」はまた、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つの環ヘテロ原子）環ヘテロ原子を有する5～14員の単環式又は多環式（例えば、二環式又は三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状配列中で共有される6、10又は14個の π 電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素及びリンから独立して選択される（「5～14員ヘテロアリール」）。1つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子又は窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は、一方又は両方の環中に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上記で定義されるヘテロアリール環が1つ以上のカルボシクリル基又はヘテロシクリル基と縮合され、結合点がヘテロアリール環上にあり、そのような場合、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を指定し続ける環系を含む。「ヘテロアリール」はまた、上記で定義されるヘテロアリール環が1つ以上のアリール基と縮合され、結合点がアリール又はヘテロアリール環上にあり、そのような場合、環員数は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指定する環系を含む。1つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）結合点は、いずれかの環上にあり得、すなわち、ヘテロ原子を有する環（例えば、2-インドリル）又はヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれかにあり得る。

【0060】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから独立して選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから独立して選択される（「5～8員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子及び1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから独立して選択される（「5～6員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1つ以上（例えば、1、2、又は3つ）の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1又は2つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1つの環ヘテロ原子を有する。特に明記しない限り、ヘテロアリール基の各例は、独立して非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロ

アリール」)。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換 5 ～ 14 員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換 5 ～ 14 員ヘテロアリールである。

【0061】

1つのヘテロ原子を含む例示的な 5 員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。2つのヘテロ原子を含む例示的な 5 員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。3つのヘテロ原子を含む例示的な 5 員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。4つのヘテロ原子を含む例示的な 5 員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるが、これに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な 6 員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるが、これに限定されない。2つのヘテロ原子を含む例示的な 6 員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。3又は4つのヘテロ原子を含む例示的な 6 員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な 7 員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニル及びチエピニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な 5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル及びプリニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な 6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル及びフェナジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、環炭素原子及び 1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の環ヘテロ原子を有する 3 ～ 14 員の非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから独立して選択される（「3 ～ 14 員ヘテロシクリル」）。1つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子又は窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）又は多環式（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）又は三環式系（「三環式ヘテロシクリル」などの縮合、架橋又はスピロ環系）のいずれかであり、飽和であり得、又は1つ以上の炭素-炭素二重若しくは三重結合を含有することができる。ヘテロシクリル多環式環系は、一方又は両方の環中に1つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」はまた、上記で定義されるヘテロシクリル環が、1つ以上のカルボシクリル基と縮合され、結合点は、カルボシクリル環若しくはヘテロシクリル環上にある環系、又は上記で定義されるヘテロシクリル環が、1つ以上のアリール基若しくはヘテロアリール基と縮合され、結合点は、ヘテロシクリル環上にある環系を含み、そのような例では、環員の数は、ヘテロシクリル環系における環員の数を指定し続ける。特に明記しない限り、ヘテロシクリル基の各例は、独立して非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるか、又は1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換 3 ～ 14 員ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換 3 ～ 14 員ヘテロシクリルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び 1つ以上（例えば、1

、2、3、又は4つ)の環ヘテロ原子を有する5~10員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素及びリンから独立して選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1つ以上(例えば、1、2、3、又は4つ)の環ヘテロ原子を有する5~8員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素及びリンから独立して選択される(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1つ以上(例えば、1、2、3、又は4つ)の環ヘテロ原子を有する5~6員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素及びリンから独立して選択される(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの実施形態では、5~6員ヘテロシクリルは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1つ以上(例えば、1、2、又は3つ)の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5~6員ヘテロシクリルは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1又は2つの環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5~6員ヘテロシクリルは、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、及びリンから選択される1つの環ヘテロ原子を有する。

10

【0064】

1つのヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基としては、アジルジニル(aziridinyl)、オキシラニル、チオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル-2, 5-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。2つのヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサラニル、オキサチオラニル及びジチオラニルが挙げられるが、これらに限定されない。3つのヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル及びチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル及びチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。2つのヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ペペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。2つのヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるが、これに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。1つのヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチルジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチルジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタリミジル、ナフタリミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ-5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ-[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

50

【0065】

ヘテロシクロアルキル：「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、非芳香族環であり、少なくとも1つの原子は、窒素、酸素、硫黄、又はリンなどのヘテロ原子であるがこれらに限定されず、残りの原子は炭素である。ヘテロシクロアルキル基は、置換又は非置換であり得る。

【0066】

上記から理解されるように、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール基は、特定の実施形態では、場合により置換される。「場合により置換された」は、置換又は非置換であり得る基（例えば、「置換」若しくは「非置換」アルキル、「置換」若しくは「非置換」アルケニル、「置換」若しくは「非置換」アルキニル、「置換」若しくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」若しくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」若しくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」若しくは「非置換」カルボシクリル、「置換」若しくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」若しくは「非置換」アリール又は「置換」若しくは「非置換」ヘテロアリール基を指す。一般に、「置換された」という用語は、基上に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば置換すると安定な化合物、例えば再構成、環化、除去、又は他の反応などによる変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されていることを意味する。別段の指示がない限り、「置換された」基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じか又は異なるかのいずれかである。「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基であって、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかとの置換を含むことが企図される。本発明は、安定な化合物に到達するために、そのような組み合わせのいずれか及び全てを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の価を満たし、安定部分の形成をもたらす、本明細書に記載の水素置換基及び／又は任意の好適な置換基を有し得る。

【0067】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SeH$ 、 $-SeR^{aa}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $(C_1 \sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{14})$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシ

クリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、若しくは5個の R^{dd} で独立して置換され；

又は炭素原子上の2つのジェミナル水素は、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、又は $=NOR^{cc}$ で置き換えられ；

【0068】

R^{aa} の各例は、独立して、 $(C_1 \sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択され、又は2つの R^{aa} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、又は5個の R^{dd} 基で独立して置換され；

10

【0069】

R^{bb} の各例は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $(C_1 \sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択され、又は2つの R^{bb} 基は、それらが結合されるヘテロ原子と共に、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、又は5個の R^{dd} で独立して置換され；

20

【0070】

R^{cc} の各例は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールから選択され、又は2つの R^{cc} 基は、それらが結合されるヘテロ原子と共に、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、又は5個の R^{dd} 基で独立して置換され；

30

【0071】

R^{dd} の各例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3$ 、 $+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $(C_1 \sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_{10})$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、5～10員ヘテロアリールから選択さ

40

50

れ、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、若しくは5個のR^{g g}基で独立して置換され、又は2つのジェミナルR^{d d}置換基は、結合して=O若しくは=Sを形成し；

【0072】

R^{e e}の各例は、独立して、(C₁~C₅₀)アルキル、(C₂~C₅₀)アルケニル、(C₂~C₅₀)アルキニル、(C₃~C₁₀)カルボシクリル、(C₆~C₁₀)アリール、3~10員ヘテロシクリル、及び3~10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、又は5個のR^{g g}基で独立して置換され；

R^{f f}の各例は、独立して、水素、(C₁~C₅₀)アルキル、(C₂~C₅₀)アルケニル、(C₂~C₅₀)アルキニル、(C₃~C₁₀)カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、(C₆~C₁₀)アリール及び5~10員ヘテロアリールから選択され、又は2つのR^{f f}基は、それらが結合されるヘテロ原子と共に、3~14員ヘテロシクリル若しくは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4又は5個のR^{f f}で独立して置換され；R^{g g}の各例は、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-O(C₁~C₅₀)アルキル、-ON((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-N((C₁~C₅₀)アルキル)₃+X⁻、-NH((C₁~C₅₀)アルキル)₂+X⁻、-NH₂((C₁~C₅₀)アルキル)+X⁻、-NH₃+X⁻、-N(O(C₁~C₅₀)アルキル)((C₁~C₅₀)アルキル)、-N(OH)((C₁~C₅₀)アルキル)、-NH(OH)、-SH、-S(C₁~C₅₀)アルキル、-SS((C₁~C₅₀)アルキル)、-C(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)、-CO₂H、-CO₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-OC(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)、-OCO₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-OC(=O)NH((C₁~C₅₀)アルキル)、-NHC(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)、-N((C₁~C₅₀)アルキル)C(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)、-NHCOC₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-NHC(=O)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-NHC(=O)NH((C₁~C₅₀)アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O((C₁~C₅₀)アルキル)、-OC(=NH)((C₁~C₅₀)アルキル)、-OC(=NH)O(C₁~C₅₀)アルキル、-C(=NH)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-C(=NH)NH((C₁~C₅₀)アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-OC(NH)NH((C₁~C₅₀)アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-SO₂N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-SO₂NH((C₁~C₅₀)アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-SO₂O((C₁~C₅₀)アルキル)、-OSO₂((C₁~C₆)アルキル)、-SO((C₁~C₆)アルキル)、-Si((C₁~C₅₀)アルキル)₃、-OSi((C₁~C₆)アルキル)₃、-C(=S)N((C₁~C₅₀)アルキル)₂、C(=S)NH((C₁~C₅₀)アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S((C₁~C₆)アルキル)、-C(=S)S((C₁~C₆)アルキル)、-SC(=S)S((C₁~C₆)アルキル)、-P(=O)₂((C₁~C₅₀)アルキル)、-P(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-OP(=O)((C₁~C₅₀)アルキル)₂、-OP(=O)(O(C₁~C₅₀)アルキル)₂、(C₁~C₅₀)アルキル、(C₂~C₅₀)アルケニル、(C₂~C₅₀)アルキニル、(C₃~C₁₀)カルボシクリル、(C₆~C₁₀)アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールあり；又は2つのジェミナルR^{g g}置換基は、結合されて=O若しくは=Sを形成することができ；X⁻は対イオンである。

【0073】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、又はヨウ素（ヨード、 $-I$ ）を指す。

【0074】

本明細書で使用される場合、「対イオン」は、電子的中性を維持するために、正に帯電した第4級アミンに結合する負に帯電した基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸など）及びカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など）が挙げられる。

10

【0075】

窒素原子は、原子価が許す限り置換又は非置換であり得、第1級、第2級、第3級及び第4級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $(C_1\sim C_{50})$ アルキル、 $(C_2\sim C_{50})$ アルケニル、 $(C_2\sim C_{50})$ アルキニル、 $(C_3\sim C_{10})$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $(C_6\sim C_{14})$ アリール、及び5～14員ヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されず、又は2つの R^{cc} 基は、それらが結合されるN原子と共に、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4、又は5個の R^{dd} で独立して置換され、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 及び R^{dd} は、上記で定義される通りである。

20

【0076】

特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（アミノ保護基とも呼ばれる）である。窒素保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

30

【0077】

例えば、アミド基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）などの窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0078】

カルバメート基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）などの窒素保護基としては、メチル

50

カルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニル (fluorenyl)メチルカルバメート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート (Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート (DB-*t*-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート (Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバメート (Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート (BOC)、1-アダマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバメート (Moz)、*p*-ニト (nitro)ベンジルカルバメート、*p*-ブromoベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (MsZ)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート (Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバメート (Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニルカルバメート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート (Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバメート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、*t*-アミルカルバメート、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2,2-ジメトキシシアシルビニルカルバメート、*o*-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フアニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-*l*-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-*l*-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、及び2,4,6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0079】

スルホンアミド基（例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ ）などの窒素保護基としては、p-トルエンスルホンアミド（Ts）、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mtr）、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Mtb）、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Pme）、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mte）、4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mbs）、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド（Mts）、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド（iMds）、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド（Pmc）、メタンスルホンアミド（Ms）、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド（SES）、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド（DNMBS）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0080】

他の窒素保護基としては、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-ナフタルイミド、N-ジチアスクシンイミド（Dts）、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（STABASE）、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン（SEM）、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン（pyroolin）-3-イル)アミン、第4級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン（Tr）、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン（MMTr）、N-9-フェニルフルオレニルアミン（PhF）、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ（Fcm）、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロム-又はタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Dpp）、ジメチルチオホスフィンアミド（Mpt）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ppt）、ジアルキルホスホラミデート、ジベンジルホスホラミデート、ジフェニルホスホラミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド（Nps）、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び3-ニトロピリジンスルフェンアミド（Npys）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0081】

特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも呼ばれる）である。酸素保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に

50

組み込まれる Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。
【0082】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*tert*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、*tert*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMO R)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフアニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*tert*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、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、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリル S, S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリーソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチル*tert*-ヘキシルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル (TBDM S)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、*tert*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMP S)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、*p*-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート (レブリネート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノエート (レブリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、*p*-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート (メシトエート)、アルキルメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート (Fmoc)、アルキルエチルカーボネート、アルキル 2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート (Troc)、2-(トリメチルシリル)エ

チルカーボネート (TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート (Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート (Peoc)、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキルp-ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルp-メトキシベンジルカーボネート、アルキル3,4-ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルo-ニトロベンジルカーボネート、アルキルp-ニトロベンジルカーボネート、アルキルS-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフトチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-(ジブロモメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)ブチレート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセテート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテノエート、o-(メトキシアシル)ベンゾエート、 α -ナフトエート、ナイトレート、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレート)、ベンジルスルホネート、及びトシレート(Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0083】

特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(チオール保護基とも呼ばれる)である。硫黄保護基は当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

【0084】

例示的な硫黄保護基としては、アルキル、ベンジル、p-メトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、o-ヒドロキシベンジル、p-ヒドロキシベンジル、o-アセトキシベンジル、p-アセトキシベンジル、p-ニトロベンジル、4-ピコリル、2-キノリニルメチル、2-ピコリルN-オキシド、9-アントリルメチル、9-フルオレニルメチル、キサントニル、フェロセニルメチル、ジフェニルメチル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、ジフェニル-4-ピリジルメチル、フェニル、2,4-ジニトロフェニル、 α -ブチル、1-アダマンチル、メトキシメチル(MOM)、イソブトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジルチオメチル、フェニルチオメチル、チアゾリジノ、アセトアミドメチル、トリメチルアセトアミドメチル、ベンズアミドメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、フェニルアセトアミドメチル、フタルイミドメチル、アセチルメチル、カルボキシメチル、シアノメチル、(2-ニトロ-1-フェニル)エチル、2-(2,4-ジニトロフェニル)エチル、2-シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2,2-ビス(カルボエトキシ)エチル、(1-m-ニトロフェニル-2-ベンゾイル)オチル、2-フェニルスルホニルエチル、2-(4-メチルフェニルスルホニル)-2-メチルプロパ-2-イル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、N-[[(p-ピフェニル)イソプロポキシ]カルボニル]-N-メチル]- γ -アミノチオブチレート、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、 α -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、N-エチル、N-メトキシメチル、スルホネート、スルフェニルチオカーボネート、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニルスルフィド、オキサチオロンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0085】

50

本発明の化合物

リポソームベースのビヒクルは、治療剤にとって魅力的な担体と考えられており、継続的な開発努力の対象である。特定の脂質成分を含むリポソームベースのビヒクルは、封入化、安定性及び部位局在化に関して有望な結果を示しているが、リポソームベースの送達系の改善に対する大きな必要性が依然として存在する。例えば、リポソーム送達システムの重大な欠点は、所望の標的細胞及び／又は細胞内区画に到達するのに十分な細胞培養又はインビボ安定性を有するリポソームの構築と、そのようなリポソーム送達システムが、封入された材料をそのような標的細胞に効率的に放出する能力に関する。

【0086】

特に、mRNAの筋肉内送達に有効なカチオン性脂質が依然として必要とされている。改善された薬物動態特性を示し、核酸などの巨大分子を増強された効率で多種多様な細胞型及び組織に送達することができる改善され脂質化合物が依然として必要とされている。重要なことに、改善された安全性プロファイルを有し、封入された核酸及びポリヌクレオチドを標的の細胞、組織及び器官に効率的に送達できると特徴付けられる新規な脂質化合物の特定の必要性も残っている。

【0087】

核酸などの治療剤のインビボ送達を改善するための新規なクラスのカチオン性脂質化合物が本明細書に記載される。特に、本明細書に記載のカチオン性脂質を、場合により他の脂質と共に使用して、疾患治療及び予防（ワクチン）目的などの治療的使用のための核酸（例えば、DNA、siRNA、mRNA、マイクロRNA）などの治療剤を封入するための脂質ベースのナノ粒子（例えば、リポソーム）を製剤化し得る。

【0088】

実施形態では、本明細書に記載される本発明の化合物は、1つ以上の所望の特徴又は特性を提供することができる。すなわち、特定の実施形態では、本明細書に記載される本発明の化合物は、他の同様に分類される脂質と比較して、そのような化合物に利点を与える1つ以上の特性を有すると特徴付けることができる。例えば、本明細書に開示される化合物は、それが成分であるリポソーム組成物（例えば、脂質ナノ粒子）の特性の制御及び調整を可能にすることができる。特に、本明細書に開示される化合物は、増強されたトランスフェクション効率、及び特定の生物学的転帰を誘発するそれらの能力によって特徴付けることができる。そのような転帰としては、例えば、増強された細胞取り込み、エンドソーム／リソソーム破壊能力及び／又は封入された材料（例えば、ポリヌクレオチド）の細胞内放出の促進が挙げられ得る。本明細書に開示される化合物はまた、静脈内投与、髄内投与若しくは筋肉内投与によって、又は場合により噴霧による肺送達によって、前記ペプチド又はタンパク質をコードするmRNAを送達するときに、高レベルのペプチド又はタンパク質発現を達成することによって特徴付けることができる。さらに、本明細書に開示される化合物は、有利な薬物動態特性、生物分布及び効率を有する。

【0089】

本出願は、本発明のカチオン性脂質が、容易に入手可能な出発物質から合成的に扱いやすいだけでなく、予想外に高い封入効率も有することを実証する。

【0090】

加えて、本発明のカチオン性脂質は、エステル基などの切断可能な基を有する。これらの切断可能な基（例えば、エステル、ジスルフィド）は、生分解性を改善するように企図され、したがって脂質の好ましい安全性プロファイルに寄与する。

【0091】

カチオン性脂質である化合物が本明細書で提供される。例えば、本発明のカチオン性脂質は、式（I）：

10

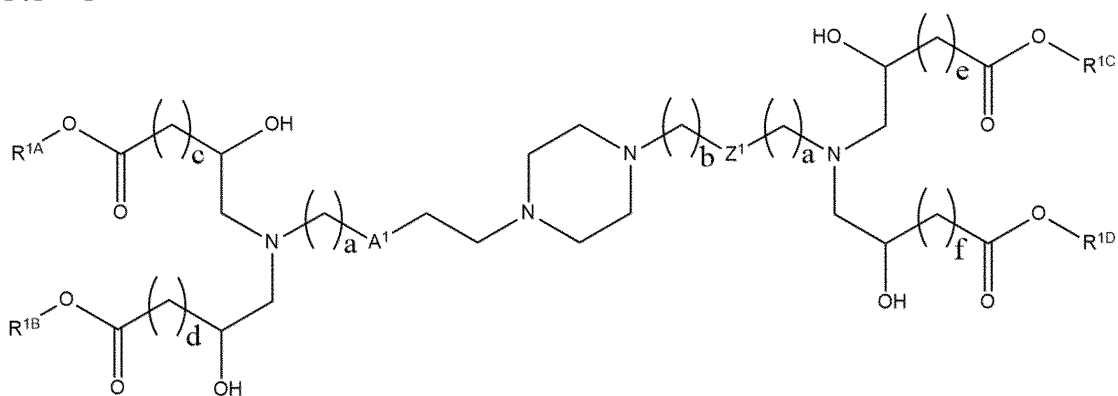
20

30

40

50

【化 4】



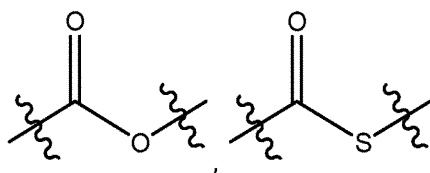
10

(I)

による構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み、式中：

A¹ は、

【化 5】

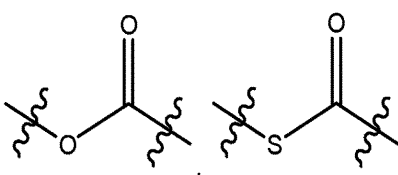


20

及び -S-S- から選択され、図示された各構造の左側は、-(CH₂)_a- に結合され；

Z¹ は、

【化 6】



30

及び -S-S- から選択され、図示された各構造の右側は、-(CH₂)_a- に結合され；

各 a は、3 又は 4 から独立して選択され；

b は、1、2、3、4 又は 5 であり；

各 c、d、e 及び f は、3、4、5 又は 6 から独立して選択され；

各 R^{1A}、R^{1B}、R^{1C} 及び R^{1D} は、場合により置換された (C₃~C₆) アルキルから独立して選択される。

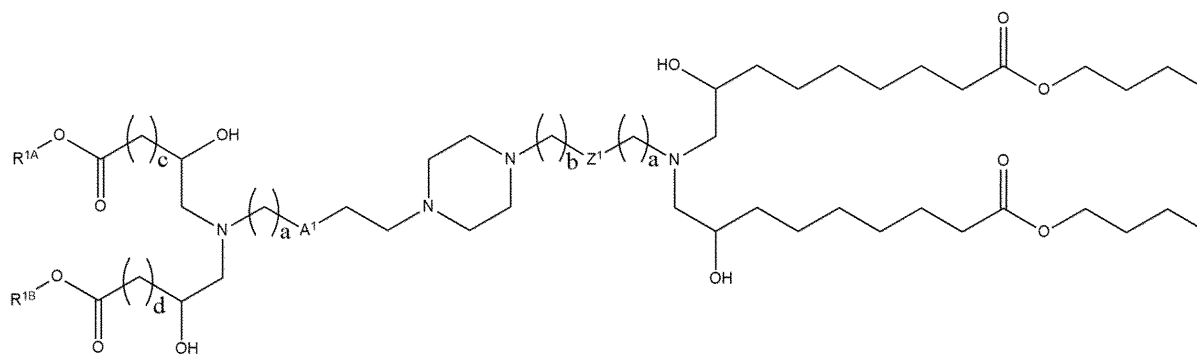
40

【0092】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I a)：

50

【化 7】



10

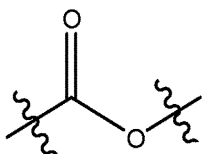
(Ia)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；

(b) bは2であり、A¹は

【化 8】

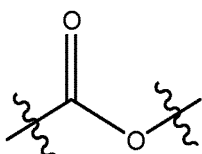


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

(c) bは2であり、A¹は

【化 9】



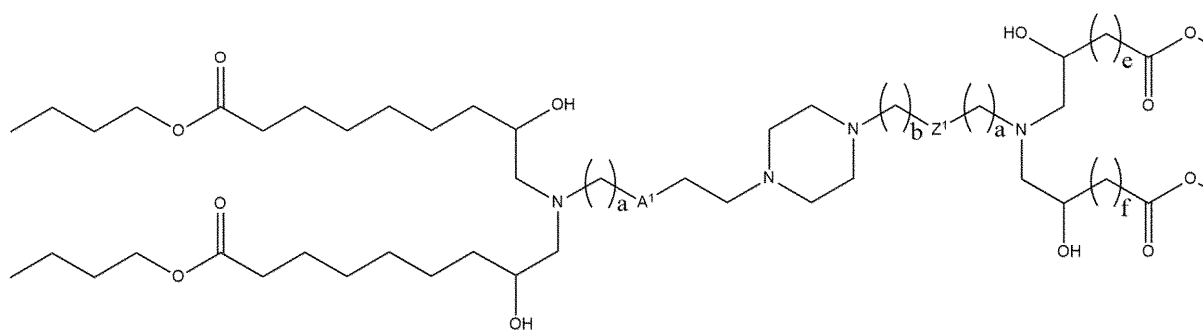
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり、各c及びdは、3、4、又は6から独立して選択される。

【0093】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(Ib)：

【化 10】



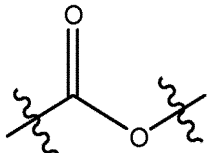
40

(Ib)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

50

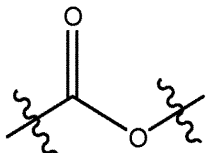
- (a) b は 2 であり ;
 (b) b は 2 であり、 A^1 は
 【化 1 1】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり ; 又は

10

- (c) b は 2 であり、 A^1 は
 【化 1 2】



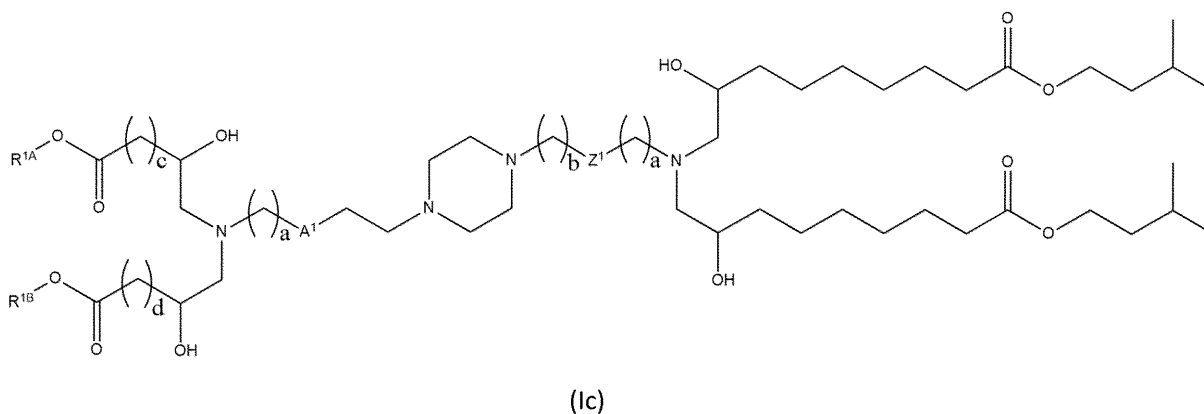
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される。

20

【0094】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Ic) :

【化 1 3】

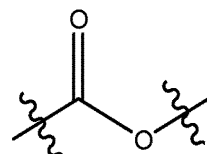


30

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により :

- (a) b は 2 であり ;
 (b) b は 2 であり、 A^1 は
 【化 1 4】

40

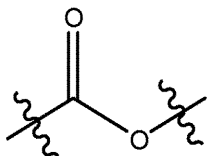


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり ; 又は

- (c) b は 2 であり、 A^1 は

50

【化 1 5】



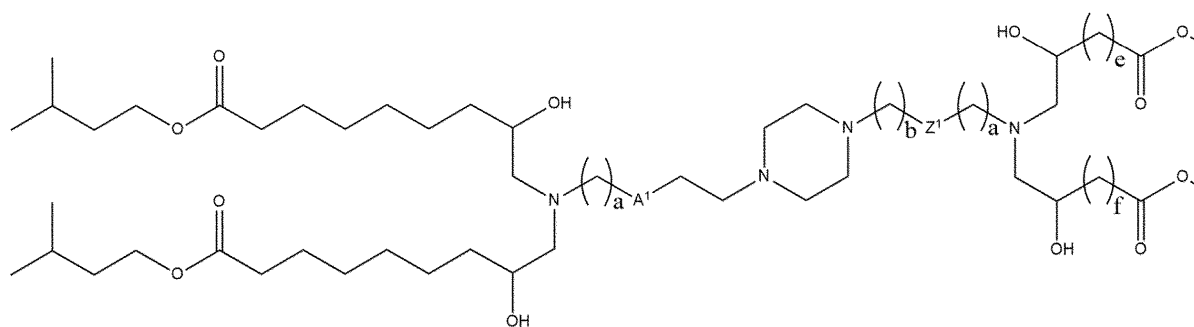
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 c 及び d は、3、4、又は6から独立して選択される。

【0095】

10

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I d) :

【化 1 6】



20

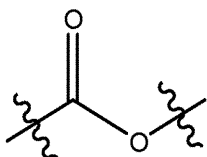
(Id)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は2であり；

(b) b は2であり、 A^1 は

【化 1 7】

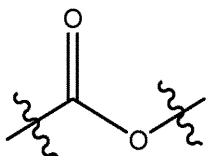


30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(c) b は2であり、 A^1 は

【化 1 8】



40

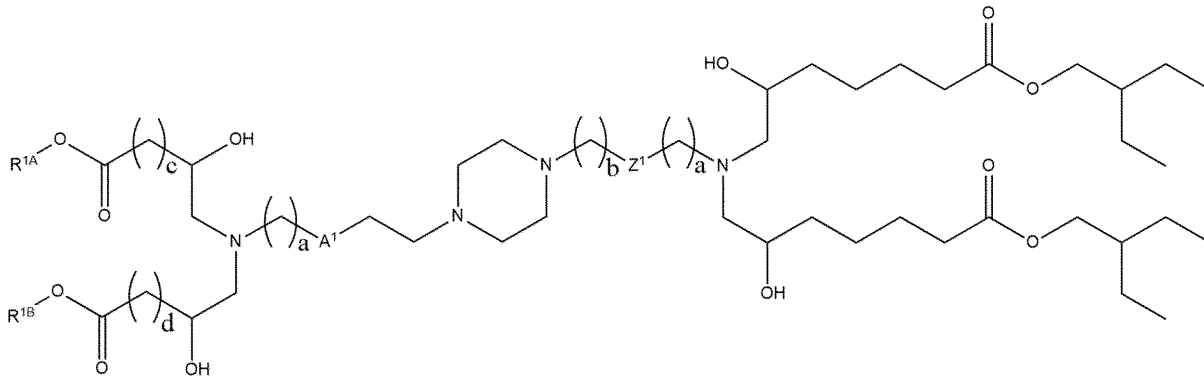
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される。

【0096】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I e) :

50

【化 1 9】



10

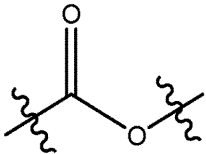
(1e)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；

(b) bは2であり、A¹は

【化 2 0】

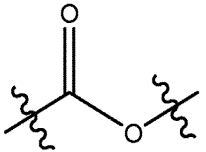


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

(c) bは2であり、A¹は

【化 2 1】



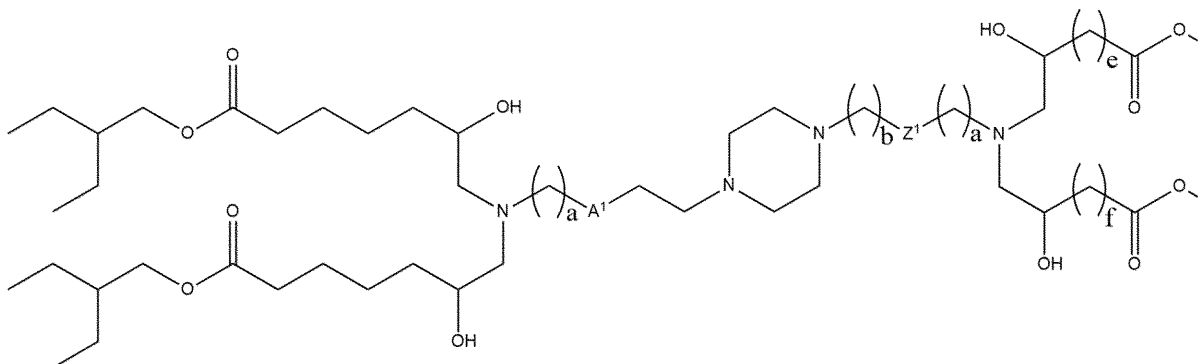
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり、各c及びdは、3、4、又は6から独立して選択される。

【0 0 9 7】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I f)：

【化 2 2】



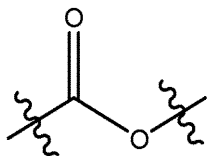
40

(If)

50

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

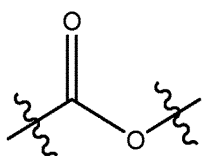
- (a) bは2であり；
 (b) bは2であり、 A^1 は
 【化23】



10

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

- (c) bは2であり、 A^1 は
 【化24】



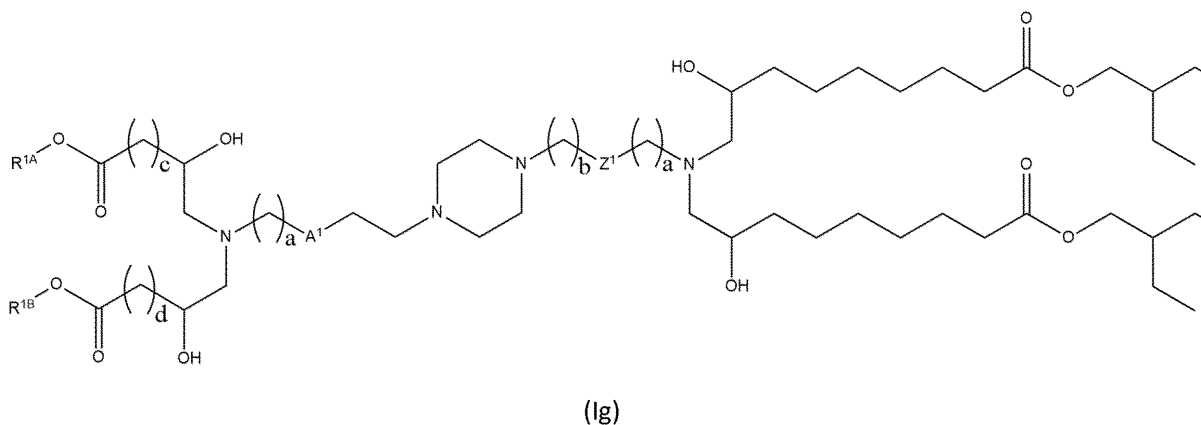
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各e及びfは、3、4、又は6から独立して選択される。

20

【0098】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(Ig)：

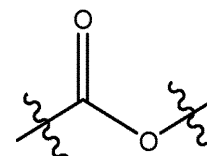
【化25】



30

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

- (a) bは2であり；
 (b) bは2であり、 A^1 は
 【化26】

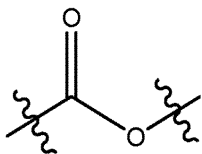


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

- (c) bは2であり、 A^1 は

50

【化 2 7】



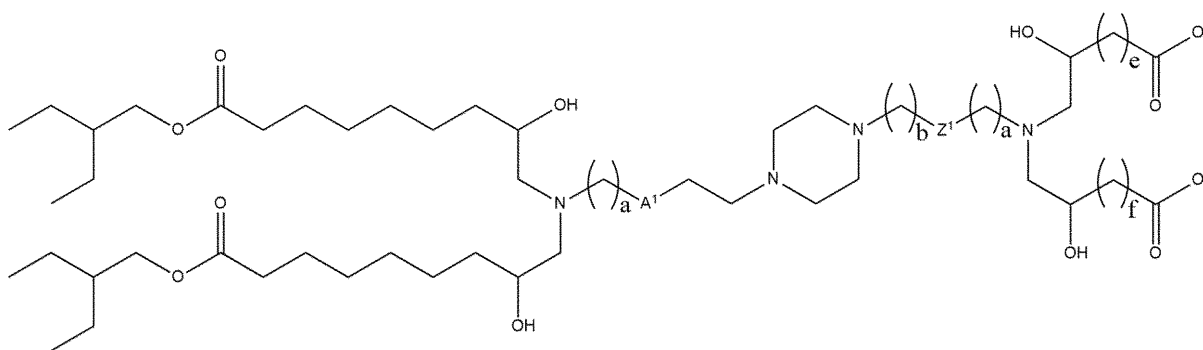
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 c 及び d は、3、4、又は6から独立して選択される。

【0099】

10

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I h) :

【化 2 8】



20

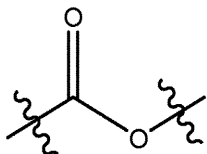
(Ih)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は2であり；

(b) b は2であり、 A^1 は

【化 2 9】

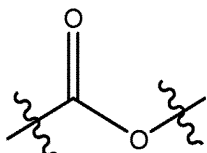


30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(c) b は2であり、 A^1 は

【化 3 0】



40

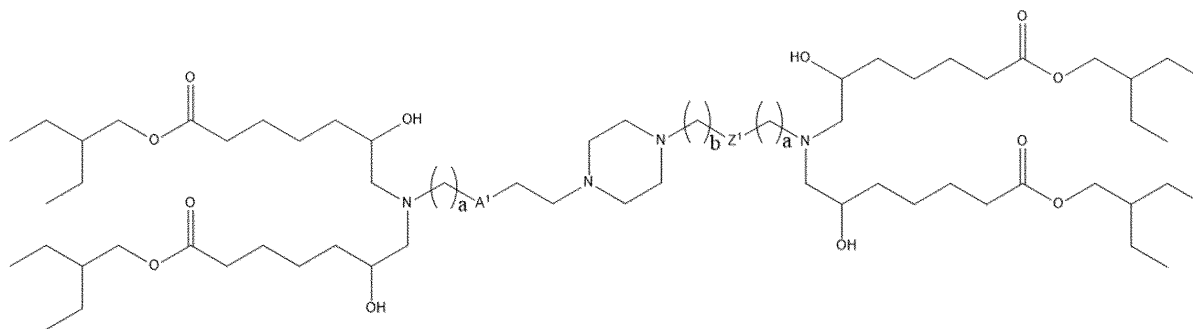
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される。

【0100】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I i) :

50

【化 3 1】



10

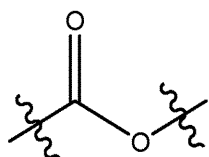
(li)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は 2 であり；又は

(b) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 2】



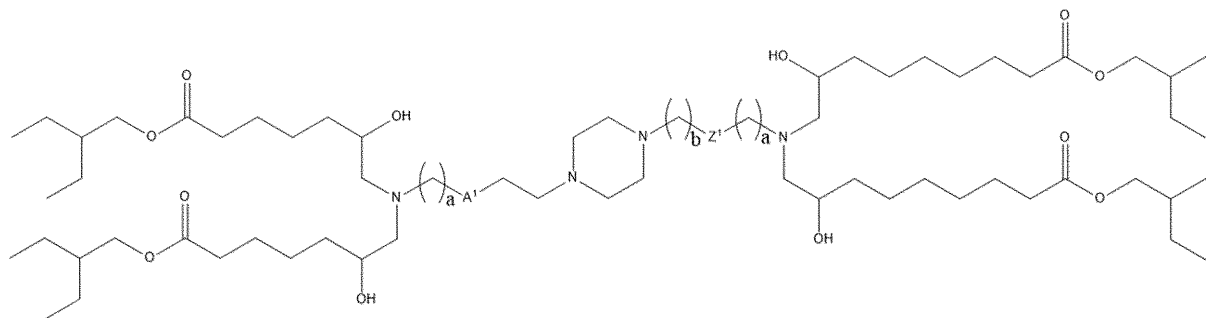
20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0 1 0 1】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I j)：

【化 3 3】



30

(lj)

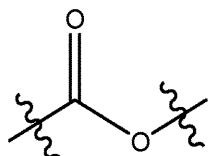
又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

40

(a) b は 2 であり；又は

(b) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 4】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であ

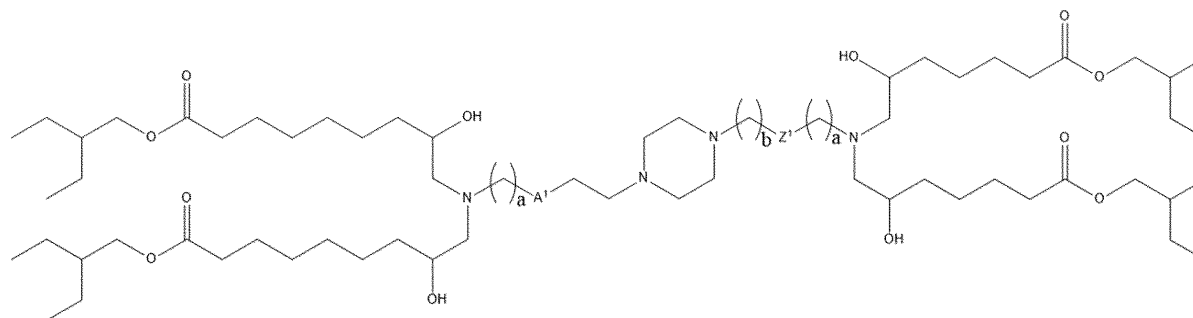
50

る。

【0102】

実施形態では、カチオン性脂質は、式（Ik）：

【化35】



10

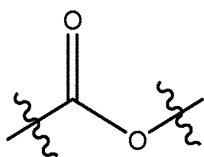
(Ik)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

（a）bは2であり；又は

（b）bは2であり、A¹は

【化36】



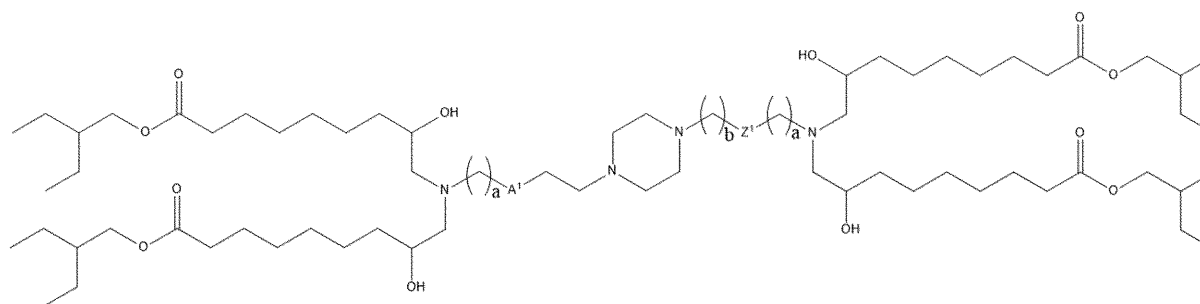
20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ である。

【0103】

実施形態では、カチオン性脂質は、式（Im）：

【化37】



30

(Im)

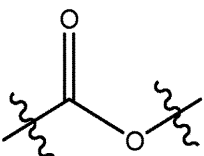
40

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

（a）bは2であり；又は

（b）bは2であり、A¹は

【化38】



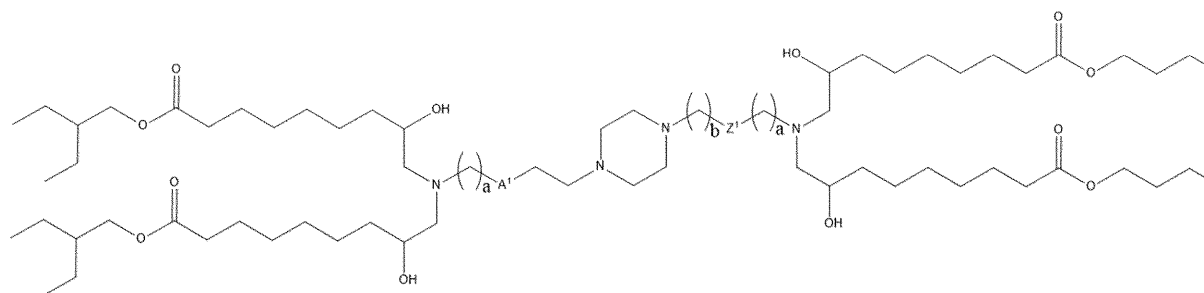
50

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0104】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(I n)：

【化39】



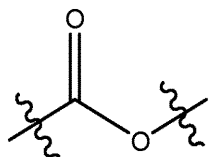
(In)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

(b) bは2であり、 A^1 は

【化40】

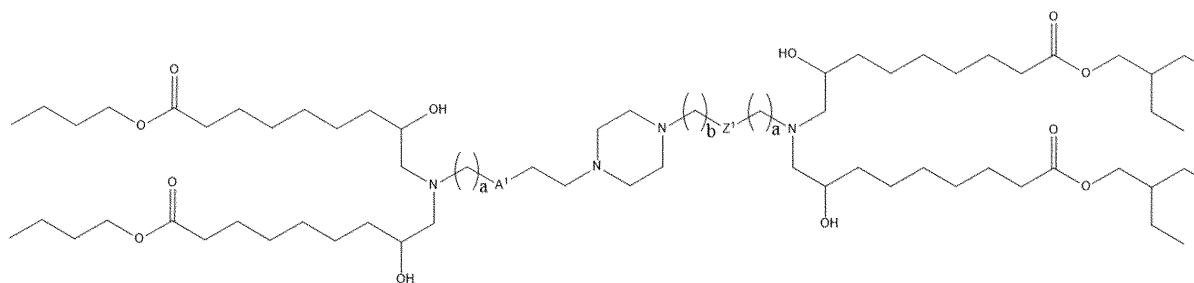


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0105】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(I o)：

【化41】



(I o)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

(b) bは2であり、 A^1 は

10

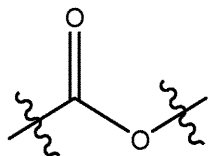
20

30

40

50

【化 4 2】



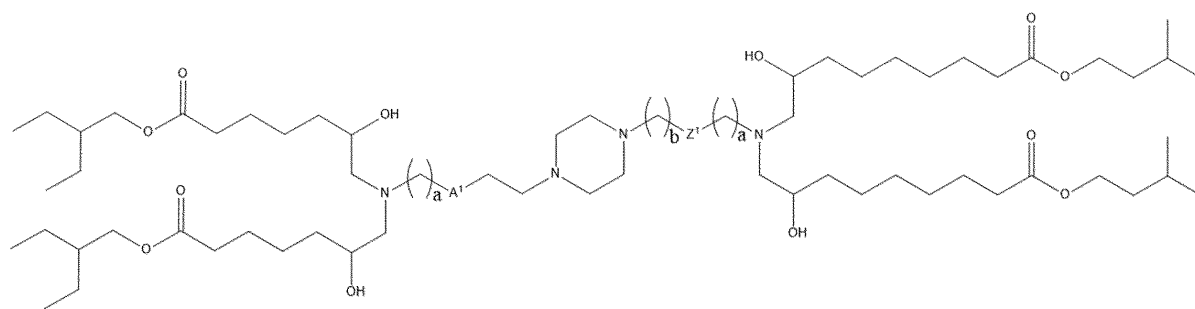
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0106】

10

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Ip)；

【化 4 3】



20

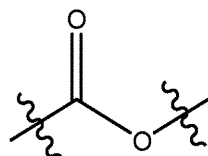
(Ip)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

(b) bは2であり、 A^1 は

【化 4 4】



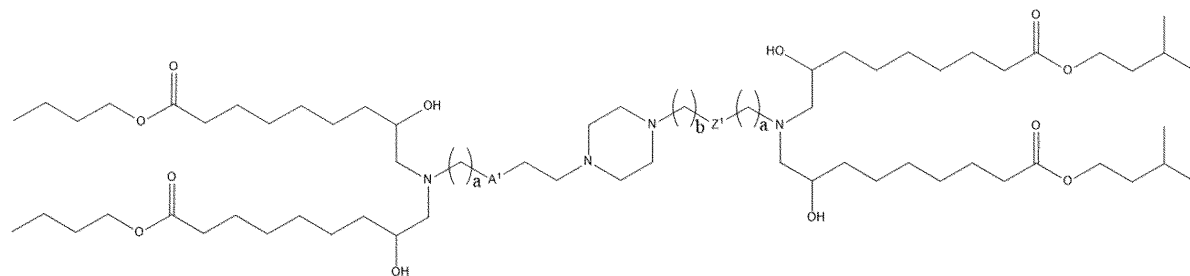
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0107】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Iq)；

【化 4 5】



40

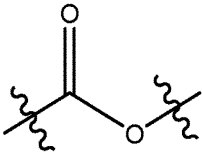
(Iq)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

50

(b) bは2であり、A¹は
【化46】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ である。

10

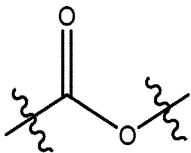
【0108】

実施形態では、A¹及びZ¹は同じである。実施形態では、A¹及びZ¹は異なる。

【0109】

実施形態では、A¹は

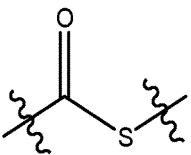
【化47】



20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される。実施形態では、A¹は

【化48】



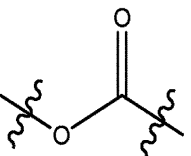
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される。実施形態では、A¹は $-S-S-$ である。

【0110】

実施形態では、Z¹は

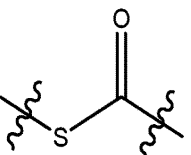
【化49】



40

であり、図示された構造の右側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される。実施形態では、Z¹は

【化50】



50

であり、図示された構造の右側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される。実施形態では、 Z^1 は、 $-S-S-$ である。

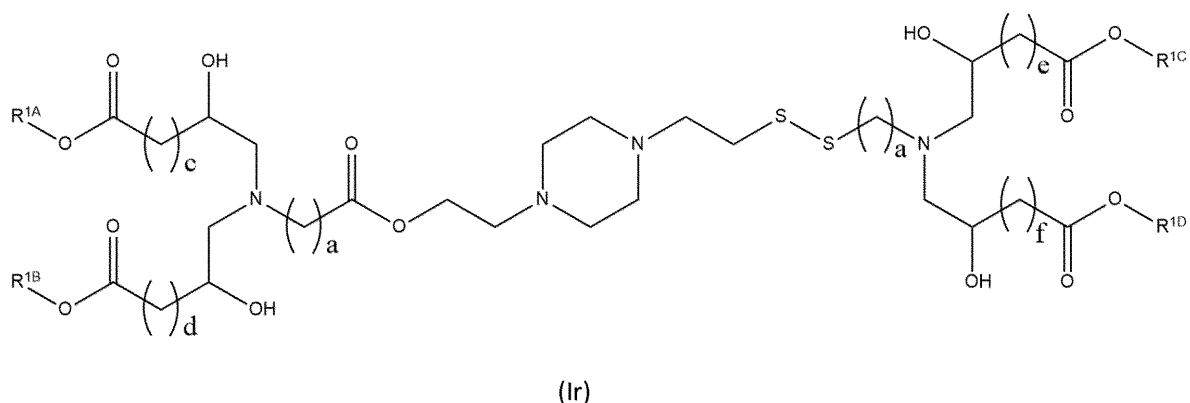
【 0 1 1 1 】

実施形態では、bは、2、3又は4である。実施形態では、bは2又は3である。実施形態では、bは1である。実施形態では、bは2である。実施形態では、bは3である。実施形態では、bは4である。実施形態では、bは5である。

【 0 1 1 2 】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I r) :

【化 5 1】



10

20

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により、各 c、d、e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される。

【 0 1 1 3 】

実施形態では、各 a は 3 である。実施形態では、各 a は 4 である。実施形態では、図示された式の左側の a の値は 3 であり、図示された式の右側の a の値は 4 である。実施形態では、図示された式の左側の a の値は 4 であり、図示された式の右側の a の値は 3 である。

【 0 1 1 4 】

実施形態では、 c は、3、4 又は 6 である。実施形態では、 c は 3 である。実施形態では、 c は 4 である。実施形態では、 c は 5 である。実施形態では、 c は 6 である。

30

【 0 1 1 5 】

実施形態では、 d は、3、4 又は 6 である。実施形態では、 d は 3 である。実施形態では、 d は 4 である。実施形態では、 d は 5 である。実施形態では、 d は 6 である。

【 0 1 1 6 】

実施形態では、 e は、3、4 又は 6 である。実施形態では、 e は 3 である。実施形態では、 e は 4 である。実施形態では、 e は 5 である。実施形態では、 e は 6 である。

【 0 1 1 7 】

実施形態では、 f は、3、4 又は 6 である。実施形態では、 f は 3 である。実施形態では、 f は 4 である。実施形態では、 f は 5 である。実施形態では、 f は 6 である。

40

【 0 1 1 8 】

実施形態では、各 c 、 d 、 e 及び f は、3、4 又は 6 から独立して選択される。

【 0 1 1 9 】

実施形態では、c、d、e及びfは同じである。実施形態では、c、d、e及びfは、3である。実施形態では、c、d、e及びfは、4である。実施形態では、c、d、e及びfは、5である。実施形態では、c、d、e及びfは、6である。

【 0 1 2 0 】

実施形態では、c 及び d は同じである。実施形態では、c 及び d は 3 である。実施形態では、c 及び d は 4 である。実施形態では、c 及び d は 5 である。実施形態では、c 及び d は 6 である。

50

【0121】

実施形態では、e 及び f は同じである。実施形態では、e 及び f は 3 である。実施形態では、e 及び f は 4 である。実施形態では、e 及び f は 5 である。実施形態では、e 及び f は 6 である。

【0122】

実施形態では、c 及び d は同じであり、e 及び f は同じであるが、c 及び d は、e 及び f と異なる。実施形態では、c 及び d は 3 であり、e 及び f は 4 である。実施形態では、c 及び d は 3 であり、e 及び f は 5 である。実施形態では、c 及び d は 3 であり、e 及び f は 6 である。実施形態では、c 及び d は 4 であり、e 及び f は 3 である。実施形態では、c 及び d は 4 であり、e 及び f は 5 である。実施形態では、c 及び d は 4 であり、e 及び f は 6 である。実施形態では、c 及び d は 5 であり、e 及び f は 3 である。実施形態では、c 及び d は 5 であり、e 及び f は 4 である。実施形態では、c 及び d は 5 であり、e 及び f は 6 である。実施形態では、c 及び d は 6 であり、e 及び f は 3 である。実施形態では、c 及び d は 6 であり、e 及び f は 4 である。実施形態では、c 及び d は 6 であり、e 及び f は 5 である。

10

【0123】

実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は、場合により置換された ($C_4 \sim C_6$) アルキルから独立して選択される。実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は、場合により置換された ($C_5 \sim C_6$) アルキルから独立して選択される。実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は、場合により置換された ($C_3 \sim C_5$) アルキルから独立して選択される。実施形態では、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は、場合により置換された ($C_3 \sim C_4$) アルキルから独立して選択される。

20

【0124】

実施形態では、 R^1A は、場合により置換された C_3 アルキルである。実施形態では、 R^1A は、場合により置換された C_4 アルキルである。実施形態では、 R^1A は、場合により置換された C_5 アルキルである。実施形態では、 R^1A は、場合により置換された C_6 アルキルである。

【0125】

実施形態では、 R^1B は、場合により置換された C_3 アルキルである。実施形態では、 R^1B は、場合により置換された C_4 アルキルである。実施形態では、 R^1B は、場合により置換された C_5 アルキルである。実施形態では、 R^1B は、場合により置換された C_6 アルキルである。

30

【0126】

実施形態では、 R^1C は、場合により置換された C_3 アルキルである。実施形態では、 R^1C は、場合により置換された C_4 アルキルである。実施形態では、 R^1C は、場合により置換された C_5 アルキルである。実施形態では、 R^1C は、場合により置換された C_6 アルキルである。

【0127】

実施形態では、 R^1D は、場合により置換された C_3 アルキルである。実施形態では、 R^1D は、場合により置換された C_4 アルキルである。実施形態では、 R^1D は、場合により置換された C_5 アルキルである。実施形態では、 R^1D は、場合により置換された C_6 アルキルである。

40

【0128】

実施形態では、 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は同じである。実施形態では、 R^1A 及び R^1B は同じである。実施形態では、 R^1C 及び R^1D は同じである。

【0129】

実施形態では、 R^1A 及び R^1B は同じであり、 R^1C 及び R^1D は同じであるが、 R^1A 及び R^1B は、 R^1C 及び R^1D とは異なる。

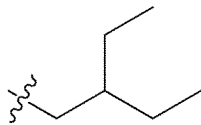
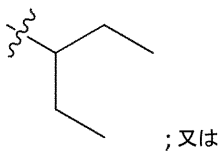
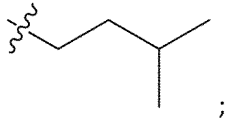
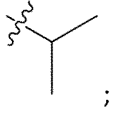
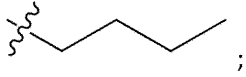
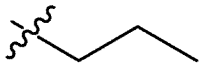
【0130】

実施形態では、存在する場合、各 R^1A 、 R^1B 、 R^1C 及び R^1D は、以下から独立し

50

て選択される。

【化 5 2】



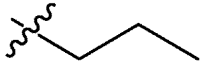
10

20

【0 1 3 1】

実施形態では、 $R^1 A$ は、

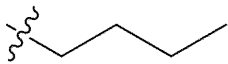
【化 5 3】



である。実施形態では、 $R^1 A$ は、

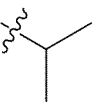
30

【化 5 4】



である。実施形態では、 $R^1 A$ は、

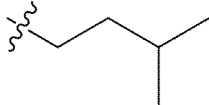
【化 5 5】



40

である。実施形態では、 $R^1 A$ は、

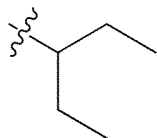
【化 5 6】



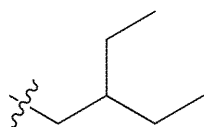
である。実施形態では、 $R^1 A$ は、

50

【化 5 7】

である。実施形態では、 $R^1 A$ は、

【化 5 8】



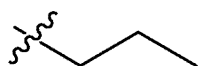
10

である。

【0 1 3 2】

実施形態では、 $R^1 B$ は、

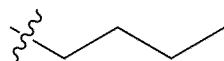
【化 5 9】



20

である。実施形態では、 $R^1 B$ は、

【化 6 0】

である。実施形態では、 $R^1 B$ は、

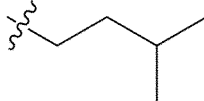
【化 6 1】



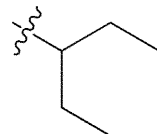
30

である。実施形態では、 $R^1 B$ は、

【化 6 2】

である。実施形態では、 $R^1 B$ は、

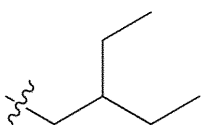
【化 6 3】



40

である。実施形態では、 $R^1 B$ は、

【化 6 4】



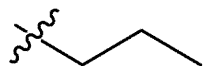
50

である。

【0133】

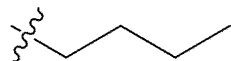
実施形態では、 R^1C は、

【化65】



である。実施形態では、 R^1C は、

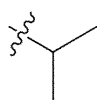
【化66】



10

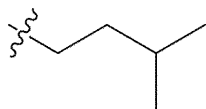
である。実施形態では、 R^1C は、

【化67】



である。実施形態では、 R^1C は、

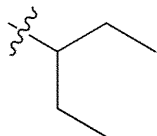
【化68】



20

である。実施形態では、 R^1C は、

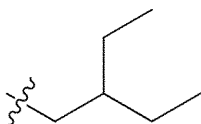
【化69】



30

である。実施形態では、 R^1C は、

【化70】

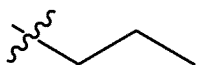


である。

【0134】

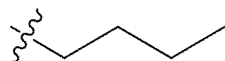
実施形態では、 R^1D は、

【化71】



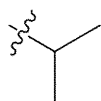
である。実施形態では、 R^1D は、

【化72】

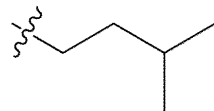


50

である。実施形態では、 R^{1D} は、
【化 7 3】

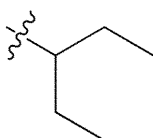


である。実施形態では、 R^{1D} は、
【化 7 4】

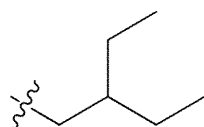


10

である。実施形態では、 R^{1D} は、
【化 7 5】



である。実施形態では、 R^{1D} は、
【化 7 6】



20

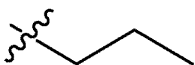
である。

【0 1 3 5】

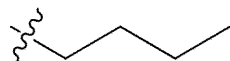
実施形態では、 c 及び d は、3 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

【化 7 7】

30

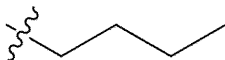


である。実施形態では、 c 及び d は、4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は
【化 7 8】



である。実施形態では、 c 及び d は、6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は
【化 7 9】

40



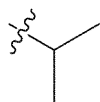
である。実施形態では、 c 及び d は、4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は
【化 8 0】



である。実施形態では、 c 及び d は、6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

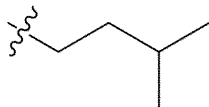
50

【化 8 1】



である。実施形態では、c 及び d は、4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

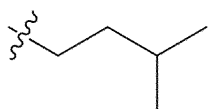
【化 8 2】



10

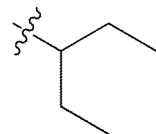
である。実施形態では、c 及び d は、6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

【化 8 3】



である。実施形態では、c 及び d は、3 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

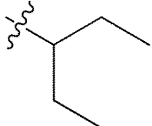
【化 8 4】



20

である。実施形態では、c 及び d は、4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

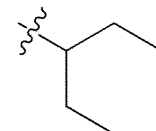
【化 8 5】



30

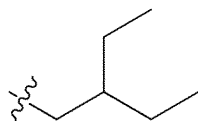
である。実施形態では、c 及び d は、6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

【化 8 6】



である。実施形態では、c 及び d は、3 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

【化 8 7】

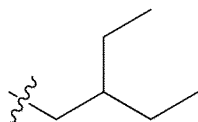


40

である。実施形態では、c 及び d は、4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

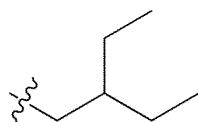
50

【化 8 8】



である。実施形態では、c 及び d は、6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は

【化 8 9】



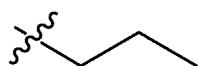
10

である。

【0 1 3 6】

実施形態では、e 及び f は、3 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

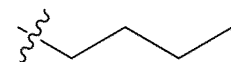
【化 9 0】



20

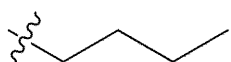
である。実施形態では、e 及び f は、4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

【化 9 1】



である。実施形態では、e 及び f は、6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

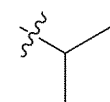
【化 9 2】



30

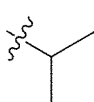
である。実施形態では、e 及び f は、4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

【化 9 3】



である。実施形態では、e 及び f は、6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

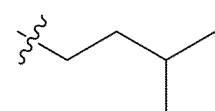
【化 9 4】



40

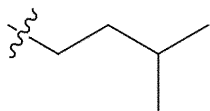
である。実施形態では、e 及び f は、4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は

【化 9 5】

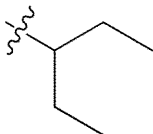


50

である。実施形態では、e 及び f は、6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 9 6】

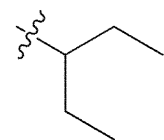


である。実施形態では、e 及び f は、3 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 9 7】



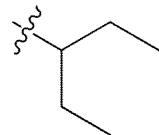
10

である。実施形態では、e 及び f は、4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 9 8】

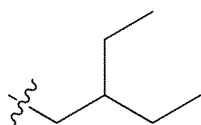


20

である。実施形態では、e 及び f は、6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 9 9】

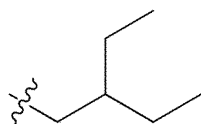


である。実施形態では、e 及び f は、3 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 1 0 0】



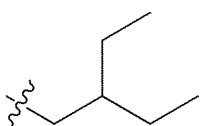
30

である。実施形態では、e 及び f は、4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 1 0 1】



40

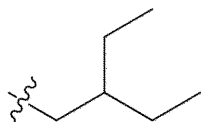
である。実施形態では、e 及び f は、6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 1 0 2】



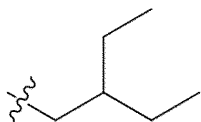
である。
【0 1 3 7】

50

実施形態では、各 a は 4 であり、c 及び d は 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は
【化 103】



であり、e 及び f は 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} は
【化 104】



10

である。

【0138】

実施形態では、置換基は、場合により置換されていない。

【0139】

実施形態では、本発明のカチオン性脂質は、表 A、表 B 及び／又は表 C の構造のいずれか 1 つ、又はその薬学的に許容される塩を有する。

20

【0140】

実施形態では、本発明のカチオン性脂質は、実施例における構造のいずれか 1 つ、又はその薬学的に許容される塩を有する。

【0141】

実施形態では、本発明のカチオン性脂質を含み、さらに以下を含む組成物が本明細書に提供される：

- (i) 1 つ以上の非カチオン性脂質（例えば、D O P E などのリン脂質）、
- (i i) 1 つ以上のコレステロールベースの脂質（例えば、コレステロール）及び
- (i i i) 1 つ以上の P E G 修飾脂質。

【0142】

実施形態では、この組成物は、脂質ナノ粒子、場合によりリポソームである。実施形態では、1 つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 30 mol % ~ 60 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 31 mol % ~ 59 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 35 mol % ~ 45 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 40 mol % を構成する。

30

【0143】

実施形態では、1 つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 10 mol % ~ 50 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 11 mol % ~ 49 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 20 mol % ~ 40 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 25 mol % ~ 35 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約 30 mol % を構成する。

40

【0144】

実施形態では、1 つ以上の P E G 修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約 1 mol % ~ 10 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の P E G 修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約 1.1 mol % ~ 9 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の P E G 修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約 1 mol % ~ 5 mol % を構成する。実施形態では、1 つ以上の P E G 修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約 1.5 mol % ~ 3 mol % を構成する。

