(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7410135号
(P7410135)

(45)発行日　令和6年1月9日(2024.1.9)

(24)登録日　令和5年12月25日(2023.12.25)

(51)国際特許分類		FI		
C07C 229/16	*(2006.01)*	C07C	229/16	CSP
A61K 9/14	*(2006.01)*	A61K	9/14	
A61K 47/18	*(2017.01)*	A61K	47/18	
A61K 47/22	*(2006.01)*	A61K	47/22	
A61K 47/24	*(2006.01)*	A61K	47/24	

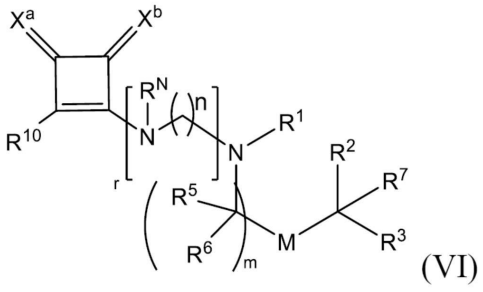
請求項の数　14　（全549頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-515192(P2021-515192)
(86)(22)出願日　令和1年9月19日(2019.9.19)
(65)公表番号　特表2022-501360(P2022-501360A)
(43)公表日　令和4年1月6日(2022.1.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/052009
(87)国際公開番号　WO2020/061367
(87)国際公開日　令和2年3月26日(2020.3.26)
審査請求日　令和4年9月14日(2022.9.14)
(31)優先権主張番号　62/733,315
(32)優先日　平成30年9月19日(2018.9.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/798,874
(32)優先日　平成31年1月30日(2019.1.30)
最終頁に続く

(73)特許権者　513084469
モデルナティエックス インコーポレイテッド
ＭｏｄｅｒｎａＴＸ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア ２００
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
弁理士　中村 美樹
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　治療薬の細胞内送達のための化合物及び組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＶＩ）の化合物：
【化１】



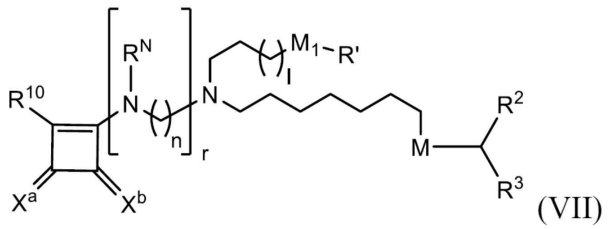
(VI)

またはそのＮオキシド、またはその塩であり、
式中：
R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ＊ＯＲ”からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；
R^Nは、Ｈ、またはC_{1-3}アルキルであり；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ”は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
X^a及びX^bは各々独立して、ＯまたはＳであり；
R^{10}は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｒ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＮ、－N_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{s1}$ＯＲ、－Ｎ（（CH_2）$_{s1}$ＯＲ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリール、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－炭素環、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－複素環、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－アリール、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され；
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０から選択され；
ｒは、０であり；
t^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；
p^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；
q^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；並びに
s^1は、１、２、３、４、及び５から選択される、前記化合物、またはそのＮオキシド、またはその塩。

【請求項２】
前記化合物が、式（ＶＩＩ）：

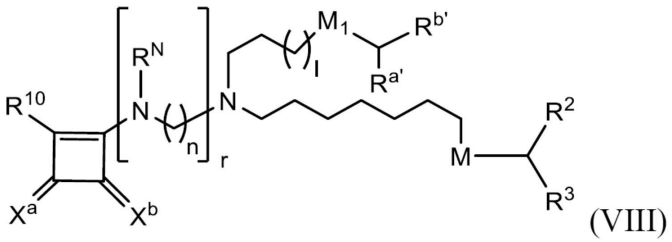
【化２】



(VII)

またはそのＮオキシド、またはその塩であり、

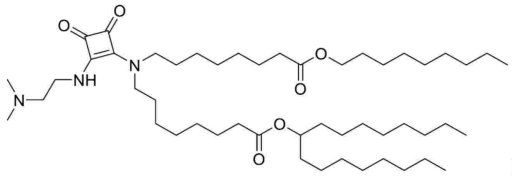
式中：
ｌが、１、２、３、４、及び５から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；並びに
R^2及びR^3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記化合物が、式（ＶＩＩＩ）：
【化３】



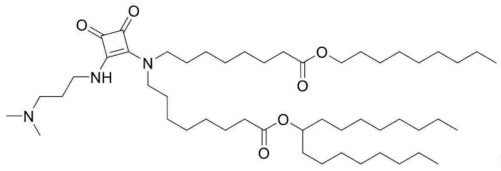
(VIII)

またはそのＮオキシド、またはその塩であり、
式中：
ｌが、１、２、３、４、及び５から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；並びに
$R^{a'}$及び$R^{b'}$が独立して、C_{1-14}アルキル及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択され；並びに
R^2及びR^3が独立して、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
X^aおよびX^bが、Ｏである、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
前記化合物が、以下：

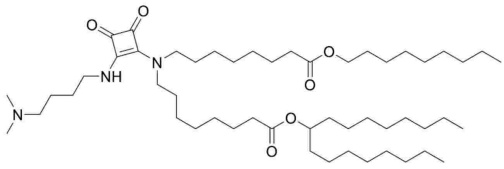
【化４】



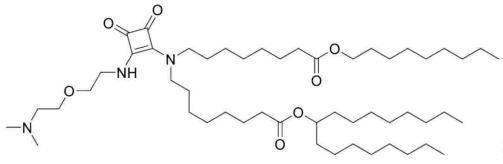
(化合物 340),



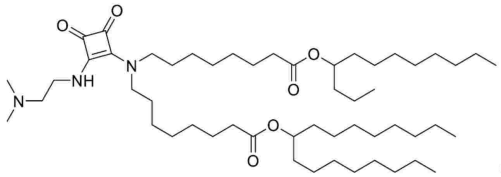
(化合物 341),



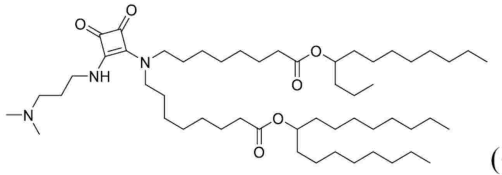
(化合物 342),



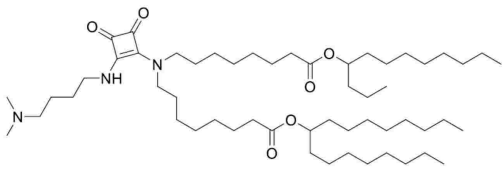
(化合物 343),



(化合物 344),



(化合物 345), 及び



(化合物 346)

から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物を含む脂質成分を含む、ナノ粒子組成物。

【請求項７】

前記脂質成分が、（ｉ）リン脂質、（ｉｉ）構造脂質、および／または（ｉｉｉ）ＰＥＧ脂質をさらに含む、請求項６に記載のナノ粒子組成物。

【請求項８】

前記リン脂質が、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２

－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０　ジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン，１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルコリン（ＳＯＰＣ）、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項７に記載のナノ粒子組成物。

【請求項９】

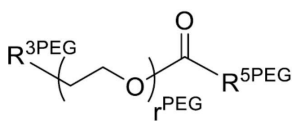
前記構造脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、ウルソール酸、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項７または８に記載のナノ粒子組成物。

【請求項１０】

前記ＰＥＧ脂質が、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択されるか、または

前記ＰＥＧ脂質が、式（Ｖ）の化合物：

【化５】



(V)

またはその塩であり、

式中：

R^{3PEG}が、$-OR^{O}$であり；

R^{O}が、水素、C_{1-5}アルキルまたは酸素保護基であり；

r^{PEG}が、１～１００の整数であり；
R^{5PEG}が、C_{10-40}アルキル、C_{10-40}アルケニル、またはC_{10-40}アルキニルであり；及びR^{5PEG}の任意の１つ以上のメチレン基が独立して、C_{3-10}カルボシクリレン、４～１０員のヘテロシクリレン、C_{6-10}アリーレン、４～１０員のヘテロアリーレン、－Ｎ（R^N）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮR^N）－、－Ｃ（＝ＮR^N）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（＝ＮR^N）－、－ＮR^NＣ（＝ＮR^N）Ｎ（R^N）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｓ）－、－ＮR^NＣ（Ｓ）Ｎ（R^N）－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、または－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－と置換され；並びに
R^Nの各例が独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または窒素保護基である、請求項７～９のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【請求項１１】
治療薬及び／または予防薬をさらに含み、
任意選択で、
前記治療薬及び／または前記予防薬が、ワクチンまたは免疫応答を誘発することが可能な化合物である、および／または、
前記治療薬及び／または前記予防薬が、核酸である、
請求項６～１０のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【請求項１２】
前記治療薬及び／または前記予防薬が、リボ核酸（ＲＮＡ）であり、
任意選択で、
前記ＲＮＡが、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物からなる群から選択され、
さらに任意選択で、
前記ＲＮＡが、ｍＲＮＡである、請求項１１に記載のナノ粒子組成物。
【請求項１３】
治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞に送達する方法で使用するためのナノ粒子組成物であって、前記方法が、前記ナノ粒子組成物を対象に投与することを含み、前記投与が、前記細胞を、前記ナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、前記治療薬及び／または前記予防薬が、前記細胞に送達される、請求項１１または１２に記載のナノ粒子組成物。
【請求項１４】
哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法で使用するためのナノ粒子組成物であって、前記方法が、前記細胞を、前記ナノ粒子組成物と接触させることを含み、前記治療薬及び／または前記予防薬が、ｍＲＮＡであり、前記ｍＲＮＡが、前記目的のポリペプチドをコードし、それによって、前記ｍＲＮＡが、前記細胞内で翻訳されて、前記目的のポリペプチドを生成することが可能である、請求項１２に記載のナノ粒子組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願

本出願は、２０１８年９月１９日に出願された米国仮出願第６２／７３３，３１５号、及び２０１９年１月３０日に出願された同第６２／７９８，８７４号の優先権及び利益を主張し、各々の全ての内容は、参照により本明細書に援用される。

【０００２】

配列表の参照による組み入れ

本出願は、電子形式の配列表と共に出願されている。この配列表は、２０１８年９月１７日に作成された「ＭＲＮＡ０６５ＳｅｑｕｅｎｃｅＬｉｓｔｉｎｇ．ｔｘｔ」と題されたファイルとして提供され、そのサイズは、６３０バイトである。電子形式の配列表の情報は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０００３】

本開示は、新規な化合物、このような化合物を含む組成物、並びに哺乳動物細胞または器官において１つ以上の治療薬及び／または予防薬を送達するか、及び／またはポリペプチドを生成するために、脂質ナノ粒子組成物を含む方法を提供する。新規な脂質に加えて、本開示の脂質ナノ粒子組成物は、特定の割合で、１つ以上のカチオン性及び／またはイオン性アミノ脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び／または治療薬及び／または予防薬を含み得る。

【背景技術】

【０００４】

小分子薬剤、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質の有効な標的化送達は、継続中の医療の課題である。特に、細胞への核酸の送達は、このような種の相対的不安定性及び低い細胞透過性によって困難になる。従って、細胞への核酸などの治療薬及び／または予防薬の送達を容易にするための方法及び組成物を開発する必要性がある。

【０００５】

脂質含有ナノ粒子組成物、リポソーム、及びリポプレックスは、小分子薬剤、タンパク質、及び核酸などの生物学的活性物質のための、細胞及び／または細胞内区画への輸送ビヒクルとして有効であることが証明されている。このような組成物は、一般に、１つ以上の「カチオン性」及び／またはアミノ（イオン性）脂質、多価不飽和脂質を含むリン脂質、構造脂質（例えば、ステロール）、及び／またはポリエチレングリコールを含有する脂質（ＰＥＧ脂質）を含む。カチオン性及び／またはイオン性脂質としては、例えば、容易にプロトン化され得るアミン含有脂質が挙げられる。様々なこのような脂質含有ナノ粒子組成物が実証されているが、安全性、有効性、及び特異性の改善が、依然として不十分である。

【発明の概要】

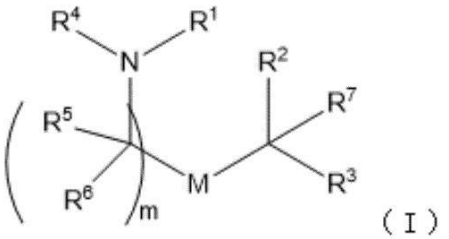
【０００６】

本開示は、新規な化合物及び組成物及びそれを含む方法を提供する。

【０００７】

本開示のいくつかの態様は、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体に関し、

式中：

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

R^2及びR^3は独立して、H、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－R＊YR’、－YR’、及び－R＊OR’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

R^4は、水素、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_n$Q、－$(CH_2)_n$CHQR、－$(CH_2)_o$C$(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}$Q、－CHQR、－CQ$(R)_2$、－C(O)NQR及び非置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ここで、Qは、炭素環、複素環、－OR、－O$(CH_2)_n$N$(R)_2$、－C(O)OR、－OC(O)R、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－CN、－N$(R)_2$、－C(O)N$(R)_2$、－N(R)C(O)R、－N(R)S$(O)_2$R、－N(R)C(O)N$(R)_2$、－N(R)C(S)N$(R)_2$、－N(R)R^8、－N(R)S$(O)_2R^8$、－O$(CH_2)_n$OR、－N(R)C(＝NR^9)N$(R)_2$、－N(R)C(＝CHR^9)N$(R)_2$、－OC(O)N$(R)_2$、－N(R)C(O)OR、－N(OR)C(O)R、－N(OR)S$(O)_2$R、－N(OR)C(O)OR、－N(OR)C(O)N$(R)_2$、－N(OR)C(S)N$(R)_2$、－N(OR)C(＝NR^9)N$(R)_2$、－N(OR)C(＝CHR^9)N$(R)_2$、－C(＝NR^9)N$(R)_2$、－C(＝NR^9)R、－C(O)N(R)OR、－$(CH_2)_n$N$(R)_2$及び－C(R)N$(R)_2$C(O)ORから選択され、各oは独立して、1、2、3、及び4から選択され、及び各nは独立して、1、2、3、4、及び5から選択され；

各R^5は独立して、OH、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びHからなる群から選択され；

各R^6は独立して、OH、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びHからなる群から選択され；

M及びM’は独立して、－C(O)O－、－OC(O)－、－OC(O)－M”－C(O)O－、－C(O)N(R’)－、－N(R’)C(O)－、－C(O)－、－C(S)－、－C(S)S－、－SC(S)－、－CH(OH)－、－P(O)(OR’)O－、－S(O)$_2$－、－S－S－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、M”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；

R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びHからなる群から選択され；

R^8は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；

R^9は、H、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、－OR、－S(O)$_2$R、－S(O)$_2$N(R)$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；

R^{12}は、H、OH、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；

各Rは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、及びHからなる群から選択され；

各R’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－R＊YR’、－YR’，$(CH_2)_q$OR＊、及びHからなる群から選択され、

及び各qは独立して、1、2、及び3から選択され；

各R’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；

各R＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；

各Yは独立して、C_{3-6}炭素環であり；

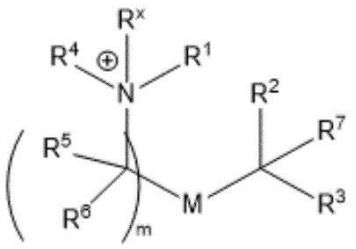
各Xは独立して、F、Cl、Br、及びIからなる群から選択され；及び

mは、5、6、7、8、9、10、11、12、及び13から選択される。

【0008】

本開示の他の態様は、式（III）の化合物：

【化２】



（ＩＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体に関し、

式中：

Ｒ[1]は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

Ｒ[2]及びＲ[3]は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ[2]及びＲ[3]は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

Ｒ[4]は、水素、Ｃ３－６炭素環、－（ＣＨ２）ｎＱ、－（ＣＨ２）ｎＣＨＱＲ、－（ＣＨ２）ｏＣ（Ｒ[12]）２（ＣＨ２）ｎ－ｏＱ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ１－６アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ）２、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ３、－ＣＸ２Ｈ、－ＣＸＨ２、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｒ[8]、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）２Ｒ[8]、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ[9]）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ[9]）Ｎ（Ｒ）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ[9]）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ[9]）Ｎ（Ｒ）２、－Ｃ（＝ＮＲ[9]）Ｎ（Ｒ）２、－Ｃ（＝ＮＲ[9]）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）２Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

Ｒ[x]は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、－（ＣＨ２）ｖＯＨ、及び－（ＣＨ２）ｖＮ（Ｒ）２からなる群から選択され、

式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；

各Ｒ[5]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ[6]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；

Ｒ[7]は、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｒ[8]は、Ｃ３－６炭素環及び複素環からなる群から選択され；

Ｒ[9]は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ３－６炭素環及び複素環からなる群から選択され；

Ｒ[12]は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、及びＣ２－３アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－アリール、Ｃ２－３アルケニル、（ＣＨ２）ｑＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、

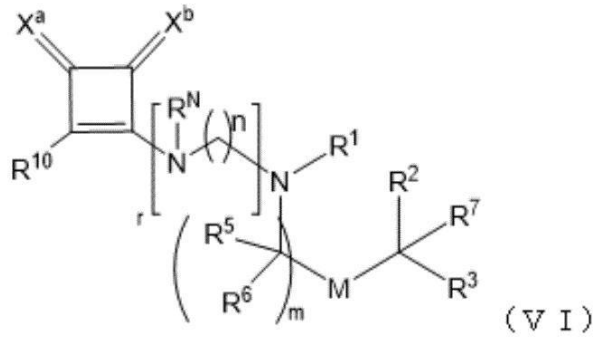
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。

【０００９】
本開示の他の態様は、式（Ｉ）の化合物に関し、式中、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である。

【００１０】
本開示の他の態様は、式（ＩＩＩ）の化合物に関し、式中、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である。

【００１１】
本開示の他の態様は、式（ＶＩ）の化合物：

【化３】



（ＶＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体に関し、
式中：
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
Ｒ^{N}は、ＨまたはＣ$_{1-3}$アルキルであり；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；
Ｘ^{a}及びＸ^{b}は各々独立して、ＯまたはＳであり；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｒ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{p1}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{s1}$ＯＲ、－Ｎ（（ＣＨ$_{2}$）$_{s1}$ＯＲ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t1}$－炭素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t1}$－複素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t1}$－アリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t1}$－ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され；
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０から選択され；
ｒは、０または１であり；；
ｔ^{1}は、１、２、３、４、及び５から選択され；
ｐ^{1}は、１、２、３、４、及び５から選択され；
ｑ^{1}は、１、２、３、４、及び５から選択され；及び
ｓ^{1}は、１、２、３、４、及び５から選択される。

【００１２】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物）を含む脂質成分を含むナノ粒子組成物を特徴とする。

【００１３】

いくつかの態様では、本開示は、前述の態様に係るナノ粒子組成物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を特徴とする。例えば、医薬組成物は、貯蔵及び／または輸送のために冷蔵または冷凍される（例えば、約－１５０℃～約０℃または約－８０℃～約－２０℃の温度（例えば、約－５℃、－１０℃、－１５℃、－２０℃、－２５℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、－８０℃、－９０℃、－１３０℃または－１５０℃）などの４℃以下の温度で貯蔵される。例えば、医薬組成物は、例えば、約－２０℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、または－８０℃で、貯蔵及び／または輸送のために冷蔵される溶液である。

【００１４】

いくつかの態様では、本開示は、治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）を、細胞（例えば、哺乳動物細胞）に送達する方法を提供する。この方法は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）

、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬とを含むナノ粒子組成物を、対象（例えば、哺乳動物、ヒトなど）に投与する工程を含み、投与は、細胞をナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬は、細胞に送達される。

【００１５】

いくつかの態様では、本開示は、細胞（例えば、哺乳動物細胞）内で目的のポリペプチドを生成する方法を提供する。本方法は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡとを含むナノ粒子組成物を、細胞と接触させる工程を含み、それによって、ｍＲＮＡは、細胞内で翻訳されて、ポリペプチドを生成することができる。

【００１６】

いくつかの態様では、本開示は、疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患または障害を治療する方法を提供する。本方法は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）とを含む治療有効量のナノ粒子組成物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染症、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患からなる群から選択される。

【００１７】

いくつかの態様では、本開示は、疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患または障害の治療に使用されるナノ粒子組成物を提供する。ナノ粒子組成物は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染症、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患からなる群から選択される。

【００１８】

いくつかの態様では、本開示は、疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患または障害の治療のための薬剤の製造に使用されるナノ粒子組成物を提供する。ナノ粒子組成物は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、

構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染症、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患からなる群から選択される。

【００１９】

いくつかの態様では、本開示は、疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）における疾患または障害の治療のための薬剤の製造におけるナノ粒子組成物の使用を提供する。ナノ粒子組成物は、（ｉ）リン脂質（多価不飽和脂質など）、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）とを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる。例えば、疾患または障害は、希少疾患、感染症、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患からなる群から選択される。

【００２０】

いくつかの態様では、本開示は、治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物の器官（例えば、肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）に送達する（例えば、特異的に送達する）方法を提供する。この方法は、（ｉ）リン脂質、ＰＥＧ脂質、構造脂質、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分と、（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）とを含むナノ粒子組成物を、対象（例えば、哺乳動物）に投与する工程を含み、投与は、細胞をナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬は、標的器官（例えば、肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）に送達される。

【００２１】

いくつかの態様では、本開示は、標的組織（例えば、肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）への治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）の向上した送達のための方法を特徴とする。この方法は、（ｉ）式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物、リン脂質、構造脂質、及びＰＥＧ脂質を含む脂質成分と；（ｉｉ）治療薬及び／または予防薬とを含むナノ粒子組成物を、対象（例えば、哺乳動物）に投与することを含み、投与は、標的組織をナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬は、標的組織に送達される。

【００２２】

いくつかの態様では、本開示は、本開示のナノ粒子組成物を細胞に導入することを含む

、免疫原性を低下させる方法を特徴とし、このナノ粒子組成物は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物の代わりに対照脂質を含む対照組成物によって誘導される細胞内の細胞免疫応答の誘導と比較して、ナノ粒子組成物に対する細胞の細胞免疫応答の誘導を低減する。例えば、細胞免疫応答は、自然免疫応答、適応免疫応答、またはその両方である。

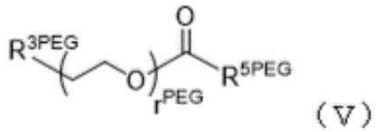
【００２３】

本開示は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を合成する方法、及び式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物を含む脂質成分を含むナノ粒子組成物を作製する方法も含む。

【００２４】

ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式（Ｖ）：

【化４】



（Ｖ）

またはその塩もしくは異性体であり得、

式中：

R^{3PEG}は、－ＯＲ^{O}であり；

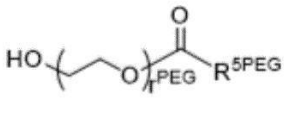
R^{O}は、水素、C_{1-6}アルキルまたは酸素保護基であり；

r^{PEG}は、１～１００の整数であり；

R^{5PEG}は、C_{10-40}アルキル、C_{10-40}アルケニル、またはC_{10-40}アルキニルであり；及びR^{5PEG}の任意の１つ以上のメチレン基が独立して、C_{3-10}カルボシクリレン、４～１０員のヘテロシクリレン、C_{6-10}アリーレン、４～１０員のヘテロアリーレン、－Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）－、－Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（＝ＮR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）－、－ＮR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、または－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－と置換され；及び

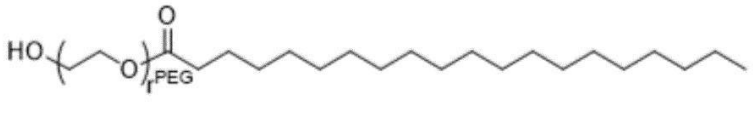
R^{NPEG}の各例は独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または窒素保護基である。

【００２５】
ある特定の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ａ）：
【化５】



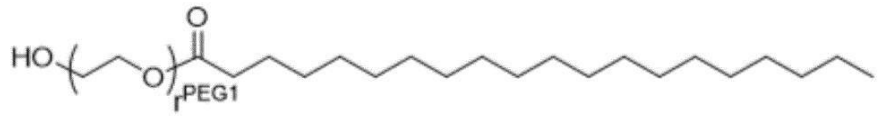
（Ｖ－ａ）

またはその塩もしくは異性体である。
【００２６】
ある特定の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｂ）：
【化６】



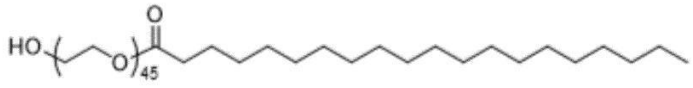
（Ｖ－ｂ）

またはその塩もしくは異性体である。
【００２７】
ある特定の実施形態では、式（Ｖ－ｂ）の化合物は、下式を有する化合物：
【化７】



（ＰＥＧ１）

またはその塩もしくは異性体であり、式中、r^{PEG1}は、４０～５０の整数である。
【００２８】
ある特定の実施形態では、式（Ｖ－ｂ）の化合物は、下式を有する化合物：
【化８】



（ＰＥＧ２）

またはその塩もしくは異性体である。
【図面の簡単な説明】
【００２９】
【図１】ＭＣ３を含むナノ粒子組成物の投与前のメトトレキサートまたはデキサメタゾンでの非ヒト霊長類の前処理の結果を示す。
【図２】ナイーブカニクイザルへの６０分間の注入による０．０１ｍｐｋの用量における様々なナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ　ｍＲＮＡ発現を示す。
【図３】様々な用量でのラットへの化合物２６を含むナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。
【図４】様々な用量でのラットへの化合物１８を含むナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。
【図５】様々な用量でのラットへの化合物２５を含むナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。
【図６】様々な用量でのラットへのＭＣ３を含むナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。
【図７】０．００５ｍｐｋ～２ｍｐｋの様々な用量での化合物１８、２５、及び２６及び

ＭＣ３を含むナノ粒子組成物についての曲線下面積（ＡＵＣ）を示す。
【図８】様々な時点：３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）での０．０１ｍｐｋにおけるマウスへのＭＣ３、化合物１６８～１７０、及び１７３～１７５を含む様々なナノ粒子組成物の筋肉内投与後に測定されたルシフェラーゼ発現の結果を示す。図中の数字１～７は、それぞれ、ＭＣ３、化合物１６８～１７０、及び１７３～１７５に対応する。
【図９】様々な時点：３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）での０．０１ｍｐｋにおけるマウスへのＭＣ３、化合物１８、２５、３０、１０８～１１２、６０、及び１２２を含む様々なナノ粒子組成物の筋肉内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。図中の数字１～１１は、それぞれ、ＭＣ３、化合物１８、２５、３０、１０８～１１２、６０、及び１２２に対応する。
【図１０】ＭＣ３または本明細書に開示される様々な化合物を含む様々なナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定されたルシフェラーゼ発現（全光束）の結果を示す。図中の数字１～１２は、それぞれ、化合物１８、ＭＣ３、化合物４８～５０、５４、１１１、６０、７５、６８、６６、１２８、６５、１３０、１３３～１３５、１４７、９６、及び１５１に対応する。
【図１１Ａ】Ａ及びＢは、ナイーブカニクイザルへの６０分間の注入による０．１ｍｐｋ（図１１Ａ）または０．３ｍｐｋ（図１１Ｂ）用量におけるＭＣ３及び化合物１８を含む様々なナノ粒子組成物の静脈内投与後に測定された抗ＨＡ（抗赤血球凝集素）抗体発現の結果を示す。
【図１１Ｂ】同上。
【図１２Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物をマウスに静脈内投与した（図１２Ａ）３時間、（図１２Ｂ）６時間、及び（図１２Ｃ）２４時間後のルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。図中、数字１～１４は、それぞれ、化合物１６０、９８、１６１～１６５、１７１、１７２、１８３～１８６、及びＭＣ３を含有する組成物を指す。
【図１２Ｂ】同上。
【図１２Ｃ】同上。
【図１３Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物をマウスに静脈内投与した（図１３Ａ）３時間、（図１３Ｂ）６時間、及び（図１３Ｃ）２４時間後のルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）は、対照として使用した。結果は、対数スケールで示す。これらの図では、数字１～１５は、それぞれ、ＭＣ３、化合物１８、１１１、１６８～１７０、１７４、１７５、１７８、１７９、１８１、１８２、２１８、１９８、及びＰＢＳを含有する組成物を指す。
【図１３Ｂ】同上。
【図１３Ｃ】同上。
【図１４Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物をマウスに静脈内投与した６時間後の（図１４Ａ）肝臓（図１４Ｂ）脾臓、及び（図１４Ｃ）腎臓におけるエクスビボでのルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）は、対照として使用した。これらの図では、数字１～１５は、それぞれ、ＭＣ３、化合物１８、１１１、１６８～１７０、１７４、１７５、１７８、１７９、１８１、１８２、２１８、１９８、及びＰＢＳを含有する組成物を指す。
【図１４Ｂ】同上。
【図１４Ｃ】同上。
【図１５Ａ】Ａ及びＢは、ＭＣ３と比較した、及びいずれの処置を受けていないマウス（ナイーブ試験対象）と比較した、本開示の化合物を投与したＣＤ－１マウスの脾臓における活性化Ｂ細胞の頻度を示す一対のグラフである。ＰＢＳは、対照として使用する。図１５Ａは、ＣＤ１９＋細胞のパーセンテージを示す。図１５Ｂは、ＣＤ１９＋ＣＤ６９＋Ｃ

Ｄ８６＋細胞のパーセンテージを示す。数字１～１６は、ルシフェラーゼを発現するｍＲＮＡ、及び以下のもの：１：ＭＣ３、２：化合物１８、３：化合物１１１；４：化合物１６８；５：化合物１６９；６：化合物１７０；７：化合物１７４；８：化合物１７５；９：化合物１７８；１０：化合物１７９；１１：化合物１８１；１２：化合物１８２；１３：化合物２１８；１４：化合物１９８；１５：ＰＢＳ；１６：処置ナイーブ対象を含有する組成物を指す。

【図１５Ｂ】同上。

【図１６Ａ】Ａ及びＢは、ＭＣ３と比較した、及びいずれの処置を受けていないマウス（ナイーブ試験対象）と比較した、本開示の化合物を投与したＣＤ－１マウスの脾臓における活性化Ｂ細胞の頻度を示す一対のグラフである。図１６Ａは、ＣＤ１９＋細胞のパーセンテージを示す。図１６Ｂは、ＣＤ１９＋ＣＤ６９＋ＣＤ８６＋細胞のパーセンテージを示す。数字１～１４は、ルシフェラーゼを発現するｍＲＮＡ、及び以下のもの：１：化合物１４７、２：化合物１８４、３：化合物２３２；４：化合物１８９；５：化合物２００；６：化合物２３３；７：化合物２３４；８：化合物２３５；９：化合物２３７；１０：化合物２３９；１１：化合物２４３；１２：ＭＣ３；１３：ＰＢＳ；１４：処置ナイーブ対象を含有する組成物を指す。

【図１６Ｂ】同上。

【図１７】様々なナノ粒子組成物を静脈内投与した３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）後に測定されたＣＤ１－マウスにおけるｈＥＰＯ　ｍＲＮＡ発現を示すグラフである。数字１～１３は、ｈＥＰＯを発現するｍＲＮＡ、及び以下のもの：１：化合物１４７、２：化合物１８４、３：化合物２３２；４：化合物１８９；５：化合物２００；６：化合物２３３；７：化合物２３４；８：化合物２３５；９：化合物２３７；１０：化合物２３９；１１：化合物２４３；１２：ＭＣ３；１３：ＰＢＳを含有する組成物を指す。

【図１８Ａ】Ａ及びＢは、様々なナノ粒子組成物をＣＤ－１マウスに０．０１ｍｐｋで筋肉内投与した後に測定されたルシフェラーゼ発現の結果を示す。図１８Ａは、投与した６時間後の全光束を示す棒グラフである。各棒上の数字は、ＭＣ３に対する発現比を示す。図１８Ｂは、投与した３時間、６時間、及び２４時間後の全光束を示す。図中の数字１～１１は、以下のもの：１：ＭＣ３、２：化合物１４３、３：化合物４９；４：化合物１１３；５：化合物６１；６：化合物７２；７：化合物７５；８：化合物７１；９：化合物１２８；１０：化合物１５６；１１：化合物１５７を含有する組成物を指す。

【図１８Ｂ】同上。

【図１９Ａ】Ａ及び１９Ｂは、様々なナノ粒子組成物をＣＤ－１マウスに０．０５ｍｐｋで皮下投与した後に測定されたルシフェラーゼ発現の結果を示す。図１９Ａは、投与した６時間後の全光束を示す棒グラフである。各棒上の数字は、ＭＣ３に対する発現比を示す。図１９Ｂは、投与した３時間、６時間、及び２４時間後の全光束を示す。図中の数字１～１２は、以下のもの：１：ＰＢＳ、２：ＭＣ３、３：化合物２５；４：化合物３０；５：化合物２０；６：化合物１１０；７：化合物１１２；８：化合物１１３；９：化合物７２；１０：化合物７５；１１：化合物１２２、１２：化合物２４を含有する組成物を指す。

【図１９Ｂ】同上。

【図２０Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物をＣＤ－１マウスに投与した２４時間後の（図２０Ａ）脾臓（図２０Ｂ）肝臓、及び（図２０Ｃ）注射部位におけるエクスビボでのルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）は、対照として使用した。図中の数字１～１２は、以下のもの：１：ＰＢＳ、２：ＭＣ３、３：化合物２５；４：化合物３０；５：化合物２０；６：化合物１１０；７：化合物１１２；８：化合物１１３；９：化合物７２；１０：化合物７５；１１：化合物１２２、１２：化合物２４を含有する組成物を指す。

【図２０Ｂ】同上。

【図２０Ｃ】同上。

【図２１Ａ】Ａ～Ｊは、本開示の脂質を含む組成物によって誘導されるサイトカイン発現を示す一連のグラフである。図２１Ａ：Ｇ－ＣＳＦ（１２）；図２１Ｂ：ＩＦＮ－γ（３８）；図２１Ｃ：ＭＣＰ－１（５１）；図２１Ｄ：ＩＦＮ－α（３０）；図２１Ｅ：ＩＬ－６（２８）；図２１Ｆ：ＩＬ－１２ｐ７０（３９）；図２１Ｇ：ＩＬ－１０（２２）；図２１Ｈ：ＭＩＰ－１　ｂｅｔａ（７２）；図２１Ｉ：ＴＮＦ－α（４５）；図２１Ｊ：ＲＡＮＴＥＳ（４４）。図中の数字１～１２は、以下のもの：１：ＰＢＳ、２：ＭＣ３、３：化合物２５；４：化合物３０；５：化合物２０；６：化合物１１０；７：化合物１１２；８：化合物１１３；９：化合物７２；１０：化合物７５；１１：化合物１２２、１２：化合物２４を含有する組成物を指す。

【図２１Ｂ】同上。

【図２１Ｃ】同上。

【図２１Ｄ】同上。

【図２１Ｅ】同上。

【図２１Ｆ】同上。

【図２１Ｇ】同上。

【図２１Ｈ】同上。

【図２１Ｉ】同上。

【図２１Ｊ】同上。

【図２２Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物をマウスに皮下投与した（図２２Ａ）３時間、（図２２Ｂ）６時間、及び（図２２Ｃ）２４時間後のルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）は、対照として使用した。図中の数字１～１２は、以下のもの：１：ＰＢＳ、２：ＭＣ３、３：化合物１６８；４：化合物２３；５：化合物１９；６：化合物１０８；７：化合物１０９；８：化合物１１１；９：化合物６０；１０：化合物６１；１１：化合物６９、１２：化合物１２８を含有する組成物を指す。

【図２２Ｂ】同上。

【図２２Ｃ】同上。

【図２３】様々な時点：３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）での０．０５ｍｐｋにおけるマウスへの本開示の化合物を含む様々なナノ粒子組成物の皮下投与後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。図中の数字１～１１は、それぞれ、ＭＣ３、ＰＢＳ、及び化合物１８、２５、４８、４９、１１１、６０、１６８、２０７、及び２３３に対応する。

【図２４】様々な時点：３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）での０．０１ｍｐｋにおけるマウスへの本開示の化合物を含む様々なナノ粒子組成物の筋肉内投与後に測定されたルシフェラーゼ発現の結果を示す。図中の数字１～９は、それぞれ、ＭＣ３、及び化合物１７８、１８１、１８２、２１８、１９８、２００、２３３、及び２３９に対応する。

【図２５】化合物１８、またはＭＣ３、及び修飾ｍＲＮＡを含有する（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された、または式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジンで置換された）ナノ粒子組成物をＣＤ－１マウスに０．５ｍｐｋで静脈内投与した３時間、６時間、及び２４時間後に測定されたｈＥＰＯ発現の結果を示す。図中の数字１～４は、以下のもの：１：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジンで置換された）、及びＭＣ３；２：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された）、及びＭＣ３；３：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジンで置換された）、及び化合物１８；４：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された）、及び化合物１８を含有する組成物を指す。

【図２６】化合物１８、またはＭＣ３、及び修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された、または式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジ

ンで置換された）を含有するナノ粒子組成物を投与したマウス脾細胞におけるＢ細胞活性化を示すグラフである。ＰＢＳは、対照として使用する。図中の数字１～５は、以下のもの：１：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジンで置換された）、及びＭＣ３；２：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された）、及びＭＣ３；３：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、５－メトキシウリジンで置換された）、及び化合物１８；４：Ａ修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された）、及び化合物１８；５：ＰＢＳを含有する組成物を指す。

【図２７】様々なナノ粒子組成物を０．５ｍｐｋで皮下投与した３時間（左側のブロック）、６時間（真ん中のブロック）、及び２４時間（右側のブロック）後に測定された、ＣＤ１マウスにおけるｈＥＰＯ　ｍＲＮＡ発現を示すグラフである。数字１～９は、ｈＥＰＯを発現するｍＲＮＡ、及び以下のもの：１：ＰＢＳ、２：化合物１８、３：化合物３０；４：化合物９６；５：化合物１５１；６：化合物９８；７：化合物１６３；８：化合物１６４；９：化合物１６５を含有する組成物を指す。

【図２８Ａ】Ａ～Ｊは、ＣＤ－１マウスに皮下投与した６時間後に測定された、本開示の脂質、及びｈＥＰＯを発現する修飾ｍＲＮＡ（式中、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンで置換された）を含む組成物によって誘導されるサイトカイン発現を示す一連のグラフである。図２８Ａ：Ｇ－ＣＳＦ；図２８Ｂ：ＩＦＮ－γ；図２８Ｃ：ＩＦＮ－α；図２８Ｄ：ＩＬ－１２ｐ７０；図２８Ｅ：ＩＰ－１０；Ｆ：ＩＬ－６；図２８Ｇ：ＭＣＰ－１；図２８Ｈ：ＭＩＰ－１β；図２８Ｉ：ＲＡＮＴＥＳ；図２８Ｊ：ＴＮＦ－α。図中の数字１～９は、以下のもの：１：ＰＢＳ、２：化合物１８、３：化合物３０；４：化合物９６；５：化合物１５１；６：化合物９８；７：化合物１６３；８：化合物１６４；９：化合物１６５を含有する組成物を指す。

【図２８Ｂ】同上。

【図２８Ｃ】同上。

【図２８Ｄ】同上。

【図２８Ｅ】同上。

【図２８Ｆ】同上。

【図２８Ｇ】同上。

【図２８Ｈ】同上。

【図２８Ｉ】同上。

【図２８Ｊ】同上。

【図２９Ａ】Ａ～Ｃは、アミノ脂質の効率及びクリアランスの最適化を示す一連のグラフである。図２９Ａは、脂質中の０．５ｍｇ／ｋｇのｈＥＰＯ　ｍＲＮＡを静脈内投与した６時間後のＣＤ－１マウス（ｎ＝６）で測定した、新規なＬＮＰ対ＭＣ３　ＬＮＰの全身ルシフェラーゼ生物発光である。グラフは、血清ｈＥＰＯ濃度を示し；エラーバーは、新規な脂質発現対ＭＣ３発現の比の標準偏差を示す。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、ｎ．ｓ．＝統計的に有意でない。数字１～９は、１：化合物２８１；２：化合物１３８；３：化合物１３６；４：化合物６；５：化合物１８；６：化合物２９；７：化合物１４；８：化合物２５；及び９：化合物２６を含有する組成物を指す。図２９Ｂは、ｈＥＰＯ　ｍＲＮＡを含有するＬＮＰを０．２ｍｇ／ｋｇ用量で投与したＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラット（ｎ＝３／時点）由来の肝臓組織で測定した、ＭＣ３と比較した、化合物１８及び化合物２５のレベルをまとめている。ＭＣ３に対する化合物１８及び化合物２５　ＡＵＣのｐ＜０．０５。図２９Ｃは、Ｓｐｒａｇｕｅ　ＤａｗｌｅｙラットにおけるｈＥＰＯ発現を示すグラフである。ｈＥＰＯ血清濃度は、化合物１８、化合物２５、化合物２６またはＭＣ３、及びｈＥＰＯ　ｍＲＮＡ（ｎ＝３）を含有するＬＮＰの１ｍｇ／ｋｇ用量の静脈内投与後に測定した。

【図２９Ｂ】同上。

【図２９Ｃ】同上。

【図３０Ａ】Ａ～Ｃは、複数回投与後の化合物１８の薬物動態及び発現プロファイルを示

す一連のグラフである。図３０Ａは、週１回投与で、０．０５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを含有する３回のボーラス用量をＣＤ－１マウス（ｎ＝３／時点）に静脈内投与後の、ＭＣ３及び化合物１８の組織分布の比較である。図３０Ｂは、週１回投与で、ｈＥＰＯ　ｍＲＮＡを含有するＬＮＰを０．５ｍｇ／ｋｇで含有するボーラス用量をＣＤ－１マウス（ｎ＝８）に静脈内投与した６時間後の、ｈＥＰＯ血清濃度を示す。図３０Ｃは、週１回投与で、０．２５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを含有する用量をＣＤ－１マウス（ｎ＝３／時点）に投与後の、化合物１８及びその一次代謝産物、化合物１６６の肝臓組織クリアランスを示す。

【図３０Ｂ】同上。

【図３０Ｃ】同上。

【図３１Ａ】Ａ～Ｃは、カニクイザル試験における本開示の脂質ナノ粒子の発現プロファイルを示す一連のグラフである。図３１Ａは、ＭＣ３または化合物１８中の０．０１ｍｇ／ｋｇのｈＥＰＯ　ｍＲＮＡの送達後のｈＥＰＯ血清濃度を示す。液体ナノ粒子は、６０分注入を介して静脈内投与した（ｎ＝３）。ＭＣ３に対する化合物１８　ＡＵＣのｐ＜０．０５。図３１Ｂは、６０分注入を介して静脈内投与したＭＣ３または化合物１８　ＬＮＰ中の０．３ｍｇ／ｋｇの抗体ｍＲＮＡの送達後のヒトＩｇＧインフルエンザＡ抗体血清濃度を示す（ｎ＝３）。ＭＣ３に対する化合物１８　ＡＵＣのｐ＜０．０５。図３１Ｃは、６０分注入を介して静脈内投与した、週１回投与の、化合物１８　ＬＮＰ中の０．２ｍｇ／ｋｇのｈＥＰＯ　ｍＲＮＡの送達後のｈＥＰＯ血清濃度を示す（ｎ＝４）。

【図３１Ｂ】同上。

【図３１Ｃ】同上。

【図３２Ａ】Ａ～Ｃは、ラット及び非ヒト霊長類における１ヵ月毒性評価の結果を要約する一連のグラフである。ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）は、対照として使用した。図３２Ａは、週１回で５週間投与した、１０分注入を介して静脈内投与した、Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおける血清アラニンアミノトランスフェラーゼレベルを示す。血清レベルは、５回目の投与の２４時間後に測定した（ｎ＝１０）。ＰＢＳと各用量レベルとの間の統計的差異は観察されなかった。図３２Ｂは、週１回で５週間投与した、１０分注入を介して静脈内投与した、Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおける血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルを示す。血清レベルは、５回目の投与の２４時間後に測定した（ｎ＝１０）。＊ｐ＜０．０５、ＰＢＳと、０．０５及び２．０ｍｇ／ｋｇ用量との間の統計的差異はなかった。図３２Ｃは、週１回投与で、６０分注入で１ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを静脈内投与した、カニクイザルにおける血清アラニンアミノトランスフェラーゼレベルを示す。血清レベルは、５回目の投与の２４時間後に測定した（ｎ＝４）。ＰＢＳ投与前及び３０日目レベルと、化合物１８との間の統計的差異は観察されなかった。図３２Ｄは、週１回投与で、６０分注入で１ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを静脈内投与した、カニクイザルにおける血清アラニンアミノトランスフェラーゼレベルを示す。血清レベルは、５回目の投与の２４時間後に測定した（ｎ＝４）。ＰＢＳ投与前及び３０日目レベルと、化合物１８との間の統計的差異は観察されなかった。

【図３２Ｂ】同上。

【図３２Ｃ】同上。

【図３２Ｄ】同上。

【図３３Ａ】Ａ及びＢは、ラット及び非ヒト霊長類における１ヵ月毒性評価の結果をまとめている一対のグラフである。図３３Ａは、１日目及び２９日目の、１ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを投与したカニクイザルにおけるＣ５ｂ９血清濃度を示す（ｎ＝４）。ＰＢＳと化合物１８との間の統計的差異は全ての時点で観察されなかった。図３３Ｂは、１日目及び２９日目の、１ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを投与したカニクイザルにおけるＭＣＰ－１血清濃度を示す。ｎ＝４、＊ｐ＜０．０５、ＰＢＳと化合物１８との間の統計的差異はいずれの他の時点でなかった。