【0145】

50

実施形態では、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約10mol%~50mol%を構成する。実施形態では、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約11mol%~49mol%を構成する。実施形態では、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約20mol%~40mol%を構成する。実施形態では、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約25mol%~35mol%を構成する。実施形態では、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約27mol%~28.5mol%を構成する。

【0146】

実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約31mol%~59mol%を構成し、1つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約11mol%~49mol%を構成し、1つ以上のPEG修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約1.1mol%~9mol%を構成し、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約11mol%~49mol%を構成する。

10

【0147】

実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約35mol%~45mol%を構成し、1つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約25mol%~35mol%を構成し、1つ以上のPEG修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約1mol%~5mol%を構成し、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約25mol%~35mol%を構成する。

【0148】

実施形態では、1つ以上のカチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約40mol%を構成し、1つ以上の非カチオン性脂質は、脂質ナノ粒子の約30mol%を構成し、1つ以上のPEG修飾脂質は、脂質ナノ粒子の約1.5mol%~3mol%を構成し、コレステロールベースの脂質は、脂質ナノ粒子の約27mol%~28.5%を構成する。

20

【0149】

実施形態では、脂質ナノ粒子は、核酸、場合によりペプチド又はタンパク質をコードするmRNAを封入する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、場合によりワクチンで使用するために、ペプチド又はタンパク質をコードするmRNAを封入する。実施形態では、ペプチドは抗原である。

【0150】

本明細書で使用される場合、「封入率」という語句は、脂質相に存在する治療剤の初期割合に対する、リボソームベースのビヒクル（例えば、脂質ナノ粒子）内に効果的に封入される治療剤（例えば、mRNA）の割合を指す。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも50%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも55%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも60%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも65%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも70%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも75%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも80%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも85%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも90%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子は、少なくとも95%のmRNAの封入率を有する。実施形態では、封入率は、0.1% Triton-X 100の存在の有無にかかわらず、Ribogreenアッセイ（Invitrogen）を実施することによって計算される。

30

40

【0151】

実施形態では、本発明の組成物は、治療における使用のためのものである。

【0152】

実施形態では、本発明の組成物は、mRNAによってコードされるペプチド又はタンパク質による治療又は予防に適した疾患を治療又は予防する方法で使用するのためのものであり、場合により、mRNAは抗原をコードし、及び／又は疾患は（a）タンパク質欠乏（

50

場合により、タンパク質欠乏は、肝臓、肺、脳又は筋肉に影響を及ぼす)、 (b) 自己免疫疾患、 (c) 感染症、若しくは (d) 癌である。

【0153】

実施形態では、疾患を治療又は予防するための方法が提供され、前記方法は、それを必要とする対象に本発明の組成物を投与することを含み、疾患は、mRNAによってコードされるペプチド又はタンパク質による治療又は予防に適しており、場合により、mRNAは抗原をコードし、及び／又は疾患は (a) タンパク質欠乏 (場合により、タンパク質欠乏は、肝臓、肺、脳又は筋肉に影響を及ぼす)、 (b) 自己免疫疾患、 (c) 感染症、若しくは (d) 癌である。

【0154】

実施形態では、組成物は、静脈内、髄腔内若しくは筋肉内、又は、場合により噴霧を介して肺送達によって投与される。実施形態では、組成物は、筋肉内投与される。実施形態では、組成物は、静脈内投与によって投与される。

【0155】

例示的な化合物

実施形態では、本発明のカチオン性脂質は、表Aに示されるものから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む。

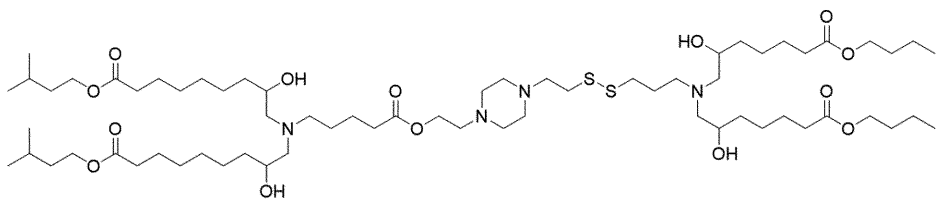
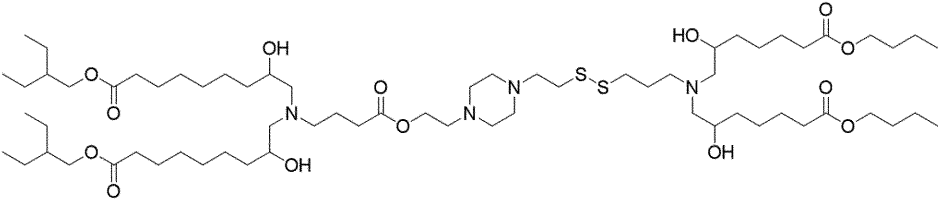
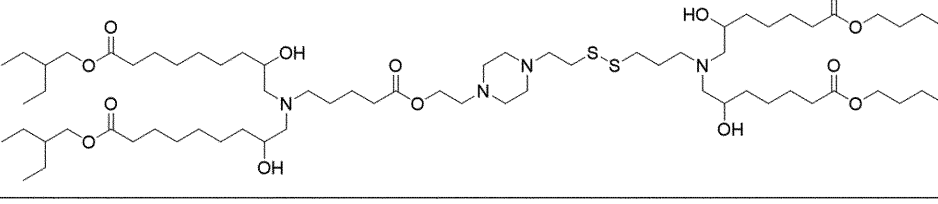
【0156】

例示的な化合物としては、表Aに記載されるもの、又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0157】

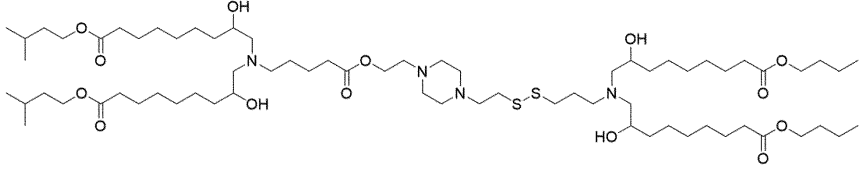
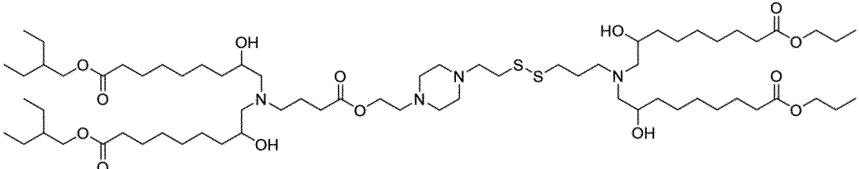
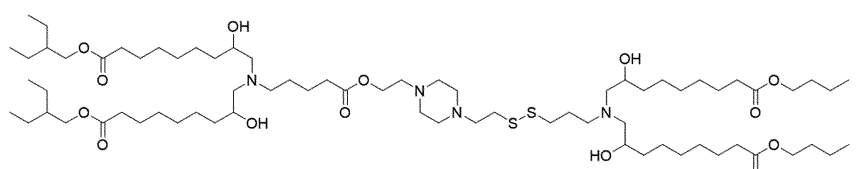
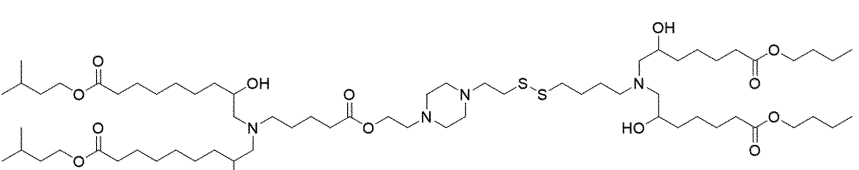
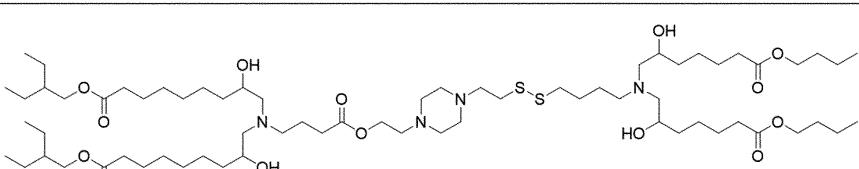
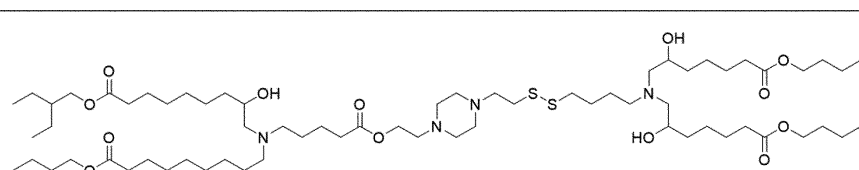
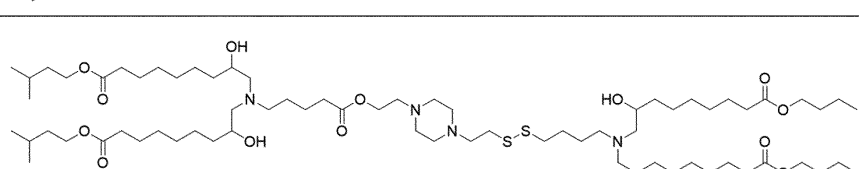
【表1】

表A

化合物番号	化合物の構造
1	
2	
3	

【0158】

【表 2】

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

【 0 1 5 9 】

10

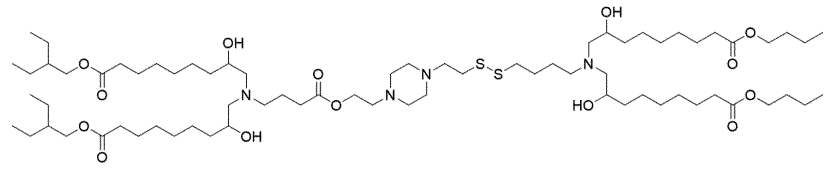
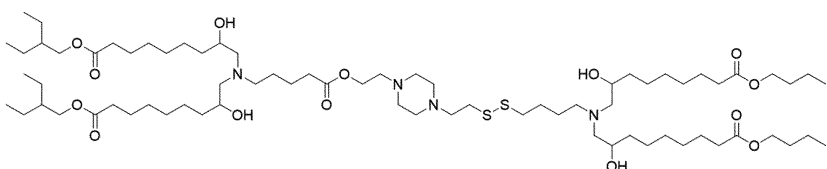
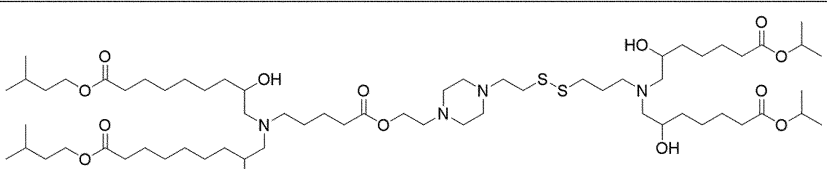
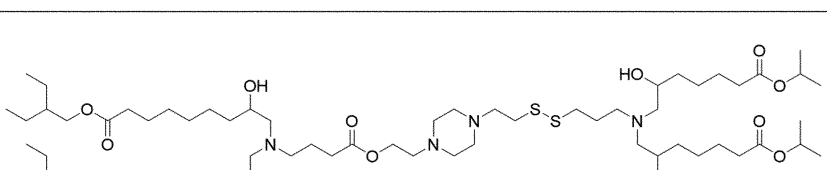
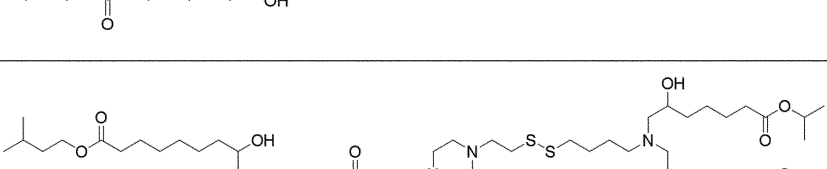
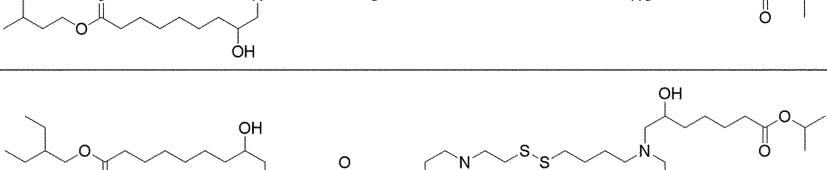
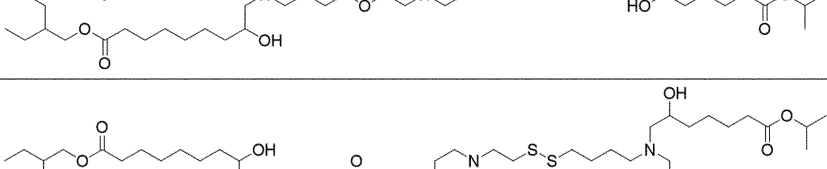
20

30

40

50

【表 3】

11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

【 0 1 6 0 】

10

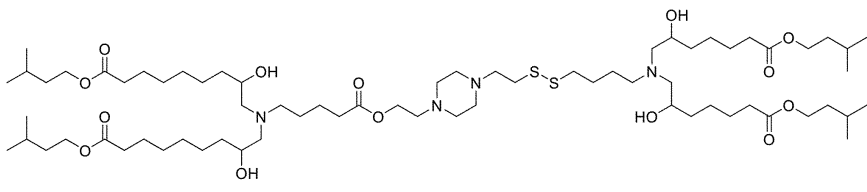
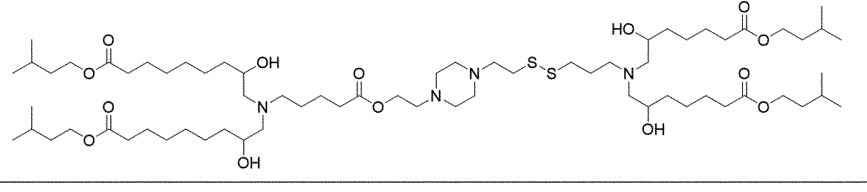
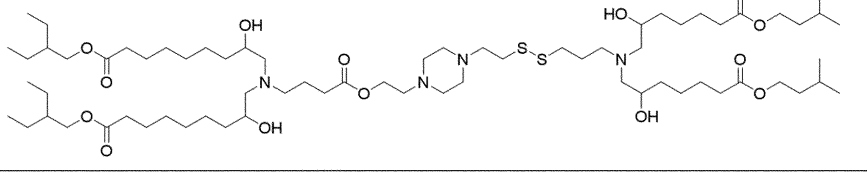
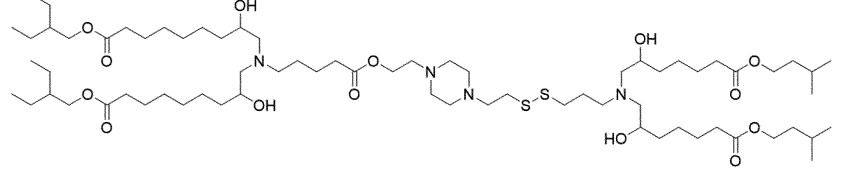
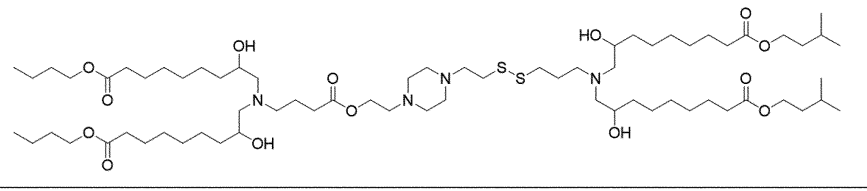
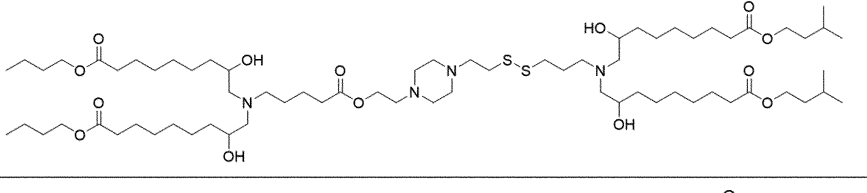
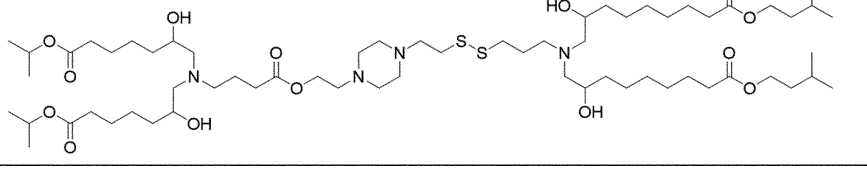
20

30

40

50

【表 4】

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

【 0 1 6 1 】

10

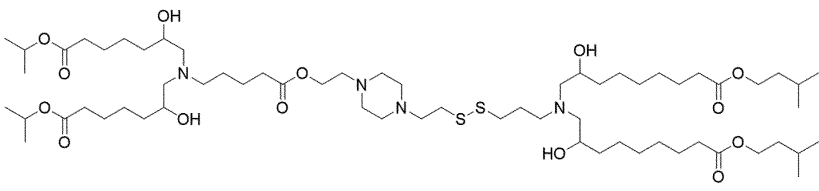
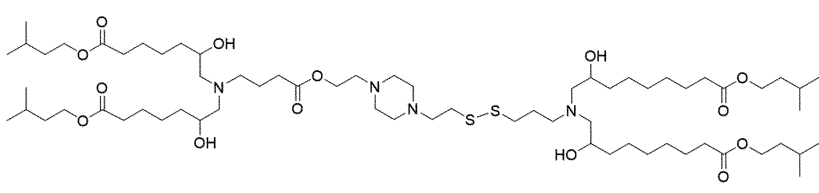
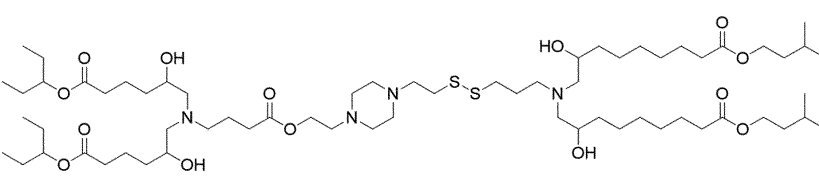
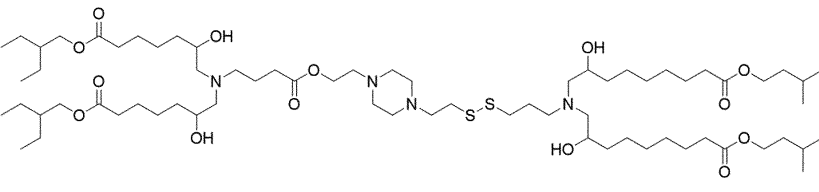
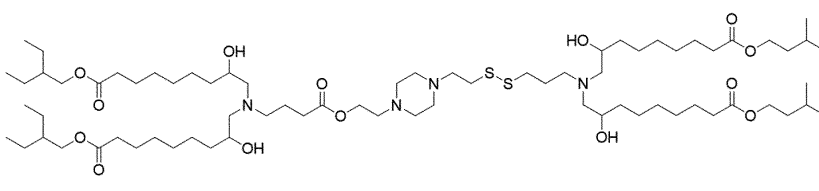
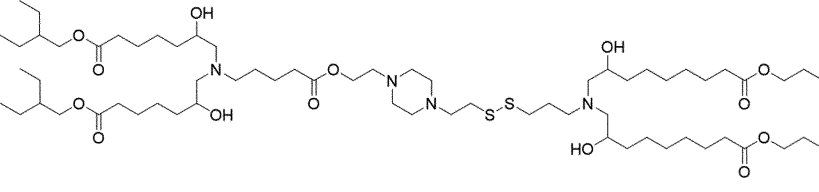
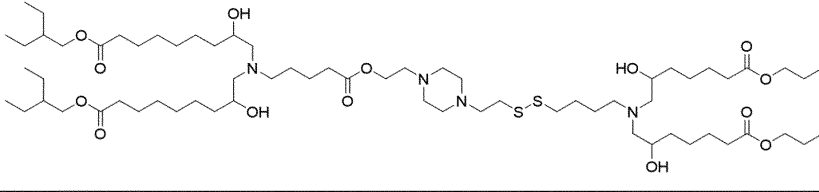
20

30

40

50

【表 5】

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

【 0 1 6 2 】

10

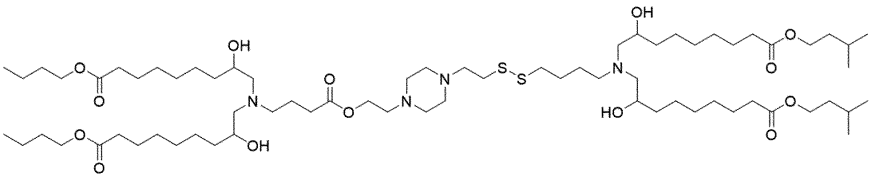
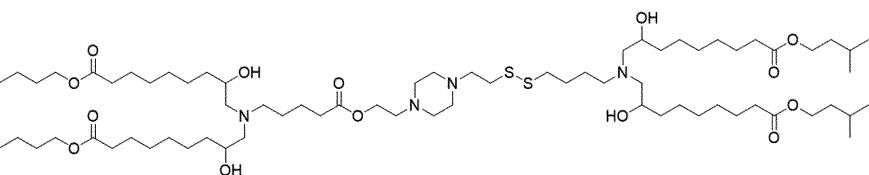
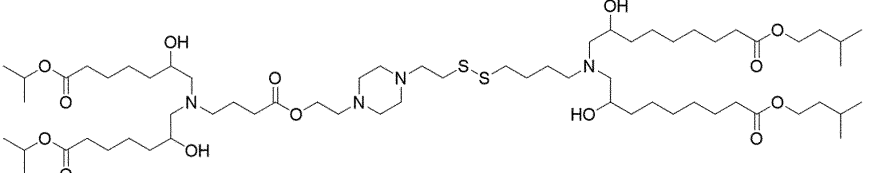
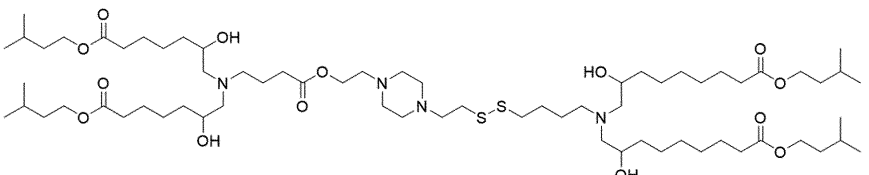
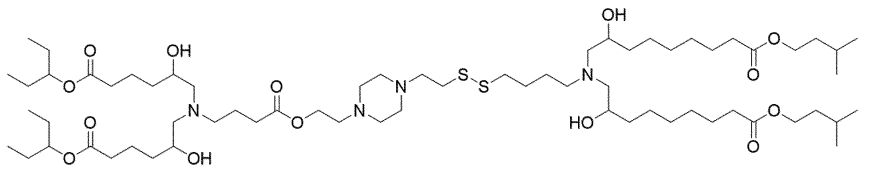
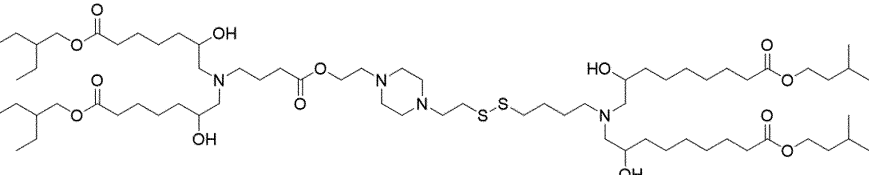
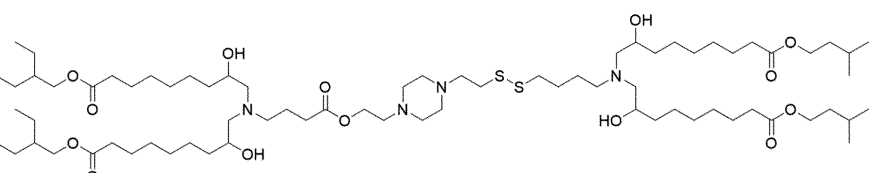
20

30

40

50

【表 6】

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

【 0 1 6 3 】

10

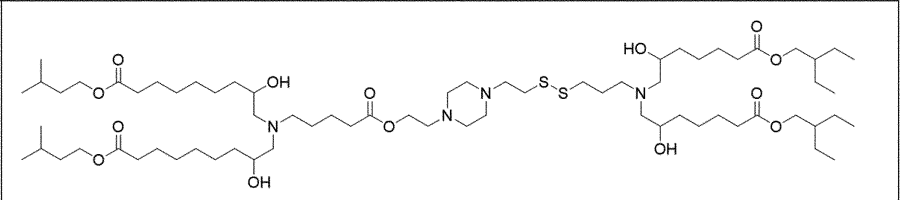
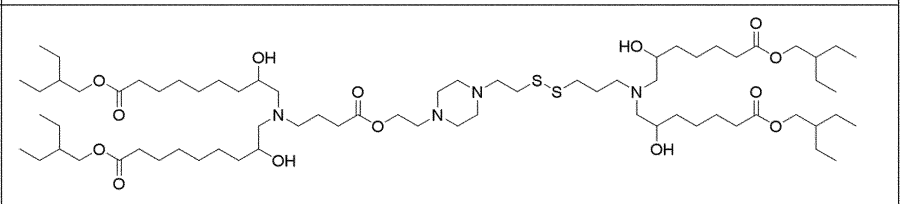
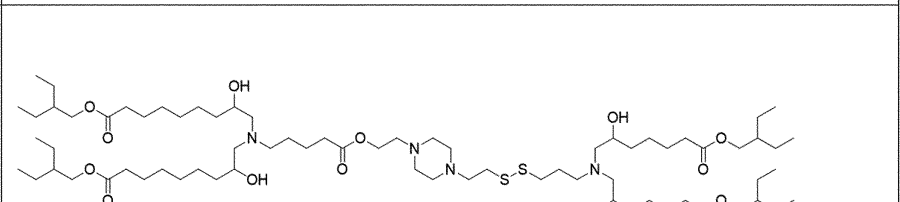
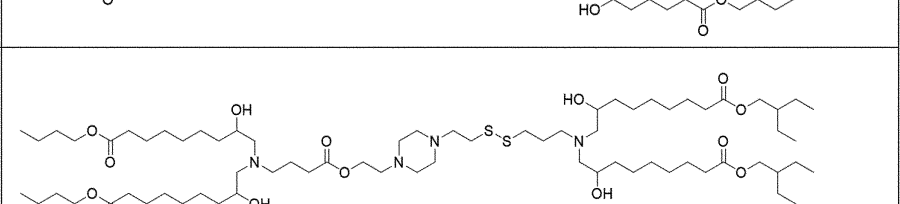
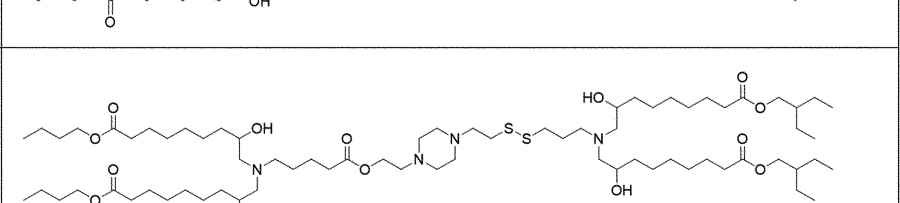
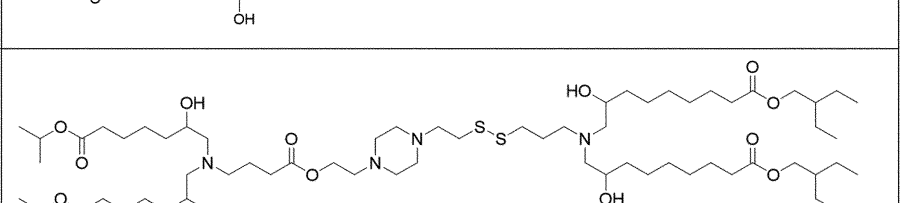
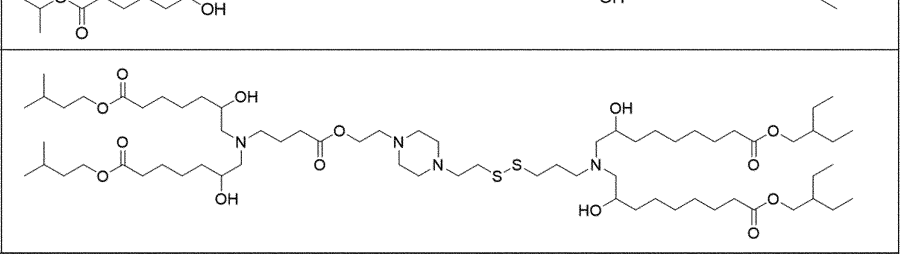
20

30

40

50

【表 7】

39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

【 0 1 6 4 】

10

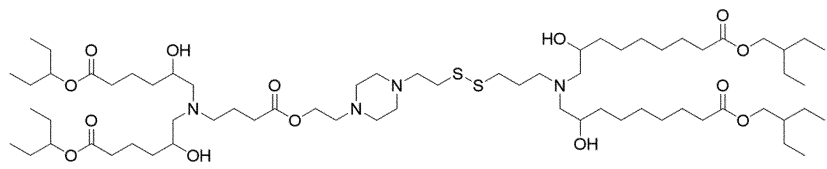
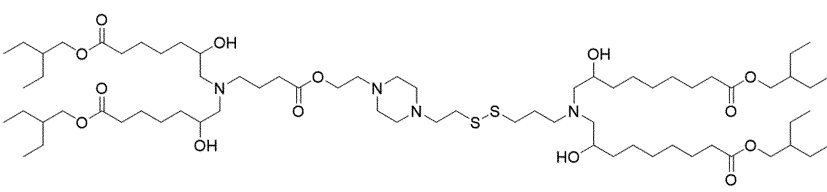
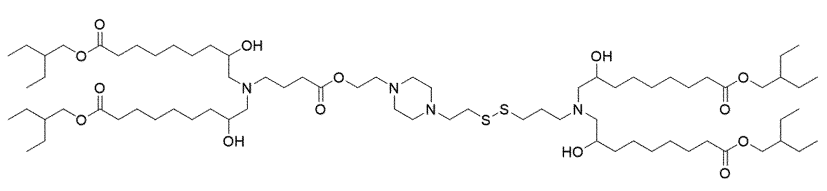
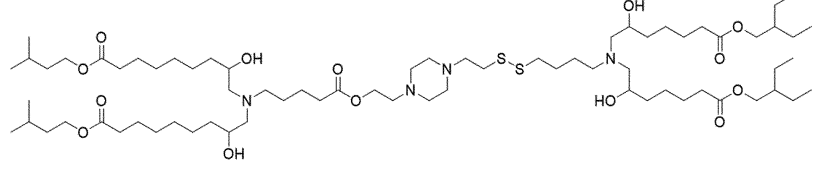
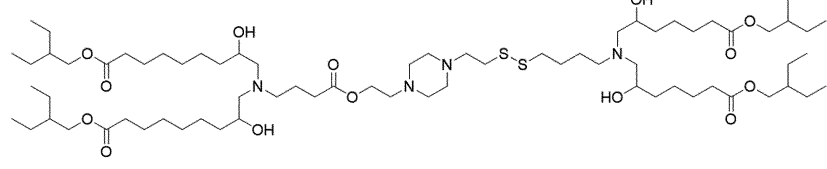
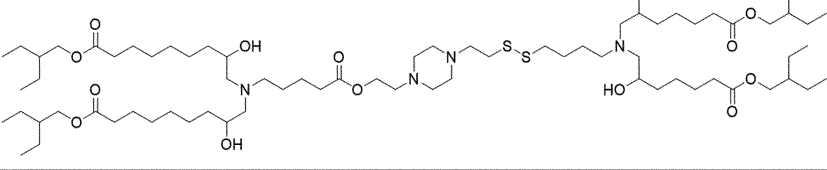
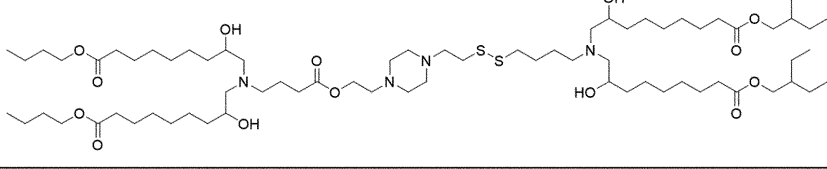
20

30

40

50

【表 8】

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

【 0 1 6 5 】

10

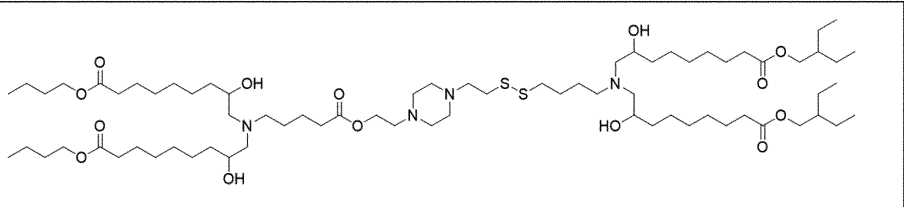
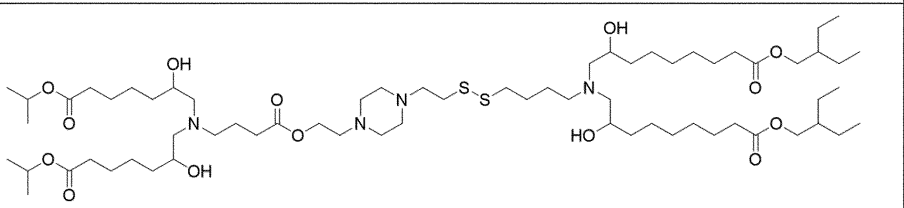
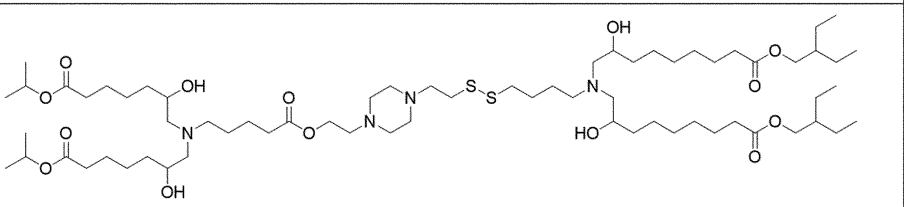
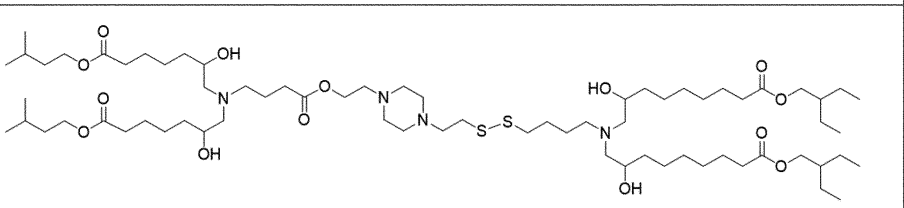
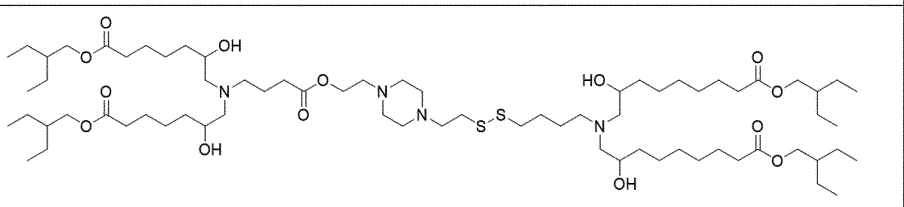
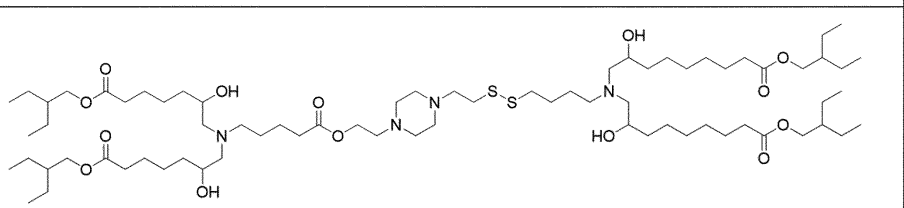
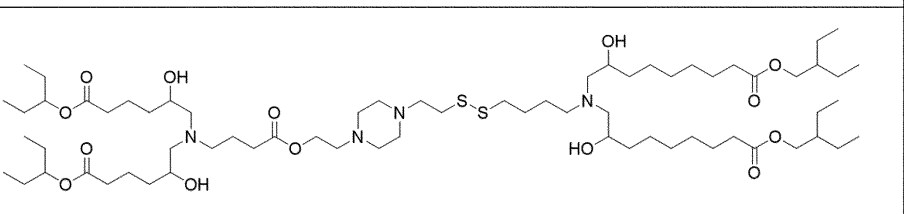
20

30

40

50

【表 9】

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

【 0 1 6 6 】

10

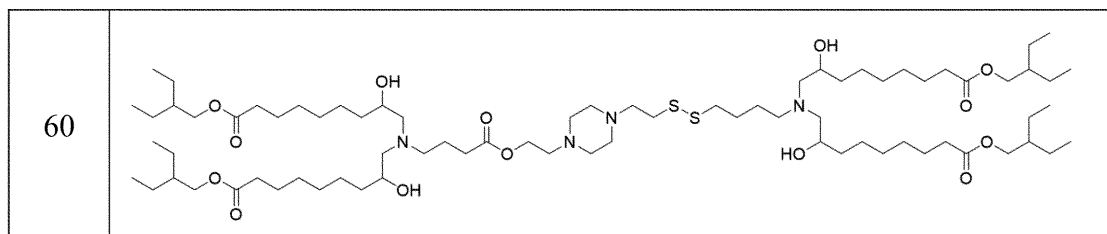
20

30

40

50

【表 10】



【0167】

10

上記の表 A に特定される化合物 1 ～ 60 のいずれも、薬学的に許容される塩の形態で提供することができ、そのような塩は、本発明によって包含されることが意図される。

【0168】

例示的な化合物としては、表 B に記載されるもの、又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0169】

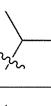
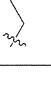
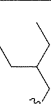
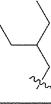
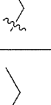
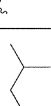
20

30

40

50

【表 1 1】

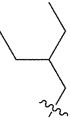
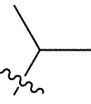
		式(Ir)の左側の a = 3										式(Ir)の左側の a = 4			
化合物番号		c & d は それぞれ 6; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 4; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 4; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 3; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 4; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 3; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 4; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 6; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 6; R ^{1A} & R ^{1B} =	c & d は それぞれ 6; R ^{1A} & R ^{1B} =				
式(Ir)の 右側の a = 3	e & fはそれぞ れ 4; R ^{1C} & R ^{1D} = 	61 	62 	63 	64 	65 	66 	67 	68 	69 	70 				
	e & fはそれぞ れ 6; 	71 	72 	73 	74 	75 	76 	77 	78 	79 	80 				

【表 1 2】

[illegible]

【 0 1 7 1 】

【表 1 3】

	e & fはそれぞれ 6; R ^{1C} & R ^{1D} = 	42	44	45	46	47	48	43	94	95
式(Ir) の 右側の a= 4	e & fはそれぞれ 4; R ^{1C} & R ^{1D} = 	96	97	98	99	100	8	101	7	9
	e & fはそれぞれ 6; R ^{1C} & R ^{1D} = 	102	103	104	105	106	11	107	10	12
	e & fはそれぞれ 4; R ^{1C} & R ^{1D} = 	108	109	110	111	112	16	113	15	17
	e & fはそれぞれ 4; R ^{1C} & R ^{1D} =	114	115	116	117	118	119	120	18	31

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

10

20

30

40

【0 1 7 3】

上記の表 B に特定される化合物 1 ～ 4、6 ～ 24、26 ～ 29、31 ～ 54、56 ～ 57、59 ～ 130 及び 155 のいずれも、薬学的に許容される塩の形態で提供することができ、そのような塩は、本発明によって包含されることが意図される。

【0 1 7 4】

例示的な化合物としては、表 C に記載されるもの、又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0 1 7 5】

50

【表 1 5】
表 C

式(Ir)						
化合物番号	式(Ir)の左側の a =	c & d はそれぞれ:	R ^{1A} & R ^{1B} =	式(Ir)の右側の a =	e & f はそれぞれ:	R ^{1C} & R ^{1D} =
131	3	3		3	4	
132	3	3		3	6	
133	3	4		3	4	
134	3	4		3	4	
135	3	3		4	4	
136	3	3		4	4	
137	3	3		4	6	
138	3	4		4	4	
139	3	4		4	4	

【 0 1 7 6 】

10

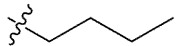
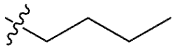
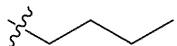
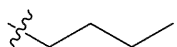
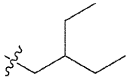
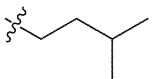
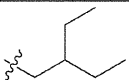
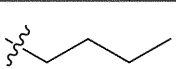
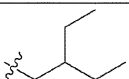
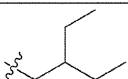
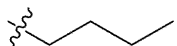
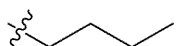
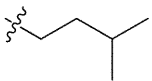
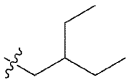
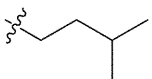
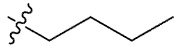
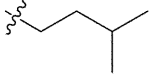
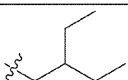
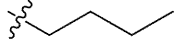
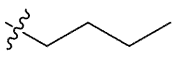
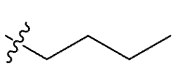
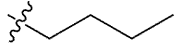
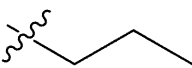
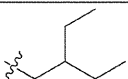
20

30

40

50

【表 16】

140	4	4		4	4	
141	4	4		4	4	
142	3	4		4	4	
143	4	4		3	4	
144	4	4		3	4	
145	4	4		3	4	
146	3	4		3	4	
147	3	4		3	4	
148	4	4		3	4	
149	3	4		4	4	
150	4	4		3	4	
151	4	4		3	4	
152	4	4		3	4	
153	4	4		3	4	
154	3	3		3	4	

10

20

30

【0177】

上記の表Cに特定される化合物131～154のいずれも、薬学的に許容される塩の形態で提供することができ、そのような塩は、本発明によって包含されることが意図される。

40

【0178】

本明細書に記載の本発明の化合物は、本明細書に提供される実施例の例示的な合成を含む、当技術分野で公知の方法に従って調製することができる。

【0179】

核酸

本明細書に記載の本発明の化合物は、核酸の送達に有用な組成物を調製するために使用することができる。

50

【0180】

核酸の合成

本発明による核酸は、任意の既知の方法に従って合成され得る。例えば、本開示による mRNA は、インビトロ転写 (IVT) を介して合成され得る。簡潔に述べると、IVT は、典型的には、プロモーターを含有する線状若しくは環状 DNA 鋳型、リボヌクレオチド三リン酸のプール、DTT 及びマグネシウムイオンを含み得る緩衝液系、並びに適切な RNA ポリメラーゼ (例えば、T3、T7、突然変異 T7 又は SP6 RNA ポリメラーゼ)、DNase I、ピロホスファターゼ、並びに／又は RNase 阻害剤を用いて実施される。正確な条件は、具体的な用途に従って変わる。

【0181】

いくつかの実施形態では、本発明による mRNA の調製のために、DNA 鋳型は、インビトロで転写される。好適な DNA 鋳型は通常、インビトロ転写のためのプロモーター、例えば、T3、T7、突然変異 T7 又は SP6 プロモーターに続いて、所望の mRNA 及び末端シグナルのための所望のヌクレオチド配列を有する。

【0182】

本発明による所望の mRNA 配列を決定し、標準的な方法を使用して DNA 鋳型に組み込むことができる。例えば、所望のアミノ酸配列 (例えば、酵素配列) から出発して、仮想逆翻訳が、縮退した遺伝子コードに基づいて実行される。次いで、最適化アルゴリズムを、好適なコドンの選択に使用し得る。典型的には、G/C 含有量は、一方では可能な限り最高の G/C 含有量を達成するように最適化し、他方ではコドンの使用に従った tRNA の頻度を可能な限り最大限に考慮に入れることができる。最適化された RNA 配列は、例えば、適切な表示デバイスを使用して確立及び表示することができ、元の (野生型) 配列と比較することができる。二次構造を分析して、安定化及び不安定化特性、又はそれぞれ RNA の領域を計算することもできる。

【0183】

修飾 mRNA

いくつかの実施形態では、本発明による mRNA は、非修飾又は修飾 mRNA として合成され得る。修飾 mRNA は、RNA 中のヌクレオチド修飾を含む。したがって、本発明による修飾 mRNA は、例えば、骨格修飾、糖修飾又は塩基修飾であるヌクレオチド修飾を含み得る。いくつかの実施形態において、mRNA は、限定されるものではないが、プリン (アデニン (A)、グアニン (G)) 又はピリミジン (チミン (T)、シトシン (C))、ウラシル (U)) を含む天然に存在するヌクレオチド及び／又はヌクレオチド類似体 (修飾ヌクレオチド) から、並びに修飾ヌクレオチド類似体又はプリン及びピリミジンの誘導体、例えば、1-メチル-アデニン、2-メチル-アデニン、2-メチルチオ-N-6-イソペンテニル-アデニン、N-6-メチル-アデニン、N-6-イソペンテニル-アデニン、2-チオ-シトシン、3-メチル-シトシン、4-アセチル-シトシン、5-メチル-シトシン、2,6-ジアミノプリン、1-メチル-グアニン、2-メチル-グアニン、2,2-ジメチル-グアニン、7-メチル-グアニン、イノシン、1-メチル-イノシン、シュードウラシル (5-ウラシル)、ジヒドロ-ウラシル、2-チオ-ウラシル、4-チオ-ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオ-ウラシル、5-(カルボキシヒドロキシメチル)-ウラシル、5-フルオロ-ウラシル、5-プロモ-ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-ウラシル、5-メチル-2-チオ-ウラシル、5-メチル-ウラシル、N-ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、5-メチルアミノメチル-ウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオ-ウラシル、5'-メトキシカルボニルメチル-ウラシル、5-メトキシ-ウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸 (v)、1-メチル-シュードウラシル、クエオシン、β-D-マンノシル-クエオシン、ワイブトキソシン (wybutoxosine)、及びホスホラミデート、ホスホロチオエート、ペプチドヌクレオチド、メチルホスホネート、7-デアザグアノシン、5-メチルシトシン、及びイノシンとして合成することができる。そのような類似体の調製は当業者に公知であり、例えば、米国特許第 4

10

20

30

40

50

、373,071号明細書、米国特許第4,401,796号明細書、米国特許第4,415,732号明細書、米国特許第4,458,066号明細書、米国特許第4,500,707号明細書、米国特許第4,668,777号明細書、米国特許第4,973,679号明細書、米国特許第5,047,524号明細書、米国特許第5,132,418号明細書、米国特許第5,153,319号明細書、米国特許第5,262,530号明細書及び同第5,700,642号明細書から当業者に知られており、これらの開示は全体として参照により組み込まれる。

【0184】

カチオン性脂質及び核酸の医薬製剤

特定の実施形態では、本明細書に記載される本発明の化合物、及びそのような脂質を含む医薬組成物及びリボソーム組成物は、封入された材料（例えば、mRNAなどの1つ以上のポリヌクレオチド）の1つ以上の標的細胞への送達、及び1つ以上の標的細胞のその後のトランスフェクションを促進するために製剤中に使用することができる。例えば、特定の実施形態では、本明細書に記載のカチオン性脂質（及びそのような脂質を含むリボソーム組成物など）は、受容体媒介エンドサイトーシス、クラスリン媒介及びカベオラ媒介エンドサイトーシス、食作用及びマクロピノサイトーシス、融合性、エンドソーム又はリソソーム破壊、及び他の同様に分類された脂質に対して、そのような化合物に利点を与える放出特性の1つ以上をもたらすことを特徴とする。

10

【0185】

本発明によれば、本明細書に記載の核酸、例えば、本明細書に記載のタンパク質（例えば、タンパク質の全長、断片又は一部）をコードするmRNAは、本明細書に記載の本発明の化合物を含む送達ビヒクルを介して送達され得る。

20

【0186】

本明細書で使用される場合、用語「送達ビヒクル」、「移送ビヒクル」、「ナノ粒子」又は文法的な同義語は、互換的に使用される。

【0187】

例えば、本発明は、本明細書に記載の化合物と1つ以上のポリヌクレオチドとを含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。組成物（例えば、医薬組成物）は、さらに以下を含むことができる

30

- (i) 1つ以上のカチオン性脂質、
- (ii) 1つ以上の非カチオン性脂質、
- (iii) 1つ以上のコレステロールベースの脂質及び／又は
- (iv) 1つ以上のPEG修飾脂質。

【0188】

特定の実施形態では、組成物は、1つ以上の標的細胞をトランスフェクトする能力の増強（例えば、増加）を示す。したがって、1つ以上の標的細胞をトランスフェクトする方法も本明細書で提供される。そのような方法は、一般に、1つ以上の標的細胞を、本明細書に開示されるカチオン性脂質及び／又は医薬組成物（例えば、1つ以上のポリヌクレオチドを封入する本明細書に記載の化合物を含むリボソーム製剤）と接触させ、それにより1つ以上の標的細胞を、その中に封入された材料（例えば、1つ以上のポリヌクレオチド）でトランスフェクトする工程を含む。本明細書で使用される場合、「トランスフェクト」又は「トランスフェクション」という用語は、細胞（例えば、標的細胞）への1つ以上の封入材料（例えば、核酸及び／又はポリヌクレオチド）の細胞内導入を指す。導入されたポリヌクレオチドは、標的細胞中で安定して又は一時的に維持され得る。「トランスフェクション効率」という用語は、トランスフェクションの対象となる標的細胞によって取り込まれ、該細胞中に導入され、及び／又は該細胞によって発現される、そのような封入材料（例えば、ポリヌクレオチド）の相対量を指す。実際には、トランスフェクション効率は、トランスフェクション後に標的細胞によって産生されるレポーターポリヌクレオチド生成物の量によって推定され得る。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物及び医薬組成物は、高いトランスフェクション効率を示し、それにより、封入された材料（例

40

50

例えば、1つ以上のポリヌクレオチド)の適切な投与量が病理部位に送達され、その後発現される可能性を改善すると同時に、化合物又はその封入された内容物に関連する潜在的な全身性有害作用又は毒性を最小限に抑える。

【0189】

例えば、本明細書に開示される医薬又はリポソーム組成物を含む1つ以上の脂質ナノ粒子に封入されたポリヌクレオチドによる1つ以上の標的細胞のトランスフェクション後、そのようなポリヌクレオチドによってコードされる生成物(例えば、ポリペプチド又はタンパク質)の産生が刺激され得、そのような標的細胞がポリヌクレオチドを発現し、例えば目的のポリペプチド又はタンパク質を産生する能力が増強される。例えば、mRNAを封入する1つ以上の化合物又は医薬組成物による標的細胞のトランスフェクションは、そのようなmRNAによってコードされるタンパク質又は酵素の産生を増強する(すなわち、増加させる)であろう。

10

【0190】

さらに、本明細書に記載の送達ビヒクル(例えば、リポソーム送達ビヒクル)は、心臓、肺、腎臓、脾臓又は筋肉などの他の標的組織、細胞又は器官に優先的に分布するように調製され得る。実施形態では、本明細書に記載の送達ビヒクル(例えば、リポソーム送達ビヒクル)は、肺に優先的に分布するように調製され得る。実施形態では、本明細書に記載の送達ビヒクル(例えば、リポソーム送達ビヒクル)は、筋肉組織に優先的に分布するように調製され得る。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、標的細胞及び組織への送達の増強を達成するために調製され得る。例えば、本明細書に記載の化合物又は医薬組成物及びリポソーム組成物の1つ以上に封入されたポリヌクレオチド(例えば、mRNA)は、標的となる細胞又は組織に送達及び／又はトランスフェクトすることができる。いくつかの実施形態では、封入されたポリヌクレオチド(例えば、mRNA)は、標的細胞によって発現され、且つ機能的なポリペプチド生成物が産生される(場合によっては排泄される)ことができ、それにより、例えば標的細胞又は組織に有益な特性を付与する。そのような封入ポリヌクレオチド(例えば、mRNA)は、例えば、ホルモン、酵素、受容体、ポリペプチド、ペプチド、又は他の目的のタンパク質をコードし得る。

20

【0191】

リポソーム送達ビヒクル

いくつかの実施形態では、組成物は、好適な送達ビヒクルである。いくつかの実施形態では、好適な送達ビヒクルは、リポソーム送達ビヒクル、例えば、脂質ナノ粒子である。

30

【0192】

「リポソーム送達ビヒクル」及び「リポソーム組成物」という用語は、互換的に使用される。

【0193】

本明細書に開示されるカチオン性脂質の1つ以上でリポソーム組成物を濃縮することは、安全性プロファイルを改善する手段として、又はそのような濃縮リポソーム組成物に1つ以上の所望の特性を付与する手段として使用され得る(例えば、1つ以上の標的細胞への封入ポリヌクレオチドの送達の改善及び／又はリポソーム組成物のインビボ毒性の低減)。したがって、本明細書に開示されるカチオン性脂質の1つ以上を含む医薬組成物、特にリポソーム組成物も企図される。

40

【0194】

したがって、特定の実施形態では、本明細書に記載される本発明の化合物は、1つ以上の標的細胞への封入材料(例えば、1つ以上の治療剤)の送達及び放出を促進又は増強する(例えば、そのような標的細胞の脂質膜を透過又は融合することによって)ために、リポソーム組成物の成分として使用され得る。

【0195】

本明細書で使用される場合、リポソーム送達媒体、例えば、脂質ナノ粒子は通常、1つ以上の二層の膜によって外部の媒材から隔離された内部の水性空間を有する微視的な小胞として特徴付けられる。リポソームの二重膜は通常、空間的に隔てられた親水性ドメイン

50

及び疎水性ドメインを含む合成又は天然起源の脂質などの両親媒性分子によって形成される (Lasica, Trends Biotechnol., 16:307-321, 1998)。リポソームの二重膜はまた、両親媒性ポリマー及び界面活性剤 (例えば、ポリメロソーム、ニオソームなど) によって形成され得る。本発明の文脈において、リポソーム送達ビヒクルは通常、標的細胞又は組織に所望の mRNA を移送するのに役立つ。

【0196】

特定の実施形態では、そのような組成物 (例えば、リポソーム組成物) には、例えば、1つ以上の生物学的に活性なポリヌクレオチド (例えば、mRNA) などの材料が負荷されるか、又は封入される。

【0197】

実施形態では、組成物 (例えば、医薬組成物) は、リポソーム内に封入されたペプチド又はタンパク質をコードする mRNA を含む。実施形態では、リポソームは以下を含む：

- (i) 1つ以上のカチオン性脂質、
- (ii) 1つ以上の非カチオン性脂質、
- (iii) 1つ以上のコレステロールベースの脂質及び
- (iv) 1つ以上の PEG 修飾脂質、

ここで1つ以上のカチオン性脂質は、本明細書に記載の本発明の化合物である。

【0198】

実施形態では、組成物は、ペプチド又はタンパク質 (例えば、本明細書に記載の任意のペプチド又はタンパク質) をコードする mRNA を含む。実施形態では、組成物は、ペプチド (例えば、本明細書に記載の任意のペプチド) をコードする mRNA を含む。実施形態では、組成物は、タンパク質 (例えば、本明細書に記載の任意のタンパク質) をコードする mRNA を含む。

【0199】

実施形態では、組成物 (例えば、医薬組成物) は、リポソーム内に封入された核酸を含み、リポソームは、本明細書に記載の化合物を含む。

【0200】

実施形態では、核酸は、ペプチド又はタンパク質をコードする mRNA である。実施形態では、mRNA は、対象の肺又は肺細胞への送達又は治療に使用するためのペプチド又はタンパク質をコードする。実施形態では、mRNA は、対象の肝臓又は肝臓細胞への送達又は治療に使用するためのペプチド又はタンパク質をコードする。実施形態では、mRNA は、筋肉細胞への送達又は治療に使用するためのペプチド又はタンパク質をコードする。実施形態では、mRNA は、免疫細胞への送達又は治療に使用するためのペプチド又はタンパク質をコードする。さらに他の例示的な mRNA が本明細書に記載される。

【0201】

実施形態では、リポソーム送達ビヒクル (例えば、脂質ナノ粒子) は、正味の正電荷を有し得る。

【0202】

実施形態では、リポソーム送達ビヒクル (例えば、脂質ナノ粒子) は、正味の負電荷を有し得る。

【0203】

実施形態では、リポソーム送達ビヒクル (例えば、脂質ナノ粒子) は、正味中性電荷を有し得る。

【0204】

実施形態では、核酸 (例えば、ペプチド又はタンパク質をコードする mRNA) を封入する脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の本発明の1つ以上の化合物を含む。

【0205】

例えば、組成物中の本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物の全ての脂質の総乾燥重量 (例えば、リポソーム組成物中に存在する全ての脂質の総乾燥重量) のパーセンテージ (「重量%」) として記載することができる。

10

20

30

40

50

【0206】

本明細書に記載の医薬組成物の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中に存在する全ての脂質の総乾燥重量の約0.5重量%～約30重量%（例えば、約0.5重量%～約20重量%）である量で存在する。

【0207】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中に存在する全ての脂質の総乾燥重量の約1重量%～約30重量%、約1重量%～約20重量%、約1重量%～約15重量%、約1重量%～約10重量%、又は約5重量%～約25重量%である量で存在する。実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、リポソーム送達ビヒクルなどの組成物中に存在する全ての脂質の総乾燥重量の約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約10重量%、約5重量%～約20重量%、又は約10重量%～約20重量%である量で存在する。

10

【0208】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中の総脂質の総乾燥重量の少なくとも約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%、約90重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%、又は約99重量%である量で存在する。

20

【0209】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中の総脂質の総乾燥重量の約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%以下の量で存在し、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%、約90重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%、又は約99重量%以下である量で存在する。

30

【0210】

実施形態では、組成物（例えば、脂質ナノ粒子などのリポソーム送達ビヒクル）は、約0.1重量%～約20重量%（例えば、約0.1重量%～約15重量%）の本明細書に記載の化合物を含む。実施形態では、送達ビヒクル（例えば、脂質ナノ粒子などのリポソーム送達ビヒクル）は、約0.5重量%、約1重量%、約3重量%、約5重量%、又は約10重量%の本明細書に記載の化合物を含む。実施形態では、送達ビヒクル（例えば、脂質ナノ粒子などのリポソーム送達ビヒクル）は、約0.5重量%、約1重量%、約3重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、又は約20重量%までの本明細書に記載の化合物を含む。実施形態では、パーセンテージは、改善された有益な効果（例えば、改善された肝臓、肺又は筋肉などの標的組織への送達）をもたらす。

【0211】

組成物中の本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物の総脂質の総モル量（例えば、リポソーム送達ビヒクル中に存在する全ての脂質の総モル量）のパーセンテージ（「mol%」）としても記載することができる。

40

【0212】

本明細書に記載の医薬組成物の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、リポソーム送達ビヒクルなどの組成物中に存在する全ての脂質の総モル量の約0.5mol%～約50mol%（例えば、約0.5mol%～約20mol%）である量で存在する。

【0213】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、リポソーム送達ビヒクルなどの組成物中に存在する全ての脂質の総モル量の約0.5mol%～約5mol%、約1mol%～約10mol%、約5mol%～約20mol%、約10mol%～約20mol%、約15mol%～約30mol%、約20mol%～約35mol%、約25mol%

50

～約40mol%、約30mol%～約45mol%、約35mol%～約50mol%、約40mol%～約55mol%、又は約45mol%～約60mol%である量で存在する。実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、リポソーム送達ビヒクルなどの組成物中に存在する全ての脂質の総モル量の約1mol%～約60mol%、1mol%～約50mol%、1mol%～約40mol%、1mol%～約30mol%、約1mol%～約20mol%、約1mol%～約15mol%、約1mol%～約10mol%、約5mol%～約55mol%、約5mol%～約45mol%、約5mol%～約35mol%又は約5mol%～約25mol%である量で存在する。

【0214】

特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、組成物（例えば、リポソーム送達ビヒクル）中の脂質の総量の約0.1mol%～約50mol%、又は0.5mol%～約50mol%、又は約1mol%～約50mol%、又は約5mol%～約50mol%、又は約10mol%～約50mol%、又は約15mol%～約50mol%、又は約20mol%～約50mol%、又は約25mol%～約50mol%、又は約30mol%～約50mol%を構成することができる。

10

【0215】

特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、脂質ナノ粒子中の脂質の総量の0.1mol%超、又は約0.5mol%超、又は約1mol%超、約5mol%超、約10mol%超、約20mol%超、約30mol%超、又は約40mol%超を構成することができる。

20

【0216】

特定の実施形態では、記載される化合物は、組成物（例えば、リポソーム送達ビヒクル）中の脂質の総量の約60mol%未満、又は約55mol%未満、又は約50mol%未満、又は約45mol%未満、又は約40mol%未満、又は約35mol%未満、約30mol%未満、又は約25mol%未満、又は約10mol%未満、又は約5mol%未満、又は約1mol%未満を構成することができる。

【0217】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中の総脂質の総モル量の少なくとも約5mol%、約10mol%、約15mol%、約20mol%、約25mol%、約30mol%、約35mol%、約40mol%、約45mol%、約50mol%、約55mol%、約60mol%、約65mol%、約70mol%、約75mol%、約80mol%、約85mol%、約90mol%、約95mol%、約96mol%、約97mol%、約98mol%、又は約99mol%である量で存在する。

30

【0218】

実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物の量は、組成物（例えば、リポソーム組成物）中の総脂質の総モル量の約5mol%、約10mol%、約15mol%、約20mol%、約25mol%、約30mol%、約35mol%、約40mol%、約45mol%、約50mol%、約55mol%、約60mol%、約65mol%、約70mol%、約75mol%、約80mol%、約85mol%、約90mol%、約95mol%、約96mol%、約97mol%、約98mol%、又は約99mol%以下である量で存在する。

40

【0219】

実施形態では、パーセンテージは、改善された有益な効果（例えば、改善された肝臓、肺又は筋肉、場合により筋肉などの標的組織への改善）をもたらす。

【0220】

典型的な実施形態では、本発明の組成物（例えば、リポソーム組成物）は、以下を含む：

(i) 1つ以上のカチオン性脂質、

(ii) 1つ以上の非カチオン性脂質、

50

(i i i) 1つ以上のコレステロールベースの脂質、及び

(i v) 1つ以上の P E G 修飾脂質、

ここで1つ以上のカチオン性脂質は、本明細書に記載の本発明の化合物である。

【 0 2 2 1 】

例えば、本発明を実施するのに好適な組成物は、カチオン性脂質成分として本明細書に記載される本発明の化合物を含む4種の脂質成分を有し、さらに以下を含む：

(i) 非カチオン性脂質、

(i i) コレステロールベースの脂質及び

(i i i) P E G 修飾脂質。

【 0 2 2 2 】

非カチオン性脂質は、D O P E 又は D E P E であり得る。コレステロールベースの脂質は、コレステロールであり得る。P E G 修飾脂質は、D M G - P E G 2 K であり得る。

【 0 2 2 3 】

さらなる実施形態では、医薬（例えば、リポソーム）組成物は、P E G 修飾脂質、非カチオン性脂質及びコレステロール脂質のうちの1つ以上を含む。他の実施形態では、そのような医薬（例えば、リポソーム）組成物は、以下を含む：1つ以上のP E G 修飾脂質；1つ以上の非カチオン性脂質；及び1つ以上のコレステロール脂質。さらなる実施形態では、そのような医薬（例えば、リポソーム）組成物は、以下を含む：1つ以上のP E G 修飾脂質及び1つ以上のコレステロール脂質。

【 0 2 2 4 】

実施形態では、核酸（例えば、ペプチド又はタンパク質をコードするm R N A）を封入する組成物（例えば、脂質ナノ粒子）は、本明細書に記載の本発明の1つ以上の化合物と、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、及びP E G 化脂質からなる群から選択される1つ以上の脂質とを含む。

【 0 2 2 5 】

実施形態では、核酸（例えば、ペプチド又はタンパク質をコードするm R N A）を封入する組成物（例えば、脂質ナノ粒子）は、本明細書に記載の本発明の1つ以上の化合物；カチオン性脂質、非カチオン性脂質、及びP E G 化脂質からなる群から選択される1つ以上の脂質を含み、さらにコレステロールベースの脂質を含む。典型的には、そのような組成物は、カチオン性脂質成分として本明細書に記載される本発明の化合物を含む4種の脂質成分を有し、さらに以下を含む：

(i) 非カチオン性脂質（例えば、D O P E）、

(i i) コレステロールベースの脂質（例えば、コレステロール）及び

(i i i) P E G 修飾脂質（例えば、D M G - P E G 2 K）。

【 0 2 2 6 】

実施形態では、核酸（例えば、ペプチド又はタンパク質をコードするm R N A）を封入する脂質ナノ粒子は、本明細書に記載の本発明の1つ以上の化合物と、以下からなる群から選択される1つ以上の脂質とを含む：

(i) カチオン性脂質、

(i i) 非カチオン性脂質、

(i i i) P E G 化脂質、及び

(i v) コレステロールベースの脂質。

【 0 2 2 7 】

様々な実施形態によれば、脂質ナノ粒子を構成するカチオン性脂質、非カチオン性脂質及び／又はP E G 修飾脂質と、それらの脂質の互いの相対的なモル比は、選択された脂質の特徴、目的の標的細胞の性質、送達されることになる核酸の特徴に基づく。追加の考慮事項は、例えば、アルキル鎖の飽和、並びに選択された脂質のサイズ、電荷、p H、p K a、膜融合性及び毒性を含む。したがって、モル比は、適宜調整され得る。

【 0 2 2 8 】

実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約120nmの直径を有する。実施形態では

10

20

30

40

50

、本発明の脂質ナノ粒子は、約60～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約70～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約80～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約90～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約100～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約110～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約115～125nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約60～130nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約70～130nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約80～130nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約90～130nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約100～130nmの直径を有する。実施形態では、本発明の脂質ナノ粒子は、約110～130nmの直径を有する。実施形態では、脂質ナノ粒子の直径は、動的光散乱(DLS)を使用して決定される。動的光散乱(DLS)測定は、後方散乱検出器角度173°及び4mW、633nmHe-Neレーザーを有するMalvern Instruments Zetasizer (Worcestershire, UK)を使用して実施することができる。サンプルは、10%トレハロースで希釈し、光学グレードのポリスチレンキュベット内で直径を測定することによって分析することができる。

10

【0229】

カチオン性脂質

20

本明細書に記載の本発明の化合物のいずれかに加えて、組成物は、1つ以上の追加のカチオン性脂質を含み得る。

【0230】

いくつかの実施形態では、リポソームは、1つ以上の追加のカチオン性脂質を含み得る。本明細書で使用される場合、語句「カチオン性脂質」は、生理学的pHなどの選択されたpHで正味の正電荷を有するいくつかの脂質種のいずれかを指す。いくつかのカチオン性脂質が文献に記載されており、その多くは市販されている。

【0231】

組成物での使用に好適な追加のカチオン性脂質としては、文献に記載されているカチオン性脂質が挙げられる。

30

【0232】

ヘルパー脂質

組成物(例えば、リポソーム組成物)はまた、1つ以上のヘルパー脂質を含み得る。そのようなヘルパー脂質は、非カチオン性脂質を含む。本明細書で使用される場合、語句「非カチオン性脂質」は、任意の中性、双性イオン又はアニオン性脂質を指す。本明細書で使用される場合、語句「アニオン性脂質」は、生理学的pHなどの選択されたpHで正味の負電荷を有するいくつかの脂質種のいずれかを指す。非カチオン性脂質としては、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、ジオレオイルホスファチジルコリン(DOPC)、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレオイルホスファチジルグリセロール(DOPG)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール(DPPG)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)、1,2-ジエルコイル-s n-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DEPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン(POPC)、パルミトイルオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン(POPE)、ジオレオイル-ホスファチジルエタノールアミン4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(DOPE-mal)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジミリストイルホスホエタノールアミン(DMPE)、ジステアロイル-ホスファチジル-エタノールアミン(DSPE)、16-O-モノメチルPE、16-O-ジメチルPE、18-1-トランスPE、1-ステアロイル-2-オレオイル-ホスファチジエタノールアミン(phosphatidylethanolamine)(SOPE)、又はこれらの混合物が挙げられるが、こ

40

50

れらに限定されない。本発明の実施に好適な非カチオン性又はヘルパー脂質は、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（D O P E）である。或いは、1，2－ジエルコイル－s n－グリセロ－3－ホスホエタノールアミン（D E P E）を、非カチオン性又はヘルパー脂質として使用することができる。

【0233】

いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質は、中性脂質、すなわち、組成物が製剤化され且つ／又は投与される条件において正味の電荷を有しない脂質である。

【0234】

いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質は、組成物中に存在する総脂質の約5％～約90％、約5％～約70％、約5％～約50％、約5％～約40％、約5％～約30％、約10％～約70％、約10％～約50％、又は約10％～約40％のモル比（mol％）で存在し得る。いくつかの実施形態では、総非カチオン性脂質は、組成物中に存在する総脂質の約5％～約90％、約5％～約70％、約5％～約50％、約5％～約40％、約5％～約30％、約10％～約70％、約10％～約50％、又は約10％～約40％のモル比（mol％）で存在し得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5mol％超、約10mol％超、約20mol％超、約30mol％超、又は約40mol％超であり得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の総非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5mol％超、約10mol％超、約20mol％超、約30mol％超、又は約40mol％超であり得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5mol％以下、約10mol％以下、約20mol％以下、約30mol％以下、又は約40mol％以下である。いくつかの実施形態では、リポソーム中の総非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5mol％以下、約10mol％以下、約20mol％以下、約30mol％以下、又は約40mol％以下であり得る。

【0235】

いくつかの実施形態では、非カチオン性脂質は、組成物中に存在する総脂質の約5％～約90％、約5％～約70％、約5％～約50％、約5％～約40％、約5％～約30％、約10％～約70％、約10％～約50％、又は約10％～約40％の重量比（重量％）で存在し得る。いくつかの実施形態では、総非カチオン性脂質は、組成物中に存在する総脂質の約5％～約90％、約5％～約70％、約5％～約50％、約5％～約40％、約5％～約30％、約10％～約70％、約10％～約50％、又は約10％～約40％の重量比（重量％）で存在し得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5重量％超、約10重量％超、約20重量％超、約30重量％超、又は約40重量％超であり得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の総非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5重量％超、約10重量％超、約20重量％超、約30重量％超、又は約40重量％超であり得る。いくつかの実施形態では、リポソーム中の非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5重量％以下、約10重量％以下、約20重量％以下、約30重量％以下、又は約40重量％以下である。いくつかの実施形態では、リポソーム中の総非カチオン性脂質のパーセンテージは、約5重量％以下、約10重量％以下、約20重量％以下、約30重量％以下、又は約40重量％以下であり得る。

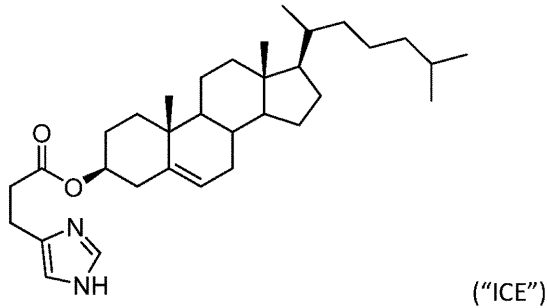
【0236】

コレステロールベースの脂質

いくつかの実施形態では、本発明のカチオン性脂質を含む組成物（例えば、リポソーム組成物）は、1つ以上のコレステロールベースの脂質をさらに含む。例えば、本発明を実施するための好適なコレステロールベースの脂質は、コレステロールである。他の好適なコレステロールベースの脂質としては、例えば、DC－Chol（N，N－ジメチル－N－エチルカルボキサミドコレステロール）、1，4－ビス（3－N－オレイルアミノ－βロピル）ピペラジン（Gao，et al． Biochem． Biophys． Res． Comm． 179， 280（1991）；Wolf et al． BioTechniques 23， 139（1997）；米国特許第5，744，335号明細書）、β

ーシトステロール、又は以下の構造を有するイミダゾールコレステロールエステル（ICE）が挙げられる。

【化105】



10

【0237】

いくつかの実施形態では、コレステロールベースの脂質は、リポソーム中に存在する総脂質の約1%～約30%、又は約5%～約20%のモル比（mol%）で存在し得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子中のコレステロールベースの脂質のパーセンテージは、約5mol%超、約10mol%超、約20mol%超、約30mol%超、又は約40mol%超であり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子中のコレステロールベースの脂質のパーセンテージは、約5mol%以下、約10mol%以下、約20mol%以下、約30mol%以下、又は約40mol%以下であり得る。

20

【0238】

いくつかの実施形態では、コレステロールベースの脂質は、リポソーム中に存在する総脂質の約1%～約30%、又は約5%～約20%の重量比（重量%）で存在し得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子中のコレステロールベースの脂質のパーセンテージは、約5重量%超、約10重量%超、約20重量%超、約30重量%超、又は約40重量%超であり得る。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子中のコレステロールベースの脂質のパーセンテージは、約5重量%以下、約10重量%以下、約20重量%以下、約30重量%以下、又は約40重量%以下であり得る。

30

【0239】

PEG化脂質

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、リポソーム組成物）は、1つ以上のさらなるPEG化脂質を含む。本発明を実施するための好適なPEG修飾又はPEG化脂質は、1,2-ジミリスチル-*rac*-グリセロ-3-メトキシポリエチレングリコール-2000（DMG-PEG2K）である。

【0240】

例えば、ポリエチレングリコール（PEG）修飾リン脂質及びN-オクタノイルスフィンゴシン-1-〔スクシニル（メトキシポリエチレングリコール）-2000〕（C8PEG-2000セラミド）を含む誘導体化セラミド（PEG-CER）などの誘導体化脂質の使用もまた、本発明の1つ以上の化合物と組み合わせて、またいくつかの実施形態では、共にリポソームを構成する他の脂質と組み合わせて、本発明により企図される。いくつかの実施形態では、特に有用な交換可能な脂質は、より短いアシル鎖（例えば、C₁₄又はC₁₈）を有するPEG-セラミドである。

40

【0241】

企図されるさらなるPEG修飾脂質（本明細書で、PEG修飾脂質と互換的な用語であるPEG化脂質とも呼ばれる）としては、（C₆～C₂₀）長のアルキル鎖を有する脂質に共有結合した長さが5kDaまでのポリエチレングリコール鎖が挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、PEG修飾又はPEG化脂質は、PEG化コレステロール又はPEG-2Kである。そのような成分の添加は、複雑な凝集を妨げる可能性があり、循環寿命を増大させ且つ脂質-核酸組成物の標的細胞への送達を増加させるた

50

め的手段も提供し得るか (Klibanov et al., (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237)、又はそれらは、インビボで製剤から迅速に交換されるように選択され得る (米国特許第5,885,613号明細書を参照されたい)。

【0242】

本発明のPEG修飾リン脂質及び誘導体化された脂質は、組成物 (例えば、リポソーム組成物) 中に存在する総脂質の約0%~約10%、約0.5%~約10%、約1%~約10%、約2%~約10%、約3%~約5%、約1%~約5%又は約1.5%~約3%のモル比 (mol%) で存在し得る。

【0243】

医薬製剤及び治療的使用

本明細書に記載の本発明の化合物は、1つ以上の標的細胞への封入材料 (例えば、1つ以上の治療用ポリヌクレオチド) の送達及び放出を促進又は増強する (例えば、そのような標的細胞の脂質膜を透過又は融合することによって) 組成物の調製に使用され得る (例えば、リポソーム組成物を構築するため)。

【0244】

例えば、リポソーム組成物 (例えば、脂質ナノ粒子) が、本明細書に開示される化合物の1つ以上を含むか又は該化合物の1つ以上で濃縮される場合、1つ以上の標的細胞の脂質二重層における相転移は、封入材料 (例えば、脂質ナノ粒子に封入された1つ以上の治療ポリヌクレオチド) の1つ以上の標的細胞への送達を促進し得る。

【0245】

同様に、特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、インビボでの毒性の低減を特徴とするリポソームビヒクルを調製するために使用され得る。特定の実施形態では、毒性の低減は、本明細書に開示される組成物に関連する高いトランスフェクション効率の関数であり、したがって、そのような組成物の少量を対象に投与して所望の治療応答又は転帰を達成することができる。

【0246】

特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、mRNAの有効な筋肉内送達を特徴とするリポソームビヒクルを調製するために使用され得る。特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、筋肉内送達によってペプチド又はタンパク質をコードするmRNAを送達した場合、高レベルの前記ペプチド又はタンパク質発現を達成することを特徴とするリポソームビヒクルを調製するために使用され得る。

【0247】

したがって、記載される化合物及び本発明によって提供される核酸を含む医薬製剤は、様々な治療疾患及び／又は疾患予防目的に使用され得る。核酸のインビボ送達を促進するために、本明細書に記載の化合物及び核酸を、1つ以上の追加の医薬担体、標的化リガンド又は安定化試薬と組み合わせて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、予め混合された脂質溶液を介して製剤化することができる。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物を含む組成物は、ナノ粒子の脂質膜への挿入後技術を使用して製剤化することができる。薬物の製剤化及び投与のための技術は、最新版の“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, Pa. において見出され得る。

【0248】

投与の好適な経路としては、例えば、経口、直腸、経腔、経粘膜、気管内若しくは吸入を含む経肺、又は腸管内投与；皮内、経皮 (外用)、筋肉内、皮下、髄内注射、並びに髄腔内、直接的な脳室内、静脈内、腹腔内、又は鼻腔内を含む非経口送達が挙げられる。特定の実施形態では、筋肉内投与は、骨格筋、平滑筋及び心筋からなる群から選択される筋肉に対するものである。いくつかの実施形態では、投与は、核酸の筋肉細胞への送達をもたらす。いくつかの実施形態では、投与は、核酸の肝細胞 (すなわち、肝臓細胞) への送達をもたらす。

10

20

30

40

50

【0249】

本発明のリポソーム組成物を投与するための一般的な経路は、特に代謝障害、特に肝臓に影響を及ぼすもの（例えば、オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損）を治療する場合の静脈内送達であり得る。或いは、治療される疾患又は障害に応じて、リポソーム組成物は、（例えば、嚢胞性線維症の治療のために）肺送達を介して投与され得る。ワクチン接種のために、本発明のリポソーム組成物は、典型的には筋肉内投与される。眼に影響を及ぼす疾患又は障害は、本発明のリポソーム組成物を硝子体内に投与することによって治療され得る。

【0250】

或いは又は加えて、本発明の医薬製剤は、全身性の様式ではなく局所的な様式において、例えば、標的化される組織への直接的な医薬製剤の注射を介して（例えば、持続放出製剤において）投与され得る。局所送達は、標的化されることになる組織に応じて、様々な方法で影響され得る。mRNAが送達され且つ／又は発現され得る例示的な組織としては、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、血清、脳、骨格筋、リンパ節、皮膚、及び／又は脳脊髄液が挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、肝臓で標的とされる組織。例えば、本発明の組成物を含有するエアロゾルは、吸入され得るか（経鼻、気管、又は気管支送達に関して）；例えば、本発明の組成物は、傷害、疾患の顕在化、又は疼痛の部位に注射され得るか；組成物は、経口、気管、又は食道適用のためのトローチにおいて提供され得るか；胃又は腸管への投与のための液体、錠剤又はカプセル形態において供給され得るか；直腸又は膣適用のための坐剤形態において供給され得るか；又はクリーム、液滴、或いは注射の使用により眼にも送達され得る。

【0251】

本明細書に記載の組成物は、本明細書に記載のものを含むペプチド（例えば、タンパク質などのポリペプチド）をコードするmRNAを含み得る。

【0252】

実施形態では、mRNAはポリペプチドをコードする。

【0253】

実施形態では、mRNAはペプチドをコードする。実施形態では、ペプチドは抗原である。

【0254】

実施形態では、mRNAはタンパク質をコードする。

【0255】

本発明は、対象、例えばヒト対象、又はヒト対象の細胞、又は治療され、ヒト対象に送達される細胞の治療に使用するための、目的のペプチド又はタンパク質をコードする全長mRNA分子を有する組成物を送達する方法を提供する。

【0256】

送達方法

本発明の方法で使用される送達経路は、本発明の化合物の非侵襲的な自己投与を可能にする。いくつかの実施形態では、本方法は、上記のような好適なトランスフェクション又は脂質担体ビヒクル中の治療用ペプチド又はタンパク質をコードするmRNAを含む組成物のエアロゾル化、噴霧又は注入による鼻腔内、気管内又は肺投与を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド又はタンパク質は、リポソームで封入される。いくつかの実施形態では、リポソームは、本発明の化合物である脂質を含む。以下で本明細書で使用される場合、本発明の化合物の投与は、本発明の化合物を含む組成物の投与を含む。

【0257】

肺の局所細胞及び組織は、mRNAによってコードされるタンパク質の産生及び分泌のための生物学的デポー又はリザーバとして機能することができる潜在的な標的であるが、本出願人らは、エアロゾル化、噴霧又は注入を介して本発明の化合物を肺に投与することにより、肺細胞の外側にさえ非分泌タンパク質が分布することを発見した。特定の理論に束縛されることを望むものではないが、本発明のナノ粒子組成物が肺気道血液バリアを通

過し、その結果、インタクトなナノ粒子が非肺細胞及び組織、例えば心臓、肝臓、脾臓、筋肉に移動し、これらの非肺組織においてコードされたペプチド又はタンパク質の産生をもたらすことが企図される。したがって、本発明の化合物及び本発明の方法の有用性は、肺細胞及び肺組織における治療用タンパク質の産生を超えて広がり、非肺標的細胞及び／又は組織への送達に使用することができる。それらは、多数の疾患の管理及び治療に有用である。特定の実施形態では、本発明の方法で使用される本発明の化合物は、肝臓、脾臓、心臓、筋肉及び／又は他の非肺細胞におけるmRNA封入ナノ粒子の分布及びコードされたペプチド又はタンパク質の産生をもたらす。例えば、エアロゾル化、噴霧又は肺への注入による本発明の化合物の投与は、組成物自体及びそのペプチド又はタンパク質生成物（例えば、抗原又は機能性タンパク質）が、肺の局所細胞及び組織の両方において、並びにmRNA及び送達ビヒクルの非肺細胞への移動の結果として、末梢標的細胞、組織及び器官において検出可能であることをもたらすであろう。

10

【0258】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、末梢細胞又は組織を特異的に標的とするために本発明の方法に使用され得る。肺送達後、本発明の化合物が肺気道血液バリアを通過し、局所肺細胞以外の細胞に分布することが企図される。したがって、本明細書に開示される化合物は、当業者に公知の様々なアプローチを使用して（例えば、吸入によって）肺投与経路によって対象に投与され、肺の局所標的細胞及び組織の両方、並びに末梢非肺細胞及び組織（例えば、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、骨格筋の細胞、リンパ節、脳、脳脊髄液、及び血漿）に分布する。結果として、肺の局所細胞及び末梢非肺細胞の両方が、1つ以上のポリヌクレオチドによってコードされる翻訳産物を産生及び／又は分泌することができる生物学的リザーバ又はデポーとして機能することができる。したがって、本発明は、肺疾患又は状態の治療に限定されず、全身投与によってのみ達成されるであろう末端器官、組織及び細胞（例えば、肝細胞）において、ポリヌクレオチドの送達又はそれによりコードされるペプチド若しくはタンパク質の産生を促進する非侵襲的手段として使用することができる。例示的な末梢非肺細胞としては、肝細胞、上皮細胞、造血細胞、上皮細胞、内皮細胞、骨細胞、幹細胞、間葉系細胞、神経細胞、心臓細胞、脂肪細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、ベータ細胞、下垂体細胞、滑膜ライニング細胞、卵巣細胞、精巣細胞、線維芽細胞、B細胞、T細胞、網状赤血球、白血球、顆粒球及び腫瘍細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0259】

対象への組成物の投与後、mRNAによってコードされるペプチド又はタンパク質生成物（例えば、機能的タンパク質又は酵素）は、対象への化合物の投与後少なくとも約1～7日間又はそれを超えて、末梢標的組織において検出可能である。治療効果を達成するために必要なペプチド又はタンパク質生成物の量は、治療される状態、コードされるペプチド又はタンパク質、及び患者の状態に応じて変化するであろう。例えば、ペプチド又はタンパク質生成物は、少なくとも0.025～1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （例えば、少なくとも0.050 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.075 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、少なくとも1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、又は少なくとも1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）の濃度（例えば治療濃度）で、対象への化合物の投与後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45日間又はそれを超えて、末端標的組織において検出可能であり得る。

40

【0260】

核酸は、化合物の液体懸濁液の気管内投与及び液体噴霧器によって生成されるエアロゾルミストの吸入によって、又は参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,780

50

、014号明細書に記載されるような乾燥粉末装置の使用によって、肺に送達され得ることが実証されている。

【0261】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、対象への投与前又は投与時にエアロゾル化又は粒子液体若しくは固体として送達され得るように製剤化され得る。そのような化合物は、対象によって容易に呼吸可能又は吸入可能な粒子を生成するために、そのような固体又は液体粒子組成物（例えば、エアロゾル化水溶液又は懸濁液）を投与するための1つ以上の好適なデバイスの助けを借りて投与され得る。いくつかの実施形態では、そのようなデバイス（例えば、定量用量吸入器、ジェット噴霧器、超音波噴霧器、乾燥粉末吸入器、推進剤系吸入器又は通気器）は、組成物の所定の質量、体積又は用量（例えば、用量当たり約0.5mg/kgのmRNA）の対象への投与を容易にする。例えば、特定の実施形態では、本発明の化合物は、化合物と好適な推進剤を含む懸濁液又は溶液を含む定量用量吸入器を使用して対象に投与される。特定の実施形態では、本発明の化合物は、吸入を意図した粒子粉末（例えば、呼吸可能な乾燥粒子）として製剤化され得る。特定の実施形態では、呼吸可能粒子として製剤化された本発明の組成物は、対象によって呼吸可能であるか、又は適切なデバイス（例えば、約500µm、400µm、300µm、250µm、200µm、150µm、100µm、75µm、50µm、25µm、20µm、15µm、12.5µm、10µm、5µm、2.5µm以下の平均D50又はD90粒子サイズ）を使用して送達される。さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、1つ以上の肺界面活性剤（例えば、ラメラ体）を含むように製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも0.05mg/kg、少なくとも0.1mg/kg、少なくとも0.5mg/kg、少なくとも1.0mg/kg、少なくとも2.0mg/kg、少なくとも3.0mg/kg、少なくとも4.0mg/kg、少なくとも5.0mg/kg、少なくとも6.0mg/kg、少なくとも7.0mg/kg、少なくとも8.0mg/kg、少なくとも9.0mg/kg、少なくとも10mg/kg、少なくとも15mg/kg、少なくとも20mg/kg、少なくとも25mg/kg、少なくとも30mg/kg、少なくとも35mg/kg、少なくとも40mg/kg、少なくとも45mg/kg、少なくとも50mg/kg、少なくとも55mg/kg、少なくとも60mg/kg、少なくとも65mg/kg、少なくとも70mg/kg、少なくとも75mg/kg、少なくとも80mg/kg、少なくとも85mg/kg、少なくとも90mg/kg、少なくとも95mg/kg、又は少なくとも100mg/kg体重の濃度が単回用量で投与されるように、対象に投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、少なくとも0.1mg、少なくとも0.5mg、少なくとも1.0mg、少なくとも2.0mg、少なくとも3.0mg、少なくとも4.0mg、少なくとも5.0mg、少なくとも6.0mg、少なくとも7.0mg、少なくとも8.0mg、少なくとも9.0mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg又は少なくとも100mgの総量のmRNAが1つ以上の用量で投与されるように、対象に投与される。

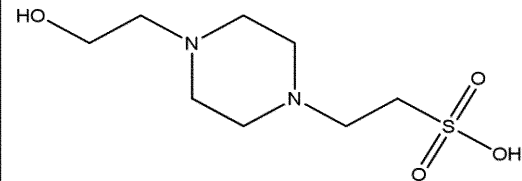
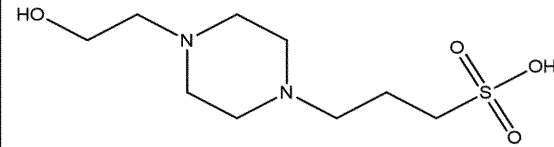
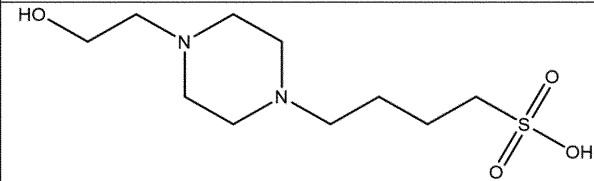
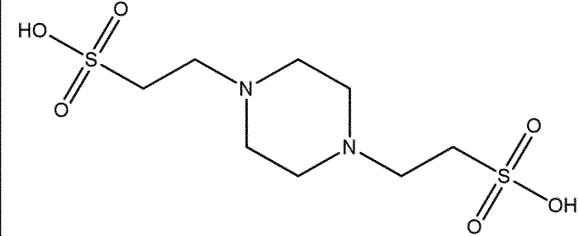
【0262】

本発明の化合物の合成

カチオン性脂質MC3は、例えばsiRNAのインビボ送達のための現在のゴールドスタンダードである（国際公開第2010/144740号パンフレットを参照されたい）。しかしながら、この脂質の合成は、6段階のプロセスを含み、グリニャール試薬の取り扱いを必要とする。対照的に、本発明は、「Goodの」緩衝液などの容易に利用可能な出発試薬から調製することができるカチオン性脂質を提供する（下記の表1を参照されたい）。これらの出発試薬は、スルホニル化、アセチル化及びアルキル化などのカップリング反応を使用してカチオン性頭部基及び脂質尾部に結合することができる（例えば、下記

の表 2 を参照されたい)。
【 0 2 6 3 】
【 表 1 7 】

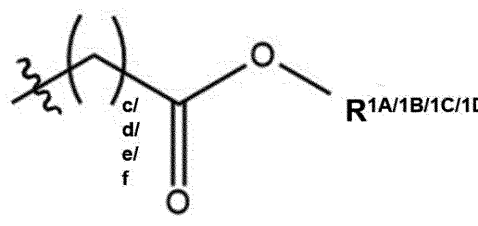
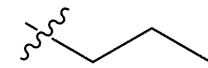
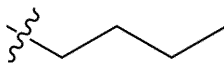
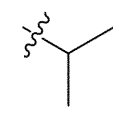
表 1: “Good”緩衝液の例

“Good” 緩衝液名	構造
HEPES	
HEPPS	
HEPBS	
PIPES	

【 0 2 6 4 】

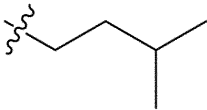
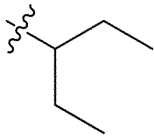
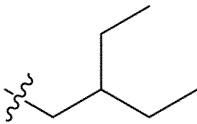
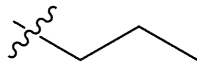
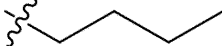
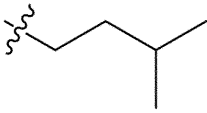
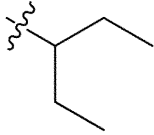
【表 1 8】

表 2: 本発明に適した脂質鎖の例

	
c, d, e 又は f の値	R ^{1A} , R ^{1B} , R ^{1C} 又は R ^{1D} の構造
3	
3	
3	

【 0 2 6 5 】

【表 1 9】

3	
3	
3	
4	
4	
4	
4	
4	

【 0 2 6 6】

10

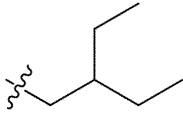
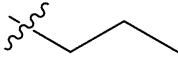
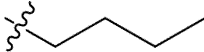
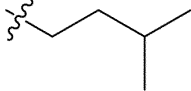
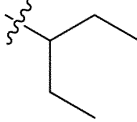
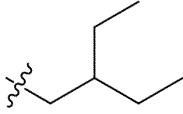
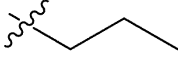
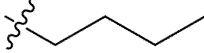
20

30

40

50

【表 2 0】

4	
5	
5	
5	
5	
5	
5	
6	
6	

10

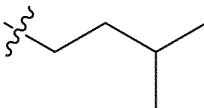
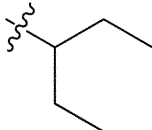
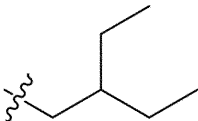
20

30

40

【 0 2 6 7】

【表 2 1】

6	
6	
6	
6	

10

20

【0 2 6 8】

実施形態では、本明細書に記載のカチオン性脂質は、好適な条件下で、脂質、例えば脂質のカルボン酸と「Goodの」緩衝液をコンジュゲートすることによって調製することができる。例示的な「Goodの」緩衝液を表1に記載し、例示的な脂質鎖を表2に記載する。したがって、好適なカチオン性脂質としては、表1及び表2に記載の前駆体の任意の組み合わせから生じるものが挙げられる。

【0 2 6 9】

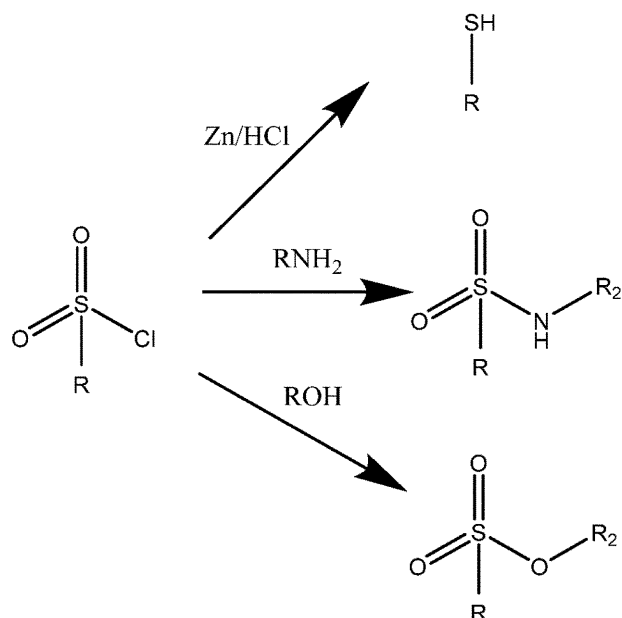
いくつかの実施形態では、化合物、例えば「Goodの」緩衝液のスルホン酸基は、塩化オキサリルなどの試薬を使用して塩化スルホニルを形成することによって誘導体化することができる。得られた塩化スルホニルは、対応するチオールを形成するためのZn/HClによる還元、並びに対応するスルホンアミド及びスルホネートを形成するためのアミン及びアルコールなどの求核剤へのカップリングを含むがこれらに限定されない多くの反応を受けることができる（例えば、下記のスキームAを参照されたい）：

30

40

50

【化 1 0 6】



10

【0 2 7 0】

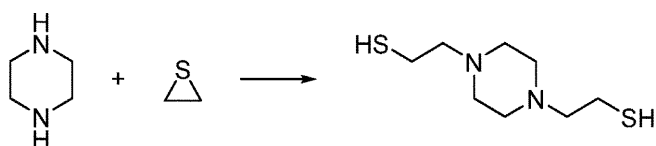
スキーム A に概説されている化学を使用して、スルホン酸出発試薬を、一連の好適なカチオン性脂質頭部基及び脂質鎖で誘導体化することが可能である。

20

【0 2 7 1】

さらに、「Good の」緩衝液などの化合物を容易に合成することができる。例えば、ピペラジンを用いたエビスルフィドの求核開環を介して（例えば、下記のスキーム B を参照されたい）。

【化 1 0 7】



30

【0 2 7 2】

本明細書に記載の本発明の化合物は、本明細書に提供される実施例の例示的な合成を含む、当技術分野で公知の方法に従って調製することができる。

【実施例】

【0 2 7 3】

本発明の特定の化合物、組成物及び方法は、特定の実施形態に従う特異性と共に記載されているが、以下の実施例は、本発明の化合物を単に例示するためのものであり、これを限定することは意図されない。

【0 2 7 4】

実施例に特定される化合物のいずれも、薬学的に許容される塩の形態で提供することができ、そのような塩は、本発明によって包含されることが意図される。

40

【0 2 7 5】

略語のリスト：

A P C I - M S : 大気圧化学イオン化質量分析

E D C I : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

E t O A c : 酢酸エチル

M S : 質量分析

N a₂ S O₄ : 硫酸ナトリウム

S i O₂ : 二酸化ケイ素

50

TLC：薄層クロマトグラフィー
i v .

【0276】

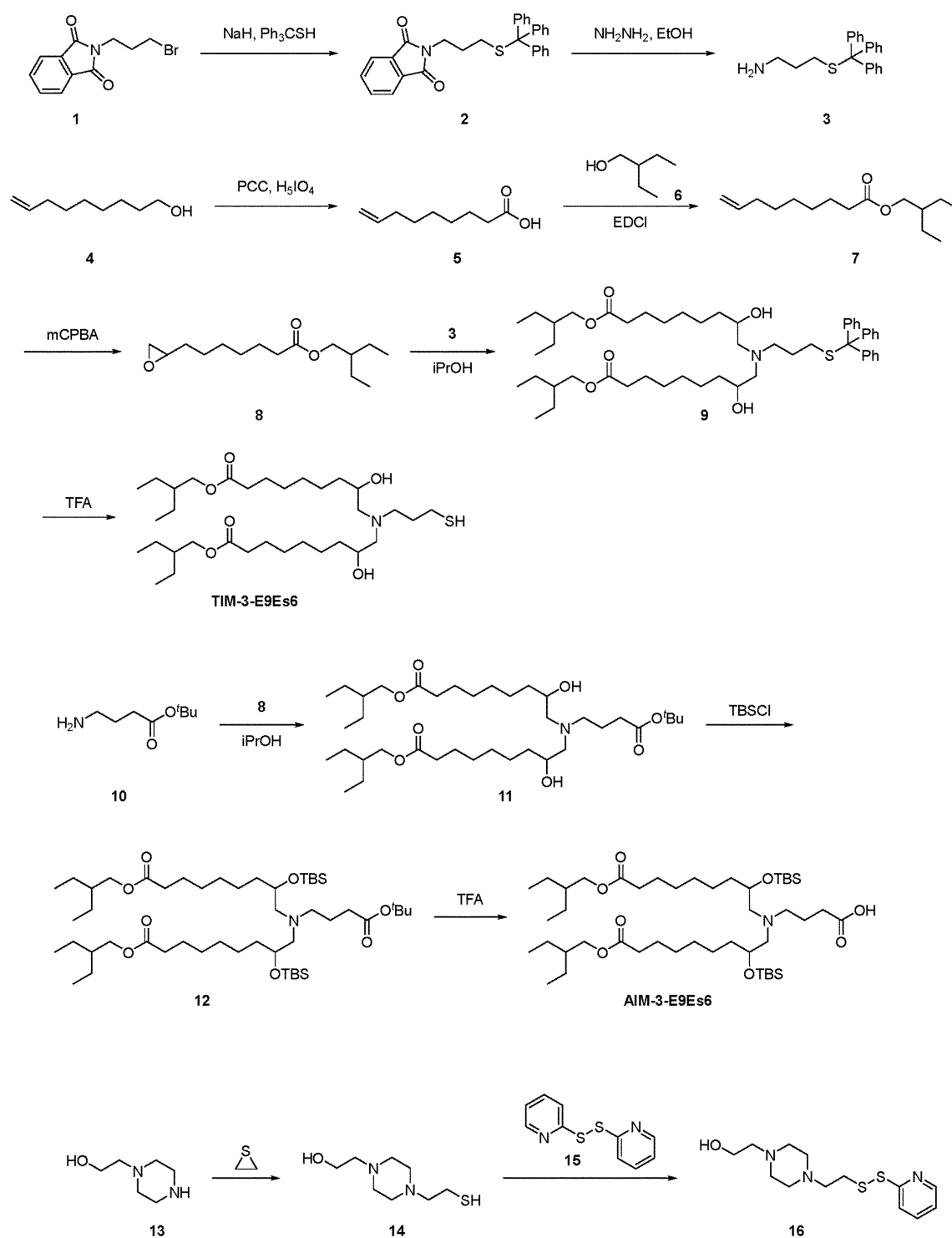
実施例1 本発明の化合物の合成

例えば、本発明の化合物は、スキーム1及び2に従って調製され得る。

【0277】

スキーム1：中間体の合成スキーム

【化108】

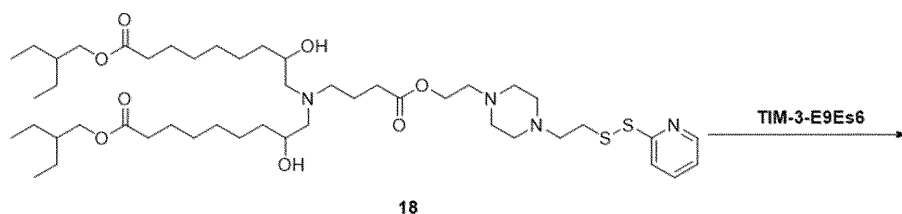
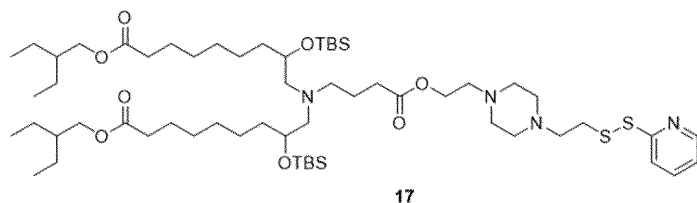
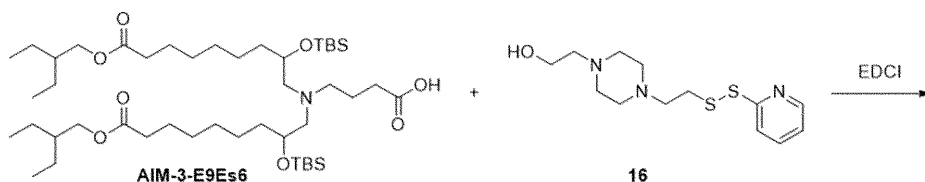


【0278】

スキーム2：化合物48の合成スキーム

50

【化 1 0 9】



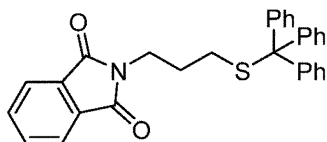
化合物48

【 0 2 7 9】

中間体 3 の合成手順：

工程 1：2-（3-（トリチルチオ）プロピル）イソインドリン-1，3-ジオン（2）の合成

【化 1 1 0】

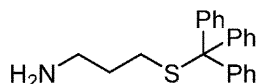


スキーム 1 に示されるように：600 mL の N，N-ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウム（30 g、1.08 モル、鉱油中 60 % 分散物）の混合物に、トリフェニルメタニチオール（200 g、0.724 モル）を 0℃ で少しずつ添加した。1 時間攪拌した後、N-（3-プロモプロピル）フタルイミド 1（194.1 g、0.724 モル）の 400 mL の N，N-ジメチルホルムアミド溶液をゆっくり添加し、得られた混合物を室温までゆっくり温め、一晩攪拌した。反応混合物を 6 L の氷冷水に注ぎ、溶液をデカントし、固体を酢酸エチルに溶解し、プラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、2-（3-（トリチルチオ）プロピル）イソインドリン-1，3-ジオンを白色固体（252 g、75 %）として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0 2 8 0】

工程 2：3-（トリチルチオ）プロパン-1-アミン（3）の合成

【化 1 1 1】



スキーム 1 に示されるように：エタノール（3 L）中の 2-（3-（トリチルチオ）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオン 2（252 g、0.54 モル）及びヒドラジン水和物（112 mL、2.7 モル）の混合物を、窒素雰囲気下で一晩、穏やかに加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトで濾過し、次いでエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。15 分間攪拌した後、混合物を濾過し、濃縮し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ジクロロメタン中の 0～15% メタノール）によって精製して、3-（トリチルチオ）プロパン-1-アミンを油（100 g、55%）として得た。

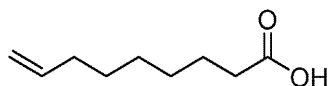
10

【0 2 8 1】

エポキシド 8 の合成手順：

工程 1：ノナー 8-エン酸（5）の合成

【化 1 1 2】



スキーム 1 に示されるように：2 L のアセトニトリル中の過ヨウ素酸（353 g、1.55 モル）の溶液に、ノナー 8-エン-1-オール 4（100 g、0.7 モル）の溶液を 0℃で添加し、次いで、500 mL のアセトニトリル中のクロロクロム酸ピリジニウム（3.23 g、15 mmol）の溶液を 2 時間で滴加した。得られた濁った混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は、完全反応を示した。反応混合物を 1 L の EtOAc で希釈し、この溶液を水及びブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、有機層を濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ヘキサン中の 0～50% 酢酸エチル）によって精製して、ノナー 8-エン酸を淡黄色油（88 g、80%）として得た。

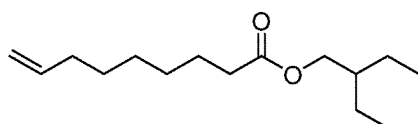
20

【0 2 8 2】

工程 2：2-エチルブチルノナー 8-エノエート（7）の合成

30

【化 1 1 3】



スキーム 1 に示されるように：ノナー 8-エン酸 5（50 g、0.32 モル）及び 2-エチルブタノール 6（39.2 g、0.384 mol）の 250 mL のジクロロメタン混合物に、EDCI（73.6 g、0.384 モル）及びジメチルアミノピリジン（7.8 g、64 mmol）を添加し、次いで、反応混合物を一晩攪拌した。MS 及び TLC 分析は、完全反応を示した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水及びブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を真空下で蒸発させ、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ヘキサン中の 0～20% 酢酸エチル）によって精製して、2-エチルブチルノナー 8-エノエートを無色油（71 g、92%）として得た。

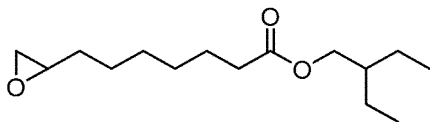
40

【0 2 8 3】

工程 3：2-エチルブチル 7-（オキシラン-2-イル）ヘプタノエート（8）の合成

50

【化 1 1 4】



スキーム 1 に示されるように：2-エチルブチルノナ-8-エノエート 7 (71 g、0.295 モル) の 500 mL のジクロロメタン溶液を 0 °C に冷却し、3-クロロ過安息香酸 (99.3 g、0.443 モル) を添加した。反応混合物をこの温度で一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、1.2 M の重亜硫酸ナトリウム溶液を濾液に添加した。1 時間攪拌した後、有機層を分離し、次いで重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を蒸発させて、2-エチルブチル 7-(オキシラン-2-イル)ヘプタノエートを無色油 (70 g、92 %) として得、これを精製せずに次の工程に使用した。

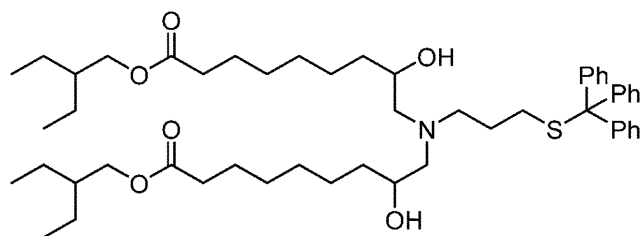
10

【0 2 8 4】

TIM-3-ES 6 の合成手順：

工程 1：ビス(2-エチルブチル) 9,9'-(3-(トリチルチオ)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (9) の合成

【化 1 1 5】



20

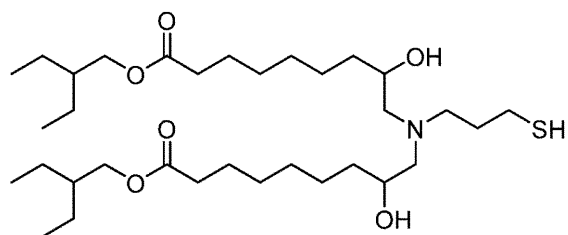
スキーム 1 に示されるように：3-(トリチルチオ)プロパン-1-アミン 3 (3.9 g、11.7 mmol) 及び 2-エチルブチル 7-(オキシラン-2-イル)ヘプタノエート 8 (8.0 g、35.1 mmol) の 30 mL のイソプロパノール中の混合物を窒素雰囲気下で一晩、穏やかに加熱還流した。反応混合物を濃縮し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂：ジクロロメタン中の 0~10 % メタノール) によって精製して、ビス(2-エチルブチル) 9,9'-(3-(トリチルチオ)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)を黄色油 (5.3 g、53 %) として得た。

30

【0 2 8 5】

工程 2：ビス(2-エチルブチル) 9,9'-(3-メルカプトプロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (TIM-3-ES 6) の合成

【化 1 1 6】



40

スキーム 1 に示されるように：10 mL のジクロロメタン中のビス(2-エチルブチル) 9,9'-(3-(トリチルチオ)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) 9 (169 mg、0.20 mmol) 及びトリエチルシラン (0.1 mL、0.6 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL、1.0 mmol) を 0 °C

50

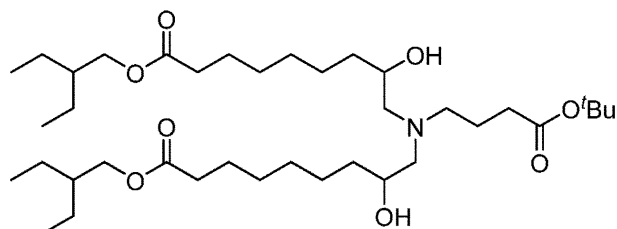
でゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。MSは完全な反応を示した。揮発物を蒸発させ、残留物をトルエンと共に真空下で3回蒸発させた。粗物質を、さらなる精製なしに次の工程に使用した。

【0286】

AIM-3-E9Es6の合成手順：

工程1：ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(11)の合成

【化117】



10

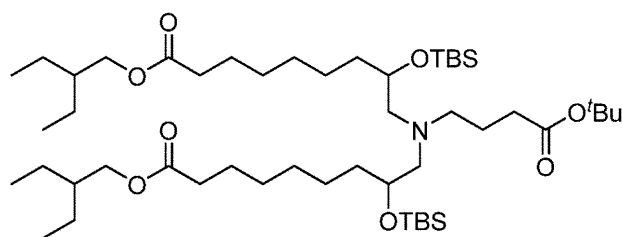
スキーム1に示されるように：tert-ブチル4-アミノブタノエート10(3.3g、15.9mmol)、2-エチルブチル7-(オキシラン-2-イル)ヘプタノエート8(9.0g、35.1mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(5mL、28.7mmol)の5mLイソプロパノール溶液を3日間加熱還流した。MSは完全反応を示した。濃縮して乾燥した後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂：ヘキサン中の0~100%酢酸エチル)によって精製して、ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)を無色油(6.0g、56%)として得た。

20

【0287】

工程2：ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ノナノエート)(12)の合成

【化118】



30

スキーム1に示されるように：ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)11(6.0g、8.7mmol)の50mLのジクロロメタン溶液に、tert-ブチルジメチルクロリド(5.3g、35mmol)、イミダゾール(0.6g、8.7mmol)及びジメチルアミノピリジン(1.1g、8.7mmol)を添加し、得られた混合物を48時間加熱還流した。MSは、完全反応を示した。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂：ヘキサン中の0~30%酢酸エチル)によって精製して、ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ノナノエート)を無色油(4.9g、61%)として得た。

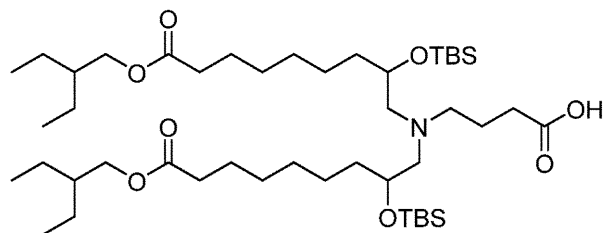
40

【0288】

50

工程 7：4-（ビス（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-9-（2-エチルブトキシ）-9-オキソノニル）アミノ）ブタン酸（AIM-3-E9Es6）の合成

【化 1 1 9】



10

スキーム 1 に示されるように：ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-（tert-ブトキシ）-4-オキソブチル）アザンジイル）ビス（8-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ノナノエート）12（4.9 g、5.36 mmol）の 15 mL ジクロロメタン溶液を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸（20 mL、0.13 モル）を滴加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。MS は完全反応を示した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して溶液を pH 7 に調整し、混合物をジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ジクロロメタン中の 0～10% メタノール）によって精製して、4-（ビス（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-9-（2-エチルブトキシ）-9-オキソノニル）アミノ）ブタン酸を無色油（4.1 g、89%）として得た。

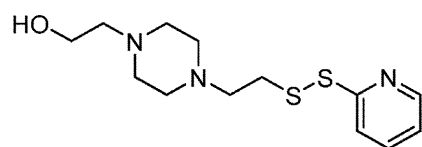
20

【0 2 8 9】

ジスルフィド中間体 16 の合成手順：

2-（4-（2-（ピリジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オール（16）の合成

【化 1 2 0】



30

スキーム 1 に示されるように：2 L の丸底フラスコ内で、エチレンジスルフィド（18 g、0.3 モル）を 2-（ピペラジン-1-イル）エタン-1-オール 13（30.0 g、0.23 モル）の 1500 mL のジクロロメタン溶液に添加し、この混合物を室温で 72 時間攪拌した。ピリジレンジスルフィド 15（60.8 g、0.276 モル）を添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。MS 及び TLC 分析は、反応の完了を示した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ジクロロメタン中の 0～10% メタノール）によって精製して、2-（4-（2-（ピリジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オールを淡黄色油（37 g、53%）として得た。

40

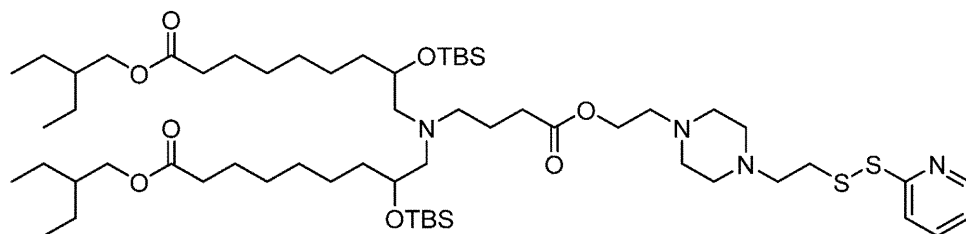
【0 2 9 0】

化合物 48 の合成手順

工程 1：ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-オキソ-4-（2-（4-（2-（ピリジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（8-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ノナノエート）（17）の合成

50

【化 1 2 1】

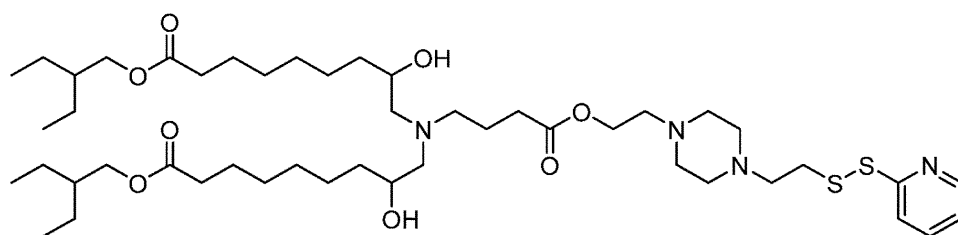


スキーム 2 に示されるように：4-（ビス（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-9-（2-エチルブトキシ）-9-オキソノニル）アミノ）ブタン酸 A I M
-3-E 9 E s 6（2.2 g、2.74 mmol）の 30 mL のジクロロメタン溶液に、
E D C I（0.79 g、4.11 mmol）及びジメチルアミノピリジン（67 mg、0
.54 mmol）を添加し、次いで、5 mL ジクロロメタン中の 2-（4-（2-（ピリ
ジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オール
16（0.98 g、3.29 mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。M S 及
び T L C 分析は、完全反応を示した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸
ナトリウム、水及びブラインで洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶媒を真空下
で蒸発させ、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（S i O₂：1%トリエチル
アミンを含むヘキサン中の 1%トリエチルアミンを含む 0~100%酢酸エチル、次いで
酢酸エチル中の 10%トリエチルアミン、次いで酢酸エチル中の 25%トリエチルアミン
）によって精製して、ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-オキソ-4-（2-（4-（2-（ピリ
ジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（8-（（tert-ブチルジメチルシリル）オ
キシ）ノナノエート）を無色油（1.8 g、60%）として得た。

【0 2 9 1】

工程 2：ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-オキソ-4-（2-（4-（2-（ピリ
ジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）ブ
チル）アザンジイル）ビス（8-ヒドロキシノナノエート）（18）の合成

【化 1 2 2】



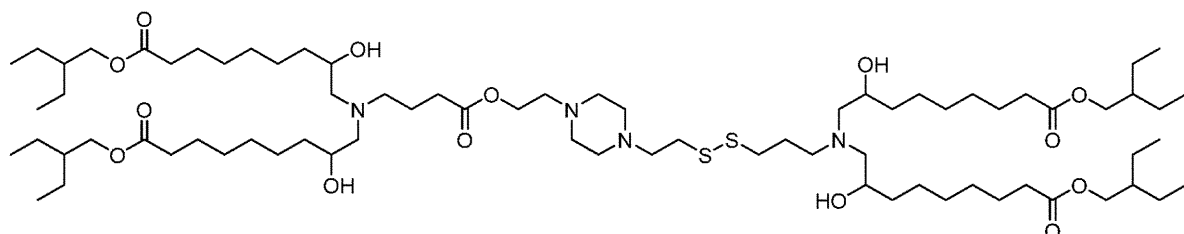
スキーム 2 に示されるように：ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-オキソ-
4-（2-（4-（2-（ピリジン-2-イルジスルファネイル）エチル）ピペラジン-
1-イル）エトキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（8-（（tert-ブチルジメチル
シリル）オキシ）ノナノエート）17（1.8 g、1.6 mmol）の 30 mL テトラヒ
ドロフラン／ジクロロメタン（1：1）溶液に 0℃でフッ化水素ピリジン（70% H F、
1 mL、34.5 mmol）を添加した。反応混合物を室温まで温め、16 時間攪拌した
。M S 及び T L C 分析は、完全な反応を示した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム中にゆっ
くり注ぐことによってクエンチし、次いで、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した
。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、粗物質を
フラッシュカラムクロマトグラフィー（S i O₂：1%トリエチルアミンを含むヘキサン
中の 1%トリエチルアミンを含む 0~100%酢酸エチル、次いで酢酸エチル中の 10%
トリエチルアミン、次いで酢酸エチル中の 25%トリエチルアミン）によって精製して、
ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-オキソ-4-（2-（4-（2-（ピリ

ン-2-イルジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) ブチル) アザンジール) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) を淡黄色油(1.06 g、73%)として得た。

【0292】

工程3: ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(9-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジール) -ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物48) の合成

【化123】



10

スキーム2に示されるように: ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((4-オキソ-4-(2-(4-(2-(ピリジン-2-イルジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) ブチル) アザンジール) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) 18 (90 mg、0.10 mmol) の5 mL クロロホルム溶液に、粗ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((3-メルカプトプロピル) アザンジール) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) TIM-3-E9Es6 (0.20 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を窒素で3回バージし、次いで室温で2時間攪拌した。MS及びTLC分析は、完全な反応を示した。反応混合物を濃縮して乾燥し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 1% トリエチルアミンを含むヘキサン中の1% トリエチルアミンを含む0~100% 酢酸エチル、次いで酢酸エチル中の10% トリエチルアミン) で精製して、ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(9-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジール) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) を淡黄色油(82 mg、58%)として得た。

20

30

【0293】

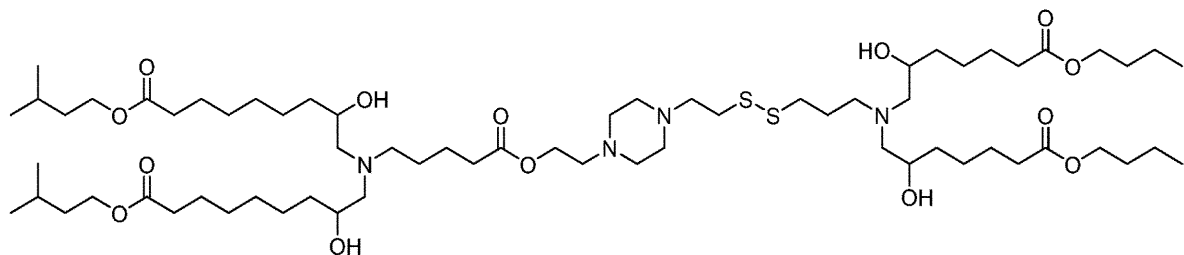
本発明の他の脂質を、スキーム1及び2に記載され、且つ上記で説明されている代表的な手順に従って調製した。

【0294】

ジイソペンチル 9, 9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) -プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) -5-オキソペンチル) アザンジール) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物1)

40

【化124】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t,

50

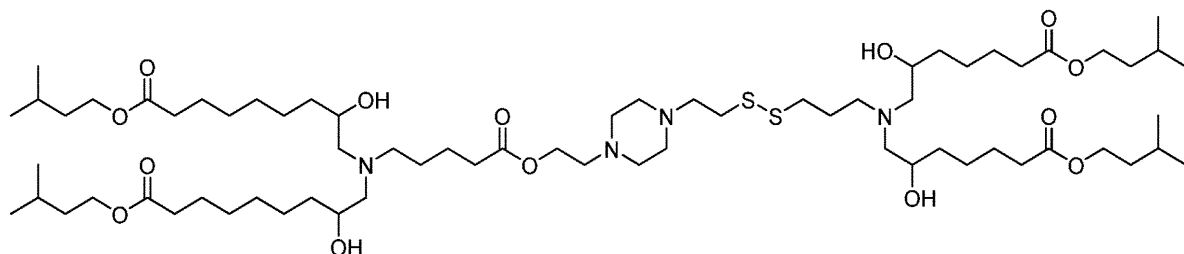
4 H), 4.06 (t, 4 H), 3.65 (m, 4 H), 2.86–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.23 (m, 16 H), 1.91–1.23 (m, 52 H), 0.92 (t, 6 H), 0.91 (d, 12 H).

APCI-MS分析：計算値C₆₆H₁₂₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1263.8、観測値 = 1263.9。

【0295】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブチル) - ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 18)

【化125】



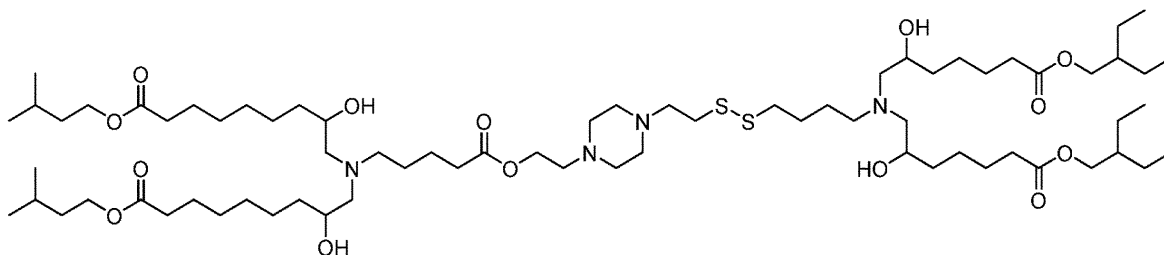
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 8 H), 3.62 (m, 4 H), 2.85–2.23 (m, 38 H), 1.79–1.25 (m, 56 H), 0.91 (d, 24 H).

APCI-MS分析：計算値C₆₉H₁₃₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1305.9、観測値 = 1305.9。

【0296】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 49)

【化126】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.85–2.23 (m, 40 H), 1.79–1.25 (m, 52 H), 0.91 (d, 12 H), 0.88 (t, 12 H).

APCI-MS分析：計算値C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1334.0、観測値 = 1334.0。

【0297】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 10)

10

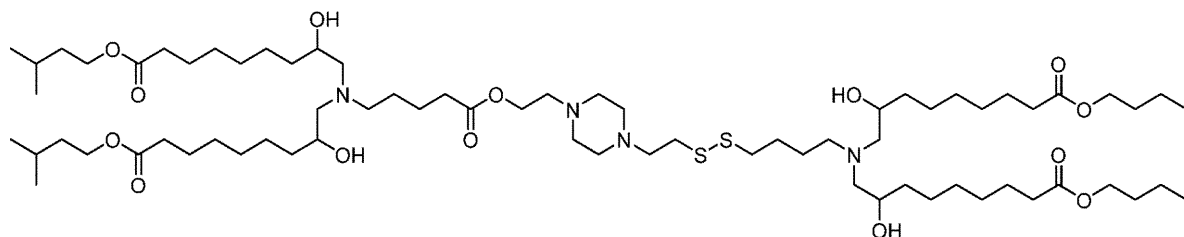
20

30

40

50

【化 1 2 7】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.05 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.23 (m, 40H), 1.75–1.23 (m, 64H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

10

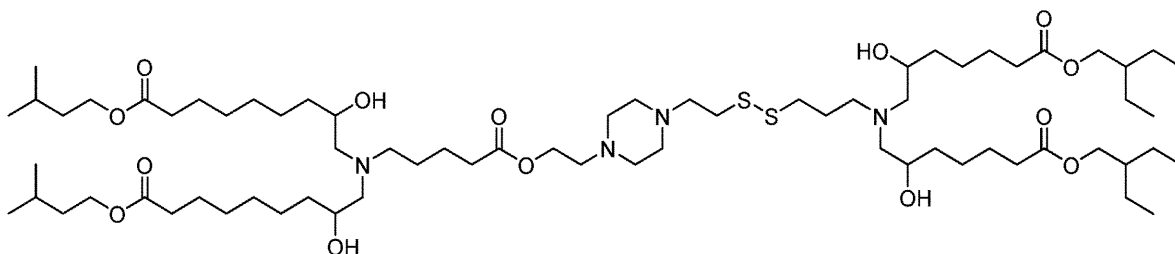
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1333.7。

【0298】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 39)

【化 1 2 8】

20



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.79–1.25 (m, 58H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

30

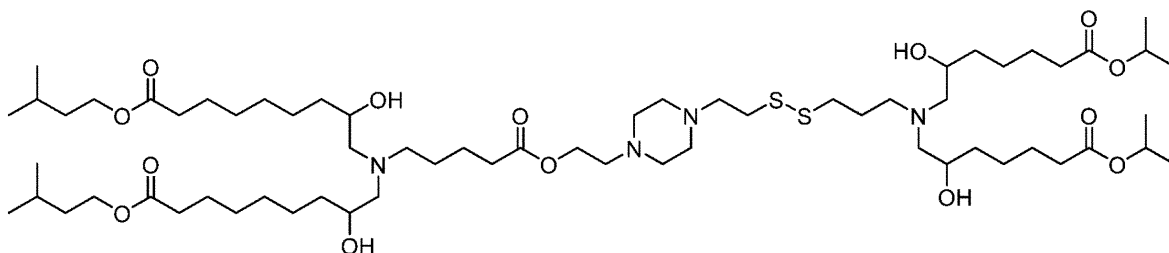
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1320.0。

【0299】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 13)

【化 1 2 9】

40



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.22 (m

50

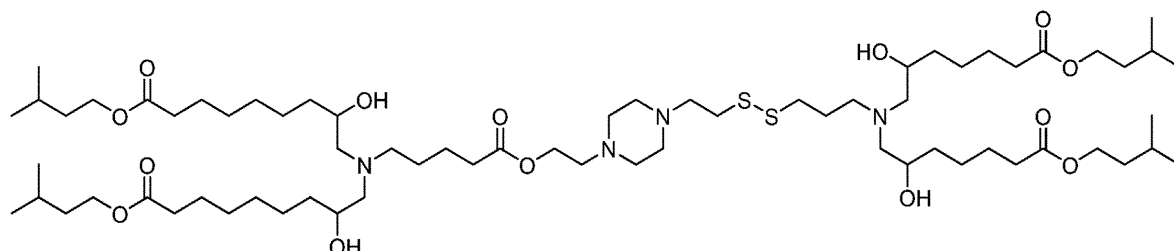
, 3.8 H), 1.85–1.24 (m, 44 H), 1.22 (d, 12 H), 0.91 (d, 12 H).

APCI-MS分析：計算値C₆₄H₁₂₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1235.8、
観測値 = 1235.9。

【0300】

ジイソペンチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物19)

【化130】



10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 8 H), 3.62 (m, 4 H), 2.85–2.23 (m, 38 H), 1.91–1.25 (m, 54 H), 0.91 (d, 24 H).

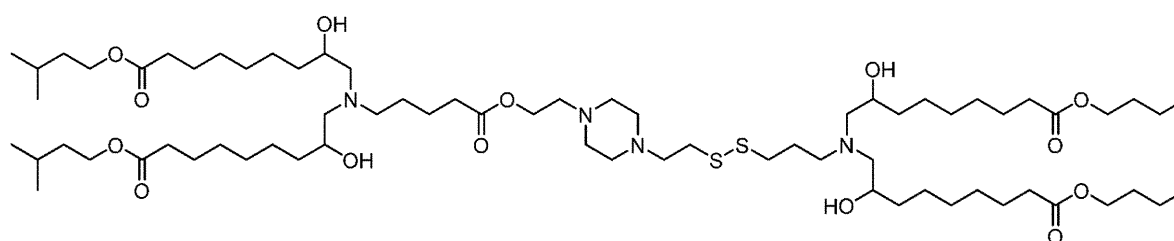
20

APCI-MS分析：計算値C₆₈H₁₃₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1291.9、
観測値 = 1292.0。

【0301】

ジブチル 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(ビス(2-ヒドロキシ-9-(イソペンチルオキシ)-9-オキソノニル)アミノ)-ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物4)

【化131】



30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 4.06 (t, 4 H), 3.64 (m, 4 H), 2.86–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.23 (m, 16 H), 1.90–1.23 (m, 64 H), 0.92 (t, 6 H), 0.91 (d, 12 H).