【図３３Ｂ】同上。

【図３４Ａ】Ａ～Ｃは、本開示の脂質ナノ粒子のエンドソーム脱出効率の一連の固定細胞画像である。ＨｅＬａ細胞を、ルシフェラーゼｍＲＮＡを封入するローダミン標識ＭＣ３

及び化合物１８　ＬＮＰでトランスフェクトし、非製剤化ｍＲＮＡで電気穿孔した細胞と一緒に、４時間インキュベーション後に単一分子ＦＩＳＨ（ｓｍＦＩＳＨ、赤色）用に処理した。エンドサイトーシス細胞小器官をサイトゾルに放出させたｍＲＮＡ分子を緑色で示す（画像分析オーバーレイ）。エンドソーム脱出効率は、細胞１個当たりのサイトゾルｍＲＮＡの数と内在化ＬＮＰの数との間の比を算出することによって評価した。図３４Ａは、電気穿孔ＨｅＬａ細胞を示す画像である。図３４Ｂは、ＭＣ３処理ＨｅＬａ細胞を示す画像である。図３４Ｃは、化合物１８処理ＨｅＬａ細胞を示す画像である。

【図３４Ｂ】同上。

【図３４Ｃ】同上。

【図３５Ａ】Ａ及びＢは、ＭＣ３と化合物１８の組織分布を比較する一対のグラフである。図３５Ａは、ＣＤ－１マウス（ｎ＝３／時点）に０．０５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡを３回静脈内投与した後のＭＣ３及び化合物１８の組織分布を示す。図３５Ｂは、０．２ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡをカニクイザル（ｎ＝２）に投与した１２時間後のＭＣ３及び化合物１８の組織分布を示す。

【図３５Ｂ】同上。

【図３６】６０分注入を介して静脈内に、ＭＣ３または化合物１８を含む組成物中のヒトＩｇＧ　ｍＲＮＡの０．１ｍｇ／ｋｇで投与したカニクイザルにおけるヒトＩｇＧ発現を示すグラフである（ｎ＝３）。

【図３７】ラットの肝臓及び肝臓酵素におけるＭＣ３単細胞壊死を示す一連のグラフである。上段は、ｍＲＮＡを含有しない液体ナノ粒子（ＬＮＰ）（右）、及び対照としてＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）（左）を０．３ｍｇ／ｋｇで投与したラットの肝臓の一対の画像である。下段は、ｍＲＮＡを含有するＭＣ３ベースＬＮＰを０．３ｍｇ／ｋｇで投与した後の肝臓内のＡＬＴ（左）及びＡＳＴ（右）の発現を示す一対のグラフである。ＡＬＴ及びＡＳＴは上昇し、病理学により壊死のエビデンスが示された。

【図３８】２９日間かけて繰り返し投与した後のＮＨＰにおけるｍＲＮＡレベルを示すグラフである。

【図３９Ａ】Ａ及びＢは、化合物１８ベースＬＮＰを投与したＡｐｏＥノックアウトマウス及びＬＤＬｒノックアウトマウスにおけるｈＥＰＯ発現を示す一対のグラフである。図３９Ａは、ＡｐｏＥノックアウトマウスにおけるｈＥＰＯ発現を示す。図３９Ｂは、ＬＤＬｒノックアウトマウスにおけるｈＥＰＯ発現を示す。

【図３９Ｂ】同上。

【図４０Ａ】Ａ～Ｃは、ＤＳＰＣ、ＰＥＧ１、及び本開示の脂質を含有するナノ粒子組成物中で０．５ｍｇ／ｋｇのＮＰＩ－Ｌｕｃ　ｍＲＮＡを静脈内投与した６時間後の、エクスビボでの、ＣＤ－１マウスの全身（図４０Ａ）、肝臓（図４０Ｂ）、及び脾臓（図４０Ｃ）にわたって測定されたルシフェラーゼ発現レベルを要約する一連のグラフである。全光束値は、全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して取得した。ＰＢＳは、対照として使用した。これらの図では、数字１～４は、それぞれ、ＰＢＳ、及び化合物１８、化合物５０、及び化合物３０１を含有する組成物を指す。

【図４０Ｂ】同上。

【図４０Ｃ】同上。

【図４１】本開示の組成物を投与したマウスの肝臓の一連のＶ５標識免疫組織化学染色を示す。ＰＢＳは、対照として使用した。

【図４２】本開示の組成物を投与したマウスの脾臓の一連のＶ５標識免疫組織化学染色を示す。ＰＢＳは、対照として使用した。

【図４３Ａ】Ａ及びＢは、ＤＳＰＣ、ＰＥＧ１、及び本開示の脂質を含有するナノ粒子組成物中で０．５ｍｇ／ｋｇのＮＰＩ－Ｌｕｃ　ｍＲＮＡを投与した後の、ＣＤ－１マウスの肝臓（図４３Ａ）及び脾臓（図４３Ｂ）内のルシフェラーゼ発現を比較する一対のグラフである。ＰＢＳは、対照として使用した。これらの図では、数字１～４は、それぞれ、ＰＢＳ、及び化合物１８、化合物５０、及び化合物３０１を含有する組成物を指す。

【図４３Ｂ】同上。

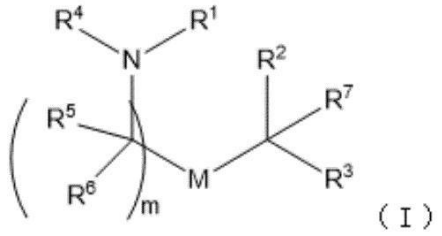
【図４４】ＤＳＰＣ、ＰＥＧ１、及び本開示の脂質を含有するナノ粒子組成物中でｈＥＰＯを発現するｍＲＮＡの投与後のマウスにおけるｈＥＰＯ発現を示すグラフである。
【図４５Ａ】Ａ及びＢは、マウスにおける本開示の脂質の薬物動態を示す一対のグラフである。ＤＳＰＣ及びＰＥＧ１を含有するナノ粒子組成物中に化合物５０（図４５Ａ）または化合物３０１（図４５Ｂ）を含む組成物をマウスに投与した。
【図４５Ｂ】同上。
【図４６】投与（静脈内ボーラス）の４８時間後の、本開示の脂質を投与したＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ（登録商標）ラットにおけるＩｇＧ１発現を示すグラフである。広域中和インフルエンザ抗体（５ｍｇ／ｋｇ）をコードするｍＲＮＡ、及びＤＳＰＣ及びＰＥＧ１中の本開示の脂質を含む組成物をラットに投与した。ＰＢＳは、対照として使用した。これらの図では、数字１～４は、それぞれ、ＰＢＳ、及び化合物１８、Ｎ：Ｐ比（すなわち、脂質窒素対ＲＮＡホスフェートのモル比）が５．８３の化合物３０１、及びＮ：Ｐ比が３の化合物３０１を含有する組成物を指す。
【図４７Ａ】Ａ～Ｅは、広域中和インフルエンザ抗体（５ｍｇ／ｋｇ）をコードするｍＲＮＡ、及びＤＳＰＣ及びＰＥＧ１中の本開示の脂質を含む組成物の投与後のラットにおける様々な毒性バイオマーカーの発現を要約する一連のグラフである。図４７Ａは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の発現を示す。図４７Ｂは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の発現を示す。図４７Ｃは、投与８時間後の単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）の発現を示す。図４７Ｄは、好中球の発現を示す。図４７Ｅは、リンパ球の発現を示す。ＰＢＳは、対照として使用した。これらの図では、数字１～４は、それぞれ、ＰＢＳ、及び化合物１８、Ｎ：Ｐ比（すなわち、脂質窒素対ＲＮＡホスフェートのモル比）が５．８３の化合物３０１、及びＮ：Ｐ比が３の化合物３０１を含有する組成物を指す。
【図４７Ｂ】同上。
【図４７Ｃ】同上。
【図４７Ｄ】同上。
【図４７Ｅ】同上。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
本開示は、新規な脂質、及び新規な脂質を含む脂質ナノ粒子組成物に関する。本開示は、治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞に送達する方法、具体的には、治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物の器官に送達する方法、哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法、及び疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物における疾患または障害を治療する方法も提供する。例えば、細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法は、ｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物を、哺乳動物細胞と接触させることを含み、それによって、ｍＲＮＡは、翻訳されて、目的のポリペプチドを生成し得る。治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞または器官に送達する方法は、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物の、対象への投与を含んでもよく、投与は、細胞または器官を組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬は、細胞または器官に送達される。
【００３１】
脂質
本開示は、中心のアミン部分及び少なくとも１つの生分解性基を含む脂質を提供する。本明細書に記載される脂質は、哺乳動物細胞または器官への治療薬及び／または予防薬の送達のために、脂質ナノ粒子組成物において有利に使用され得る。例えば、本明細書に記載される脂質は、免疫原性をほとんどまたは全く有さない。例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（

ＶＩＩＩｄ）のいずれかの脂質化合物は、対照脂質（例えば、ＭＣ３、ＫＣ２、またはＤＬｉｎＤＭＡ）と比較して、より低い免疫原性を有する。例えば、本明細書に開示される脂質及び治療薬または予防薬を含む製剤は、対照脂質（例えば、ＭＣ３、ＫＣ２、またはＤＬｉｎＤＭＡ）及び同じ治療薬または予防薬を含む対応する製剤と比較して、増加した治療指数を有する。

【００３２】

本開示のいくつかの態様では、本明細書に記載される化合物は、式（Ｉ）：

【化９】



（Ｉ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、

式中：

R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

R^4は、水素、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_nQ$、－$(CH_2)_nCHQR$、－$(CH_2)_oC(R^{10})_2(CH_2)_{n-o}Q$、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ$(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換$C_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－ＯＲ、－Ｏ$(CH_2)_nN(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ$(O)_2R$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）R^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ$(O)_2R^8$、－Ｏ$(CH_2)_nOR$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ$(R)_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ$(O)_2R$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－$(CH_2)_nN(R)_2$及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；

R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

R^8は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；

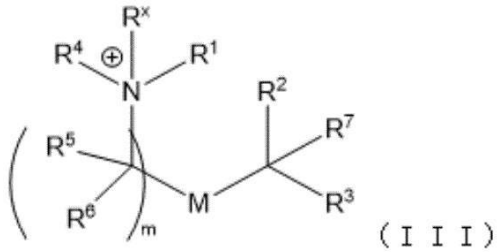
R^9は、Ｈ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$

Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され；及び式中、Ｒ^{4}が、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、または－ＣＱ（Ｒ）$_2$である場合、（ｉ）ｎが、１、２、３、４または５である場合、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$ではなく、または（ｉｉ）ｎが、１または２である場合、Ｑは、５、６、または７員のヘテロシクロアルキルではない。

【００３３】

本開示の他の態様は、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化１０】



（ＩＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体に関し、
式中：
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_2$）$_o$Ｃ（Ｒ^{10}）$_2$（ＣＨ$_2$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^8、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、

１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$ＯＨ、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。

【００３４】

本開示の他の態様は、式（Ｉ）の化合物に関し、式中、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である。

【００３５】

本開示の他の態様は、式（ＩＩＩ）の化合物に関し、式中、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のものを含み、Ｒ^{4}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、または－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$である場合、（ｉ）ｎが、１、２、３、４または５である場合、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$ではなく、または（ｉｉ）ｎが、１または２である場合、Ｑは、５、６、または７員のヘテロシクロアルキルではない。

【００３７】

例えば、Ｒ^{4}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、または－Ｃ

Q（R）$_2$である場合、（ｉ）ｎが、１、２、３、４または５である場合、Qは、－Ｎ（Ｒ）$_2$ではなく、または（ｉｉ）ｎが、１または２である場合、Qは、５、６、または７員のヘテロシクロアルキルではない。

【００３８】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のもの：

R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

R^4は、水素、C_{3-6}炭素環、－（CH_2）$_n$Q、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{10}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ここで、Qは、C_{3-6}炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＲ^N（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^8、－Ｏ（CH_2）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、及びオキソ（＝Ｏ）、ＯＨ、アミノ、モノ－またはジ－アルキルアミノから選択される１つ以上の置換基で置換されるＮ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロシクロアルキル、及びC_{1-3}アルキルから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；

R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

R^8は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；

R^9は、Ｈ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；

R^{10}は、Ｈ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、（CH_2）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され、

及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；

各R^{*}は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００３９】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のもの：
R^{1}は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^{2}及びR^{3}は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^{2}及びR^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^{4}は、水素、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_nQ$、－$(CH_2)_nCHQR$、－$(CH_2)_oC(R^{10})_2(CH_2)_{n-o}Q$，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ$(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換$C_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、$C_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員の複素環、－ＯＲ、－$O(CH_2)_nN(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ$(O)_2R$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ$(R)_2$、－$CR^{N}(R)_2C(O)OR$、－Ｎ（Ｒ）R^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ$(O)_2R^{8}$、－$O(CH_2)_nOR$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝NR^{9}）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝CHR^{9}）Ｎ$(R)_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ$(O)_2R$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝NR^{9}）Ｎ$(R)_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝CHR^{9}）Ｎ$(R)_2$、－Ｃ（＝NR^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－$(CH_2)_nN(R)_2$及び－Ｃ（＝NR^{9}）Ｎ$(R)_2$から選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；及びＱが、５～１４員の複素環であり、かつ、（ｉ）R^{4}が、－$(CH_2)_nQ$（ｎは、１または２）、または（ｉｉ）R^{4}が、－$(CH_2)_nCHQR$（ｎは、１）、または（ｉｉｉ）R^{4}が、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ$(R)_2$である場合、Ｑは、５～１４員のヘテロアリールまたは８～１４員のヘテロシクロアルキルのいずれかであり；
各R^{5}は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各R^{6}は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^{7}は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
R^{8}は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^{9}は、Ｈ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^{10}は、Ｈ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、$(CH_2)_qOR^{*}$、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４０】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のもの：
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{10}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、Ｃ$_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＣＲ^{N}（Ｒ）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$から選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され、
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４１】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のものを含み：
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{10}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{10}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、

及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ３－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ２－１２アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。

【００４２】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のもの：
R^1は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、Ｃ２－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^4は、－（ＣＨ２）ｎＱまたは－（ＣＨ２）ｎＣＨＱＲであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）２であり、及びｎは、３、４、及び５から選択され；
各R^5は独立して、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各R^6は独立して、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；
R^7は、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－アリール、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ１－１８アルキル、Ｃ２－１８アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ３－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ１－１２アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４３】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のもの：
R^1は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^4は、－（ＣＨ２）ｎＱ、－（ＣＨ２）ｎＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）２からなる群から選択され、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）２であり、及びｎは、１、２、３、４、及び５から選択され；
各R^5は独立して、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択

され；
各R^6は独立して、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{1-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４４】

さらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のものを含み：
R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^4は、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_3$、－ＣＸ$_2$Ｈ、－ＣＸＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
R^9は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3}$－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ２－１２アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。
【００４５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、以下のものを含み、Ｒ^{4}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、または－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$である場合、（ｉ）ｎが、１、２、３、４または５である場合、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$ではなく、または（ｉｉ）ｎが、１または２である場合、Ｑは、５、６、または７員のヘテロシクロアルキルではない。
【００４６】
別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のもの：
Ｒ^{1}は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ３－６炭素環、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{10}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ１－６アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、Ｃ３－６炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＣＲ^{N}（Ｒ）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$及びオキソ（＝Ｏ）、ＯＨ、アミノ、モノ－またはジ－アルキルアミノから選択される１つ以上の置換基で置換されるＮ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロシクロアルキル、及びＣ１－３アルキルから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
Ｒ^{x}は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$ＯＨ、及び－（ＣＨ$_{2}$）$_{v}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；

R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
R^8は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^9は、Ｈ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^{10}は、Ｈ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、（CH_2）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４７】

さらに別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のもの：
R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^4は、水素、C_{3-6}炭素環、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、C_{3-6}炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員の複素環、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－CR^N（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）R^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｎ$R^9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨ$R^9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、及び－Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$から選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；及びＱが、５～１４員の複素環であり、かつ、（ｉ）R^4が、－（CH_2）$_n$Ｑ（ｎは、１または２）、または（ｉｉ）R^4が、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ（ｎは、１）、または（ｉｉｉ）R^4が、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$である場合、Ｑは、５～１４員のヘテロアリールまたは８～１４員のヘテロシクロアルキルのいずれかであり；
R^xは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、－（CH_2）$_v$ＯＨ、及び－（CH_2）$_v$Ｎ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
R^8は、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^9は、Ｈ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}炭素環及び複素環からなる群から選択され；
R^{12}は、Ｈ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-3}アルキル－アリール、C_{2-3}アルケニル、（CH_2）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４８】

さらに別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のもの：
R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
R^4は、水素、C_{3-6}炭素環、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ，－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、C_{3-6}炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＲ^N（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）R^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2R^8$、－Ｏ（CH_2）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$から選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び－Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
R^xは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、－（CH_2）$_v$ＯＨ、及び－（CH_2）

$_{v}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{12}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、
またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００４９】

さらに別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のものを含み：

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ及び非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$及び－

Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－（ＣＨ$_2$）$_v$ＯＨ、及び－（ＣＨ$_2$）$_v$Ｎ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{12}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される。

【００５０】

さらに別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のもの：
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{2-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑまたは－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、及びｎは、３、４、及び５から選択され；
Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－（ＣＨ$_2$）$_v$ＯＨ、及び－（ＣＨ$_2$）$_v$Ｎ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、
式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－

、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；

Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{1-12}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；

各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び

ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。

【００５１】

さらに別の実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物の別のサブセットは、以下のものを含み：

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ’、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｑ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$、及びｎは、１、２、３、４、及び５から選択され；

Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－（ＣＨ$_2$）$_v$ＯＨ、及び－（ＣＨ$_2$）$_v$Ｎ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、

式中、ｖは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；

各Ｒ^{5}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ^{6}は独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；

Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{1-12}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；

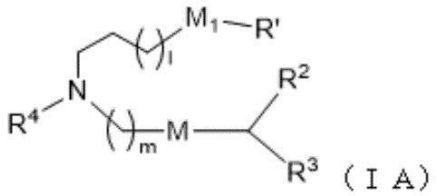
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び

mは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され、

【００５２】

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体を含む。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＡ）：

【化１１】



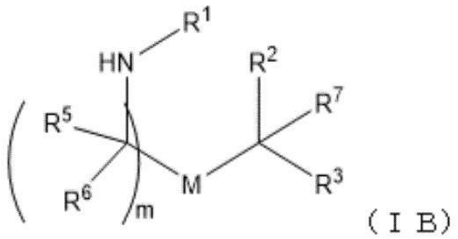
（ＩＡ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され；mは、５、６、７、８、及び９から選択され；Ｍ１は、結合またはＭ’であり；R^4は、水素、非置換C_{1-3}アルキル、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲまたは－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここで、Ｑは、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）R^8、－ＮＨＣ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＣＨR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及びR^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。例えば、mは、５、７、または９である。例えば、Ｑは、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、または－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。例えば、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、または－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【００５３】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＢ）：

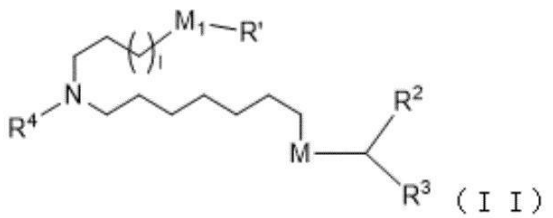
【化１２】



（ＩＢ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、ここで、全ての変数は、本明細書で定義される通りである。例えば、mは、５、６、７、８、及び９から選択され；Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及びR^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。例えば、mは、５、７、または９である。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩ）：

【化１３】



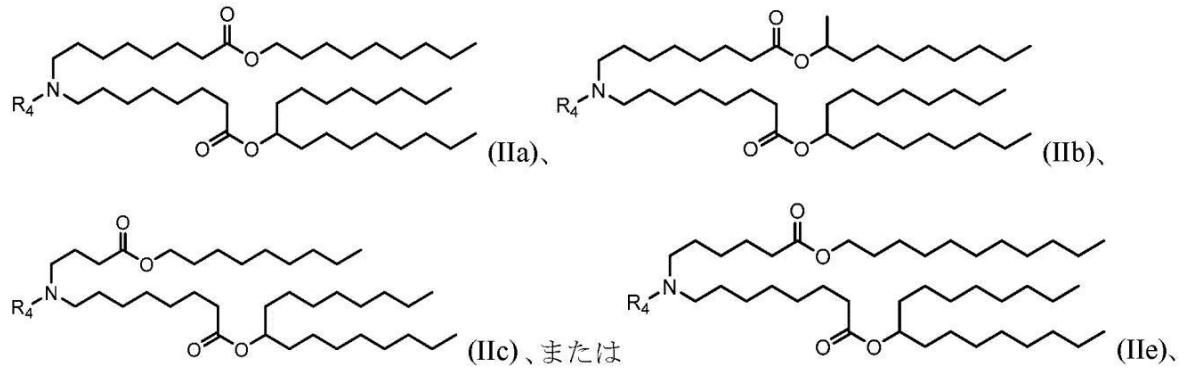
（ＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され；Ｍ１は、結合またはＭ’であり；Ｒ４は、水素、非置換Ｃ１－３アルキル、－（ＣＨ２）ｏＣ（Ｒ１２）２（ＣＨ２）ｎ－ｏＱ、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲまたは－（ＣＨ２）ｎＱであり、ここで、ｎは、２、３、または４であり、及びＱは、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）２、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｒ８、－ＮＨＣ（＝ＮＲ９）Ｎ（Ｒ）２、－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ９）Ｎ（Ｒ）２、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ）２、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及びＲ２及びＲ３は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、及びＣ２－１４アルケニルからなる群から選択される。

【００５４】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、または（ＩＩｅ）：

【化１４】



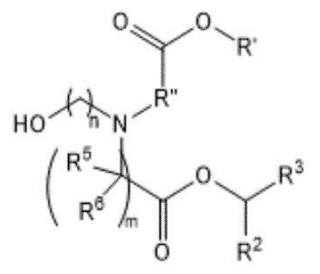
(IIa)、(IIb)、(IIc)、または(IIe)、

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、Ｒ４は、本明細書に記載される通りである。

【００５５】

ある特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩｄ）：

【化１５】



（ＩＩｄ）

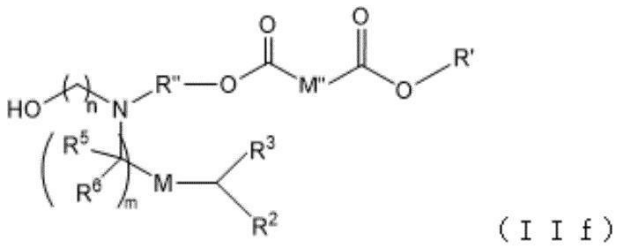
またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、ｎは、２、３、また

は４であり；及びｍ、Ｒ’、Ｒ”、及びＲ２乃至Ｒ６は、本明細書に記載される通りである。例えば、Ｒ２及びＲ３の各々は独立して、Ｃ５－１４アルキル及びＣ５－１４アルケニルからなる群から選択され得る。

【００５６】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩｆ）：

【化１６】



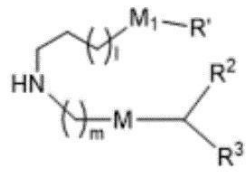
（ＩＩｆ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、ｎは、２、３、または４であり；及びｍ、Ｍ、Ｍ”、Ｒ’、Ｒ”、及びＲ２乃至Ｒ６は、本明細書に記載される通りである。例えば、Ｒ２及びＲ３の各々は独立して、Ｃ５－１４アルキル及びＣ５－１４アルケニルからなる群から選択され得、及びｎは、２、３、及び４から選択される。

【００５７】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物のサブセットは、式（ＩＩｇ）：

【化１７】



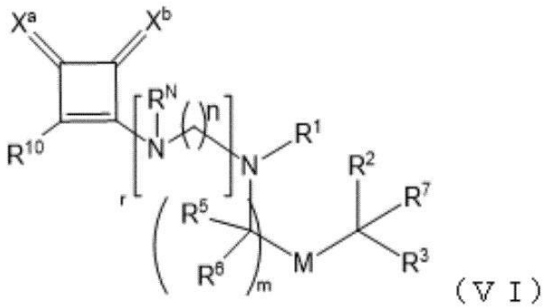
（ＩＩｇ）、

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、式中、ｌ、ｍ、Ｍ、Ｍ１、Ｒ’、Ｒ２及びＲ３は、本明細書に記載される通りである。例えば、Ｒ２及びＲ３の各々は独立して、Ｃ５－１４アルキル及びＣ５－１４アルケニルからなる群から選択され得、ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され、及びｍは、５、６、７、８、及び９から選択される。

【００５８】

本開示の他の態様は、式（ＶＩ）の化合物：

【化１８】



（ＶＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体に関し、

式中：

Ｒ１は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

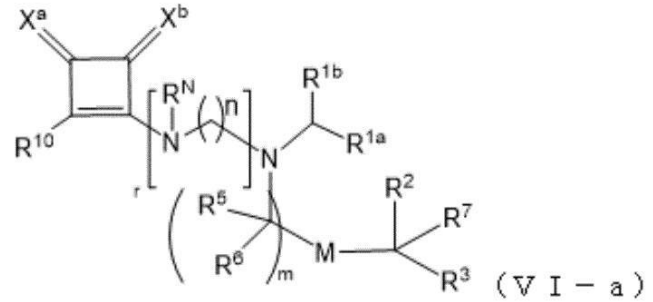
Ｒ２及びＲ３は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’

、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ２及びＲ３は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
各Ｒ５は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ６は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；
Ｒ７は、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｈ、Ｃ１－３アルキル、及びＣ２－３アルケニルからなる群から選択され；
ＲＮは、ＨまたはＣ１－３アルキルであり；
各Ｒ’は独立して、Ｃ１－１８アルキル、Ｃ２－１８アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ３－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ２－１２アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；
Ｘａ及びＸｂは各々独立して、ＯまたはＳであり；
Ｒ１０は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｒ、－Ｎ（Ｒ）２、－ＣＮ、－Ｎ３、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）２ＯＲ、－ＮＯ２、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ）２、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－ＮＨ（ＣＨ２）ｔ１Ｎ（Ｒ）２、－ＮＨ（ＣＨ２）ｐ１Ｏ（ＣＨ２）ｑ１Ｎ（Ｒ）２、－ＮＨ（ＣＨ２）ｓ１ＯＲ、－Ｎ（（ＣＨ２）ｓ１ＯＲ）２、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ２）ｔ１－炭素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ２）ｔ１－複素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ２）ｔ１－アリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ２）ｔ１－ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され；
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０から選択され；
ｒは、０または１であり；；
ｔ１は、１、２、３、４、及び５から選択され；
ｐ１は、１、２、３、４、及び５から選択され；
ｑ１は、１、２、３、４、及び５から選択され；及び
ｓ１は、１、２、３、４、及び５から選択される。

【００５９】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩ－ａ）：

【化１９】



（ＶＩ－ａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、

式中：

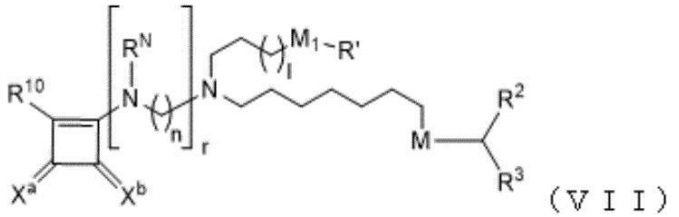
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は独立して、Ｃ$_{1-14}$アルキル及びＣ$_{2-14}$アルケニルからなる群から選択され；及び

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する。

【００６０】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩ）：

【化２０】



（ＶＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、

式中：

ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され；

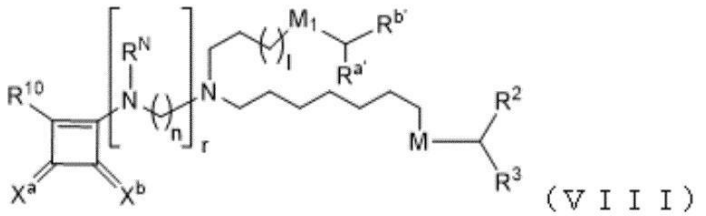
Ｍ$_{1}$は、結合またはＭ’であり；及び

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、及びＣ$_{2-14}$アルケニルからなる群から選択される。

【００６１】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩＩ）：

【化２１】



（ＶＩＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含み、

式中：

ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され；

Ｍ$_{1}$は、結合またはＭ’であり；及び

Ｒ$^{a'}$及びＲ$^{b'}$は独立して、Ｃ$_{1-14}$アルキル及びＣ$_{2-14}$アルケニルからなる群から選択され；及び

R^2及びR^3は独立して、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。

【００６２】

式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）のいずれか１つの化合物は、該当する場合、以下の特徴の１つ以上を含む。

【００６３】

いくつかの実施形態では、M_1は、Ｍ’である。

【００６４】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－である。

【００６５】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’の少なくとも１つは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－である。

【００６６】

ある特定の実施形態では、Ｍ及びＭ’の少なくとも１つは、－ＯＣ（Ｏ）－である。

【００６７】

ある特定の実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－である。ある特定の実施形態では、Ｍ及びＭ’は各々、－ＯＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’は各々、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【００６８】

ある特定の実施形態では、Ｍ及びＭ’の少なくとも１つは、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【００６９】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｓ－Ｓ－である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’の少なくとも１つは、－Ｓ－Ｓである。

【００７１】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’の一方は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－であり、他方は、－Ｓ－Ｓ－である。例えば、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍ’は、－Ｓ－Ｓ－であるか、またはＭ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍは、－Ｓ－Ｓ－である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’の一方は、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルである。他の実施形態では、Ｍ”は、C_{1-6}アルキルまたはC_{2-6}アルケニルである。ある特定の実施形態では、Ｍ”は、C_1－４アルキルまたはC_2－４アルケニルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_3アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_4アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_2アルケニルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_3アルケニルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_4アルケニルである。

【００７３】

いくつかの実施形態では、ｌは、１、３、または５である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、R^4は、水素である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、R^4は、水素ではない。

【００７６】

いくつかの実施形態では、R^4は、非置換メチルまたは－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここで

、Ｑは、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、または－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【００７７】

いくつかの実施形態では、Ｑは、ＯＨである。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【００８２】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＲである。

【００８４】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}である。

【００８５】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲである。

【００８９】

いくつかの実施形態では、ｎは、２である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、Ｍ$_1$は、存在しない。

【００９３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲ^{5}は、ヒドロキシルである。例えば、１つのＲ^{5}は、ヒドロキシルである。

【００９４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＲ^{6}は、ヒドロキシルである。例えば、１つのＲ^{6}は、ヒドロキシルである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の１つは、ヒドロキシルである。例えば、１つのＲ^{5}は、ヒドロキシルであり、各Ｒ^{6}は、水素である。例えば、１つのＲ^{6}は、ヒドロキシルであり、各Ｒ^{5}は、水素である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{x}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルである。例えば、Ｒ^{x}は、メチルである。例えば、Ｒ^{x}は、エチルである。例えば、Ｒ^{x}は、プロピルである。

【００９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{x}は、－（ＣＨ$_2$）$_v$ＯＨであり、ｖは、１、２または３で

ある。例えば、R^xは、メタノイルである。例えば、R^xは、エタノイルである。例えば、R^xは、プロパノイルである。

【００９８】

いくつかの実施形態では、R^xは、－（CH_2）$_v$N（R）$_2$であり、vは、１、２または３であり、各Rは、Hまたはメチルである。例えば、R^xは、メタンアミノ、メチルメタンアミノ、またはジメチルメタンアミノである。例えば、R^xは、アミノメタニル、メチルアミノメタニル、またはジメチルアミノメタニルである。例えば、R^xは、アミノエタニル、メチルアミノエタニル、またはジメチルアミノエタニルである。例えば、R^xは、アミノプロパニル、メチルアミノプロパニル、またはジメチルアミノプロパニルである。

【００９９】

いくつかの実施形態では、R’は、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－R＊YR’、または－YR’である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は独立して、C_{3-14}アルキルまたはC_{3-14}アルケニルである。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{1-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{2-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{3-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{1-8}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{1-5}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_{1-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル、及びC_5アルキルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_3アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_4アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^{1b}は、C_5アルキルである。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、R^1は、－（CHR^5R^6）$_m$－M－$CR^2R^3R^7$とは異なる。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、－$CHR^{1a}R^{1b}$－は、－（CHR^5R^6）$_m$－M－$CR^2R^3R^7$とは異なる。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、R^7は、Hである。いくつかの実施形態では、R^7は、C_{1-3}アルキルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^7は、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^7は、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^7は、C_3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^7は、C_4アルキル、C_4アルケニル、C_5アルキル、C_5アルケニル、C_6アルキル、C_6アルケニル、C_7アルキル、C_7アルケニル、C_9アルキル、C_9アルケニル、C_{11}アルキル、C_{11}アルケニル、C_{17}アルキル、C_{17}アルケニル、C_{18}アルキル、及びC_{18}アルケニルから選択される。

【０１０５】

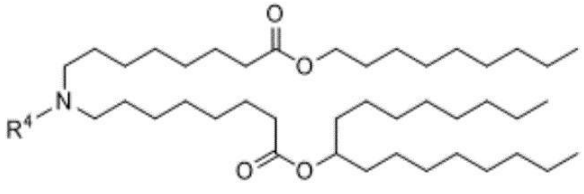
いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{1-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{2-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{3-14}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{1-8}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{1-5}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_{1-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル、及びC_5アルキルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_3アルキルである。例

えば、いくつかの実施形態では、$R^{b'}$は、C_4アルキルである。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩａ）：

【化２２】



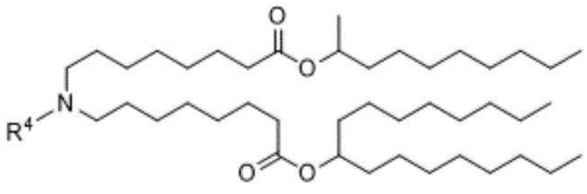
（ＩＩａ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、R^4は、本明細書に記載される通りである。

【０１０７】

他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｂ）：

【化２３】



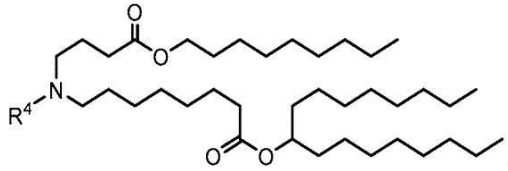
（ＩＩｂ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、R^4は、本明細書に記載される通りである。

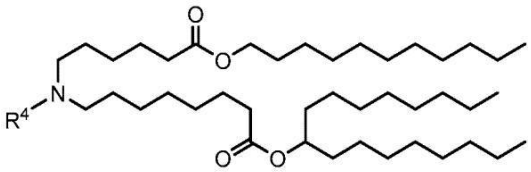
【０１０８】

他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｃ）または（ＩＩｅ）：

【化２４】



、または



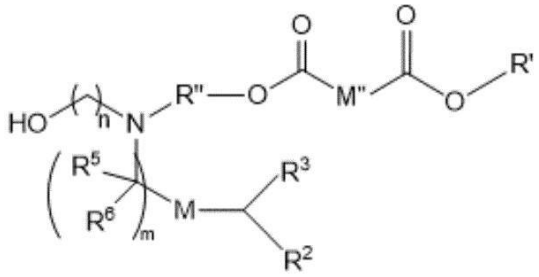
(IIc) (IIe)

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、R^4は、本明細書に記載される通りである。

【０１０９】

他の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｆ）：

【化２５】



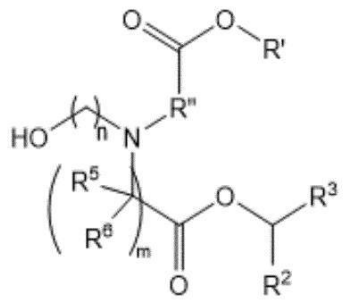
（ＩＩｆ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍ”は、C_{1-6}アルキルまたはC_{2-6}アルケニルであり、R^2及びR^3は独立して、C_5－１４アルキル及びC_5－１４アルケニルからなる群から選択され、ｎは、２、３、及び４から選択される。

【０１１０】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｄ）：

【化２６】



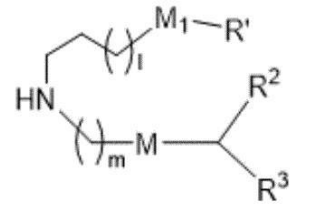
（ＩＩｄ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、ｎは、２、３、または４であり；及びｍ、Ｒ’、Ｒ”、及びR^1乃至R^6は、本明細書に記載される通りである。例えば、R^2及びR^3の各々は独立して、C_{5-14}アルキル及びC_{5-14}アルケニルからなる群から選択され得る。

【０１１１】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｇ）：

【化２７】



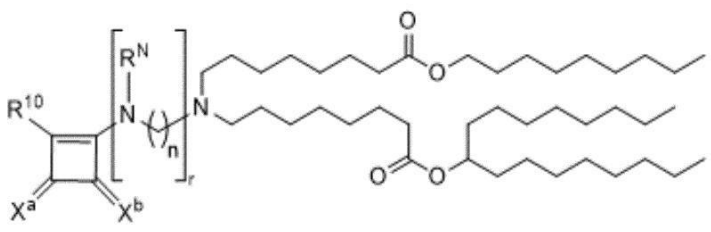
（ＩＩｇ）

またはそれらのＮオキシド、またはそれらの塩もしくは異性体であり、式中、ｌは、１、２、３、４、及び５から選択され；ｍは、５、６、７、８、及び９から選択され；M_1は、結合またはＭ’であり；Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＳＳ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及びR^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。例えば、Ｍ”は、C_{1-6}アルキル（例えば、C_{1-4}アルキル）またはC_{2-6}アルケニル（例えば、C_{2-4}アルケニル）である。例えば、R^2及びR^3は独立して、C_{5-14}アルキル及びC_{5-14}アルケニルからなる群から選択される。

【０１１２】

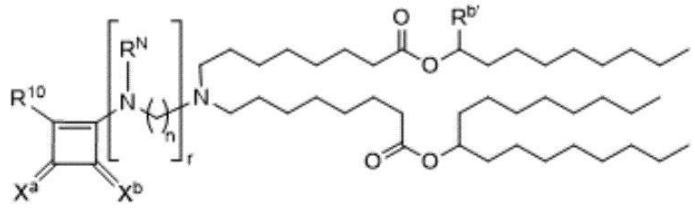
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩａ）：

【化２８】



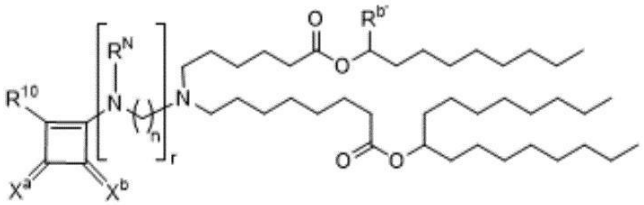
（ＶＩＩａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。
【０１１３】
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩＩａ）：
【化２９】



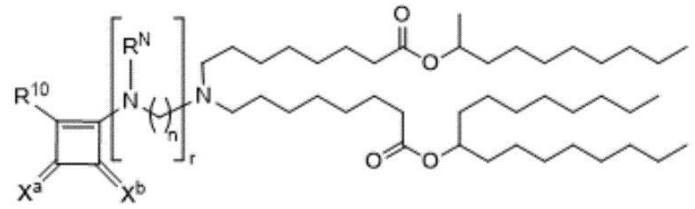
（ＶＩＩＩａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。
【０１１４】
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩＩｂ）：
【化３０】



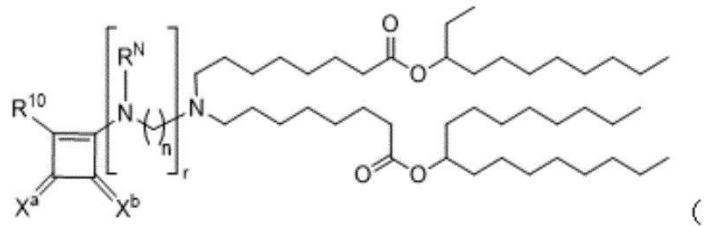
（ＶＩＩＩｂ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。
【０１１５】
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｂ－１）：
【化３１】



（ＶＩＩｂ－１）

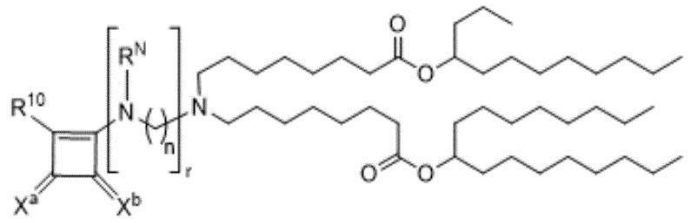
またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。
【０１１６】
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｂ－２）：
【化３２】



（ＶＩＩｂ－２）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。
【０１１７】
他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｂ－３）：

【化３３】



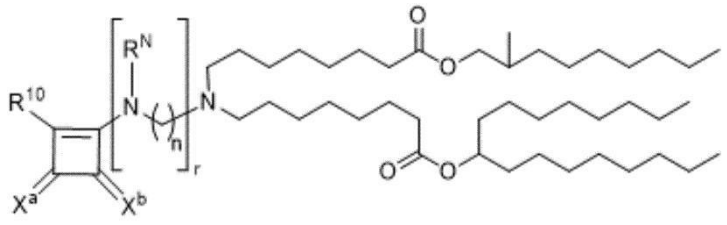
（ＶＩＩｂ－３）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。

【０１１８】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｂ－４）：

【化３４】



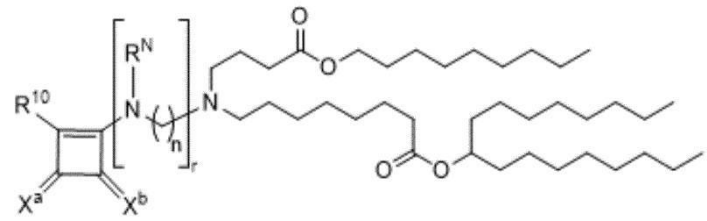
（ＶＩＩｂ－４）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。

【０１１９】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｃ）を含む：

【化３５】

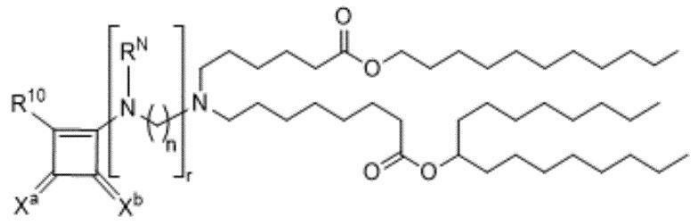


（ＶＩＩｃ）。

【０１２０】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩｄ）：

【化３６】



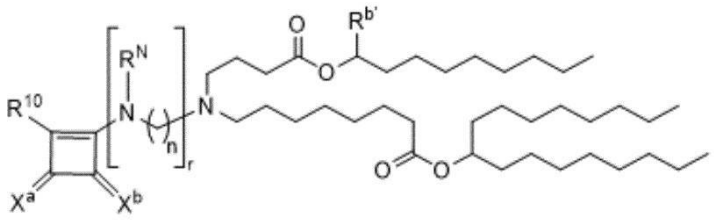
（ＶＩＩｄ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。

【０１２１】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩＩｃ）を含む：

【化３７】

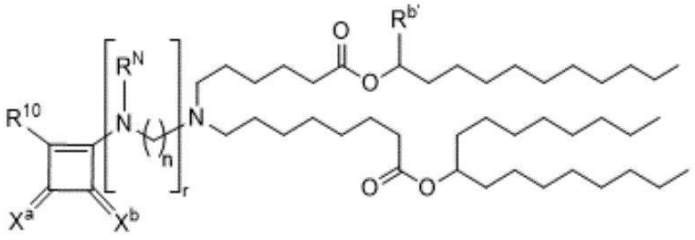


（ＶＩＩＩｃ）。

【０１２２】

他の実施形態では、式（ＶＩ）の化合物のサブセットは、式（ＶＩＩＩｄ）：

【化３８】



（ＶＩＩＩｄ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体を含む。

【０１２３】

式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）のいずれか１つの化合物は、該当する場合、以下の特徴の１つ以上を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、R^4は、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_nQ$、－$(CH_2)_nCHQR$、－$(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$、－$CHQR$、及び－$CQ(R)_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、$C_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員の芳香族または非芳香族複素環、－ＯＲ、－$O(CH_2)_nN(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－$N(R)_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2R^8$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択される。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、R^4は、C_{3-6}炭素環、－$(CH_2)_nQ$、－$(CH_2)_nCHQR$、－$(CH_2)_oC(R^{12})_2(CH_2)_{n-o}Q$、－$CHQR$、及び－$CQ(R)_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、$C_{3-6}$炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－$O(CH_2)_nN(R)_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^8、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、及びオキソ（＝Ｏ）、ＯＨ、アミノから選択される１つ以上の置換基で置換されるＮ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロシクロアルキル、及びC_{1-3}アルキルから選択され、各ｏは独立