40

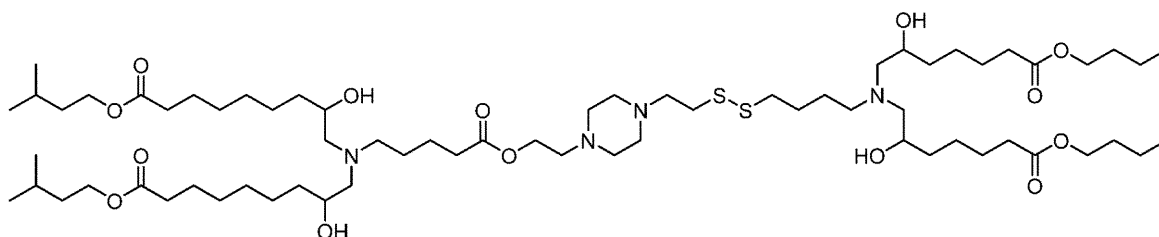
APCI-MS分析：計算値C₇₀H₁₃₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1319.9、
観測値 = 1319.0。

【0302】

ジイソペンチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)-ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物7)

50

【化 1 3 2】



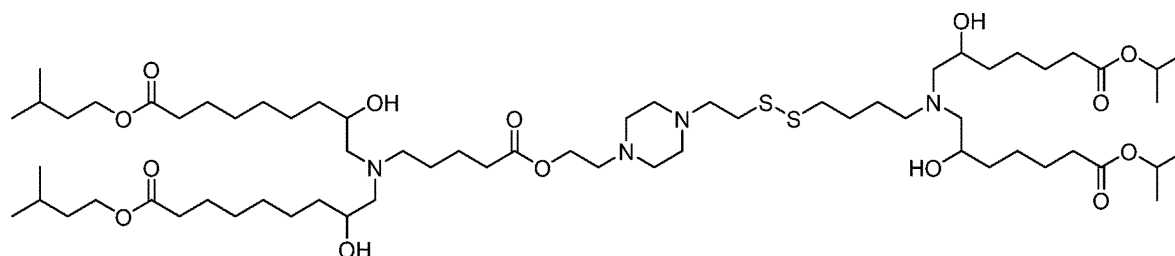
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.80–1.25 (m, 54H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277.9$ 、観測値 = 1278.0。

【0303】

ジソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 15)

【化 1 3 3】



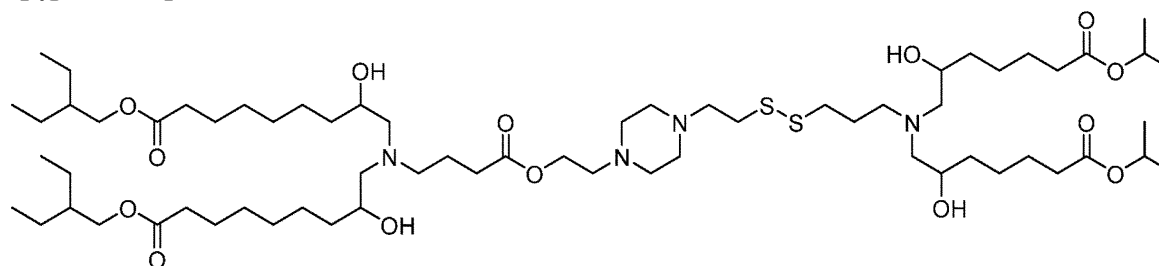
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.78–1.24 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.9。

【0304】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) - ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 14)

【化 1 3 4】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19

(t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.84–2.35 (m, 30H), 2.28 (q, 8H), 1.92–1.74 (m, 5H), 1.68–1.56 (m, 9H), 1.54–1.26 (m, 32H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

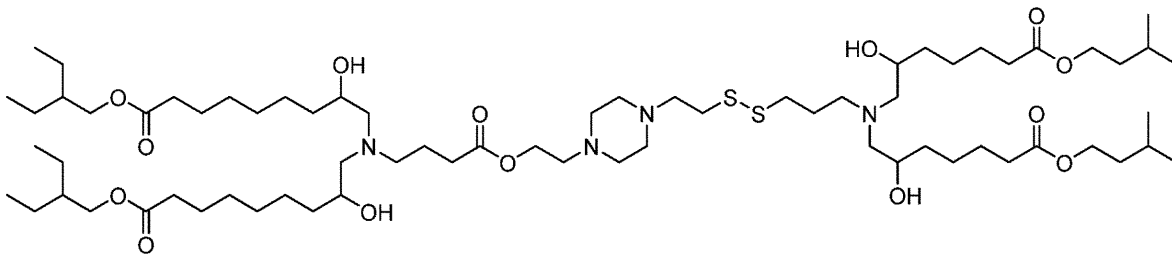
APCI-MS分析：計算値C₆₅H₁₂₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1249.8、観測値 = 1249.7。

【0305】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジール)-ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物20)

10

【化135】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.84–2.32 (m, 32H), 2.29 (dt, 8H), 1.92–1.74 (m, 5H), 1.72–1.56 (m, 9H), 1.54–1.26 (m, 36H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

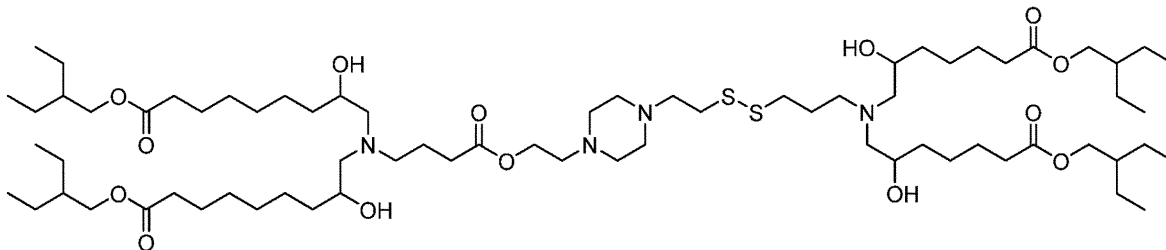
APCI-MS分析：計算値C₆₉H₁₃₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1305.9、観測値 = 1305.8。

【0306】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジール)-ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物40)

30

【化136】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (t, 2H), 3.97 (d, 8H), 3.78 (m, 6H), 2.94–2.39 (m, 28H), 2.29 (dt, 8H), 1.92–1.74 (m, 4H), 1.72–1.26 (m, 52H), 0.88 (t, 24H).

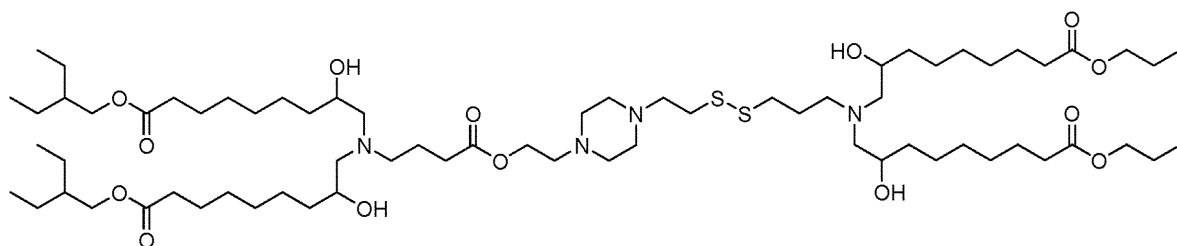
APCI-MS分析：計算値C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1334.0、観測値 = 1333.8。

【0307】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-9-オキソ-9-プロボキシノニル)アミノ)プロピル)ジスルファニール

50

エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-オキソブチル) アザンジイル) ビス
(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物5)
【化137】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.99 (d, 4H), 3.65 (bs, 4H), 2.84–2.39 (m, 28H), 2.29 (t, 4H), 2.28 (t, 4H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.68–1.55 (m, 14H), 1.52–1.24 (m, 44H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

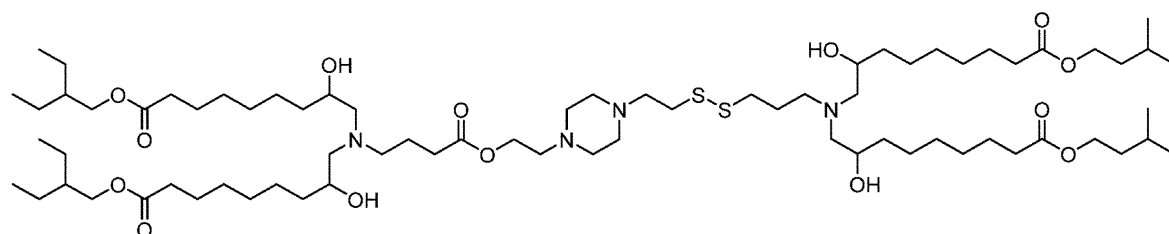
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、
観測値 = 1334.0。

【0308】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-
ヒドロキシ-9-(イソペンチルオキシ)-9-オキソノニル)-アミノ)プロピル)ジ
スルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザ
ンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物29)

20

【化138】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.74–1.26 (m, 56H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

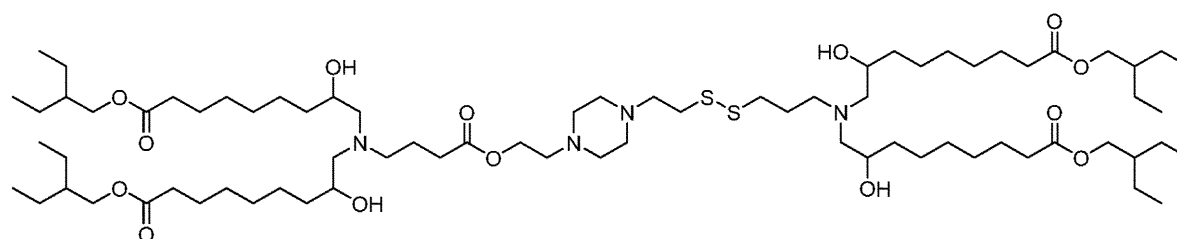
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、
観測値 = 1362.0。

【0309】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((3-(2-(4-(2-(4-(ビス(9-
(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)-アミノ)ブタノイル)
オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザ
ンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物48)

40

【化139】



50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.67 (m, 4H), 2.88–2.35 (m, 30H), 2.29 (t, 8H), 1.96–1.78 (m, 4H), 1.70–1.28 (m, 60H), 0.88 (t, 24H).

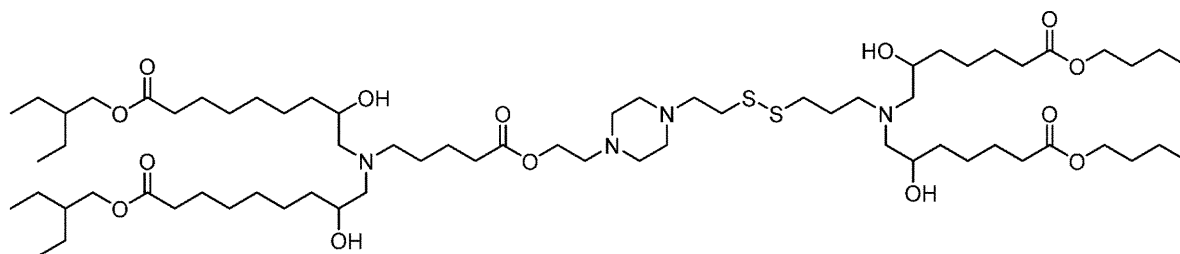
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{75}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1390.1$ 、観測値 = 1390.1。

【0310】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ)-プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ)-5-オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物3)

10

【化140】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.23 (m, 62H), 0.93 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

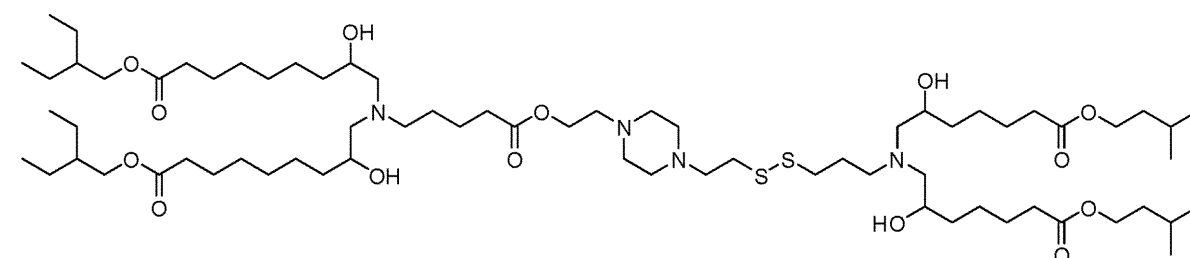
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

【0311】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル) アミノ)-プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ)-5-オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物21)

30

【化141】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.90–1.24 (m, 58H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1320.0。

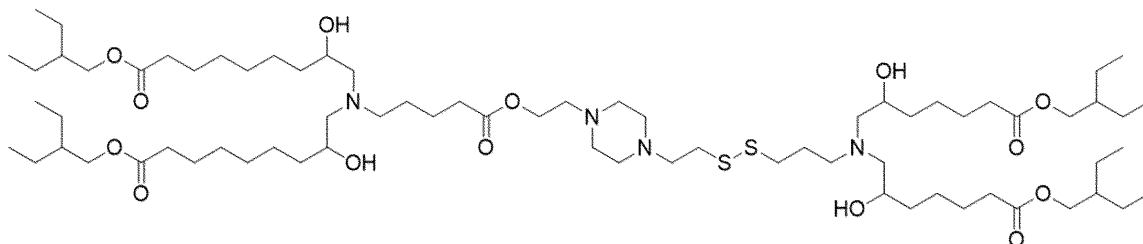
【0312】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ)-プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ)-5-オキソペンチル)

50

アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物41)

【化142】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.88–1.24 (m, 62H), 0.88 (t, 24H).

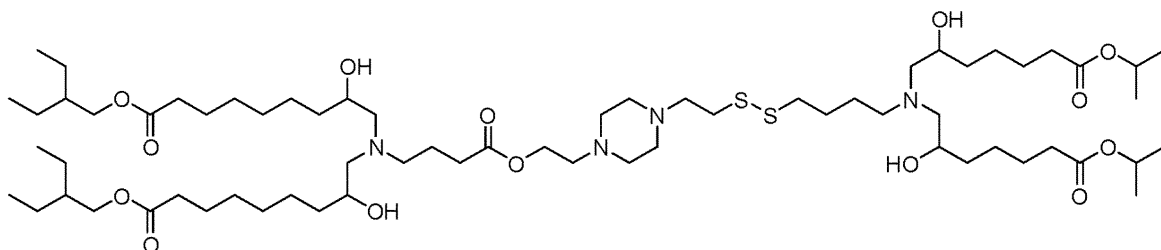
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1348.0。

【0313】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物16)

20

【化143】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.66 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.86–1.75 (m, 4H), 1.70–1.26 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

30

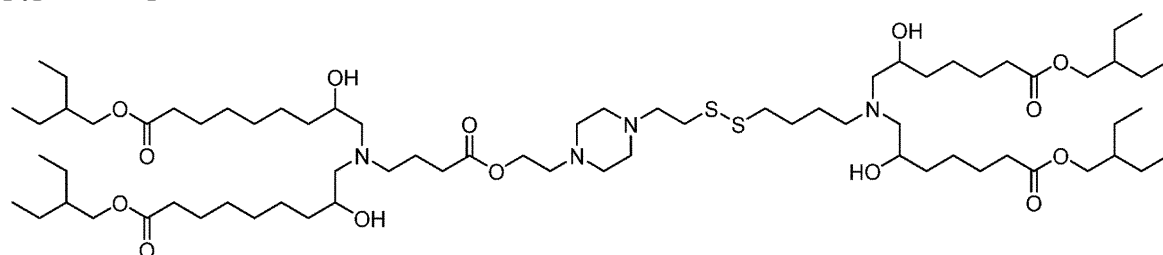
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0314】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物50)

40

【化144】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d,

50

8 H), 3.61 (m, 4 H), 2.84–2.26 (m, 36 H), 1.83–1.28 (m, 64 H), 0.88 (t, 24 H).

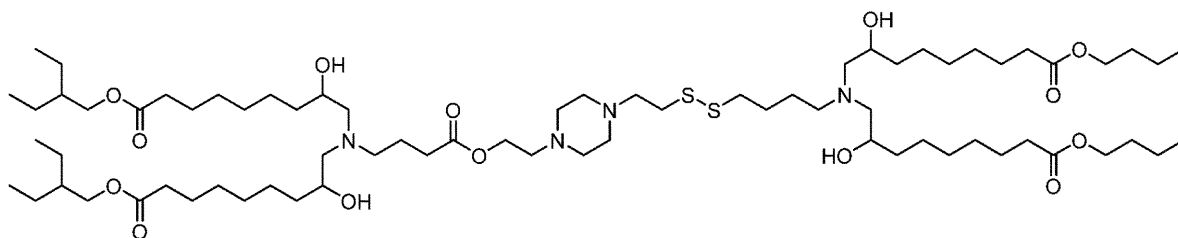
APCI-MS分析：計算値C₇₂H₁₃₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1348.0、観測値 = 1348.0。

【0315】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 11)

【化145】

10



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.06 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.62 (m, 4 H), 2.84–2.25 (m, 36 H), 1.83–1.28 (m, 70 H), 0.92 (t, 6 H), 0.88 (t, 12 H).

20

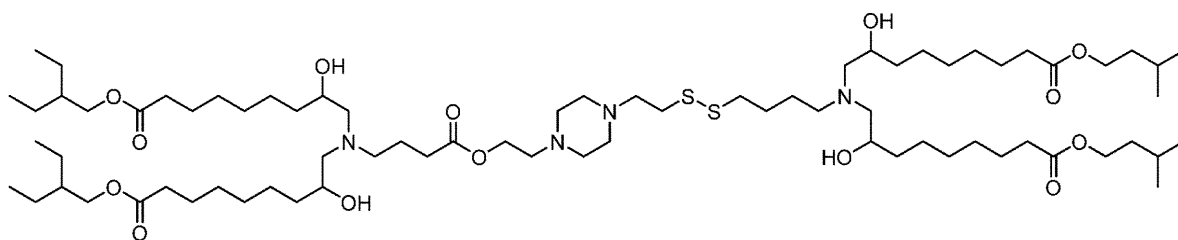
APCI-MS分析：計算値C₇₂H₁₃₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1348.0、観測値 = 1348.0。

【0316】

ビス(2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 38)

【化146】

30



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.85–2.25 (m, 38 H), 1.85–1.24 (m, 62 H), 0.91 (d, 12 H), 0.88 (t, 12 H).

40

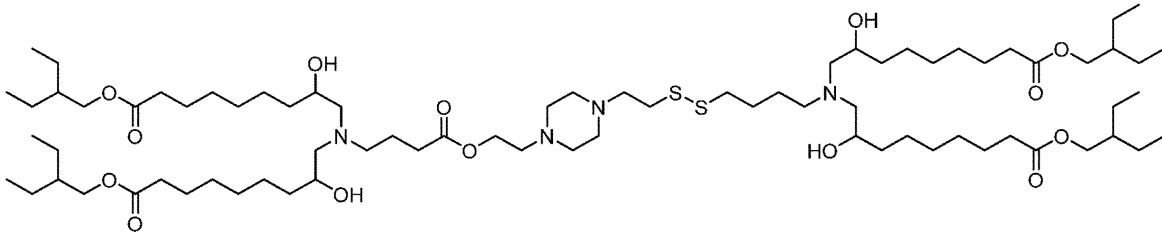
APCI-MS分析：計算値C₇₄H₁₄₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1376.0、観測値 = 1376.1。

【0317】

ビス(2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 60)

50

【化 1 4 7】



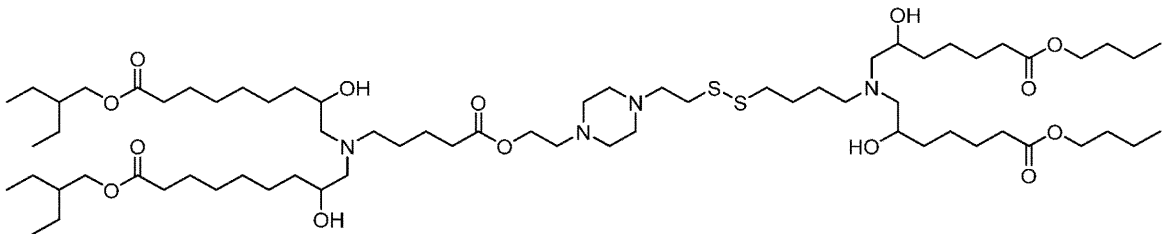
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 36H), 1.85–1.24 (m, 72H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{76}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1404.1$ 、観測値 = 1404.0。

【0318】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)-ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物9)

【化 1 4 8】



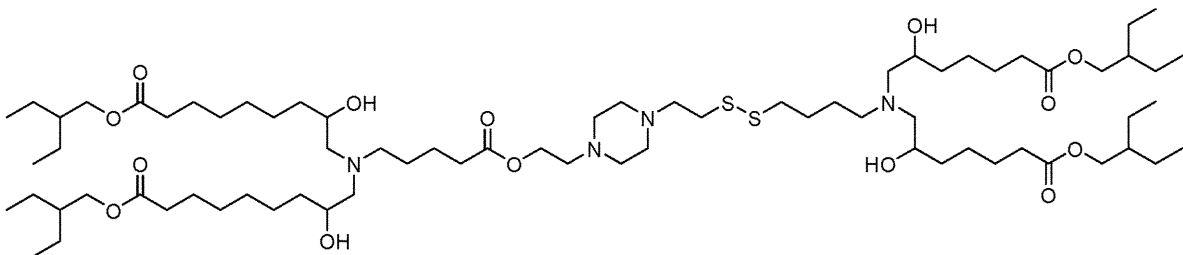
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.80–1.23 (m, 58H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1306.0。

【0319】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物51)

【化 1 4 9】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.2

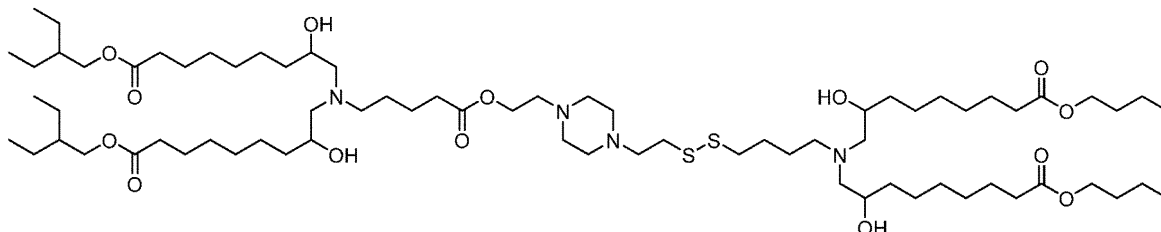
3 (m, 16 H), 1.75–1.24 (m, 60 H), 0.88 (t, 24 H).

APCI-MS分析：計算値C₇₃H₁₄₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1362.0、
観測値 = 1362.0。

【0320】

ジブチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (9 - (2 - エチルブ
トキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチ
ル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス
(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 12)

【化150】



10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.06 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.63 (m, 4 H), 2.86–2.23 (m, 38 H), 1.70–1.23 (m, 62 H), 0.92 (t, 6 H), 0.88 (t, 12 H).

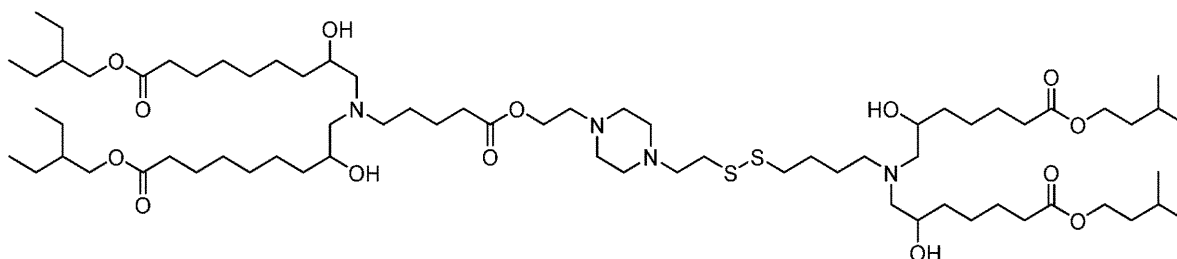
20

APCI-MS分析：計算値C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1362.0、
観測値 = 1361.5。

【0321】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 -
ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジ
スルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) ア
ザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 31)

【化151】



30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.86–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.23 (m, 16 H), 1.80–1.24 (m, 60 H), 0.91 (d, 12 H), 0.88 (t, 12 H).

40

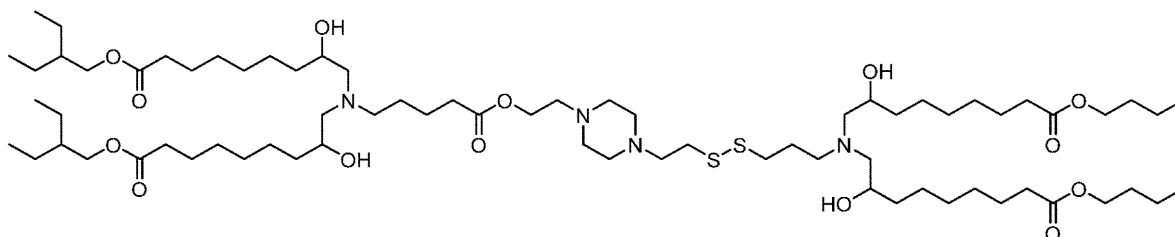
APCI-MS分析：計算値C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1334.0、
観測値 = 1333.9。

【0322】

ジブチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (9 - (2 - エチルブ
トキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチ
ル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス
(8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 6)

50

【化 1 5 2】



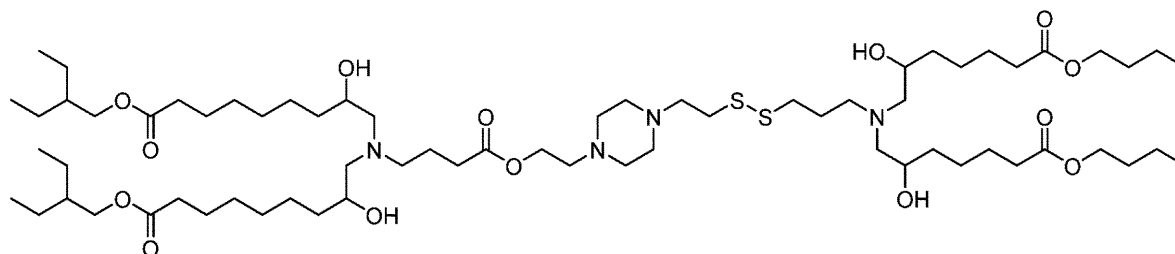
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.90–1.23 (m, 68H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1346.9。

【0323】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-(4-(2-(4-(2-(3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物2)

【化 1 5 3】



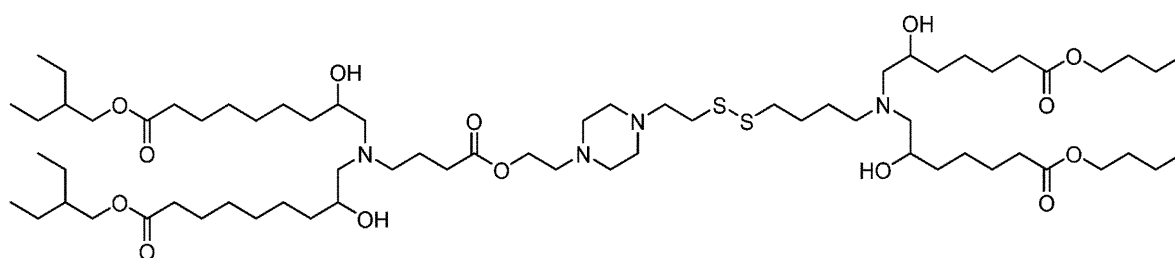
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.84–2.24 (m, 40H), 1.92–1.26 (m, 56H), 0.92 (d, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277.8$ 、観測値 = 1277.9。

【0324】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9'-(4-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物8)

【化 1 5 4】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t,

4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.84–2.26 (m, 34 H), 1.85–1.28 (m, 60 H), 0.92 (t, 6 H), 0.88 (t, 12 H).

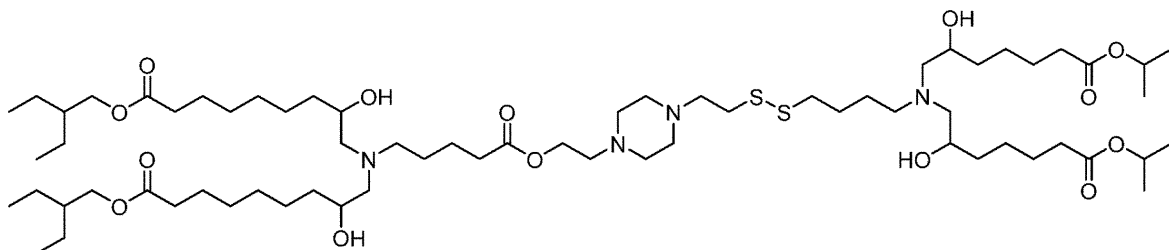
APCI-MS分析：計算値C₆₈H₁₃₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1291.9、観測値 = 1291.9。

【0325】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジール)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物17)

10

【化155】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.98 (d, 4 H), 3.62 (m, 4 H), 2.85–2.23 (m, 38 H), 1.83–1.25 (m, 50 H), 1.22 (d, 12 H), 0.88 (t, 12 H).

20

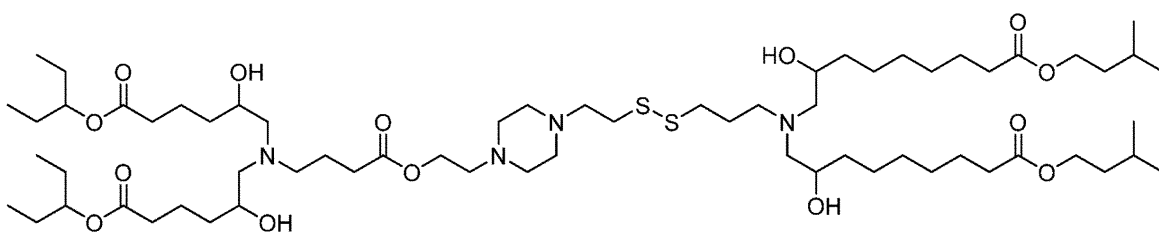
APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、観測値 = 1277.9。

【0326】

ジイソペンチル9,9'-((3-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)プロピル)アザンジール)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物27)

30

【化156】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (pent, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.65 (m, 4 H), 2.85–2.25 (m, 38 H), 1.90–1.24 (m, 46 H), 0.91 (d, 12 H), 0.86 (t, 12 H).

40

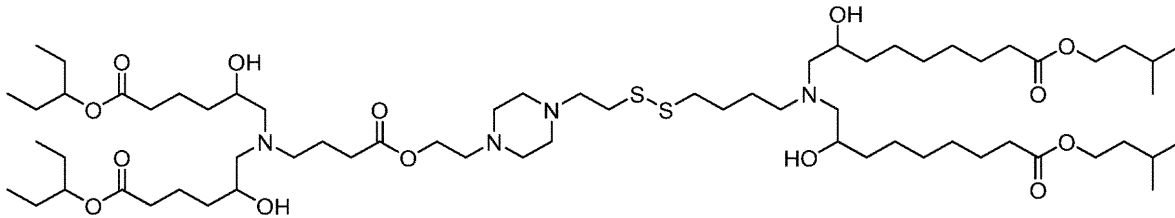
APCI-MS分析：計算値C₆₅H₁₂₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1249.8、観測値 = 1249.8。

【0327】

ジイソペンチル9,9'-((4-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)ブチル)アザンジール)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物36)

50

【化 1 5 7】



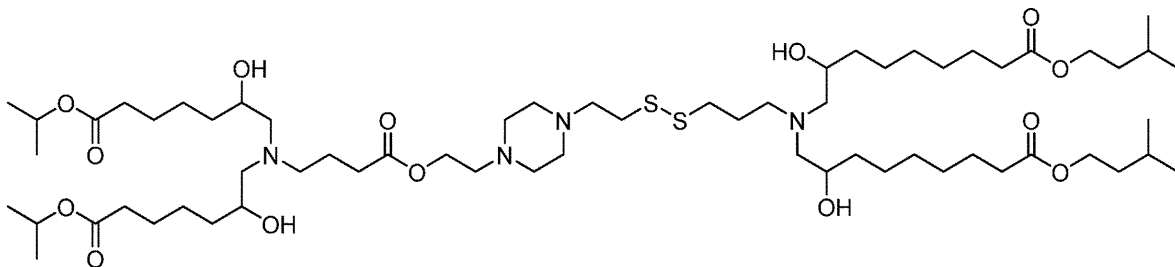
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 36H), 1.86–1.24 (m, 54H), 0.91 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0328】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジール) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート)) (化合物 24)

【化 1 5 8】



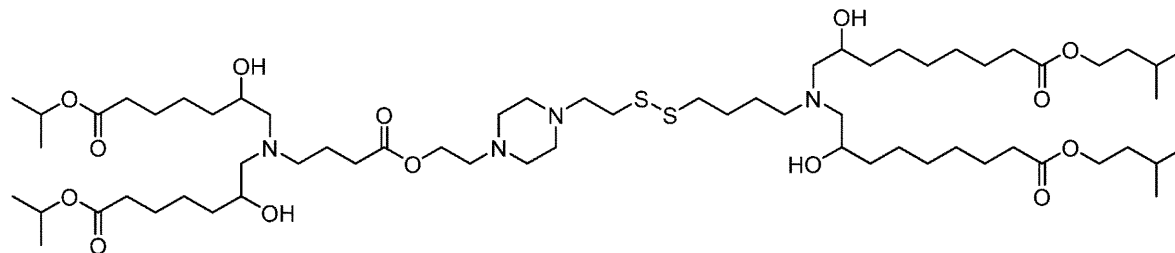
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.72–1.26 (m, 36H), 1.23 (d, 12H), 0.91 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221.7$ 、観測値 = 1221.8。

【0329】

ジイソペンチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジール) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート)) (化合物 34)

【化 1 5 9】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.72–1.26 (m, 36H), 1.23 (d, 12H), 0.91 (t, 12H).

, 3.6 H), 1.86–1.27 (m, 46 H), 1.22 (d, 12 H), 0.91 (t, 12 H).

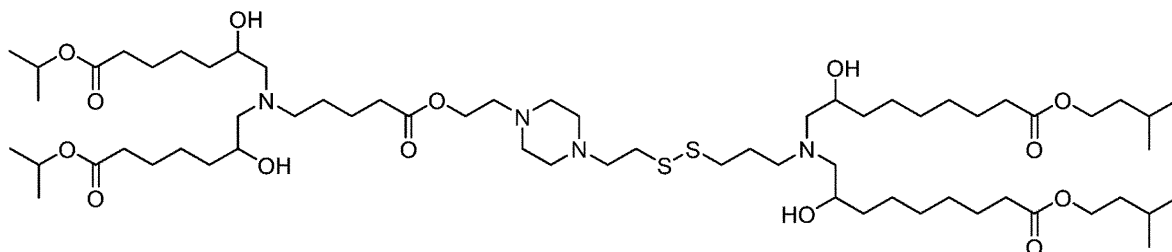
APCI-MS分析：計算値C₆₄H₁₂₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1235.8、観測値 = 1235.9。

【0330】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 25)

【化160】

10



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 8 H), 3.63 (m, 4 H), 2.85–2.24 (m, 40 H), 1.95–1.27 (m, 40 H), 1.22 (d, 12 H), 0.91 (t, 12 H).

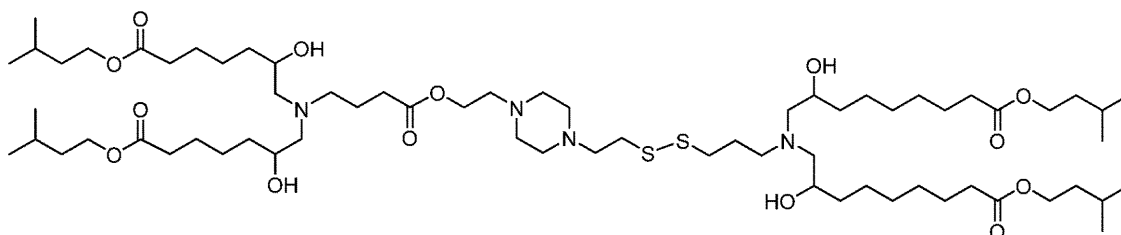
APCI-MS分析：計算値C₆₄H₁₂₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1235.8、観測値 = 1235.9。

【0331】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 26)

【化161】

30



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 8 H), 3.63 (m, 4 H), 2.84–2.46 (m, 22 H), 2.43–2.23 (m, 16 H), 1.91–1.29 (m, 48 H), 0.91 (d, 24 H).

APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、観測値 = 1277.9。

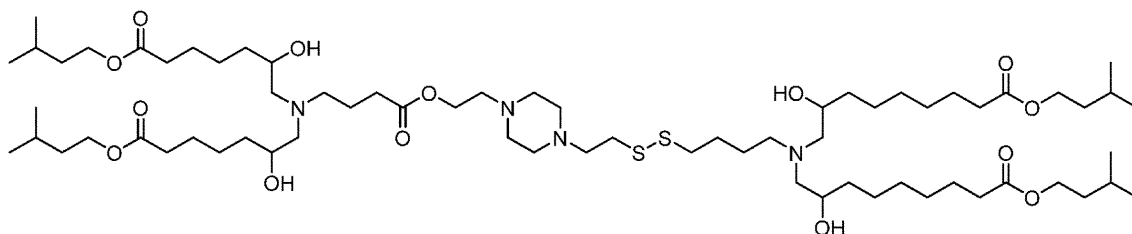
【0332】

ジイソペンチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 35)

40

50

【化 1 6 2】



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.21 (m, 38H), 1.85–1.25 (m, 50H), 0.91 (d, 24H).

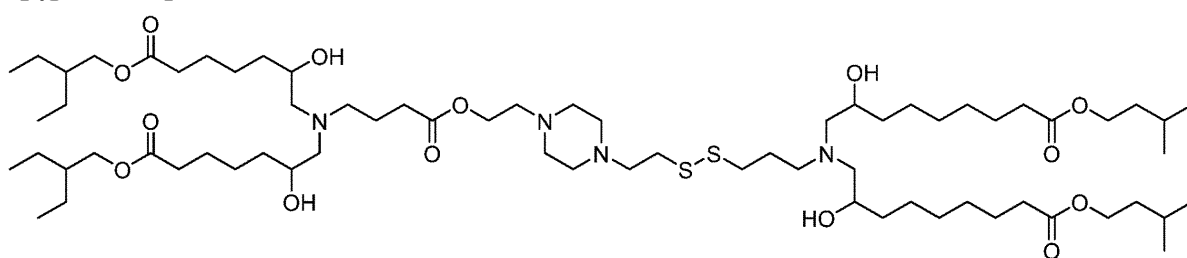
10

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.8。

【0333】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファネイル) プロピル) - アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート)) (化合物 28)

【化 1 6 3】



20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.88–2.45 (m, 22H), 2.42–2.24 (m, 16H), 1.95–1.26 (m, 52H), 0.95–0.86 (m, 24H).

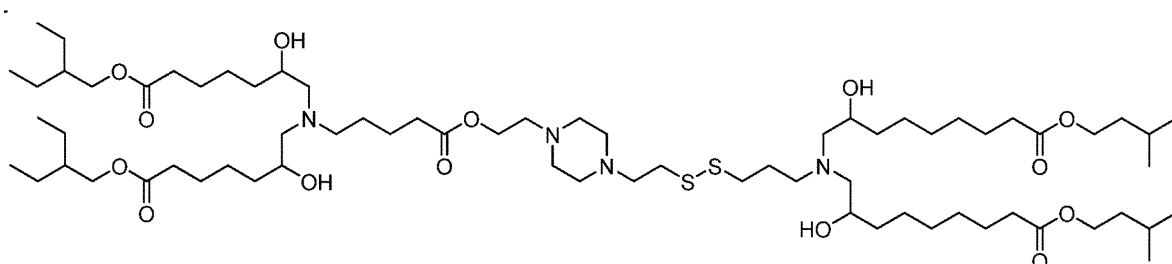
30

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.8。

【0334】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファネイル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート)) (化合物 30)

【化 1 6 4】



40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.95–1.24 (m, 52H), 0.91 (t, 12H), 0.88 (t, 1

50

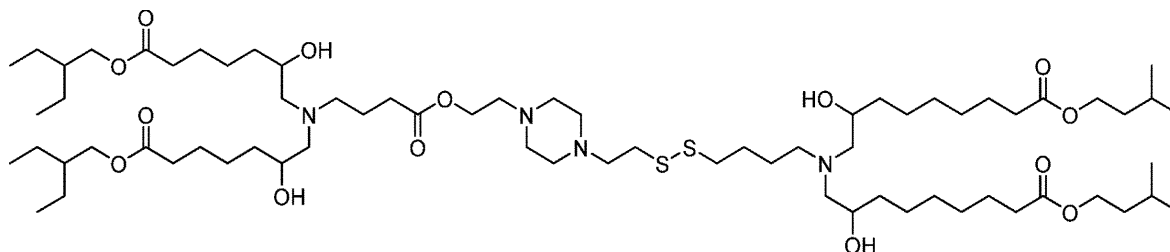
2 H) .

A P C I - M S 分析：計算値 C 7 0 H 1 3 4 N 4 O 1 4 S 2 [M + H] = 1 3 1 9 . 9 、
観測値 = 1 3 2 0 . 0 。

【 0 3 3 5 】

ジイソペンチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エ
チルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ)
エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) - アザンジイル)
ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 3 7)

【化 1 6 5】



10

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 4 . 1 9 (t , 2 H) , 4 . 0 6 (t ,
4 H) , 3 . 9 8 (d , 4 H) , 3 . 6 2 (m , 4 H) , 2 . 8 4 - 2 . 2 8 (m , 3 8
H) , 1 . 9 5 - 1 . 2 2 (m , 5 4 H) , 0 . 9 5 - 0 . 8 6 (m , 2 4 H) .

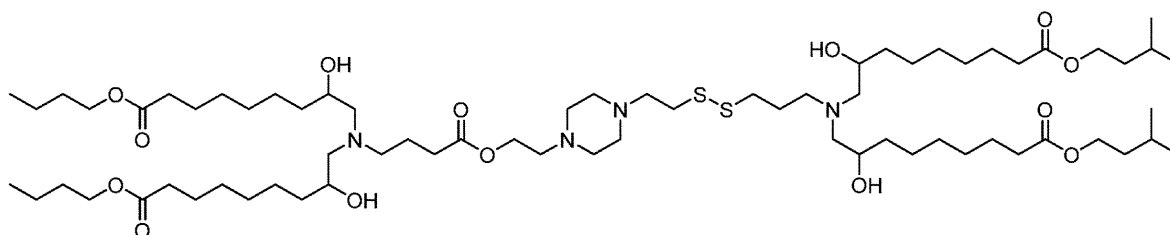
20

A P C I - M S 分析：計算値 C 7 0 H 1 3 4 N 4 O 1 4 S 2 [M + H] = 1 3 1 9 . 9 、
観測値 = 1 3 1 9 . 8 。

【 0 3 3 6 】

ジブチル 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 -
(イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) プロピル) ジスルファニール) エ
チル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8
- ヒドロキシノナノエート) (化合物 2 2)

【化 1 6 6】



30

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 4 . 2 0 (t , 2 H) , 4 . 0 6 (m ,
8 H) , 3 . 6 4 (m , 4 H) , 2 . 8 8 - 2 . 4 5 (m , 2 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 2
4 (m , 1 6 H) , 1 . 9 5 - 1 . 2 6 (m , 5 8 H) , 0 . 9 5 - 0 . 8 8 (m , 1 8
H) .

40

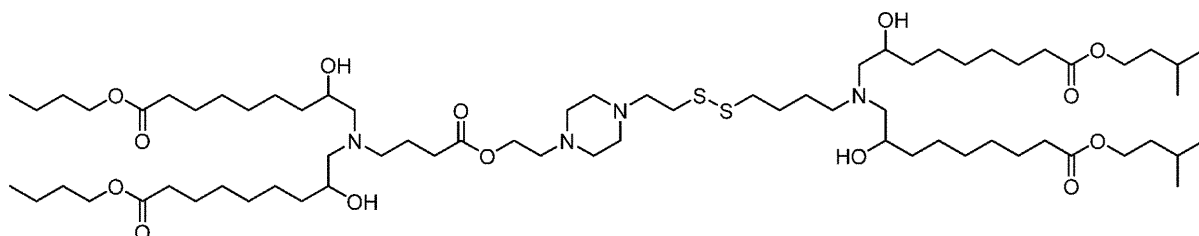
A P C I - M S 分析：計算値 C 6 9 H 1 3 2 N 4 O 1 4 S 2 [M + H] = 1 3 0 5 . 9 、
観測値 = 1 3 0 5 . 8 。

【 0 3 3 7 】

ジブチル 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 -
(イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) ブチル) ジスルファニール) エチ
ル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8
- ヒドロキシノナノエート) (化合物 3 2)

50

【化 1 6 7】



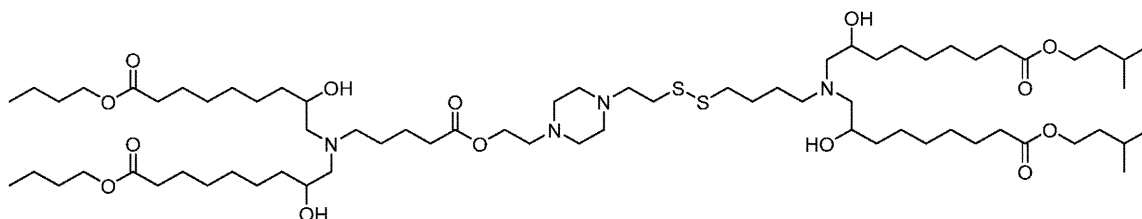
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.06 (m, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.82–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.90–1.22 (m, 60H), 0.93–0.85 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1319.8。

【0338】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) - アミノ) ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) - ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 33)

【化 1 6 8】



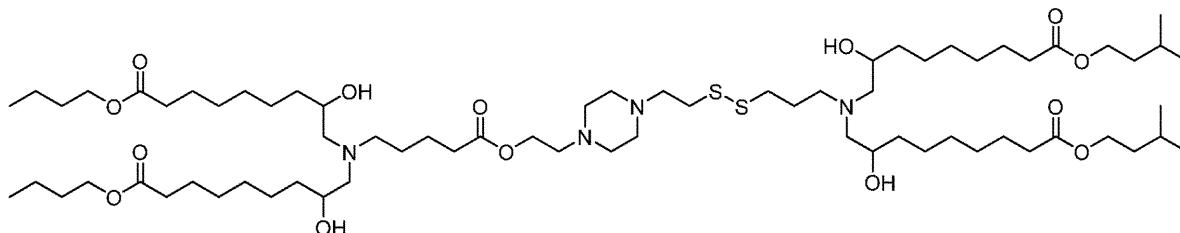
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.80–1.25 (m, 62H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1334.0。

【0339】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) - プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 23)

【化 1 6 9】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.25 (m, 16H), 1.91–1.25 (m, 60H), 0.9

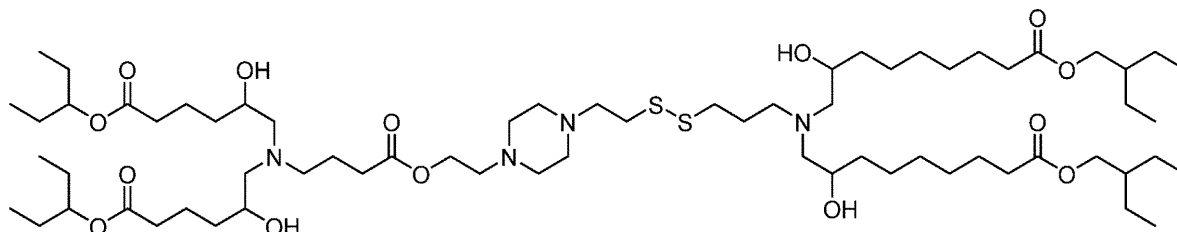
2 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値C₇₀H₁₃₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1319.9、
観測値 = 1319.9。

【0340】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)-アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物46)

【化170】



10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.85-2.25 (m, 40H), 1.90-1.24 (m, 52H), 0.88 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

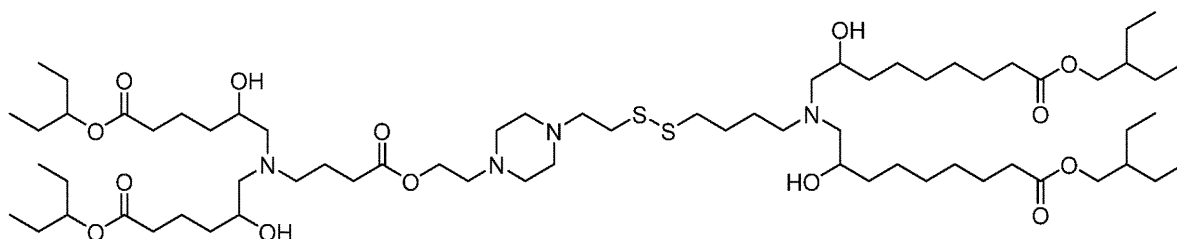
20

APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、
観測値 = 1277.9。

【0341】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)-アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物59)

【化171】



30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85-2.25 (m, 38H), 1.86-1.24 (m, 52H), 0.88 (t, 12H), 0.86 (t, 12H).

40

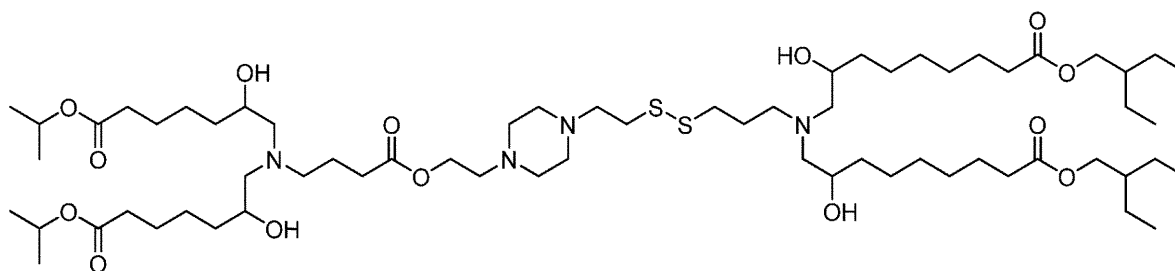
APCI-MS分析：計算値C₆₈H₁₃₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1291.9、
観測値 = 1291.9。

【0342】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)-アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物44)

50

【化 1 7 2】



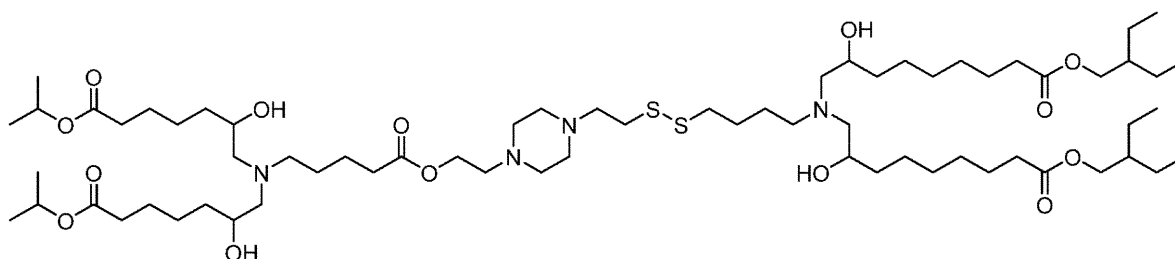
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 36H), 1.90–1.78 (m, 4H), 1.68–1.26 (m, 44H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.9。

【0343】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-((2-(4-(2-((5-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 55)

【化 1 7 3】



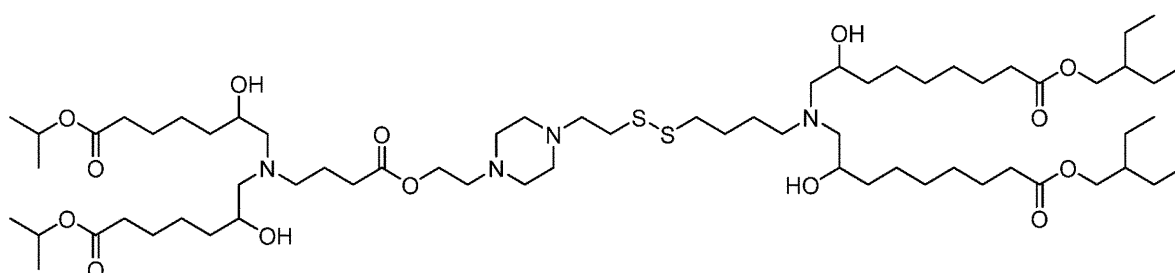
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.78–1.29 (m, 48H), 1.21 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277.9$ 、観測値 = 1277.0。

【0344】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 54)

【化 1 7 4】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19

(t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 38H), 1.86–1.27 (m, 48H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

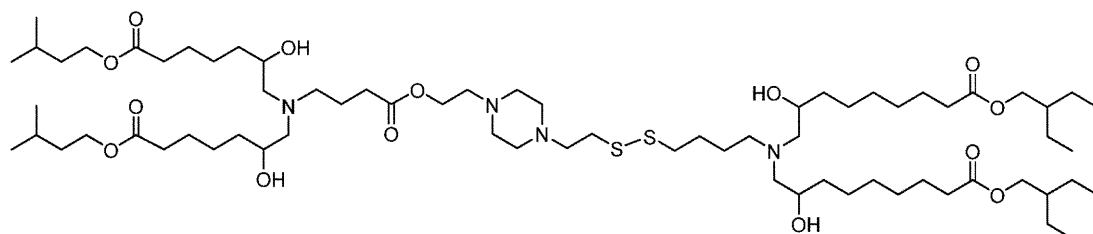
APCI-MS分析：計算値C₆₆H₁₂₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1263.8、観測値 = 1263.9。

【0345】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物56)

10

【化175】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.44–2.25 (m, 16H), 1.83–1.28 (m, 54H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

20

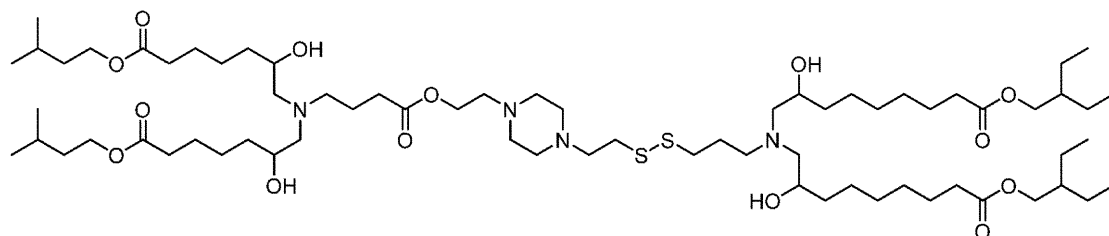
APCI-MS分析：計算値C₇₀H₁₃₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1318.9、観測値 = 1319.0。

【0346】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物45)

30

【化176】



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.29 (m, 52H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

40

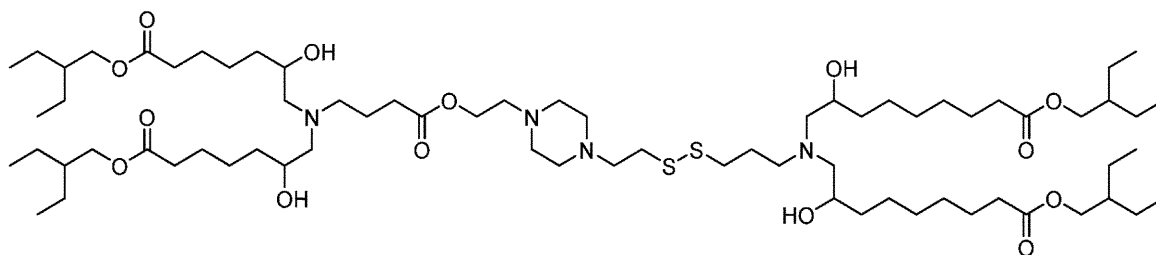
APCI-MS分析：計算値C₆₉H₁₃₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1305.9、観測値 = 1305.9。

【0347】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-7-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)プロピル)-アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物47)

50

【化 1 7 7】



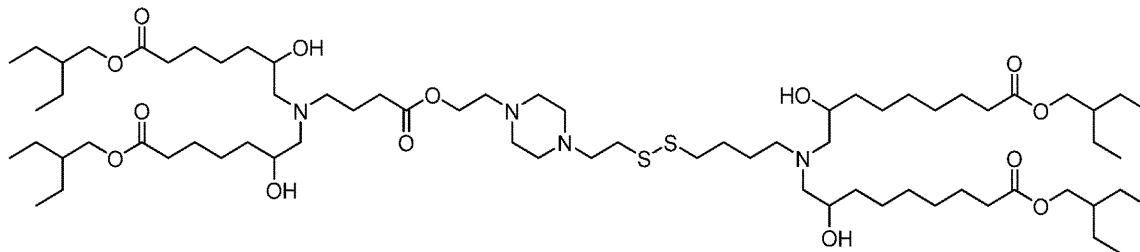
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.74 (m, 4H), 2.82–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.99–1.25 (m, 56H), 0.93–0.85 (m, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1133.8。

【0348】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(7 - (2-エチルブトキシ) - 2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-yl) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 57)

【化 1 7 8】



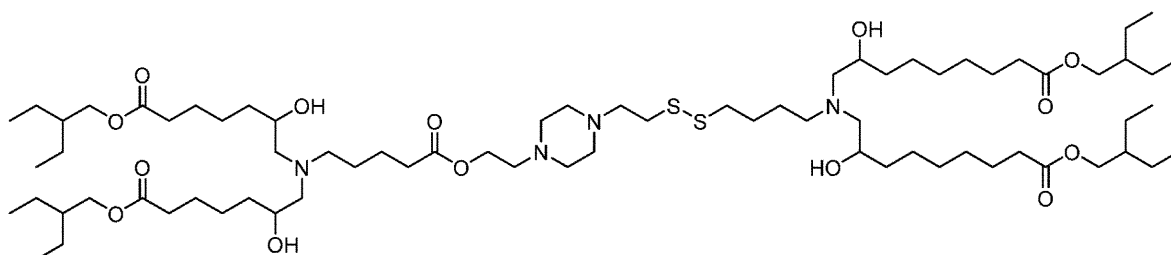
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.74 (m, 4H), 2.83–2.25 (m, 38H), 1.90–1.22 (m, 58H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1347.9。

【0349】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス(7 - (2-エチルブトキシ) - 2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) - アミノ) ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-yl) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (化合物 58)

【化 1 7 9】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.90–1.2

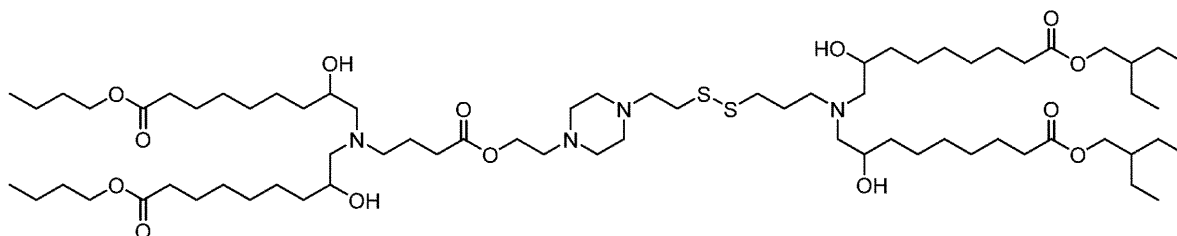
4 (m, 62H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値C73H140N4O14S2 [M+H] = 1362.0、
観測値 = 1361.2。

【0350】

ジブチル9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(ビス(9-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物42)

【化180】



10

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.04 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.72 (m, 4H), 2.84-2.28 (m, 38H), 1.95-1.22 (m, 62H), 0.95-0.85 (m, 18H).

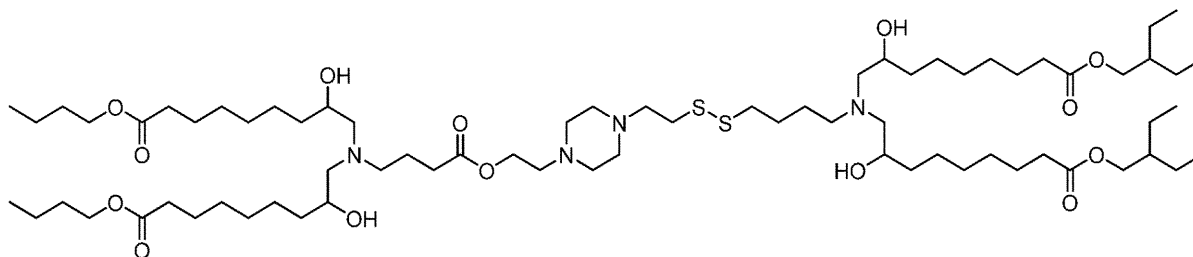
20

APCI-MS分析：計算値C71H136N4O14S2 [M+H] = 1334.0、
観測値 = 1333.8。

【0351】

ジブチル9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(9-ブトキシ-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物52)

【化181】



30

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.84-2.28 (m, 38H), 1.95-1.22 (m, 64H), 0.95-0.85 (m, 18H).

40

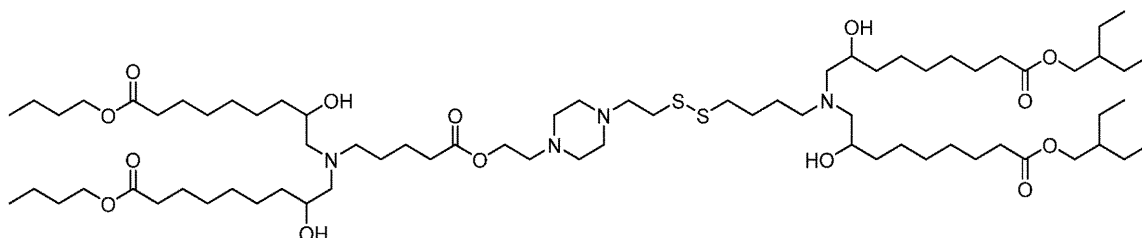
APCI-MS分析：計算値C72H138N4O14S2 [M+H] = 1348.0、
観測値 = 1347.9。

【0352】

ジブチル9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(ビス(9-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物53)

50

【化 1 8 2】



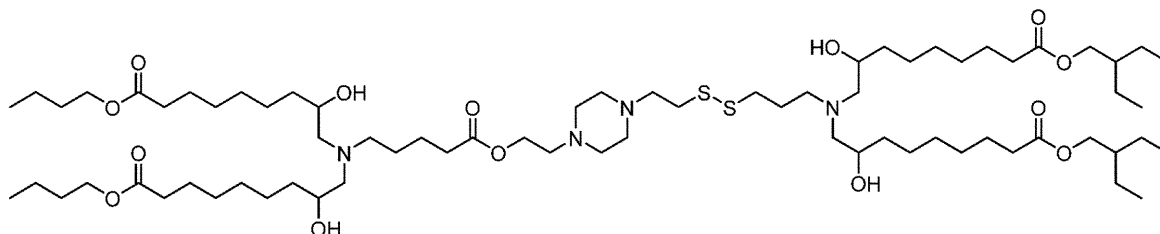
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.44–2.25 (m, 16H), 1.77–1.26 (m, 66H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、観測値 = 1362.0。

【0353】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (化合物 43)

【化 1 8 3】



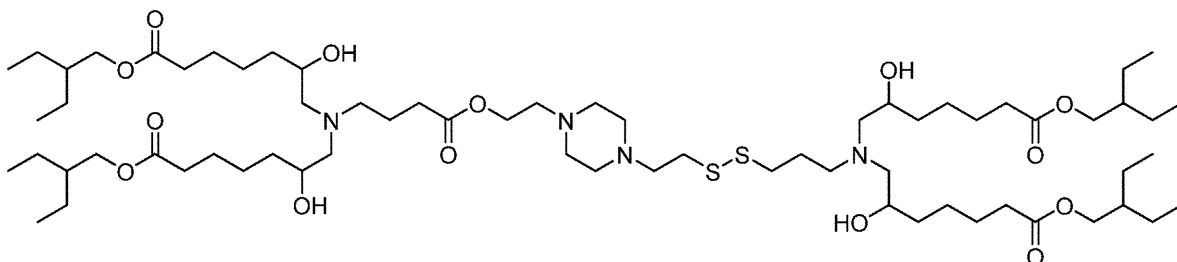
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.23 (m, 64H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1348.0。

【0354】

ビス (2 - エチルブチル) 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (化合物 92)

【化 1 8 4】



^1H NMR (300 MHz, Methanol-d_4) δ 4.21 (t, 2H), 4

. 01 (d, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.88–2.50 (m, 22H), 2.45–2.28 (m, 16H), 1.89–1.73 (m, 4H), 1.64 (m, 8H), 1.56–1.45 (m, 12H), 1.37 (m, 24H), 0.91 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、観測値 = 1277.8。

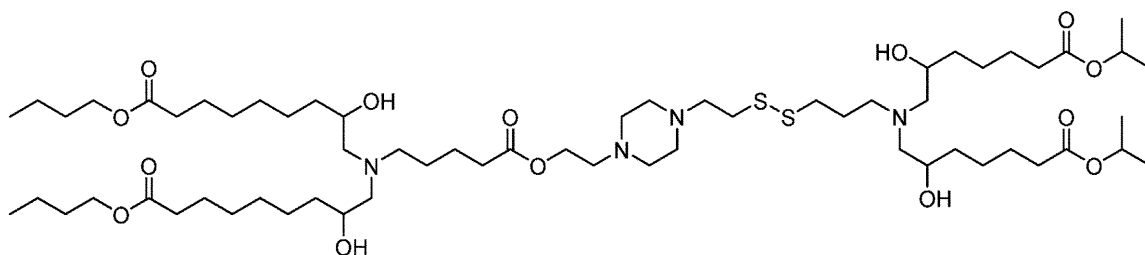
【0355】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-ペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(化合物78)

10

v.

【化185】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.28 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.90 (t, 6H).

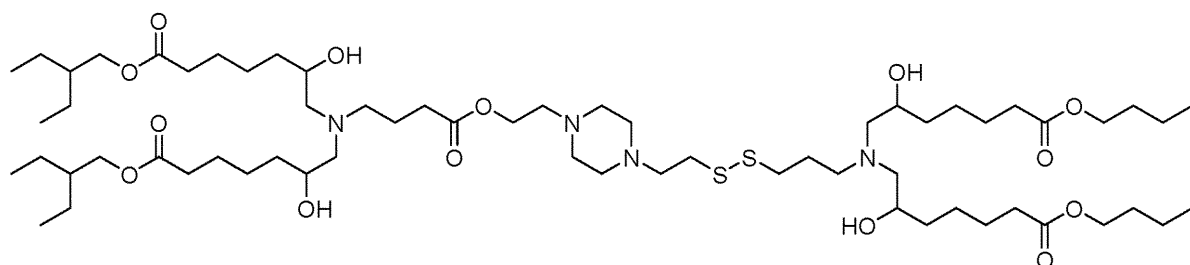
APCI-MS分析：計算値C₆₂H₁₁₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1207.8、観測値 = 1207.8。

【0356】

ジブチル7,7'-((3-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)-アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E7-E4)

30

【化186】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.42–2.24 (m, 16H), 1.85–1.73 (m, 4H), 1.72–1.46 (m, 20H), 1.45–1.29 (m, 22H), 0.93 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

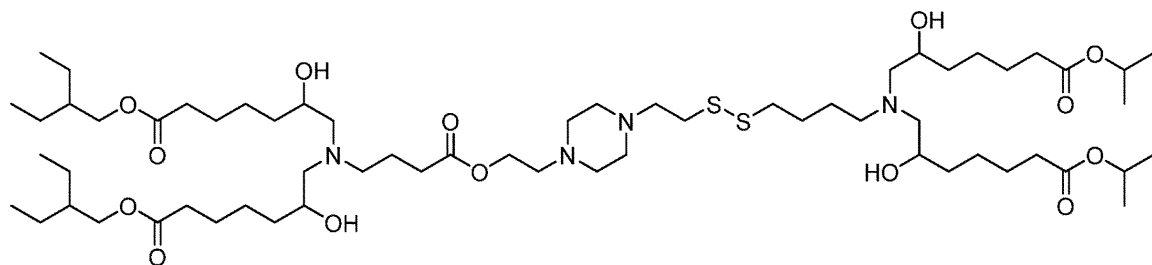
APCI-MS分析：計算値C₆₃H₁₂₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1221.8、観測値 = 1221.7。

【0357】

50

ビス(2-エチルブチル)7,7'-((4-(2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E7-Ei3)

【化187】



10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.83–2.21 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

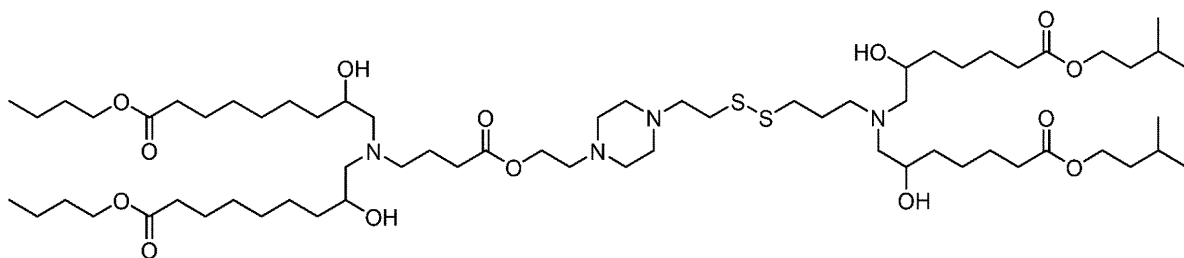
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.8$ 、観測値 = 1207.7。

20

【0358】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E7-Ei5)

【化188】



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.70 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.43–2.26 (m, 16H), 1.96–1.25 (m, 50H), 0.95–0.88 (m, 18H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.8。

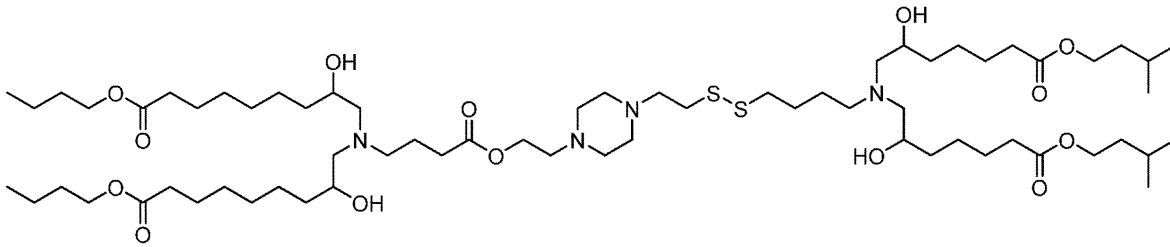
40

【0359】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-4-E7-Ei5)

50

【化 1 8 9】



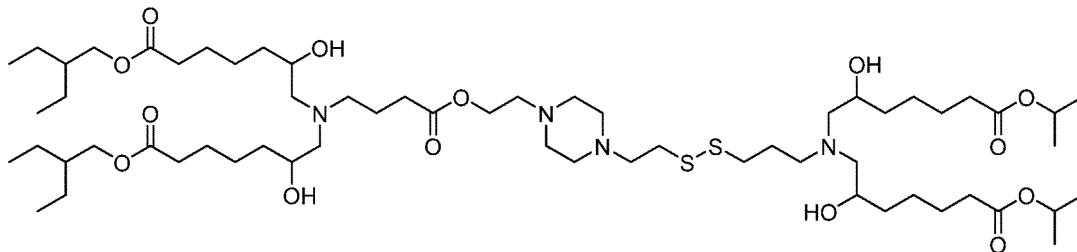
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (m, 8H), 3.75 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.92–1.25 (m, 52H), 0.95–0.88 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.9$ 、観測値 = 1263.7。

【0360】

ビス(2-エチルブチル)7,7'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E7-Ei3)

【化 1 9 0】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.28 (m, 38H), 1.22 (d, 12H), 0.89 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、観測値 = 1193.6。

【0361】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファネイル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E7-Ei3)

10

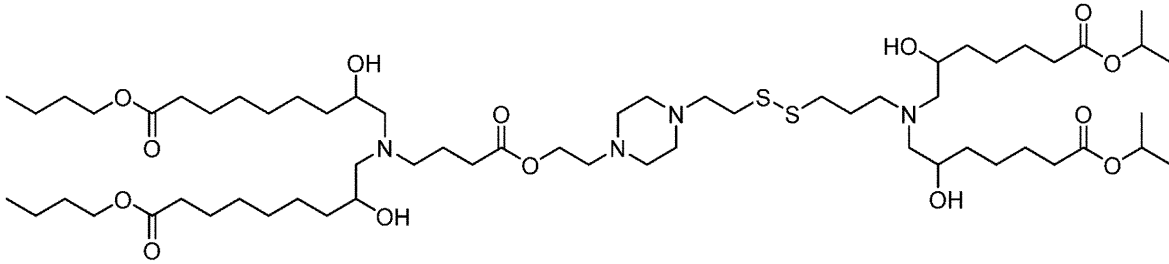
20

30

40

50

【化191】



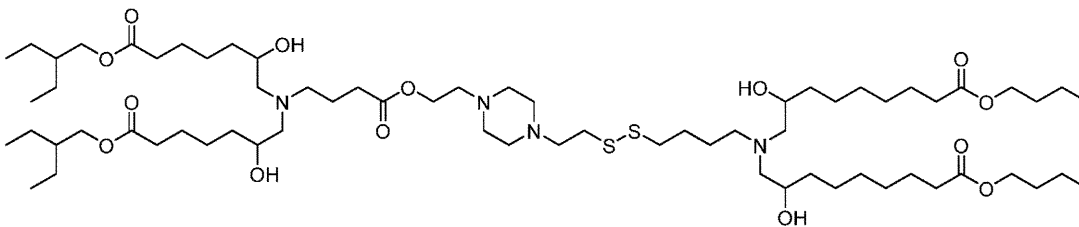
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.04 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.28 (m, 44H), 1.22 (d, 12H), 0.89 (t, 6H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、観測値 = 1193.7。

【0362】

ジブチル9,9'-(4-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E9-E4)

【化192】



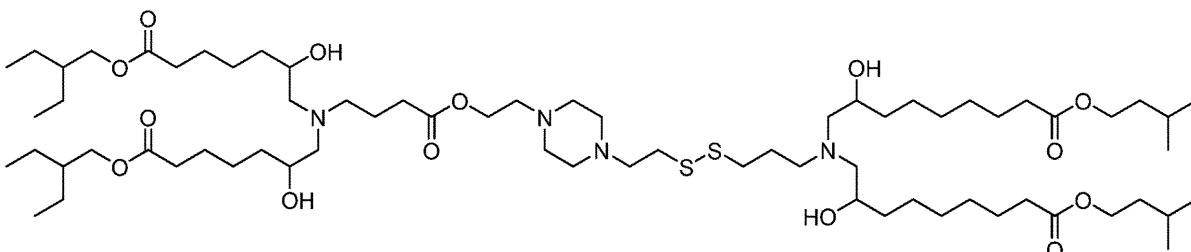
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.42–2.24 (m, 16H), 1.90–1.28 (m, 56H), 0.93 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.8。

【0363】

ジイソペンチル9,9'-(3-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E9-Ei5)

【化193】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.88–2.45 (m, 22H), 2.42–2.24 (m, 16H), 1.95–1.26 (m, 52H), 0.95–0.86 (m, 24H).

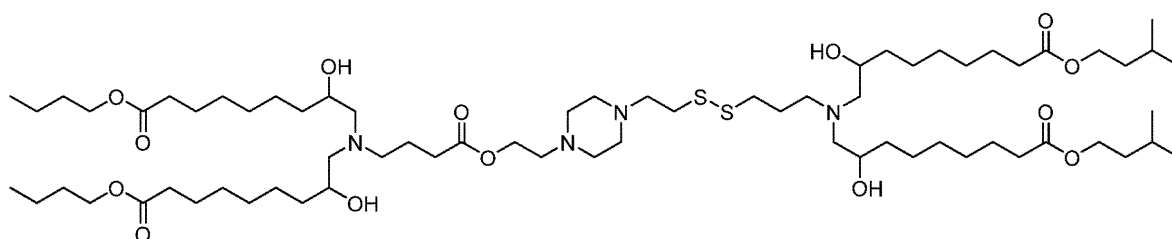
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.8。

【0364】

ジブチル 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E9-Ei5)

10

【化194】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.06 (m, 8H), 3.64 (m, 4H), 2.88–2.45 (m, 22H), 2.42–2.24 (m, 16H), 1.95–1.26 (m, 58H), 0.95–0.88 (m, 18H).

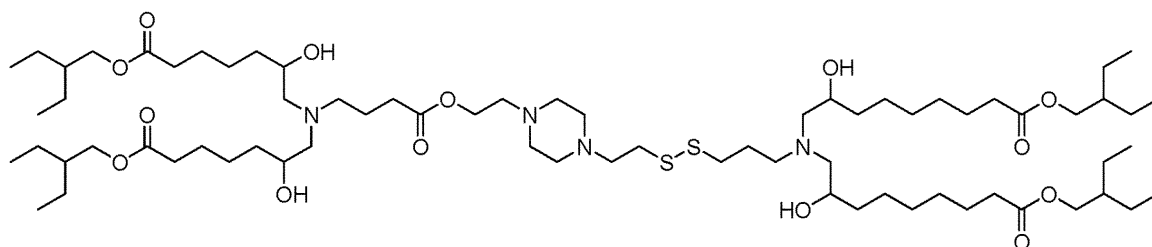
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.8。

【0365】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E9-Es6)

30

【化195】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.74 (m, 4H), 2.82–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.99–1.25 (m, 56H), 0.93–0.85 (m, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1133.8。

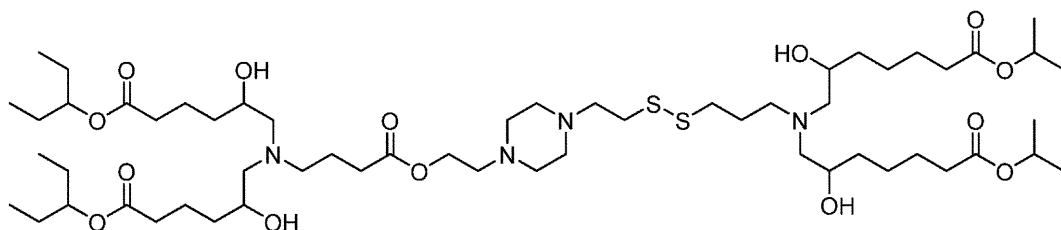
【0366】

ジイソプロピル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E9-Ei5)

50

シ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-3-E7-Ei3)

【化196】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.74 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.32-3.00 (bs, 4H), 2.83-2.24 (m, 38H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.70-1.36 (m, 30H), 1.22 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

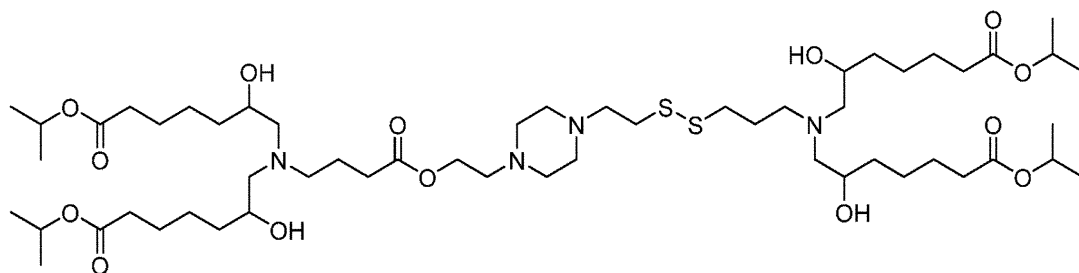
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1137.6$ 、観測値 = 1137.6。

【0367】

20

ジイソプロピル7,7'-((3-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)プロピル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E7-Ei3)

【化197】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 4H), 4.19 (t, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.32-3.00 (bs, 4H), 2.87-2.35 (m, 30H), 2.26 (t, 8H), 1.93-1.74 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 8H), 1.54-1.33 (m, 16H), 1.22 (d, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{55}\text{H}_{104}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1109.5$ 、観測値 = 1109.6。

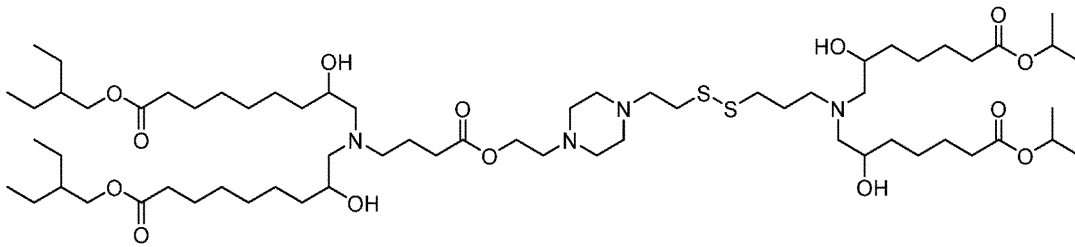
【0368】

40

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E7-Ei3)

50

【化198】



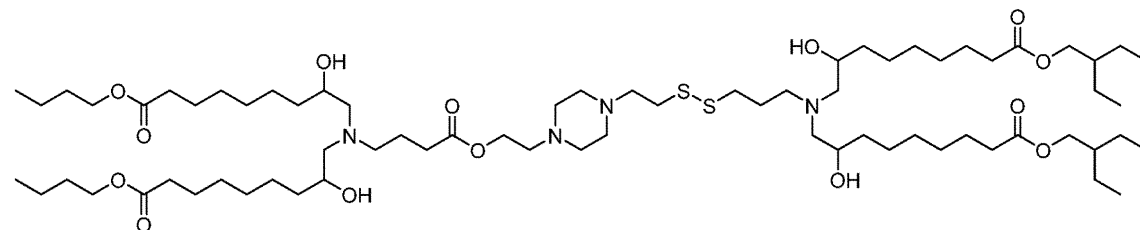
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.84–2.35 (m, 30H), 2.28 (q, 8H), 1.92–1.74 (m, 5H), 1.68–1.56 (m, 9H), 1.54–1.26 (m, 32H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.7。

【0369】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(9-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E9-Es6)

【化199】



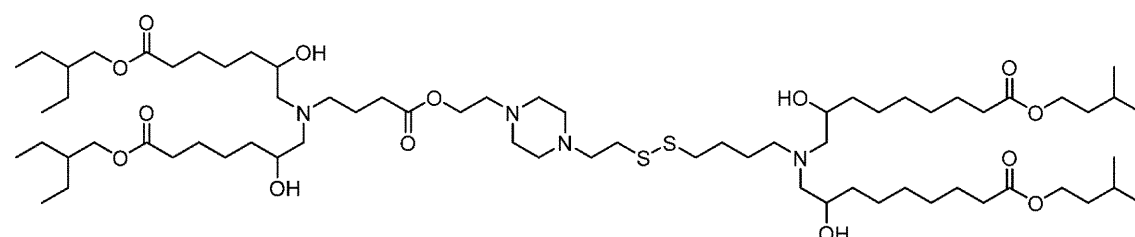
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.04 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.72 (m, 4H), 2.84–2.28 (m, 38H), 1.95–1.22 (m, 62H), 0.95–0.85 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1333.8。

【0370】

ジイソペンチル9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E9-Ei5)

【化200】



10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.84–2.28 (m, 38H), 1.95–1.22 (m, 54H), 0.95–0.86 (m, 24H).

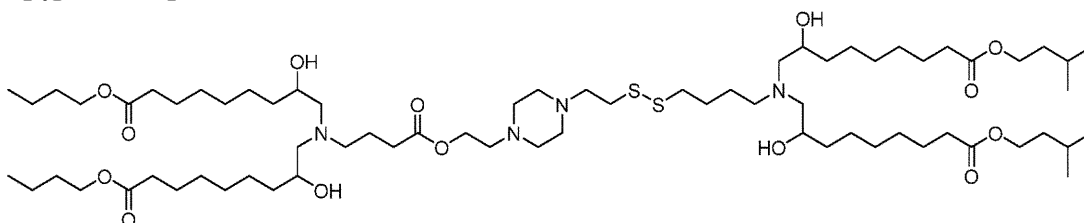
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ [M+H] = 1319.9、観測値 = 1319.8。

【0371】

ジブチル 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-4-E9-Ei5)

10

【化201】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.06 (m, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.82–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.90–1.22 (m, 60H), 0.93–0.85 (m, 18H).

20

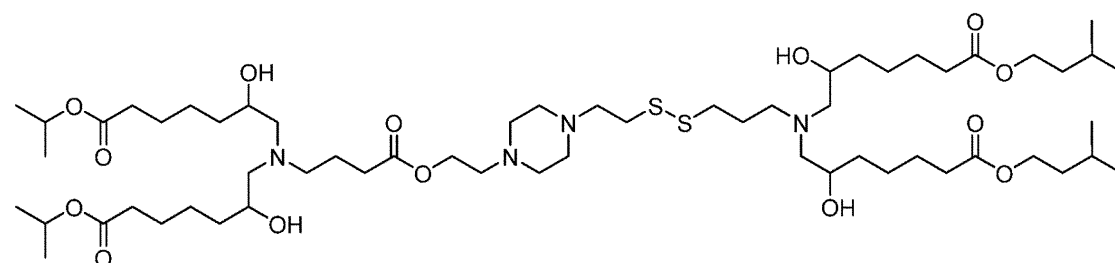
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ [M+H] = 1319.9、観測値 = 1319.8。

【0372】

ジイソペンチル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘブチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) - アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘブタノエート) (GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E7-Ei5)

30

【化202】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.82–2.35 (m, 24H), 2.28 (t, 8H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.72–1.56 (m, 12H), 1.50 (q, 8H), 1.44–1.32 (m, 14H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ [M+H] = 1165.6、観測値 = 1165.7。

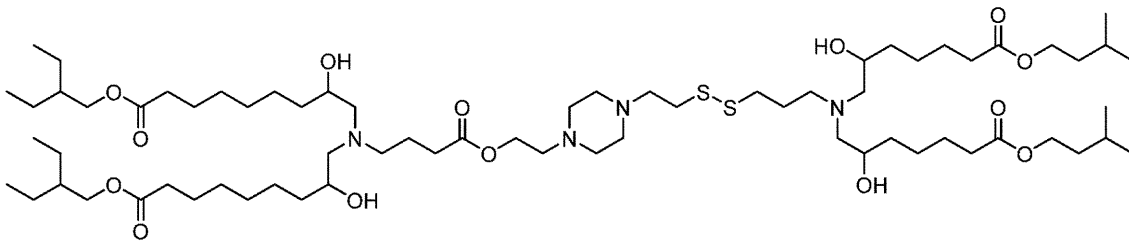
【0373】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘブチル) アミノ) プロピル) ジ

50

スルファニル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) -4-オキソブチル) アザンジイル) -ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E7-Ei5)

【化203】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.84–2.32 (m, 32H), 2.29 (dt, 8H), 1.92–1.74 (m, 5H), 1.72–1.56 (m, 9H), 1.54–1.26 (m, 36H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

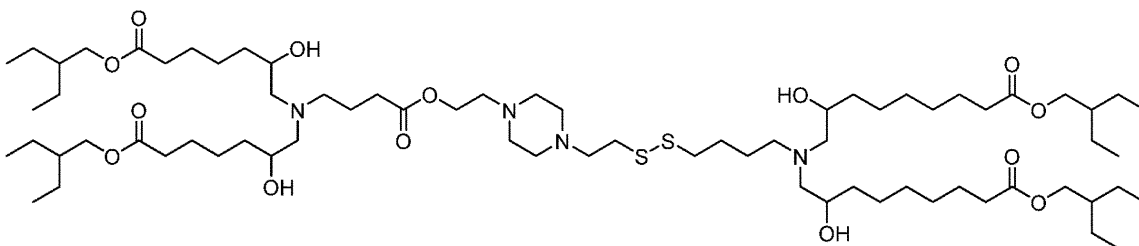
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.8。

【0374】

20

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E9-Es6)

【化204】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.74 (m, 4H), 2.83–2.25 (m, 38H), 1.90–1.22 (m, 58H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1347.9。

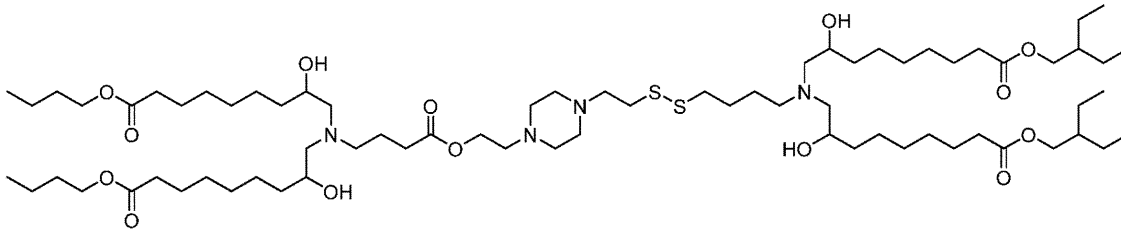
【0375】

40

ジブチル9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(9-ブトキシ-2-ヒドロキシ-9-オキソノニル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-4-E9-Es6)

50

【化205】

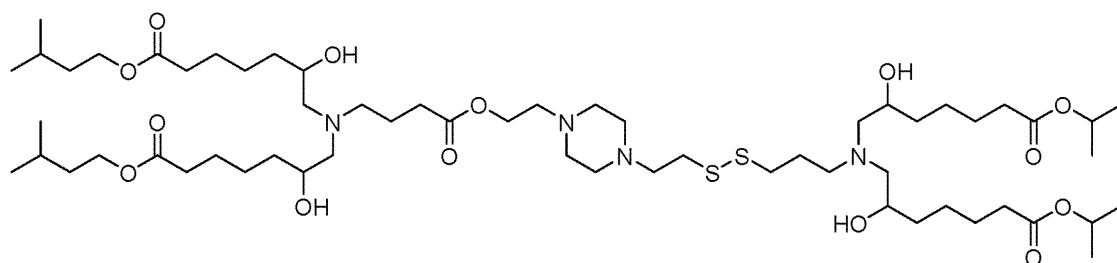


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.84–2.28 (m, 38H), 1.95–1.22 (m, 64H), 0.95–0.85 (m, 18H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、
観測値 = 1347.9。

【0376】

ジイソペンチル7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-オキソブチル) アザンジイル) - ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7-Ei5-DS-3-E7-Ei3)

【化206】

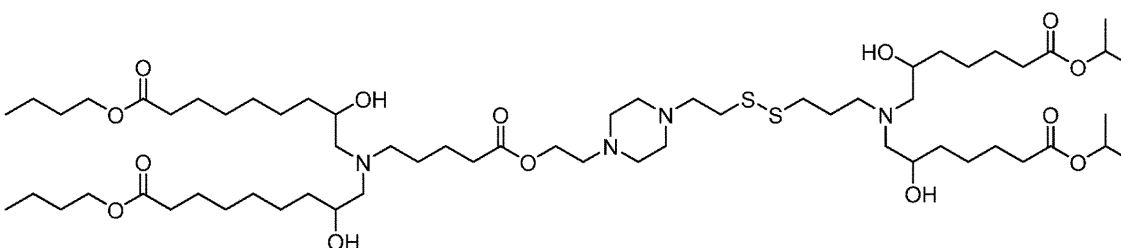


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.26 (m, 34H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (d, 12H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165.7$ 、
観測値 = 1165.8。

【0377】

ジブチル9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-ペンチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9-E4-DS-3-E7-Ei3)

【化207】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.18

(t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.28 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.90 (t, 6H).

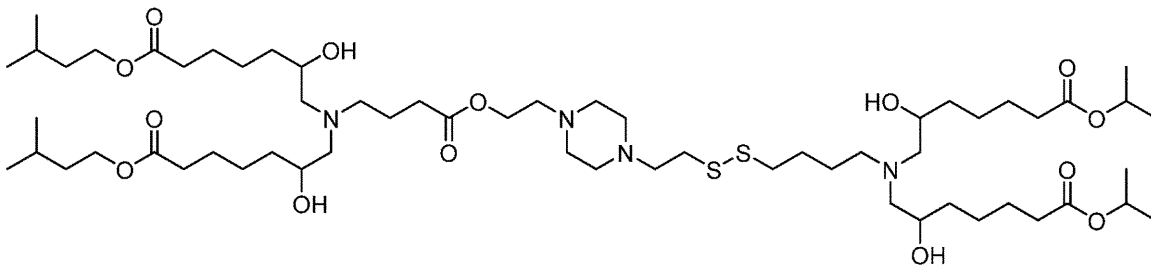
APCI-MS分析：計算値C₆₂H₁₁₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1207.8、観測値 = 1207.8。

【0378】

ジソペンチル7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-オキソブチル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7-Ei5-DS-4-E7-Ei3)

10

【化208】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.83–2.23 (m, 38H), 1.84–1.30 (m, 36H), 0.92 (d, 12H), 0.86 (d, 12H).

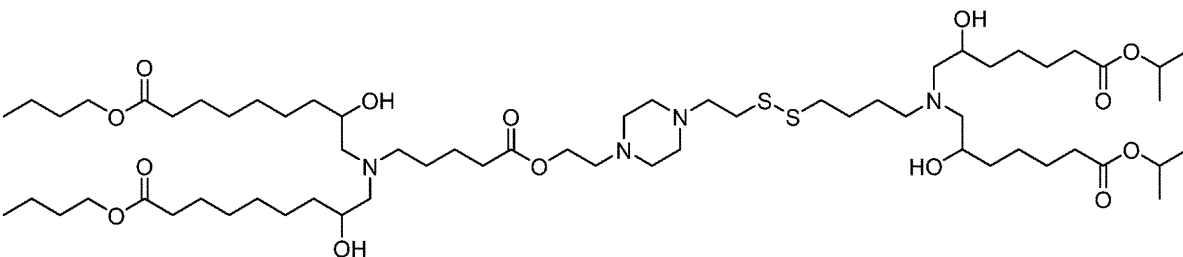
APCI-MS分析：計算値C₆₀H₁₁₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1179.7、観測値 = 1179.8。

【0379】

ジブチル9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-ペンチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL(GL-HEPES-E4-E9-E4-DS-4-E7-Ei3)

30

【化209】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.60 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.86–1.25 (m, 48H), 1.21 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

APCI-MS分析：計算値C₆₃H₁₂₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1221.8、観測値 = 1221.8。

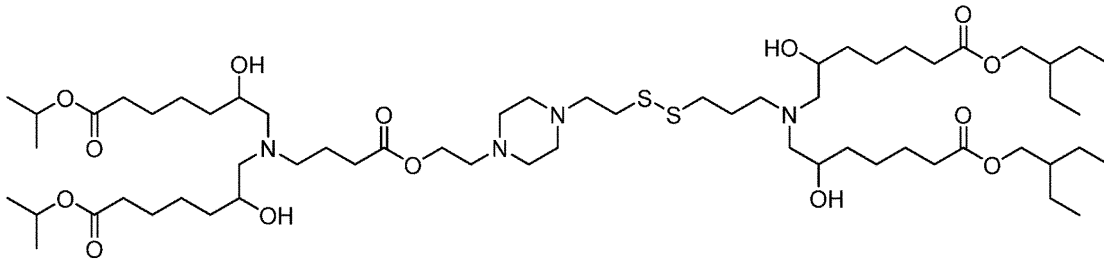
【0380】

ビス(2-エチルブチル)7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ

50

）エチル）ピペラジン-1-イル）エチル）ジスルファニル）プロピル）-アザンジイル）ビス（6-ヒドロキシヘプタノエート）（GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E7-Es6）

【化210】



10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (hept, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.97 (d, 4H), 3.74 (m, 6H), 2.92–2.38 (m, 28H), 2.29 (dt, 8H), 1.98–1.78 (m, 4H), 1.72–1.29 (m, 34H), 1.21 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

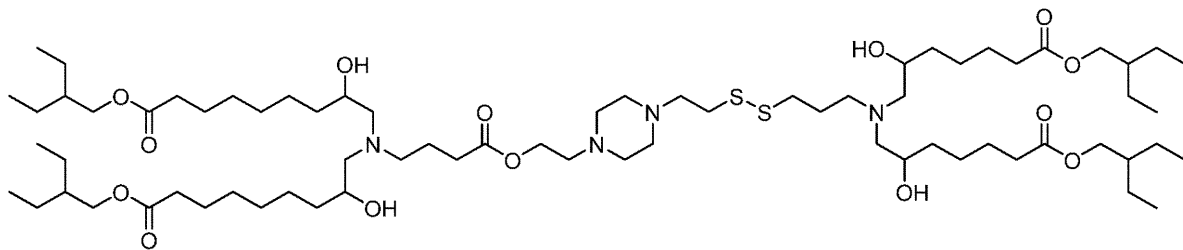
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、観測値 = 1193.7。

【0381】

20

ビス（2-エチルブチル）9,9'-（（4-（2-（4-（2-（（3-（ビス（7-（2-エチルブトキシ）-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル）アミノ）プロピル）ジスルファニル）エチル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）-4-オキソブチル）アザンジイル）-ビス（8-ヒドロキシノナノエート）（GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E7-Es6）

【化211】



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (t, 2H), 3.97 (d, 8H), 3.78 (m, 6H), 2.94–2.39 (m, 28H), 2.29 (dt, 8H), 1.92–1.74 (m, 4H), 1.72–1.26 (m, 52H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1333.8。

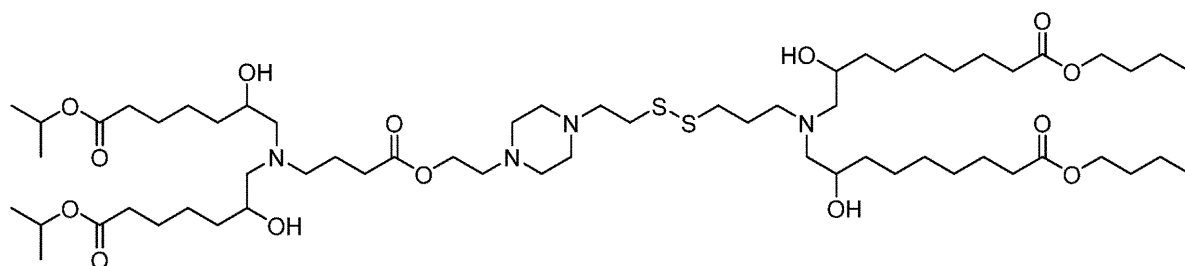
【0382】

40

ジブチル9,9'-（（3-（（2-（4-（2-（（4-（ビス（2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル）アミノ）ブタノイル）オキシ）エチル）ピペラジン-1-イル）エチル）ジスルファニル）プロピル）-アザンジイル）ビス（8-ヒドロキシノナノエート）（GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E9-E4）

50

【化 2 1 2】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (hept, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.63 (bs, 4H), 2.82–2.24 (m, 36H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.68–1.55 (m, 12H), 1.50–1.27 (m, 28H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、
観測値 = 1193.8。

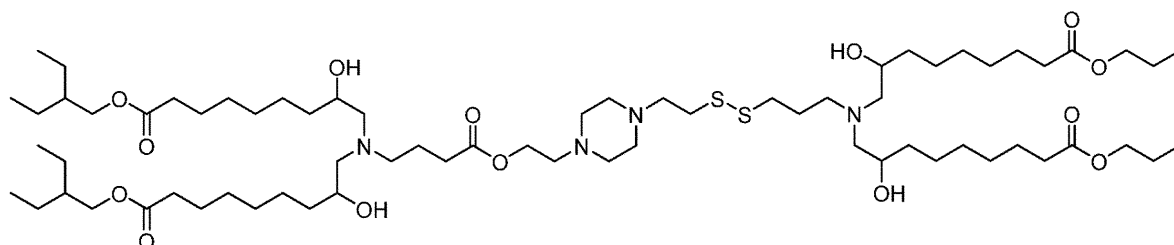
10

【0383】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-9-オキソ-9-プロポキシノニル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E9-E4)

20

【化 2 1 3】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.99 (d, 4H), 3.65 (bs, 4H), 2.84–2.39 (m, 28H), 2.29 (t, 4H), 2.28 (t, 4H), 1.92–1.74 (m, 6H), 1.68–1.55 (m, 14H), 1.52–1.24 (m, 44H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、
観測値 = 1334.0。

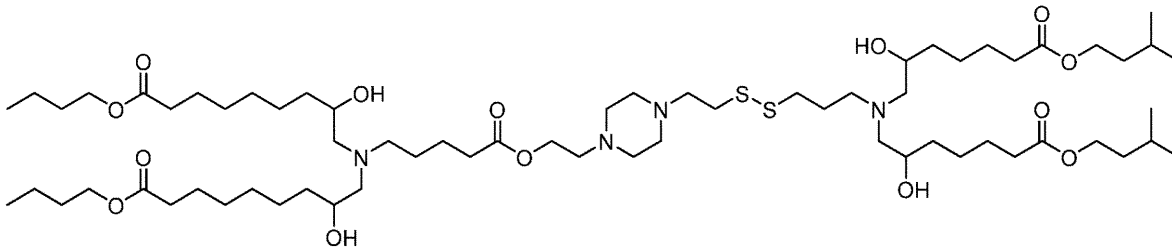
30

【0384】

ジブチル 9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソペンチルオキシ-7-オキソヘブチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-ペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9-E4-DS-3-E7-Ei5)

40

【化 2 1 4】



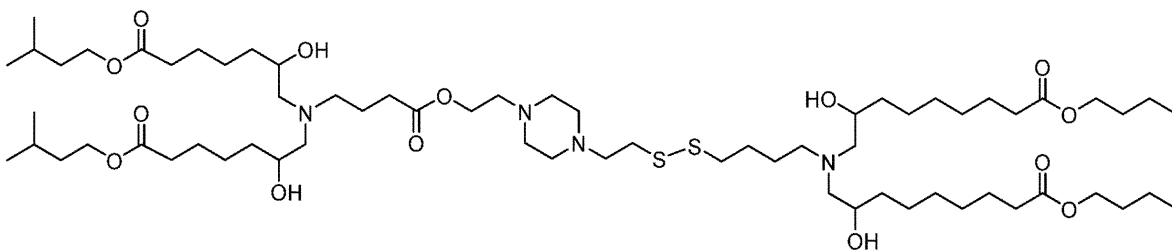
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.83–2.23 (m, 38H), 1.91–1.22 (m, 52H), 0.95–0.86 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.9$ 、観測値 = 1263.9。

【0385】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (bis (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) bis (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL - HEPES - E3 - E7 - Ei5 - DS - 4 - E9 - E4)

【化 2 1 5】



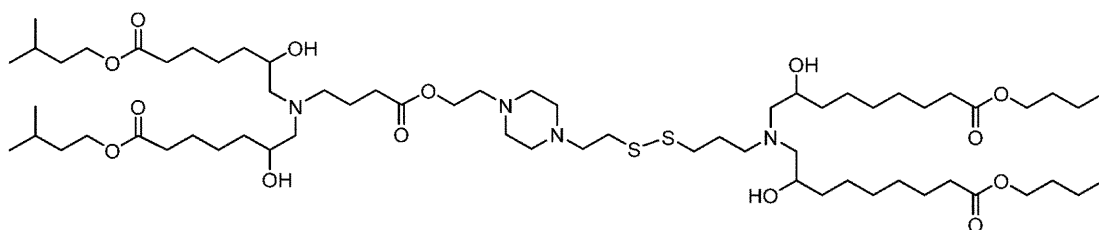
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.89–1.25 (m, 52H), 0.95–0.86 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.9$ 、観測値 = 1263.9。

【0386】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (bis (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) bis (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL - HEPES - E3 - E7 - Ei5 - DS - 3 - E9 - E4)

【化 2 1 6】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.90–1.2

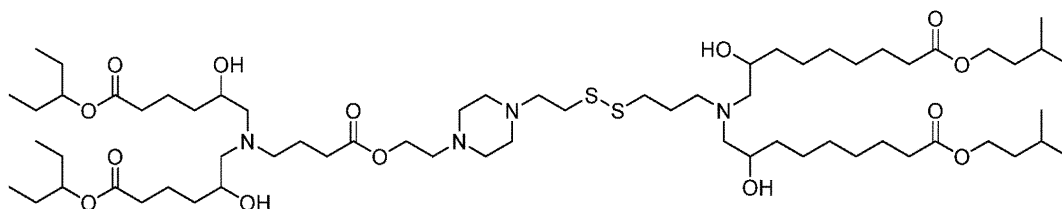
5 (m, 50H), 0.95–0.86 (m, 18H).

APCI-MS分析：計算値C₆₅H₁₂₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1249.8、
観測値 = 1249.9。

【0387】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) ヘキシル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-3-E9Ei5)

【化217】



10

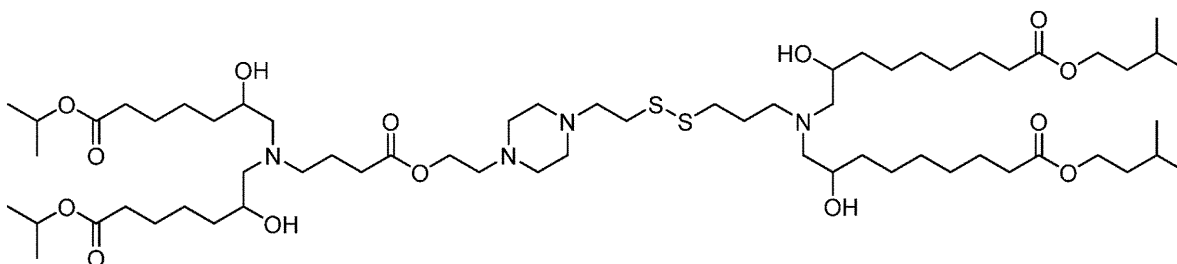
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.77 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.90–1.24 (m, 46H), 0.91 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値C₆₅H₁₂₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1249.8、
観測値 = 1249.8。

【0388】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-3-E9Ei5)

【化218】



30

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.72–1.26 (m, 36H), 1.23 (d, 12H), 0.91 (t, 12H).

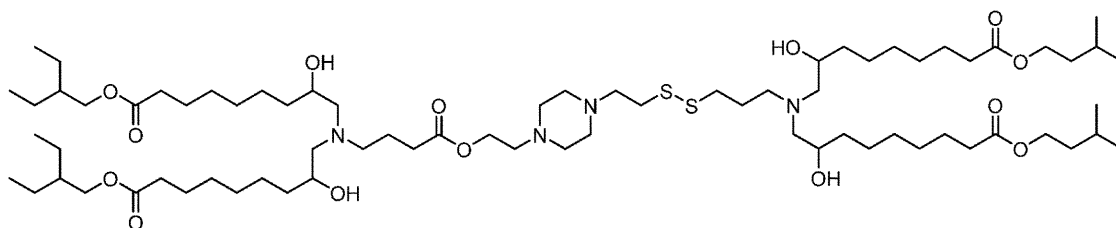
APCI-MS分析：計算値C₆₃H₁₂₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1221.7、
観測値 = 1221.8。

【0389】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) - アミノ) プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-3-E9Ei5)

50

【化 2 1 9】



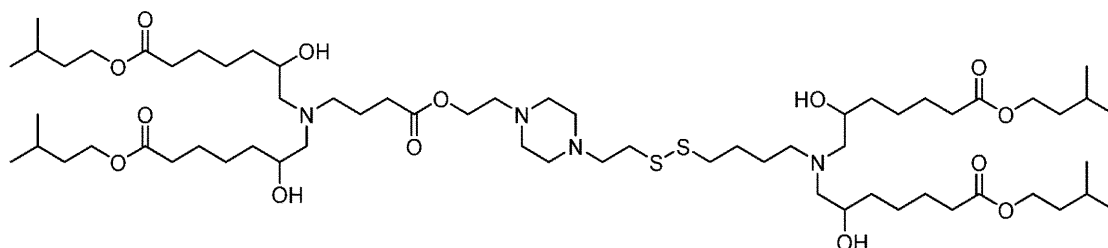
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.92–1.78 (m, 4H), 1.74–1.26 (m, 56H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、観測値 = 1362.0。

【0390】

ジイソペンチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソペンチルオキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブチル) - ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL - HEPES - E3 - E7Ei5 - DS - 4 - E7Ei5)

【化 2 2 0】



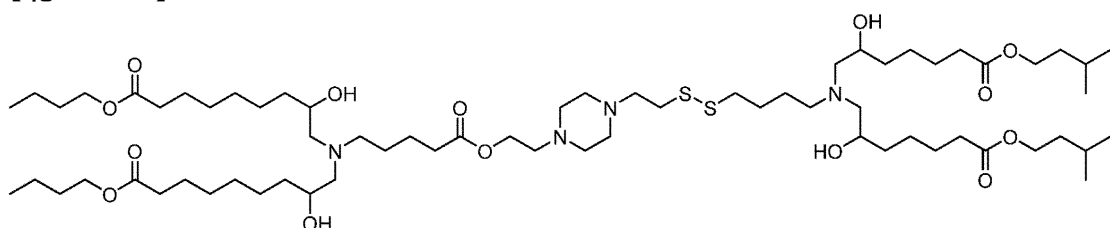
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.43–2.26 (m, 16H), 1.84–1.33 (m, 42H), 0.91 (d, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.9。

【0391】

ジブチル 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブチル) - ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL - HEPES - E4 - E9E4 - DS - 4 - E7Ei5)

【化 2 2 1】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t,

4 H), 4.05 (t, 4 H), 3.62 (m, 4 H), 2.86–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.25 (m, 16 H), 1.79–1.25 (m, 54 H), 0.92 (t, 6 H), 0.90 (d, 12 H).

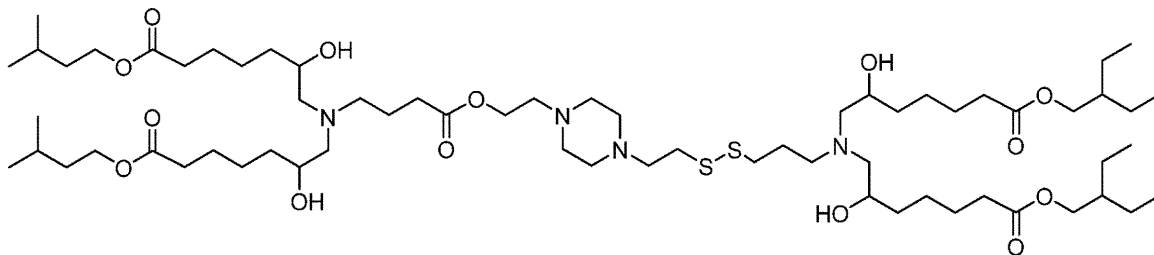
APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、観測値 = 1277.9。

【0392】

ビス(2-エチルブチル)7,7'-((3-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート)(GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-3-E7Es6)

10

【化222】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.64 (m, 4 H), 2.84–2.45 (m, 22 H), 2.44–2.25 (m, 16 H), 1.85–1.28 (m, 44 H), 0.91 (d, 12 H), 0.88 (t, 12 H).

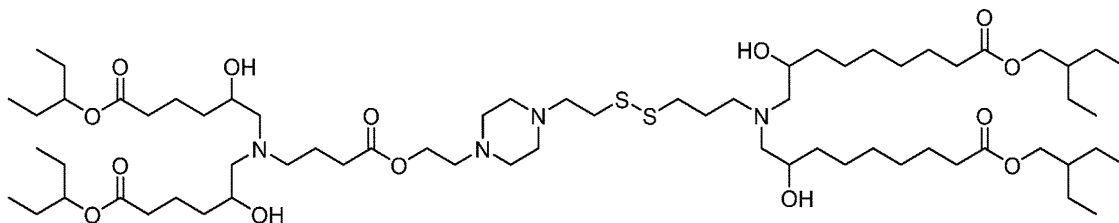
APCI-MS分析：計算値C₆₅H₁₂₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1249.8、観測値 = 1249.9。

【0393】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-3-E9Es6)

30

【化223】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (pent, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.98 (d, 4 H), 3.64 (m, 4 H), 2.85–2.25 (m, 40 H), 1.90–1.24 (m, 52 H), 0.88 (d, 12 H), 0.86 (t, 12 H).

APCI-MS分析：計算値C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277.9、観測値 = 1277.9。

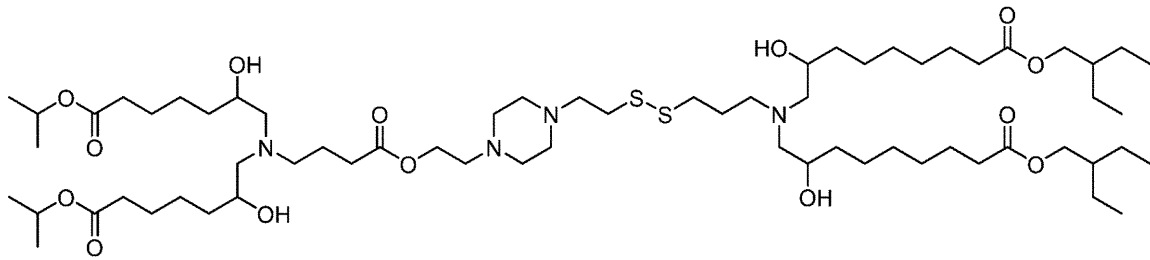
【0394】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-((2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)-アミノ)ブタノイル)オキ

50

シ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファネイル) プロピル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-3-E9Es6)

【化224】



10

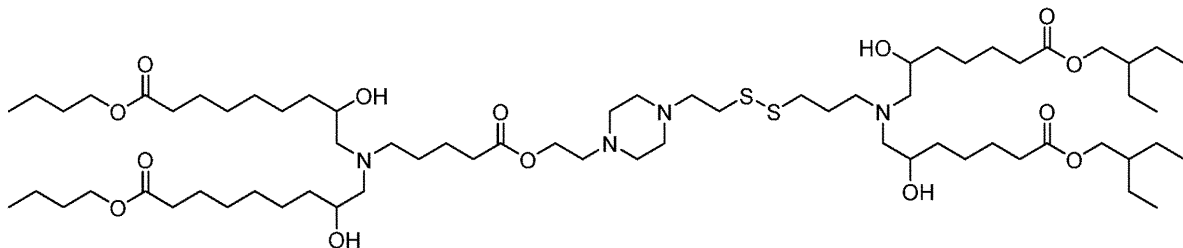
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 36H), 1.90–1.78 (m, 4H), 1.68–1.26 (m, 44H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.9。

【0395】

7-オキソヘプチル) アミノ) プロピル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) -5-オキソペンチル) -アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-3-E7Es6)

【化225】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.45 (m, 22H), 2.44–2.24 (m, 16H), 1.92–1.25 (m, 58H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

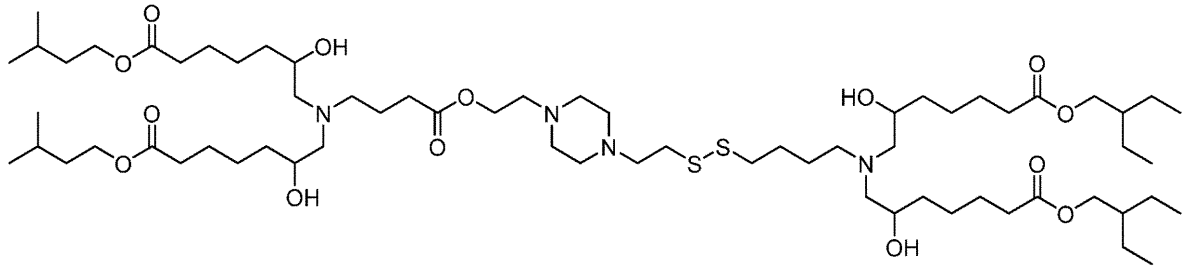
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

【0396】

ビス(2-エチルブチル) 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ) - 7-オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファネイル) ブチル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-4-E7Es6)

40

【化 2 2 6】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.44–2.25 (m, 16H), 1.86–1.28 (m, 46H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

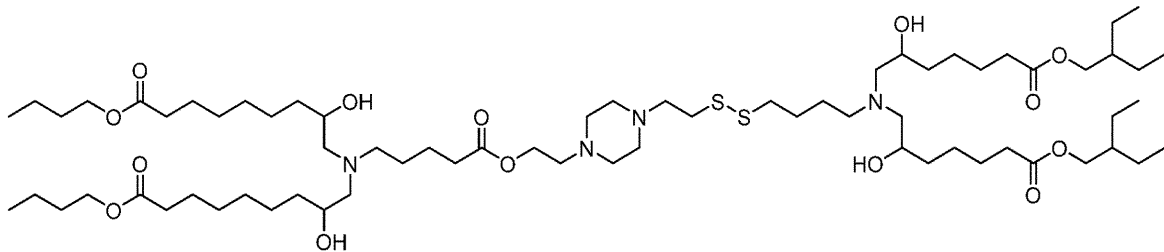
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0397】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブチル) ジスルファネイル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-4-E7Es6)

20

【化 2 2 7】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.45 (m, 22H), 2.44–2.24 (m, 16H), 1.78–1.26 (m, 58H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (m, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1306.0。

【0398】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファネイル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-3-E9Ei5)

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.67 (m, 4H), 2.88–2.35 (m, 30H), 2.29 (t, 8H), 1.96–1.78 (m, 4H), 1.70–1.28 (m, 60H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{75}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1390.1$ 、観測値 = 1390.1。

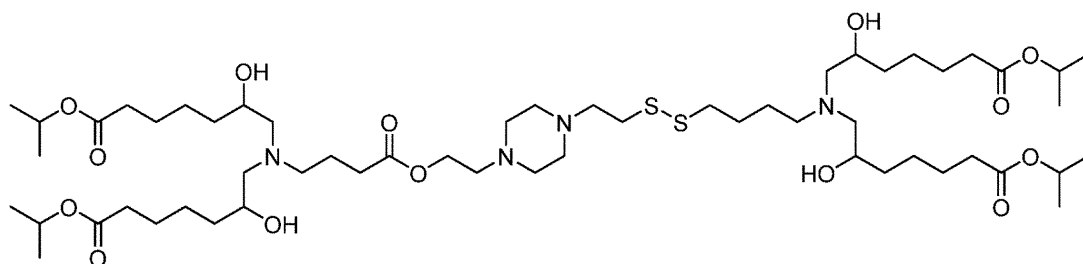
【0401】

ジイソプロピル 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジール) ビス (6 -

10

ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7Ei3)

【化231】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 4H), 4.20 (t, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.34 (m, 28H), 2.27 (t, 8H), 1.92–1.32 (m, 36H), 1.22 (d, 24H).

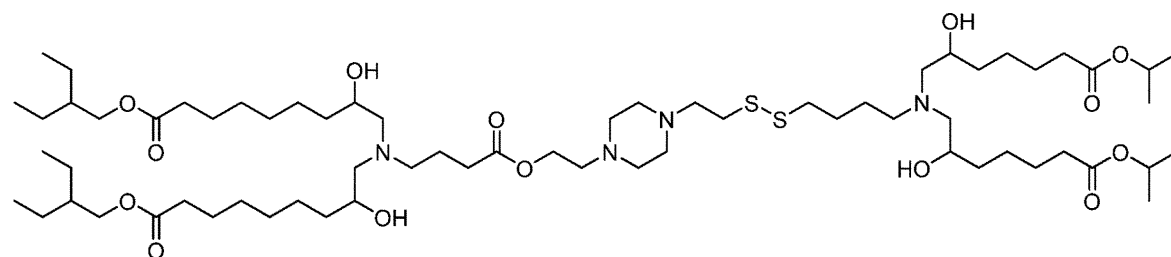
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{56}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1123.6$ 、観測値 = 1123.7。

【0402】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジール) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7Ei3)

30

【化232】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.66 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.86–1.75 (m, 4H), 1.70–1.26 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

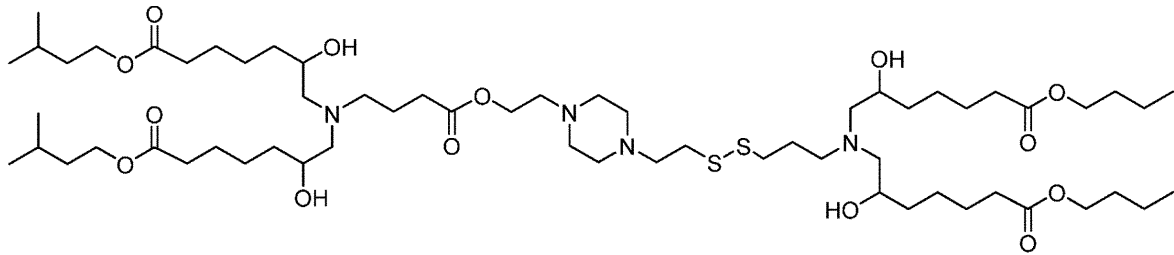
【0403】

ジブチル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7

50

ー（イソペンチルオキシ）－７－オキソヘプチル）アミノ）－ブタノイル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）ジスルファニール）プロピル）アザンジイル）ビス（６－ヒドロキシヘプタノエート）（GL－HEPES－E3－E7Ei5－DS－3－E7E4）

【化２３３】



10

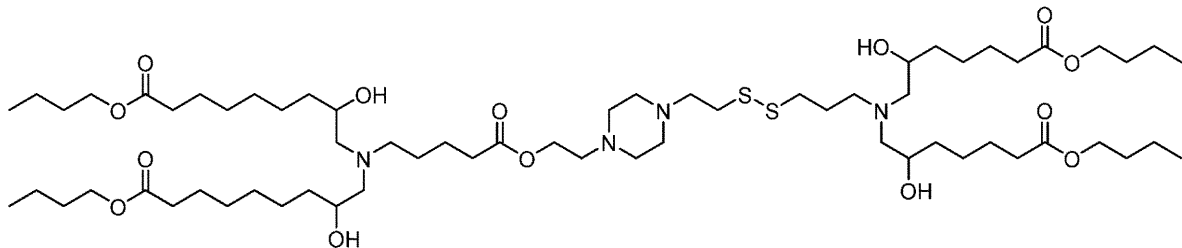
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.25 (m, 16H), 1.91–1.28 (m, 42H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、観測値 = 1193.9。

【０４０４】

ジブチル 9, 9'－（（５－（２－（４－（２－（（３－（ビス（７－ブトキシ－２－ヒドロキシ－７－オキソヘプチル）アミノ）－プロピル）ジスルファニール）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－５－オキソペンチル）アザンジイル）ビス（８－ヒドロキシノナノエート）（GL－HEPES－E4－E9E4－DS－3－E7E4）

【化２３４】



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.66 (m, 4H), 2.85–2.46 (m, 22H), 2.43–2.23 (m, 16H), 1.90–1.70 (m, 4H), 1.69–1.25 (m, 54H), 0.92 (t, 12H).

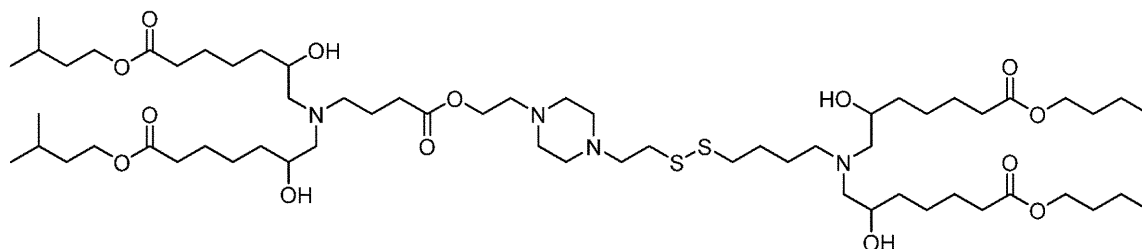
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.9。

【０４０５】

ジブチル 7, 7'－（（４－（（２－（４－（２－（（４－（ビス（２－ヒドロキシ－７－（イソペンチルオキシ）－７－オキソヘプチル）アミノ）－ブタノイル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）ジスルファニール）ブチル）アザンジイル）ビス（６－ヒドロキシヘプタノエート）（GL－HEPES－E3－E7Ei5－DS－4－E7E4）

40

【化 2 3 5】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.82–2.46 (m, 22H), 2.43–2.25 (m, 16H), 1.86–1.22 (m, 44H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、観測値 = 1207.8。

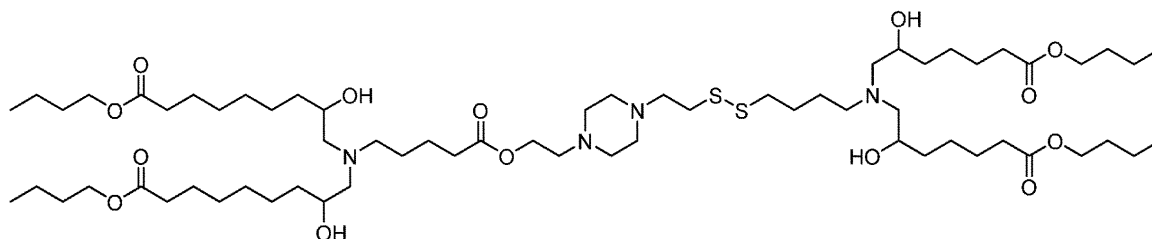
10

【0406】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - (4 - (ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 5-オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-4-E7E4)

20

【化 2 3 6】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.83–2.25 (m, 38H), 1.85–1.25 (m, 56H), 0.92 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.9。

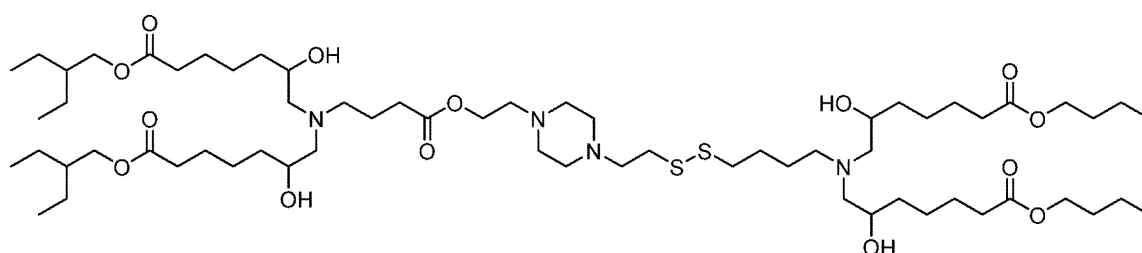
30

【0407】

ジブチル 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - (4 - (ビス(7-(2-エチルブトキシ) - 2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Es6-DS-4-E7E4)

40

【化 2 3 7】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t,

50

4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.84–2.25 (m, 38 H), 1.90–1.22 (m, 48 H), 0.92 (t, 6 H), 0.88 (t, 12 H).

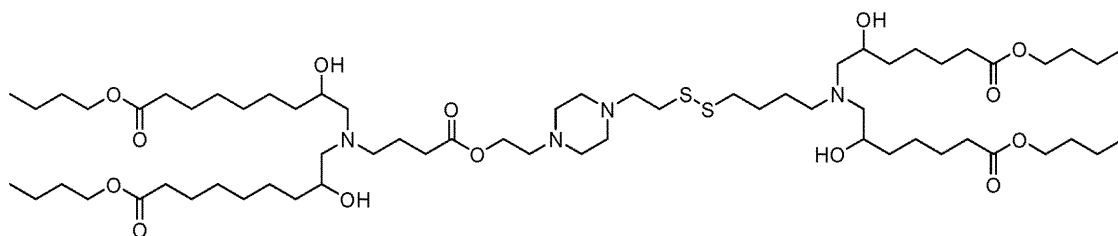
A P C I – M S 分析：計算値 C 6 4 H 1 2 2 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 2 3 5. 8、観測値 = 1 2 3 5. 9。

【0408】

ジブチル 9, 9' – ((4 – (2 – (4 – (2 – ((4 – (ビス(2 – ヒドロキシ – 7 – (イソペンチルオキシ) – 7 – オキソヘプチル) アミノ) – ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン – 1 – イル) エトキシ) – 4 – オキソブチル) アザンジイル) ビス(8 – ヒドロキシノナノエート) (G L – H E P E S – E 3 – E 9 E 4 – D S – 4 – E 7 E 4)

10

【化238】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.06 (t, 8 H), 3.61 (m, 4 H), 2.83–2.25 (m, 38 H), 1.85–1.25 (m, 54 H), 0.92 (t, 12 H).