して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択される。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、R^4は、C_{3-6}炭素環、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、C_{3-6}炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員の複素環、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；及びＱが、５～１４員の複素環であり、かつ、（ｉ）R^4が、－（CH_2）$_n$Ｑ（ｎは、１または２）、または（ｉｉ）R^4が、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ（ｎは、１）、または（ｉｉｉ）R^4が、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$である場合、Ｑは、５～１４員のヘテロアリールまたは８～１４員のヘテロシクロアルキルのいずれかである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、R^4は、C_{3-6}炭素環、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、C_{3-6}炭素環、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５～１４員のヘテロアリール、－ＯＲ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－CX_2H、－CXH_2、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択される、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$であり、ｎは、１、２、３、４、及び５から選択される。さらなる実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_n$Ｑであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$であり、ここで、$R^8$は、$C_{3-6}$シクロアルキルなどの$C_{3-6}$炭素環であり、及びｎは、１、２、３、４、及び５から選択される。例えば、R^4は、－（CH_2）$_3$ＮＨＳ（Ｏ）$_2$であり、R^8及びR^8は、シクロプロピルである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒであり、ｎは、１、２、３、４、及び５から選択され、ｏは、１、２、３、及び４から選択される。さらなる実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、C_1－C_3アルキルであり、ｎは、１、２、３、４、及び５から選択され、ｏは、１、２、３、及び４から選択される。別の実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_o$Ｃ（R^{12}）$_2$（CH_2）$_{n-o}$Ｑであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒであり、式中、Ｒは、C_1－C_3アルキルは、ｎは、３であり、ｏは、１である。いくつかの実施形態では、R^{12}は、Ｈ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、またはC_{2-3}アルケニルである。例えば、R^4は、３－アセトアミド－２，２－ジメチルプロピルである。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、R^4は、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、ここで、Ｑは、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$である。さらなる実施形態では、R^4は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_3$Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_4$Ｎ（CH_3）$_2$、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_2$Ｎ（CH_3）$_2$である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、１つのR^{12}は、Ｈであり、１つのR^{12}は、C_{1-3}アルキルまたはC_{2-3}アルケニルである。いくつかの実施形態では、各R^{12}は、C_{1-3}アルキルまたはC_{2-3}アルケニルである。いくつかの実施形態では、各R^{12}は、C_{1-3}アルキル（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）である。例えば、１つのR^{12}は、メチルであり、１つのR^{12}は、エチルまたはプロピルである。例えば、１つのR^{12}は、エチルであり、１つのR^{12}は、メチルまたはプロピルである。例えば、１つのR^{12}は、プロピルであり、１つのR^{12}は、メチルまたはエチルである。例えば、各R^{12}は、メチルである。例えば、各R^{12}は、エチルである。例えば、各R^{12}は、プロピルである。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、１つのR^{12}は、Ｈであり、１つのR^{12}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、各R^{12}は、ＯＨである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、R^{4}は、非置換C_{1-4}アルキル、例えば、非置換メチルである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、R^{4}は、水素である。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、本開示は、式（Ｉ）を有する化合物であって、式中、R^{4}は、－（CH_2）$_n$Ｑまたは－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、ｎは、３、４、及び５から選択される、化合物を提供する。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、本開示は、式（Ｉ）を有する化合物であって、式中、R^{4}は、－（CH_2）$_n$Ｑ、－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲ、－ＣＨＱＲ、及び－ＣＱ（Ｒ）$_2$からなる群から選択され、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、ｎは、１、２、３、４、及び５から選択される、化合物を提供する。

【０１３７】

ある特定の実施形態では、本開示は、式（Ｉ）を有する化合物であって、式中、R^{2}及びR^{3}は独立して、C_{2-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^{2}及びR^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し、及びR^{4}は、－（CH_2）$_n$Ｑまたは－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲであり、ここで、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、ｎは、３、４、及び５から選択される、化合物を提供する。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、R^{2}及びR^{3}は独立して、C_{2-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^{2}及びR^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{2}及びR^{3}は独立して、C_{2-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{2}及びR^{3}は独立して、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{2}及びR^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、R^{1}は、C_{5-20}アルキル及びC_{5-20}アルケニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{1}は、ヒドロキシルで置換されたC_{5-20}アルキルである。

【０１４０】

他の実施形態では、R^{1}は、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択される。

【０１４１】

ある特定の実施形態では、R^{1}は、－Ｒ＊ＹＲ’及び－ＹＲ’から選択される。いくつかの実施形態では、Ｙは、シクロプロピル基である。いくつかの実施形態では、Ｒ＊は、C_{8}

アルキルまたはC_8アルケニルである。ある特定の実施形態では、R’は、C_{3-12}アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R’は、C_3アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R’は、C_{4-8}アルキル（例えば、C_4、C_5、C_6、C_7、またはC_8アルキル）である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Rは、$(CH_2)_qOR^*$であり、qは、１、２、及び３から選択され、R^*は、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、及びC_1－C_6ジアルキルアミノからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されたC_{1-12}アルキルである。例えば、Rは、$(CH_2)_qOR^*$であり、qは、１、２、及び３から選択され、R^*は、C_1－C_6ジアルキルアミノで置換されたC_{1-12}アルキルである。例えば、Rは、$(CH_2)_qOR^*$であり、qは、１、２、及び３から選択され、R^*は、C_1－C_6ジアルキルアミノで置換されたC_{1-3}アルキルである。例えば、Rは、$(CH_2)_qOR^*$であり、qは、１、２、及び３から選択され、R^*は、ジメチルアミノで置換されたC_{1-3}アルキル（例えば、ジメチルアミノエタニル）である。

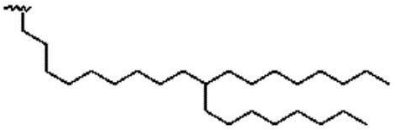
【０１４３】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_{5-20}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_8アルキルである。他の実施形態では、R^1は、C_9アルキルである。ある特定の実施形態では、R^1は、C_{14}アルキルである。他の実施形態では、R^1は、C_{18}アルキルである。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_{21-30}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_{26}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^1は、C_{28}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^1は、

【化３９】



である。

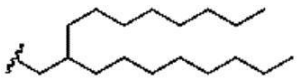
【０１４５】

いくつかの実施形態では、R^1は、C_{5-20}アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^1は、C_{18}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^1は、リノレイルである。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、R^1は、分枝鎖（例えば、デカン－２－イル、ウンデカン－３－イル、ドデカン－４－イル、トリデカン－５－イル、テトラデカン－６－イル、２－メチルウンデカン－３－イル、２－メチルデカン－２－イル、３－メチルウンデカン－３－イル、４－メチルドデカン－４－イル、またはヘプタデカ－９－イル）である。ある特定の実施形態では、R^1は、

【化４０】

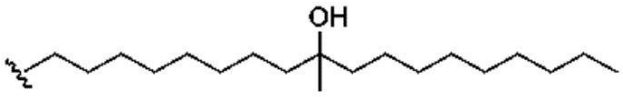


である。

【０１４７】

ある特定の実施形態では、R^1は、非置換C_{5-20}アルキルまたはC_{5-20}アルケニルである。ある特定の実施形態では、R’は、置換C_{5-20}アルキルまたはC_{5-20}アルケニル（例えば、１－シクロプロピルノニルなどのC_{3-6}炭素環で置換されるか、またはOHまたはアルコキシで置換される）である。例えば、R^1は、

【化４１】

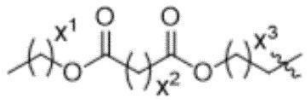


である。

【０１４８】

他の実施形態では、R^1は、－Ｒ’Ｍ’Ｒ’である。ある特定の実施形態では、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。例えば、R^1は、

【化４２】



であり、式中、x^1は、１～１３の整数（例えば、３、４、５、及び６から選択される）であり、x^2は、１～１３の整数（例えば、１、２、及び３から選択される）であり、x^3は、２～１４の整数（例えば、４、５、及び６から選択される）である。例えば、x^1は、３、４、５、及び６から選択され、x^2は、１、２、及び３から選択され、x^3は、４、５、及び６から選択される。

【０１４９】

他の実施形態では、R^1は、－（CHR^5R^6）$_m$－Ｍ－$CR^2R^3R^7$とは異なる。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－R^*ＹＲ’及び－ＹＲ’から選択される。いくつかの実施形態では、Ｙは、C_{3-8}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｙは、C_{6-10}アリールである。いくつかの実施形態では、Ｙは、シクロプロピル基である。いくつかの実施形態では、Ｙは、シクロヘキシル基である。ある特定の実施形態では、R^*は、C_1アルキルである。

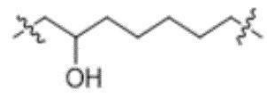
【０１５１】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_{3-12}アルキル及びC_{3-12}アルケニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_8アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｙに隣接するＲ’は、C_1アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｙに隣接するＲ’は、C_{4-9}アルキル（例えば、C_4、C_5、C_6、C_7またはC_8またはC_9アルキル）である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、置換C_{3-12}アルキル（例えば、例えば、ヒドロキシルで置換されたC_{3-12}アルキル）。例えば、Ｒ’は、

【化４３】



である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_4アルキル及びC_4アルケニルから選択される。ある特定の実施形態では、Ｒ’は、C_5アルキル及びC_5アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_6アルキル及びC_6アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_7アルキル及びC_7アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_9アルキル及びC_9アルケニルから選択される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、C_4アルキル、C_4アルケニル、C_5アルキル、C_5

アルケニル、Ｃ６アルキル、Ｃ６アルケニル、Ｃ７アルキル、Ｃ７アルケニル、Ｃ９アルキル、Ｃ９アルケニル、Ｃ１１アルキル、Ｃ１１アルケニル、Ｃ１７アルキル、Ｃ１７アルケニル、Ｃ１８アルキル、及びＣ１８アルケニルから選択され、これらの各々は、直鎖または分枝鎖のいずれかである。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ４アルキルまたはＣ４アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ５アルキルまたはＣ５アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ６アルキルまたはＣ６アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ７アルキルまたはＣ７アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ８アルキルまたはＣ８アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ９アルキルまたはＣ９アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ１０アルキルまたはＣ１０アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ１１アルキルまたはＣ１１アルケニルである。

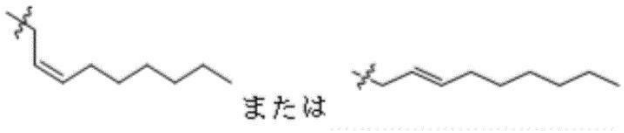
【０１５６】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、直鎖である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、分枝鎖である。

【０１５７】

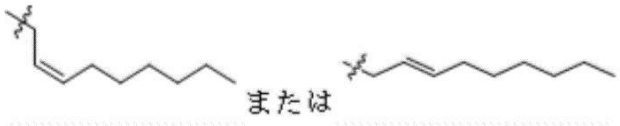
いくつかの実施形態では、Ｒ’は、

【化４４】



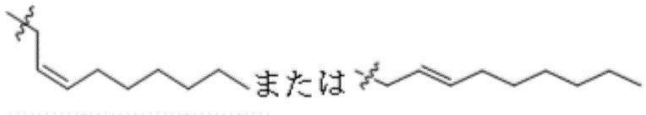
である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、

【化４５】



であり、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－である。他の実施形態では、Ｒ’は、

【化４６】

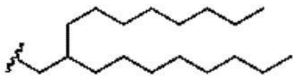


であり、Ｍ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【０１５８】

他の実施形態では、Ｒ’は、Ｃ１１アルキル及びＣ１１アルケニルから選択される。他の実施形態では、Ｒ’は、Ｃ１２アルキル、Ｃ１２アルケニル、Ｃ１３アルキル、Ｃ１３アルケニル、Ｃ１４アルキル、Ｃ１４アルケニル、Ｃ１５アルキル、Ｃ１５アルケニル、Ｃ１６アルキル、Ｃ１６アルケニル、Ｃ１７アルキル、Ｃ１７アルケニル、Ｃ１８アルキル、及びＣ１８アルケニルから選択される。ある特定の実施形態では、Ｒ’は、直鎖Ｃ４－１８アルキルまたはＣ４－１８アルケニルである。ある特定の実施形態では、Ｒ’は、分枝鎖（例えば、デカン－２－イル、ウンデカン－３－イル、ドデカン－４－イル、トリデカン－５－イル、テトラデカン－６－イル、２－メチルウンデカン－３－イル、２－メチルデカン－２－イル、３－メチルウンデカン－３－イル、４－メチルドデカン－４－イル、またはヘプタデカ－９－イル）である。ある特定の実施形態では、Ｒ’は、

【化４７】

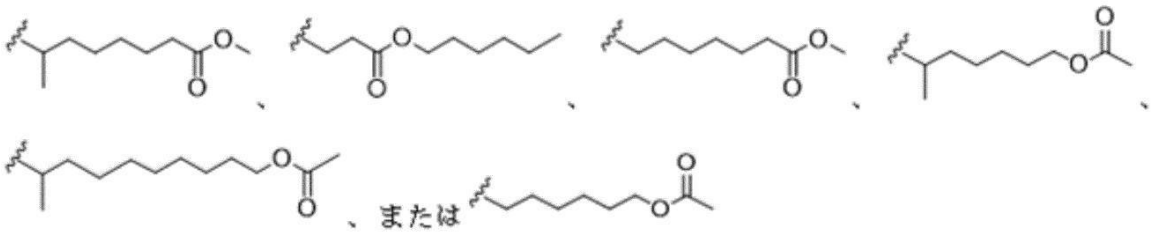


である。

【０１５９】

ある特定の実施形態では、Ｒ’は、非置換Ｃ$_{1-18}$アルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ’は、置換Ｃ$_{1-18}$アルキル（例えば、例えば、メトキシなどのアルコキシ、または１－シクロプロピルノニルなどのＣ$_{3-6}$炭素環、またはＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$もしくはＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$などのＣ（Ｏ）Ｏ－アルキルもしくはＯＣ（Ｏ）－アルキルで置換されたＣ$_{1-15}$アルキル）である。例えば、Ｒ’は、

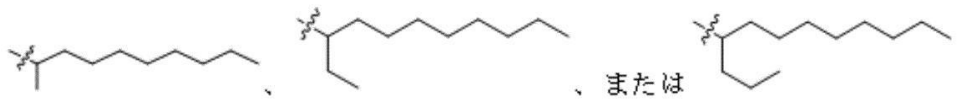
【化４８】



である。

ある特定の実施形態では、Ｒ’は、分枝鎖Ｃ$_{1-18}$アルキルである。例えば、Ｒ’は、

【化４９】



である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_5$アルキル、Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_7$アルキル、またはＣ$_8$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_9$アルキル、Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{11}$アルキル、Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{13}$アルキル、Ｃ$_{14}$アルキル、またはＣ$_{15}$アルキルである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、Ｍ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍ’は、－Ｓ－Ｓ－である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、Ｍ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。Ｍ’が－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であるいくつかの実施形態では、Ｍ”は、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{2-4}$アルケニルである。

【０１６３】

他の実施形態では、Ｍ’は、アリール基またはヘテロアリール基である。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍ’は、フェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる群から選択される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－である。いくつかの実施形

態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｓ－Ｓ－である。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｍは、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、Ｍ’は、－ＯＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’は各々、－ＯＣ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｍ及びＭ’は各々、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。

【０１６６】

他の実施形態では、Ｍは、アリール基またはヘテロアリール基である。例えば、いくつかの実施形態では、Ｍは、フェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる群から選択される。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、Ｍは、Ｍ’と同じである。他の実施形態では、Ｍは、Ｍ’とは異なる。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、Ｍ”は、結合である。いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｍ”は、C_{1-6}アルキルまたはC_{2-6}アルケニルである。ある特定の実施形態では、Ｍ”は、直鎖アルキルまたはアルケニルである。ある特定の実施形態では、Ｍ”は、分枝鎖、例えば、－ＣＨ（CH_3）CH_2－である。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、各R^5は、Ｈである。いくつかの実施形態では、各R^6は、Ｈである。ある特定のかかる実施形態では、各R^5及び各R^6は、Ｈである。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、R^7は、Ｈである。他の実施形態では、R^7が、C_{1-3}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、またはｉ－プロピル）である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は独立して、C_{5-14}アルキルまたはC_{5-14}アルケニルである。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、同じである。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、C_8アルキルである。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、C_2アルキルである。他の実施形態では、R^2及びR^3は、C_3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、C_4アルキルである。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3は、C_5アルキルである。他の実施形態では、R^2及びR^3は、C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、C_7アルキルである。

【０１７３】

他の実施形態では、R^2及びR^3は、異なる。ある特定の実施形態では、R^2は、C_8アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-7}（例えば、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、またはC_7アルキル）またはC_9アルキルである。

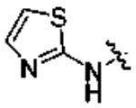
【０１７４】

いくつかの実施形態では、R^3は、C_1アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_2アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_4アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_5アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_7アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_9アルキルである。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、R^7及びR^3は、Ｈである。

【０１７６】
ある特定の実施形態では、R^2は、Ｈである。
【０１７７】
いくつかの実施形態では、ｍは、５、６、７、８、または９である。いくつかの実施形態では、ｍは、５、７、または９である。例えば、いくつかの実施形態では、ｍは、５。例えば、いくつかの実施形態では、ｍは、７である。例えば、いくつかの実施形態では、ｍは、９である。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_n$Ｑ及び－（CH_2）$_n$ＣＨＱＲから選択される。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＯＲ、－ＯＨ、－Ｏ（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－CX_3、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）（Ｒ）、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｈ）（Ｒ）、－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$、炭素環、及び複素環からなる群から選択される。
【０１８０】
ある特定の実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）R^8、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^8$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝Ｎ$R^9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨ$R^9$）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、または－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲである。
【０１８１】
ある特定の実施形態では、Ｑは、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$、または－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である。
【０１８２】
ある特定の実施形態では、Ｑは、チオ尿素またはその同配体、例えば、
【化５０】



または－ＮＨＣ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である。
【０１８３】
ある特定の実施形態では、Ｑは、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である。例えば、Ｑが－Ｃ（＝ＮR^9）Ｎ（Ｒ）$_2$である場合、ｎは、４または５である。例えば、R^9は、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$である。
【０１８４】
ある特定の実施形態では、Ｑは、－Ｃ（＝ＮR^9）Ｒまたは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、例えば、－ＣＨ（＝Ｎ－ＯＣH_3）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＯＣH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）－ＯＣH_3である。
【０１８５】
ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＯＨである。
【０１８６】
ある特定の実施形態では、Ｑは、置換または非置換５～１０員のヘテロアリールであり、例えば、Ｑは、トリアゾール、イミダゾール、ピリミジン、プリン、２－アミノ－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン－９－イル（またはグアニン－９－イル）、アデニン－９－イル、シトシン－１－イル、またはウラシル－１－イルであり、これらのそれ

ぞれは、アルキル、ＯＨ、アルコキシ、－アルキル－ＯＨ、－アルキル－Ｏ－アルキルから選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、置換基は、さらに置換され得る。ある特定の実施形態では、Ｑは、例えば、オキソ（＝Ｏ）、ＯＨ、アミノ、モノ－またはジアルキルアミノ、及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択される１つ以上の置換基で置換される、置換５員～１４員ヘテロシクロアルキルである。例えば、Ｑは、４－メチルピペラジニル、４－（４－メトキシベンジル）ピペラジニル、イソインドリン－２－イル－１，３－ジオン、ピロリジン－１－イル－２，５－ジオン、またはイミダゾリジン－３－イル－２，４－ジオンである。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＮＨＲ^{8}であり、ここで、Ｒ^{8}は、オキソ（＝Ｏ）、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、モノ－またはジアルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びハロから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されるＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。例えば、Ｒ^{8}は、シクロブテニル、例えば、３－（ジメチルアミノ）－シクロブタ－３－エン－４－イル－１，２－ジオンである。さらなる実施形態では、Ｒ^{8}は、オキソ（＝Ｏ）、チオ（＝Ｓ）、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、モノ－またはジアルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、ヘテロシクロアルキル、及びハロから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されるＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、式中、モノ－またはジアルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びヘテロシクロアルキは、さらに置換される。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ、アミノ、及びアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルであり、式中、アルキルアミノは、例えば、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、アミノ、モノ－またはジアルキルアミノ、及びハロの１つ以上でさらに置換される。例えば、Ｒ^{8}は、３－（（（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）シクロブタ－３－エニル－１，２－ジオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、３－（エチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ、チオ、及びアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、３－（エチルアミノ）－４－チオキソシクロブタ－２－エン－１－オンまたは２－（エチルアミノ）－４－チオキソシクロブタ－２－エン－１－オンである。例えば、Ｒ^{8}は、チオ及びアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、３－（エチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジチオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びジアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、３－（ジエチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ、チオ、及びジアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、２－（ジエチルアミノ）－４－チオキソシクロブタ－２－エン－１－オンまたは３－（ジエチルアミノ）－４－チオキソシクロブタ－２－エン－１－オンである。例えば、Ｒ^{8}は、チオ及びジアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、３－（ジエチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジチオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びアルキルアミノまたはジアルキルアミノの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルであり、式中、アルキルアミノまたはジアルキルアミノは、例えば、１つ以上のアルコキシでさらに置換される。例えば、Ｒ^{8}は、３－（ビス（２－メトキシエチル）アミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオンである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びヘテロシクロアルキルの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ、及びピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルである。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びヘテロシクロアルキルの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルであり、式中、ヘテロシクロアルキルは、例えば、１つ以上のＣ$_{1-3}$アルキルでさらに置換される。例えば、Ｒ^{8}は、オキソ及びヘテロシクロアルキルの１つ以上の置換基で置換されたシクロブテニルであり、式中、ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル）は、メチルでさらに置換される。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＮＨＲ^{8}であり、ここで、Ｒ^{8}は、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、モノ－またはジアルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキル及びハロから選択される１つ以上の置換基で任意に置換されるヘテロアリールである。例えば、Ｒ^{8}は、チアゾールまたはイミダゾールである。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＮＨＲ^{8}であり、Ｒ^{8}は、プリンである。

【０１９０】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$であり、ここで、Ｒ^{9}は、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＮＯ$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、またはＨである。例えば、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）ＮＨ$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$であり、ここで、Ｒ^{9}は、ＣＮであり、Ｒは、モノ－またはジアルキルアミノで置換されたＣ$_{1-3}$アルキルであり、例えば、Ｒは、（（ジメチルアミノ）エチル）アミノである。いくつかの実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$であり、ここで、Ｒ^{9}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＮＯ$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、またはＨであり、Ｒは、モノ－またはジアルキルアミノで置換されたＣ$_{1-3}$アルキルであり、例えば、Ｒは、（（ジメチルアミノ）エチル）アミノである。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$であり、ここで、Ｒ^{9}は、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、またはＨである。例えば、Ｑは、－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ^{9}）ＮＨＣＨ$_{3}$、または－ＮＨＣ（＝ＣＨＲ^{9}）ＮＨ$_{2}$である。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＯＨ）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＯＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＯＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＯＨ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$である。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、Ｑは、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒであり、ここで、Ｒは、Ｃ$_{1-3}$アルコキシルまたはＳ（Ｏ）$_{z}$Ｃ$_{1-3}$アルキルで任意に置換されるアルキルであり、ここで、ｚは、０、１、または２である。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、Ｑは、非置換または置換Ｃ$_{6-10}$アリール（例えば、フェニル）またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０１９５】

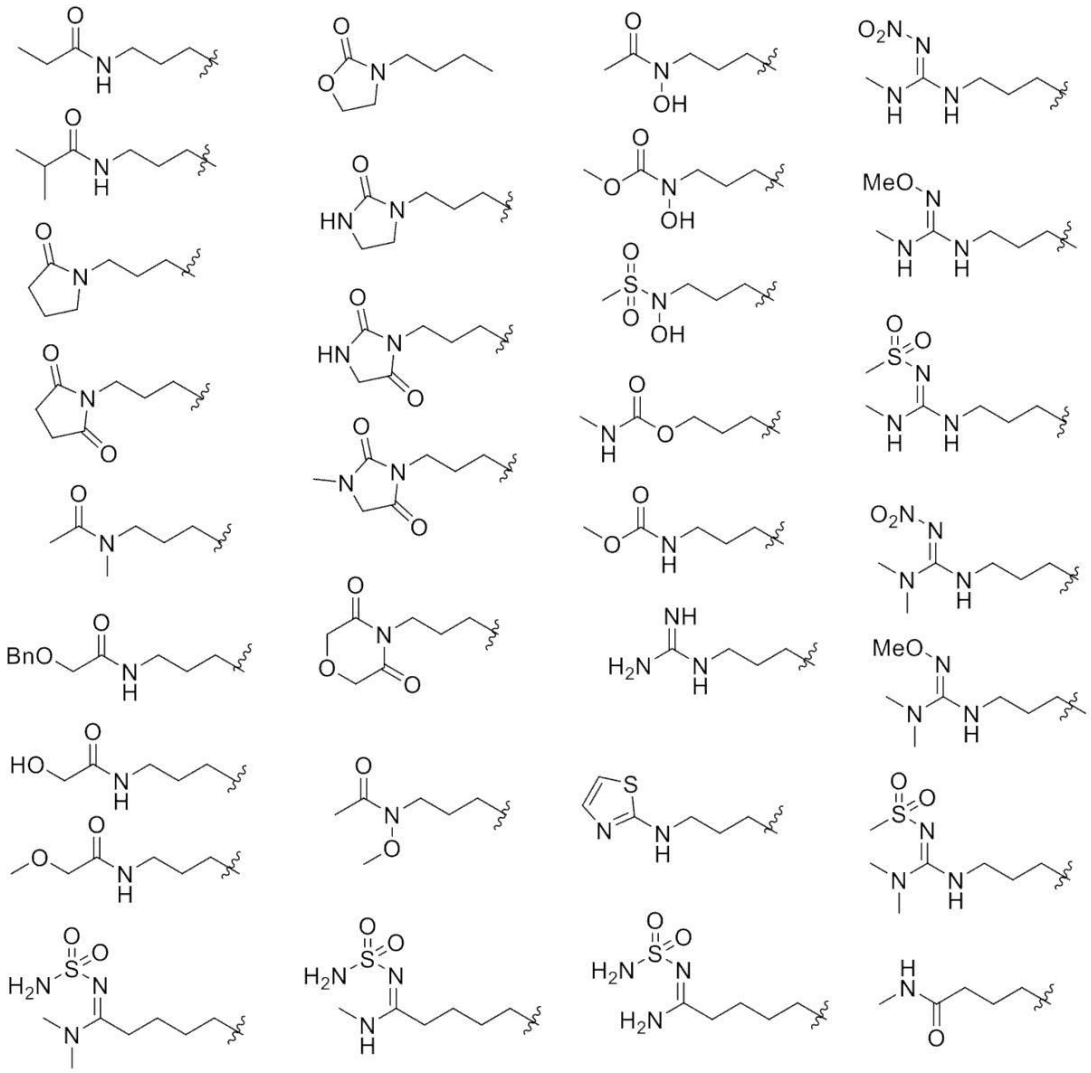
いくつかの実施形態では、ｎは、１である。他の実施形態では、ｎは、２である。さらなる実施形態では、ｎは、３である。ある特定の他の実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＯＨである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$ＯＨである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$ＯＨである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、ベンジルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、４－メトキシベンジルであり得る。

【０１９６】

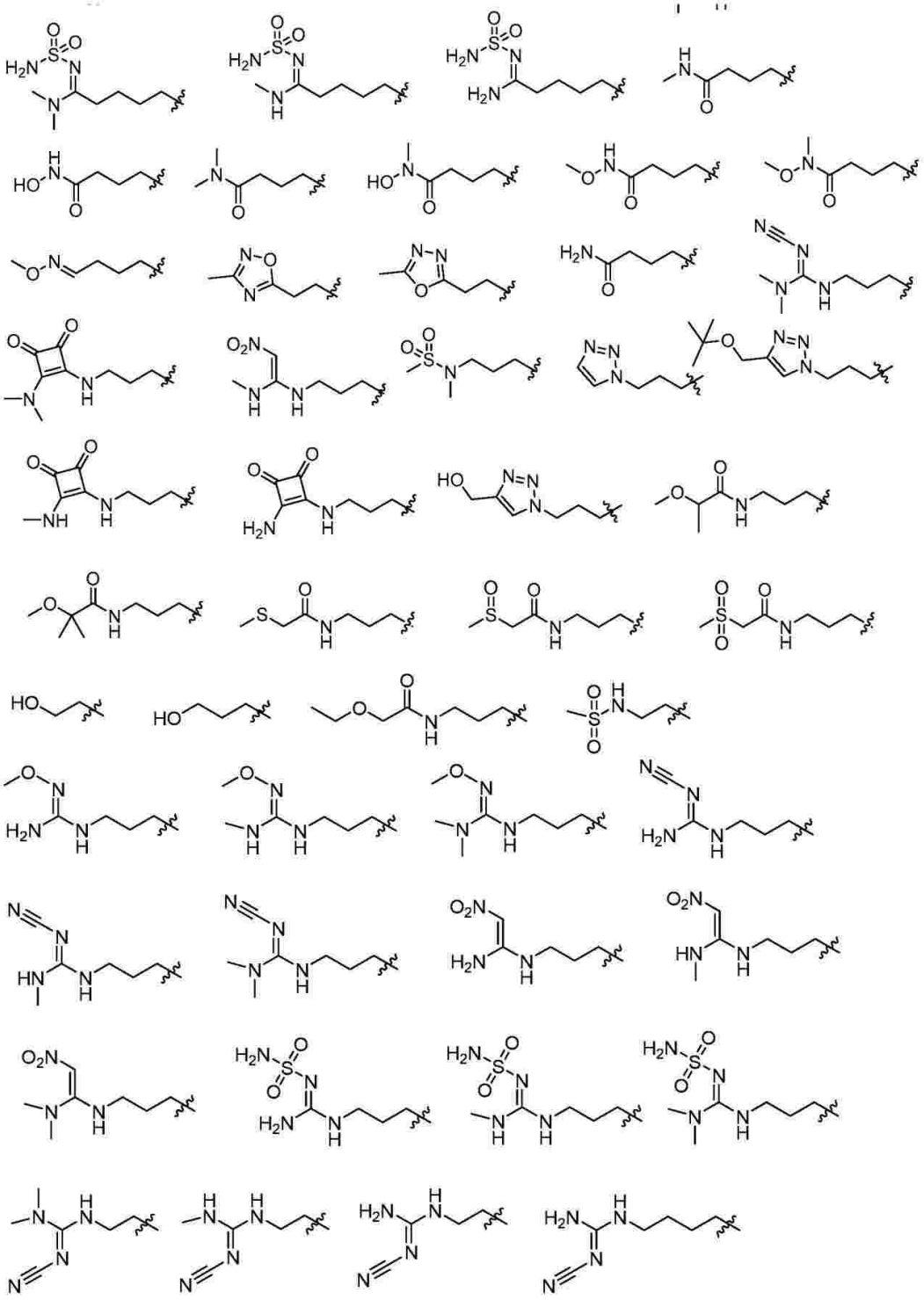
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、例えば、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルなどで任意に置換されるシクロヘキシルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、２－ヒドロキシシクロヘキシルである。

【０１９７】
いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、Ｒは、モノ－またはジアルキルアミノで置換されたＣ$_{1-3}$アルキルであり、例えば、Ｒは、（（ジメチルアミノ）エチル）アミノである。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1-3}$アルコキシル、アミノ、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ジアルキルアミノからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。
【０２００】
いくつかの実施形態では、Ｒは、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキルまたは非置換Ｃ$_{2-3}$アルケニルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、Ｒは、置換Ｃ$_{1-3}$アルキル、例えば、ＣＨ$_{2}$ＯＨである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＢｎ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$である。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、以下の基：