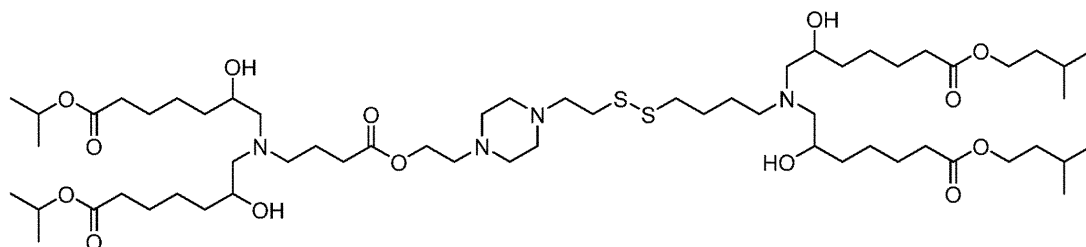
A P C I – M S 分析：計算値 C 6 4 H 1 2 2 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 2 3 5. 8、観測値 = 1 2 3 5. 9。

【0409】

ジイソペンチル 7, 7' – ((4 – ((2 – (4 – (2 – ((4 – (ビス(2 – ヒドロキシ – 7 – イソプロポキシ – 7 – オキソヘプチル) アミノ) – ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン – 1 – イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス(6 – ヒドロキシヘプタノエート) (G L – H E P E S – E 3 – E 7 E i 3 – D S – 4 – E 7 E i 5)

30

【化239】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 4 H), 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 4 H), 3.63 (m, 4 H), 2.84–2.24 (m, 36 H), 1.84–1.32 (m, 40 H), 1.22 (d, 12 H), 0.91 (d, 12 H).

A P C I – M S 分析：計算値 C 6 0 H 1 1 4 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 1 7 9. 7、観測値 = 1 1 7 9. 8。

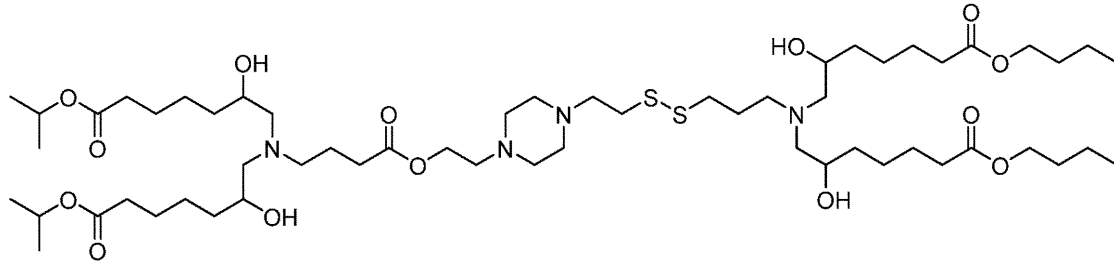
【0410】

ジブチル 7, 7' – ((3 – ((2 – (4 – (2 – ((4 – (ビス(2 – ヒドロキシ – 7 – イソプロポキシ – 7 – オキソヘプチル) アミノ) – ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン – 1 – イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス(6 – ヒ

50

ドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-3-E7E4)

【化240】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 4H), 4.20 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.87–2.24 (m, 36H), 1.90–1.32 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

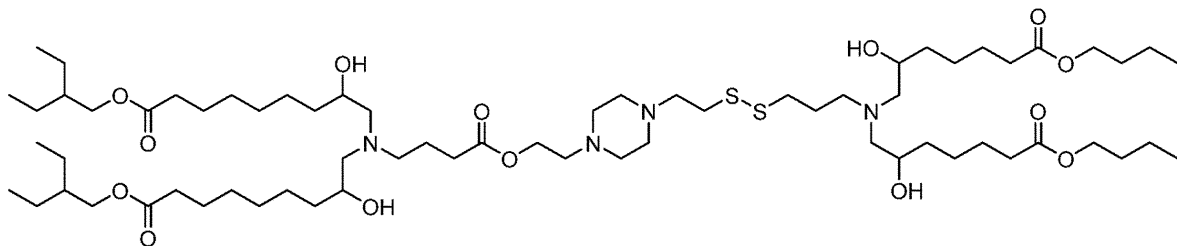
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ [M+H] = 1136.7、観測値 = 1137.8。

【0411】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-3-E7E4)

20

【化241】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.84–2.24 (m, 40H), 1.92–1.26 (m, 56H), 0.92 (d, 6H), 0.88 (t, 12H).

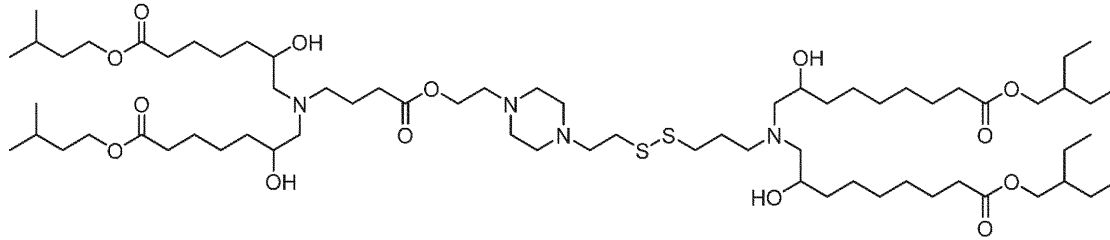
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ [M+H] = 1277.8、観測値 = 1277.9。

【0412】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((3-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-3-E9Es6)

40

【化 2 4 2】



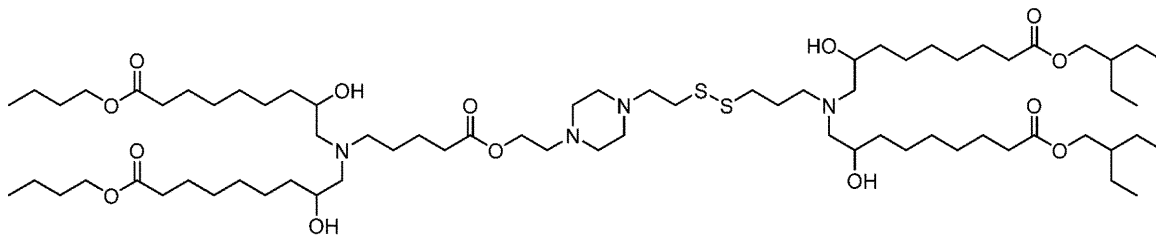
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.29 (m, 52H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.9。

【0 4 1 3】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL - HEPES - E 4 - E 9 E 4 - DS - 3 - E 9 Es 6)

【化 2 4 3】



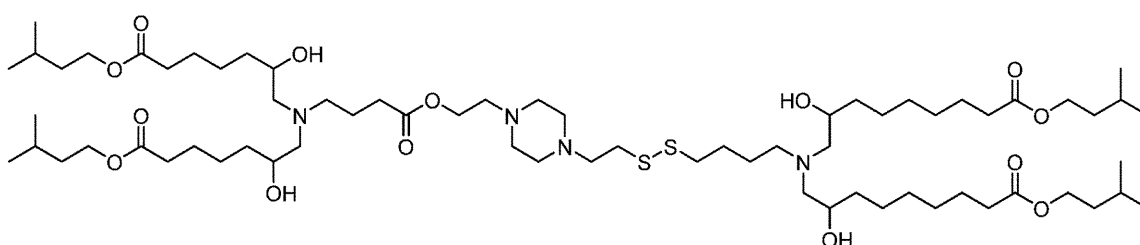
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.23 (m, 64H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1348.0。

【0 4 1 4】

ジイソペンチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL - HEPES - E 3 - E 7 E i 5 - DS - 4 - E 9 E i 5)

【化 2 4 4】



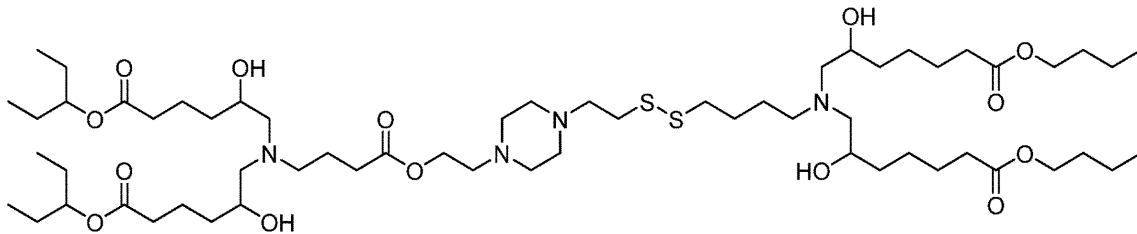
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.21 (m, 38H), 1.85–1.25 (m, 50H), 0.91 (d, 24H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、
観測値 = 1291.8。

【0415】

ジブチル 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 6 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) ヘキシル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジール) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-4-E7E4)

10

【化245】



20

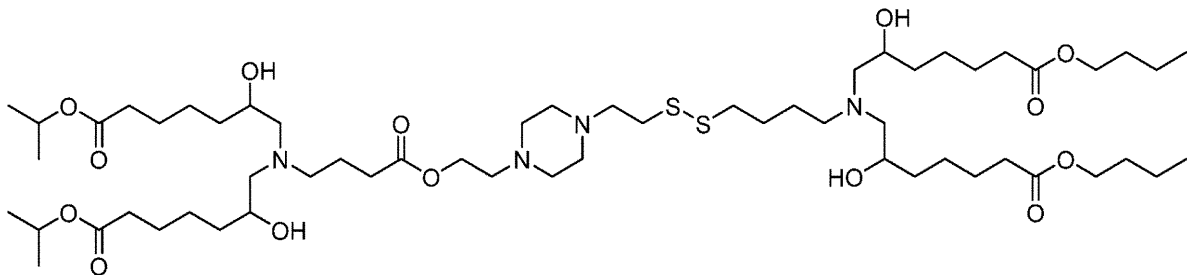
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (pent, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.28 (m, 30H), 1.84–1.33 (m, 54H), 0.92 (d, 6H), 0.86 (t, 12H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179.7$ 、
観測値 = 1179.8。

【0416】

ジブチル 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジール) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7E4)

30

【化246】



40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.84–2.24 (m, 34H), 1.85–1.30 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 12H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151.6$ 、
観測値 = 1151.7。

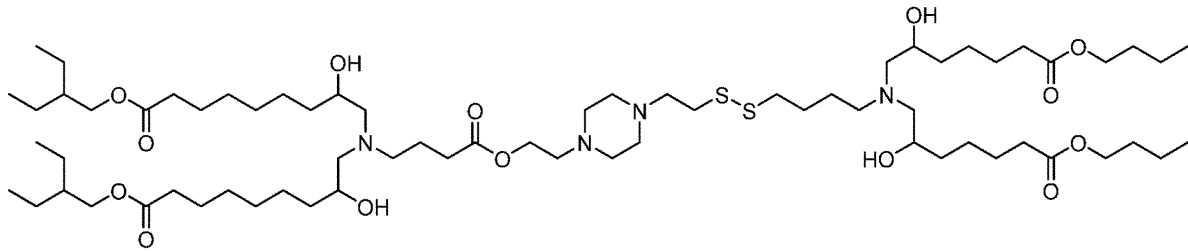
【0417】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - ブトキシ - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニール

50

) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-オキソブチル) アザンジイル) ビス (8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7E4)

【化247】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.26 (m, 34H), 1.85–1.28 (m, 60H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

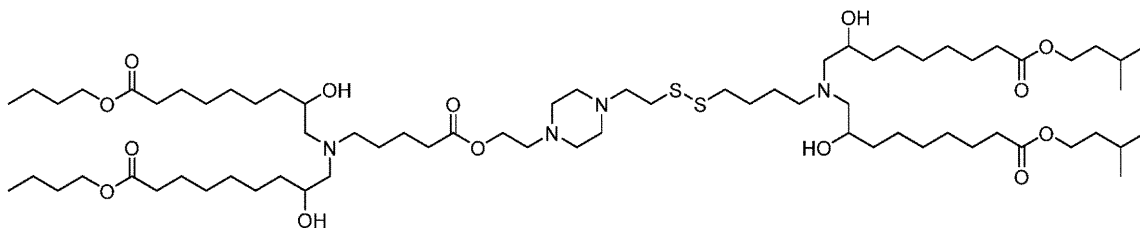
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

【0418】

ジブチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-9-(イソペンチルオキシ)-9-オキソノニル)-アミノ)ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)-ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-4-E9Ei5)

20

【化248】



30

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.80–1.25 (m, 62H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

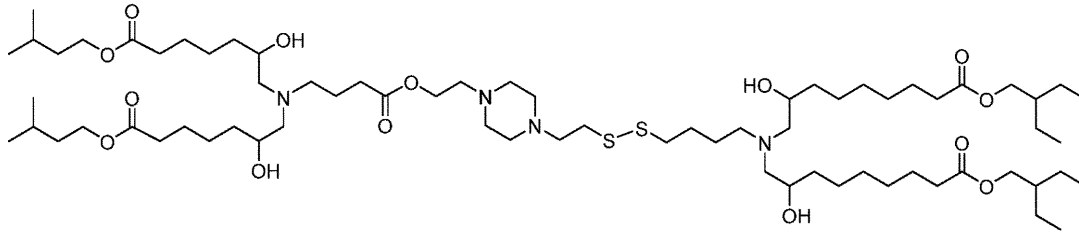
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1334.0。

【0419】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘブチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-4-E9Es6)

40

【化 2 4 9】



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.44–2.25 (m, 16H), 1.83–1.28 (m, 54H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

10

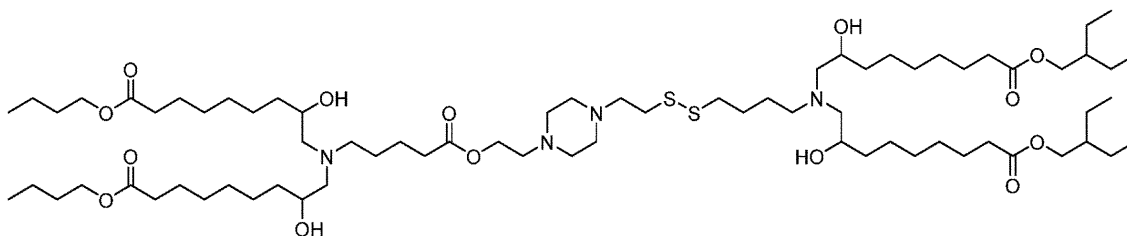
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1318.9$ 、観測値 = 1319.0。

【0 4 2 0】

ジブチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-4-E9Es6)

20

【化 2 5 0】



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.84–2.45 (m, 22H), 2.44–2.25 (m, 16H), 1.77–1.26 (m, 66H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

30

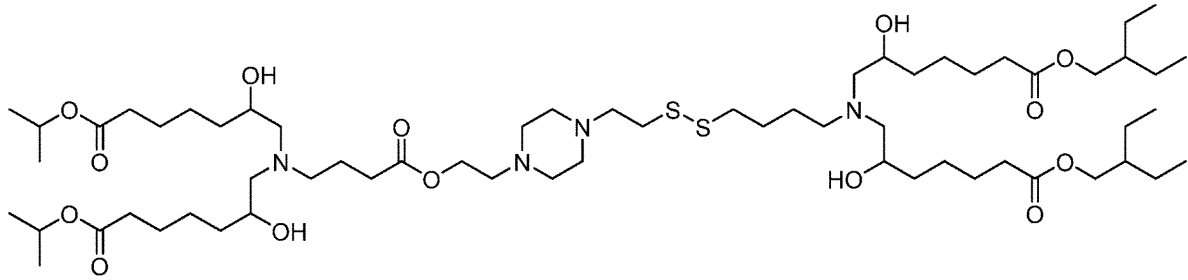
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、観測値 = 1362.0。

【0 4 2 1】

ビス (2 - エチルブチル) 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘブチル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘブタノエート) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7Es6)

40

【化 2 5 1】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.83–2.24 (m, 34H), 1.82–1.29 (m, 44H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

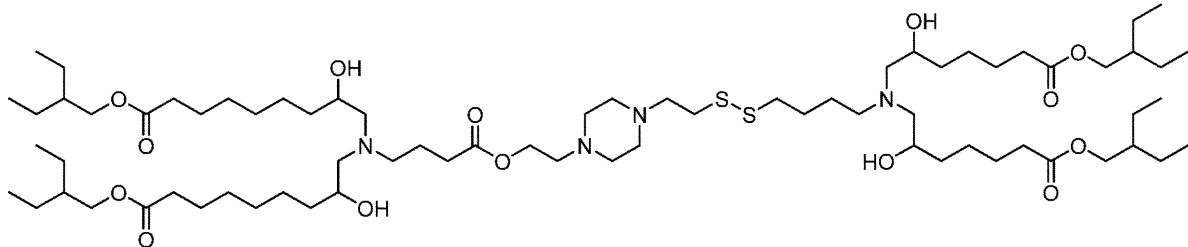
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、観測値 = 1207.8。

【0422】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7Es6)

20

【化 2 5 2】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.61 (m, 4H), s 2.84–2.26 (m, 36H), 1.83–1.28 (m, 64H), 0.88 (t, 24H).

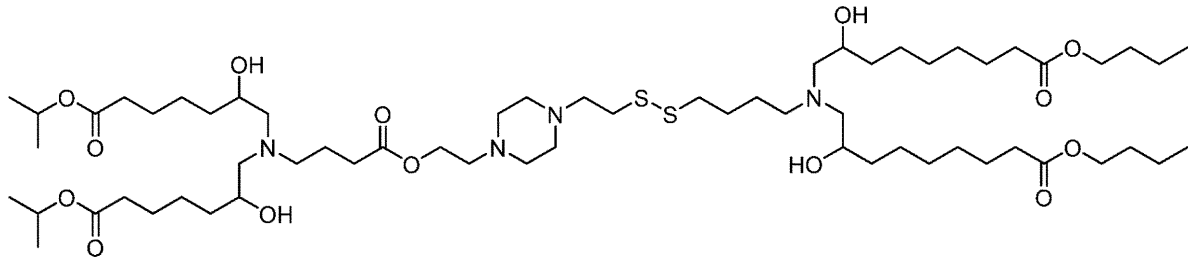
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1348.0。

【0423】

ジブチル9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E9E4)

40

【化 2 5 3】



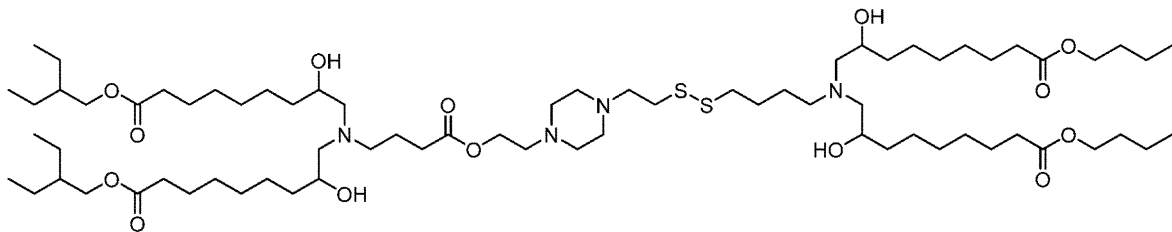
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.83–2.24 (m, 36H), 1.82–1.27 (m, 52H), 1.22 (d, 12H), 0.93 (t, 6H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、観測値 = 1207.8。

【0424】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ブタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) ブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E9E4)

【化 2 5 4】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.84–2.25 (m, 36H), 1.83–1.28 (m, 70H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1348.0。

【0425】

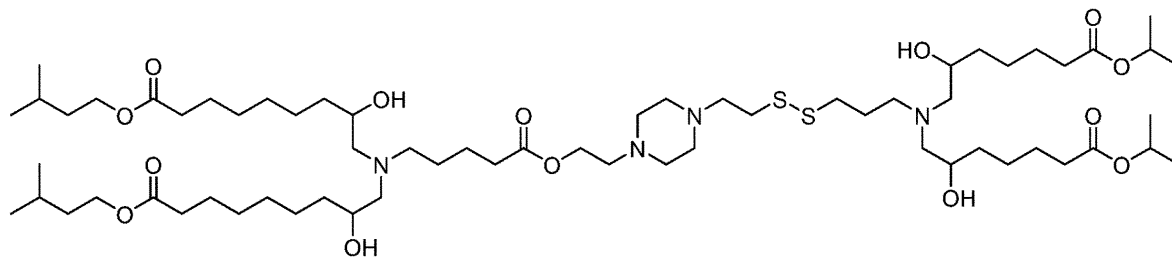
ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7Ei3)

30

40

50

【化 2 5 5】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 44H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (d, 12H).

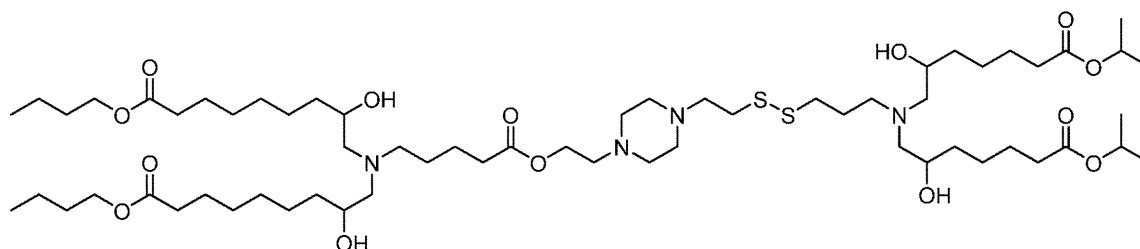
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.9。

【0426】

ジブチル 9,9'-((4-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-ペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-3-E7Ei3)

20

【化 2 5 6】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.21 (m, 38H), 1.90–1.28 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.90 (t, 6H).

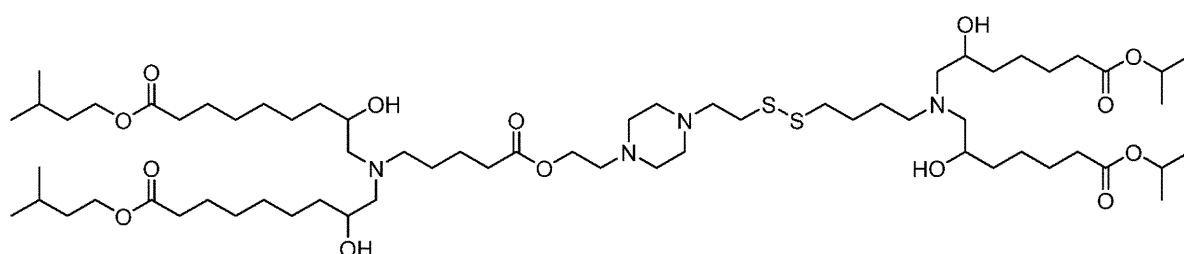
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.8$ 、観測値 = 1207.8。

【0427】

ジイソペンチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-4-E7Ei3)

40

【化 2 5 7】



50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.78–1.24 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (d, 12H).

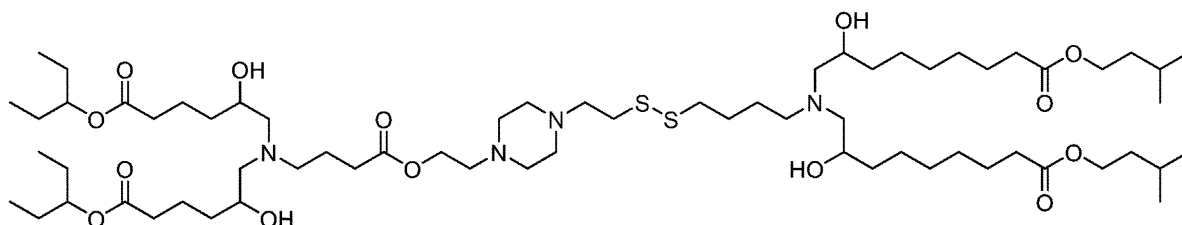
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249.8$ 、観測値 = 1249.9。

【0428】

ジイソペンチル 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-4-E9Ei5)

10

【化258】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 36H), 1.86–1.24 (m, 54H), 0.91 (d, 12H), 0.86 (t, 12H).

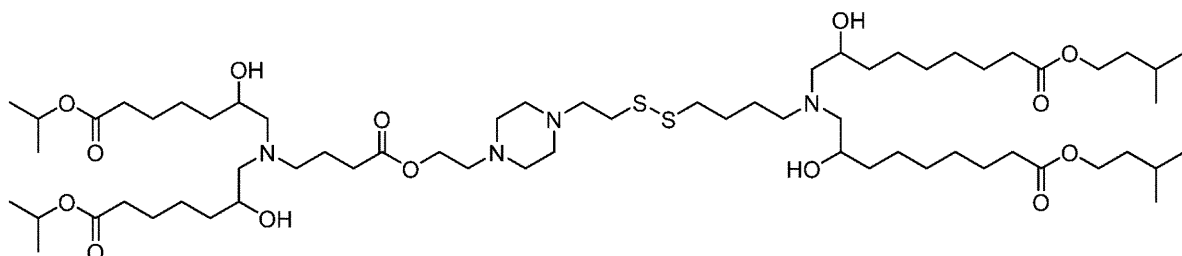
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0429】

ジイソペンチル 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E9Ei5)

30

【化259】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 36H), 1.86–1.27 (m, 46H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.9。

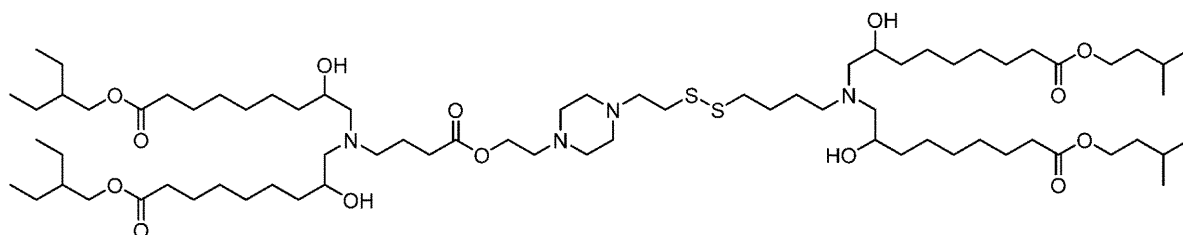
【0430】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(ビス(2-

50

ヒドロキシ-9-(イソペンチルオキシ)-9-オキソノニル)アミノ)ブチル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-オキソブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E9Ei5)

【化260】



10

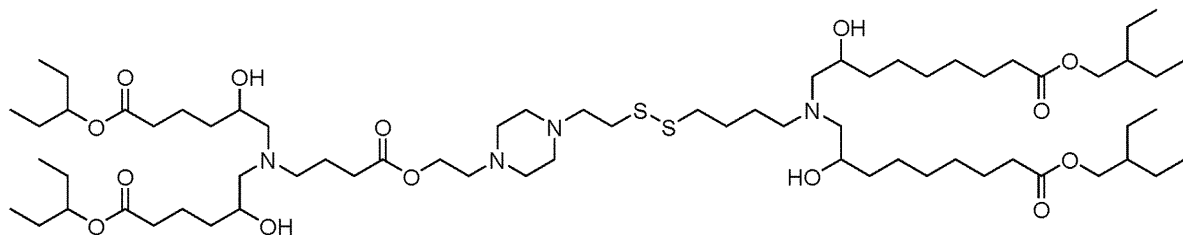
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 62H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{74}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1376.0$ 、観測値 = 1376.1。

【0431】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-6-オキソ-6-(ペンタン-3-イルオキシ)ヘキシル)-アミノ)ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E9Es5-DS-4-E9Es6)

【化261】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (pent, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 38H), 1.86–1.24 (m, 52H), 0.88 (t, 12H), 0.86 (t, 12H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

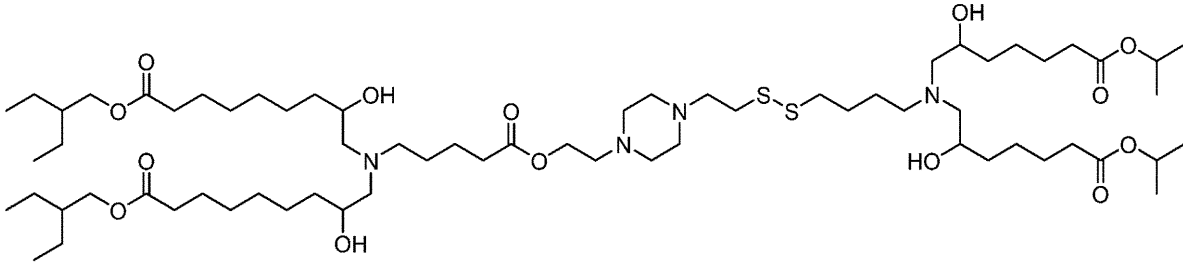
【0432】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7Ei3)

40

50

【化 2 6 2】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.83–1.25 (m, 50H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

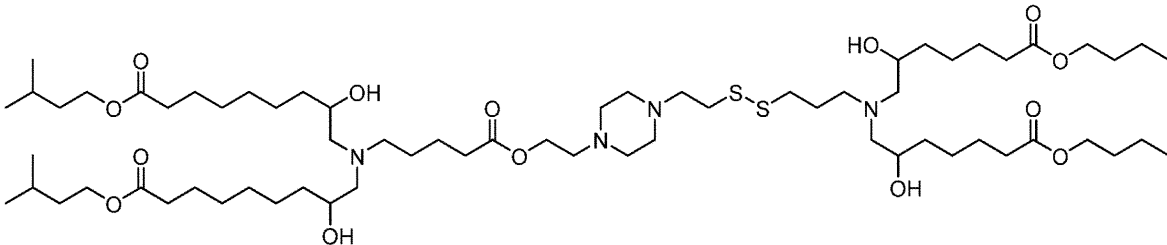
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277.9$ 、観測値 = 1277.9。

【0433】

ジイソペンチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-(3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7E4)

20

【化 2 6 3】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.91–1.23 (m, 52H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0434】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((5-(2-(4-(2-(3-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7E4)

40

50

4 H), 4.06 (t, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.84–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.23 (m, 16 H), 1.80–1.25 (m, 54 H), 0.92 (t, 6 H), 0.91 (d, 12 H).

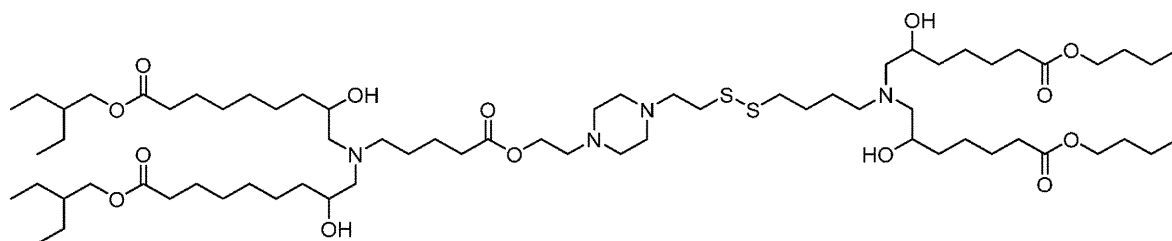
A P C I – M S 分析：計算値 C 6 7 H 1 2 8 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 2 7 7.9、観測値 = 1 2 7 8.0。

【0437】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)-ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7E4)

10

【化267】



20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.06 (t, 4 H), 3.98 (d, 4 H), 3.61 (m, 4 H), 2.86–2.46 (m, 22 H), 2.45–2.23 (m, 16 H), 1.80–1.23 (m, 58 H), 0.92 (t, 6 H), 0.88 (t, 12 H).

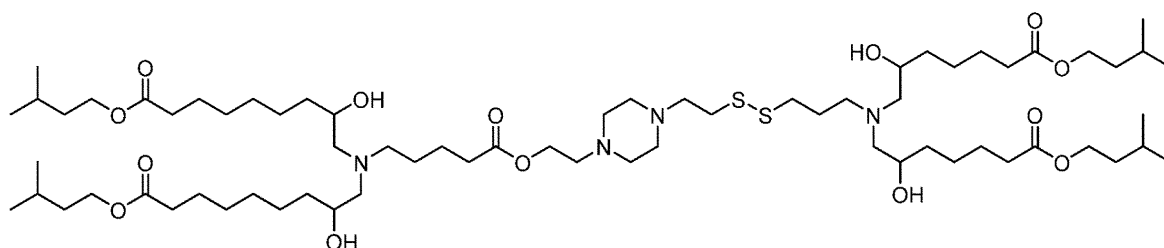
A P C I – M S 分析：計算値 C 6 9 H 1 3 2 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 3 0 5.9、観測値 = 1 3 0 6.0。

【0438】

ジイソペンチル9,9'-((5-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7Ei5)

30

【化268】



40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (t, 2 H), 4.08 (t, 8 H), 3.62 (m, 4 H), 2.85–2.23 (m, 38 H), 1.91–1.25 (m, 54 H), 0.91 (d, 24 H).

A P C I – M S 分析：計算値 C 6 8 H 1 3 0 N 4 O 1 4 S 2 [M+H] = 1 2 9 1.9、観測値 = 1 2 9 2.0。

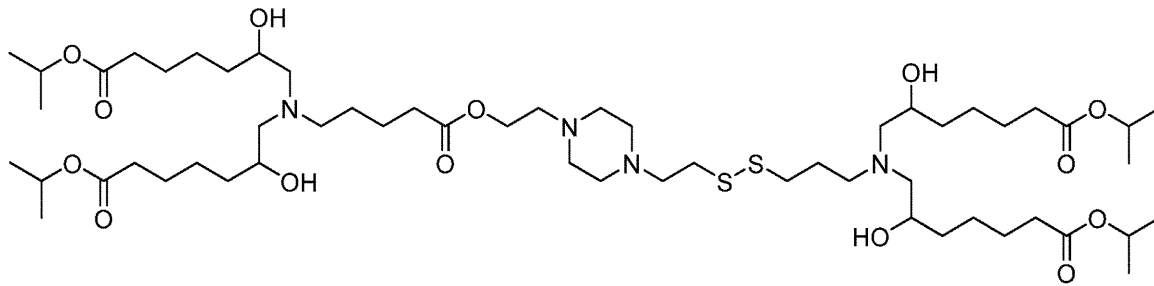
【0439】

ジイソプロピル7,7'-((3-(2-(4-(2-(5-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス

50

(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E7Ei3)

【化269】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 4H), 4.19 (t, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 34H), 1.95–1.32 (m, 38H), 1.22 (d, 24H).

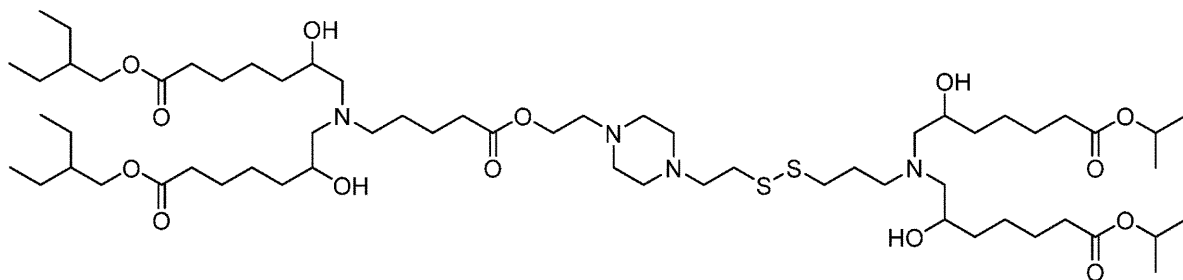
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{56}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1123.6$ 、観測値 = 1123.7。

【0440】

ビス(2-エチルブチル)7,7'-((5-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E7Ei3)

20

【化270】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 40H), 1.88–1.29 (m, 42H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

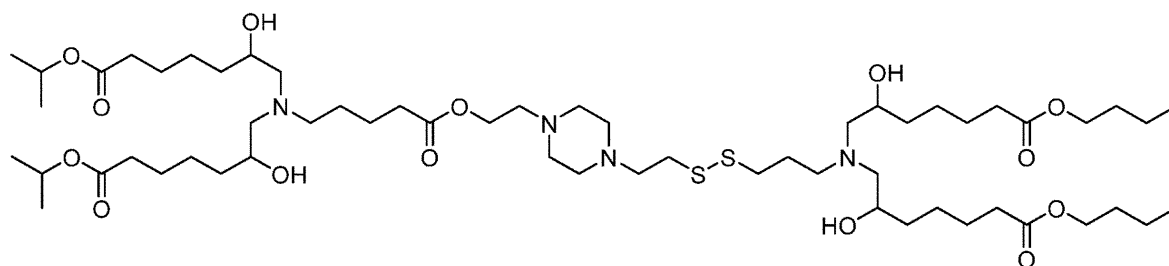
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、観測値 = 1207.9。

【0441】

ジブチル7,7'-((3-(2-(4-(2-(5-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)プロピル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E7E4)

40

【化 2 7 1】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.95–1.30 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

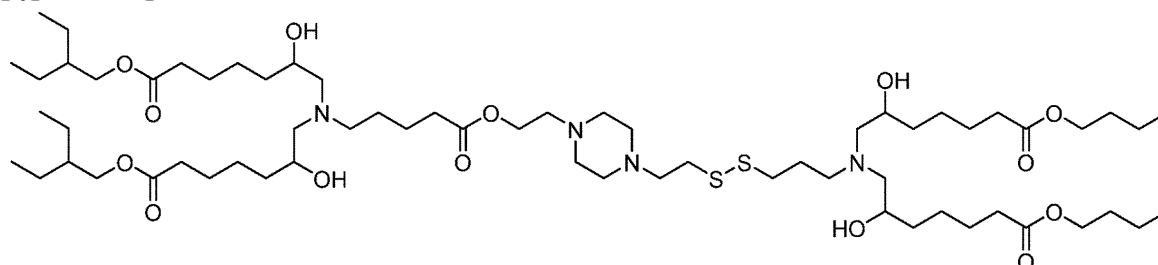
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151.6$ 、観測値 = 1151.8。

【0 4 4 2】

ジブチル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス(7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス(6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E7E4)

20

【化 2 7 2】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.85–2.28 (m, 38H), 1.95–1.24 (m, 52H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.8。

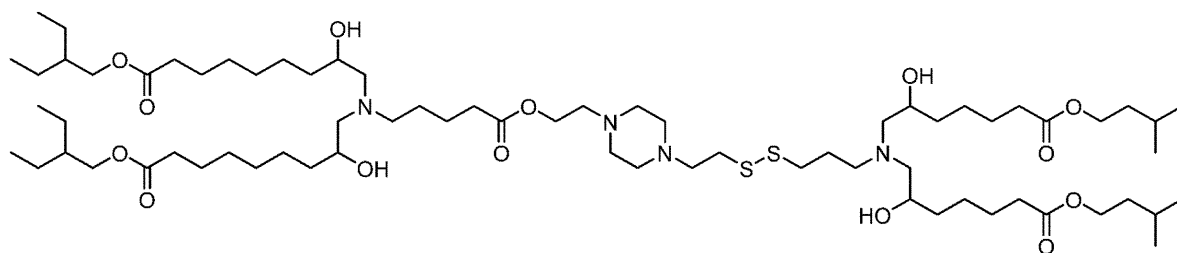
【0 4 4 3】

ビス(2 - エチルブチル) 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス(2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス(8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7Ei5)

40

50

【化 2 7 3】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.90–1.24 (m, 58H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

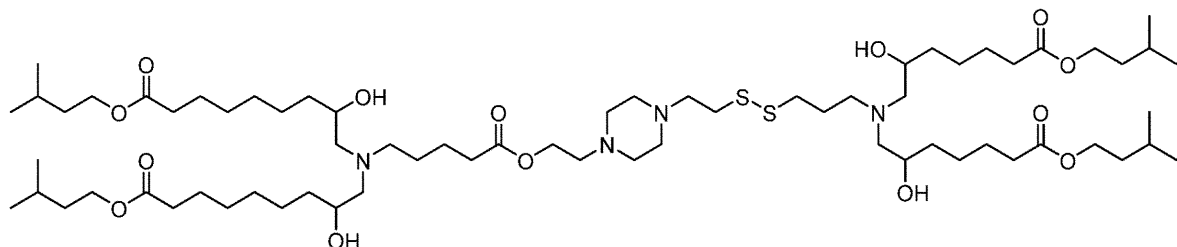
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1320.0。

【0444】

ジイソペンチル 9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)ブチル)-ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-4-E7Ei5)

20

【化 2 7 4】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.79–1.25 (m, 56H), 0.91 (d, 24H).

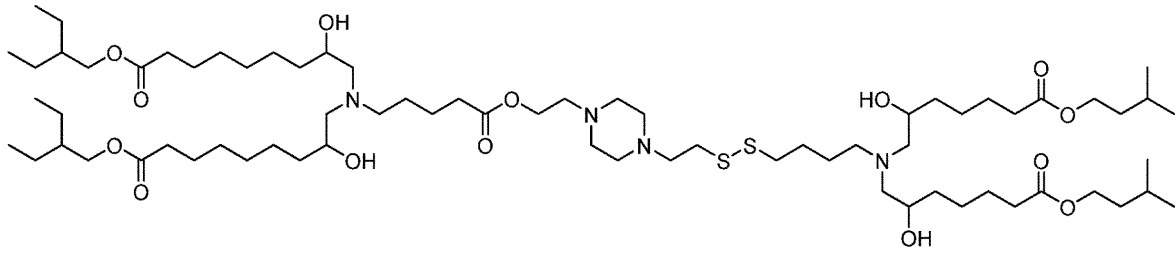
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305.9$ 、観測値 = 1305.9。

【0445】

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((5-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-(イソペンチルオキシ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブチル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7Ei5)

40

【化 2 7 5】



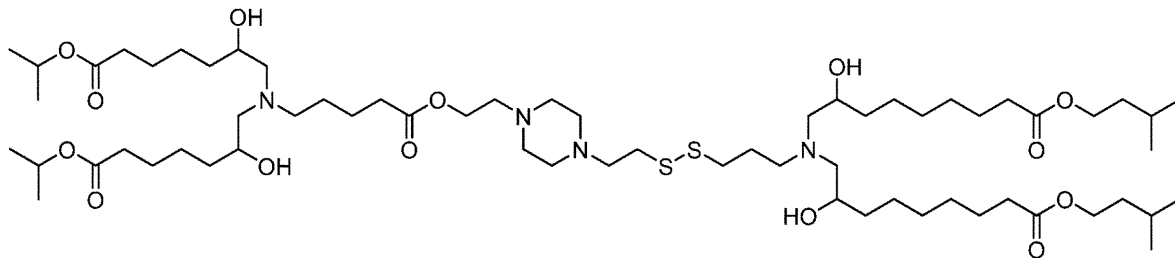
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.80–1.24 (m, 60H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1333.9。

【0 4 4 6】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E9Ei5)

【化 2 7 6】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.95–1.27 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.91 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.9。

【0 4 4 7】

ジイソペンチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E9Ei5)

10

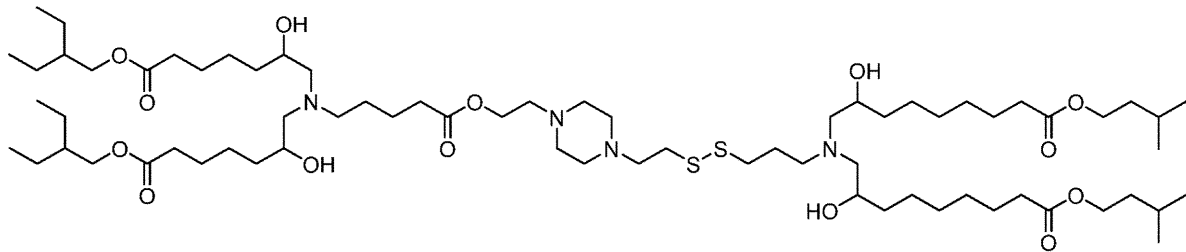
20

30

40

50

【化 2 7 7】



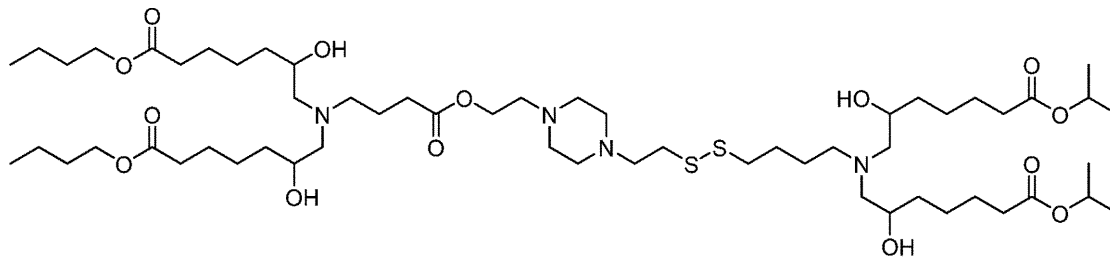
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.95–1.24 (m, 52H), 0.91 (t, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1320.0。

【0 4 4 8】

ジブチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) プロピル) - ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7Ei3)

【化 2 7 8】



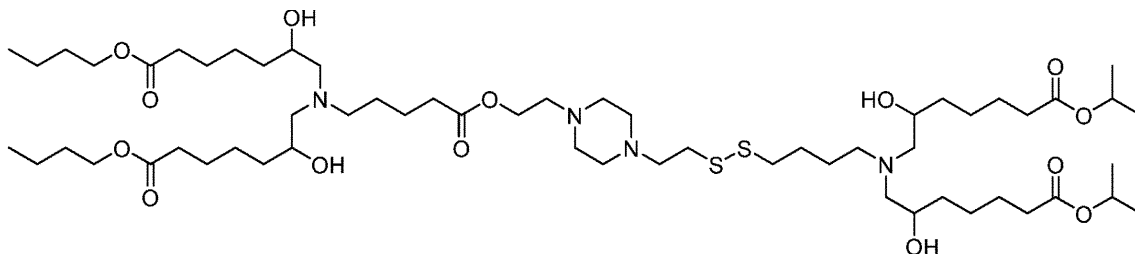
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.85–1.28 (m, 38H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151.6$ 、観測値 = 1151.1。

【0 4 4 9】

ジブチル 7, 7' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) ブチル) - ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7E4-DS-4-E7Ei3)

【化 2 7 9】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

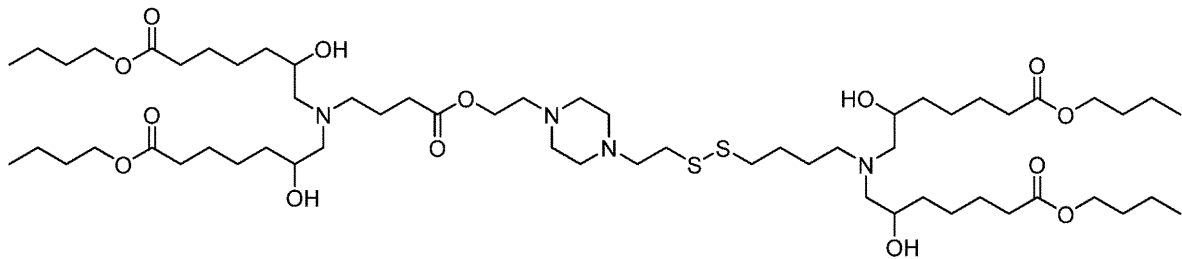
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165.6$ 、観測値 = 1165.2。

【0450】

ジブチル 7, 7' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(7-ブトキシ-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブタノイル) - オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7E4)

10

【化280】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 50H), 0.92 (t, 12H).

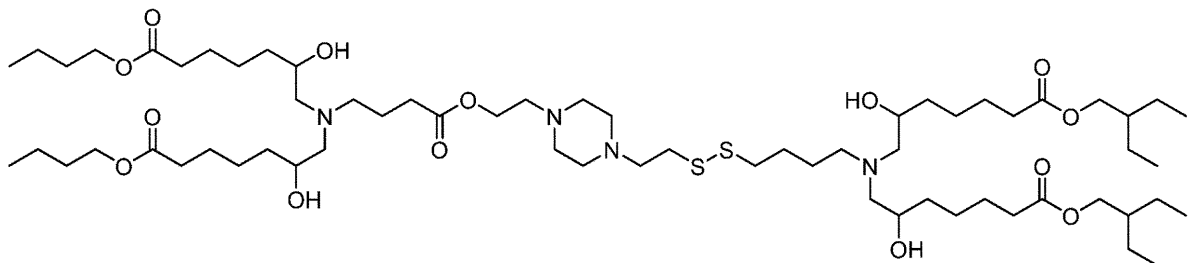
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179.7$ 、観測値 = 1179.0。

【0451】

ジブチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) ブチル) - ジスルファニール) エチル) ピペラジン-1-イル) エトキシ) - 4-オキソブチル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7Es6)

30

【化281】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.22 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 36H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

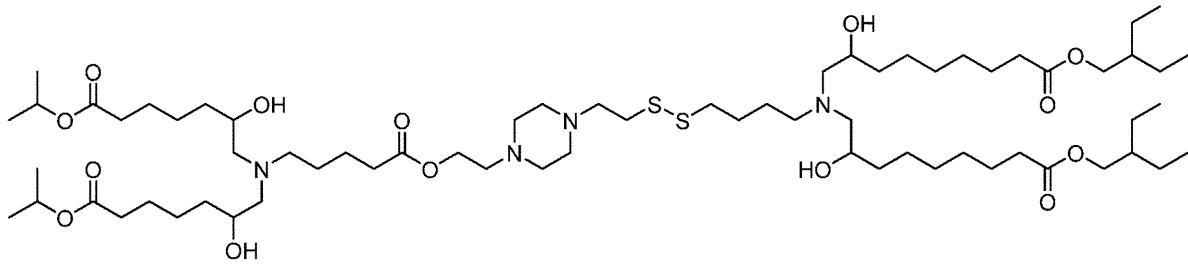
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235.8$ 、観測値 = 1235.0。

【0452】

ビス(2-エチルブチル) 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オ

50

キシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファネイル) ブチル) アザンジイル) ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-4-E9Es6)
【化282】



10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.78–1.29 (m, 48H), 1.21 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

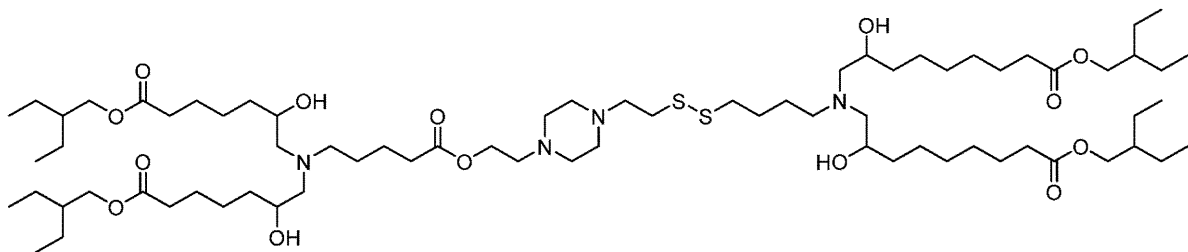
APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277.9$ 、観測値 = 1277.0。

【0453】

20

ビス(2-エチルブチル) 9,9'-((4-((2-(4-(2-((5-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)-アミノ)ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-4-E9Es6)

【化283】



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.90–1.24 (m, 62H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析: 計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、観測値 = 1361.2。

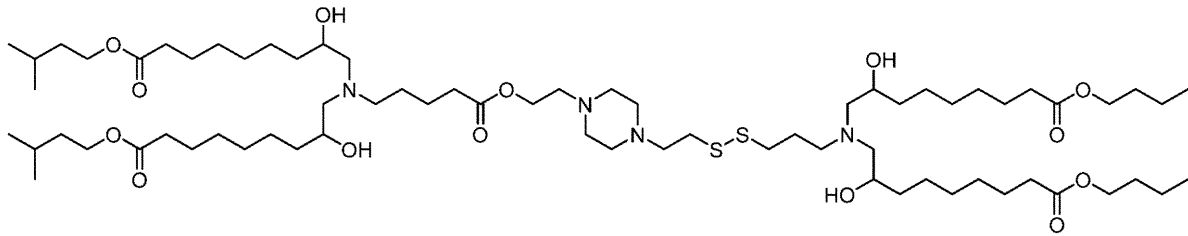
【0454】

40

ジブチル 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(ビス(2-ヒドロキシ-9-(イソペンチルオキシ)-9-オキソノニル)アミノ)-ペンタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファネイル)プロピル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E9E4)

50

【化 2 8 4】



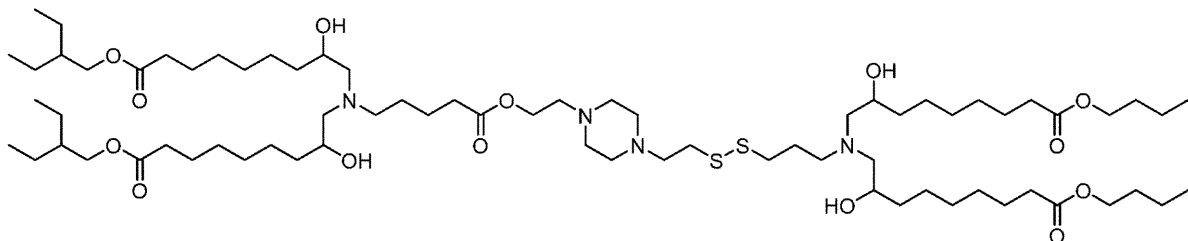
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.90–1.23 (m, 64H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1319.0。

【0455】

ジブチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (9 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E9E4)

【化 2 8 5】



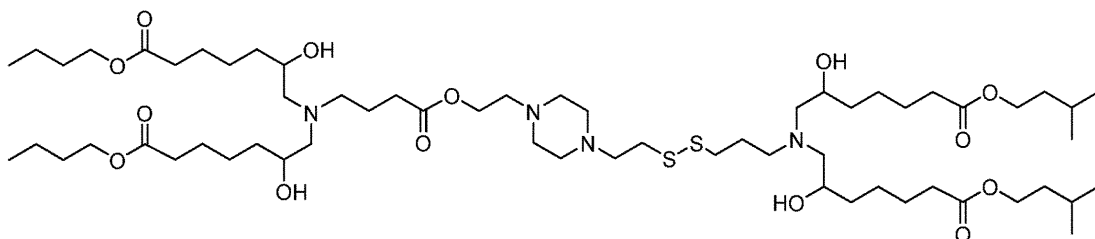
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.90–1.23 (m, 68H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、観測値 = 1346.9。

【0456】

ジブチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘブチル) アミノ) プロピル) - ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-3-E7Ei5)

【化 2 8 6】



10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.87–2.46 (m, 22H), 2.45–2.26 (m, 16H), 1.91–1.31 (m, 46H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

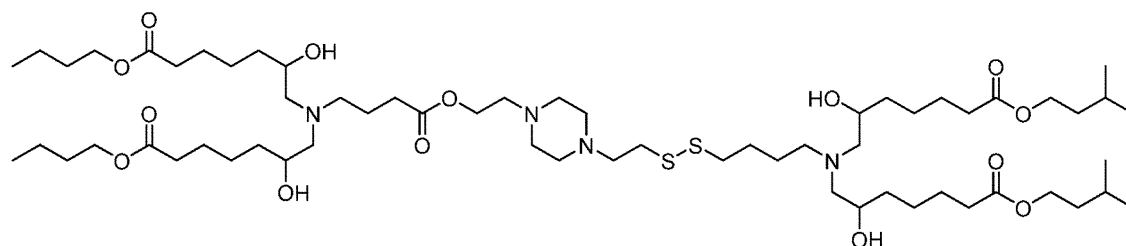
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、観測値 = 1193.4。

【0457】

ジブチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - (イソペンチルオキシ) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7Ei5)

10

【化287】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.06 (t, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.25 (m, 16H), 1.91–1.28 (m, 48H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

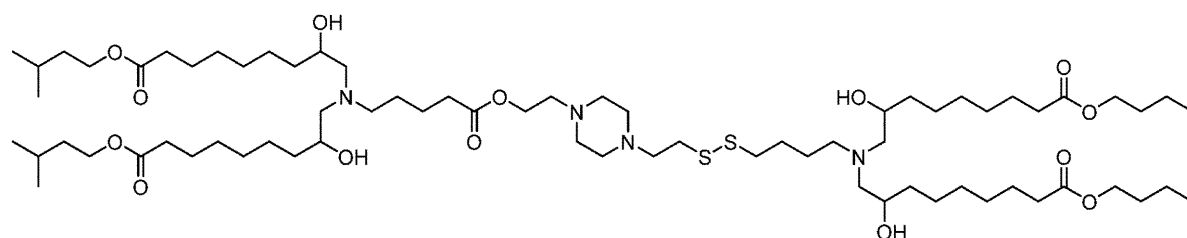
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、観測値 = 1207.4。

【0458】

ジブチル 9, 9' - ((4 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 9 - (イソペンチルオキシ) - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニール) ブチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-4-E9E4)

30

【化288】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 4.05 (t, 4H), 3.64 (m, 4H), 2.86–2.23 (m, 40H), 1.75–1.23 (m, 64H), 0.92 (t, 6H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1333.7。

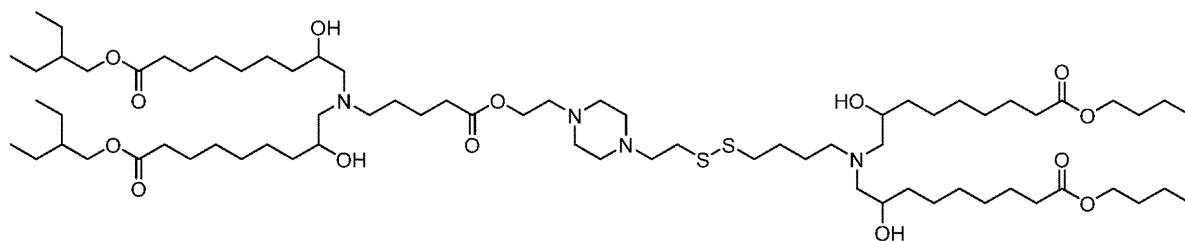
【0459】

ジブチル 9, 9' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (9 - (2 - エチルブ

50

トキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - オキソノニル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (G L - H E P E S - E 4 - E 9 E s 6 - D S - 4 - E 9 E 4)

【化 2 8 9】



10

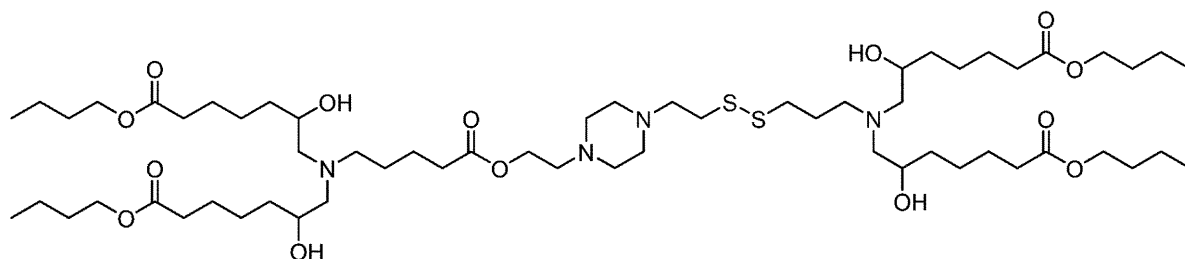
^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 4 . 1 9 (t , 2 H) , 4 . 0 6 (t , 4 H) , 3 . 9 8 (d , 4 H) , 3 . 6 3 (m , 4 H) , 2 . 8 6 - 2 . 2 3 (m , 3 8 H) , 1 . 7 0 - 1 . 2 3 (m , 6 2 H) , 0 . 9 2 (t , 6 H) , 0 . 8 8 (t , 1 2 H) .

A P C I - M S 分析：計算値 C 7 1 H 1 3 6 N 4 O 1 4 S 2 [M + H] = 1 3 6 2 . 0 、観測値 = 1 3 6 1 . 5 。

【 0 4 6 0】

ジブチル 7 , 7 ' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (7 - ブトキシ - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (G L - H E P E S - E 4 - E 7 E 4 - D S - 3 - E 7 E 4)

【化 2 9 0】



30

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 4 . 1 9 (t , 2 H) , 4 . 0 6 (t , 8 H) , 3 . 6 4 (m , 4 H) , 2 . 8 6 - 2 . 4 6 (m , 2 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 2 6 (m , 1 6 H) , 1 . 9 1 - 1 . 3 0 (m , 5 0 H) , 0 . 9 2 (t , 1 2 H) .