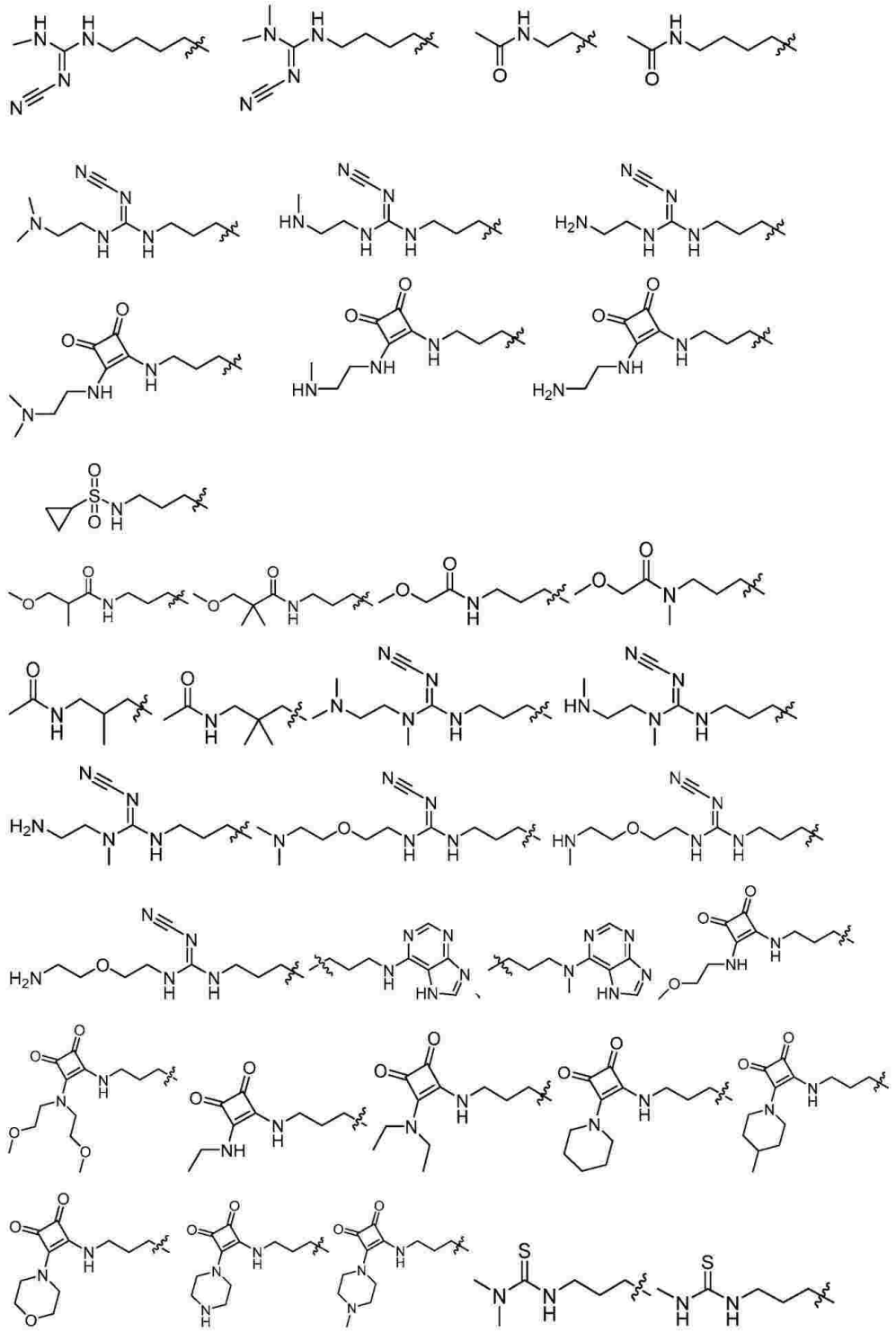
【化５１－１】



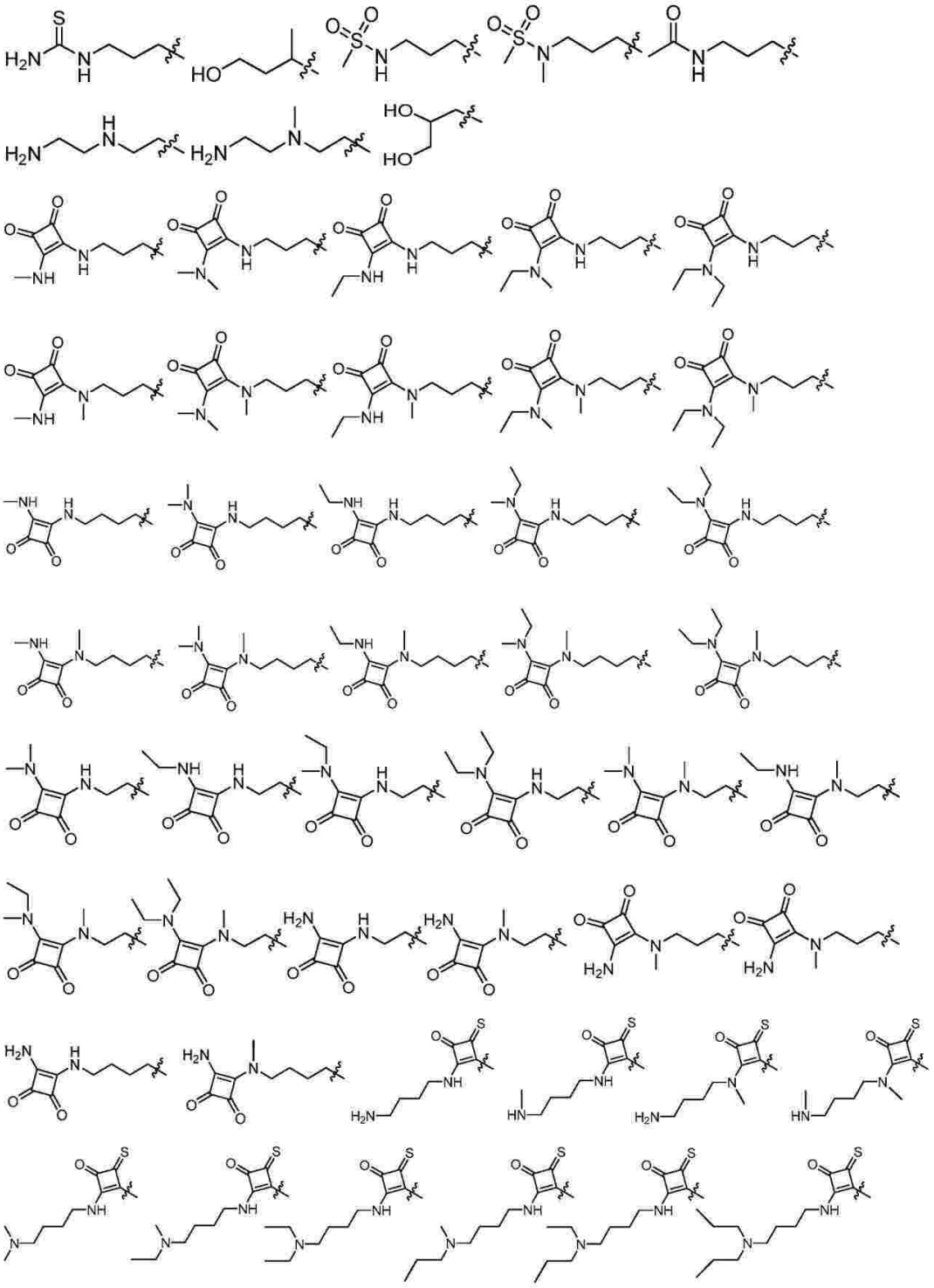
【化５１－２】



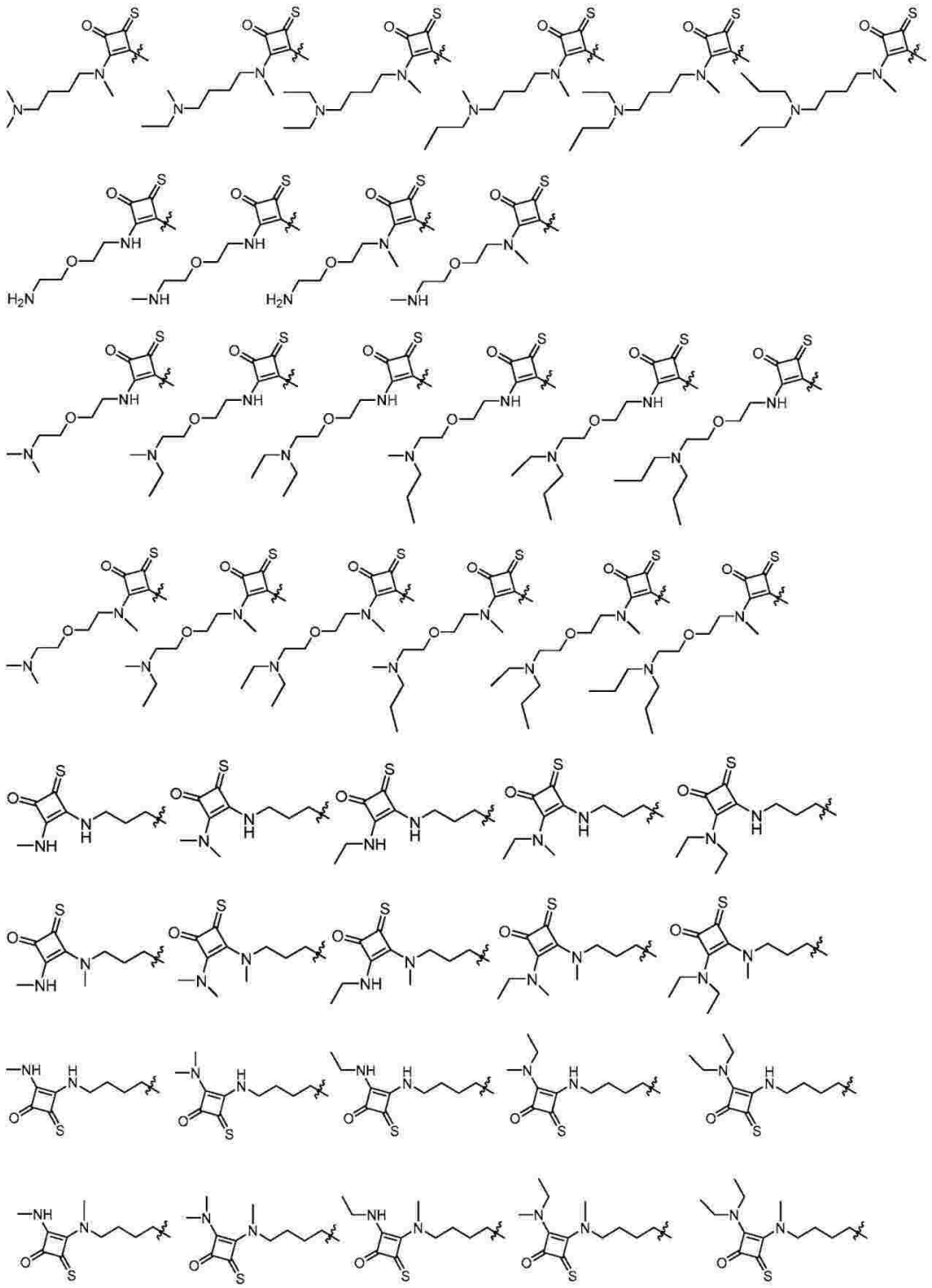
【化５１－３】



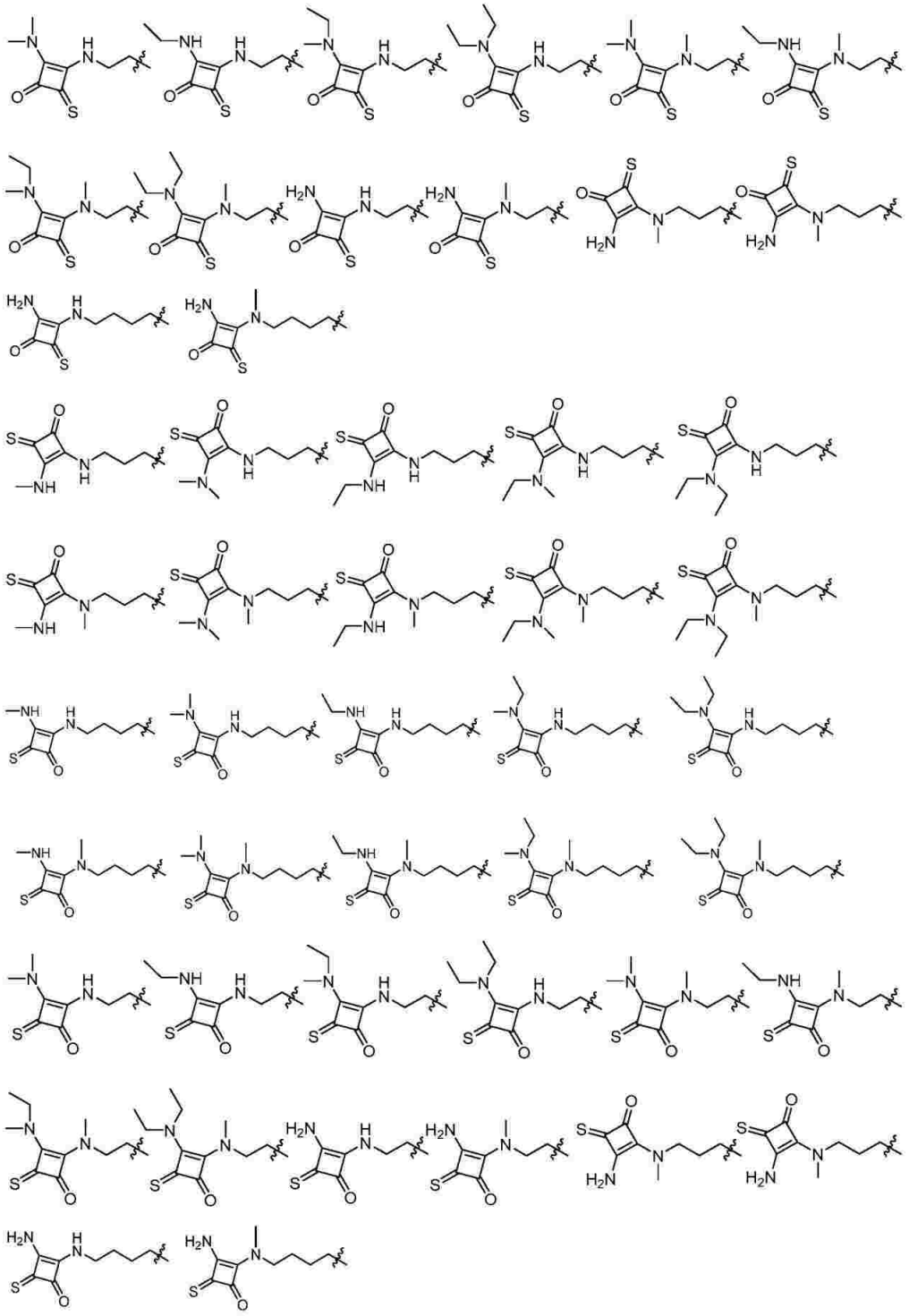
【化５１－４】



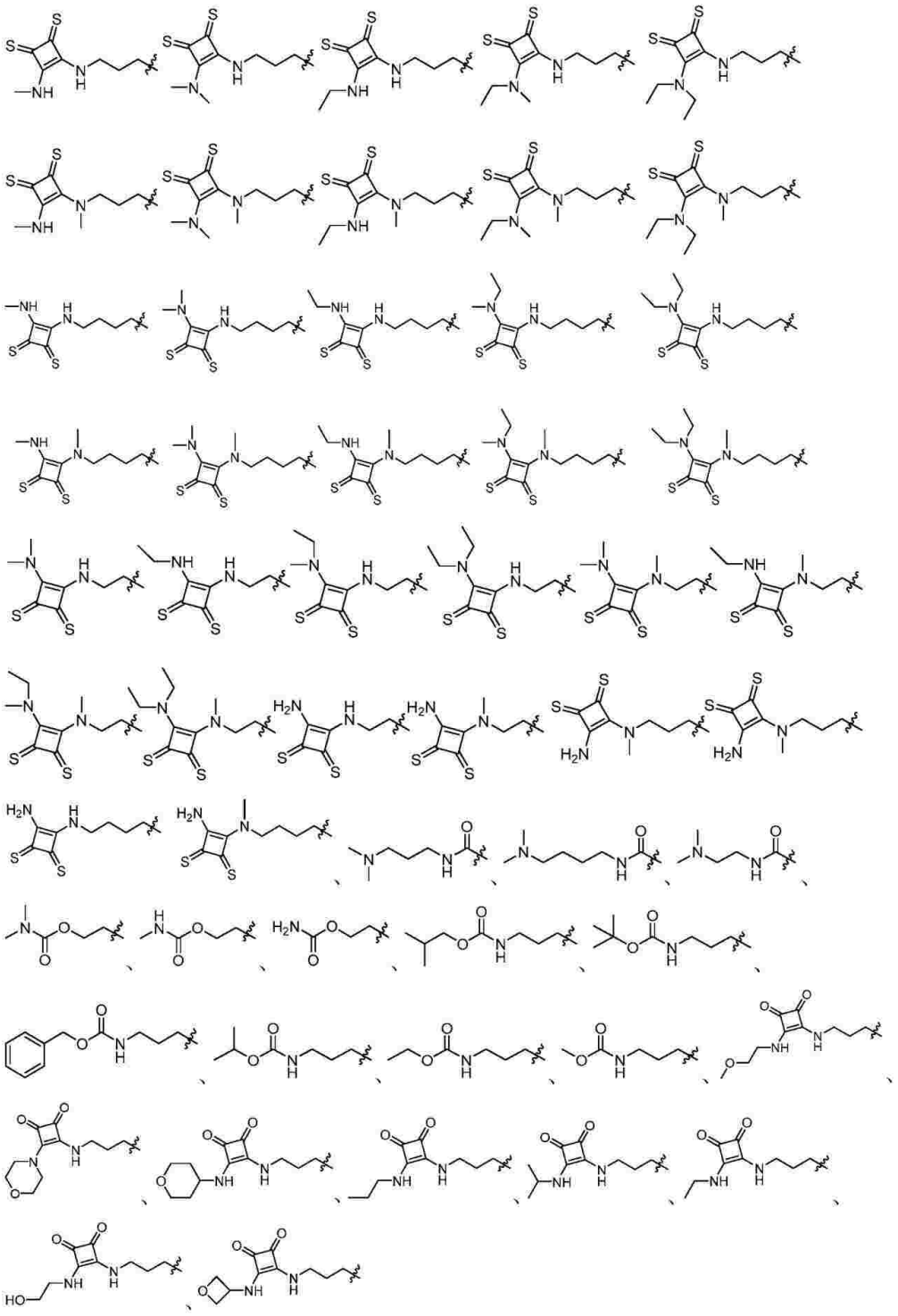
【化５１－５】



【化５１－６】



【化５１－７】

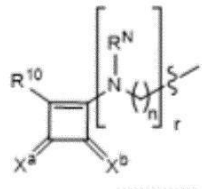


のいずれかから選択される。

【０２０３】

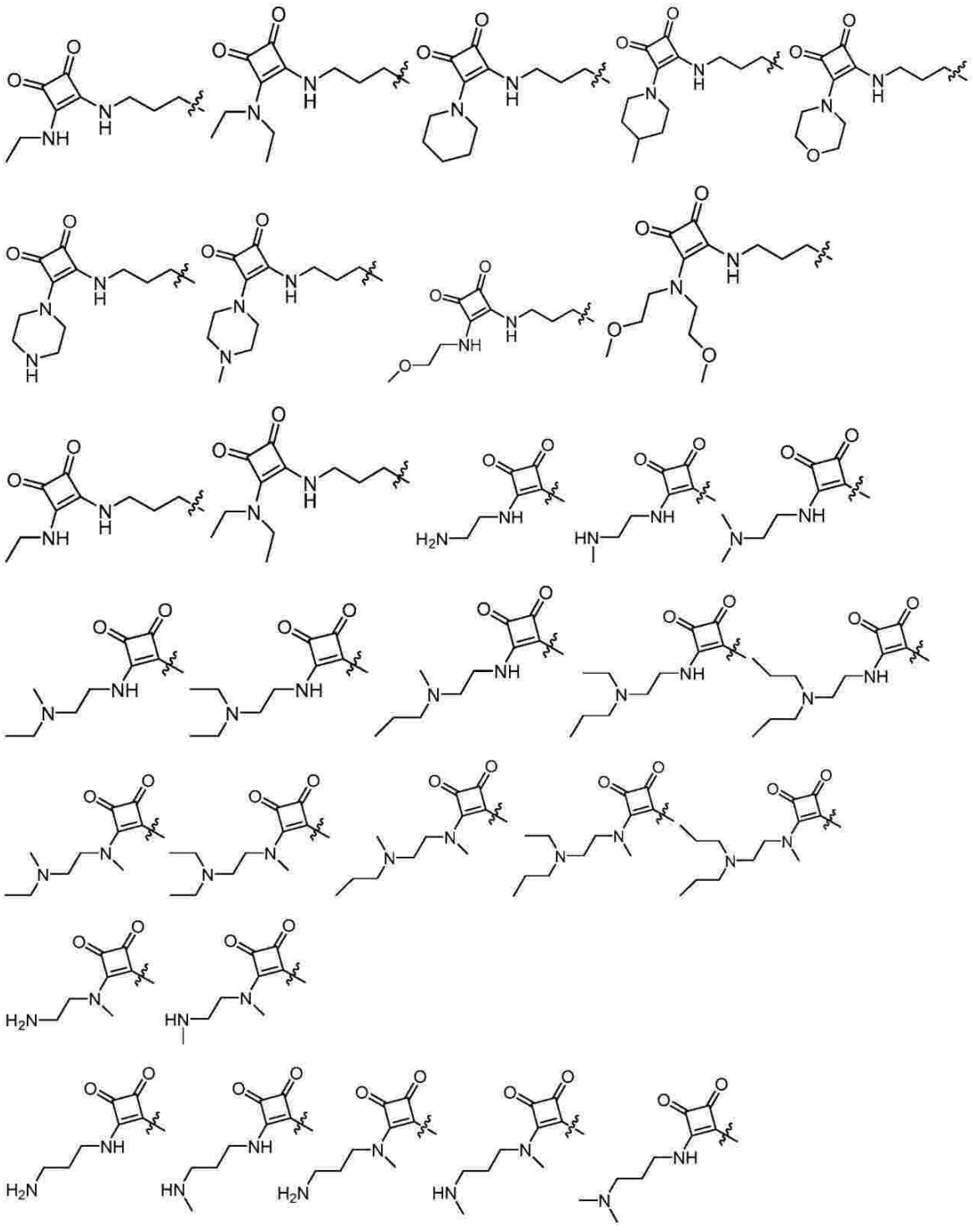
いくつかの実施形態では、

【化５２】

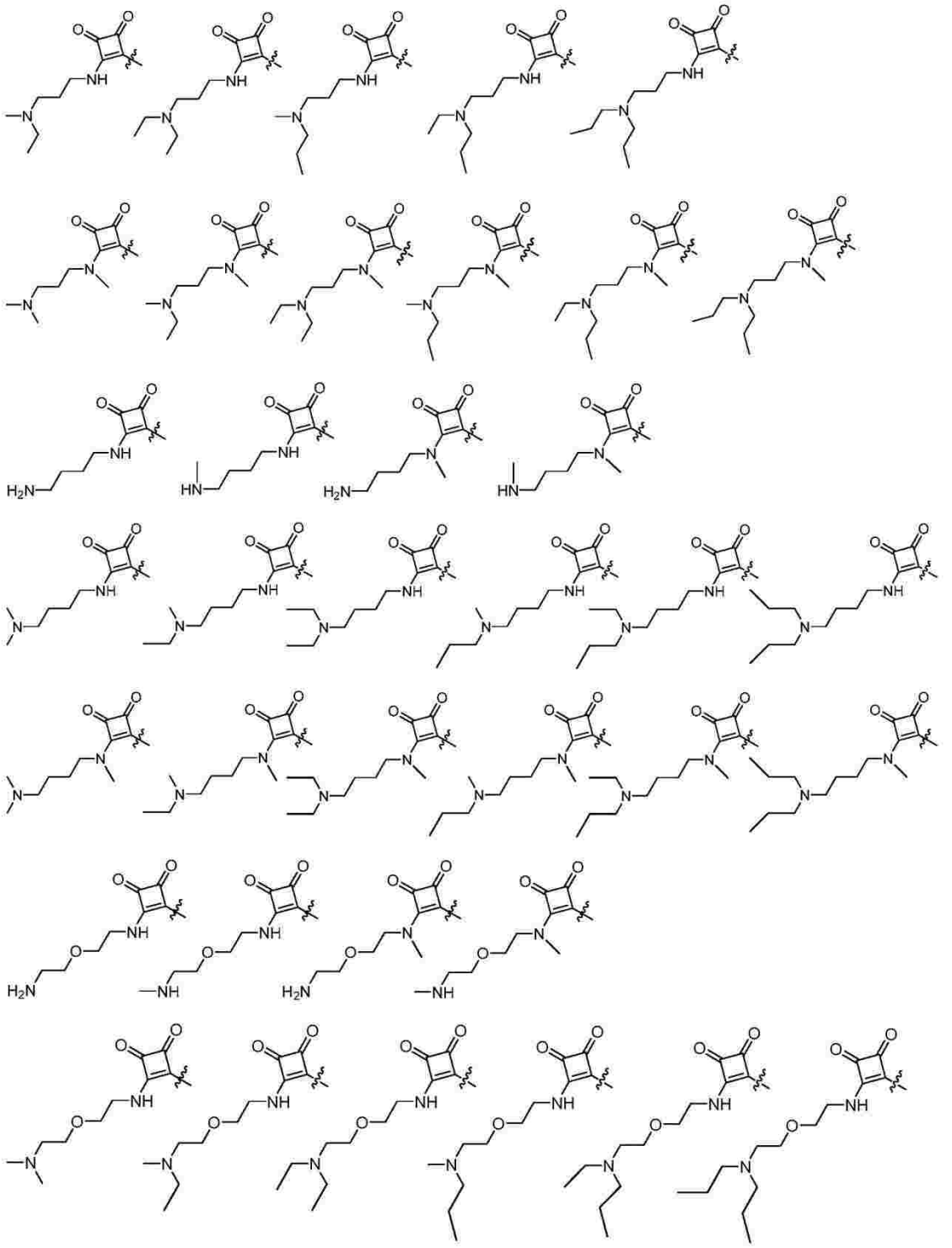


は、以下の基：

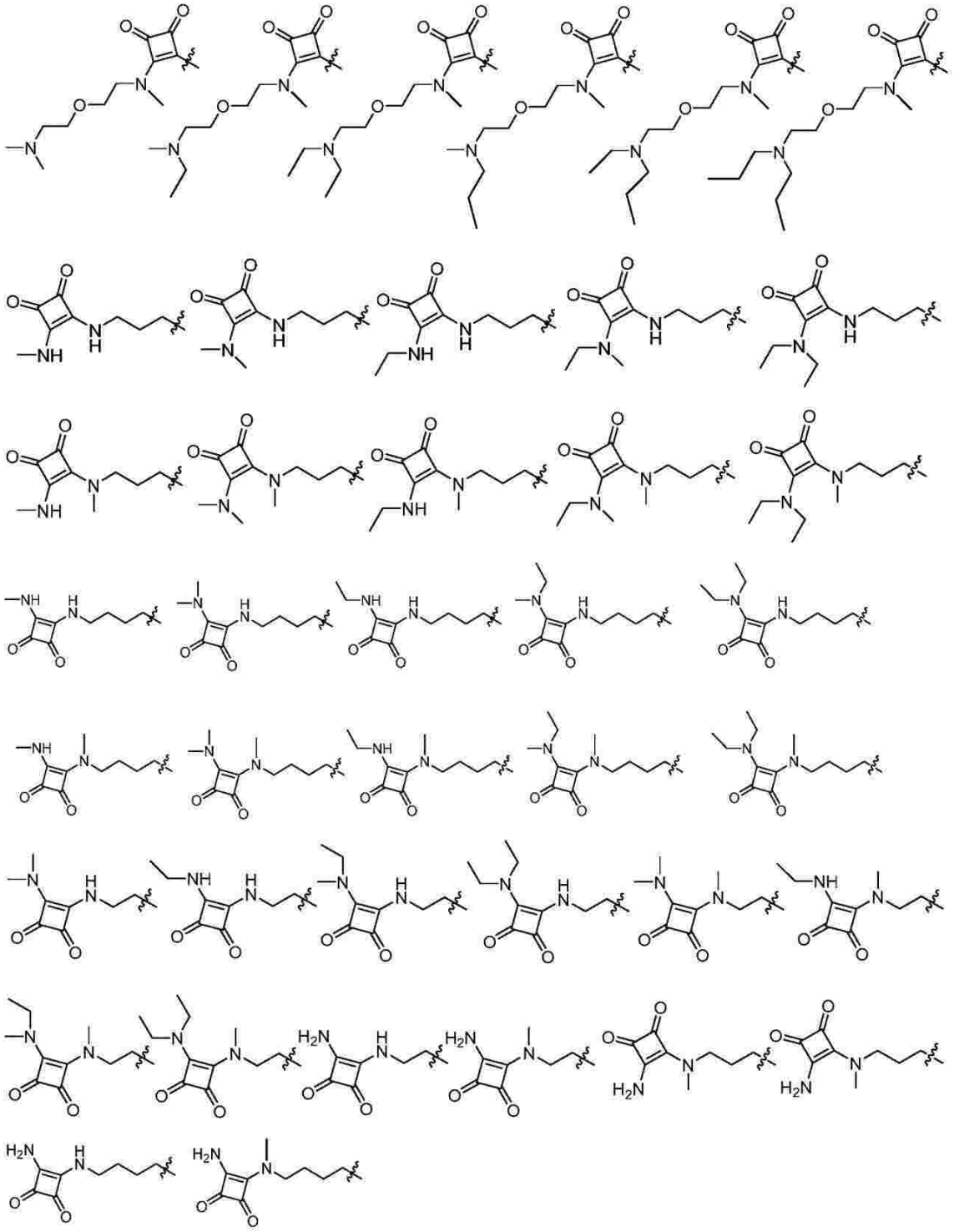
【化５３－１】



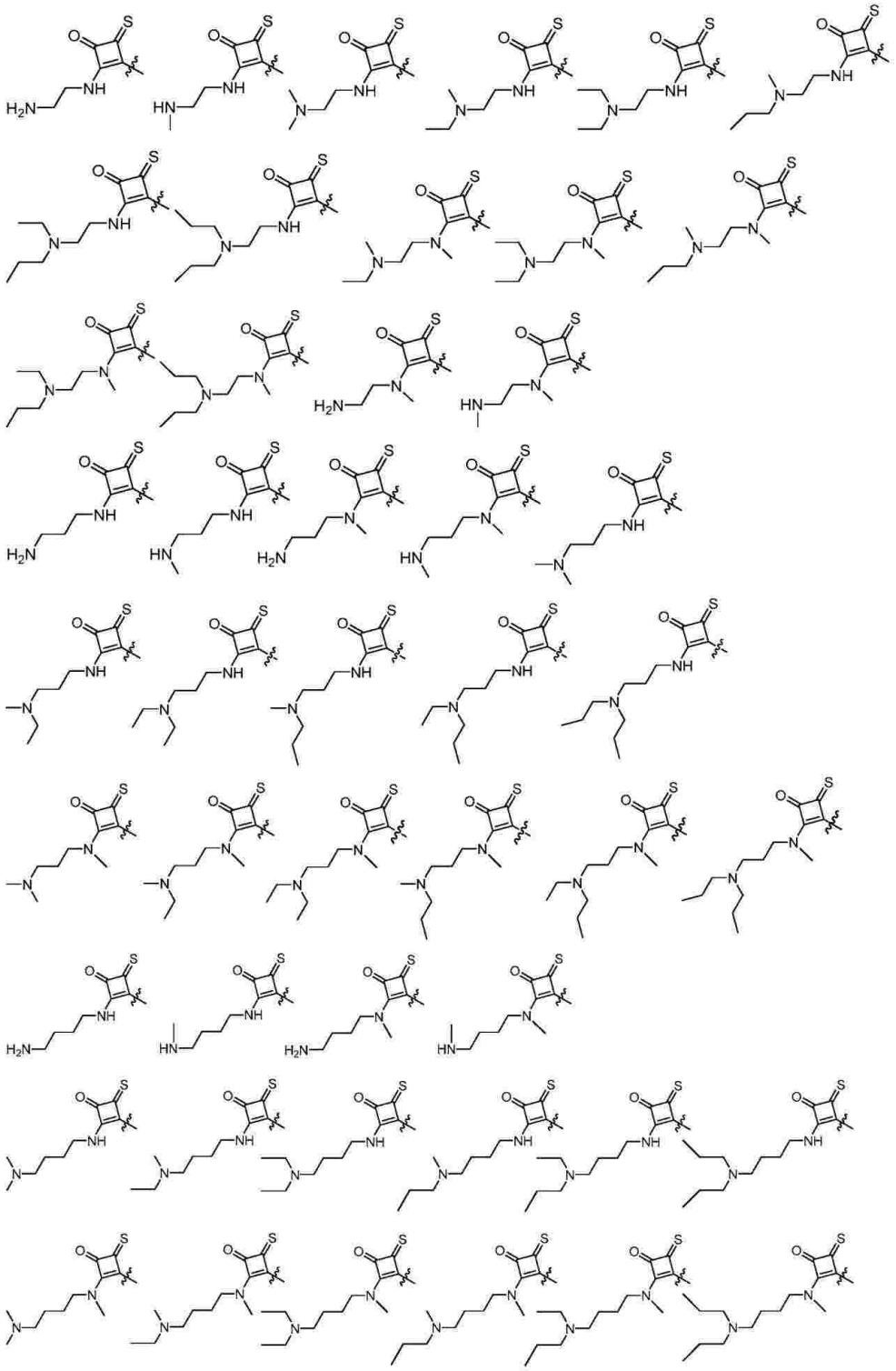
【化５３－２】



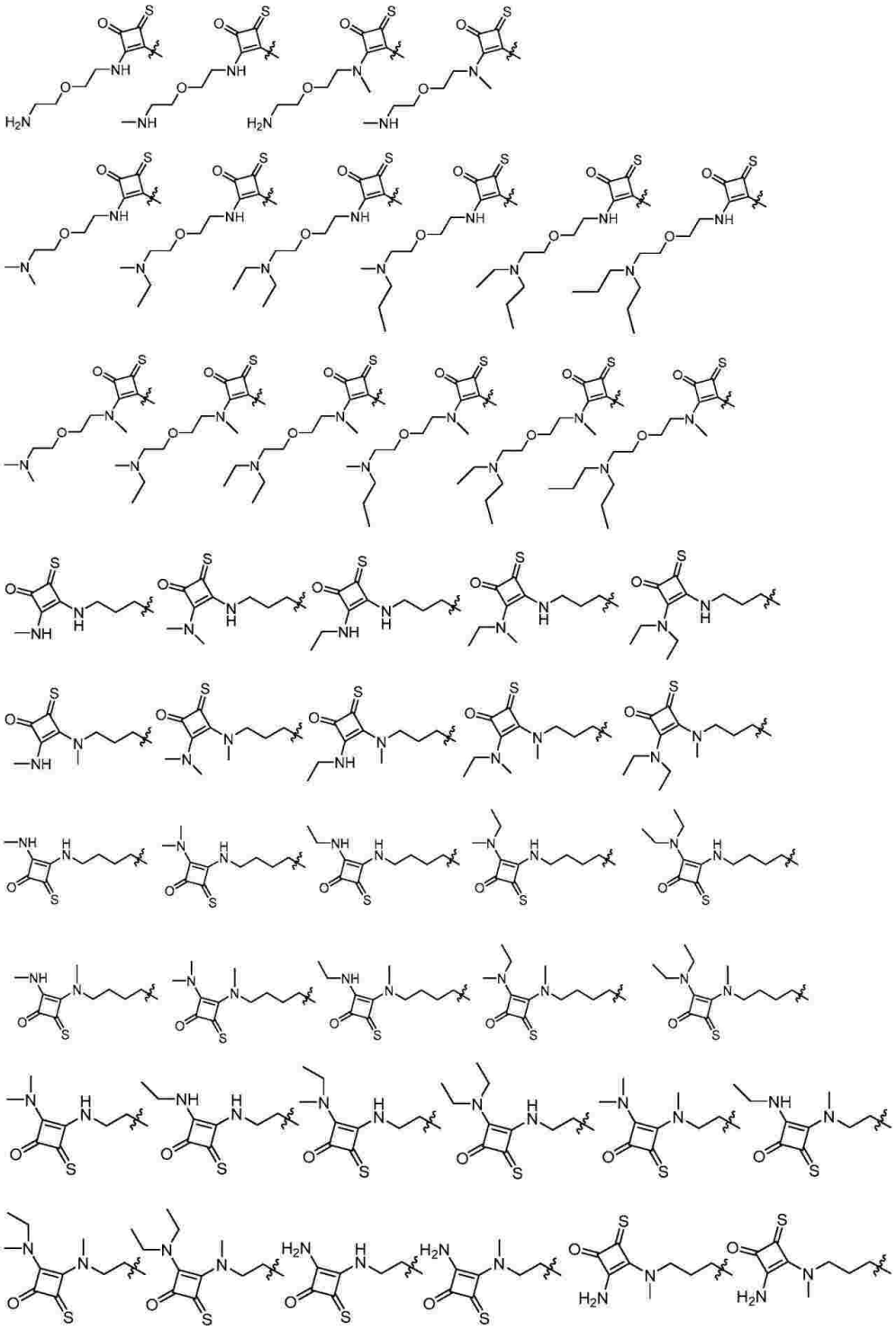
【化５３－３】



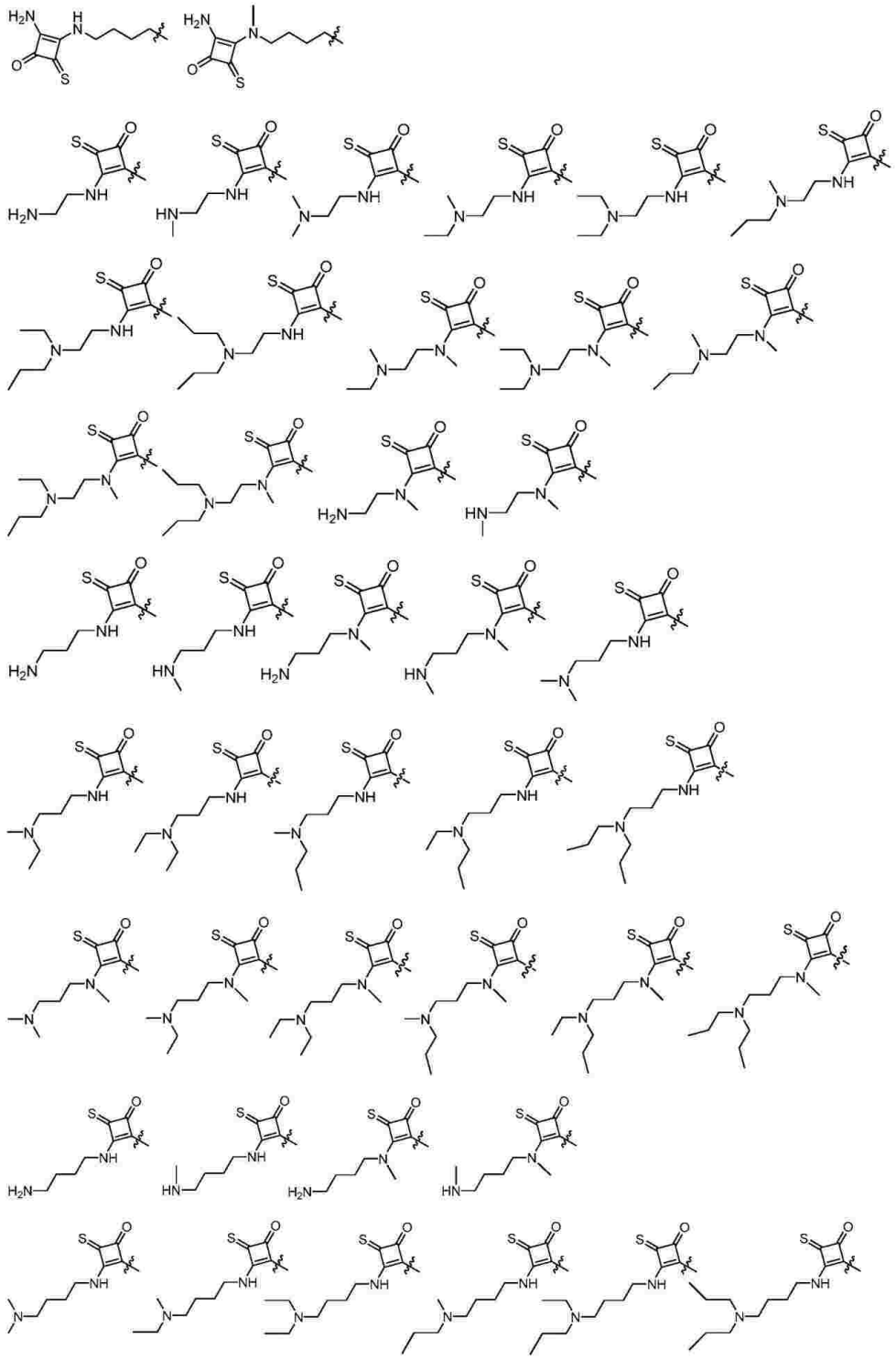
【化５３－４】



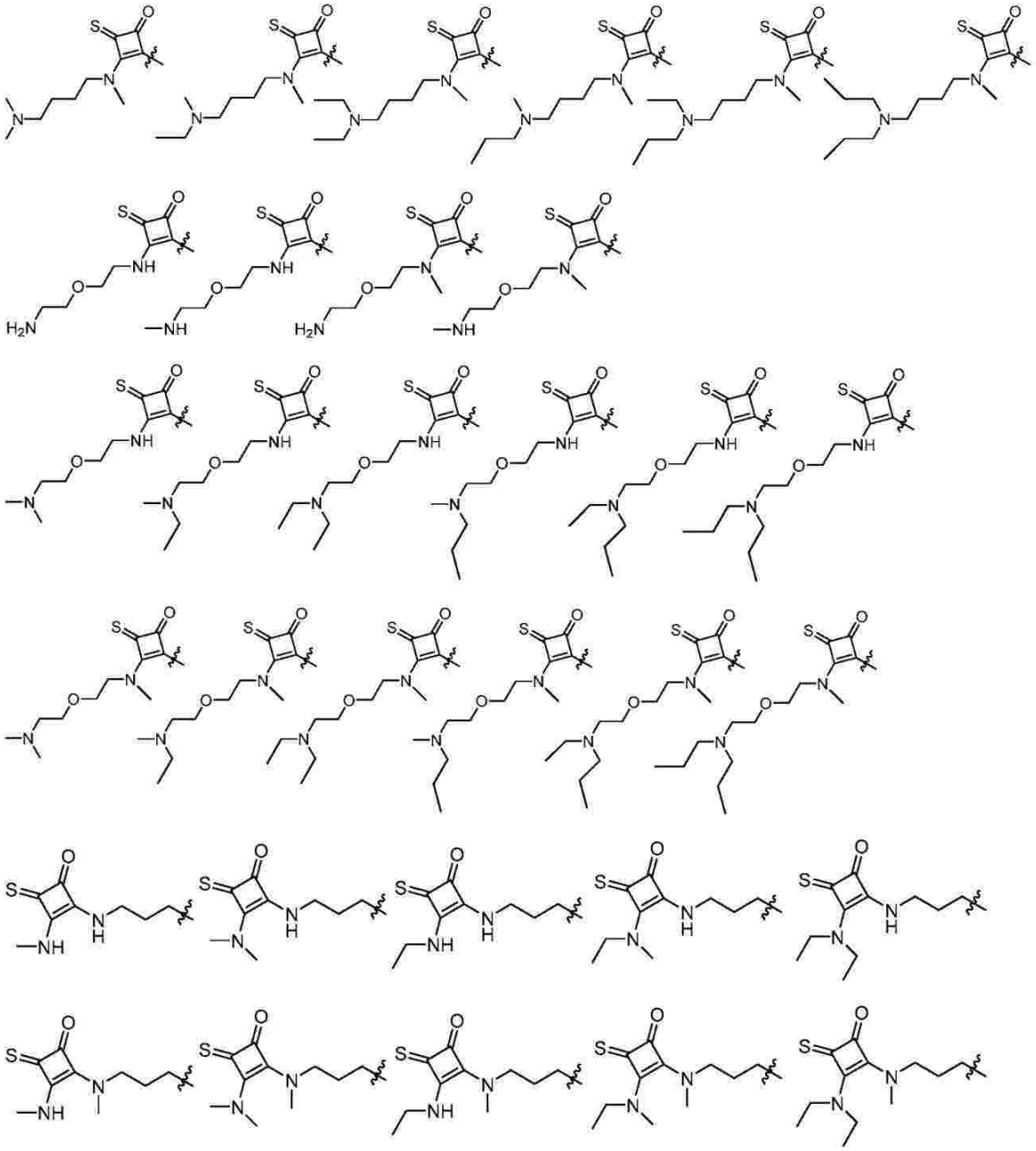
【化５３－５】



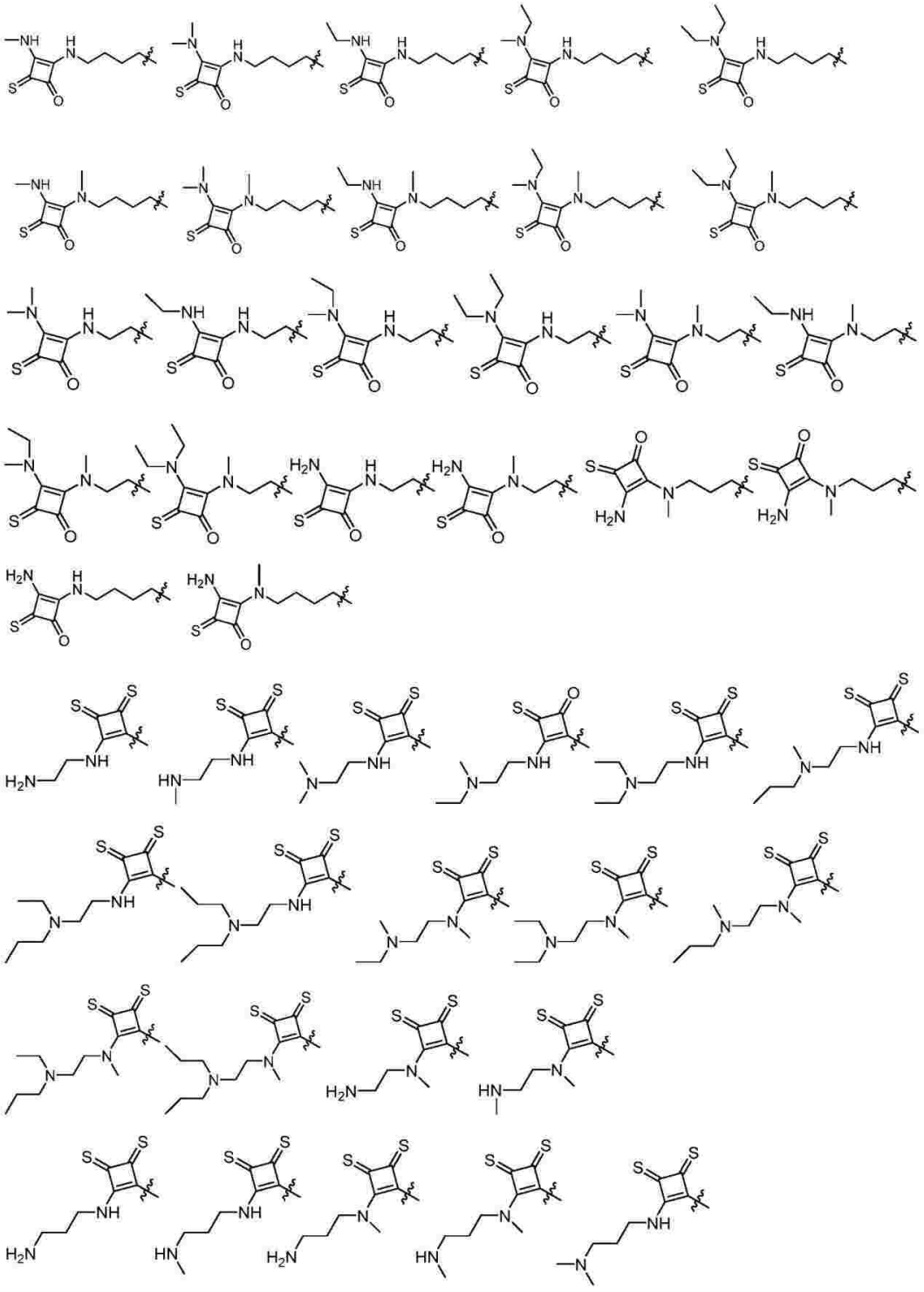
【化５３－６】



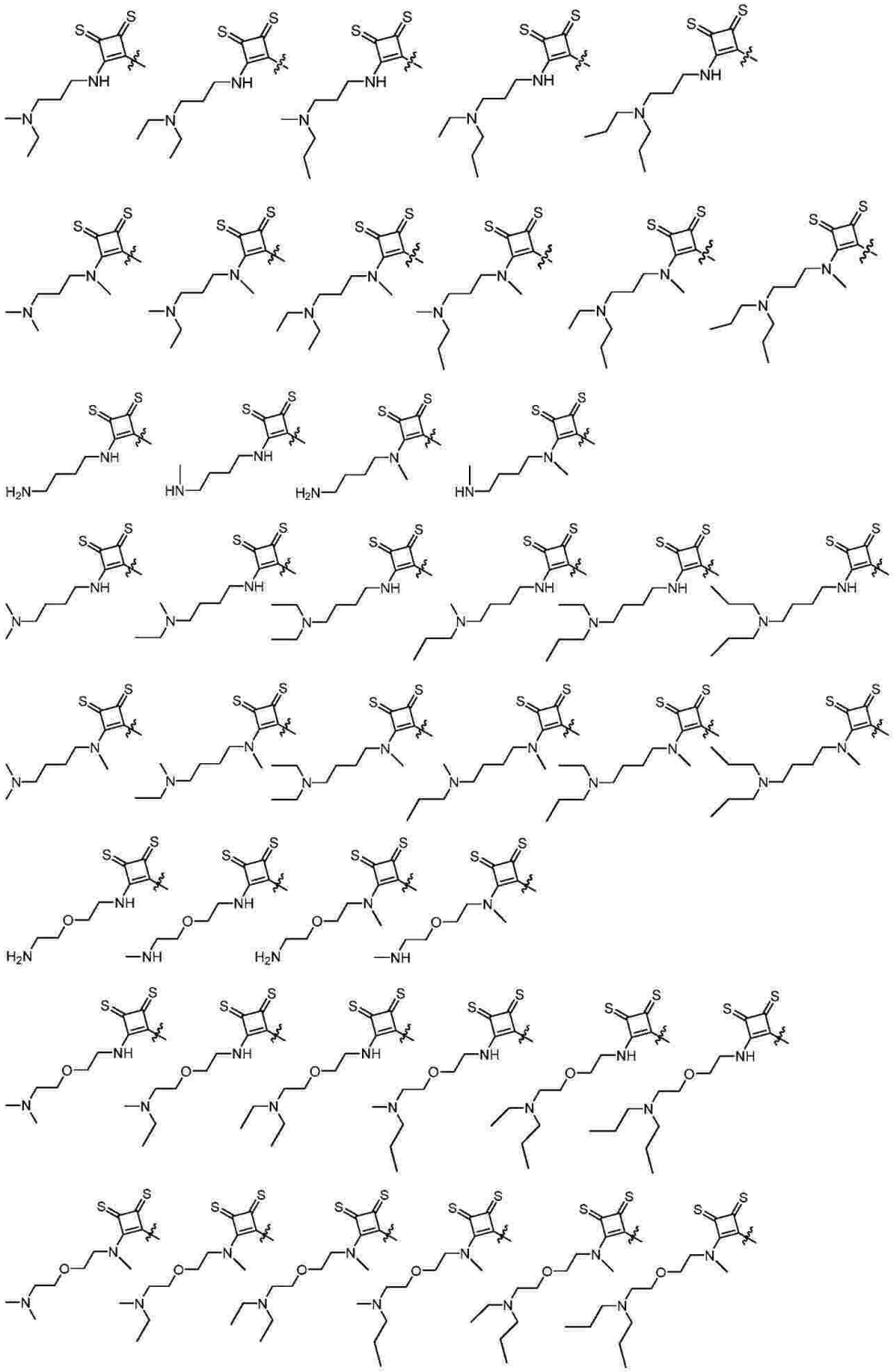
【化５３－７】



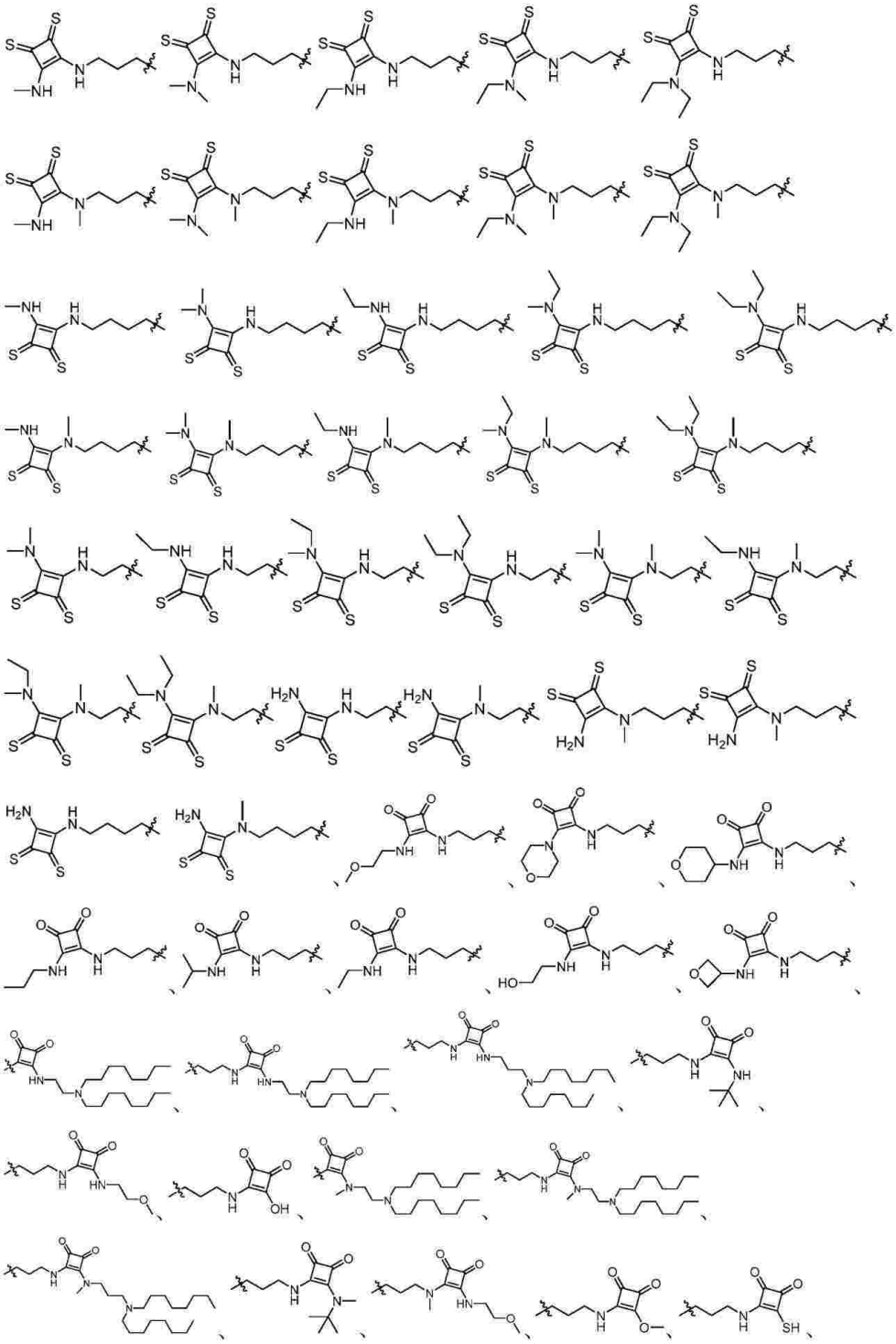
【化５３－８】



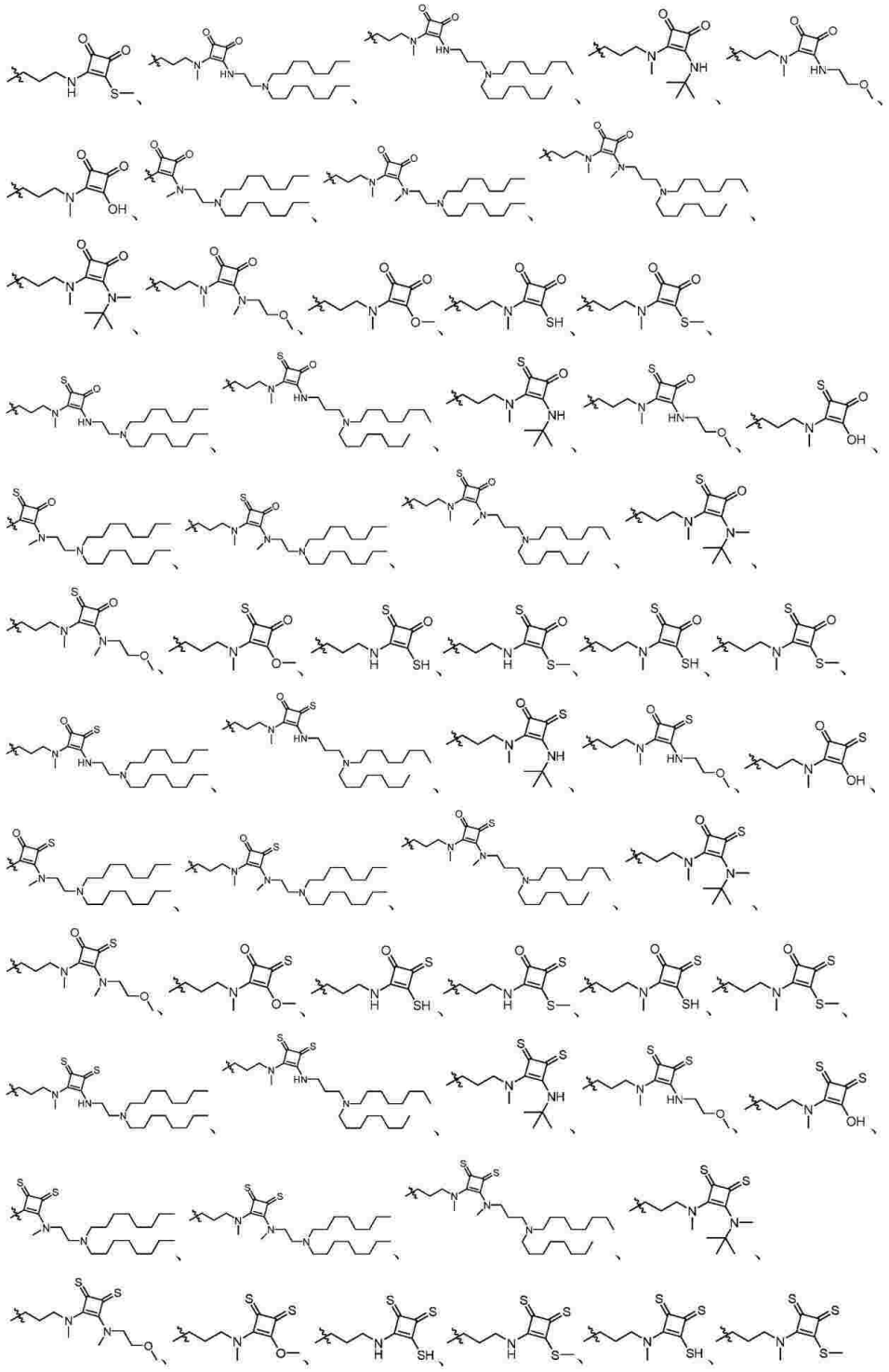
【化５３－９】



【化５３－１０】



【化５３－１１】

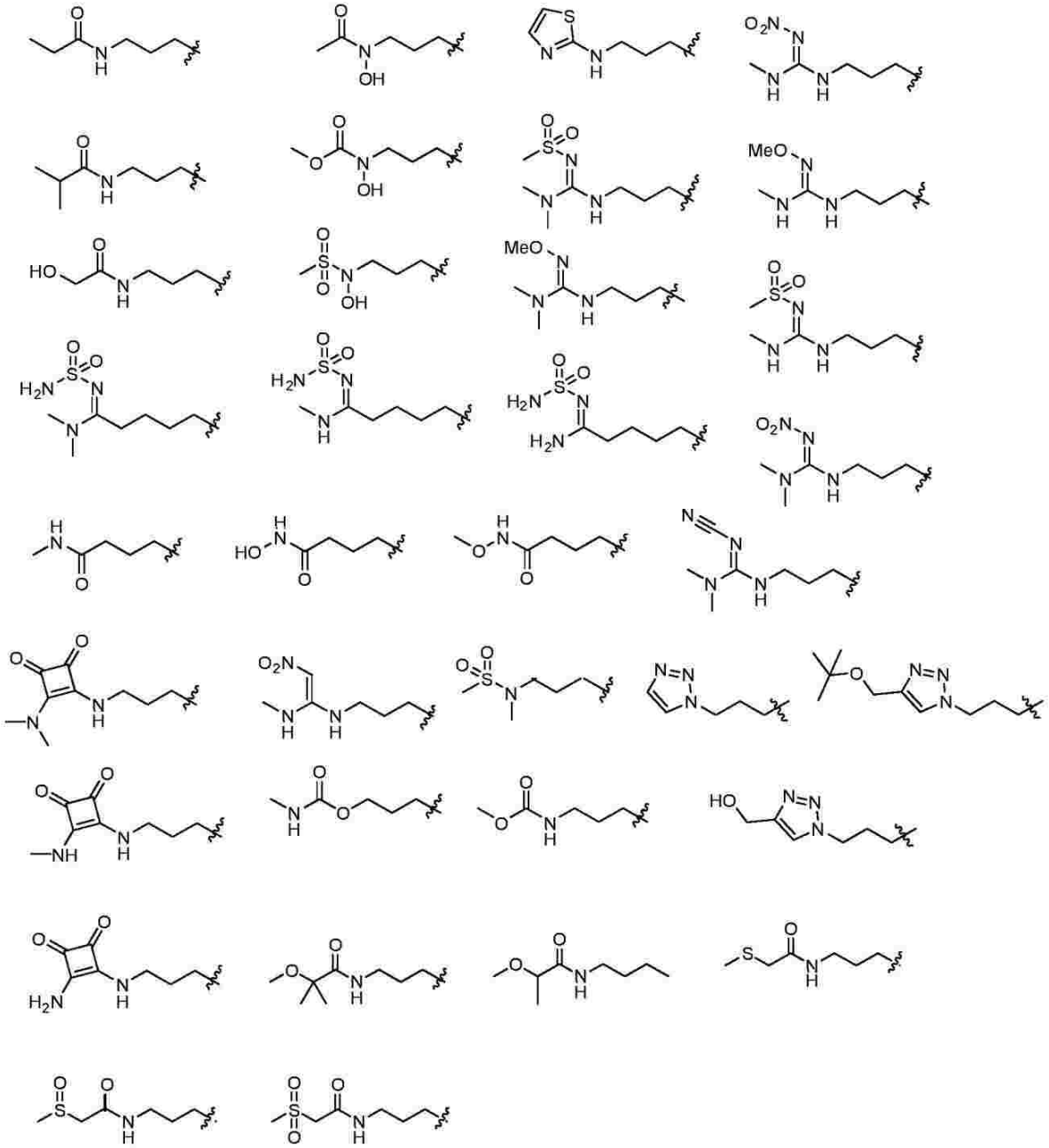


のいずれかから選択される。

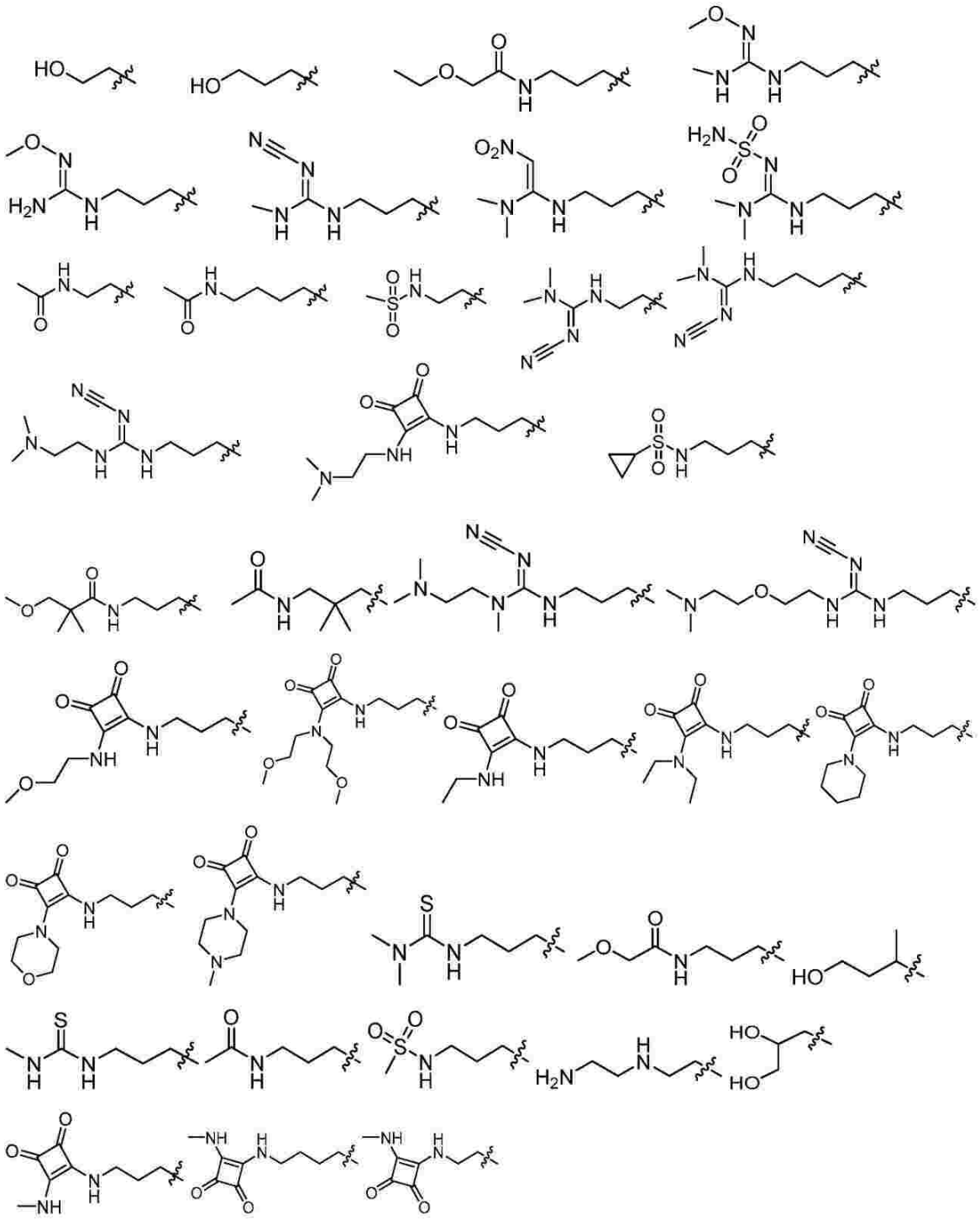
【０２０４】

いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基：

【化５４－１】



【化５４－２】

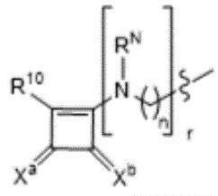


のいずれかから選択される。

【０２０５】

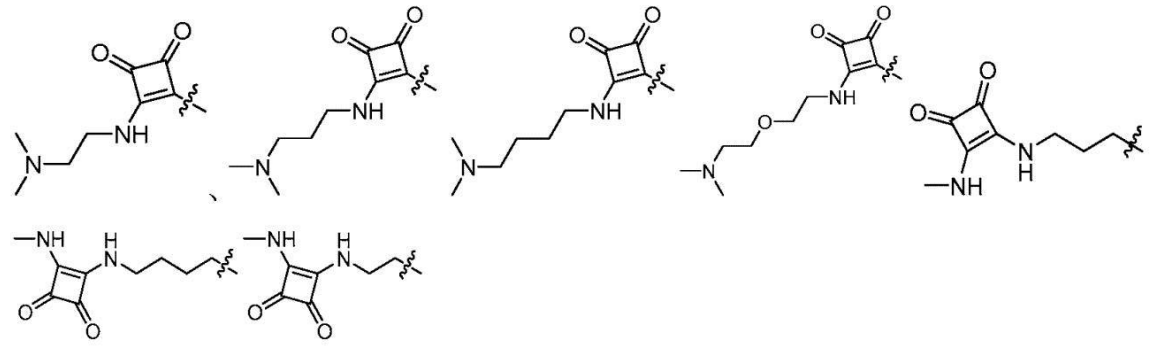
いくつかの実施形態では、

【化５５】



は、以下の基：

【化５６】

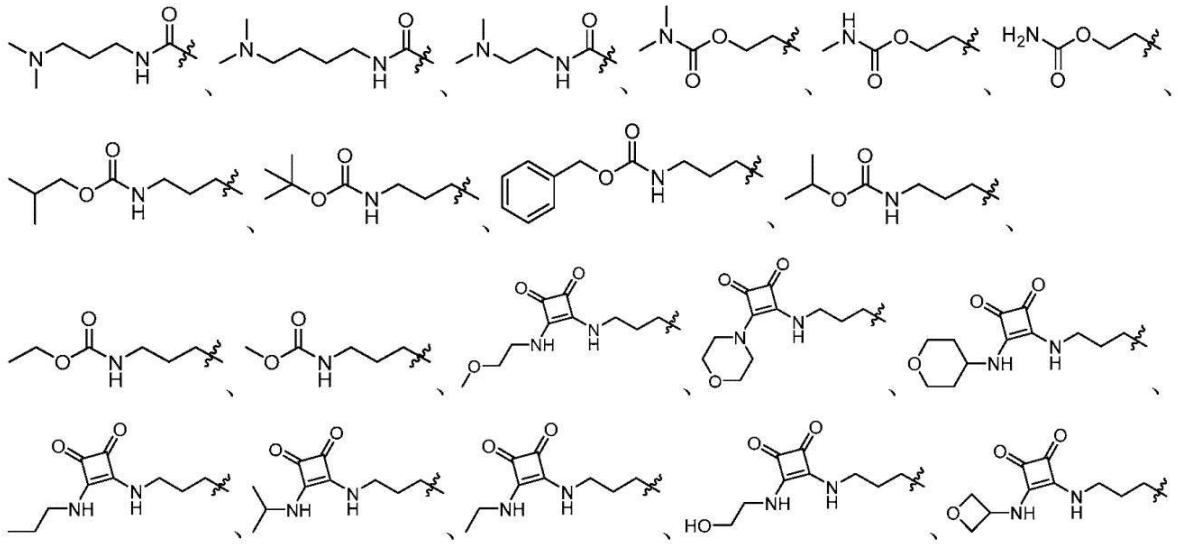


のいずれかから選択される。

【０２０６】

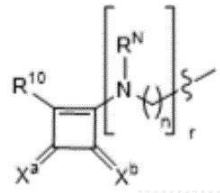
いくつかの実施形態では、R^4は、以下の基：

【化５７】



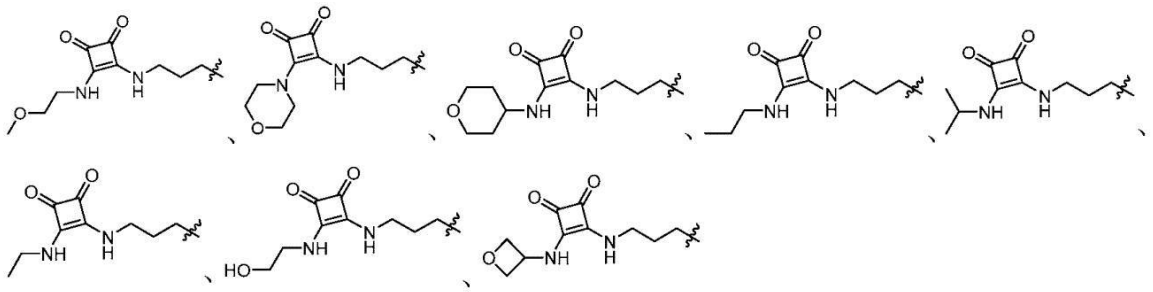
のいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、

【化５８】



は、以下の基：

【化５９】

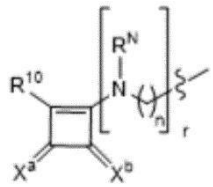


のいずれかから選択される。

【０２０７】

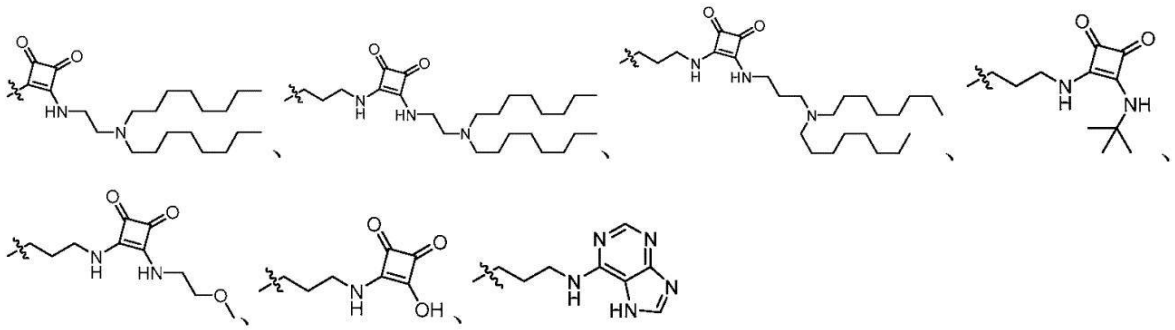
いくつかの実施形態では、

【化６０】



は、以下の基：

【化６１】



のいずれかから選択される。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）の化合物は、アニオンをさらに含む。本明細書に記載されるように、アニオンは、アミンと反応して、アンモニウム塩を形成ことが可能な任意のアニオンであり得る。例としては、限定はされないが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、フッ化物、酢酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ジフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、及びリン酸塩が挙げられる。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式のいずれかの化合物は、筋肉内投与用のナノ粒子組成物を作製するのに好適である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５員～１４員の芳香族または非芳香族複素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、芳香族または非芳香族のいずれかの、任意に置換されるC_{3-20}炭素環（例えば、C_{3-18}炭素環、C_{3-15}炭素環、C_{3-12}炭素環、またはC_{3-10}炭素環）を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、

それらが結合される原子と一緒に、C_{3-6}炭素環を形成する。他の実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、C_6炭素環、例えば、シクロヘキシルまたはフェニル基を形成する。ある特定の実施形態では、複素環またはC_{3-6}炭素環は、（例えば、同じ環原子または隣接または非隣接環原子において）１つ以上のアルキル基で置換される。例えば、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、１つ以上のC_5アルキル置換を有するシクロヘキシルまたはフェニル基を形成し得る。ある特定の実施形態では、R^2及びR^3によって形成される複素環またはC_{3-6}炭素環は、炭素環基で置換される。例えば、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、シクロヘキシルで置換されるシクロヘキシルまたはフェニル基を形成し得る。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、それらが結合される原子と一緒に、C_{7-15}炭素環、例えば、シクロヘプチル、シクロペンタデカニル、またはナフチル基を形成する。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、R^4は、－（CH_2）$_n$Q及び－（CH_2）$_n$CHQRから選択される。いくつかの実施形態では、Qは、－OR、－OH、－O（CH_2）$_n$N（R）$_2$、－OC（O）R、－CX_3、－CN、－N（R）C（O）R、－N（H）C（O）R、－N（R）S（O）$_2$R、－N（H）S（O）$_2$R、－N（R）C（O）N（R）$_2$、－N（H）C（O）N（R）$_2$、－N（R）S（O）$_2$$R^8$、－N（H）C（O）N（H）（R）、－N（R）C（S）N（R）$_2$、－N（H）C（S）N（R）$_2$、－N（H）C（S）N（H）（R）、及び複素環からなる群から選択される。他の実施形態では、Qは、イミダゾール、ピリミジン、及びプリンからなる群から選択される。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、C_{3-6}炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、C_6炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、フェニル基を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、シクロヘキシル基を形成する。いくつかの実施形態では、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環を形成する。ある特定の実施形態では、複素環またはC_{3-6}炭素環は、（例えば、同じ環原子または隣接または非隣接環原子において）１つ以上のアルキル基で置換される。例えば、R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、１つ以上のC_5アルキル置換を有するフェニル基を形成し得る。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、R^5及びR^6の少なくとも１つの発生は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、Mに隣接するR^5及びR^6の一方は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルであり、他方は、Hである。いくつかの実施形態では、Mに隣接するR^5及びR^6の一方は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルであり、他方は、Hであり、Mは、－OC（O）－または－C（O）O－である。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、R^5及びR^6のせいぜい１つの発生は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、Mに隣接するR^5及びR^6の一方は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルであり、他方は、Hである。いくつかの実施形態では、Mに隣接するR^5及びR^6の一方は、C_{1-3}アルキル、例えば、メチルであり、他方は、Hであり、Mは、－OC（O）－または－C（O）O－である。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、R^5及びR^6の少なくとも１つの発生は、メチルである。

【０２１６】

式（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩｂ）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩＩｃ）また

は（ＶＩＩＩｄ）のいずれか１つの化合物は、該当する場合、以下の特徴の１つ以上を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、ｒは、０である。いくつかの実施形態では、ｒは、１である。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、３ではない。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、R^Nは、Ｈである。いくつかの実施形態では、R^Nは、C_{1-3}アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^Nは、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^Nは、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^Nは、C_2アルキルである。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、X^aは、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^aは、Ｓである。いくつかの実施形態では、X^bは、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^bは、Ｓである。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、$N(R)_2$、$-NH(CH_2)_{t1}N(R)_2$、$-NH(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}N(R)_2$、$-NH(CH_2)_{s1}OR$、$-N((CH_2)_{s1}OR)_2$、及び複素環からなる群から選択される。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、R^{10}が、$N(R)_2$である場合、Ｒは、Ｈ及びC_{1-4}アルキルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、C_1アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、C_2アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、C_3アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、C_4アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、ｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、R^{10}が、$N(R)_2$である場合、各Ｒは、C_{1-4}アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒは、C_1－アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒは、C_2－アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒは、C_3－アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒは、C_4－アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}が、$N(R)_2$である場合、各Ｒは、Ｈである。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、$-NH(CH_2)_{t1}N(R)_2$、$-NH(CH_2)_{p1}O(CH_2)_{q1}N(R)_2$、$-NH(CH_2)_{s1}OR$、$-N((CH_2)_{s1}OR)_2$、及び複素環からなる群から選択される。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、R^{10}は、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、及び－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリールからなる群から選択される。

【０２２５】

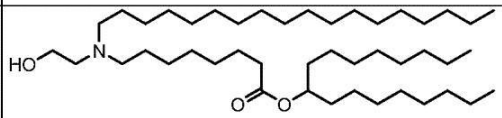
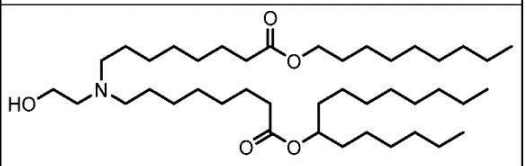
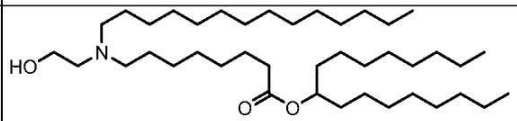
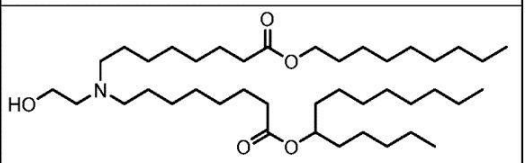
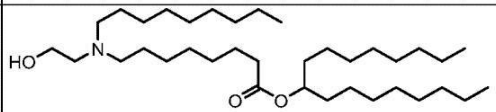
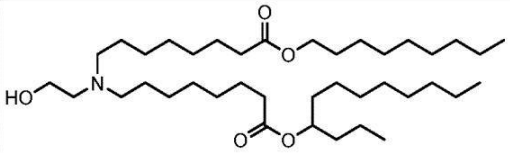
いくつかの実施形態では、R^{10}は、－ＮＨ－炭素環、－ＮＨ－複素環、－ＮＨ－アリール、及び－ＮＨ－ヘテロアリールからなる群から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^{10}は、－ＮＨ－複素環であり、式中、複素環は、テトラヒドロピランまたはオキセタンである。

【０２２６】

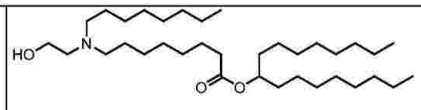
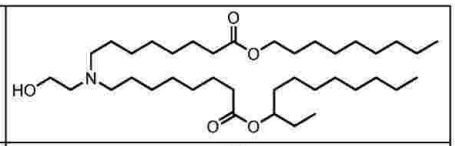
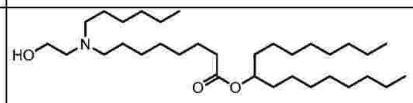
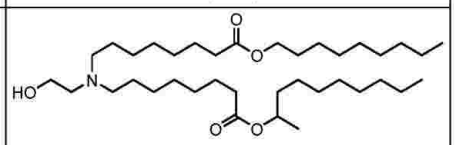
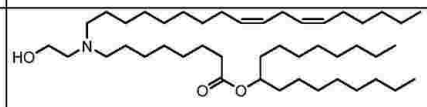
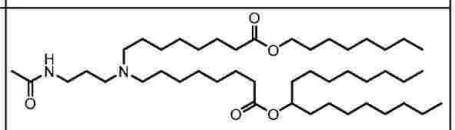
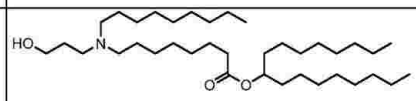
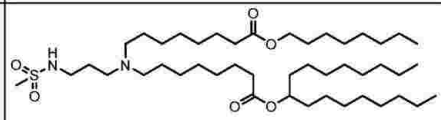
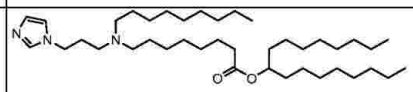
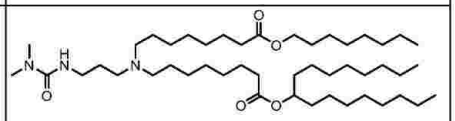
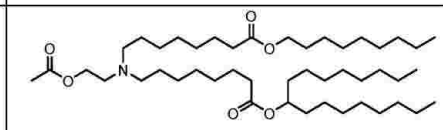
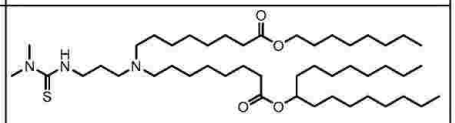
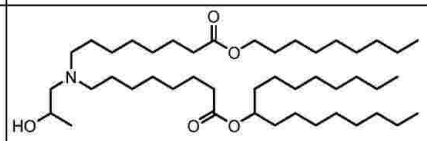
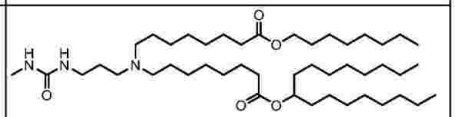
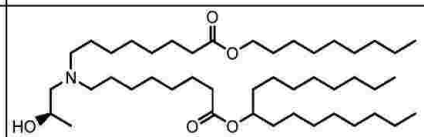
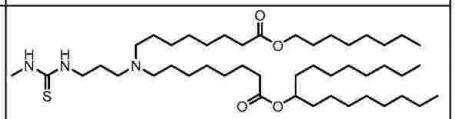
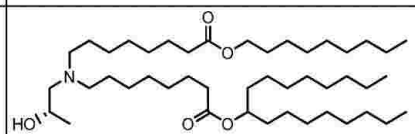
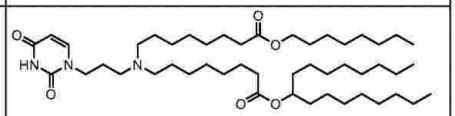
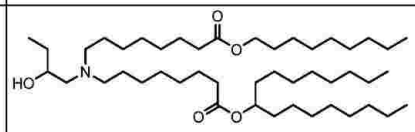
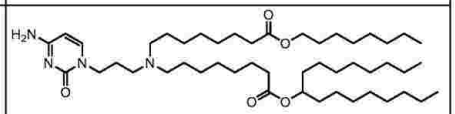
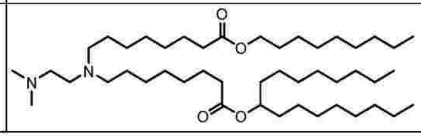
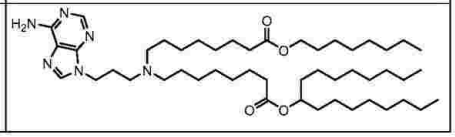
いくつかの実施形態では、R^{10}は、$-N(R)(CH_2)_{t1}$－炭素環、$-N(R)(CH_2)_{t1}$－複素環、$-N(R)(CH_2)_{t1}$－アリール、及び$-N(R)(CH_2)_{t1}$－ヘテロアリールからなる群から選択される。

【０２２７】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$－炭素環、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$－複素環、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$－アリール、及び－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$－ヘテロアリールからなる群から選択される。
【０２２８】
R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_o$Ｎ（Ｒ）$_2$であるいくつかの実施形態では、ｏは、２、３、または４である。
【０２２９】
－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$であるいくつかの実施形態では、p^1は、２である。－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$であるいくつかの実施形態では、q^1は、２である。
【０２３０】
R^{10}が、－Ｎ（（CH_2）$_{s1}$ＯＲ）$_2$であるいくつかの実施形態では、s^1は、２である。
【０２３１】
いくつかの実施形態では、R^{10}は、－ＯＨである。
【０２３２】
R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_o$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_p$Ｏ（CH_2）$_q$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_s$ＯＲ、または－Ｎ（（CH_2）$_s$ＯＲ）$_2$であるいくつかの実施形態では、Ｒは、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_1$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_2$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈ及び１つのＲは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈ及び１つのＲは、Ｃ$_1$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈ及び１つのＲは、Ｃ$_2$アルキルである。R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{s1}$ＯＲ、または－Ｎ（（CH_2）$_{s1}$ＯＲ）$_2$であるいくつかの実施形態では、各Ｒは、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキルである。
【０２３３】
いくつかの実施形態では、式中、R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_o$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_p$Ｏ（CH_2）$_q$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_s$ＯＲ、または－Ｎ（（CH_2）$_s$ＯＲ）$_2$であるいくつかの実施形態では、Ｒは、ＨまたはＣ$_4$－Ｃ$_{10}$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_8$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_4$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチルである。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈであり、１つのＲは、Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$アルキルである。R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{s1}$ＯＲ、または－Ｎ（（CH_2）$_{s1}$ＯＲ）$_2$であるいくつかの実施形態では、各Ｒは、Ｃ$_4$－Ｃ$_{10}$アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒは、Ｃ$_8$－アルキルである。
【０２３４】
例えば、いくつかの実施形態では、１つのＲは、Ｈであり、１つのＲは、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}は、複素環である。例えば、いくつかの実施形態では、R^{10}は、モルホリニルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^{10}は、メチルピペラジニルである。
【０２３５】
いくつかの実施形態では、R^5及びR^6の各発生は、Ｈである。
【０２３６】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、

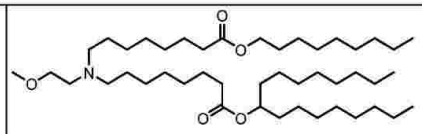
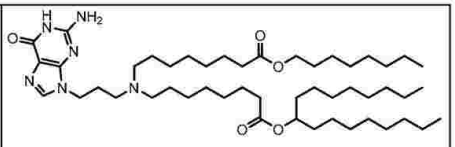
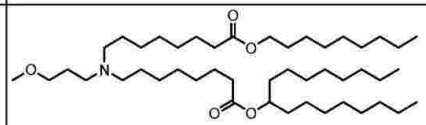
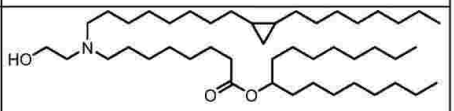
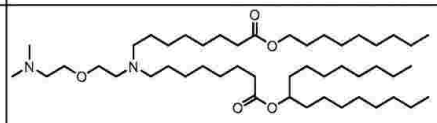
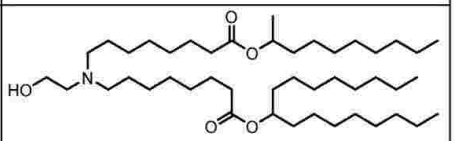
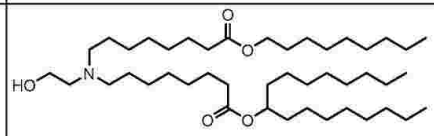
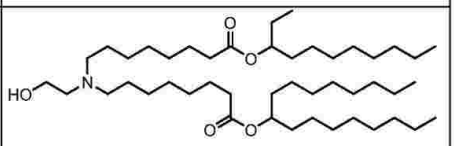
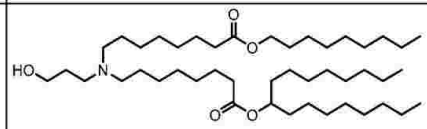
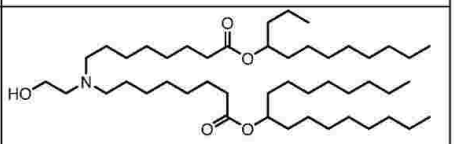
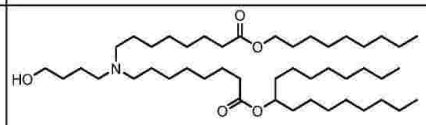
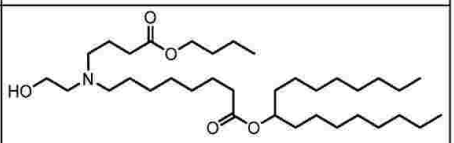
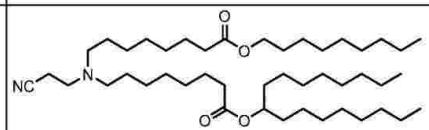
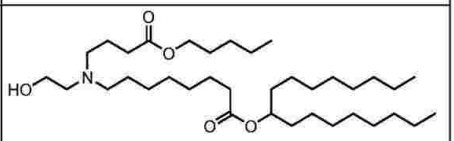
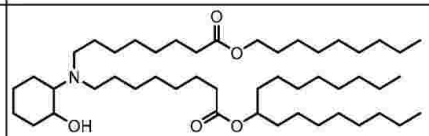
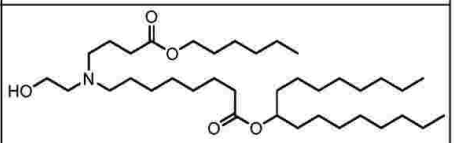
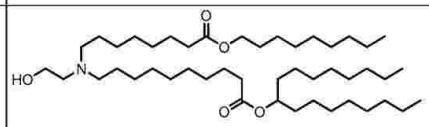
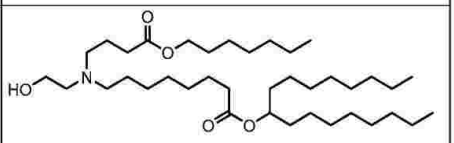
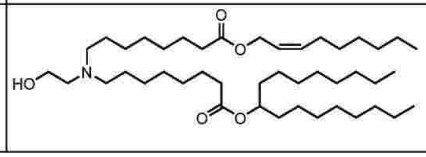
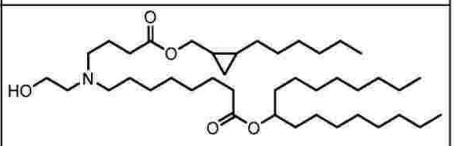
【化６２－１】

Cpd	構造	Cpd	構造
1		32	
2		33	
3		34	

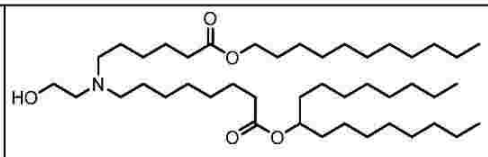
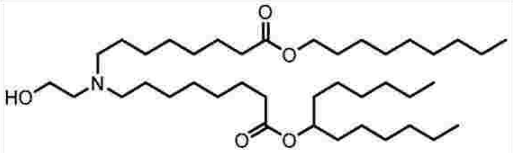
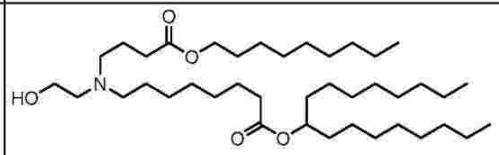
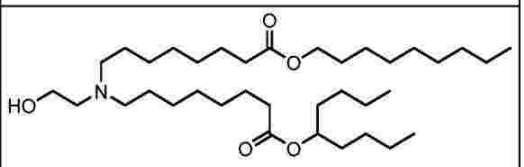
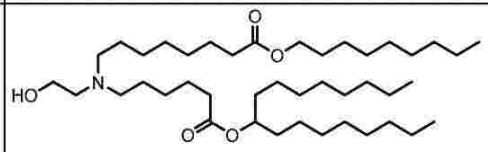
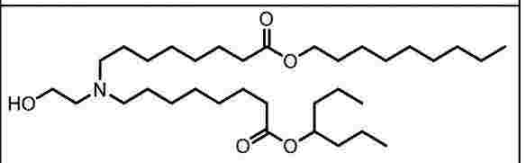
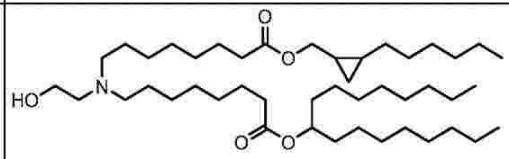
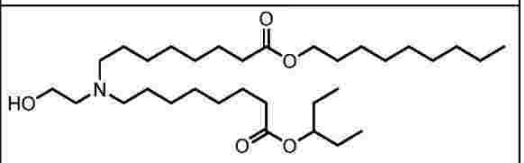
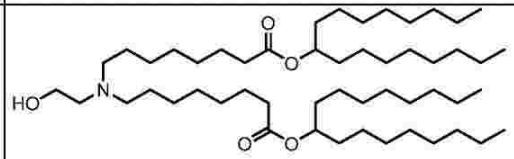
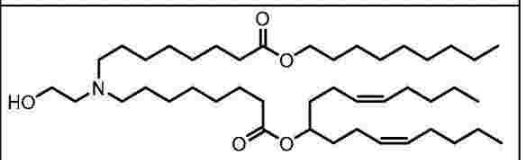
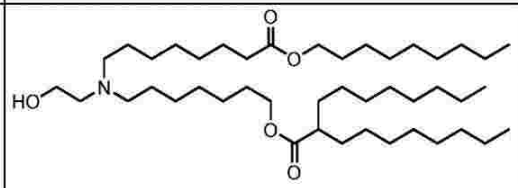
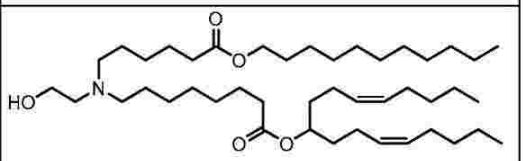
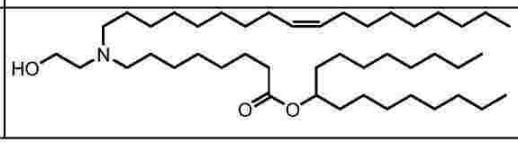
【化６２－２】

4		35	
5		36	
6		37	
7		38	
8		39	
9		40	
10		41	
11		42	
12		43	
13		44	
14		45	

【化６２－３】

15		46	
16		47	
17		48	
18		49	
19		50	
20		51	
21		52	
22		53	
23		54	
24		55	

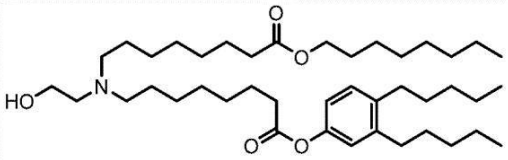
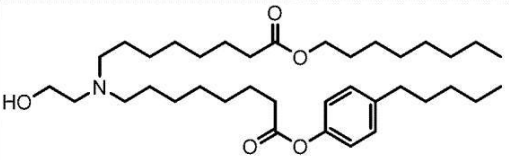
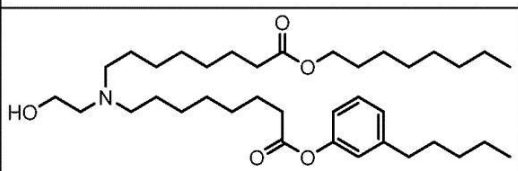
【化６２－４】

25		56	
26		57	
27		58	
28		59	
29		60	
30		61	
31			

【０２３７】

さらなる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、

【化６３】

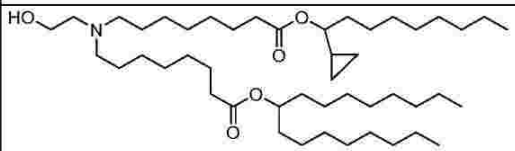
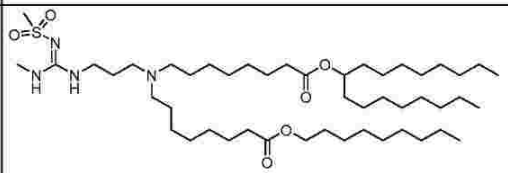
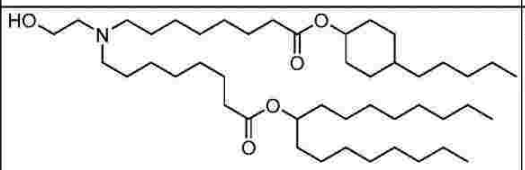
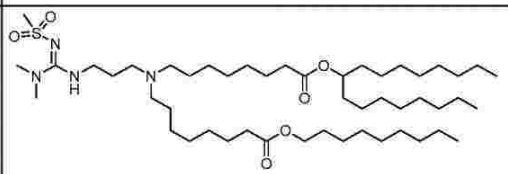
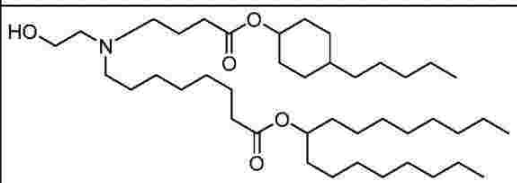
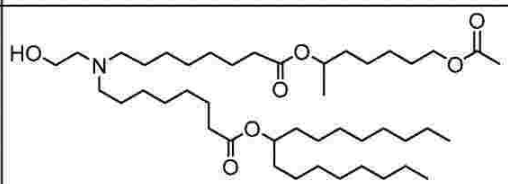
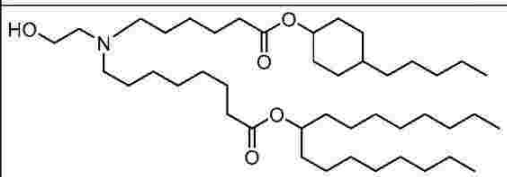
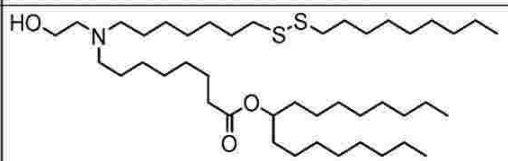
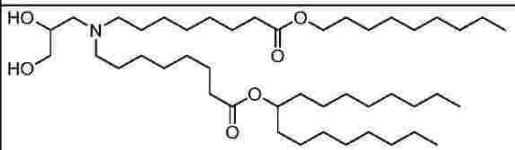
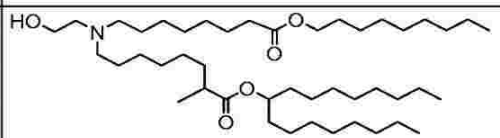
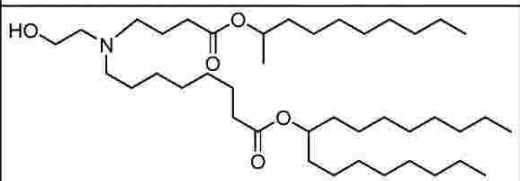
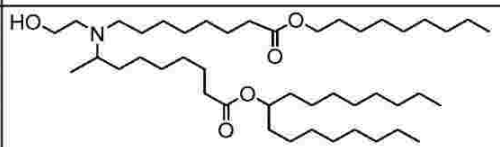
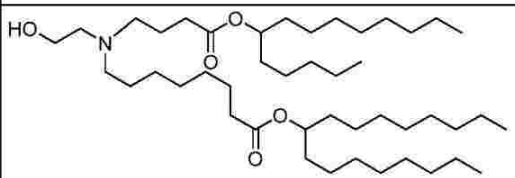
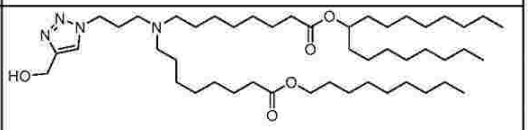
Cpd	構造	Cpd	構造
62		64	
63			

からなる群から選択される。

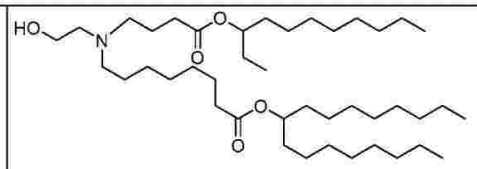
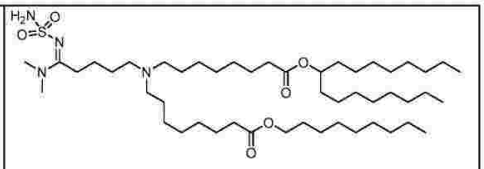
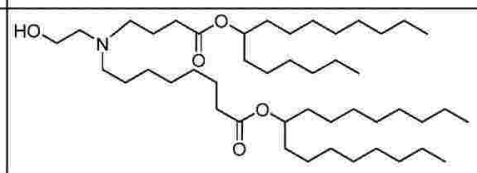
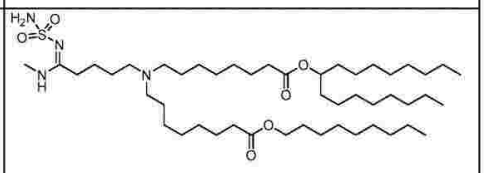
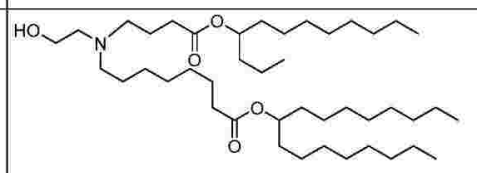
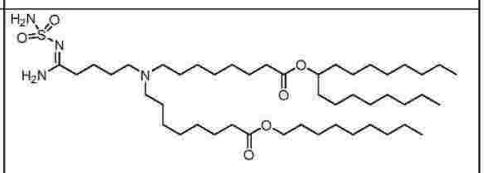
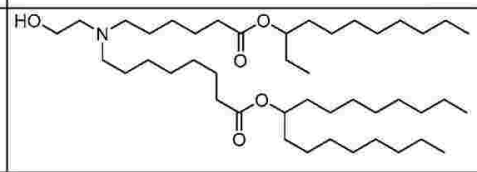
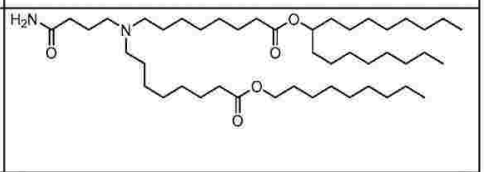
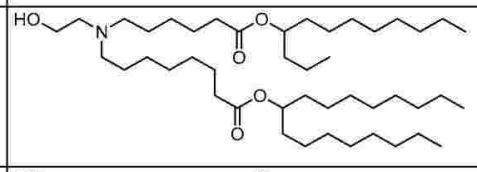
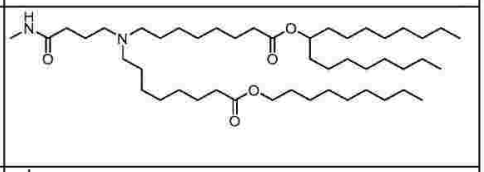
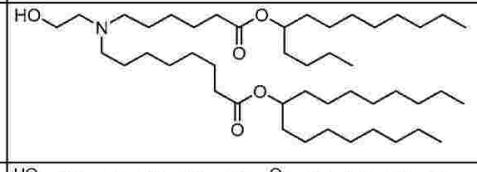
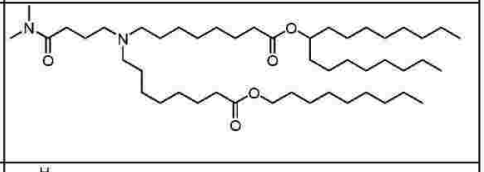
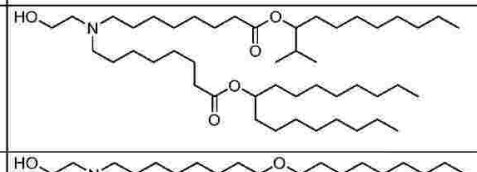
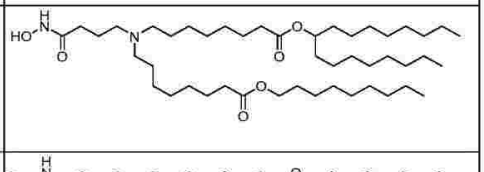
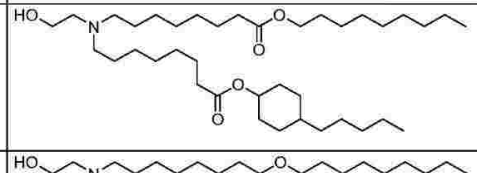
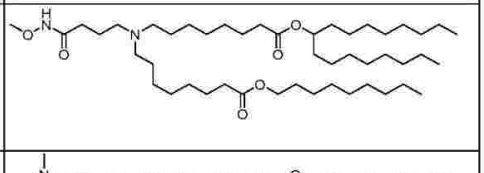
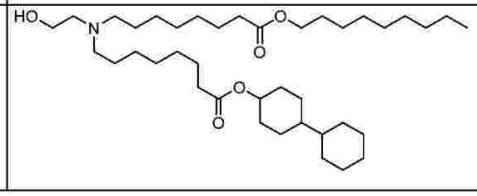
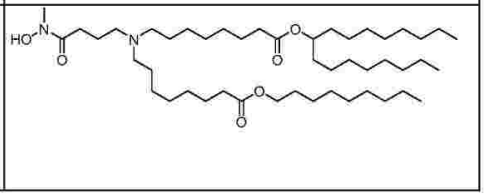
【０２３８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物または式（ＶＩ）は、