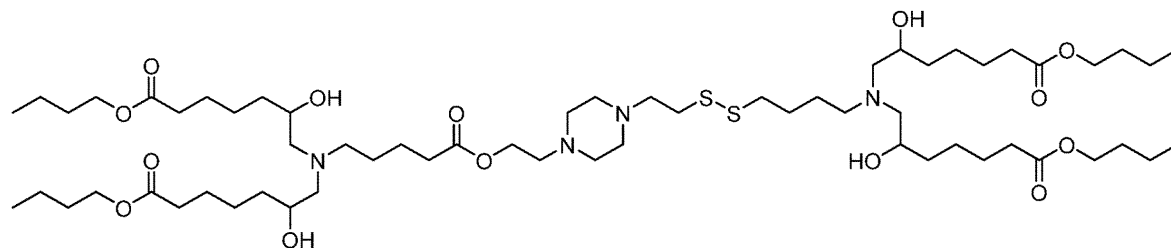
A P C I - M S 分析：計算値 C 6 0 H 1 1 4 N 4 O 1 4 S 2 [M + H] = 1 1 7 9 . 7 、観測値 = 1 1 7 9 . 4 。

【 0 4 6 1】

ジブチル 7 , 7 ' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - ブトキシ - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) プチル) - ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (G L - H E P E S - E 4 - E 7 E 4 - D S - 4 - E 7 E 4)

40

【化 2 9 1】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.26 (m, 16H), 1.81–1.30 (m, 52H), 0.92 (t, 12H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193.7$ 、
観測値 = 1193.5。

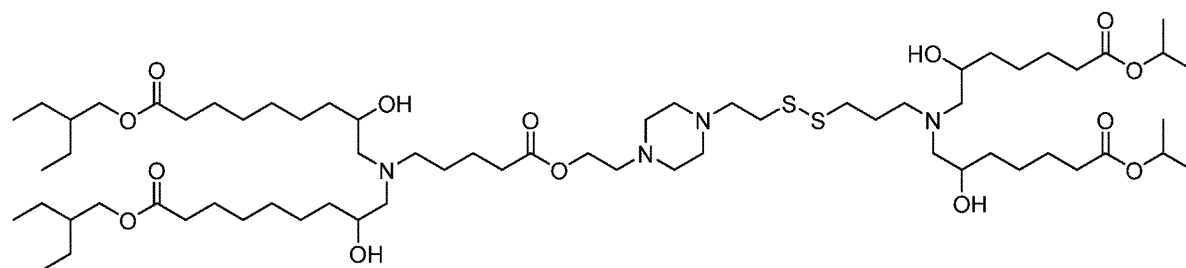
10

【0462】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((5-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-プロピル)ジスルファニール)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7Ei3)

20

【化 2 9 2】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.86–2.22 (m, 38H), 1.85–1.24 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、
観測値 = 1263.9。

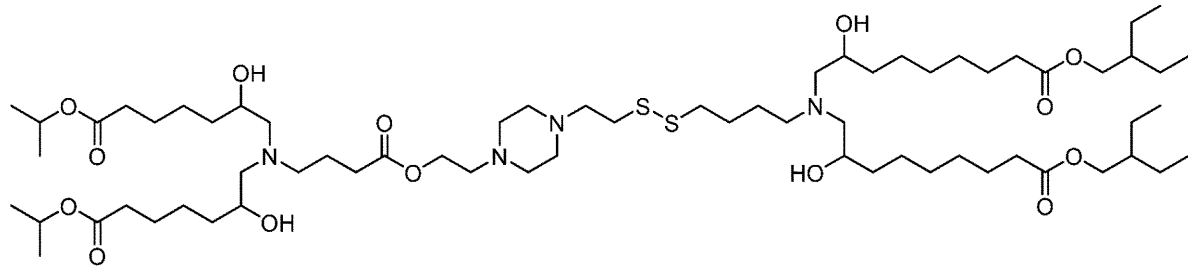
30

【0463】

ビス(2-エチルブチル)9,9'-((4-(2-(4-(2-(4-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)-ブタノイル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)ジスルファニール)ブチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E9Es6)

40

【化 2 9 3】



10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 38H), 1.86–1.27 (m, 48H), 1.22 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

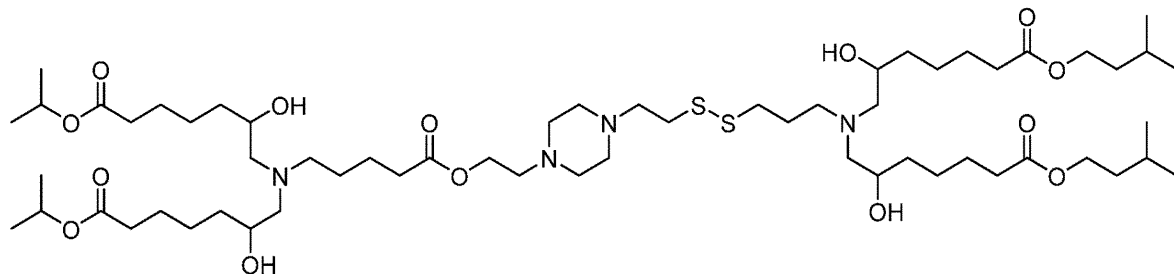
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0464】

ジイソペンチル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E7Ei5)

20

【化 2 9 4】



30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 8H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.95–1.27 (m, 34H), 1.21 (d, 12H), 0.91 (d, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179.7$ 、観測値 = 1179.8。

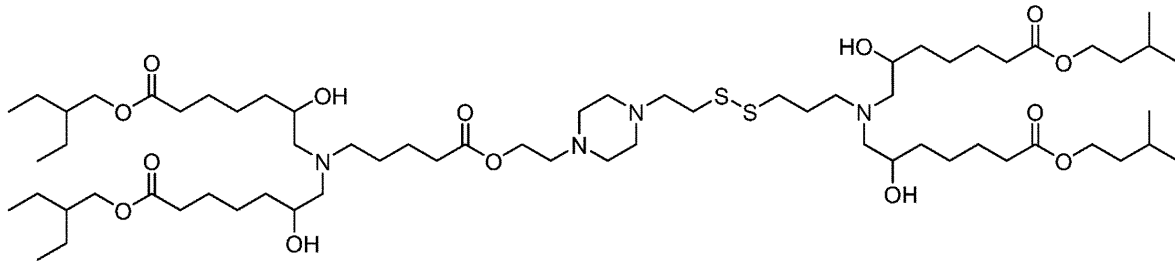
【0465】

ジイソペンチル 7, 7' - ((3 - ((2 - (4 - (2 - ((5 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ジスルファニル) プロピル) アザンジイル) ビス (6 - ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E7Ei5)

40

50

【化 2 9 5】



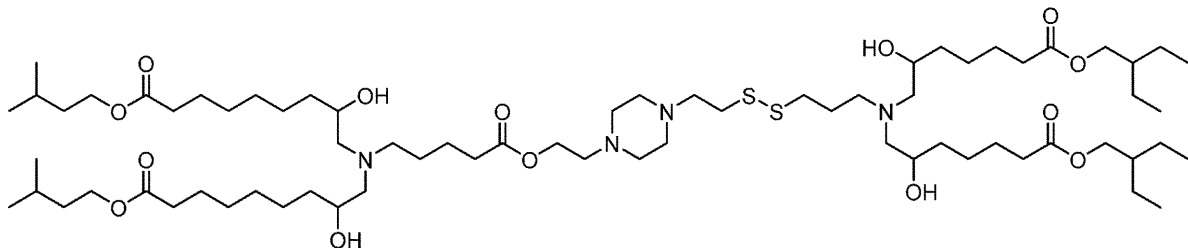
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.95–1.24 (m, 48H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263.8$ 、観測値 = 1263.9。

【0466】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7Es6)

【化 2 9 6】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 38H), 1.79–1.25 (m, 58H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319.9$ 、観測値 = 1320.0。

【0467】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - プロピル) ジスルファニール) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7Es6)

10

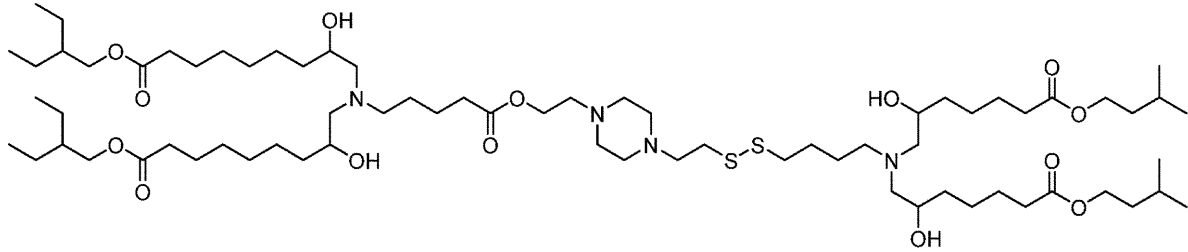
20

30

40

50

【化 2 9 7】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.88–1.24 (m, 62H), 0.88 (t, 24H).
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348.0$ 、
観測値 = 1348.0。

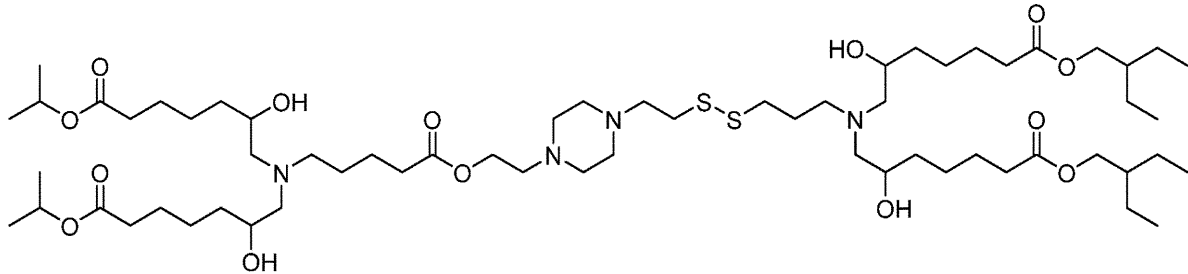
10

【0468】

ビス(2-エチルブチル) 7, 7'-((3-((2-(4-(2-((5-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル) アミノ)-ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E7Es6)

20

【化 2 9 8】



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.64 (m, 4H), 2.85–2.24 (m, 40H), 1.95–1.29 (m, 38H), 1.21 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

30

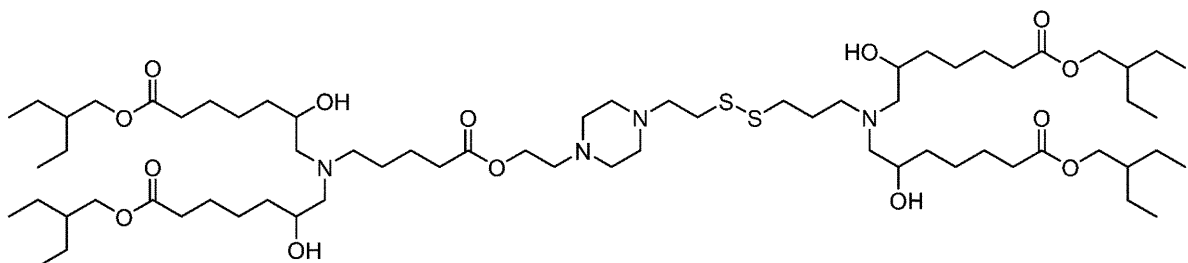
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207.7$ 、
観測値 = 1207.8。

【0469】

ビス(2-エチルブチル) 7, 7'-((3-((2-(4-(2-((5-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル) -アミノ) ペンタノイル) オキシ) エチル) ピペラジン-1-イル) エチル) ジスルファニール) プロピル) アザンジイル) ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E7Es6)

40

【化 2 9 9】



50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.63 (m, 4H), 2.85–2.25 (m, 40H), 1.95–1.24 (m, 52H), 0.88 (t, 24H).

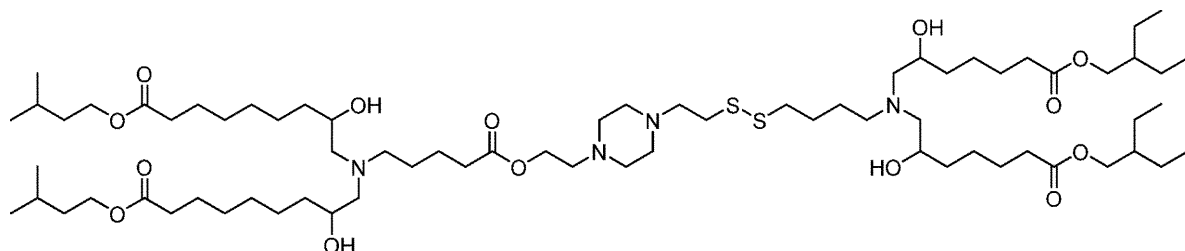
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

【0470】

ジイソペンチル 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Es-4-E7Es6)

10

【化300】



20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.08 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.85–2.23 (m, 40H), 1.79–1.25 (m, 52H), 0.91 (d, 12H), 0.88 (t, 12H).

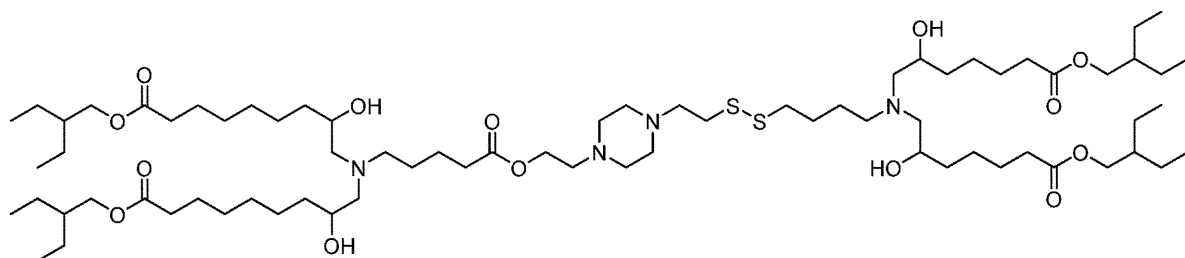
APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334.0$ 、観測値 = 1334.0。

【0471】

ビス (2 - エチルブチル) 9, 9' - ((5 - (2 - (4 - (2 - ((4 - (ビス (7 - (2 - エチルブトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - ブチル) ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 5 - オキソペンチル) アザンジイル) ビス (8 - ヒドロキシノナノエート) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7Es6)

30

【化301】



40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 3.98 (d, 8H), 3.61 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.75–1.24 (m, 60H), 0.88 (t, 24H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362.0$ 、観測値 = 1362.0。

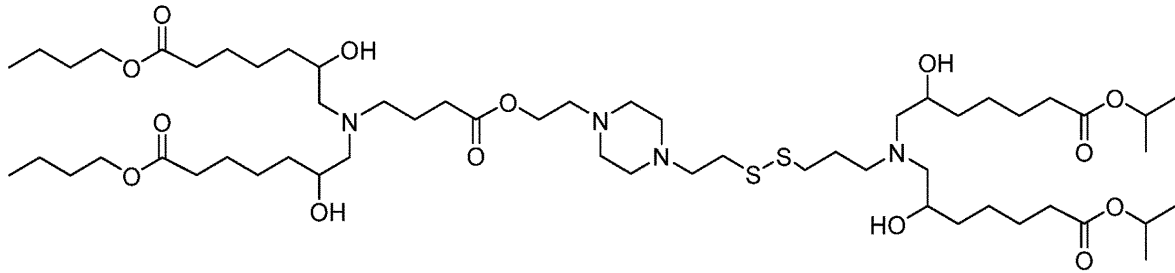
【0472】

ジブチル 7, 7' - ((4 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (ビス (2 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - 7 - オキソヘプチル) アミノ) プロピル) - ジスルファニル) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 4 - オキソブチル) アザンジイル) ビス (6 - ヒ

50

ドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-3-E7Ei3)

【化302】



10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.88–1.30 (m, 40H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

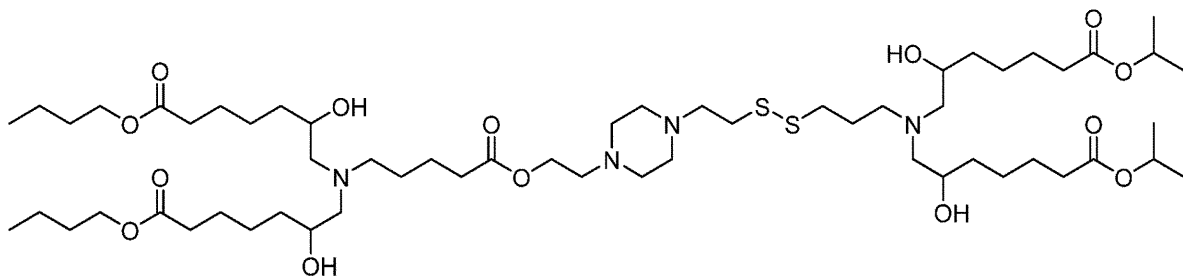
APCI-MS分析: 計算値C₅₇H₁₀₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1137.6、観測値 = 1137.7。

【0473】

ジブチル7, 7'-(5-(2-(4-(2-(3-(ビス(2-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)-ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(6-ヒドロキシヘプタノエート) (GL-HEPES-E4-E7E4-DS-3-E7Ei3)

20

【化303】



30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.99 (hept, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.05 (t, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.86–2.46 (m, 22H), 2.45–2.23 (m, 16H), 1.88–1.30 (m, 42H), 1.22 (d, 12H), 0.92 (t, 6H).

APCI-MS分析: 計算値C₅₈H₁₁₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1151.6、観測値 = 1151.7。

40

【0474】

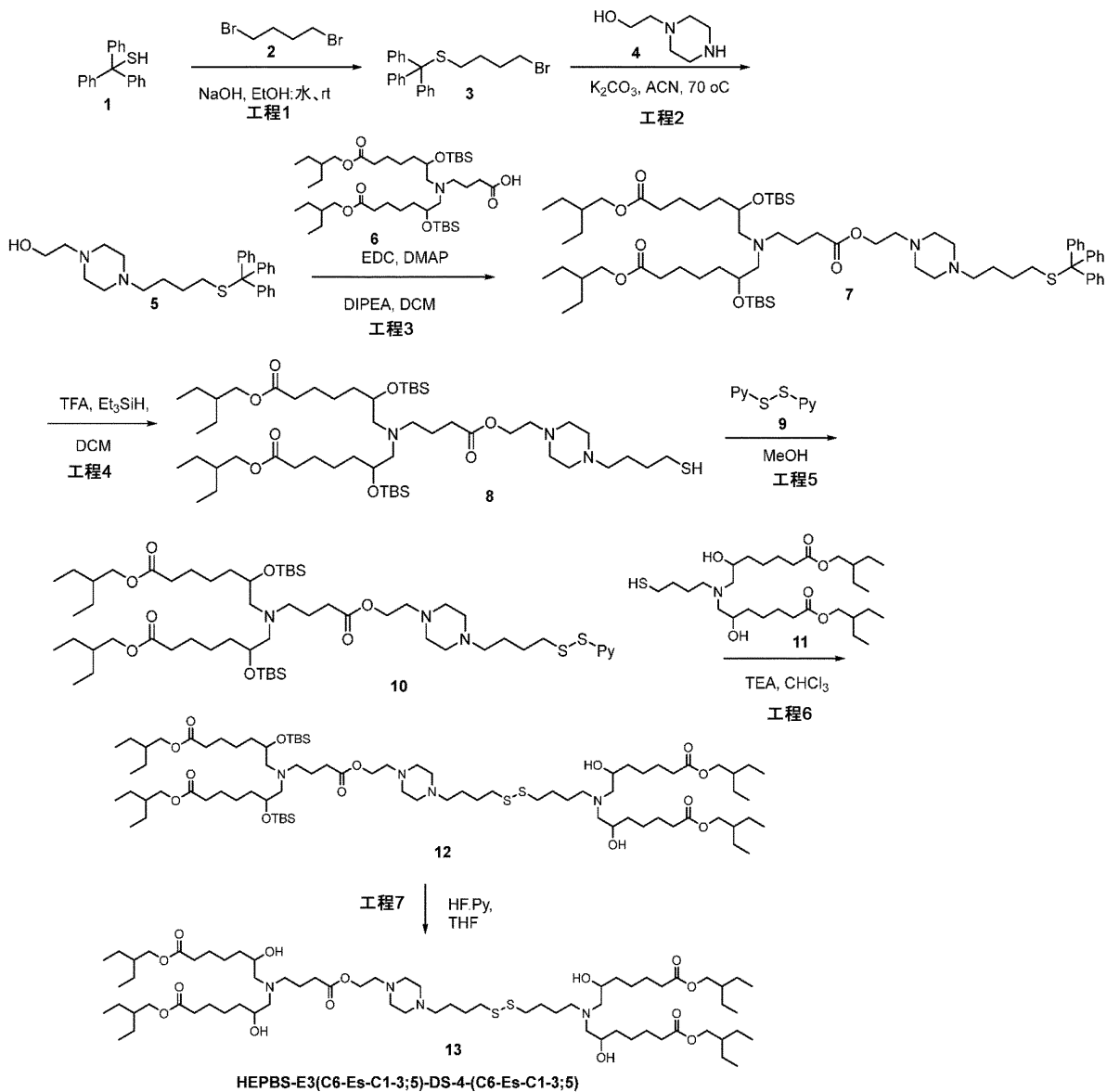
本明細書に記載のHEPBSベースのカチオン性脂質はまた、スキーム3に従って調製することができる:

1. スキーム3

50

【化 3 0 4】

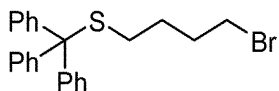
スキーム3



【 0 4 7 5】

中間体 [3] :

【化 3 0 5】



トリフェニルメタンチオール (5.0 g、18.08 mmol) の EtOH (40 mL) 及び水 (40 mL) 溶液に、NaOH (1.44 g、36.16 mmol) の溶液 (40 mL の水中) を添加した。反応混合物を 10 分間攪拌し、1, 4-ジブロモブタン (3.65 g、18.08 mmol) の溶液 (EtOH 40 mL 中) を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応の進行を TLC (5% EtOAc / ヘキサン) によって監視した。反応混合物を希釈 DCM 及び重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、有機層をブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質に MeOH (15 mL) を添加し、0 ~ 10 °C で 15 分間攪拌し、固体化合物を濾過し、真空下で乾燥して、[3] (5.1 g、69%) を白色固体として

得た。

【0476】

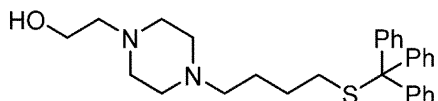
結果：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.42–7.39 (m, 6H), 7.30–7.26 (m, 6H), 7.23–7.19 (m, 3H), 3.24 (t, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.55–1.50 (m, 2H). LCMS : 純度 84.99% (低いイオン化)。

【0477】

中間体 [5] :

【化306】



[3] (5.0 g、12.16 mmol) 及び [4] (3.16 g、24.32 mmol) の ACN (75 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (6.72 g、48.62 mmol) を添加した。反応混合物を 40°C で 48 時間加熱した。反応の進行を TLC (DCM 中 2.5% MeOH) によって監視した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0~2.5% MeOH) によって精製して、[5] (2.6 g、46%) を白色固体として得た。

【0478】

結果：

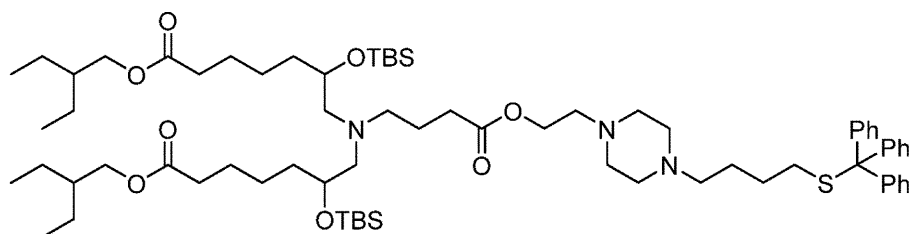
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.41 (d, 6H), 7.28 (d, 6H), 7.20 (t, 3H), 3.59 (t, 2H), 2.73 (brs, 1H), 2.53–2.39 (m, 10H), 2.20–2.14 (m, 4H), 1.41 (brs, 4H). LCMS : 純度 98%。

ESI-MS 分析：計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ 、 $[\text{M}+\text{H}] = 461.26$ 、観測値 = 461.29。

【0479】

中間体 [7] :

【化307】



[5] (0.613 g、1.33 mmol) の DCM (7 mL) 溶液に、DCM (8 mL) 中の [6] (1.0 g、1.26 mmol)、EDC (0.364 g、1.90 mmol)、DMAP (31 mg、0.253 mmol)、DIPEA (0.442 mL、2.54 mmol) を添加し、室温で 14 時間攪拌した。MS によって監視される反応の完了後。反応混合物を DCM で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、粗化合物を精製して (溶離液：ヘキサン中 20% EtOAc)、純粋な化合物 [7] を無色油 (0.77 g、49%) として得た。これは MS 分析により確認した。

【0480】

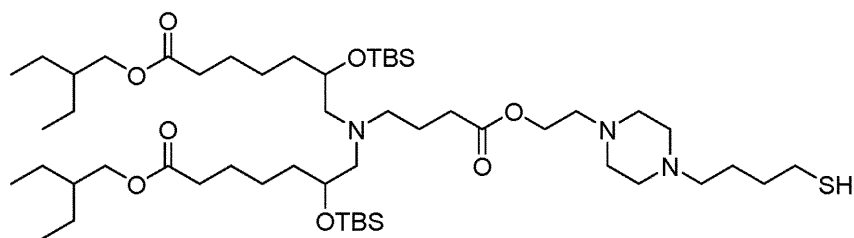
結果：

ESI-MS分析：計算値 $C_{71}H_{119}N_3O_8Si_2$ 、 $[M+H] = 1230.98$ 、観測値 = 1230.8。

【0481】

中間体 [8] :

【化308】



10

[7] (0.77 g、0.625 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、室温で TFA (3 mL) をゆっくり加え、室温で 0.5 時間攪拌した。そこにトリエチルシラン (0.124 mL、0.782 mmol) をゆっくり添加し、1 時間攪拌した。MS によって監視される反応の完了後。反応混合物を濃縮して、粗生成物 [8] (定量的) を得た。これは MS 分析により確認した。

【0482】

結果：

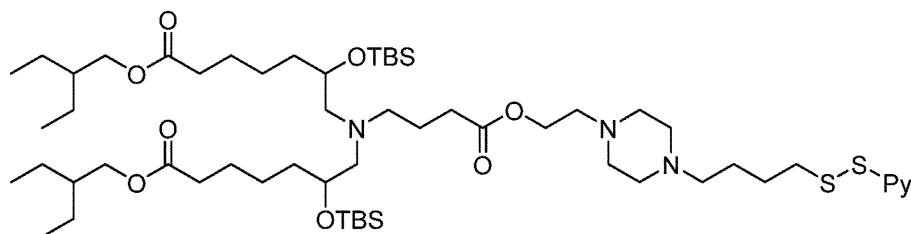
ESI-MS分析：計算値 $C_{52}H_{105}N_3O_8Si_2$ 、 $[M+H] = 988.66$ 、観測値 = 988.66。

20

【0483】

中間体 [10] :

【化309】



30

[8] (定量的) の MeOH (4 mL) 溶液に、[9] (0.234 g、1.06 mmol) を室温で添加し、2 時間攪拌した。MS によって監視される反応の完了後。反応混合物を濃縮し、粗化合物を精製して (溶離液：100% 酢酸エチル、次いで酢酸エチル中 0~20% メタノール)、純粋な生成物 [10] (0.691 g、定量収率) を得た。これは MS 分析により確認した。

【0484】

結果：

ESI-MS分析：計算値 $C_{57}H_{108}N_4O_8S_2Si_2$ 、 $[M+H] = 1097.80$ ；観測値 = 1097.8。

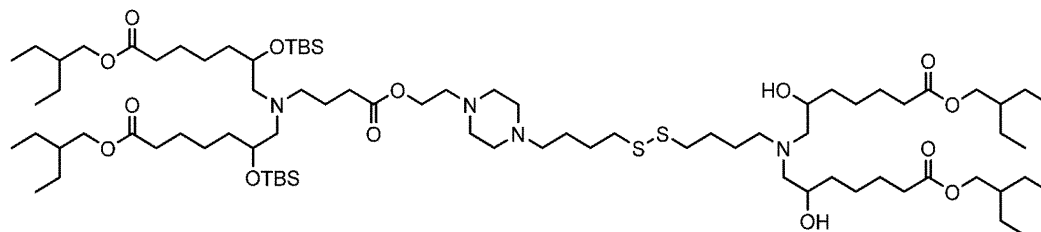
40

【0485】

中間体 [12] :

50

【化 3 1 0】



【10】 (0.350 g、0.319 mmol) 及び 【11】 (0.322 g、0.574 mmol) のクロロホルム溶液に、トリエチルアミン (0.266 mL、1.91 mmol) を添加し、室温で2.5時間反応させた。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、精製せずに次の工程に移した (0.800 gの粗材料)。

10

【0486】

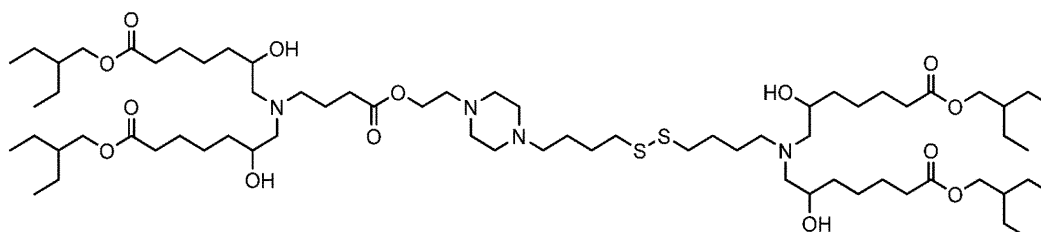
ESI-MS分析：計算値 $C_{82}H_{162}N_4O_{14}S_2Si_2$ 、 $[M+H] = 1548.50$ ；観測値 = 1548.8。

【0487】

GL-HEPBS-E3 (C6-Es-C1-3; 5) -DS-4- (C6-Es-C1-3; 5) 【13】：

【化 3 1 1】

20



20 mLのポリプロピレンシンチレーションバイアルに、4 mLの乾燥テトラヒドロフランと共に【12】 (粗材料、0.800 g) を添加した。バイアルを0～5℃に冷却し、HF/ピリジン (2.0 mL、76.33 mmol) を滴加した。添加後、反応バイアルを室温まで温め、18時間攪拌した。その後、反応混合物を再度0℃に冷却し、固体重碳酸ナトリウム固体で中和し、酢酸エチルで希釈し、 $NaHCO_3$ 溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を精製して、化合物【13】 (0.196 g、2段階で46%) を得た。これは、 1H NMR及びMS分析によって確認された。

30

【0488】

結果：

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 4.19 (t, 2H), 3.97 (d, 8H), 3.64 (br, 4H), 2.76–2.22 (m, 36H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.73–1.56 (m, 15H), 1.55–1.44 (m, 9H), 1.43–1.26 (m, 28H), 0.87 (t, 24H)。

40

ESI-MS分析：計算値 $C_{70}H_{134}N_4O_{14}S_2$ 、 $[M+H] = 1319.98$ ；観測値 = 1319.8

【0489】

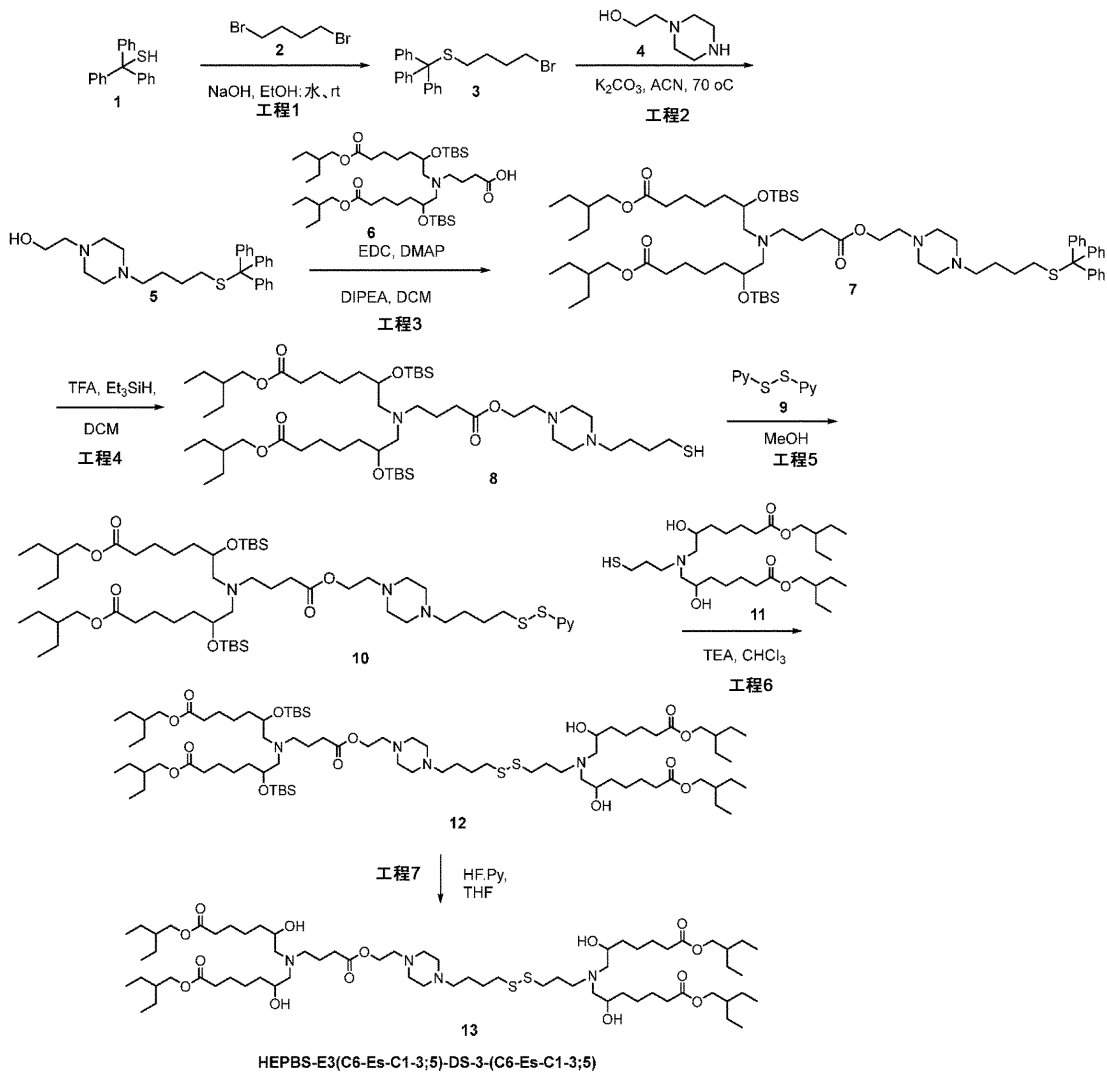
本明細書に記載のHEPBSベースのカチオン性脂質はまた、スキーム4に従って調製することができる：

スキーム4

50

【化 3 1 2】

スキーム4



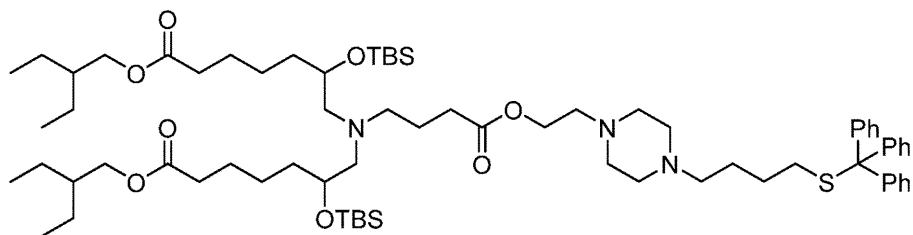
【0 4 9 0】

中間体 5 を、スキーム 3 と同じ手順を使用して合成した。

【0 4 9 1】

中間体 [7] :

【化 3 1 3】



【5】 (0.613 g、1.33 mmol) の DCM (7 mL) 溶液に、DCM (8 mL) 中の [6] (1.0 g、1.26 mmol)、EDC (0.364 g、1.90 mmol)、DMAP (31 mg、0.253 mmol)、DIPEA (0.442 mL、2.54 mmol) を添加し、室温で 14 時間攪拌した。MS によって監視される反応の完

了後。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、粗化合物を精製して（溶離液：ヘキサン中20%EtOAc）、純粋な化合物〔7〕を無色油（0.77g、49%）として得た。これはMS分析により確認した。

【0492】

結果：

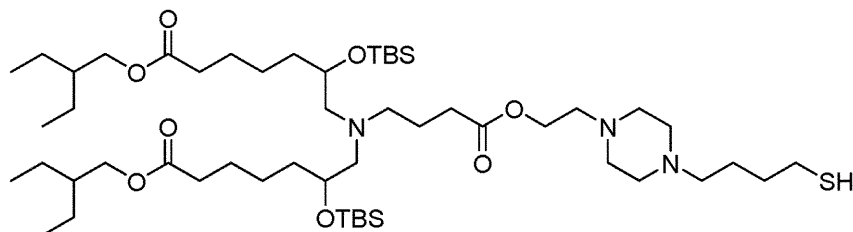
E SI-M S分析：計算値C₇₁H₁₁₉N₃O₈SSi₂、[M+H] = 1230.98、観測値 = 1230.8。

【0493】

中間体〔8〕：

【化314】

10



〔7〕（0.77g、0.625mmol）のDCM（3mL）溶液に、室温でTFA（3mL）をゆっくり加え、室温で0.5時間攪拌した。そこにトリエチルシラン（0.124mL、0.782mmol）をゆっくり添加し、1時間攪拌した。MSによって監視される反応の完了後。反応混合物を濃縮して、粗生成物〔8〕（定量的）を得た。これはMS分析により確認した。

20

【0494】

結果：

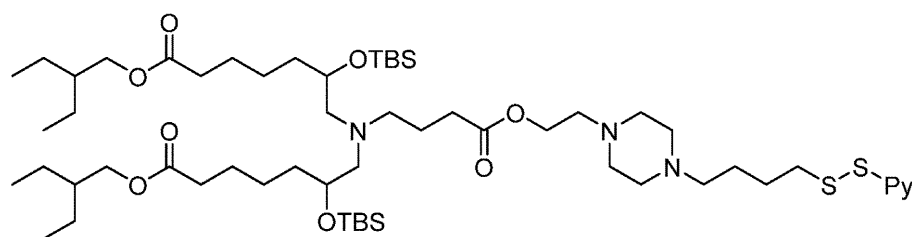
E SI-M S分析：計算値C₅₂H₁₀₅N₃O₈SSi₂、[M+H] = 988.66、観測値 = 988.66。

【0495】

中間体〔10〕：

【化315】

30



〔8〕（定量的）のMeOH（4mL）溶液に、〔9〕（0.234g、1.06mmol）を室温で添加し、2時間攪拌した。MSによって監視される反応の完了後。反応混合物を濃縮し、粗化合物を精製して（溶離液：100%酢酸エチル、次いで酢酸エチル中0~20%メタノール）、純粋な生成物〔10〕（0.691g、定量収率）を得た。これはMS分析により確認した。

40

【0496】

結果：

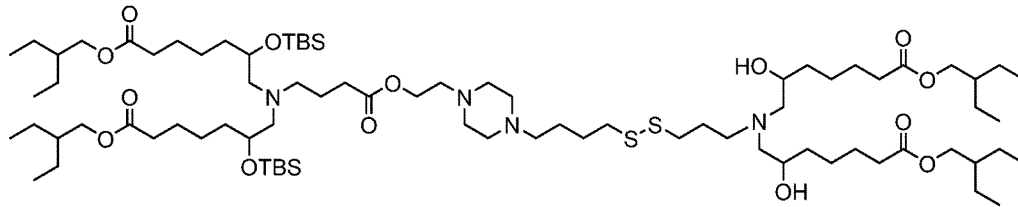
E SI-M S分析：計算値C₅₇H₁₀₈N₄O₈S₂Si₂、[M+H] = 1097.80；観測値 = 1097.8。

【0497】

中間体〔12〕：

50

【化 3 1 6】



【10】（0.320 g、0.291 mmol）及び【11】（0.287 g、0.525 mmol）のクロロホルム溶液に、トリエチルアミン（0.243 mL、1.75 mmol）を添加し、室温で2.5時間反応させた。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、精製せずに次の工程に移した（0.800 gの粗材料）。 10

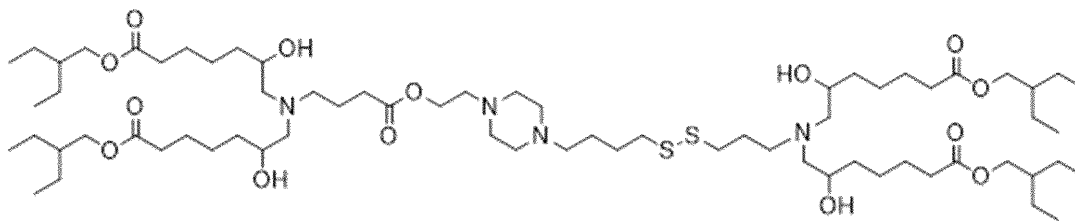
【0498】

ESI-MS分析：計算値 $C_{81}H_{160}N_4O_{14}S_2Si_2$ 、 $[M+H] = 1534.48$ ；観測値 = 1534.8。

【0499】

GL-HEPBS-E3（C6-Es-C1-3；5）-DS-3-（C6-Es-C1-3；5）【13】：

【化 3 1 7】



20 mLのポリプロピレンシンチレーションバイアルに、4 mLの乾燥テトラヒドロフランと共に【12】（粗材料、0.800 g）を添加した。バイアルを0～5℃に冷却し、HF／ピリジン（2.0 mL、77.03 mmol）を滴加した。添加後、反応バイアルを室温まで温め、18時間攪拌した。その後、反応混合物を再度0℃に冷却し、固体重量炭酸ナトリウム固体で中和し、酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を精製して、化合物【13】（0.211 g、2段階で55%）を得た。これは、¹H NMR及びMS分析によって確認された。 30

【0500】

結果：

¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）4.19（t，2H），3.97（d，8H），3.64（br，4H），2.85–2.23（m，36H），1.89–1.74（m，4H），1.73–1.55（m，12H），1.55–1.44（m，8H），1.43–1.28（m，30H），0.87（t，24H）。 40

ESI-MS分析：計算値 $C_{69}H_{132}N_4O_{14}S_2$ 、 $[M+H] = 1305.95$ ；観測値 = 1305.8

【0501】

実施例2 脂質ナノ粒子製剤

本明細書に記載のカチオン性脂質は、当技術分野で公知の方法による脂質ナノ粒子の調製に使用することができる。例えば、好適な方法としては、国際公開第2018／089801号パンフレット（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている方法が挙げられる。

【0502】

本発明の例における脂質ナノ粒子は、国際公開第2018／089801号パンフレット 50

トのプロセスAを使用して製剤化された（例えば、国際公開第2018/089801号パンフレットの実施例1及び図1を参照されたい）。プロセスA（「A」）は、最初に脂質を脂質ナノ粒子に予め形成することなく、mRNAを脂質の混合物と混合することによってmRNAを封入する従来の方法に関する。例示的なプロセスでは、脂質（カチオン性脂質、ホスファチジルエタノールアミン、コレステロール及びポリエチレングリコール脂質）の混合物のエタノール溶液を、固定の脂質対mRNA比で、制御条件下で酸性pHで標的mRNAの水性緩衝溶液と合わせて均一なLNPの懸濁液を得た。好適な希釈系中への限外濾過及び透析濾過後、得られたナノ粒子懸濁液を最終濃度まで希釈し、濾過し、使用まで−80℃で冷凍保存した。

【0503】

表3の脂質ナノ粒子製剤をプロセスAによって調製した。脂質ナノ粒子製剤の全ては、表3に特定したモル%比のhEPO mRNA及び異なる脂質（カチオン性脂質：DMG-PEG2000：コレステロール：DOPE／DSPC）から構成された。

【0504】

【表22】

表3. 例示的な脂質ナノ粒子の特徴付け

製剤番号	mRNA	製剤組成	プロセス	N/P*
		カチオン性脂質: DMG-PEG2000: コレステロール: DOPE/DSPC		
1	hEPO	カチオン性脂質: DMG-PEG2000: コレステロール: DOPE: 40:1.5-3:27-28.5:30	A	4
2	hEPO	カチオン性脂質: DMG-PEG2000: コレステロール: DSPC: 50:1.5:38.5:10	A	3

* N/P 比は、カチオン性脂質中の窒素の数と核酸中のリン酸の数の比として定義される。

【0505】

本発明のカチオン性脂質を、脂質ナノ粒子製剤1で評価した。MC3を、典型的なMC3製剤である脂質ナノ粒子製剤2で評価した。

【0506】

実施例3 筋肉内投与によるhEPO mRNAの送達

マウス試験

要約すると、脂質スクリーニング試験は、6～8週齢の雌BALB/cJマウスで実施した。腓腹筋（gastrocnemius leg muscle）への単回筋肉内（IM）注射によって、マウスに30μLのLNP中0.1μgで投与した。注射の6時間及び24時間後に血液サンプルを採取し、製造プロトコルに従ってELISAアッセイを使用してマウスの血清中のhEPOレベルを測定した。国際公開第2022/099003A1号パンフレットはまた、筋肉内投与のインビボアッセイを記載している（例えば、46ページのパラグラフ【00206】）。

【0507】

本出願で実施された筋肉内実験のさらなる詳細を以下に提供する。

【0508】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

試験デザイン表

群No.	動物の No.	試験品	用量 レベル ($\mu\text{g}/\text{An.}$)	Conc. ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	用量 体積 ($\mu\text{L}/\text{An.}$)	投与レジメン ROA	最終時点
1	64	MC3	0.1	3.33	30	1 日目に1 回 IM 注射により右 腓腹筋内へ。	2 日目の投 与後 24 時 間
2	4	51	0.1	3.33			
3	4	50	0.1	3.33			
4	4	57	0.1	3.33			
5	4	92	0.1	3.33			
6	4	46	0.1	3.33			
7	4	29	0.1	3.33			
8	4	42	0.1	3.33			
9	4	53	0.1	3.33			
10	4	6	0.1	3.33			
11	4	45	0.1	3.33			
12	4	12	0.1	3.33			
13	4	78	0.1	3.33			

An. = 動物; TA = 試験品; Conc. = 濃度; ROA = 投与経路; IM = 筋肉内.

【0509】

試験材料及び治療レジメン

試験材料は、シリンジへの装填中に RNase を含まないままであった（該当する場合）。

【0510】

化合物の試験品クラス：オリゴヌクレオチド

ABSL-1

治療レジメン：1 日目に、上記の試験デザイン表に従って、軽イソフルラン麻酔下で筋肉内注射によって群 1～13 の動物に投与した。群 1～13 の動物は、右脚のみに EPO mRNA LNP を注射した。群 1 の動物は、MC3 対照を受けた。カチオン性脂質 MC3 は、例えば siRNA のインビボ送達のための現在のゴールドスタンダードである（国際公開第 2010/144740 号パンフレットを参照されたい）。

【0511】

試験動物

動物：

【 0 5 1 2 】

【 表 2 4 】

種/ 性別	マウス/ 雌
株	BALB/cJ (Jax #000651)
数	N = 112
週齢	6-8 週

10

【 0 5 1 3 】

順応：動物を試験施設に少なくとも24時間順応させた。

【 0 5 1 4 】

収容：全ての動物は、動物の飼育室内の接触寝具を備えたポリカーボネート製のケージ内に社会的に収容された。

【 0 5 1 5 】

食物及び水：食物（Envigo照射2918食餌）及び濾過された水道水を動物に自由に提供した。

20

【 0 5 1 6 】

インライフ観察及び測定

動物の健康チェック：少なくとも1日1回、動物はケージ側の健康チェック観察を受けた。

【 0 5 1 7 】

臨床観察：用量投与前の1日目及び安楽死前に、全ての動物について臨床観察を行った。試験中の動物によって異常な臨床徴候が示された場合、臨床観察をより頻繁に行った。

【 0 5 1 8 】

体重：試験材料の投与前に体重を記録した。体重を0.1g単位に四捨五入した。

【 0 5 1 9 】

中間サンプル収集：用量投与の6時間及び24時間後（±5%）に、テールスニップ又は伏在静脈によって中間全血（約50μL）を収集した。血液サンプルを血清分離チューブに収集し、室温で少なくとも10分間凝固させ、周囲温度で最低1000gの遠心分離を10分間行い、血清を抽出した。全ての血清サンプルを、試験施設による分析hEPOまで公称-70℃で保存した。EPO分析の結果は、データ提出に含まれた。

30

【 0 5 2 0 】

40

50

【表 2 5】

インライフサンプル収集表

群 No.	インライフサンプル収集時点
	全血
1 - 13	T = 投与後 6 時間
体積	約 50 μ L
添加剤	なし

10

No. = 番号

【0 5 2 1】

最終手順

安楽死：投与の 2 4 時間後の 2 日目に、全ての動物を C O₂ 窒息によって安楽死させ、続いて開胸及び最終採血を行った。

【0 5 2 2】

最終採血：全血を心臓穿刺によって血清分離チューブに収集し、室温で少なくとも 1 0 分間凝固させ、周囲温度で最低 1 0 0 0 g の遠心分離を 1 0 分間行い、血清を抽出した。血清サンプルを、試験施設によって h E P O について分析するまで、公称 - 7 0 °C で保存した。

20

【0 5 2 3】

【表 2 6】

最終サンプル収集表

群 No.	最終サンプル収集時点
	全血
1 - 13	T = 投与後 24 時間
体積	MOV
添加剤	なし

30

No. = 番号; MOV = 取得可能な最大体積.

【0 5 2 4】

インビトロアッセイ：

E L I S A アッセイ：血清サンプル中のヒトエリスロポエチン（h E P O）レベルを、製造指示に従って E L I S A キット（R & D s y s t e m s、カタログ番号 D E P - 0 0）によって決定し、結果をデータ提出に含めた。「シェーカー」プロトコルを使用した。血清サンプルを 1：4 0 ~ 1：1 0 0 に希釈した。

40

【0 5 2 5】

レポート作成及びデータ保持

データ提出：動物割り当て、用量投与及び安楽死の時間の個体平均及び群平均（該当する場合）、体重、臨床観察のインビトロ分析及び死亡率（該当する場合）の表形式のデー

50

タ要約をこの試験のために提供した。

【 0 5 2 6 】

【 表 2 7 】

表 4 hEPO mRNA 送達試験の結果 - 特許請求されたカチオン性脂質を含む hEPO mRNA 脂質製剤の筋肉内投与。

化合物#	hEPO 6 Hr (ng/mL)平均	hEPO 6 Hr (ng/mL) SD	hEPO 24 Hr (ng/mL)平均	hEPO 24 Hr (ng/mL) SD	マウスの 数
MC3	3.94	1.24	2.44	0.63	64
51	16.39	3.50	9.03	2.50	4
50	14.94	1.57	8.87	1.22	4
57	13.33	1.68	8.19	0.44	4
92	13.11	2.62	5.75	0.77	4
46	12.38	1.61	5.78	0.68	4
29	10.01	2.25	4.93	0.62	4
42	9.07	0.85	3.06	0.15	4
53	9.07	3.01	4.66	1.75	4
6	8.72	1.41	8.90	1.47	4
45	8.33	1.50	3.99	1.30	4
12	8.06	1.54	4.86	1.06	4
78	7.05	2.08	3.30	1.18	4

【 0 5 2 7 】

実施例 4：一般化偏光（GP）値を決定するための Laurdan アッセイ

ラウダンプロブを使用して、本発明の「Good」緩衝液に由来する第 2 世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子の脂質パッキングを、「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子と比較した。

【 0 5 2 8 】

製剤を、pH 4.5、5.5、6.5 又は 7.5 の緩衝溶液中に希釈し、ラウダン分子を添加して 1 μm の最終ラウダン濃度とした。溶液を室温で 3 時間インキュベートし、光から保護した。GP 値を蛍光値に基づいて計算して、製剤脂質膜パッキングのアイデア

を得た。Spectra Max M5 Multi-Modeマイクロプレートリーダーを使用してサンプルを分析した。340nmの蛍光励起波長を440及び490nmの発光波長と共に使用した。GP値は、以下の式を使用して計算した： $GP = (AUC_{440} - AUC_{490}) / (AUC_{440} + AUC_{490})$ 。

【0529】

一般化偏光（GP）値を決定するためのLaurdanアッセイのさらなる詳細は1) Koitabashi, K.; Nagumo, H.; Nakao, M.; Machida, T.; Yoshida, K.; Sakai-Kato, K. Acidic pH-Induced Changes in Lipid Nanoparticle Membrane Packing. Biochimica Et Biophysica Acta Bba - Biomembr 2021, 1863 (8), 183627、及び2) Parasassi, T.; Stasio, G. D.; Ravagnan, G.; Rusch, R. M.; Gratton, E. Quantitation of Lipid Phases in Phospholipid Vesicles by the Generalized Polarization of Laurdan Fluorescence. Biophys J 1991, 60 (1), 179-189（両方とも参照により本明細書に組み込まれる）に提供されている。

【0530】

ラウダンプローブは、脂質二重層の親水性／疎水性界面にそれ自体を均一に挿入し、脂質膜パッキング及び秩序性に関連し得る二重層環境の極性変化を測定するために使用される。ラウダンプローブが脂質膜中の水分子と相互作用するときの、440nm～490nmの蛍光強度のシフトから一般化偏光（GP）値を計算した。より低いGP値は、水和及び流体膜に関連しているが、より高いGP値は、典型的には、水分子が少なく、より秩序のある脂質パッキングを意味する。脂質ナノ粒子（LNP）のGP値を、pH7.5、6.5、5.5、及び4.5緩衝液で測定して、粒子が細胞に取り込まれるときに生じるエンドソームpHシフトをシミュレートした。より低いpHレベル（4.5及び5.5）は、pH6.5及び7.5と比較して試験した全ての製剤についてより低いGP値をもたらし得ると考えられる。このことは、pH環境が低下すると、脂質ナノ粒子（LNP）がより流動性が高くなり、秩序性が低下していることを示唆する。「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子は、「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子と比較して全体的に高いGP値を有すると考えられる。「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質の脂質尾部における追加のエステル及び／又は炭素分枝は、「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質と比較して、より密に充填された膜をもたらすことが考えられる。「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子について、pH6.5でマウスにおいて産生されるhEPOの量とGP値との間に正の傾向が観察されると考えられる。GP値とタンパク質産生との間に考えられる相関の1つの仮説は、より密な二層パッキングを有する粒子が、生理学的pH条件下で脂質ナノ粒子（LNP）安定性を増加させることによってインビボでより良好に機能し得るというものである。

【0531】

要約すると、本発明の「Good」緩衝液に由来する第2世代のカチオン性脂質を含む脂質ナノ粒子は、「Good」緩衝液に由来する他のカチオン性脂質と比較して、より高い全体的な一般化偏光（GP）値を有すると考えられる。マウスにおいて、ラウダンGP値と6時間で産生されるEPOの量との間に正の線形相関があると考えられる。GP値の増加は、pH6.5溶液のEPOタンパク質の増加と相関すると考えられる。

【0532】

実施例5：インビトロ分解試験

インビトロでのマウス／ヒト肺S9による脂質分解性

アッセイフォーマット — 4又は5つの時点を三重に含む。

I. アッセイ手順：

- 1) 実験、化合物、及び試薬を計画する。
- 2) 各脂質をDMSO又はIPAに溶解して5 mMストックを作製し、次いでIPAによって200 µm作業溶液に希釈する。
- 3) マウス及びヒト肺S9を解凍する。
- 4) プールされたインキュベーション混合物を、以下の反応処方のように、氷上で調製する。
- 5) 工程4で調製した495 µLのインキュベーション混合物を、2 mLの96ウェルプレートの各ウェルに分注する。
- 6) 各ウェルに5 µLの化合物を添加して、反応を開始させる。t0サンプルを取る（工程8のように）。
- 7) プレートを2層の通気性シールで覆い、プレートを37℃のCO₂インキュベータ内で、オービタルシェーカー上で150 rpmでインキュベートする。
- 8) 各時点で、ピペットでインキュベーション混合物を5回混合し、次いで70 µLのインキュベーション混合物を新しいプレートに取る。直ちに-20℃の冷凍庫で保存する。
- 9) 収集したサンプルプレートの各ウェルに210 µL（3×体積）の氷冷停止溶液を加える。オービタルシェーカーで600 rpmで15分間混合する。
- 10) クエンチしたプレートを3800 rpmで4℃で10分間遠心分離し、上清を新しいプレートに移す。
- 11) 上清を濾過プレートに負荷し、3800 rpmで4℃で5分間再び遠心分離する。最終サンプルをLC/MSのために新しいプレートに収集する。

II. 時間経過及び停止溶液：

4～5時点（時間）：例えば、0、4、8、24、48時間

停止溶液：1：1：1 ACN/MeOH/IPA（v/v/v）、内部標準としてプロプラノロール及びMC3を含む。4℃で保存する。

III. 反応成分及び処方：

マウス/ヒト肺S9

【0533】

【表28】

マウス/ヒト肺S9

最終 conc.	反応成分	体積(µL)
100 mM 2.4 mg/ml 2 µM	H ₂ O	155.0
	5x リン酸カリウム緩衝液 pH 7.4	100.0
	各種の肺 S9 (5 mg/ml)	240.0
	脂質(200 µM)	5.0
	合計	500

【0534】

実施例6：RiboGreenアッセイ

脂質ナノ粒子中のmRNAの封入効率は、Invitrogen RiboGreenアッセイキットを使用して決定することができる。封入されていないmRNAを直接検出した。総mRNAを、Triton X-100の存在下で脂質ナノ粒子の溶解後に測定した。封入効率を、（総mRNA－封入されていないmRNA）／総mRNA×100%として計算した。RiboGreenアッセイは、脂質ナノ粒子を含有するmRNA中のQ

uant-iT（商標）RiboGreen（登録商標）RNA試薬を使用して、mRNA濃度（総及び遊離）及び%封入を決定するための蛍光ベースの方法である。

【0535】

材料／試薬

・Triton-X、98%、分子生物学用、DNase、RNase及びプロテアーゼフリー、Acros Organics、カタログAC327371000

・超純DNase／RNaseフリー蒸留水Life Technologies、カタログ10977-023

・RNaseZap（登録商標）RNase除染溶液Life Technologies、カタログAM9784

・Quant-iT（商標）RiboGreen（登録商標）RNA試薬Life Technologies、カタログR11491又はQuant-iT（商標）RiboGreen（登録商標）RNAアッセイキットLife Technologies、カタログR11490

・RNaseフリー20X TE緩衝液Life Technologies、カタログT11493

・RNaseZap（登録商標）RNase除染溶液Life Technologies、カタログAM9784

【0536】

機器

・Molecular Devices Gemini EMマイクロプレートリーダー

・RNaseフリー微量遠心チューブ（2.0mL）

・RNaseフリーフラコン（Falcon）チューブ（15及び50mL）

・ボルテックスミキサー

・透明なバックグラウンドを有するCorning（登録商標）96ウェル特殊光学マイクロプレート（カタログ番号3615）。

【0537】

mRNA標準の調製

【0538】

【表29】

mRNA 希釈		
	50X	2X
10X TE 緩衝液	950 μ L	1920 μ L
mRNA	50 μ L	80 μ L

【0539】

【表 3 0】

標準	0	0.02ug/mL	0.05ug/mL	0.2ug/mL	0.4ug/mL	0.6ug/mL
	ブランク	mRNA-1	mRNA-2	mRNA-3	mRNA-4	mRNA-5
10X TE 緩衝液	950 μ L	930 μ L	900 μ L	750 μ L	550 μ L	350 μ L
4% Triton	50 μ L	50 μ L	50 μ L	50 μ L	50 μ L	50 μ L
2X mRNA dil.	0 μ L	20 μ L	50 μ L	200 μ L	400 μ L	600 μ L
200 倍 RG	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L	1000 μ L

10

【 0 5 4 0 】

サンプル調製

【 0 5 4 1 】

【表 3 1】

20

サンプル希釈	
	100X
10X TE 緩衝液	990 μ L
LNP サンプル	10 μ L

【 0 5 4 2 】

【表 3 2】

30

サンプル		
	総 mRNA	遊離 mRNA
10X TE 緩衝液	900 μ L	750 μ L
4% Triton	50 μ L	0 μ L
LNP サンプル dil. (100x)	50 μ L	250 μ L
200 倍 RG	1000 μ L	1000 μ L

【 0 5 4 3 】

40

200 倍 R i b o G r e e n 色素調製

【 0 5 4 4 】

【表 3 3】

200 倍 RiboGreen	
#チューブ*5uL = (#チューブ)mL TE 中の RG の量	Ex. (10 チューブ+2 余分) *5 μ L = 12mL TE 中 60 μ L RG

【 0 5 4 5 】

50

手順

・標準（ブランク、mRNA-1、mRNA-2、mRNA-3、mRNA-4、mRNA-5）及びサンプル（遊離mRNA及び総mRNA）のそれぞれに、1.0mLの200倍Ribogreen試薬溶液を添加し、反転によって穏やかに混合する。これは2倍希釈である。

・逆ピペティング技術を使用して、各標準及びサンプル200μLを透明なバックグラウンドを有する96ウェルCostar Blackプレートに三重に添加する。蛍光読み取り値の前に、プレート内に気泡がないことを確認する。

・以下の機器パラメータを使用して蛍光シグナルを読み取る：

・読み取りタイプ：蛍光、ボトムリード

・励起：485nm；カットオフ：515nm；発光：530nm

・プレートタイプ：透明なバックグラウンドを有する96ウェルCostar Black【0546】

データ分析

各校正標準からの平均蛍光を濃度に対してプロットして、MS Excelソフトウェアを使用して線形校正曲線を生成する。校正曲線の決定係数（ R^2 ）は、 $R^2 > 0.99$ でなければならない。

【0547】

生成される線形方程式は、以下のように解釈することができる：

$$y = mx + c$$

式中、

Y = 平均蛍光値

m：傾き

x：濃度（μg/mL）

c：y切片

・線形方程式を使用して、式中のy値を各サンプルのそれぞれの平均蛍光値で置き換えることによって、試験サンプル中の遊離mRNA濃度及び総mRNA濃度を計算する。

・濃度が決定されたら、試験サンプル中の濃度に希釈係数（DF）を以下のように乗算することによって、サンプル中の実際の濃度を逆計算することができる：

$$\text{遊離mRNA濃度} = \text{試験サンプル中の遊離mRNA濃度} \times 800 \text{ (DF)}$$

$$\text{総mRNA濃度} = \text{試験サンプル中の総mRNA濃度} \times 4000 \text{ (DF)}$$

・封入されたmRNAの濃度は、総mRNAから遊離mRNAの濃度を減算することによって決定することができる。

・次いで、総mRNAに対する封入mRNAの比を取り、結果に100を乗算することによって、封入率を計算することができる。

【0548】

実施例7 筋肉内（IM）投与によるヒトエリスロポエチン（hEPO）mRNAの送達
hEPO mRNAを封入する脂質ナノ粒子（LNP）製剤を、IM投与のために上記で説明したように、プロセスAによって調製した。投与されたLNP組成物は、1.5% PEG、40%カチオン性脂質、28.5%コレステロール、及び30%DOPE（N/P比4）を含む。LNP製剤化後、ナノ粒子を最初に20%EtOHで緩衝液交換し、次いで10%トレハロースで最終緩衝液交換した。LNPは、サイズ、PDI、封入、及びmRNA濃度について特徴付けた。hEPO動物投与試験のために、LNPを10%トレハロース中で3.33g/mLに希釈した。マウスを、30μLの体積で0.1gで右胃筋に筋肉内投与した。血清中で産生されたhEPOタンパク質の量を測定するために、注射の6時間及び24時間後に血液サンプルを採取した。EPOタンパク質量を、市販のキットからのELISAアッセイを使用して検出した。図1は、本明細書に記載の脂質を含む脂質ナノ粒子が、hEPO mRNAの送達に非常に有効であり、IM注射用量後の6時間で高レベルのhEPOタンパク質発現を示すことを示す。

【0549】

脂質ナノ粒子の多分散指数（PDI）は、製剤を約 0.1 mg/ml の mRNA 濃度で 10% トレハロースで希釈し、次いで、Malvern ゼータサイザーでサイズを測定することによって決定することができる。

【0550】

脂質ナノ粒子サイズは、Malvern Zetasizer Nano-ZS を用いて得ることができる。

【0551】

上記の説明から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、その精神及び範囲から逸脱することなく、本発明の様々な変更及び修正を行い、様々な用途及び条件に適合させることができる。

10

【0552】

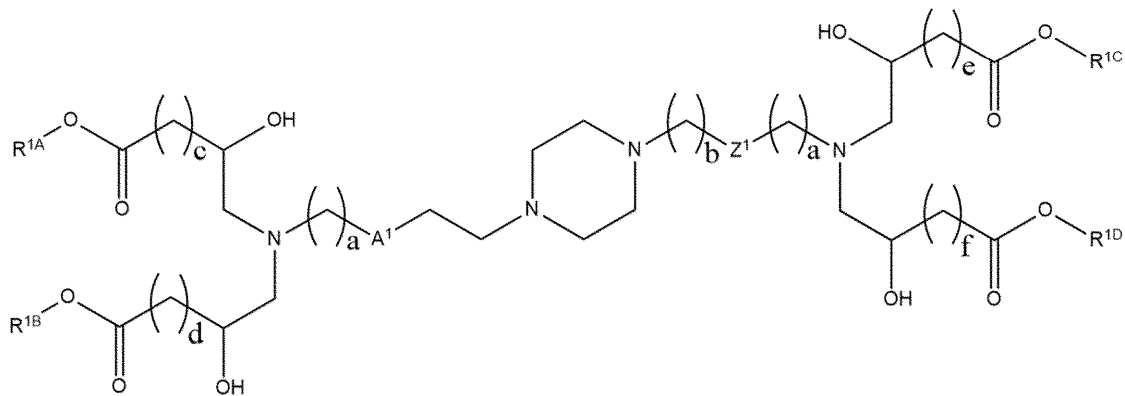
本出願で引用される全ての参照、特許又は出願（米国又は外国）は、その全体が本明細書に書かれているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。何れかの矛盾が生じる場合、本明細書に文字通り開示される材料が対照する。

【0553】

番号付き実施形態

1. 式 (I) による構造を有する化合物：

【化 318】



20

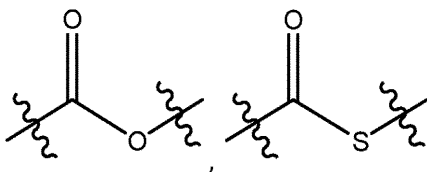
(I)

30

又はその薬学的に許容される塩（式中：

A¹ は、

【化 319】

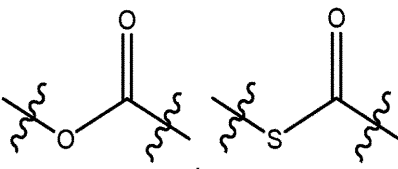


40

及び -S-S- から選択され、図示された各構造の左側は、-(CH₂)_a- に結合され；

Z¹ は、

【化 320】



50

及び $-S-S-$ から選択され、図示された各構造の右側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され；

各 a は、3 又は 4 から独立して選択され；

b は、1、2、3、4 又は 5 であり；

各 c 、 d 、 e 及び f は、3、4、5 又は 6 から独立して選択され；

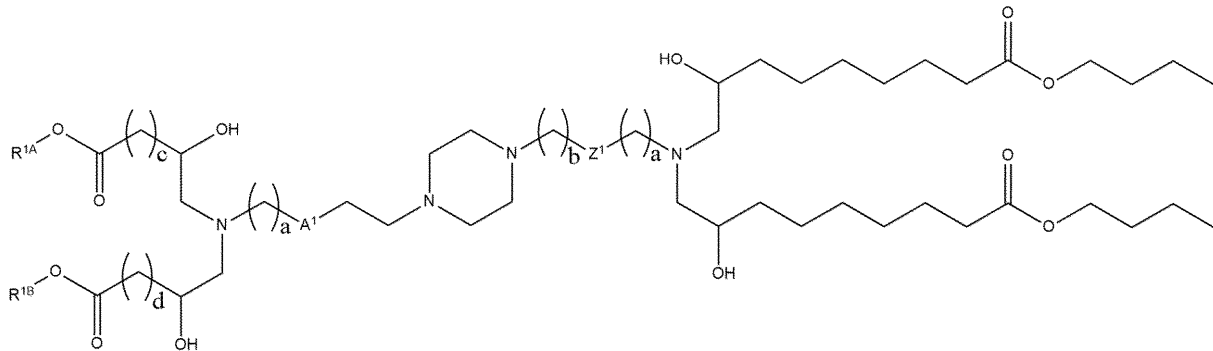
各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} は、場合により置換された ($C_3 \sim C_6$) アルキルから独立して選択される。

【0554】

2. 式 (I a) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 2 1】

10



(Ia)

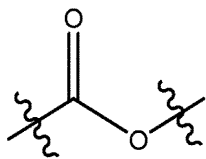
20

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(d) b は 2 であり；

(e) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 2 2】

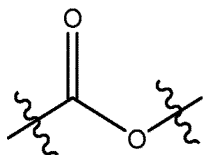


30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(f) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 2 3】