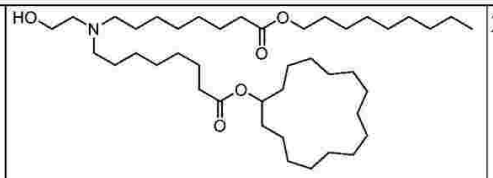
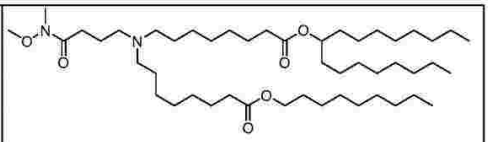
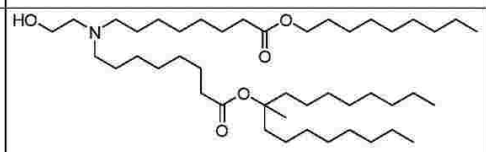
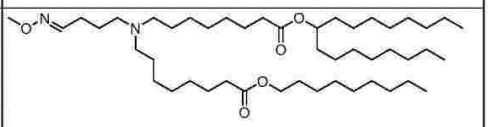
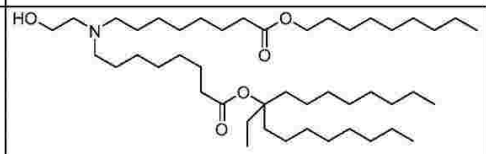
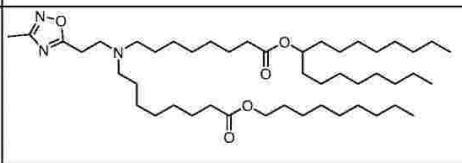
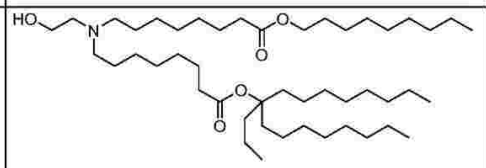
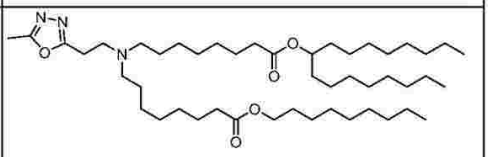
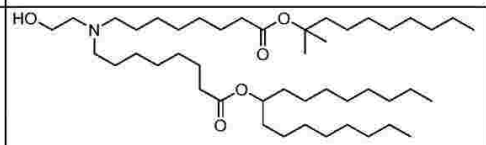
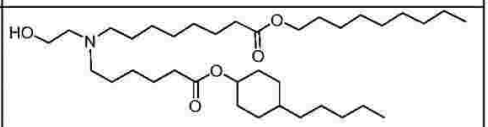
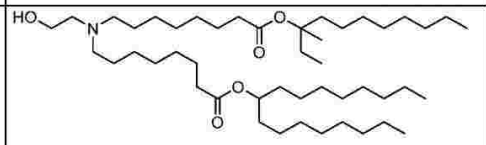
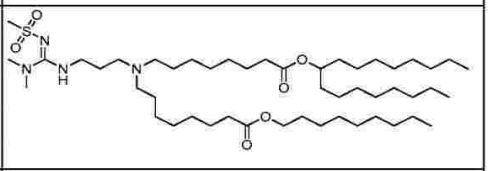
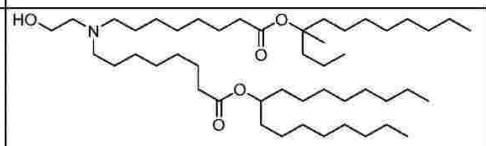
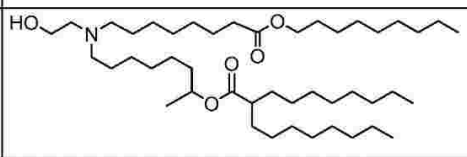
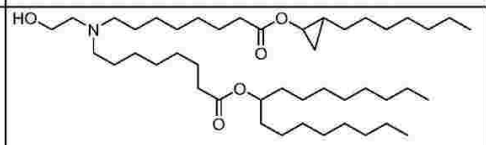
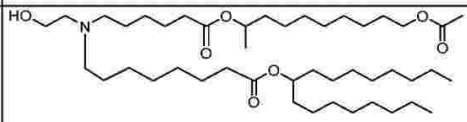
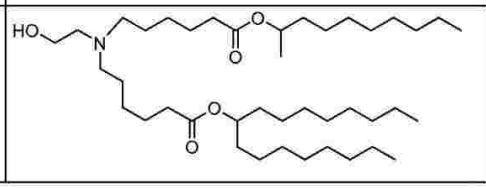
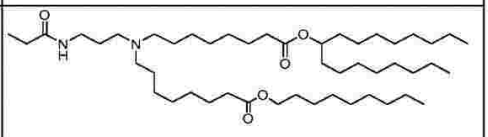
【化６４－１】

Cpd	構造	Cpd	構造
65		212	
66		213	
67		214	
68		215	
69		216	
70		217	
71		218	

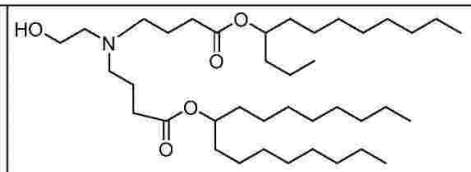
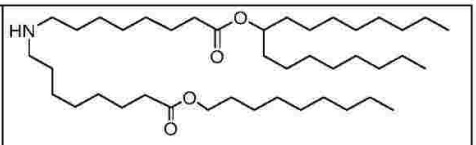
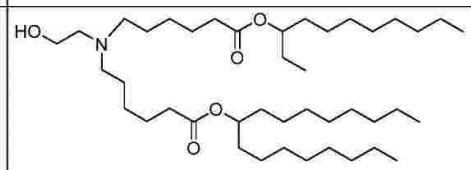
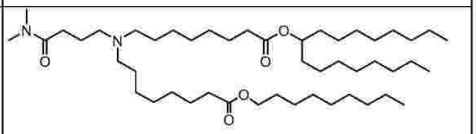
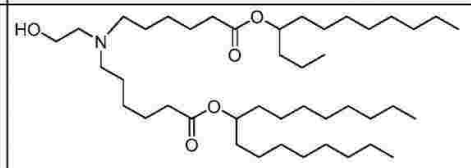
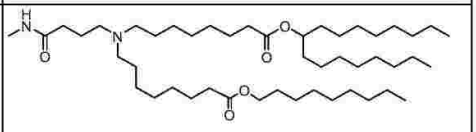
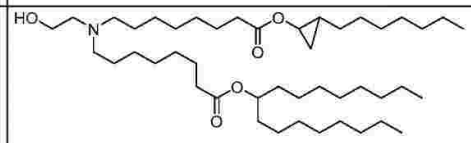
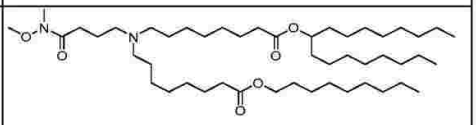
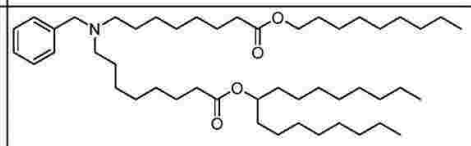
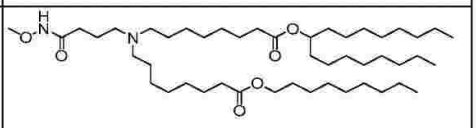
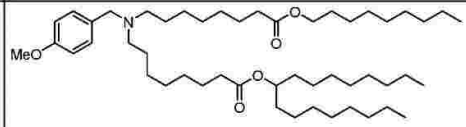
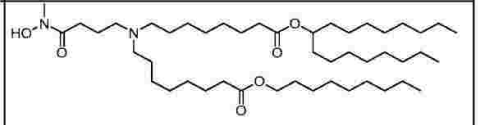
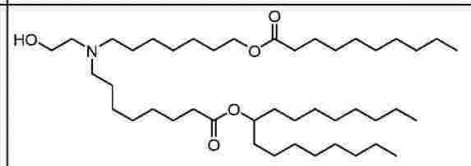
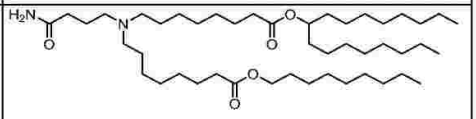
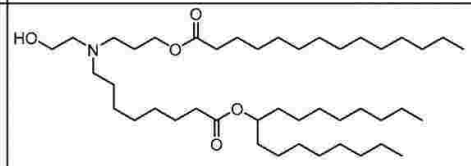
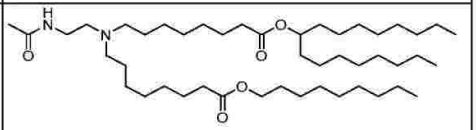
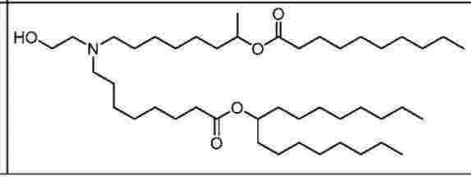
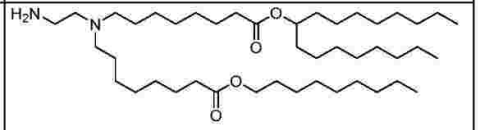
【化６４－２】

72		219	
73		220	
74		221	
75		222	
76		223	
77		224	
78		225	
79		226	
80		227	

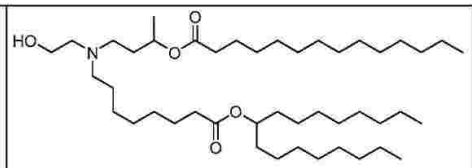
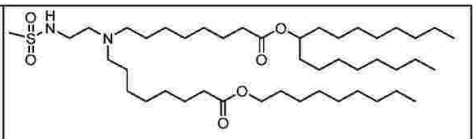
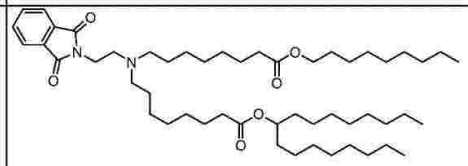
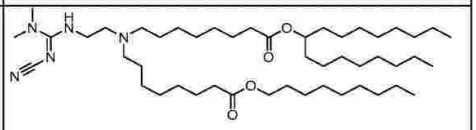
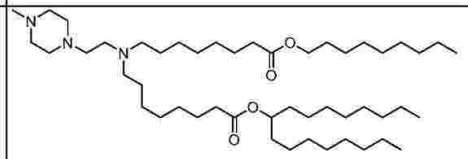
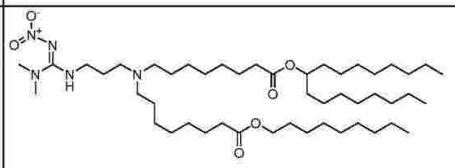
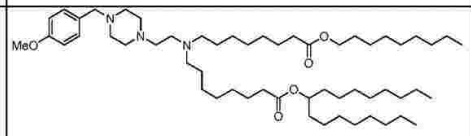
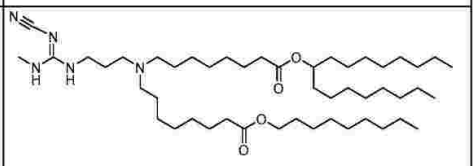
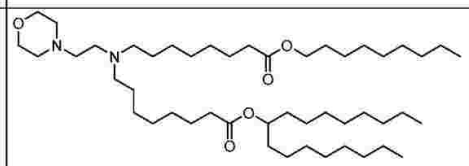
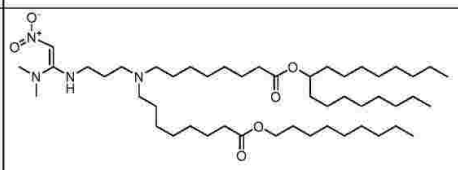
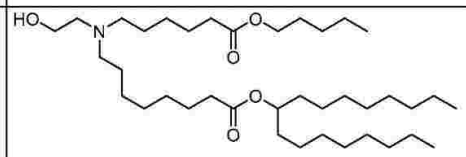
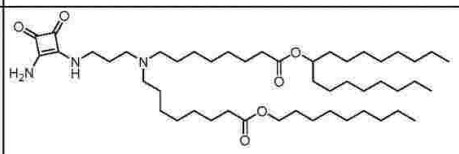
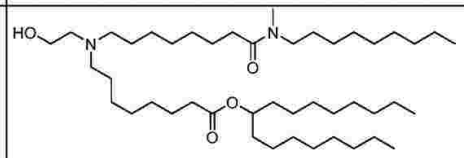
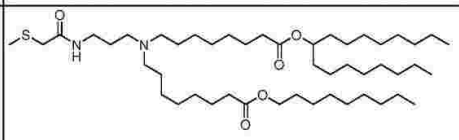
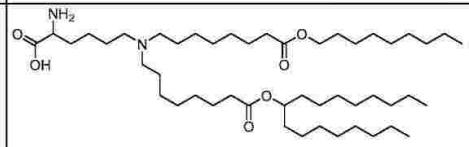
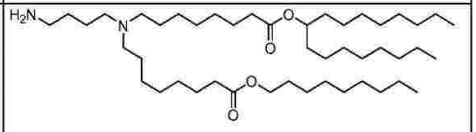
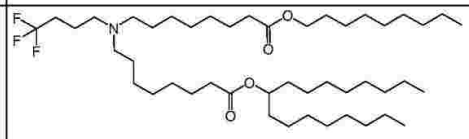
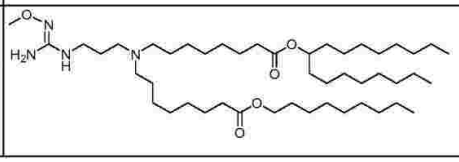
【化６４－３】

81		228	
82		229	
83		230	
84		231	
85		232	
86		233	
87		234	
88		235	
89		236	

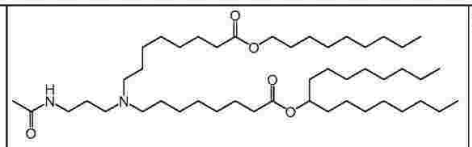
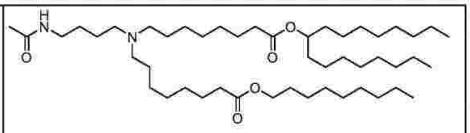
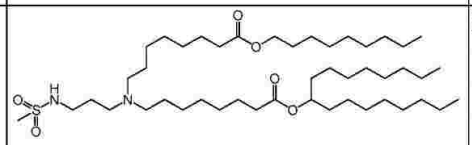
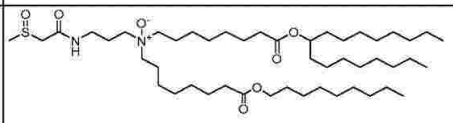
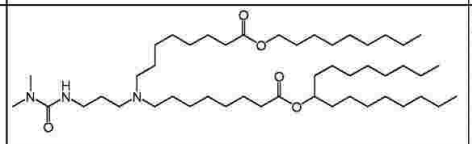
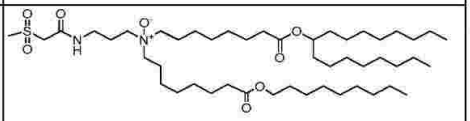
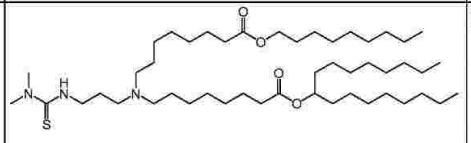
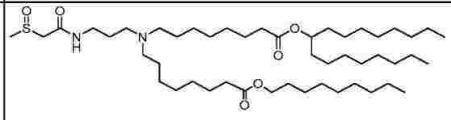
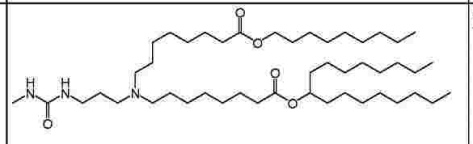
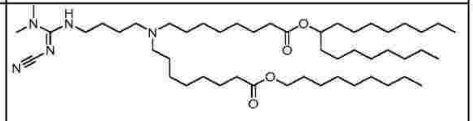
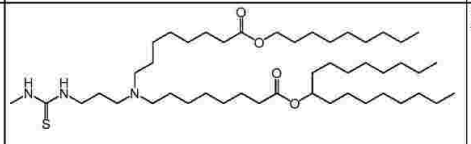
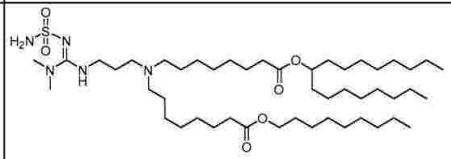
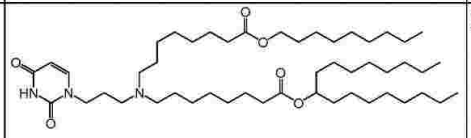
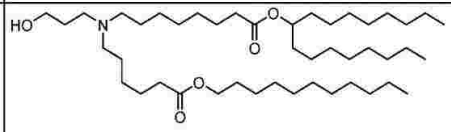
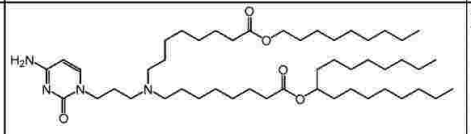
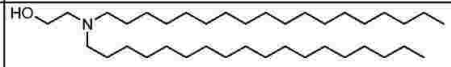
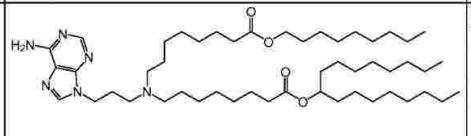
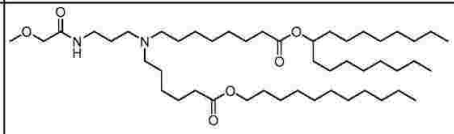
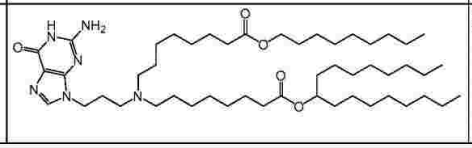
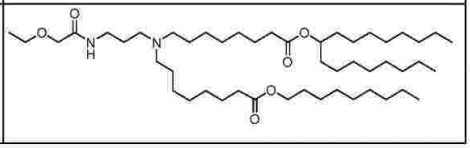
【化６４－４】

90		237	
91		238	
92		239	
93		240	
94		241	
95		242	
96		243	
97		244	
98		245	

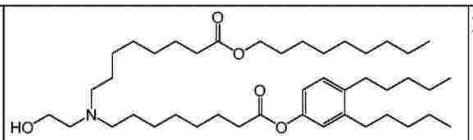
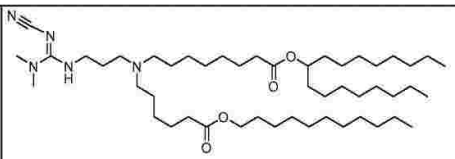
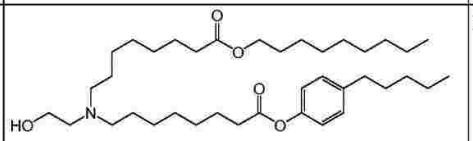
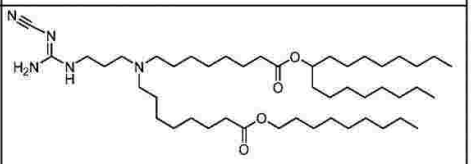
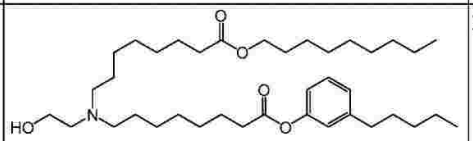
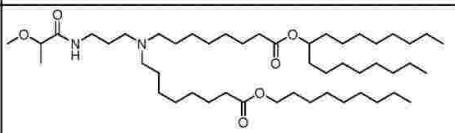
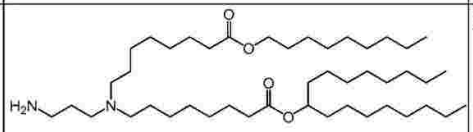
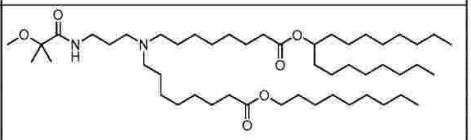
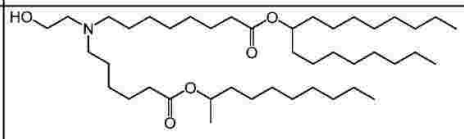
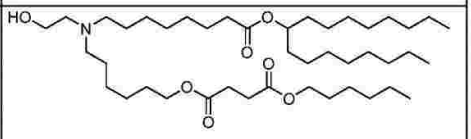
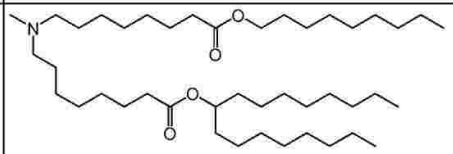
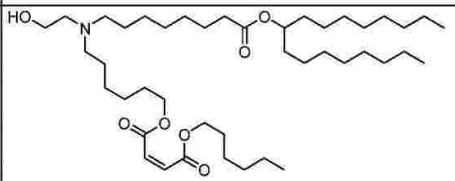
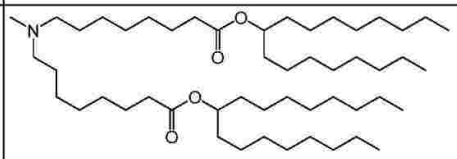
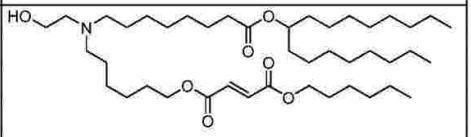
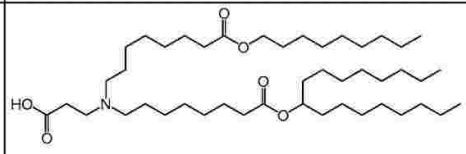
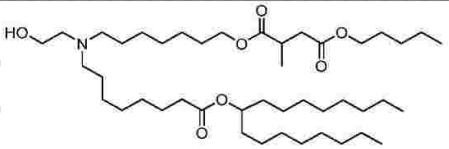
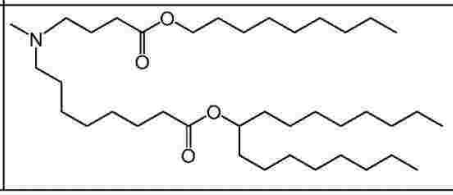
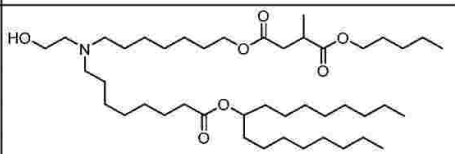
【化６４－５】

99		246	
100		247	
101		248	
102		249	
103		250	
104		251	
105		252	
106		253	
107		254	

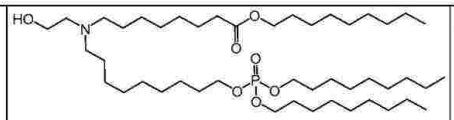
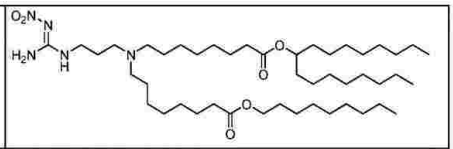
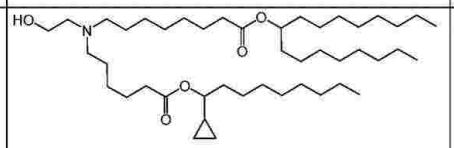
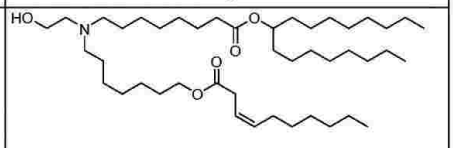
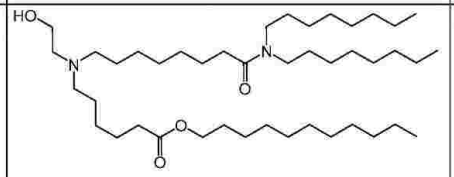
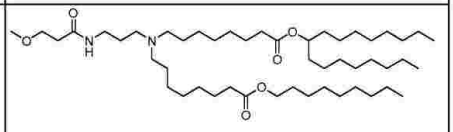
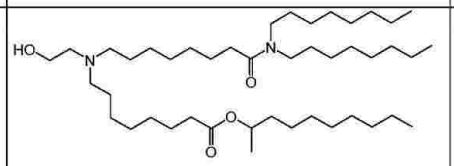
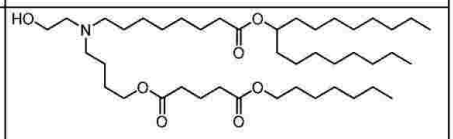
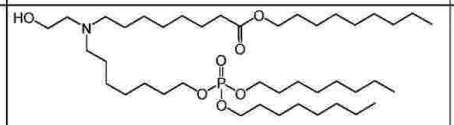
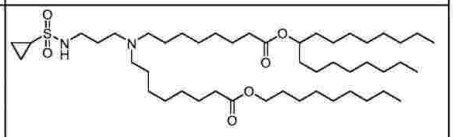
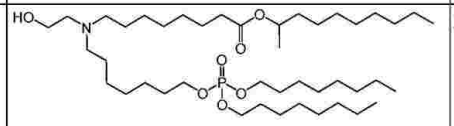
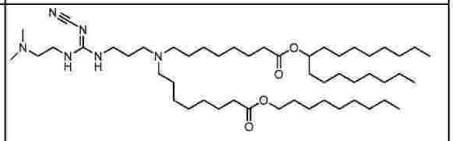
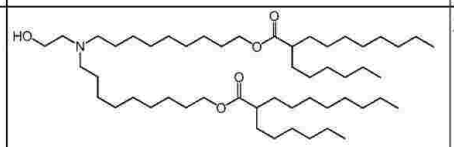
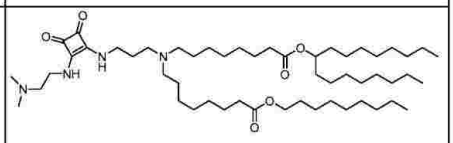
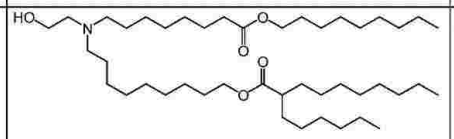
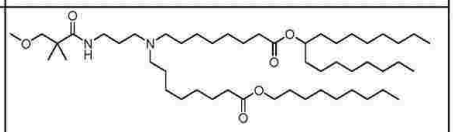
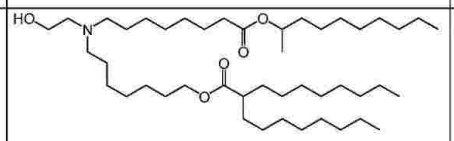
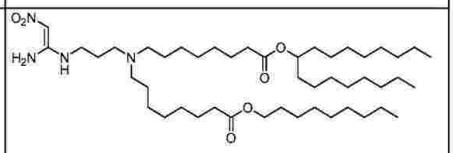
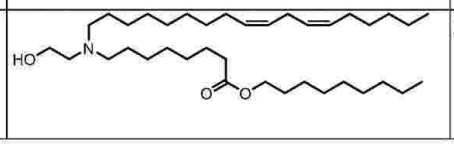
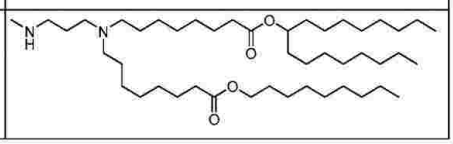
【化６４－６】

108		255	
109		256	
110		257	
111		258	
112		259	
113		260	
114		261	
115		262	
116		263	
117		264	

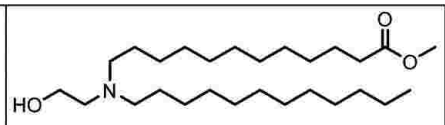
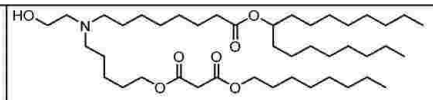
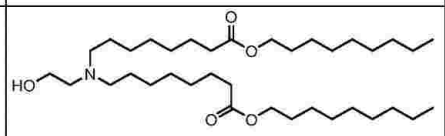
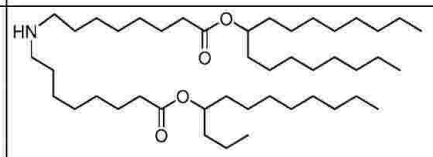
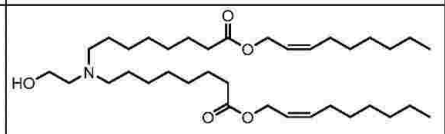
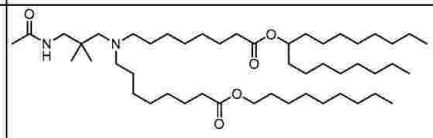
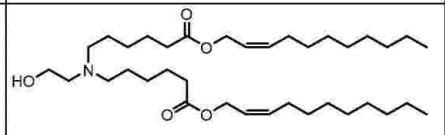
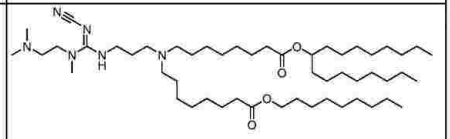
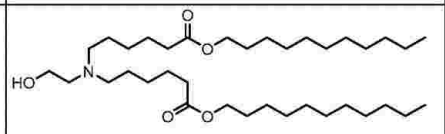
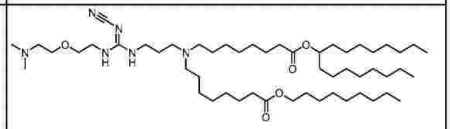
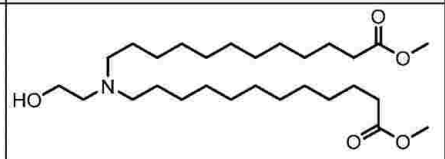
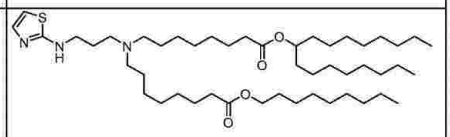
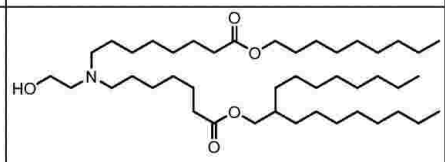
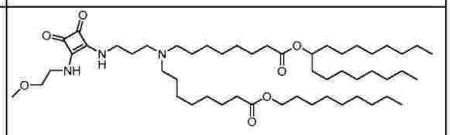
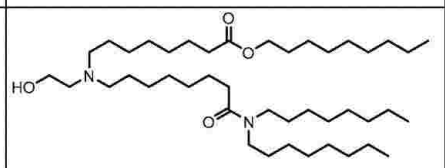
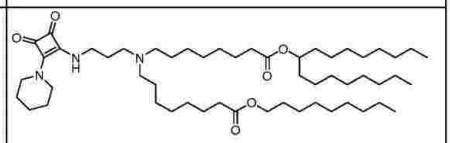
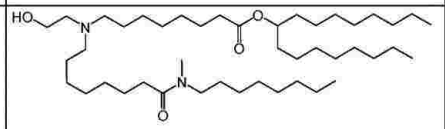
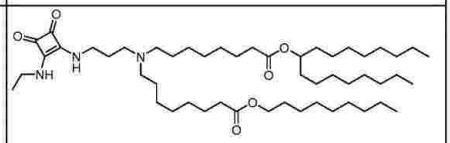
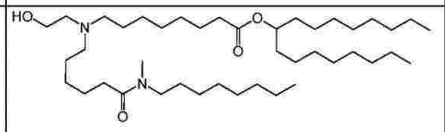
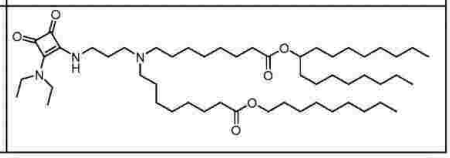
【化６４－７】

118		265	
119		266	
120		267	
121		268	
122		269	
123		270	
124		271	
125		272	
126		273	

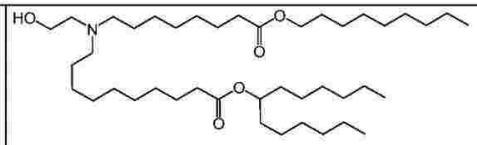
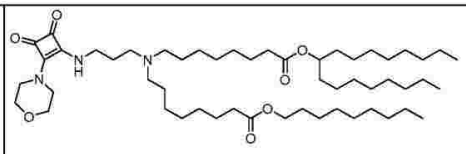
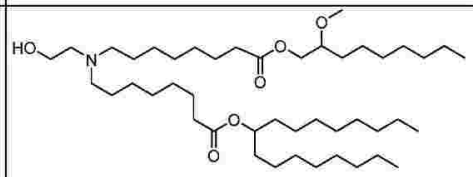
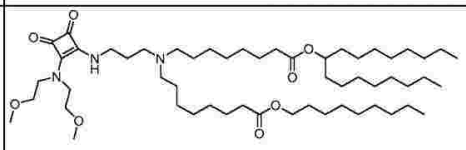
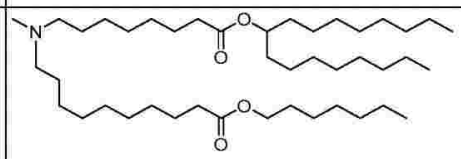
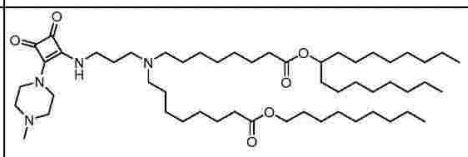
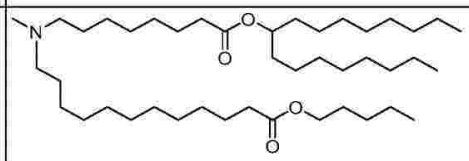
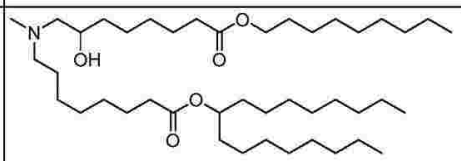
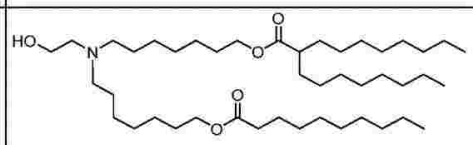
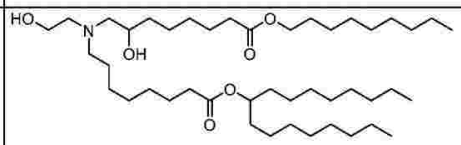
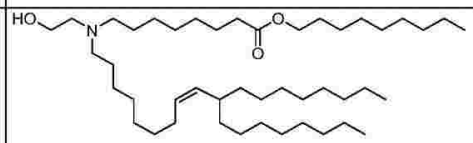
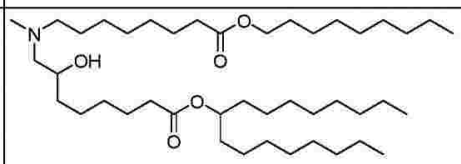
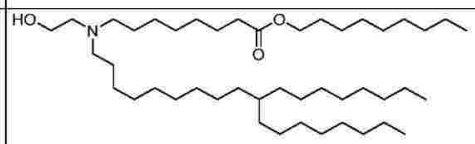
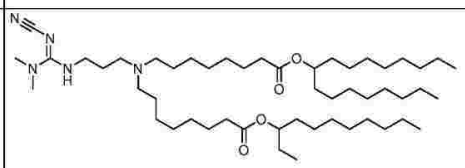
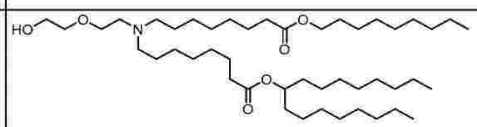
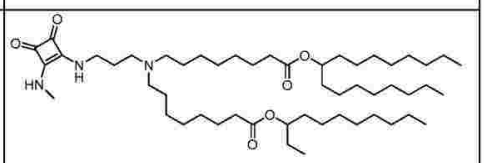
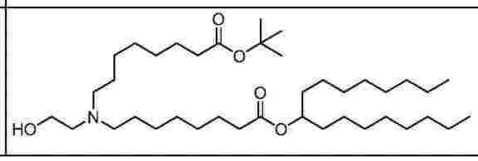
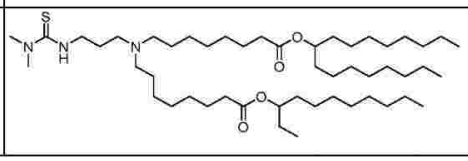
【化６４－８】

127		274	
128		275	
129		276	
130		277	
131		278	
132		279	
133		280	
134		281	
135		282	
136		283	

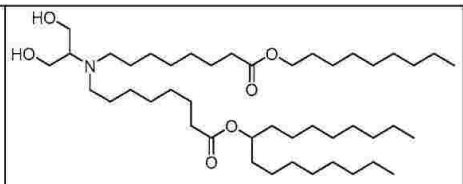
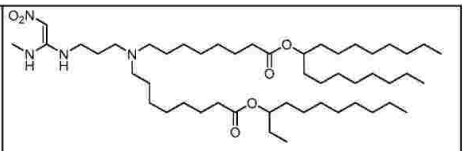
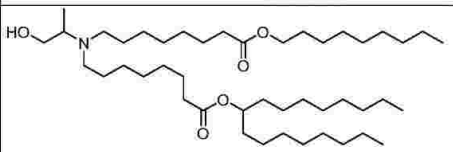
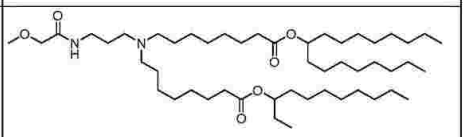
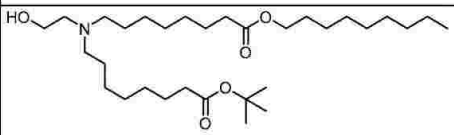
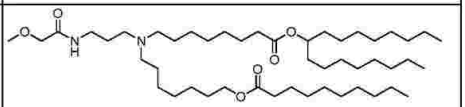
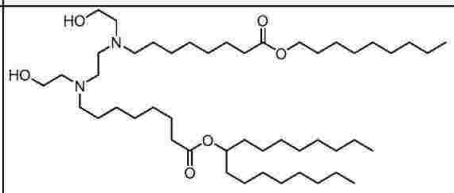
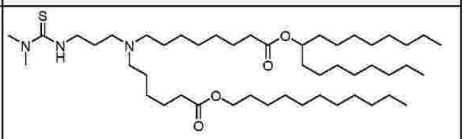
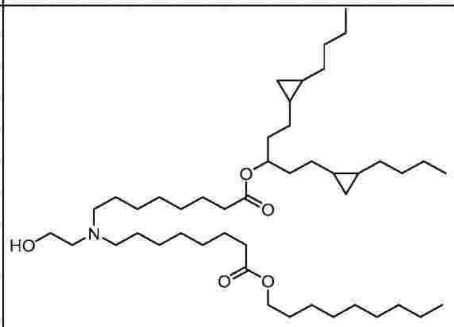
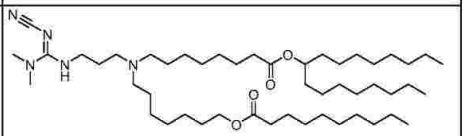
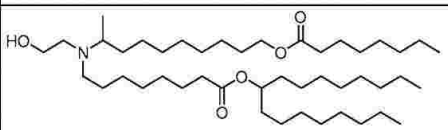
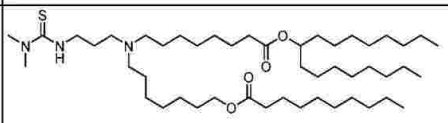
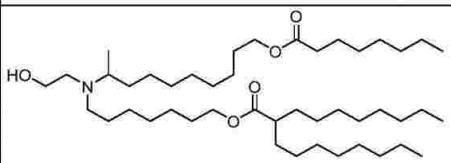
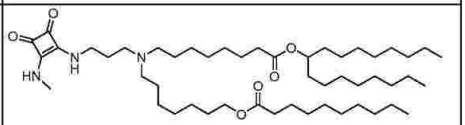
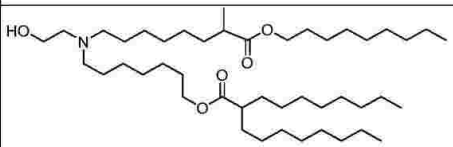
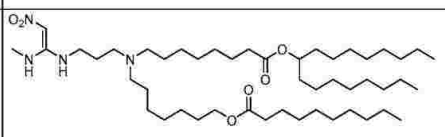
【化６４－９】

137		284	
138		285	
139		286	
140		287	
141		288	
142		289	
143		290	
144		291	
145		292	
146		293	

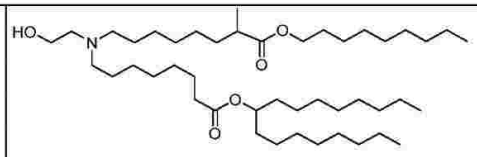
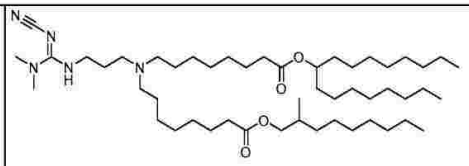
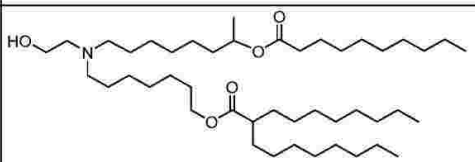
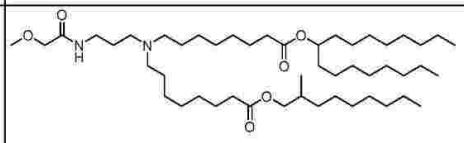
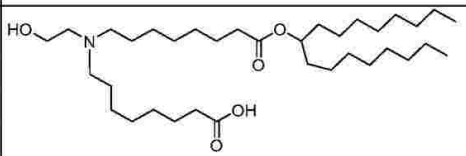
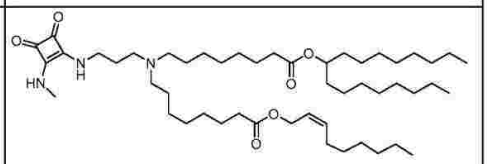
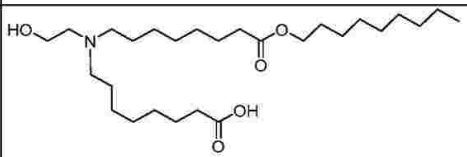
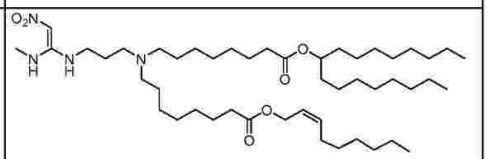
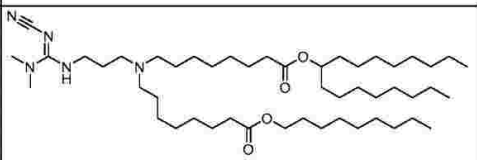
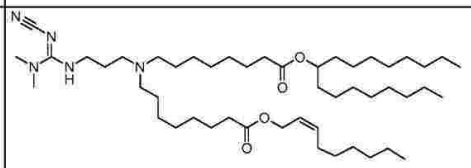
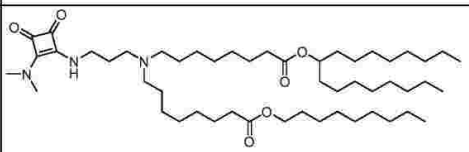
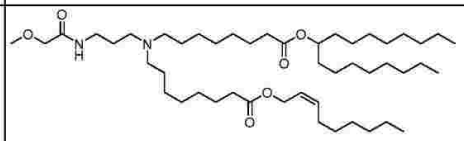
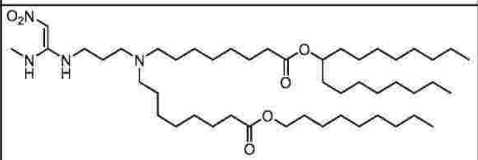
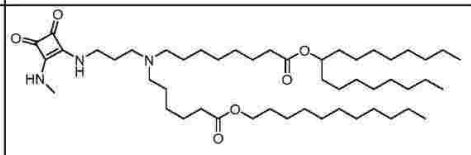
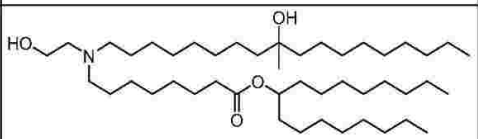
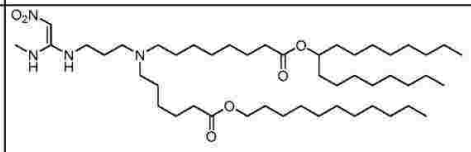
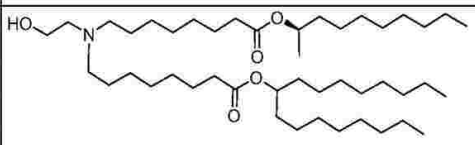
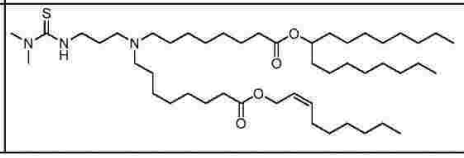
【化６４－１０】

147		294	
148		295	
149		296	
150		297	
151		298	
152		299	
153		300	
154		301	
155		302	

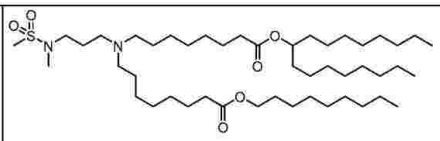
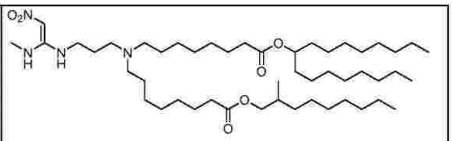
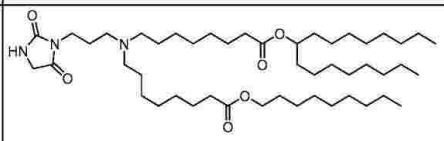
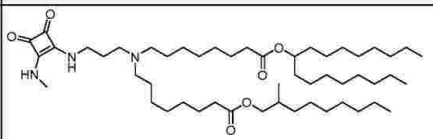
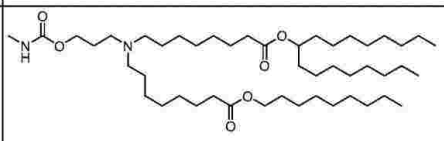
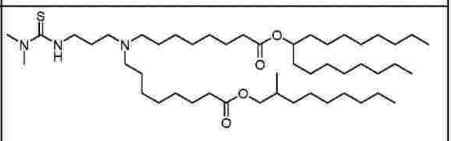
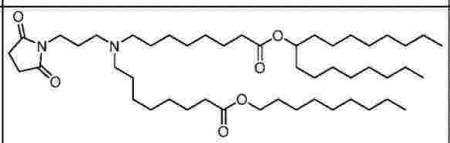
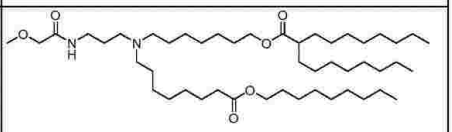
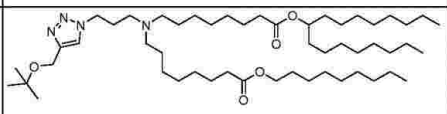
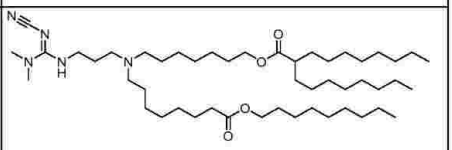
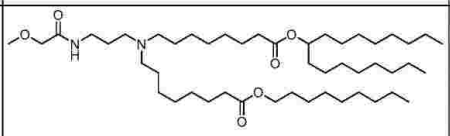
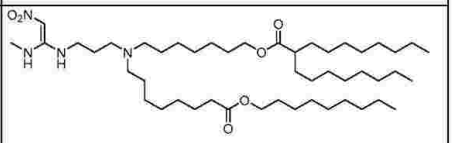
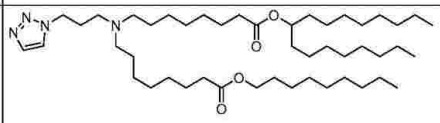
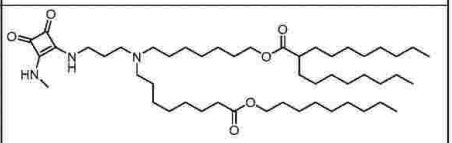
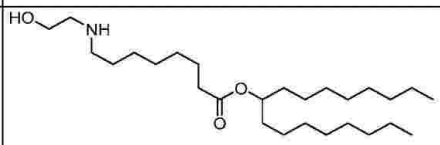
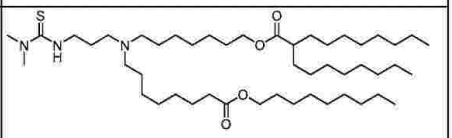
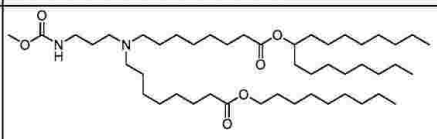
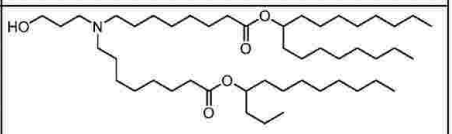
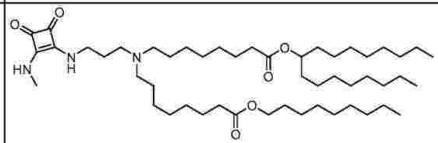
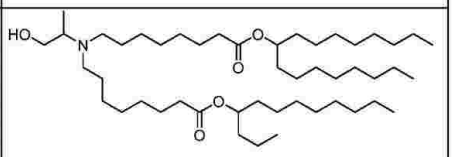
【化６４－１１】

156		303	
157		304	
158		305	
159		306	
160		307	
161		308	
162		309	
163		310	

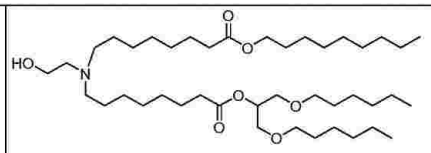
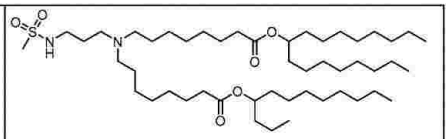
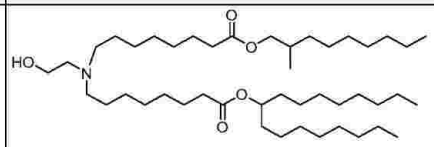
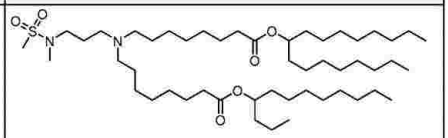
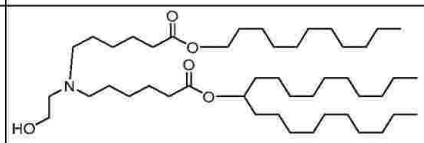
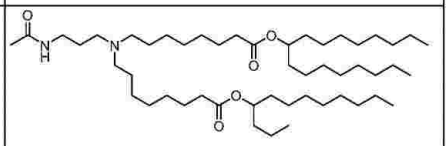
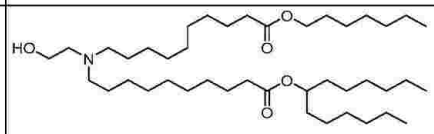
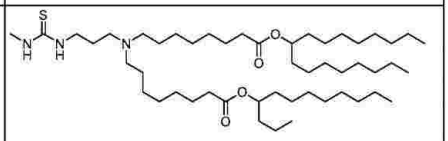
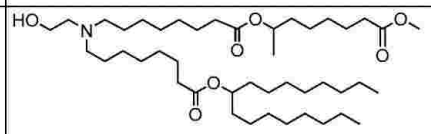
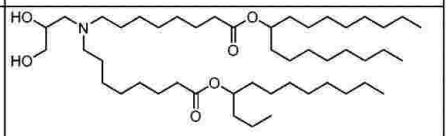
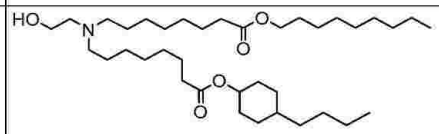
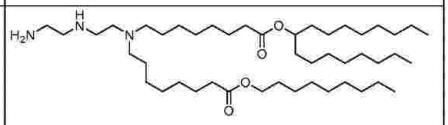
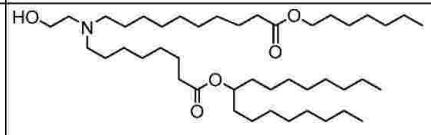
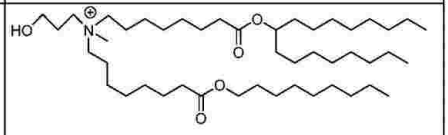
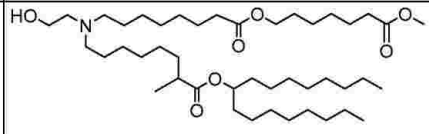
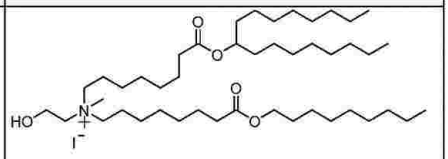
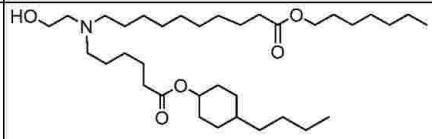
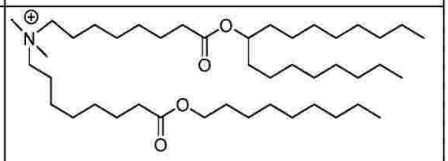
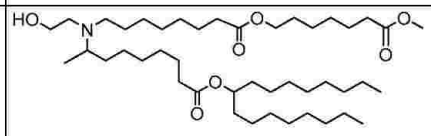
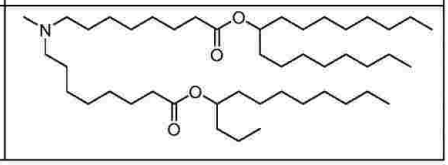
【化６４－１２】

164		311	
165		312	
166		313	
167		314	
168		315	
169		316	
170		317	
171		318	
172		319	

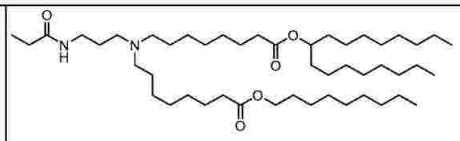
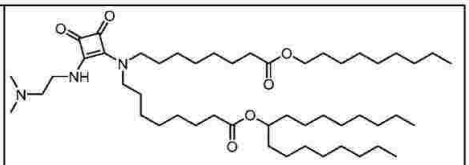
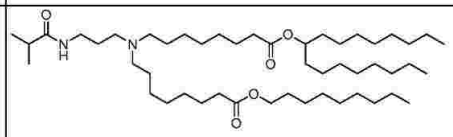
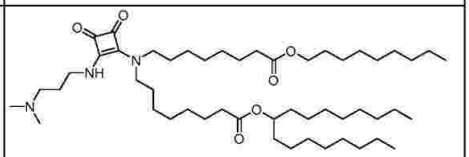
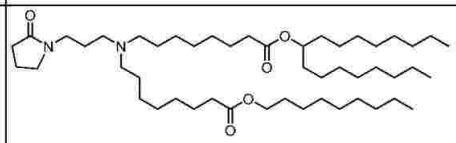
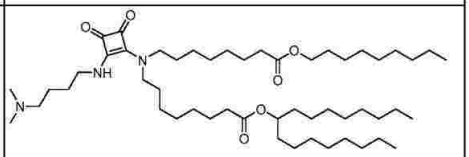
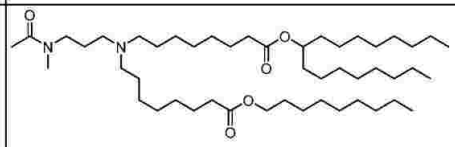
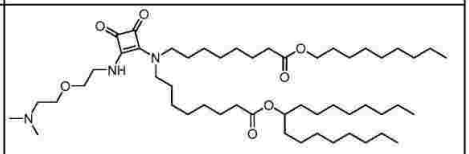
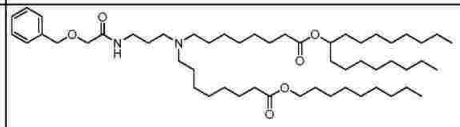
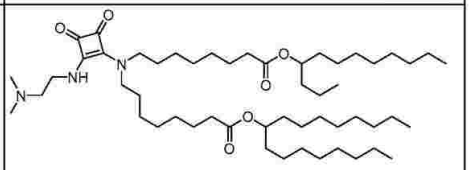
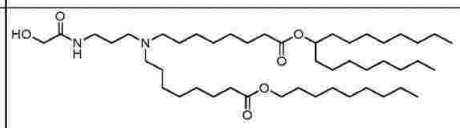
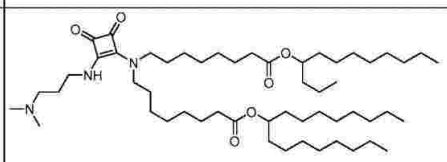
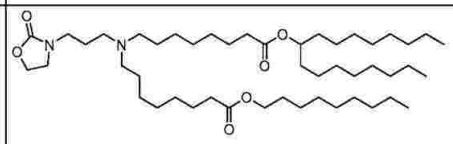
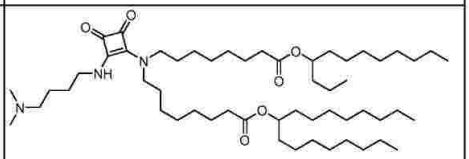
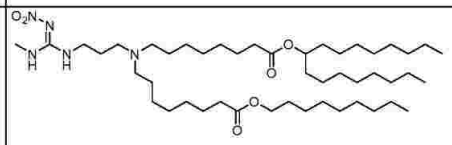
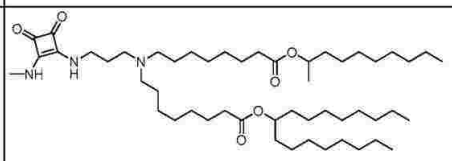
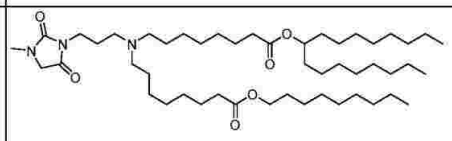
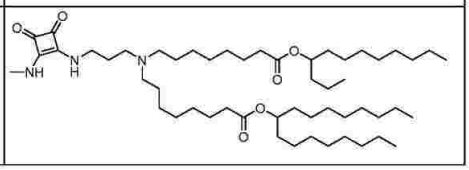
【化６４－１３】

173		320	
174		321	
175		322	
176		323	
177		324	
178		325	
179		326	
180		327	
181		328	
182		329	

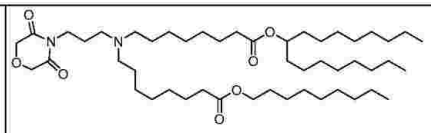
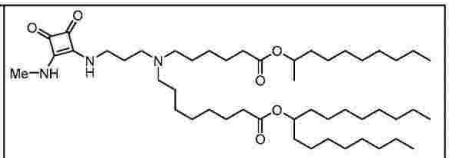
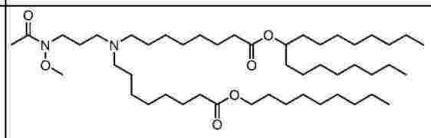
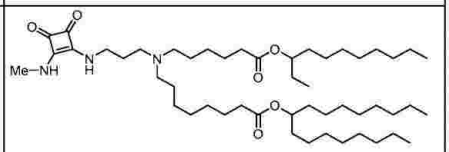
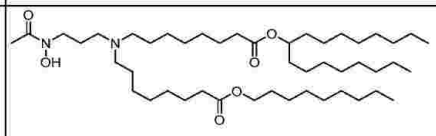
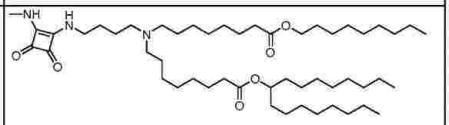
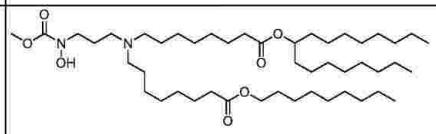
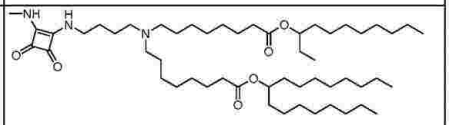
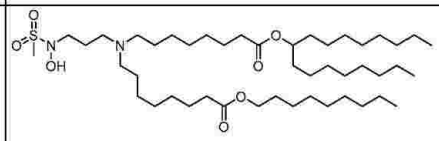
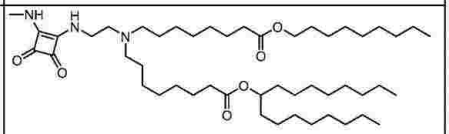
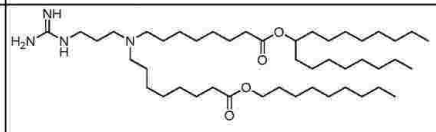
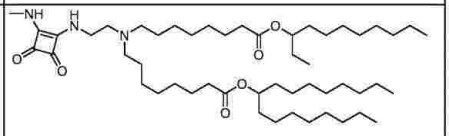
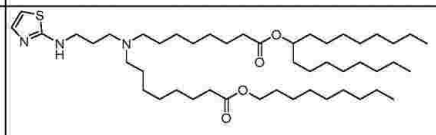
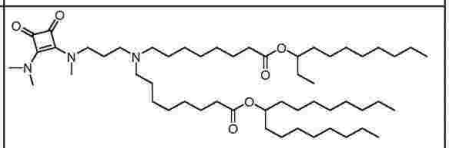
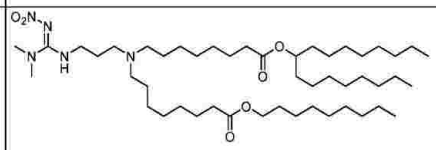
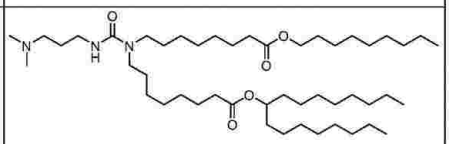
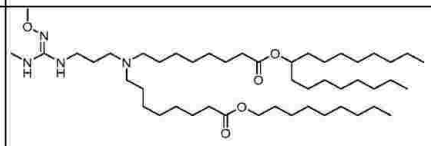
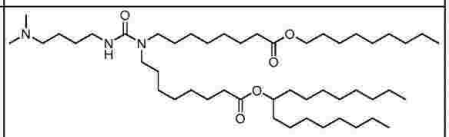
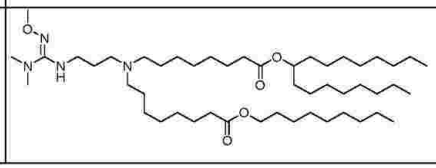
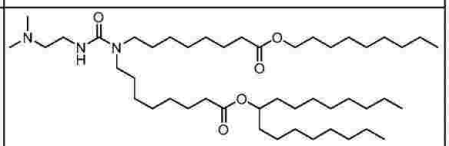
【化６４－１４】

183		330	
184		331	
185		332	
186		333	
187		334	
188		335	
189		336	
190		337	
191		338	
192		339	

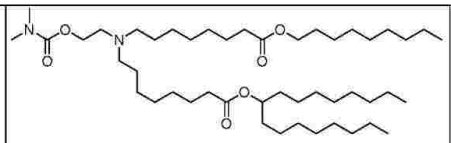
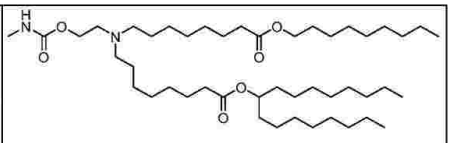
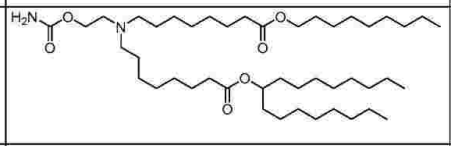
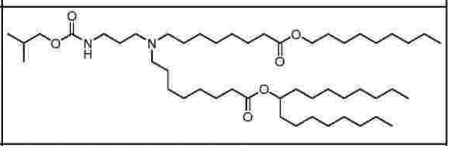
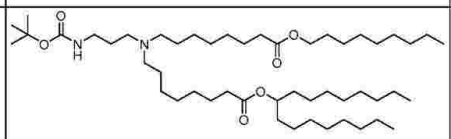
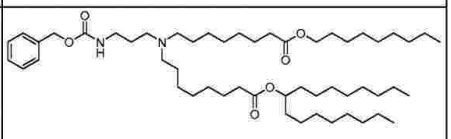
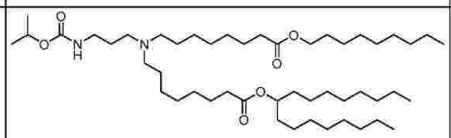
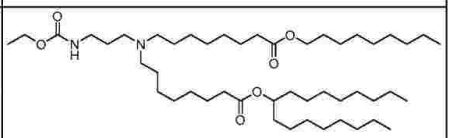
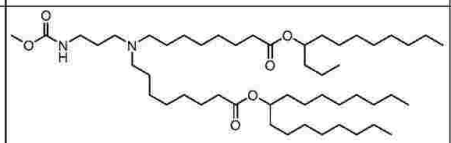
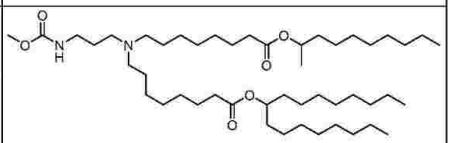
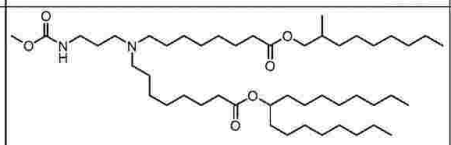
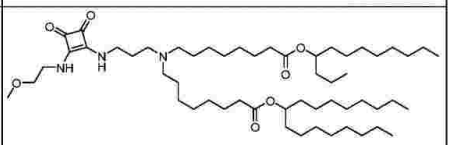
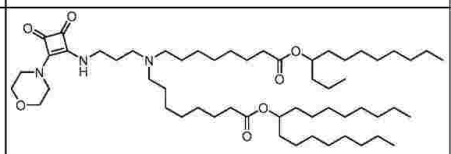
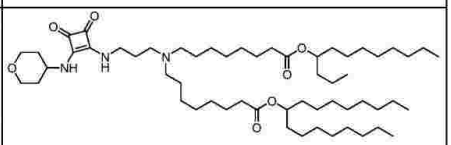
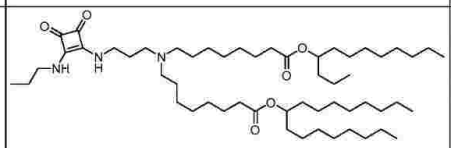
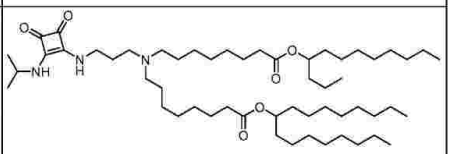
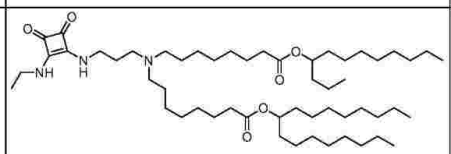
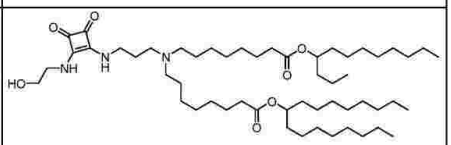
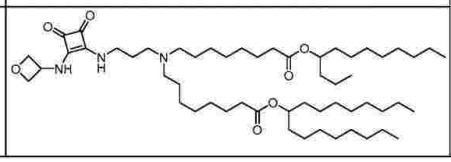
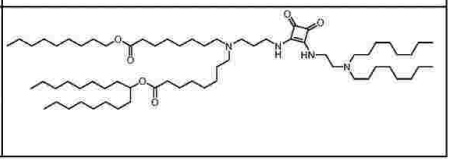
【化６４－１５】

193		340	
194		341	
195		342	
196		343	
197		344	
198		345	
199		346	
200		347	
201		348	

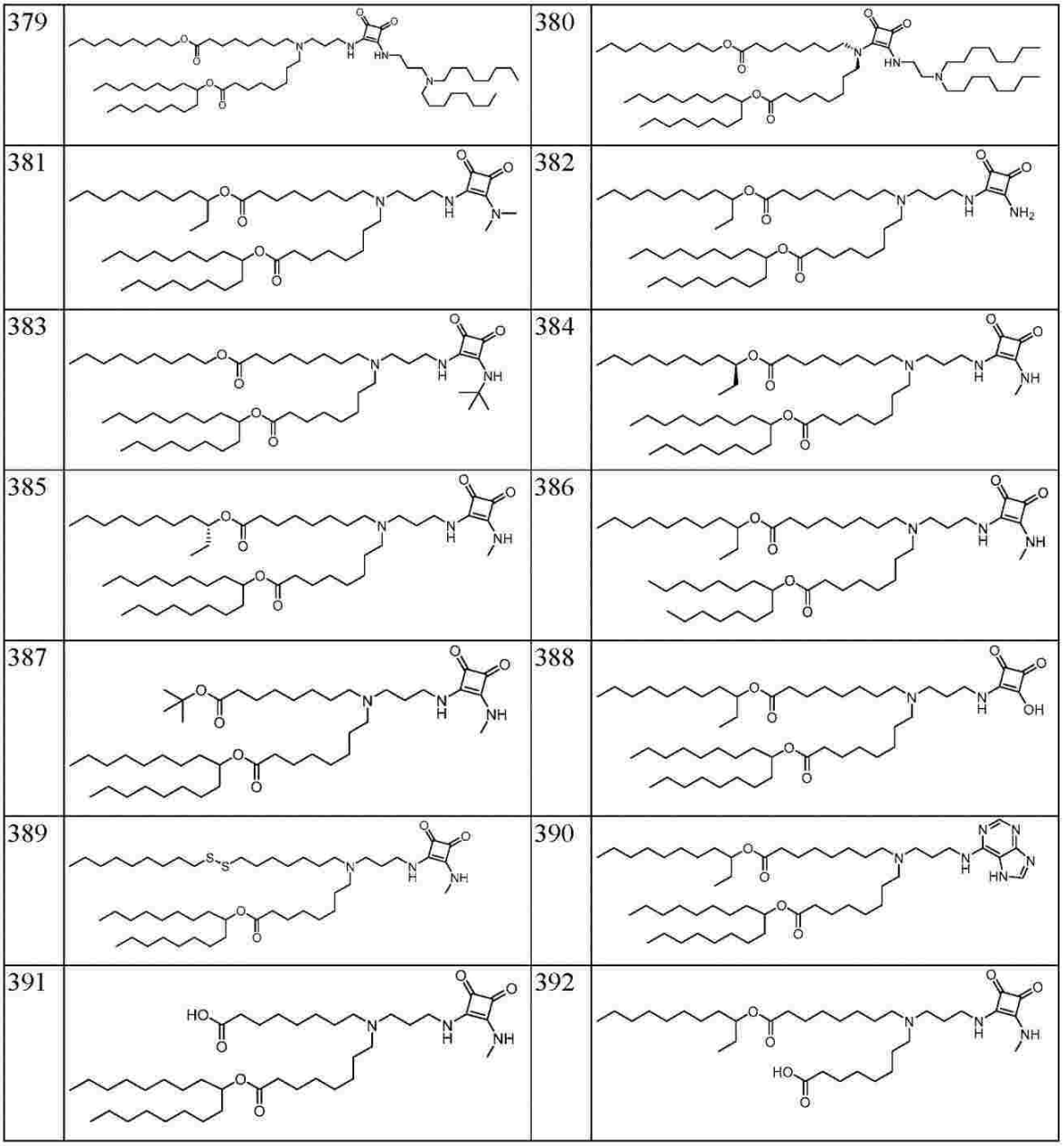
【化６４－１６】

202		349	
203		350	
204		351	
205		352	
206		353	
207		354	
208		355	
209		356	
210		357	
211		358	

【化６４－１７】

359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	

【化６４－１８】

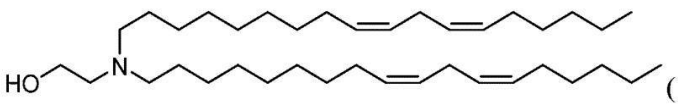


からなる群から選択される。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、本開示の脂質は、化合物３４０Ａを含む：

【化６５】



(化合物340A)。

【０２４０】

式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質の中心のアミン部分は、生理学的ｐＨでプロトン化され得る。従って、脂質は、生理学的ｐＨで正電荷または部分正電荷を有し

得る。このような脂質は、カチオン性またはイオン性（アミノ）脂質と呼ばれ得る。脂質はまた、両性イオン性、すなわち、正電荷及び負電荷の両方を有する中性分子であり得る。

【０２４１】

本明細書で使用する場合、「アルキル」または「アルキル基」という用語は、任意に置換される、１個以上の炭素原子（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、またはそれ以上の炭素原子）を含む直鎖状または分枝鎖状飽和炭化水素を意味する。「C_{1-14}アルキル」という表記は、１～１４個の炭素原子を含む任意に置換される直鎖状または分枝鎖状飽和炭化水素を意味する。特に規定されない限り、本明細書に記載されるアルキル基は、非置換及び置換アルキル基の両方を指す。

【０２４２】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」または「アルケニル基」という用語は、任意に置換される、２個以上の炭素原子（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、またはそれ以上の炭素原子）及び少なくとも１つの二重結合を含む直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味する。「C_{2-14}アルケニル」という表記は、２～１４個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む任意に置換される直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味する。アルケニル基は、１つ、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上の炭素－炭素二重結合を含み得る。例えば、C_{18}アルケニルは、１つ以上の二重結合を含み得る。２つの二重結合を含むC_{18}アルケニル基は、リノレイル基であり得る。特に規定されない限り、本明細書に記載されるアルケニル基は、非置換及び置換アルケニル基の両方を指す。

【０２４３】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」または「アルキニル基」という用語は、任意に置換される、２個以上の炭素原子（例えば、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、またはそれ以上の炭素原子）及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味する。「C_{2-14}アルキニル」という表記は、２～１４個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む任意に置換される直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味する。アルキニル基は、１つ、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上の炭素－炭素三重結合を含み得る。例えば、C_{18}アルキニルは、１つ以上の炭素－炭素三重結合を含み得る。特に規定されない限り、本明細書に記載されるアルキニル基は、非置換及び置換アルキニル基の両方を指す。

【０２４４】

本明細書で使用する場合、「炭素環」または「炭素環式基」という用語は、炭素原子の１つ以上の環を含む任意に置換される単環または多環系を意味する。環は、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員、１１員、１２員、１３員、１４員、１５員、１６員、１７員、１８員、１９員、または２０員環であり得る。「C_{3-6}炭素環」という表記は、３～６個の炭素原子を有する単環を含む炭素環を意味する。炭素環は、１つ以上の炭素－炭素二重または三重結合を含んでもよく、非芳香族または芳香族（例えば、シクロアルキルまたはアリール基）であり得る。炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、及び１，２－ジヒドロナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する場合の「シクロアルキル」という用語は、非芳香族炭素環を意味し、任意の二重または三重結合を含んでもまたは含まなくてもよい。特に規定されない限り、本明細書に記載される炭素環は、非置換及び置換炭素環基の両方、すなわち、任意に置換される炭素環を指す。

【０２４５】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環式基」という用語は、少なくとも１つの環が少なくとも１個のヘテロ原子を含む、１つ以上の環を含む任意に置換される単環または多環系を意味する。ヘテロ原子は、例えば、窒素、酸素、または硫黄原子であり

得る。環は、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員、１１員、１２員、１３員、または１４員環であり得る。複素環は、１つ以上の二重または三重結合を含んでもよく、非芳香族または芳香族（例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基）であり得る。複素環の例としては、イミダゾリル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、モルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チオフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、キノリル、及びイソキノリル基が挙げられる。本明細書で使用する場合の「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族複素環を意味し、任意の二重または三重結合を含んでもまたは含まなくてもよい。特に規定されない限り、本明細書に記載される複素環は、非置換及び置換複素環基の両方、すなわち、任意に置換される複素環を指す。

【０２４６】

本明細書で使用する場合、「生分解性基」は、哺乳動物の実体内の脂質のより速い代謝を促進し得る基である。生分解性基は、限定はされないが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、アリール基、及びヘテロアリール基からなる群から選択され得る。本明細書で使用する場合、「アリール基」は、１つ以上の芳香環を含む任意に置換される炭素環式基である。アリール基の例としては、フェニル及びナフチル基が挙げられる。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール基」は、１つ以上の芳香環を含む任意に置換される複素環式基である。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、及びチアゾリルが挙げられる。アリール及びヘテロアリール基は両方とも、任意に置換され得る。例えば、Ｍ及びＭ’は、任意に置換されるフェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる非限定的な群から選択され得る。本明細書の式中、Ｍ及びＭ’は独立して、上記の生分解性基の一覧から選択され得る。特に規定されない限り、本明細書に記載されるアリールまたはヘテロアリール基は、非置換及び置換された基の両方、すなわち、任意に置換されるアリールまたはヘテロアリール基を指す。

【０２４７】

アルキル、アルケニル、及びシクリル（例えば、カルボシクリル及びヘテロシクリル）基は、特に規定されない限り、任意に置換され得る。任意選択の置換基は、限定はされないが、ハロゲン原子（例えば、塩化物、臭化物、フッ化物、またはヨウ化物基）、カルボン酸（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ）、アルコール（例えば、ヒドロキシル、－ＯＨ）、エステル（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＯＲまたは－ＯＣ（Ｏ）Ｒ）、アルデヒド（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、カルボニル（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、あるいはＣ＝Ｏによって表される）、ハロゲン化アシル（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｘ、ここで、Ｘが、臭化物、フッ化物、塩化物、及びヨウ化物から選択されるハロゲン化物である）、カーボネート（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ）、アルコキシ（例えば、－ＯＲ）、アセタール（例えば、－Ｃ（ＯＲ）$_2$Ｒ”’、ここで、各ＯＲが、同じかまたは異なり得るアルコキシ基であり、Ｒ”’が、アルキルまたはアルケニル基である）、ホスフェート（例えば、Ｐ（Ｏ）$_4^{3-}$）、チオール（例えば、－ＳＨ）、スルホキシド（例えば、－Ｓ（Ｏ）Ｒ）、スルフィン酸（例えば、－Ｓ（Ｏ）ＯＨ）、スルホン酸（例えば、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＨ）、チアール（例えば、－Ｃ（Ｓ）Ｈ）、サルフェート（例えば、Ｓ（Ｏ）$_4^{2-}$）、スルホニル（例えば、－Ｓ（Ｏ）$_2$－）、アミド（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、または－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ）、アジド（例えば、－Ｎ３）、ニトロ（例えば、－ＮＯ$_2$）、シアノ（例えば、－ＣＮ）、イソシアノ（例えば、－ＮＣ）、アシルオキシ（例えば、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ）、アミノ（例えば、－ＮＲ$_2$、－ＮＲＨ、または－ＮＨ$_2$）、カルバモイル（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＨ、または－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$）、スルホンアミド（例えば、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ、または－Ｎ（Ｈ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈ）、アルキル基、アルケニル基、及びシクリル（例えば、カルボシクリルまたはヘテロシクリル）基からなる群から選択

され得る。上記のいずれかにおいて、Ｒが、本明細書に定義されるように、アルキルまたはアルケニル基である。いくつかの実施形態では、置換基自体が、例えば、１、２、３、４、５、または６つの本明細書に定義される置換基でさらに置換され得る。例えば、C_{1-6}アルキル基は、１、２、３、４、５、または６つの本明細書に定義される置換基でさらに置換され得る。

【０２４８】

窒素を含む本開示の化合物は、酸化剤（例えば、３－クロロペルオキシ安息香酸（ｍ－ＣＰＢＡ）及び／または過酸化水素）で処理して、本開示の他の化合物を得ることによりＮ－オキシドに転換することができる。従って、示され、主張される全ての窒素含有化合物は、原子価及び構造によって許容される場合、示される通りの化合物と、そのＮ－オキシド誘導体（これはＮ→ＯまたはＮ$^{+}$－Ｏ$^{-}$と表すことができる）との両方を含むものとみなされる。さらに、他の例では、本開示の化合物中の窒素は、Ｎ－ヒドロキシ化合物またはＮ－アルコキシ化合物に転換することができる。例えば、Ｎ－ヒドロキシ化合物は、ｍ－ＣＰＢＡのような酸化剤による親アミンの酸化によって調製することができる。示され、主張される全ての窒素含有化合物はまた、原子価及び構造によって許容される場合、示される通りの化合物と、そのＮ－ヒドロキシ誘導体（すなわち、Ｎ－ＯＨ）及びＮ－アルコキシ誘導体（すなわち、Ｎ－ＯＲ、式中でＲは置換または非置換C_{1}～C_{6}アルキル、C_{1}～C_{6}アルケニル、C_{1}～C_{6}アルキニル、３員～１４員の炭素環または３員～１４員の複素環）との両方を網羅するものとみなされる。

【０２４９】

約、およそ：本明細書で使用する場合、目的の１つ以上の値に適用される際の「及び」及び「約」という用語は、記載される参照値と類似の値を指す。ある特定の実施形態では、「およそ」または「約」という用語は、特に記載しない限りまたは文脈から別の解釈が明らかでない限り（ただし、このような数値が考えられる値の１００％を超える場合を除く）、記載される参照値の２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、それ以下の値の両方向（超または未満）の範囲を指す。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分における所与の化合物の量に関して使用される場合、「約」は、記載される値の＋／－１０％を意味し得る。例えば、約４０％の所与の化合物を有する脂質成分を含むナノ粒子組成物は、３０～５０％の化合物を含み得る。

【０２５０】

本明細書で使用する場合、「化合物」という用語は、示される構造のあらゆる異性体及び同位体を含むことを意味する。「同位体」は、同じ原子番号を有するが、核内の異なる中性子数に起因する異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体としては、トリチウム及び重水素が挙げられる。さらに、本開示の化合物、塩、または複合体は、常法によって、溶媒和物及び水和物を形成するために、溶媒または水分子と組み合わせて調製され得る。

【０２５１】

本明細書で使用する場合、「接触させる」という用語は、２つ以上の実体間の物理的接続を確立することを意味する。例えば、哺乳動物細胞を、ナノ粒子組成物と接触させることは、哺乳動物細胞及びナノ粒子に、物理的接続を共有させることを意味する。細胞を外部の実体とインビボ及びエクスビボの両方で接触させる方法は、生物学分野において周知である。例えば、哺乳動物内に配置されたナノ粒子組成物及び哺乳動物細胞を接触させることは、様々な投与経路（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、及び皮下）によって行われてもよく、様々な量のナノ粒子組成物を含み得る。さらに、２つ以上の哺乳動物細胞が、ナノ粒子組成物によって接触され得る。

【０２５２】

本明細書で使用する場合、「送達する」という用語は、実体を目的地に提供することを意味する。例えば、治療薬及び／または予防薬を対象に送達することは、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物を、対象に（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、または皮

下経路によって）投与することを含み得る。哺乳動物または哺乳動物細胞へのナノ粒子組成物の投与は、１つ以上の細胞を、ナノ粒子組成物と接触させることを含み得る。

【０２５３】

本明細書で使用する場合、「向上した送達」という用語は、目的の標的組織（例えば、ＭＣ３、ＫＣ２、またはＤＬｉｎＤＭＡ）への対照ナノ粒子による治療薬及び／または予防薬の送達のレベルと比較して、目的の標的組織（例えば、哺乳動物の肝臓）へのナノ粒子による治療薬及び／または予防薬の、より多い（例えば、少なくとも１．５倍多い、少なくとも２倍多い、少なくとも３倍多い、少なくとも４倍多い、少なくとも５倍多い、少なくとも６倍多い、少なくとも７倍多い、少なくとも８倍多い、少なくとも９倍多い、少なくとも１０倍多い）送達を意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達のレベルは、組織において生成されるタンパク質の量を、前記組織の重量と比較するか、組織内の治療薬及び／または予防薬の量を、前記組織の重量と比較するか、組織において生成されるタンパク質の量を、前記組織内の総タンパク質の量と比較するか、または組織内の治療薬及び／または予防薬の量を、前記組織内の総治療薬及び／または予防薬の量と比較することによって測定され得る。標的組織へのナノ粒子の向上した送達が、治療される対象において決定される必要がなく、それが動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理において決定され得ることが理解されよう。ある特定の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物は、投与経路にかかわらず実質的に同じレベルの送達促進を有する。例えば、本明細書に開示されるある特定の化合物は、それらが治療薬及び／または予防薬を静脈内または筋肉内のいずれかで送達するのに使用される場合、同様の送達促進を示す。他の実施形態では、本明細書に開示されるある特定の化合物は、治療薬及び／または予防薬を静脈内より筋肉内で送達するのに使用される場合、より高いレベルの送達促進を示す。

【０２５４】

本明細書で使用する場合、「特異的送達」、「特異的に送達する」、または「特異的に送達すること」という用語は、標的以外の組織（例えば、哺乳動物の脾臓）と比較して、目的の標的組織（例えば、哺乳動物の肝臓）へのナノ粒子による治療薬及び／または予防薬の、より多い（例えば、少なくとも１．５倍多い、少なくとも２倍多い、少なくとも３倍多い、少なくとも４倍多い、少なくとも５倍多い、少なくとも６倍多い、少なくとも７倍多い、少なくとも８倍多い、少なくとも９倍多い、少なくとも１０倍多い）送達を意味する。特定の組織へのナノ粒子の送達のレベルは、組織において生成されるタンパク質の量を、前記組織の重量と比較するか、組織内の治療薬及び／または予防薬の量を、前記組織の重量と比較するか、組織において生成されるタンパク質の量を、前記組織内の総タンパク質の量と比較するか、または組織内の治療薬及び／または予防薬の量を、前記組織内の総治療薬及び／または予防薬と比較することによって測定され得る。例えば、腎血管標的については、治療薬及び／または予防薬の全身投与後に肝臓または脾臓に送達されるものと比較して、組織１ｇ当たり１．５、２倍、３倍、５倍、１０倍、１５倍、または２０倍多い治療薬及び／または予防薬が腎臓に送達される場合、治療薬及び／または予防薬は、肝臓及び脾臓と比較して、哺乳動物の腎臓に特異的に送達される。標的組織に特異的に送達するナノ粒子の能力が、治療される対象において決定される必要はなく、動物モデル（例えば、ラットモデル）などの代理において決定され得ることが理解されよう。

【０２５５】

本明細書で使用する場合、「封入効率」は、ナノ粒子組成物の調製に使用される治療薬及び／または予防薬の最初の総量に対する、ナノ粒子組成物の一部になる治療薬及び／または予防薬の量を指す。例えば、組成物に最初に提供される合計１００ｍｇの治療薬及び／または予防薬のうち９７ｍｇの治療薬及び／または予防薬が、ナノ粒子組成物に封入さ

れる場合、封入効率は、９７％として示され得る。本明細書で使用する場合、「封入」は、完全な、実質的な、または部分的な包接（ｅｎｃｌｏｓｕｒｅ）、閉じ込め（ｃｏｎｆｉｎｅｍｅｎｔ）、包囲（ｓｕｒｒｏｕｎｄｉｎｇ）、または包み込み（ｅｎｃａｓｅｍｅｎｔ）を指し得る。

【０２５６】

本明細書で使用する場合、核酸配列の「発現」は、ポリペプチドまたはタンパク質へのｍＲＮＡの翻訳、及び／またはポリペプチドまたはタンパク質の翻訳後修飾を指す。

【０２５７】

本明細書で使用する場合、「インビトロ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物）内ではなく、人工環境、例えば、試験管または反応容器、細胞培養物、ペトリ皿などで起こる事象を指す。

【０２５８】

本明細書で使用する場合、「インビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物またはそれらの細胞もしくは組織）内で起こる事象を指す。

【０２５９】

本明細書で使用する場合、「エクスビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、または微生物またはそれらの細胞もしくは組織）の外部で起こる事象を指す。エクスビボ事象は、天然（例えば、インビボ）環境から最小限に変化された環境内で起こり得る。

【０２６０】

本明細書で使用する場合、「異性体」という用語は、化合物の任意の幾何異性体、互変異性体、両性イオン、立体異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを意味する。化合物は、１つ以上のキラル中心及び／または二重結合を含んでもよく、従って、立体異性体、例えば、二重結合異性体（すなわち、幾何Ｅ／Ｚ異性体）またはジアステレオマー（例えば、鏡像異性体（すなわち、（＋）もしくは（－））またはシス／トランス異性体）として存在し得る。本開示は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオマーとして純粋な）並びに鏡像異性体及び立体異性体混合物、例えば、ラセミ体を含む、本明細書に記載される化合物のあらゆる異性体を包含する。化合物の鏡像異性体及び立体異性体混合物及びそれらをそれらの成分鏡像異性体または立体異性体に分割する手段は周知である。

【０２６１】

「互変異性体」は、平衡状態で存在する２個またはそれ以上の構造異性体のうちの１つであり、１つの異性形態から別の異性形態へ容易に転換される。この転換は、隣接する共役二重結合の切り替えを伴う水素原子の形式的な移動をもたらす。互変異性体は、溶液中で互変異性セットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液中では、互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒及びｐＨを含む、いくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互転換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

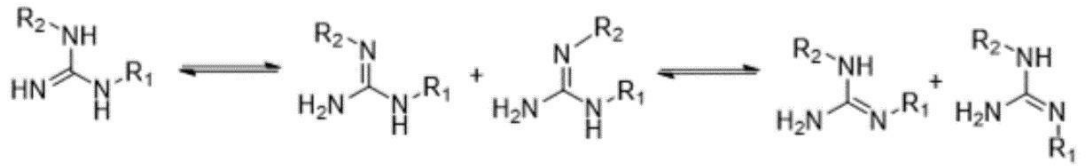
【０２６２】

可能な様々なタイプの互変異性のうち、２つが一般的に観察される。ケト－エノール互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが起こる。環と鎖との互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基（－ＣＨＯ）が同じ分子中のヒドロキシ基（－ＯＨ）のうちの１つと反応して、グルコースにより示されるような環状（環形状）の形を与える結果として、生じる。

【０２６３】

一般的な互変異性の対は、ケトン－エノール、アミド－ニトリル、ラクタム－ラクチム、複素環式環におけるアミド－イミド酸互変異性（例えば、グアニン、チミン及びシトシンのような核酸塩基における）、イミン－エナミン、並びにエナミン－エナミンである。ジ置換グアニジンにおける互変異性の一例を以下に示す。

【化６６】



【０２６４】
本開示の化合物は、異なる互変異性体として描かれ得ることが理解されるべきである。また、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の命名はいかなる互変異性体の形態も排除しないことも理解されるべきである。

【０２６５】
本明細書で使用する場合、「脂質成分」は、１つ以上の脂質を含むナノ粒子組成物の成分である。例えば、脂質成分は、１つ以上のカチオン性／イオン性脂質、ＰＥＧ化脂質、構造脂質、または他の脂質、例えば、リン脂質を含み得る。

【０２６６】
本明細書で使用する場合、「リンカー」は、２つの部分を連結する部分、例えば、キャップ種の２つのヌクレオシド間の結合である。リンカーは、限定はされないが、リン酸基（例えば、ホスフェート、ボラノリン酸、チオホスフェート、セレノホスフェート、及びホスホネート）、アルキル基、アミデート、またはグリセロールを含む１つ以上の基を含み得る。例えば、キャップ類似体の２つのヌクレオシドは、三リン酸基または２つのホスフェート部分及びボラノリン酸部分を含む鎖によって、それらの５’位において連結され得る。