40

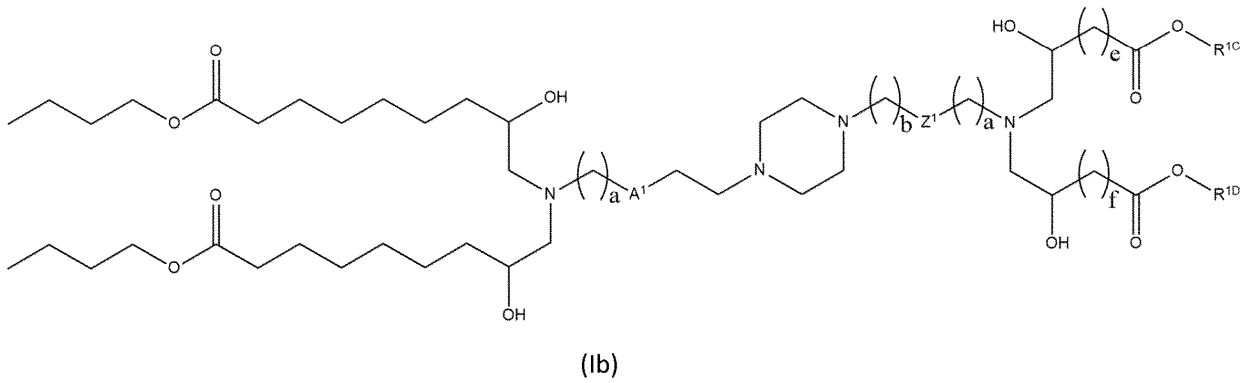
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 c 及び d は、3、4、又は 6 から独立して選択される)。

【0555】

3. 式 (I b) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

50

【化 3 2 4】



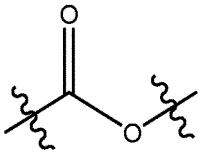
10

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

(d) b は 2 であり；

(e) b は 2 であり、A¹ は

【化 3 2 5】

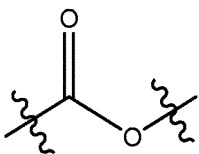


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり；又は

(f) b は 2 であり、A¹ は

【化 3 2 6】



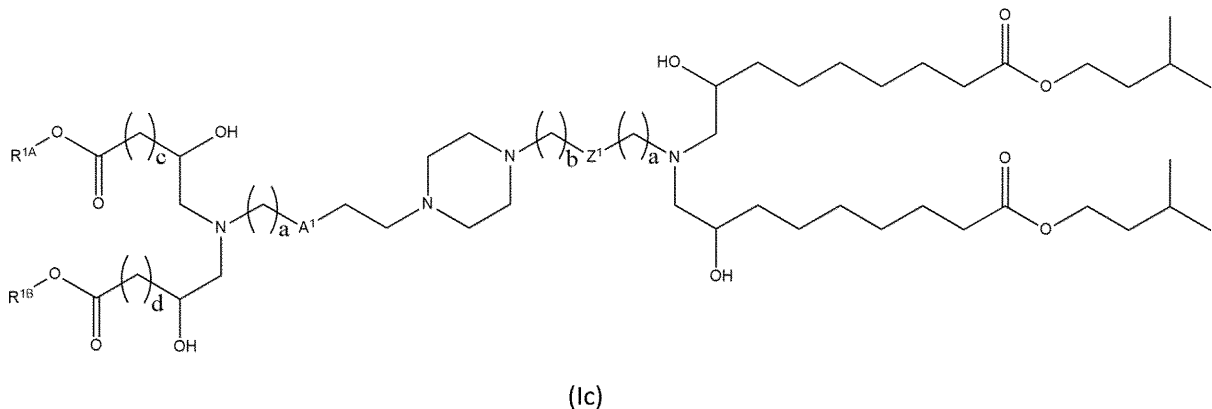
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される）。

【0 5 5 6】

4. 式 (I c) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 2 7】

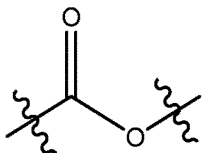


40

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

50

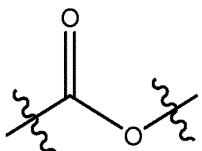
- (d) bは2であり；
 (e) bは2であり、A¹は
 【化328】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

10

- (f) bは2であり、A¹は
 【化329】



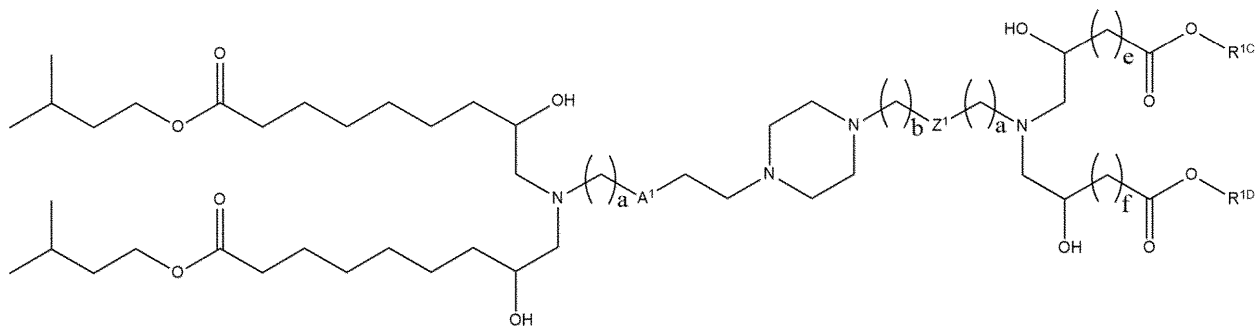
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり、各c及びdは、3、4、又は6から独立して選択される。

20

【0557】

5. 式(I d)による構造を有する、番号付き実施形態1の化合物：

【化330】

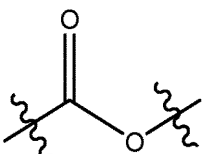


(Id)

30

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

- (d) bは2であり；
 (e) bは2であり、A¹は
 【化331】



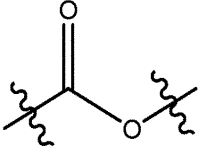
40

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

- (f) bは2であり、A¹は

50

【化 3 3 2】

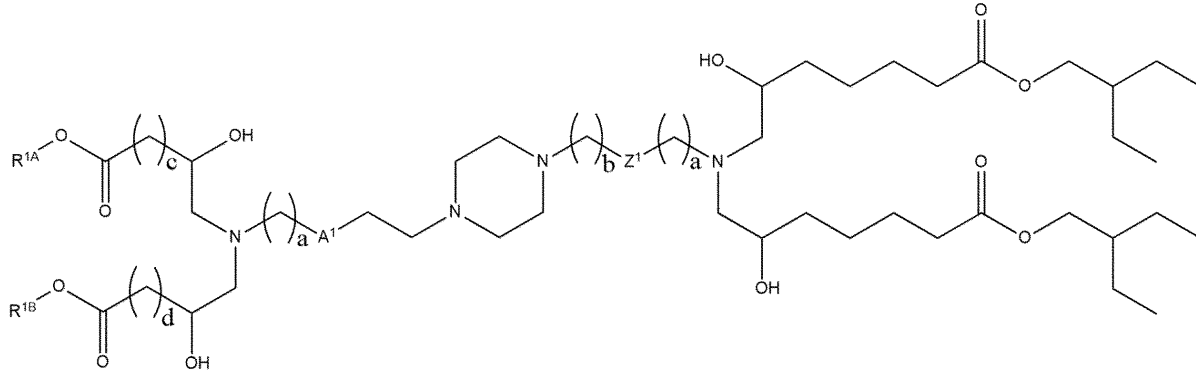


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される）。

【0 5 5 8】

6. 式 (I e) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 3 3】



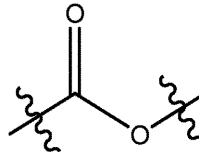
(Ie)

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(d) b は2であり；

(e) b は2であり、 A^1 は

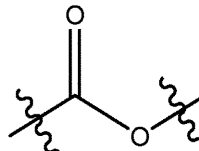
【化 3 3 4】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(f) b は2であり、 A^1 は

【化 3 3 5】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 c 及び d は、3、4、又は6から独立して選択される）。

【0 5 5 9】

7. 式 (I f) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

10

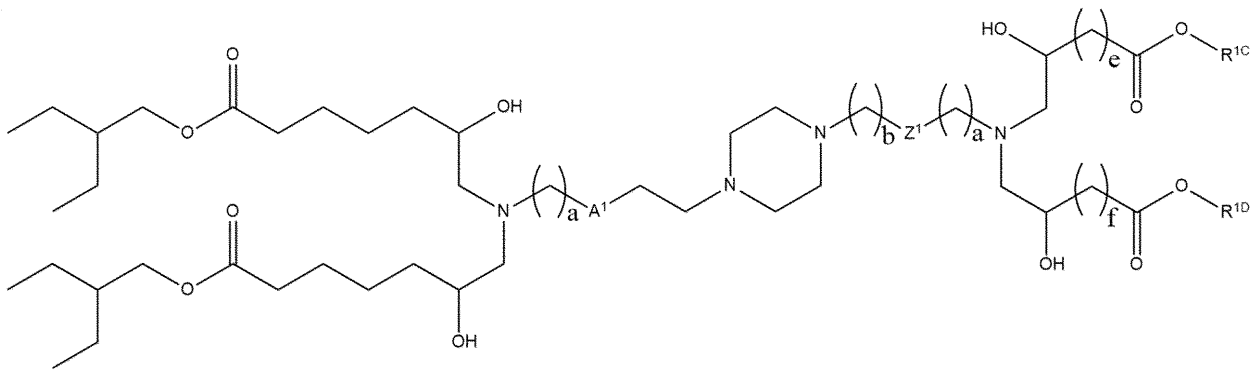
20

30

40

50

【化 3 3 6】



10

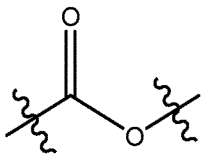
(If)

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(d) b は 2 であり；

(e) b は 2 であり、A¹ は

【化 3 3 7】

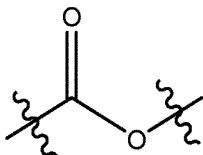


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり；又は

(f) b は 2 であり、A¹ は

【化 3 3 8】



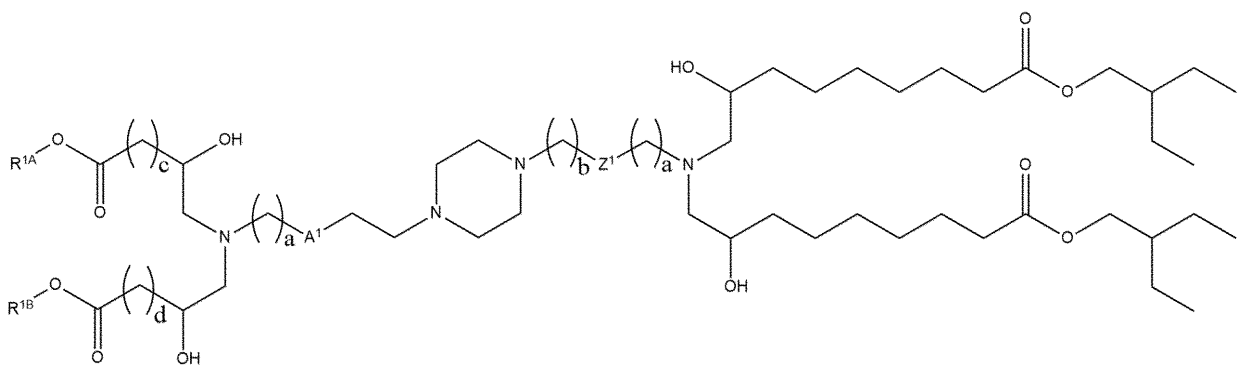
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される）。

【0 5 6 0】

8. 式 (I g) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 3 9】



40

(Ig)

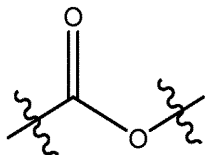
50

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

(d) bは2であり；

(e) bは2であり、 A^1 は

【化340】

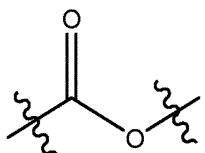


10

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(f) bは2であり、 A^1 は

【化341】



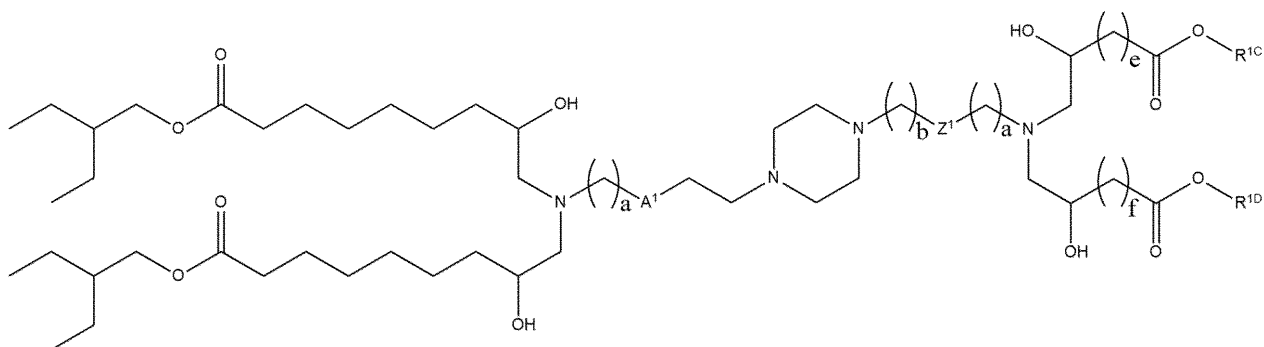
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各c及びdは、3、4、又は6から独立して選択される）。

20

【0561】

9. 式(Ih)による構造を有する、番号付き実施形態1の化合物：

【化342】



30

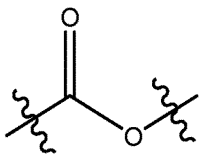
(Ih)

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

(d) bは2であり；

(e) bは2であり、 A^1 は

【化343】



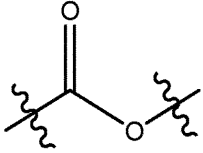
40

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(f) bは2であり、 A^1 は

50

【化 3 4 4】



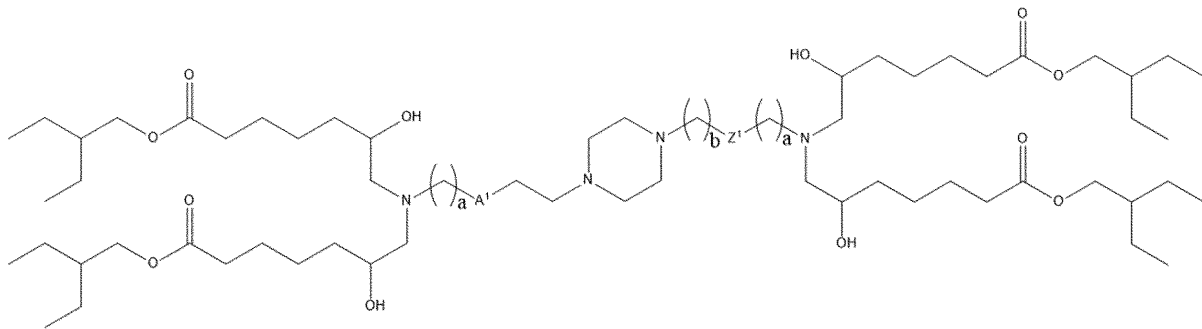
であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される。

【0 5 6 2】

10

10. 式 (I i) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 4 5】



20

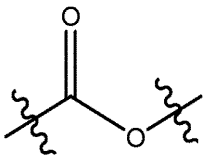
(li)

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(c) b は 2 であり；又は

(d) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 4 6】



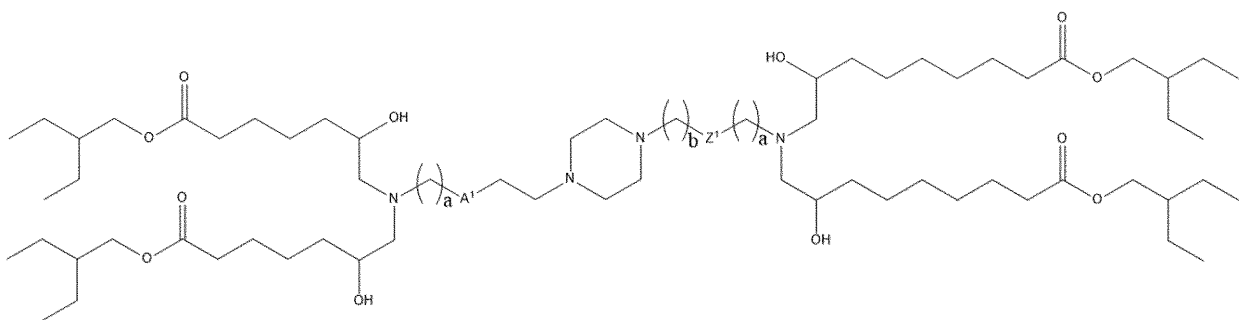
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【0 5 6 3】

11. 式 (I j) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 4 7】



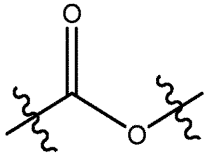
40

(lj)

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

50

(c) b は 2 であり ; 又は
 (d) b は 2 であり、 A^1 は
 【化 3 4 8】

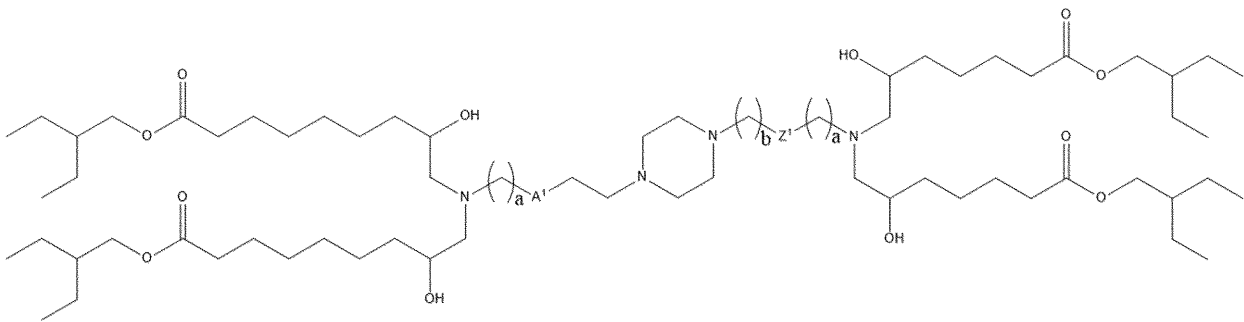


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である)。

【0 5 6 4】

12. 式 (Ik) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

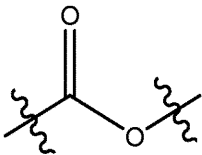
【化 3 4 9】



(Ik)

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

(c) b は 2 であり ; 又は
 (d) b は 2 であり、 A^1 は
 【化 3 5 0】

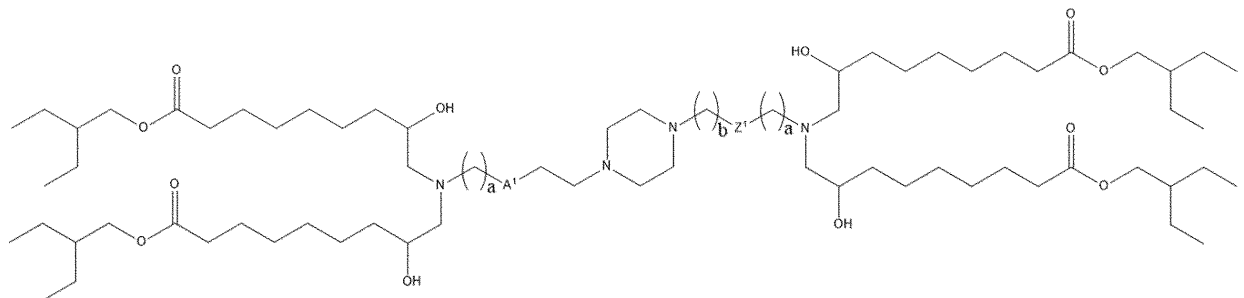


であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である)。

【0 5 6 5】

13. 式 (Im) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

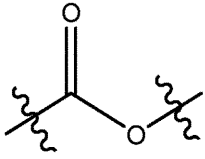
【化 3 5 1】



(Im)

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

- (c) bは2であり；又は
(d) bは2であり、 A^1 は
【化352】



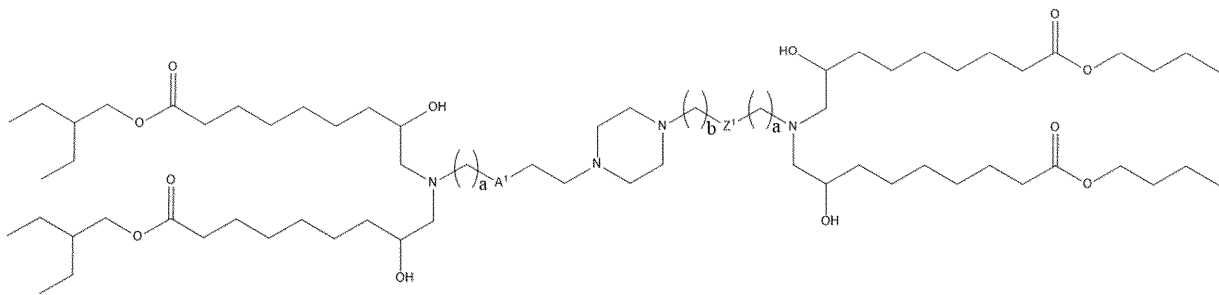
10

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である）。

【0566】

14. 式(I n)による構造を有する、番号付き実施形態1の化合物：

【化353】



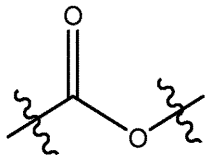
20

(In)

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

- (c) bは2であり；又は
(d) bは2であり、 A^1 は
【化354】

30



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である）。

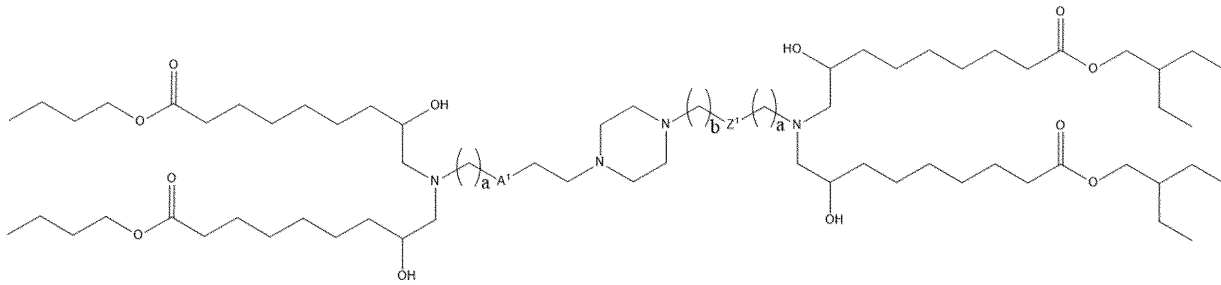
【0567】

15. 式(I o)による構造を有する、番号付き実施形態1の化合物：

40

50

【化 3 5 5】



(lo)

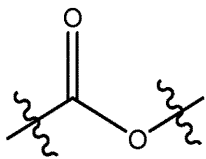
10

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(c) b は 2 であり；又は

(d) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 5 6】



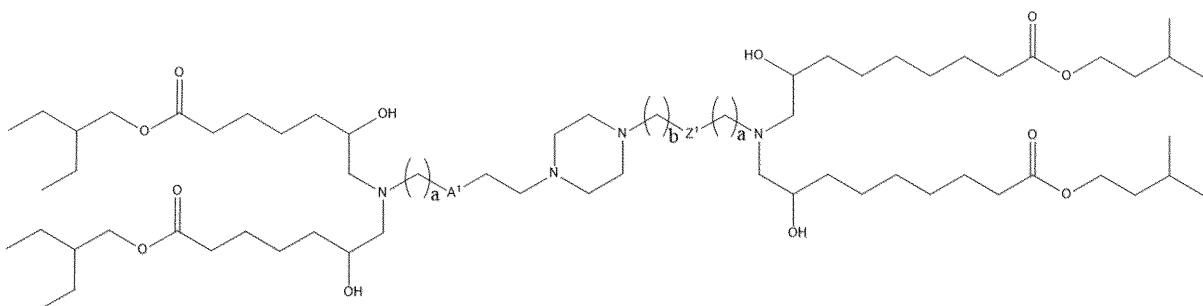
20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である）。

【0 5 6 8】

16. 式 (Ip) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

【化 3 5 7】



(lp)

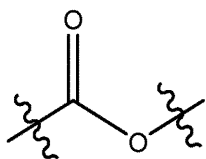
30

又はその薬学的に許容される塩（場合により：

(c) b は 2 であり；又は

(d) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 5 8】



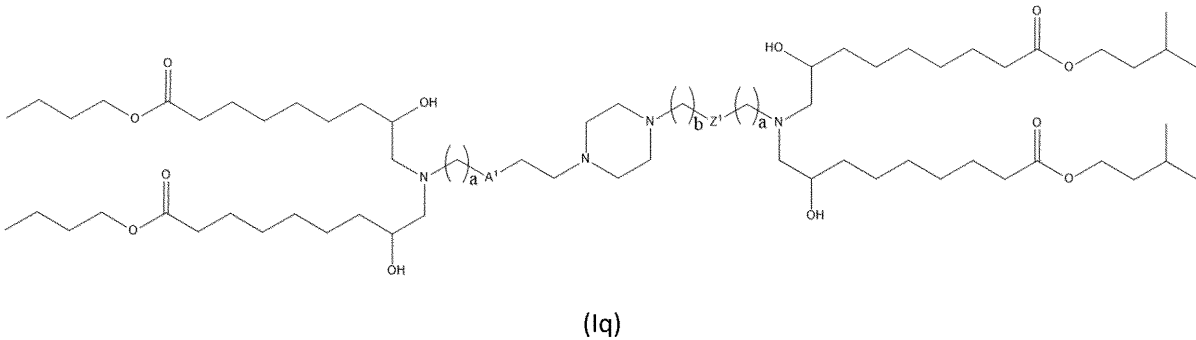
40

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である）。

【0 5 6 9】

50

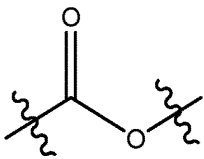
17. 式 (Iq) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：
【化 359】



10

又はその薬学的に許容される塩（場合により）：

(c) b は 2 であり；又は
(d) b は 2 であり、 A^1 は
【化 360】



20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である）。

【0570】

18. A^1 及び Z^1 が同じである、番号付き実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

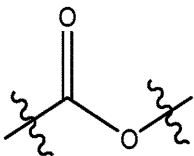
【0571】

193. A^1 及び Z^1 が異なる、番号付き実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0572】

20. A^1 が

【化 361】



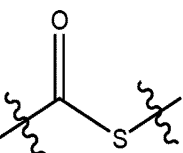
30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される、番号付き実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0573】

21. A^1 が

【化 362】



40

50

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される、番号付き実施形態 1～19 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

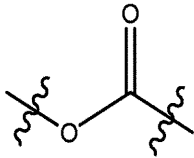
【0574】

22. A^1 が $-S-S-$ である、番号付き実施形態 1～19 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0575】

23. Z^1 が

【化363】



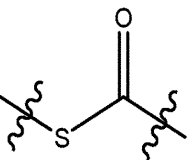
10

であり、図示された構造の右側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される、番号付き実施形態 1～22 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0576】

24. Z^1 が

【化364】



20

であり、図示された構造の右側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合される、番号付き実施形態 1～22 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0577】

25. Z^1 が $-S-S-$ である、番号付き実施形態 1～22 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0578】

26. b が 2 である、番号付き実施形態 1～25 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0579】

27. b が 3 である、番号付き実施形態 1～25 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0580】

28. b が 4 である、番号付き実施形態 1～25 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0581】

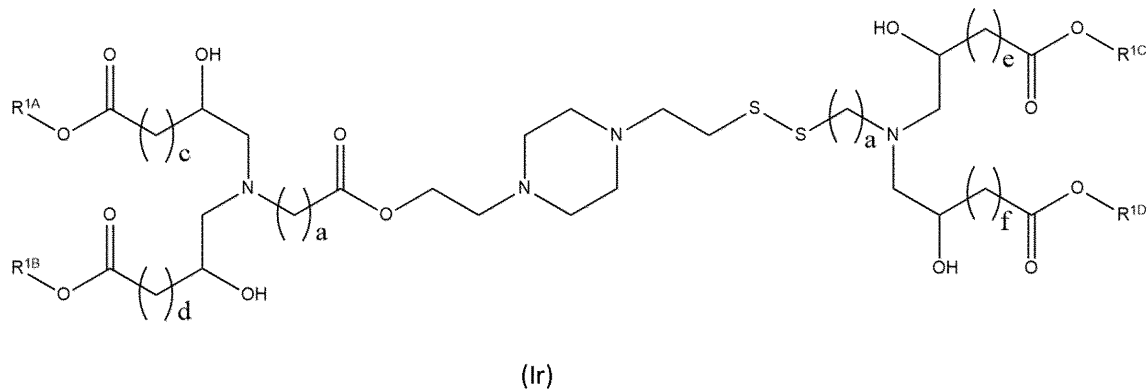
29. 式 (Ir) による構造を有する、番号付き実施形態 1 の化合物：

30

40

50

【化 3 6 5】



10

又はその薬学的に許容される塩（場合により、各 c 、 d 、 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される）。

【0582】

30. 各 a が3である、番号付き実施形態1～29のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0583】

31. 各 a が4である、番号付き実施形態1～29のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0584】

32. 図示された式の左側の a の値が3であり、図示された式の右側の a の値が4である、番号付き実施形態1～29のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0585】

33. 図示された式の左側の a の値が4であり、図示された式の右側の a の値が3である、番号付き実施形態1～29のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0586】

34. 式 (I) 又は (Ir) の化合物において、 c 、 d 、 e 及び f が同じである、番号付き実施形態1若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【0587】

35. 式 (I) 又は (Ir) の化合物において、 c 、 d 、 e 及び f が3である、番号付き実施形態1若しくは18～34のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0588】

36. 式 (I) 又は (Ir) の化合物において、 c 、 d 、 e 及び f が4である、番号付き実施形態1若しくは18～34のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0589】

37. 式 (I) 又は (Ir) の化合物において、 c 、 d 、 e 及び f が5である、番号付き実施形態1若しくは18～34のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【0590】

38. 式 (I) 又は (Ir) の化合物において、 c 、 d 、 e 及び f が6である、番号付き実施形態1若しくは18～34のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0591】

39. 式 (I)、(Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、又は (Ir) の化合物において、 c 及び d が3である、番号付き実施形態1、2、4、6、8若しくは18～33の

50

いずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0592】

40. 式(I)、(Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、又は(Ir)の化合物において、c及びdが4である、番号付き実施形態1、2、4、6、8若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0593】

41. 式(I)、(Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、又は(Ir)の化合物において、c及びdが5である、番号付き実施形態1、2、4、6、8若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0594】

42. 式(I)、(Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、又は(Ir)の化合物において、c及びdが6である、番号付き実施形態1、2、4、6、8若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0595】

43. 式(I)、(Ib)、(Id)、(If)、(Ih)、又は(Ir)の化合物において、e及びfが3である、番号付き実施形態1、3、5、7、9若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0596】

44. 式(I)、(Ib)、(Id)、(If)、(Ih)、又は(Ir)の化合物において、e及びfが4である、番号付き実施形態1、3、5、7、9若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0597】

45. 式(I)、(Ib)、(Id)、(If)、(Ih)、又は(Ir)の化合物において、e及びfが5である、番号付き実施形態1、3、5、7、9若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0598】

46. 式(I)、(Ib)、(Id)、(If)、(Ih)、又は(Ir)の化合物において、e及びfが6である、番号付き実施形態1、3、5、7、9若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0599】

47. 式(I)又は(Ir)の化合物において、c及びdが同じであり、e及びfが同じであるが、c及びdがe及びfとは異なる、番号付き実施形態1若しくは18～33のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0600】

48. 式(I)又は(Ir)の化合物において、c及びdが3であり、e及びfが4である、番号付き実施形態1若しくは18～33若しくは47のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0601】

49. 式(I)又は(Ir)の化合物において、c及びdが3であり、e及びfが5である、番号付き実施形態1若しくは18～33若しくは47のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0602】

50. 式(I)又は(Ir)の化合物において、c及びdが3であり、e及びfが6である、番号付き実施形態1若しくは18～33若しくは47のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0603】

51. 式(I)又は(Ir)の化合物において、c及びdが4であり、e及びfが3である、番号付き実施形態1若しくは18～33若しくは47のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0604】

10

20

30

40

50

52. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 4 であり、e 及び f が 5 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0605】

53. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 4 であり、e 及び f が 6 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0606】

54. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 5 であり、e 及び f が 3 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【0607】

55. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 5 であり、e 及び f が 4 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0608】

56. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 5 であり、e 及び f が 6 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0609】

20

57. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、e 及び f が 3 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0610】

58. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、e 及び f が 4 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0611】

59. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、e 及び f が 5 である、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 33 若しくは 47 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【0612】

60. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が同じである、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 59 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0613】

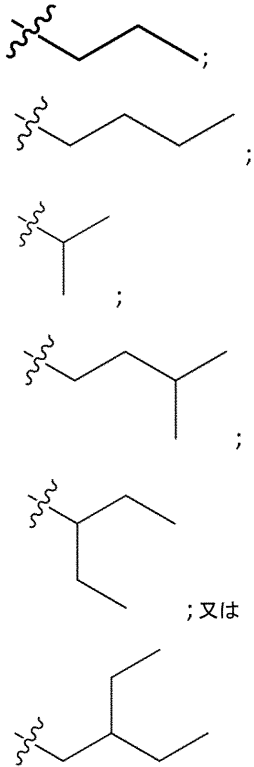
61. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、 R^{1A} 及び R^{1B} が同じであり、 R^{1C} 及び R^{1D} が同じであるが、 R^{1A} 及び R^{1B} が R^{1C} 及び R^{1D} とは異なる、番号付き実施形態 1 若しくは 18 ~ 59 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0614】

40

62. 存在する場合、各 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 及び R^{1D} が：

【化 3 6 6】



10

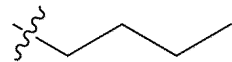
20

から独立して選択される、請求項 1 ～ 6 1 のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 1 5】

6 3 . 式 (I) 、 (I a) 、 (I c) 、 (I e) 、 (I g) 、又は (I r) の化合物において、 c 及び d が 4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 6 7】



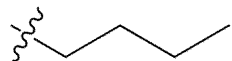
30

である、番号付き実施形態 1 、 2 、 4 、 6 、 8 若しくは 1 8 ～ 6 2 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 1 6】

6 4 . 式 (I) 、 (I a) 、 (I c) 、 (I e) 、 (I g) 、又は (I r) の化合物において、 c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 6 8】



40

である、番号付き実施形態 1 、 2 、 4 、 6 、 8 若しくは 1 8 ～ 6 2 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 1 7】

6 5 . 式 (I) 、 (I a) 、 (I c) 、 (I e) 、 (I g) 、又は (I r) の化合物において、 c 及び d が 4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

50

【化 3 6 9】



である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 1 8】

66. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

10

【化 3 7 0】



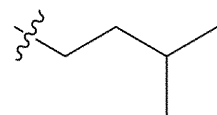
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 1 9】

67. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

20

【化 3 7 1】



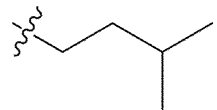
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 2 0】

68. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

30

【化 3 7 2】



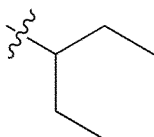
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 2 1】

69. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 3 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

40

【化 3 7 3】



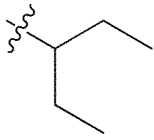
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 2 2】

50

70. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 7 4】



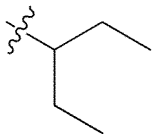
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【0 6 2 3】

71. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 7 5】



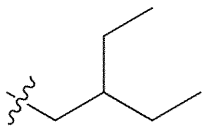
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【0 6 2 4】

72. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 3 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 7 6】



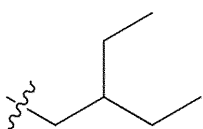
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【0 6 2 5】

73. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 4 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

【化 3 7 7】



である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

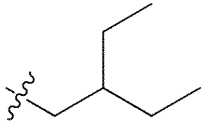
40

【0 6 2 6】

74. 式 (I)、(I a)、(I c)、(I e)、(I g)、又は (I r) の化合物において、c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

50

【化 3 7 8】



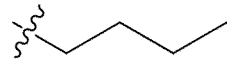
である、番号付き実施形態 1、2、4、6、8 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0627】

75. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

10

【化 3 7 9】



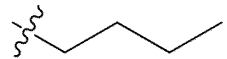
である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0628】

76. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

20

【化 3 8 0】



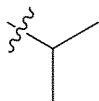
である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0629】

77. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

30

【化 3 8 1】



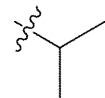
である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0630】

78. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

40

【化 3 8 2】



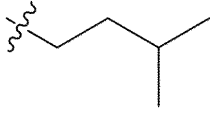
である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0631】

79. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

50

【化 3 8 3】

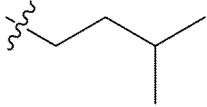


である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 3 2】

80. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化 3 8 4】

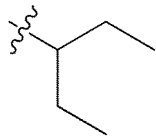


である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 3 3】

81. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 3 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化 3 8 5】

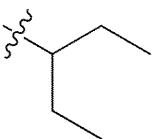


である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 3 4】

82. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化 3 8 6】

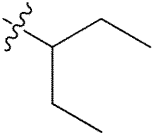


である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0 6 3 5】

83. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化 3 8 7】



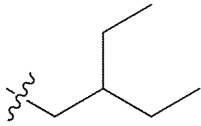
である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物

物、又はその薬学的に許容される塩。

【0636】

84. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 3 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化388】



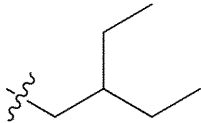
10

である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0637】

85. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化389】



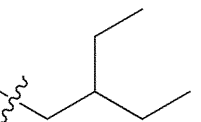
20

である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0638】

86. 式 (I)、(I b)、(I d)、(I f)、(I h)、又は (I r) の化合物において、e 及び f が 6 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化390】



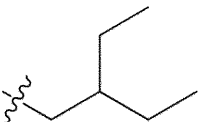
30

である、番号付き実施形態 1、3、5、7、9 若しくは 18～74 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0639】

87. 式 (I) 又は (I r) の化合物において、各 a が 4 であり、c 及び d が 6 であり、 R^{1A} 及び R^{1B} が

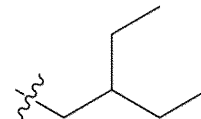
【化391】



40

であり、e 及び f が 4 であり、 R^{1C} 及び R^{1D} が

【化392】



50

である、番号付き実施形態 1 若しくは 18～62 のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0640】

88. 表 A、表 B 及び／若しくは表 C に列挙されているものから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0641】

89. 番号付き実施形態 1～88 のいずれか 1 つのカチオン性脂質を含み、さらに以下を含む組成物：

(i) 1 つ以上の非カチオン性脂質、

(ii) 1 つ以上のコレステロールベースの脂質、及び

(iii) 1 つ以上の PEG 修飾脂質。

【0642】

90. 脂質ナノ粒子、場合によりリポソームである、番号付き実施形態 89 の組成物。

【0643】

91. 1 つ以上のカチオン性脂質が、脂質ナノ粒子の約 30 mol %～60 mol % を構成する、番号付き実施形態 90 の組成物。

【0644】

92. 1 つ以上の非カチオン性脂質が、脂質ナノ粒子の約 10 mol %～50 mol % を構成する、番号付き実施形態 90 又は 91 の組成物。

【0645】

93. 1 つ以上の PEG 修飾脂質が、脂質ナノ粒子の約 1 mol %～10 mol % を構成する、番号付き実施形態 90～92 のいずれか 1 つの組成物。

【0646】

94. コレステロールベースの脂質が、脂質ナノ粒子の約 10 mol %～50 mol % を構成する、番号付き実施形態 90～93 のいずれか 1 つの組成物。

【0647】

95. 脂質ナノ粒子が核酸、場合によりペプチド又はタンパク質をコードする mRNA を封入する、番号付き実施形態 90～94 のいずれか 1 つの組成物。

【0648】

96. 脂質ナノ粒子が、場合によりワクチンで使用するために、ペプチド又はタンパク質をコードする mRNA を封入する、番号付き実施形態 90～95 のいずれか 1 つの組成物。

【0649】

97. 脂質ナノ粒子が、mRNA の以下の封入率を有する、番号付き実施形態 96 の組成物

(i) 少なくとも 50 %；

(ii) 少なくとも 55 %；

(iii) 少なくとも 60 %；

(iv) 少なくとも 65 %；

(v) 少なくとも 70 %；

(vi) 少なくとも 75 %

(vii) 少なくとも 80 %；

(viii) 少なくとも 85 %；

(ix) 少なくとも 90 %；又は

(x) 少なくとも 95 %。

【0650】

98. 治療に使用するための番号付き実施形態 96 又は 97 の組成物。

【0651】

99. mRNA によってコードされるペプチド又はタンパク質による治療又は予防に適した疾患を治療又は予防する方法で使用するための番号付き実施形態 96 又は 97 の組成物

10

20

30

40

50

であって、場合により、mRNAは抗原をコードし、及び／又は疾患は（a）タンパク質欠乏（場合により、タンパク質欠乏は、肝臓、肺、脳又は筋肉に影響を及ぼす）、（b）自己免疫疾患、（c）感染症、若しくは（d）癌である、組成物。

【0652】

100．静脈内、髄腔内若しくは筋肉内、又は場合により噴霧を介して肺送達によって投与される、番号付き実施形態98又は99の使用のための組成物。

【0653】

101．疾患を治療又は予防するための方法であって、前記方法が、それを必要とする対象に番号付き実施形態96又は97の組成物を投与することを含み、疾患が、mRNAによってコードされるペプチド又はタンパク質による治療又は予防に適しており、場合により、mRNAが抗原をコードし、及び／又は疾患が（a）タンパク質欠乏（場合により、タンパク質欠乏が肝臓、肺、脳又は筋肉に影響を及ぼす）、（b）自己免疫疾患、（c）感染症、若しくは（d）癌である、方法。

【0654】

102．静脈内、髄腔内若しくは筋肉内、又は場合により噴霧を介して肺送達によって投与される、番号付き実施形態101の方法。

【図面】

【図1】

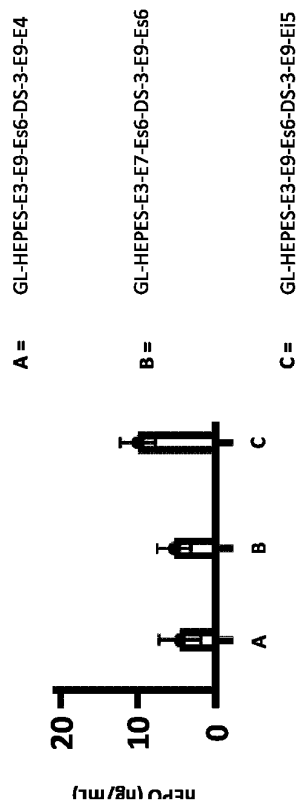


Figure 1

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月13日(2024.12.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0395

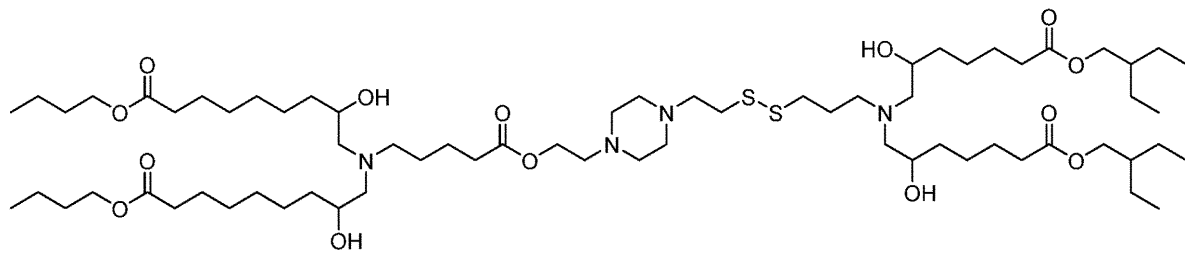
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0395】

ジブチル9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(ビス(7-(2-エチルブトキシ)-2-ヒドロキシ-7-オキソヘプチル)アミノ)プロピル)ジスルファニル)エチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-5-オキソペンチル)アザンジイル)ビス(8-ヒドロキシノナノエート)(GL-HEPES-E4-E9E4-DS-3-E7Es6)

【化225】



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 3.98 (d, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.85–2.45 (m, 22H), 2.44–2.24 (m, 16H), 1.92–1.25 (m, 58H), 0.92 (t, 6H), 0.88 (t, 12H).

APCI-MS分析：計算値 $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291.9$ 、観測値 = 1291.9。

【手続補正書】

【提出日】 令和7年2月13日(2025.2.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0093

【補正方法】 変更

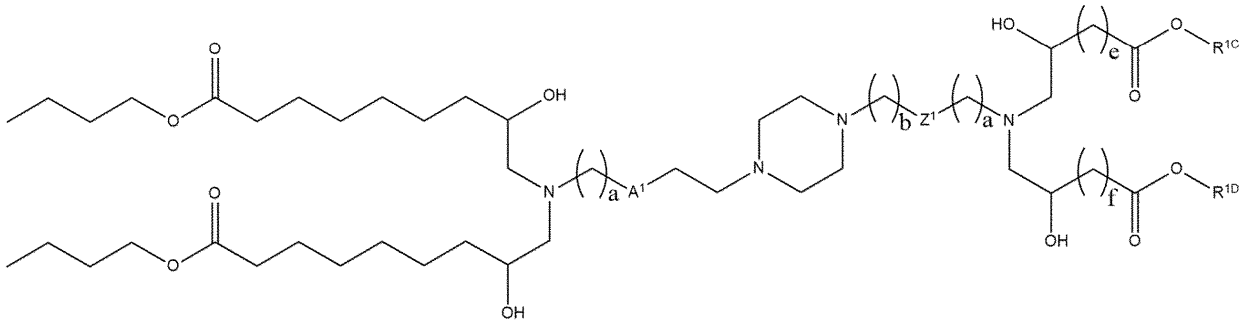
【補正の内容】

【0093】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(Ib)：

【化10】

10



(Ib)

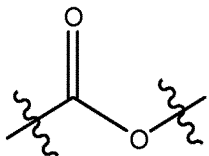
20

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；

(b) bは2であり、A¹は

【化11】

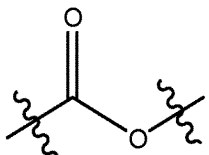


30

であり、図示された構造の左側は、-(CH₂)_a-に結合され、Z¹は-S-S-であり；又は

(c) bは2であり、A¹は

【化12】



40

であり、図示された構造の左側は、-(CH₂)_a-に結合され、Z¹は-S-S-であり、各e及びfは、3、4、又は6から独立して選択される。

【手続補正2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0095

【補正方法】 変更

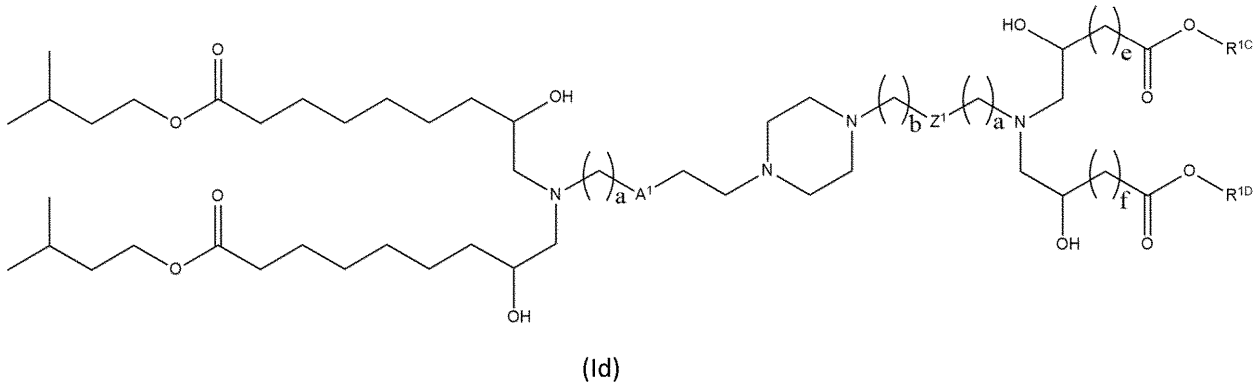
【補正の内容】

【0095】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(I d)：

50

【化 1 6】

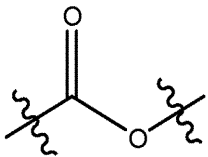


又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；

(b) bは2であり、A¹は

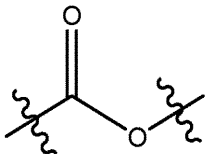
【化 1 7】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

(c) bは2であり、A¹は

【化 1 8】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は6から独立して選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (If)：

10

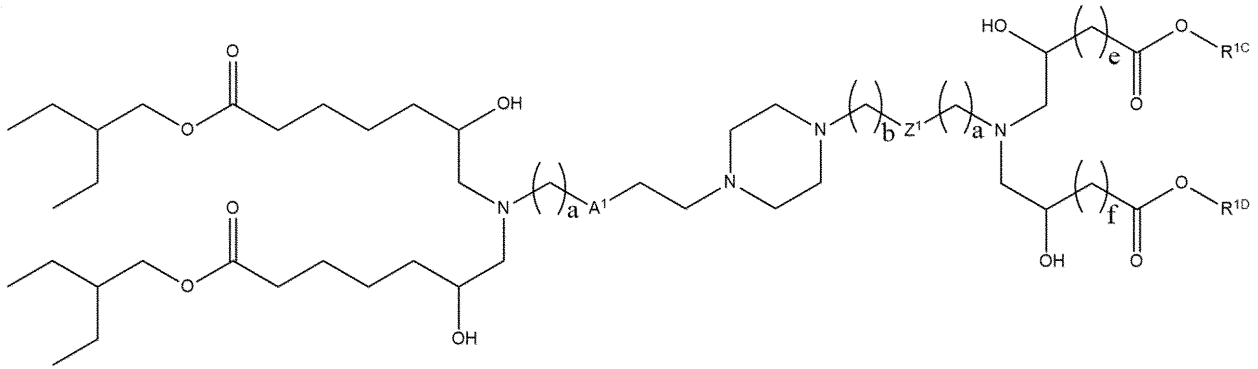
20

30

40

50

【化 2 2】



10

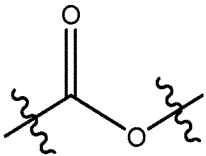
(If)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は 2 であり；

(b) b は 2 であり、A¹ は

【化 2 3】

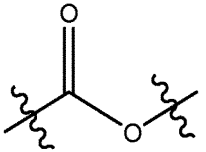


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり；又は

(c) b は 2 であり、A¹ は

【化 2 4】



30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹ は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

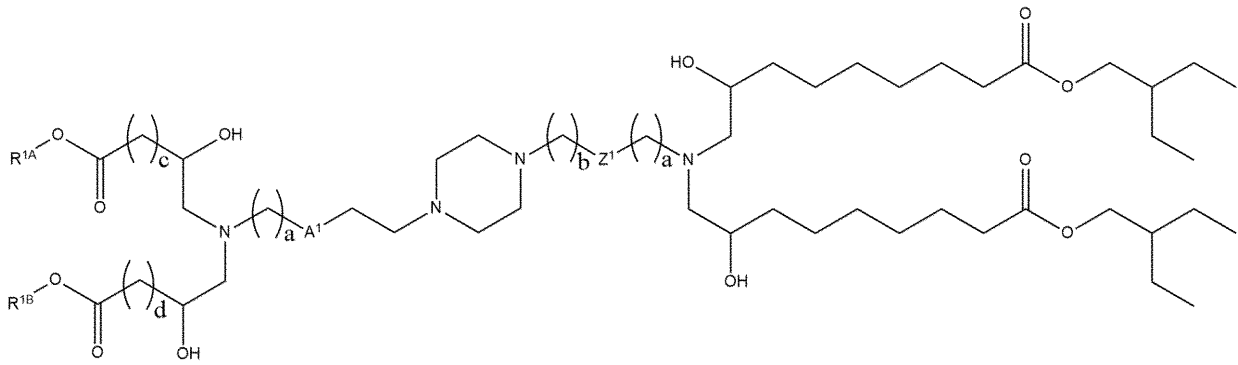
【補正の内容】

【0098】

40

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I g)：

【化 2 5】



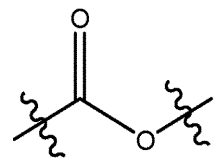
10

(Ig)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

- (a) bは2であり；
 (b) bは2であり、A¹は

【化 2 6】

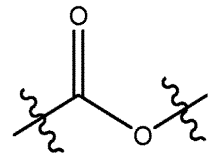


20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり；又は

- (c) bは2であり、A¹は

【化 2 7】



30

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、Z¹は $-S-S-$ であり、各c及びdは、3、4、又は6から独立して選択される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

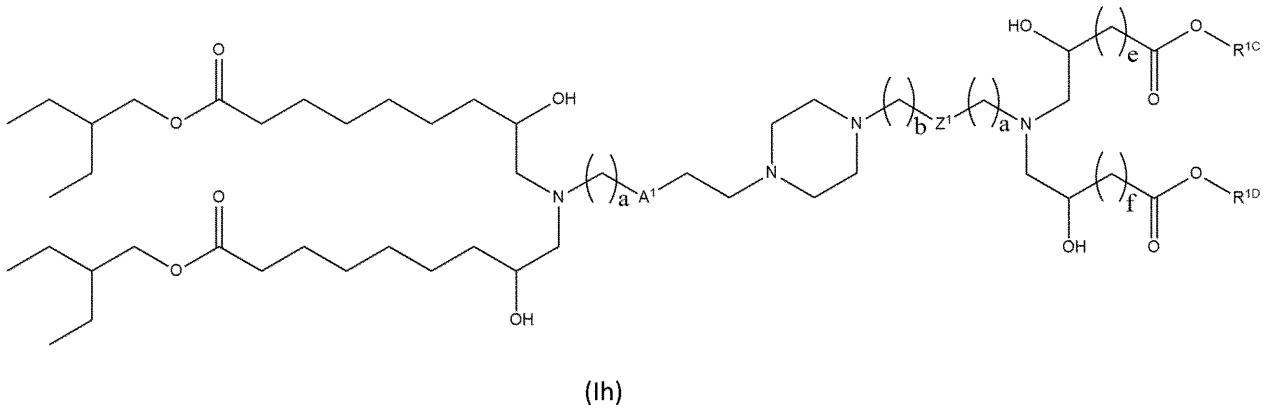
40

【0099】

実施形態では、カチオン性脂質は、式(Ih)：

50

【化 2 8】

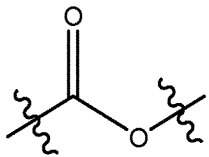


又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は 2 であり；

(b) b は 2 であり、 A^1 は

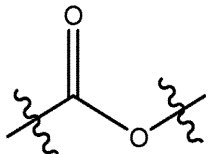
【化 2 9】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり；又は

(c) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 0】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ であり、各 e 及び f は、3、4、又は 6 から独立して選択される。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (I j)：

10

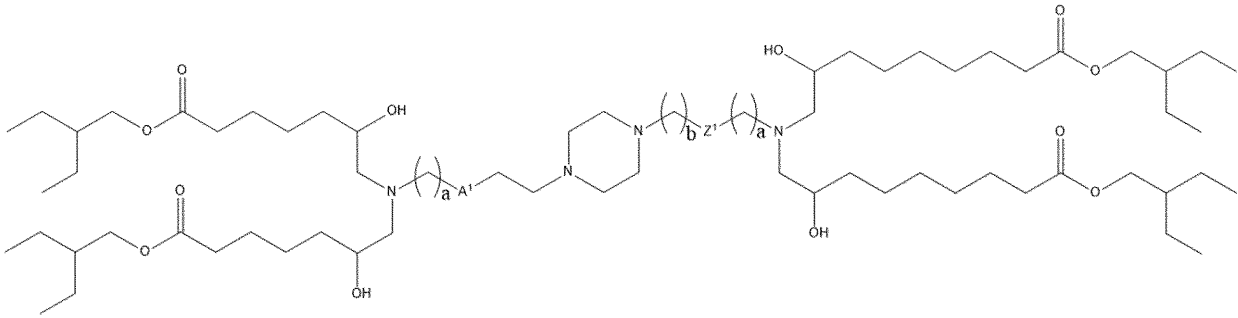
20

30

40

50

【化 3 3】



(lj)

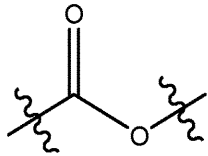
10

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

(b) bは2であり、 A^1 は

【化 3 4】



20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

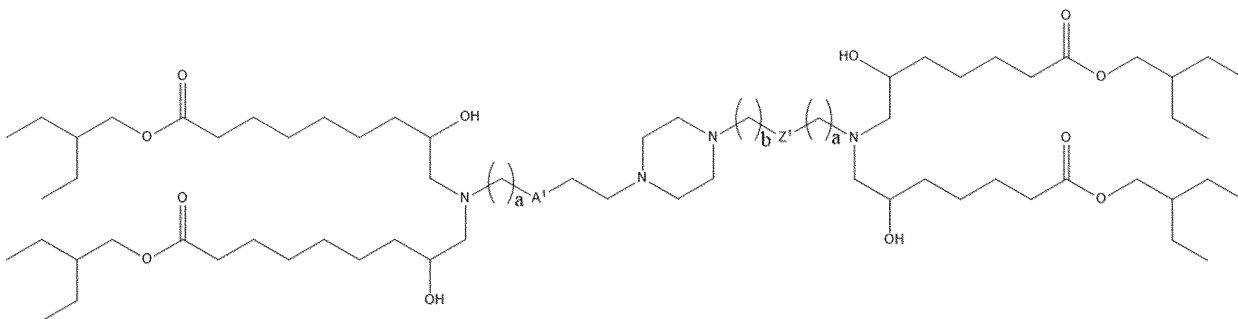
【補正の内容】

【0102】

30

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Ik)：

【化 3 5】



(Ik)

40

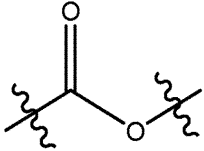
又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) bは2であり；又は

(b) bは2であり、 A^1 は

50

【化 3 6】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

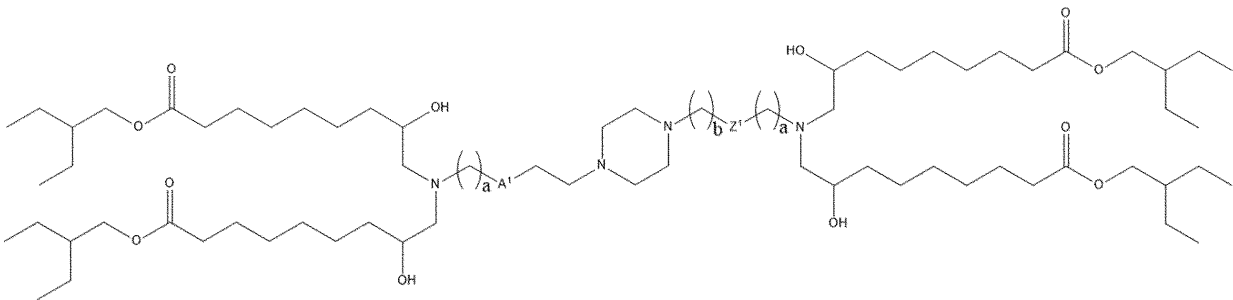
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Im)：

【化 3 7】

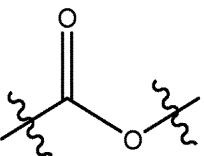


(Im)

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

(a) b は 2 であり；又は(b) b は 2 であり、 A^1 は

【化 3 8】



であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

実施形態では、カチオン性脂質は、式 (Io)：

10

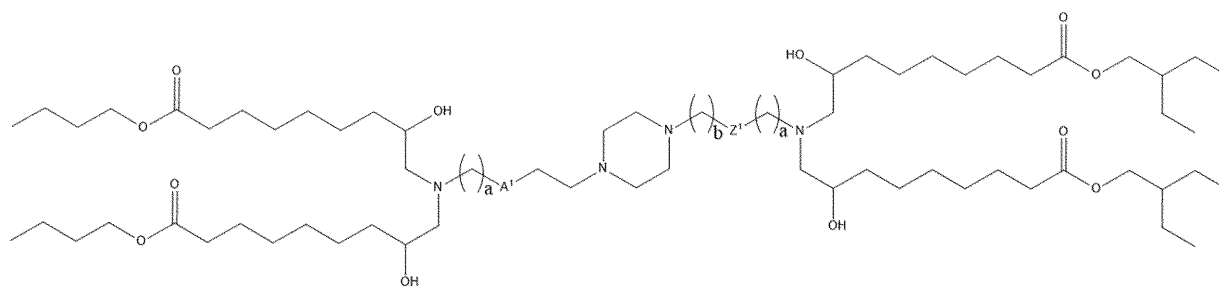
20

30

40

50

【化 4 1】



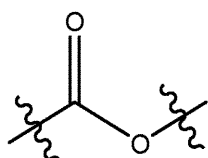
(10)

10

又はその薬学的に許容される塩による構造を有し、場合により：

- (a) b は 2 であり；又は
 (b) b は 2 であり、 A^1 は

【化 4 2】



20

であり、図示された構造の左側は、 $-(CH_2)_a-$ に結合され、 Z^1 は $-S-S-$ である。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/059726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**INV. C07D295/088 A61K31/495****ADD.**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/257611 A1 (TRANSLATE BIO INC [US]) 24 December 2020 (2020-12-24) claims 1, 15, 16, 44 -----	1-15
A	WO 2020/227085 A1 (TRANSLATE BIO INC [US]) 12 November 2020 (2020-11-12) claims 1, 32, 41, 42 -----	1-15
A	WO 2020/219427 A1 (TRANSLATE BIO INC [US]) 29 October 2020 (2020-10-29) claims 1, 21, 30, 31 -----	1-15
A	WO 2022/066916 A1 (TRANSLATE BIO INC [US]) 31 March 2022 (2022-03-31) cited in the application claims 1, 33, 39, 42-46 -----	1-15
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2023

Date of mailing of the international search report

24/05/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/059726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2022/221688 A1 (TRANSLATE BIO INC [US]) 20 October 2022 (2022-10-20) cited in the application claims 1, 27, 30-43 paragraph [0450] paragraph [0452] paragraph [0454] paragraph [0456] paragraph [0458] paragraph [0460] paragraph [0464] paragraphs [0558], [etc.] -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/059726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020257611 A1	24-12-2020	NONE	
WO 2020227085 A1	12-11-2020	EP 3962902 A1 US 2022257724 A1 WO 2020227085 A1	09-03-2022 18-08-2022 12-11-2020
WO 2020219427 A1	29-10-2020	EP 3959195 A1 US 2022233444 A1 WO 2020219427 A1	02-03-2022 28-07-2022 29-10-2020
WO 2022066916 A1	31-03-2022	BR 112023005207 A2 CA 3193347 A1 WO 2022066916 A1	25-04-2023 31-03-2022 31-03-2022
WO 2022221688 A1	20-10-2022	NONE	

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)
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/7105(2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	
A 6 1 K 31/7088(2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
(32)優先日 令和4年4月15日(2022.4.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(31)優先権主張番号 23305491.5		
(32)優先日 令和5年4月4日(2023.4.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R U,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME, MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU, CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,S Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(72)発明者 フランク・デローザ アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 ホンフォン・デン アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 レベッカ・ゴールドマン アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 シュリーラン・カルヴィ アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 サスワタ・カルマカル アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 ラメシュ・ダサリ アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
(72)発明者 ライアン・ランディス アメリカ合衆国マサチューセッツ州02141. ケンブリッジ. ウォーター・ストリート450. サノフィ. パテント・デパートメント		
F ターム (参考) 4C076 AA19 AA24 AA65 AA95 BB11 BB13 BB15 BB27 CC06 CC07 CC21 CC27 CC31 DD60F DD63F DD70F EE23F FF43		

F ターム (参考)	4C084	AA03 AA13 BA03 MA05 MA13 MA24 MA38 MA66 NA13 ZB08 ZB26 ZB32 ZC21
	4C085	AA03 BB11 BB23 EE01 EE05 GG01 GG02 GG03
	4C086	AA01 AA02 EA16 MA03 MA05 MA13 MA24 MA38 MA66 NA13 ZB08 ZB26 ZB32 ZC21