【０２６７】
本明細書で使用する場合、「投与の方法」は、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、または組成物を対象に送達する他の方法を含み得る。投与の方法は、身体の特定の領域または系に標的送達する（例えば、特異的に送達する）ように選択され得る。

【０２６８】
本明細書で使用する場合、「修飾」は、非天然を意味する。例えば、ＲＮＡは、修飾ＲＮＡであり得る。すなわち、ＲＮＡは、天然でない１つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーを含み得る。「修飾」種は、本明細書において「改変」種と呼ばれることもある。種は、化学的に、構造的に、または機能的に修飾または改変され得る。例えば、修飾核酸塩基種は、天然でない１つ以上の置換を含み得る。

【０２６９】
本明細書で使用する場合、「Ｎ：Ｐ比」は、例えば、脂質成分及びＲＮＡを含むナノ粒子組成物中の、ＲＮＡ中のリン酸基に対する脂質中のイオン性（生理学的ｐＨ範囲で）窒素原子のモル比である。

【０２７０】
本明細書で使用する場合、「ナノ粒子組成物」は、１つ以上の脂質を含む組成物である。ナノ粒子組成物は、典型的に、マイクロメートルのオーダーまたはより小さいサイズであり、脂質二重層を含み得る。ナノ粒子組成物は、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、リポソーム（例えば、脂質小胞）、及びリポプレックスを包含する。例えば、ナノ粒子組成物は、５００ｎｍ以下の直径を有する脂質二重層を有するリポソームであり得る。

【０２７１】
本明細書で使用する場合、「天然に存在する」は、人工的な補助なしに自然界に存在することを意味する。

【０２７２】
本明細書で使用する場合、「患者」は、治療を求めるまたは治療が必要となり得る、治療を必要とする、治療を受けている、治療を受ける予定の対象、または特定の疾患または

病態について専門家による医療を受けている対象を指す。
【０２７３】
本明細書で使用する場合、「ＰＥＧ脂質」または「ＰＥＧ化脂質」は、ポリエチレングリコール成分を含む脂質を指す。
【０２７４】
「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当なリスク・ベネフィット比に見合う、化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。
【０２７５】
本明細書で使用する場合の「薬学的に許容される賦形剤」という語句は、本明細書に記載される化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁、複合体化、または溶解させることができるビヒクル）であって、患者において実質的に非毒性かつ非炎症性である特性を有する成分を指す。賦形剤としては、例えば：固結防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮補助剤、崩壊剤、染料（色素）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング、香味料、香料、滑剤（流動促進剤）、潤滑剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤もしくは分散剤、甘味料、及び水和水が挙げられる。例示的な賦形剤としては、限定はされないが：チル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドンヨード、アルファデンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ（α－トコフェロール）、ビタミンＣ、キシリトール、及び本明細書に開示される他の種が挙げられる。
【０２７６】
本明細書において、化合物の構造式は、便宜上、ある場合における特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの全ての異性体を含み、全ての異性体が、同じレベルの活性を有し得るわけではないことが理解される。さらに、式によって表される化合物について、結晶多形が存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、またはその無水物もしくは水和物が、本開示の範囲に含まれることが留意される。
【０２７７】
「結晶多形」、「多形」または「結晶形態」という用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が、全て同じ元素組成を有するが、異なる結晶充填配置で結晶化することができる結晶構造を意味する。異なる結晶形態は、通常、異なるＸ線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学及び電気特性、安定性及び溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、及び他の要因により、１つの結晶形態が優位になり得る。化合物の結晶多形は、様々な条件下で結晶化によって調製され得る。
【０２７８】
組成物は、１つ以上の化合物の塩も含み得る。塩は、薬学的に許容される塩であり得る。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって（例えば、遊離塩基基を好適な有機酸と反応させることによって）親化合物が改変された、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。代表的な酸付加塩とし

ては、酢酸塩、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、カンホラート、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、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチネート、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、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ金属塩また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、並びに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（限定はされないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む）が挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩を含む。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水もしくは有機溶媒中、または両者の混合物中で、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５，ｐ．１４１８，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ及びＣ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（ｅｄｓ．），Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８，及びＢｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，１－１９（１９７７）（これらのそれぞれは、全体が参照により本明細書に援用される）に見出される。

【０２７９】

本明細書で使用する場合、「リン脂質」は、ホスフェート部分及び１つ以上の炭素鎖、例えば、不飽和脂肪酸鎖を含む脂質である。リン脂質は、１つ以上の多重（例えば、二重または三重）結合（例えば、１つ以上の不飽和）を含み得る。特定のリン脂質は、膜への融合を促進し得る。例えば、カチオン性リン脂質は、膜（例えば、細胞膜または細胞内膜）の１つ以上の負に帯電したリン脂質と相互作用し得る。膜へのリン脂質の融合は、脂質含有組成物の１つ以上の要素が、膜を通過することを可能にし、例えば、細胞への当該１つ以上の要素の送達を可能にする。

【０２８０】

本明細書で使用する場合、「多分散指数」は、系の粒径分布の均一性を表す比率である。例えば、０．３未満の小さい値は、狭い粒径分布を示す。

【０２８１】

本明細書で使用する場合、「ポリペプチド」または「目的のポリペプチド」という用語は、天然でまたは合成で生成（例えば、単離または精製）され得るペプチド結合によって典型的に結合されるアミノ酸残基のポリマーを指す。

【０２８２】

本明細書で使用する場合、「ＲＮＡ」は、天然に存在するかまたは天然に存在しないリボ核酸を指す。例えば、ＲＮＡは、１つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはリンカーなどの修飾された及び／または天然に存在しない成分を含み得る。ＲＮＡは、キャップ構造、鎖終止ヌクレオシド、ステムループ、ポリＡ配列、及び／またはポリ

アデニル化シグナルを含み得る。ＲＮＡは、目的のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を有し得る。例えば、ＲＮＡは、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）であり得る。特定のポリペプチドをコードするｍＲＮＡの翻訳、例えば、哺乳動物細胞内のｍＲＮＡのインビボ翻訳は、コードされたポリペプチドを生成し得る。ＲＮＡは、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、ｍＲＮＡ、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。

【０２８３】

本明細書で使用する場合、「単一単位用量」は、１用量／１回／単一経路／単一接触点、すなわち、単回の投与イベントで投与される任意の治療薬の用量である。

【０２８４】

本明細書で使用する場合、「分割用量」は、単一単位用量または１日総用量を２つ以上の用量に分割することである。

【０２８５】

本明細書で使用する場合、「１日総用量」は、２４時間の期間に投与または処方される量である。それは、単一単位用量として投与され得る。

【０２８６】

本明細書で使用する場合、ナノ粒子組成物に関して「サイズ」または「平均サイズ」は、ナノ粒子組成物の平均直径を指す。

【０２８７】

明細書において使用される際、「対象」または「患者」という用語は、例えば、実験、診断、予防薬、及び／または治療目的で本開示に係る組成物が投与され得るいずれかの生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物）及び／または植物が挙げられる。

【０２８８】

本明細書で使用する場合、「標的細胞」は、任意の１つ以上の目的の細胞を指す。細胞は、インビトロ、インビボ、インサイチュ、または生物の組織もしくは器官において見出され得る。生物は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト、最も好ましくは患者であり得る。

【０２８９】

本明細書で使用する場合、「標的組織」は、治療薬及び／または予防薬の送達が、所望の生物学的及び／または薬理学的効果をもたらし得る任意の１つ以上の目的の組織タイプを指す。目的の標的組織の例としては、特定の組織、器官、及びその系または群が挙げられる。特定の用途において、標的組織は、腎臓、肺、脾臓、血管の血管内皮（例えば、冠動脈内または大腿骨内）、または腫瘍組織（例えば、腫瘍内投与によって）であり得る。「標的以外の組織」は、コードされたタンパク質の発現が、所望の生物学的及び／または薬理学的効果をもたらさない任意の１つ以上の組織タイプを指す。特定の用途において、標的以外の組織は、肝臓及び脾臓を含み得る。

【０２９０】

「治療剤」または「予防剤」という用語は、対象に投与されると、治療、診断、及び／または予防効果を有する、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を引き起こす任意の薬剤を指す。治療剤は、「活性物質（ａｃｔｉｖｅ）」または「活性剤」とも呼ばれる。このような薬剤としては、限定はされないが、細胞毒素、放射性イオン、化学療法剤、小分子薬剤、タンパク質、及び核酸が挙げられる。

【０２９１】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、感染症、疾患、障害、及び／または病態に罹患しているか、または罹患しやすい対象に投与されると、感染症、疾患、障害、及び／または病態を治療する、その症状を改善する、診断する、予防する、及び／またはその開始を遅延させるのに十分な送達される薬剤（例えば、核酸、薬剤、組成物、治療剤、診断剤、予防薬など）の量を意味する。

【０２９２】
本明細書で使用する場合、「トランスフェクション」は、種（例えば、ＲＮＡ）を細胞に導入することを指す。トランスフェクションは、例えば、インビトロ、エクスビボ、またはインビボで行われ得る。
【０２９３】
本明細書で使用する場合、「治療する」という用語は、特定の感染症、疾患、障害、及び／または病態の１つ以上の症状または特徴の部分的もしくは完全な緩和、回復、改善、軽減、その開始の遅延、その進行の阻害、その重症度の軽減、及び／またはその発生率の低下を指す。例えば、がんを「治療する」ことは、腫瘍の生存、成長、及び／または広がりの阻害を指し得る。治療は、疾患、障害、及び／または病態に関連する病変を発症するリスクを低減する目的で、疾患、障害、及び／または病態の兆候を示していない対象及び／または疾患、障害、及び／または病態の初期兆候しか示していない対象に投与され得る。
【０２９４】
本明細書で使用する場合、「ゼータ電位」は、例えば、粒子組成物中の脂質の運動電位である。
【０２９５】
ナノ粒子組成物
本開示はまた、本明細書に記載される式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む脂質成分を含むナノ粒子組成物を特徴とする。
【０２９６】
いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の最大寸法は、例えば、動的光散乱（ＤＬＳ）、透過電子顕微鏡法、走査電子顕微鏡法、または別の方法によって測定されるとき、１μｍ以下（例えば、１μｍ、９００ｎｍ、８００ｎｍ、７００ｎｍ、６００ｎｍ、５００ｎｍ、４００ｎｍ、３００ｎｍ、２００ｎｍ、１７５ｎｍ、１５０ｎｍ、１２５ｎｍ、１００ｎｍ、７５ｎｍ、５０ｎｍ、またはそれ以下）である。ナノ粒子組成物は、例えば、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、リポソーム、脂質小胞、及びリポプレックスを含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、１つ以上の脂質二重層を含む小胞である。特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、水性区画によって隔てられた２つ以上の同心二重層を含む。脂質二重層は、互いに官能化及び／または架橋され得る。脂質二重層は、１つ以上のリガンド、タンパク質、またはチャネルを含み得る。
【０２９７】
ナノ粒子組成物は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される少なくとも１つの化合物を含む脂質成分を含む。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、化合物１～３９２のうちの１つ以上を含み得る。ナノ粒子組成物は、様々な他の成分も含み得る。例えば、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質に加えて、１つ以上の他の脂質を含み得る。
【０２９８】
カチオン性／イオン性脂質

ナノ粒子組成物は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質に加えて、１つ以上のカチオン性及び／またはイオン性脂質（例えば、生理学的ｐＨで正電荷または部分正電荷を有し得る脂質）を含み得る。カチオン性及び／またはイオン性脂質は、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンター６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３β）－コレスター５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３β）－コレスター５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、及び（２Ｓ）－２－（｛８－［（３β）－コレスター５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））からなる非限定的な群から選択され得る。これらに加えて、カチオン性脂質はまた、環状アミン基を含む脂質であり得る。

【０２９９】

ＰＥＧ脂質

ナノ粒子組成物の脂質成分は、１つ以上のＰＥＧまたはＰＥＧ修飾脂質を含み得る。このような種は、あるいは、ＰＥＧ化脂質と呼ばれる。ＰＥＧ脂質は、ポリエチレングリコールで修飾された脂質である。ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ、ＰＥＧ－ＤＭＧ、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ、またはＰＥＧ－ＤＳＰＥ脂質であり得る。

【０３００】

構造脂質

ナノ粒子組成物の脂質成分は、１つ以上の構造脂質を含み得る。構造脂質は、限定はされないが、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、トマチン、ウルソール酸、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態では、構造脂質は、コレステロールである。いくつかの実施形態では、構造脂質としては、コレステロール及びコルチコステロイド（プレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾンなど）、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

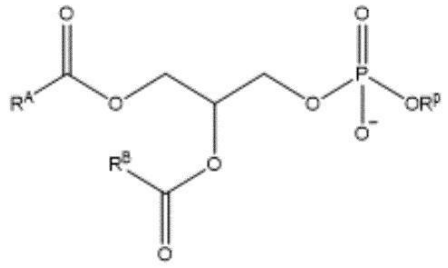
【０３０１】

リン脂質

ナノ粒子組成物の脂質成分は、１つ以上の（ポリ）不飽和脂質などの１つ以上のリン脂

質を含み得る。リン脂質は、集合して１つ以上の脂質二重層になり得る。一般に、リン脂質は、リン脂質部分及び１つ以上の脂肪酸部分を含み得る。例えば、リン脂質は、式（ＩＶ）：

【化６７】



（ＩＶ）

（式中、R_pが、リン脂質部分を表し、R^A及びR^Bが、同じかまたは異なり得る不飽和を含むかまたは含まない脂肪酸部分を表す）で表される脂質であり得る。リン脂質部分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、２－リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンからなる非限定的な群から選択され得る。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α－リノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸からなる非限定的な群から選択され得る。分枝、酸化、環化、及びアルキンを含む、修飾及び置換を含む天然種を含む非天然種も考えられる。例えば、リン脂質は、１つ以上のアルキンと官能化されるかまたはそれに架橋され得る（例えば、１つ以上の二重結合が三重結合で置換されたアルケニル基）。適切な反応条件下で、アルキン基が、アジドに曝露されると、銅触媒付加環化を起こし得る。このような反応は、膜透過または細胞認識を促進するためにナノ粒子組成物の脂質二重層を官能化するか、またはナノ粒子組成物を、標的化またはイメージング部分などの有用な成分（例えば、色素）に結合するのに有用であり得る。

【０３０２】

組成物及び方法に有用なリン脂質は、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０ジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰ

Ｇ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジパルミトイル　ホスファチジル　エタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルコリン（ＳＯＰＣ）、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、及びそれらの混合物からなる非限定的な群から選択され得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、ＤＳＰＣを含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、ＤＯＰＥを含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、ＤＳＰＣ及びＤＯＰＥの両方を含む。

【０３０３】

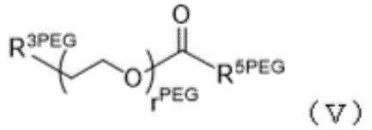
ＰＥＧ脂質

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、ＰＥＧ脂質を含む。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、及びＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロールからなる群から選択される。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式（Ｖ）：

【化６８】



（Ｖ）

またはその塩もしくは異性体であり得、

式中：

R^{3PEG}は、－OR^{O}であり；

R^{O}は、水素、C_{1-6}アルキルまたは酸素保護基であり；

r^{PEG}は、１～１００の整数であり；

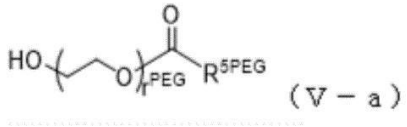
R^{5PEG}は、C_{10-40}アルキル、C_{10-40}アルケニル、またはC_{10-40}アルキニルであり；及び任意に、R^{5PEG}のうちの１つ以上のメチレン基は独立して、C_{3-10}カルボシクリレン、４～１０員のヘテロシクリレン、C_{6-10}アリーレン、４～１０員のヘテロアリーレン、－Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－NR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）－、－NR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－NR^{NPEG}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（＝NR^{NPEG}）－、－Ｃ（＝NR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－NR^{NPEG}Ｃ（＝NR^{NPEG}）－、－NR^{NPEG}Ｃ（＝NR^{NPEG}）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－NR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）－、－NR^{NPEG}Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{NPEG}）－、または－Ｎ（R^{NPEG}）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－で置換され；及び

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

【０３０５】

ある特定の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ａ）：

【化６９】



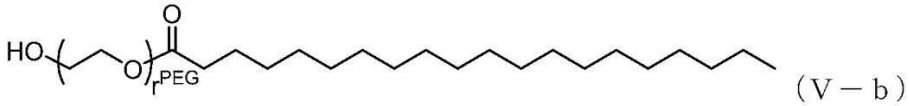
（Ｖ－ａ）

またはその塩もしくは異性体である。

【０３０６】

ある特定の実施形態では、式（Ｖ）の化合物は、式（Ｖ－ｂ）：

【化７０】



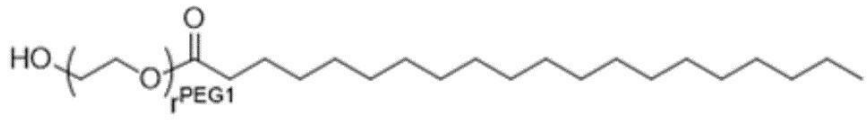
（Ｖ－ｂ）

またはその塩もしくは異性体である。

【０３０７】

ある特定の実施形態では、式（Ｖ－ｂ）の化合物は、下式を有する化合物：

【化７１】



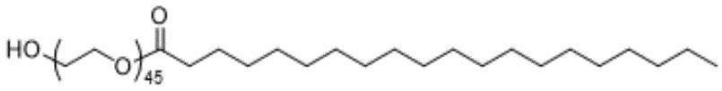
（ＰＥＧ１）

またはその塩もしくは異性体であり、式中、r^{PEG1}は、４０～５０の整数である。

【０３０８】

ある特定の実施形態では、式（Ｖ－ｂ）の化合物は、下式を有する化合物：

【化７２】



（ＰＥＧ２）

またはその塩もしくは異性体である。

【０３０９】

ある特定の実施形態では、ナノ粒子製剤中の式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）または（Ｖ－ｂ）、ＰＥＧ１、またはＰＥＧ２のうちの１つの脂質の取り込みは、脂質ナノ粒子製剤の薬物動態及び／または生体内分布を改善することができる。例えば、ナノ粒子製剤中の式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）または（Ｖ－ｂ）、ＰＥＧ１、またはＰＥＧ２のうちの１つの脂質の取り込みは、加速血中クリアランス（ＡＢＣ）効果を低下させることができる。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、及び（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つで表される化合物を含む脂質成分、リン脂質（不飽和であってもよく、または不飽和でなくてもよい）、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約３０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－

ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、及び（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つの化合物、約０ｍｏｌ％～約３０ｍｏｌ％のリン脂質、約１８．５ｍｏｌ％～約４８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約３０ｍｏｌ％～約４５ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、または（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、及び（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つの化合物、約５ｍｏｌ％～約２５ｍｏｌ％のリン脂質、約３０ｍｏｌ％～約４０ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約３５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、または（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、（ＶＩＩＩｃ）、及び（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つの化合物、約５ｍｏｌ％～約２５ｍｏｌ％のリン脂質、約３０ｍｏｌ％～約４０ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。ある特定の実施形態では、脂質成分は、約５０ｍｏｌ％の前記化合物、約１０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。他の実施形態では、脂質成分は、約４０ｍｏｌ％の前記化合物、約２０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。これらの実施形態のいくつかでは、リン脂質は、ＤＯＰＥである一方、他の実施形態では、リン脂質は、ＤＳＰＣである。ある特定の実施形態では、構造脂質は、コレステロールである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ＤＭＧである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）または（Ｖ－ｂ）のうちの１つの化合物である。上記のいずれかでは、脂質成分の総含有量は、１００％を超えなくてもよい。

【０３１１】

本明細書で提供される組成物のいくつかの実施形態では、ＰＥＧ脂質は、国際特許出願公開第ＷＯ２０１７／０９９８２３号として公開される、２０１６年１２月１０日に出願された、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０００１２９号、及び２０１８年６月１４日に出願された、国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０３７５４１号（これらの各々の全ての内容は、参照により本明細書に援用される）に記載されるＰＥＧ脂質である。

【０３１２】

補助剤

いくつかの実施形態では、１つ以上の本明細書に記載される脂質を含むナノ粒子組成物は、１つ以上の補助剤、例えば、グルコピラノシル脂質補助剤（ＧＬＡ）、ＣｐＧオリゴデオキシヌクレオチド（例えば、クラスＡまたはＢ）、ポリ（Ｉ：Ｃ）、水酸化アルミニウム、及びＰａｍ３ＣＳＫ４をさらに含み得る。

【０３１３】

治療剤

ナノ粒子組成物は、１つ以上の治療薬及び／または予防薬を含み得る。本開示は、治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞または器官に送達し、哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成し、必要とする哺乳動物における疾患または障害を治療する方法であって、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物を哺乳動物に投与するか、及び／または治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物と哺乳動物細胞を接触させることを含む方法を特徴とする。

【０３１４】
治療薬及び／または予防薬は、生物学的活性物質を含み、あるいは、「活性剤」と呼ばれる。治療薬及び／または予防薬は、細胞または器官に送達されると、細胞、器官、または他の身体組織もしくは系に望ましい変化をもたらす物質であり得る。このような種は、１つ以上の疾患、障害、または病態の治療に有用であり得る。いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、特定の疾患、障害、または病態の治療に有用な小分子薬剤である。ナノ粒子組成物に有用な薬剤の例としては、限定はされないが、抗腫瘍薬（例えば、ビンクリスチン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、カンプトテシン、シスプラチン、ブレオマイシン、シクロホスファミド、メトトレキサート、及びストレプトゾトシン）、抗腫瘍薬（例えば、アクチノマイシンＤ、ビンクリスチン、ビンブラスチン、シスチンアラビノシド、アントラサイクリン、アルキル化剤、白金化合物、代謝拮抗剤、及びヌクレオシド類似体、例えば、メトトレキサート及びプリン及びピリミジン類似体）、抗感染症薬、局所麻酔薬（例えば、ジブカイン及びクロルプロマジン）、β－アドレナリン遮断薬（例えば、プロプラノロール、チモロール、及びラベタロール）、降圧薬（例えば、クロニジン及びヒドララジン）、抗鬱薬（例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、及びドキセピン）、抗けいれん薬（例えば、フェニトイン）、抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェニルヒドラミン、クロルフェニラミン、及びプロメタジン）、抗生物質／抗菌剤（例えば、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、及びセフォキシチン）、抗真菌薬（例えば、ミコナゾール、テルコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、イトラコナゾール、ナイスタチン、ナフチフィン、及びアムホテリシンＢ）、抗寄生虫薬、ホルモン、ホルモン拮抗薬、免疫調節剤、神経伝達物質拮抗薬、抗緑内障薬、ビタミン、麻酔薬、及びイメージング剤が挙げられる。

【０３１５】
いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、細胞毒素、放射性イオン、化学療法剤、ワクチン、免疫応答を引き起こす化合物、及び／または別の治療薬及び／または予防薬である。細胞毒素または細胞毒性剤は、細胞に有害であり得る任意の薬剤を含む。例としては、限定はされないが、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、糖質コルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール、ラケルマイシン（ＣＣ－１０６５）、及びそれらの類似体または同族体が挙げられる。放射性イオンとしては、限定はされないが、ヨウ素（例えば、ヨウ素１２５またはヨウ素１３１）、ストロンチウム８９、リン、パラジウム、セシウム、イリジウム、スフェート、コバルト、イットリウム９０、サマリウム１５３、及びプラセオジムが挙げられる。ワクチンは、インフルエンザ、麻疹、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、狂犬病、髄膜炎、百日咳、破傷風、ペスト、肝炎、及び結核などの感染症に関連する１つ以上の病態に対して免疫を与えることが可能な化合物及び製剤を含み、感染症に由来する抗原及び／またはエピトープをコードするｍＲＮＡを含み得る。ワクチンは、癌細胞に対して免疫応答を指令し、腫瘍細胞に由来する抗原、エピトープ、及び／またはネオエピトープをコードするｍＲＮＡを含み得る化合物及び製剤も含む。免疫応答を引き起こす化合物は、ワクチン、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）、及び他の種を含み得る。いくつかの実施形態では、ワクチン及び／または免疫応答を引き起こすことが可能な化合物は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む組成物を介して、筋肉内投与される。他の治療薬及び／または予防薬としては、限定はされないが、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサー

ト、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルダカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、ラケルマイシン（ＣＣ－１０６５）、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣ、及びシス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前はダウノマイシン）及びドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及びアントラマイシン（ＡＭＣ））、及び抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソール及びマイタンシノイド）が挙げられる。

【０３１６】

他の実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、タンパク質である。本開示のナノ粒子に有用な治療用タンパク質としては、限定はされないが、ゲンタマイシン、アミカシン、インスリン、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、第ＶＩＲ因子、黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）類似体、インターフェロン、ヘパリン、Ｂ型肝炎表面抗原、腸チフスワクチン、及びコレラワクチンが挙げられる。

【０３１７】

ポリヌクレオチド及び核酸

いくつかの実施形態では、治療剤は、ポリヌクレオチドまたは核酸（例えば、リボ核酸またはデオキシリボ核酸）である。「ポリヌクレオチド」という用語は、その最も広い意味で、オリゴヌクレオチド鎖であるか、またはそれに組み込むことができる任意の化合物及び／または物質を含む。本開示に従って使用するための例示的なポリヌクレオチドとしては、限定はされないが、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、メッセンジャーｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含むリボ核酸（ＲＮＡ）、そのハイブリッド、ＲＮＡｉ誘導剤、ＲＮＡｉ剤、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、触媒ＤＮＡ、三重らせん形成を誘導するＲＮＡ、アプタマー、ベクターなどのうちの１つ以上が挙げられる。いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ＲＮＡである。本明細書に記載される組成物及び方法に有用なＲＮＡは、限定はされないが、ショートマ（ｓｈｏｒｔｍｅｒ）、アンタゴマー（ａｎｔａｇｏｍｉｒ）、アンチセンス、リボザイム、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、転移ＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。ある特定の実施形態では、ＲＮＡは、ｍＲＮＡである。

【０３１８】

ある特定の実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ｍＲＮＡである。ｍＲＮＡは、任意の天然または非天然あるいは修飾ポリペプチドを含む、任意の目的のポリペプチドをコードし得る。ｍＲＮＡによってコードされるポリペプチドは、任意のサイズのものであってもよく、任意の二次構造または活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡによってコードされるポリペプチドは、細胞において発現されると、治療効果を有し得る。

【０３１９】

他の実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ｓｉＲＮＡである。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子の発現を選択的にノックダウンするかまたは下方制御することが可能であり得る。例えば、ｓｉＲＮＡは、ｓｉＲＮＡを含むナノ粒子組成物を、必要とする対象に投与すると、特定の疾患、障害、または病態と関連する遺伝子をサイレンシングするように選択され得る。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子またはタンパク質をコードするｍＲＮＡ配列に相補的な配列を含み得る。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、免疫調節ｓｉＲＮＡであり得る。

【０３２０】

ある特定の実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ｓｇＲＮＡ及び／またはｃａｓ９　ｍＲＮＡである。ｓｇＲＮＡ及び／またはｃａｓ９　ｍＲＮＡは、遺伝子編集ツールとして使用することができる。例えば、ｓｇＲＮＡ－ｃａｓ９複合体は、細胞遺伝子のｍＲＮＡ翻訳に影響を及ぼし得る。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、治療薬及び／または予防薬は、ｓｈＲＮＡまたはそれをコードするベクターもしくはプラスミドである。ｓｈＲＮＡは、適切な構築物が核に送達されると、標的細胞の内部で生成され得る。ｓｈＲＮＡに関連する構築物及び機構は、従来分野において周知である。

【０３２２】

本開示に有用な核酸及びポリヌクレオチドは、典型的に、目的のポリペプチドをコードする連結ヌクレオシドの第１の領域（例えば、コード領域）、第１の領域の５’末端に位置する第１のフランキング領域（例えば、５’－ＵＴＲ）、第１の領域の３’末端に位置する第２のフランキング領域（例えば、３’－ＵＴＲ）、少なくとも１つの５’－キャップ領域、及び３’－安定化領域を含む。いくつかの実施形態では、核酸またはポリヌクレオチドは、ポリ－Ａ領域またはコザック配列（例えば、５’－ＵＴＲ中に）をさらに含む。ある場合には、ポリヌクレオチドは、ポリヌクレオチドから切り取られることが可能な１つ以上のイントロンヌクレオチド配列を含有し得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドまたは核酸（例えば、ｍＲＮＡ）は、５’キャップ構造、鎖終止ヌクレオチド、ステムループ、ポリＡ配列、及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。核酸の領域のいずれか１つが、１つ以上の改変成分（例えば、改変ヌクレオシド）を含み得る。例えば、３’－安定化領域は、改変ヌクレオシド、例えば、Ｌ－ヌクレオシド、逆方向チミジン、または２’－Ｏ－メチルヌクレオシドを含有してもよく、及び／またはコード領域、５’－ＵＴＲ、３’－ＵＴＲ、またはキャップ領域は、改変ヌクレオシド、例えば、５－置換ウリジン（例えば、５－メトキシウリジン）、１－置換プソイドウリジン（例えば、１－メチル－プソイドウリジンまたは１－エチル－プソイドウリジン）、及び／または５－置換シチジン（例えば、５－メチル－シチジン）を含み得る。

【０３２３】

一般に、ポリヌクレオチドの最も短い長さは、ジペプチドをコードするのに十分なポリヌクレオチド配列の長さであり得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、トリペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、テトラペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、ペンタペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、ヘキサペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、ヘプタペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、オクタペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、ノナペプチドをコードするのに十分である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド配列の長さは、デカペプチドをコードするのに十分である。

【０３２４】

改変ポリヌクレオチド配列がコードすることができるジペプチドの例としては、限定はされないが、カルノシン及びアンセリンが挙げられる。

【０３２５】

ある場合には、ポリヌクレオチドは、３０ヌクレオチドを超える長さである。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド分子は、３５ヌクレオチドを超える長さである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも６０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも８０ヌクレオチドである。いくつか

の実施形態では、長さは、少なくとも９０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１２０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１４０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１６０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１８０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも６００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも７００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも８００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも９００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１３００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１４００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１６００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１８００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５０００ヌクレオチド、または５０００ヌクレオチド超である。

【０３２６】

核酸及びポリヌクレオチドは、標準ヌクレオチドＡ（アデノシン）、Ｇ（グアノシン）、Ｃ（シトシン）、Ｕ（ウリジン）、またはＴ（チミジン）のいずれかを含む１つ以上の天然成分を含み得る。いくつかの実施形態では、（ａ）５’－ＵＴＲ、（ｂ）オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）、（ｃ）３’－ＵＴＲ、（ｄ）ポリＡ尾部及び（上記のａ、ｂ、ｃ、またはｄ）の任意の組み合わせを含むヌクレオチドの全てまたは実質的に全てが、天然成分の標準ヌクレオチドＡ（アデノシン）、Ｇ（グアノシン）、Ｃ（シトシン）、Ｕ（ウリジン）、またはＴ（チミジン）を含む。

【０３２７】

核酸及びポリヌクレオチドは、向上した安定性及び／またはポリヌクレオチドが導入される細胞の自然免疫応答の実質的な誘導がないことを含む有用な特性を与える、本明細書に記載される１つ以上の改変成分を含み得る。例えば、改変ポリヌクレオチドまたは核酸は、対応する非改変ポリヌクレオチドまたは核酸と比べて、ポリヌクレオチドまたは核酸が導入される細胞における減少した分解を示す。これらの改変種は、タンパク質産生の効率性、ポリヌクレオチドの細胞内貯留、及び／または接触される細胞の生存率を向上させることができるだけでなく、減少した免疫原性を有する。

【０３２８】

ポリヌクレオチド及び核酸は、天然または非天然であり得る。ポリヌクレオチド及び核酸は、１つ以上の修飾（例えば、改変（ａｌｔｅｒｅｄ）または改変（ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ））核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド、またはそれらの組み合わせを含み得る。ナノ粒子組成物に有用な核酸及びポリヌクレオチドは、核酸塩基、糖、またはヌクレオシド間結合（例えば、連結ホスフェート／ホスホジエステル結合／ホスホジエステル骨格）に対するものなどの任意の有用な修飾または改変を含み得る。ある特定の実施形態で

は、改変（例えば、１つ以上の改変）は、核酸塩基、糖、及びヌクレオシド間結合のそれぞれに存在する。本開示に係る改変は、リボ核酸（ＲＮＡ）のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）（例えば、リボフラノシル環の２’－ＯＨの２’－Ｈへの置換）、トレオース核酸（ＴＮＡ）、グリコール核酸（ＧＮＡ）、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、ロックド核酸（ＬＮＡ）、またはそのハイブリッドへの改変であり得る。さらなる改変が、本明細書に記載される。

【０３２９】

ポリヌクレオチド及び核酸は、分子の全長に沿って均一に改変されても、または均一に改変されなくてもよい。例えば、１つ以上または全てのタイプのヌクレオチド（例えば、プリンまたはピリミジン、またはＡ、Ｇ、Ｕ、Ｃのいずれか１つ以上または全て）は、ポリヌクレオチドまたは核酸において、またはその所与の所定の配列領域において均一に改変されても、または均一に改変されなくてもよい。ある場合には、ポリヌクレオチド中の全てのヌクレオチドＸ（またはその所与の配列領域において）が改変され、ここで、Ｘは、ヌクレオチドＡ、Ｇ、Ｕ、Ｃのいずれか１つ、または組み合わせＡ＋Ｇ、Ａ＋Ｕ、Ａ＋Ｃ、Ｇ＋Ｕ、Ｇ＋Ｃ、Ｕ＋Ｃ、Ａ＋Ｇ＋Ｕ、Ａ＋Ｇ＋Ｃ、Ｇ＋Ｕ＋ＣまたはＡ＋Ｇ＋Ｃのいずれか１つであり得る。

【０３３０】

異なる糖改変及び／またはヌクレオシド間結合（例えば、骨格構造）は、ポリヌクレオチドの様々な位置に存在し得る。ポリヌクレオチドの機能が実質的に低下されないように、ヌクレオチド類似体または他の改変（複数可）が、ポリヌクレオチドの任意の位置（複数可）に位置し得ることが、当業者に理解されよう。改変はまた、５’末端または３’末端改変であり得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、３’末端に改変を含む。ポリヌクレオチドは、約１％～約１００％の改変ヌクレオチド（全ヌクレオチド含量に対して、または１つ以上のタイプのヌクレオチド、すなわち、Ａ、Ｇ、ＵまたはＣのいずれか１つ以上に対して）またはその間の任意のパーセンテージ（例えば、１％～２０％、１％～２５％、１％～５０％、１％～６０％、１％～７０％、１％～８０％、１％～９０％、１％～９５％、１０％～２０％、１０％～２５％、１０％～５０％、１０％～６０％、１０％～７０％、１０％～８０％、１０％～９０％、１０％～９５％、１０％～１００％、２０％～２５％、２０％～５０％、２０％～６０％、２０％～７０％、２０％～８０％、２０％～９０％、２０％～９５％、２０％～１００％、５０％～６０％、５０％～７０％、５０％～８０％、５０％～９０％、５０％～９５％、５０％～１００％、７０％～８０％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、及び９５％～１００％）を含有し得る。標準ヌクレオチド（例えば、Ａ、Ｇ、Ｕ、またはＣ）の存在が任意の残りのパーセンテージを占めることが理解されよう。

【０３３１】

ポリヌクレオチドは、最小で０％及び最大で１００％の改変ヌクレオチド、またはその間の任意のパーセンテージ、例えば、少なくとも５％の改変ヌクレオチド、少なくとも１０％の改変ヌクレオチド、少なくとも２５％の改変ヌクレオチド、少なくとも５０％の改変ヌクレオチド、少なくとも８０％の改変ヌクレオチド、または少なくとも９０％の改変ヌクレオチドを含有し得る。例えば、ポリヌクレオチドは、改変ピリミジン、例えば、改変ウラシルまたはシトシンを含有し得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチド中のウラシルの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％または１００％が、改変ウラシル（例えば、５－置換ウラシル）で置換される。改変ウラシルは、単一の独自の構造を有する化合物で置換され得、または異なる構造（例えば、２、３、４またはそれ以上の独自の構造）を有する複数の化合物で置換され得る。ある場合には、ポリヌクレオチド中のシトシンの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２５％、少なくとも５０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％または１００％が、改変シトシン（例えば、５－置換シトシン）で置換される。改変シトシンは、単一の独自の構造を有する化合物で置換され得、または異なる構造（例えば、２、３、４またはそれ以上の独自の構造）を有する複数の化合物で置換さ

れ得る。

【０３３２】

ある場合には、核酸は、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）が導入された細胞の自然免疫応答を実質的に誘導しない。誘導される自然免疫応答の特徴としては、１）炎症促進性サイトカインの発現の増加、２）細胞内ＰＲＲ（ＲＩＧ－Ｉ、ＭＤＡ５などの活性化、及び／または３）タンパク質翻訳の終結または低減が挙げられる。

【０３３３】

核酸は、他の薬剤（例えば、ＲＮＡｉ誘導剤、ＲＮＡｉ剤、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、触媒ＤＮＡ、ｔＲＮＡ、三重らせん形成を誘導するＲＮＡ、アプタマー、ベクター）を任意に含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、１つ以上の改変ヌクレオシドまたはヌクレオチド（すなわち、改変ｍＲＮＡ分子）を有する１つ以上のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含み得る。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、核酸（例えば、ｍＲＮＡ）分子、それに関連する式、組成物または方法は、ＷＯ２００２／０９８４４３、ＷＯ２００３／０５１４０１、ＷＯ２００８／０５２７７０、ＷＯ２００９１２７２３０、ＷＯ２００６１２２８２８、ＷＯ２００８／０８３９４９、ＷＯ２０１００８８９２７、ＷＯ２０１０／０３７５３９、ＷＯ２００４／００４７４３、ＷＯ２００５／０１６３７６、ＷＯ２００６／０２４５１８、ＷＯ２００７／０９５９７６、ＷＯ２００８／０１４９７９、ＷＯ２００８／０７７５９２、ＷＯ２００９／０３０４８１、ＷＯ２００９／０９５２２６、ＷＯ２０１１０６９５８６、ＷＯ２０１１０２６６４１、ＷＯ２０１１／１４４３５８、ＷＯ２０１２０１９７８０、ＷＯ２０１２０１３３２６、ＷＯ２０１２０８９３３８、ＷＯ２０１２１１３５１３、ＷＯ２０１２１１６８１１、ＷＯ２０１２１１６８１０、ＷＯ２０１３１１３５０２、ＷＯ２０１３１１３５０１、ＷＯ２０１３１１３７３６、ＷＯ２０１３１４３６９８、ＷＯ２０１３１４３６９９、ＷＯ２０１３１４３７００、ＷＯ２０１３／１２０６２６、ＷＯ２０１３１２０６２７、ＷＯ２０１３１２０６２８、ＷＯ２０１３１２０６２９、ＷＯ２０１３１７４４０９、ＷＯ２０１４１２７９１７、ＷＯ２０１５／０２４６６９、ＷＯ２０１５／０２４６６８、ＷＯ２０１５／０２４６６７、ＷＯ２０１５／０２４６６５、ＷＯ２０１５／０２４６６６、ＷＯ２０１５／０２４６６４、ＷＯ２０１５１０１４１５、ＷＯ２０１５１０１４１４、ＷＯ２０１５０２４６６７、ＷＯ２０１５０６２７３８、ＷＯ２０１５１０１４１６（これらは全て、参照により本明細書に援用される）に記載される特徴を含む１つ以上のポリヌクレオチドを含む。

【０３３５】

核酸塩基改変

改変ヌクレオシド及びヌクレオチドは、改変核酸塩基を含み得る。核酸の核酸塩基は、有機塩基、例えば、プリンまたはピリミジンまたはその誘導体である。核酸塩基は、標準塩基（例えば、アデニン、グアニン、ウラシル、チミン、及びシトシン）であり得る。これらの核酸塩基は、向上した特性、例えば、ヌクレアーゼに対する耐性などの向上した安定性を有するポリヌクレオチド分子を提供するように、改変または完全に置換され得る。非標準または修飾塩基は、例えば、限定はされないが、アルキル、アリール、ハロ、オキソ、ヒドロキシル、アルキルオキシ、及び／またはチオ置換；１つ以上の縮合環または開環；酸化；及び／または還元を含む１つ以上の置換または修飾を含み得る。

【０３３６】

改変ヌクレオチド塩基対形成は、標準アデニン－チミン、アデニン－ウラシル、またはグアニン－シトシン塩基対だけでなく、ヌクレオチド及び／または非標準または改変塩基を含む改変ヌクレオチド間で形成される塩基対も包含し、水素結合供与体及び水素結合受容体の構成が、非標準塩基と標準塩基との間または２つの相補的非標準塩基構造間の水素結合を可能にする。このような非標準塩基対形成の一例は、改変ヌクレオチドイノシン及びアデニン、シトシン、またはウラシル間の塩基対形成である。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、改変ウラシルである。改変ウラシルを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、プソイドウリジン（ψ）、ピリジン－４－オンリボヌクレオシド、５－アザ－ウラシル、６－アザ－ウラシル、２－チオ－５－アザ－ウラシル、２－チオ－ウラシル（s^2U）、４－チオ－ウラシル（s^4U）、４－チオ－プソイドウリジン、２－チオ－プソイドウリジン、５－ヒドロキシ－ウラシル（ho^5U）、５－アミノアリル－ウラシル、５－ハロ－ウラシル（例えば、５－ヨード－ウラシルまたは５－ブロモ－ウラシル）、３－メチル－ウラシル（m^3U）、５－メトキシ－ウラシル（mo^5U）、ウラシル５－オキシ酢酸（cmo^5U）、ウラシル５－オキシ酢酸メチルエステル（$mcmo^5U$）、５－カルボキシメチル－ウラシル（cm^5U）、１－カルボキシメチル－プソイドウリジン、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウラシル（chm^5U）、５－カルボキシヒドロキシメチル－ウラシルメチルエステル（$mchm^5U$）、５－メトキシカルボニルメチル－ウラシル（mcm^5U）、５－メトキシカルボニルメチル－２－チオ－ウラシル（mcm^5s^2U）、５－アミノメチル－２－チオ－ウラシル（nm^5s^2U）、５－メチルアミノメチル－ウラシル（mnm^5U）、５－メチルアミノメチル－２－チオ－ウラシル（mnm^5s^2U）、５－メチルアミノメチル－２－セレノ－ウラシル（mnm^5se^2U）、５－カルバモイルメチル－ウラシル（ncm^5U）、５－カルボキシメチルアミノメチル－ウラシル（$cmnm^5U$）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオ－ウラシル（$cmnm^5s^2U$）、５－プロピニル－ウラシル、１－プロピニル－プソイドウラシル、５－タウリノメチル－ウラシル（τm^5U）、１－タウリノメチル－プソイドウリジン、５－タウリノメチル－２－チオ－ウラシル（τm^5s^2U）、１－タウリノメチル－４－チオ－プソイドウリジン、５－メチル－ウラシル（m^5U、すなわち、核酸塩基デオキシチミンを有する）、１－メチル－プソイドウリジン（$m^1\psi$）、１－エチル－プソイドウリジン（$Et^1\psi$）、５－メチル－２－チオ－ウラシル（m^5s^2U）、１－メチル－４－チオ－プソイドウリジン（$m^1s^4\psi$）、４－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、３－メチル－プソイドウリジン（$m^3\psi$）、２－チオ－１－メチル－プソイドウリジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、２－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドウリジン、ジヒドロウラシル（D）、ジヒドロプソイドウリジン、５，６－ジヒドロウラシル、５－メチル－ジヒドロウラシル（m^5D）、２－チオ－ジヒドロウラシル、２－チオ－ジヒドロプソイドウリジン、２－メトキシ－ウラシル、２－メトキシ－４－チオ－ウラシル、４－メトキシ－プソイドウリジン、４－メトキシ－２－チオ－プソイドウリジン、Ｎ１－メチル－プソイドウリジン、３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）ウラシル（acp^3U）、１－メチル－３－（３－アミノ－３－カルボキシプロピル）プソイドウリジン（$acp^3\psi$）、５－（イソペンテニルアミノメチル）ウラシル（inm^5U）、５－（イソペンテニルアミノメチル）－２－チオ－ウラシル（inm^5s^2U）、５，２’－Ｏ－ジメチル－ウリジン（m^5Um）、２－チオ－２’－Ｏ＿メチル－ウリジン（s^2Um）、５－メトキシカルボニルメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（mcm^5Um）、５－カルバモイルメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（ncm^5Um）、５－カルボキシメチルアミノメチル－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（$cmnm^5Um$）、３，２’－Ｏ－ジメチル－ウリジン（m^3Um）、及び５－（イソペンテニルアミノメチル）－２’－Ｏ－メチル－ウリジン（inm^5Um）、１－チオ－ウラシル、デオキシチミジン、５－（２－カルボメトキシビニル）－ウラシル、５－（カルバモイルヒドロキシメチル）－ウラシル、５－カルバモイルメチル－２－チオ－ウラシル、５－カルボキシメチル－２－チオ－ウラシル、５－シアノメチル－ウラシル、５－メトキシ－２－チオ－ウラシル、及び５－［３－（１－Ｅ－プロペニルアミノ）］ウラシルが挙げられる。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、改変シトシンである。改変シトシンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、５－アザ－シトシン、６－アザ－シトシン、プソイドイソシチジン、３－メチル－シトシン（m^3C）、Ｎ４－アセチル－シトシン（ac^4C）、５－ホルミル－シトシン（f^5C）、Ｎ４－メチル－シトシン（m^4C）、

５－メチル－シトシン（ｍ５Ｃ）、５－ハロ－シトシン（例えば、５－ヨード－シトシン）、５－ヒドロキシメチル－シトシン（ｈｍ５Ｃ）、１－メチル－プソイドイソシチジン、ピロロ－シトシン、ピロロ－プソイドイソシチジン、２－チオ－シトシン（ｓ２Ｃ）、２－チオ－５－メチル－シトシン、４－チオ－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－プソイドイソシチジン、４－チオ－１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、１－メチル－１－デアザ－プソイドイソシチジン、ゼブラリン、５－アザ－ゼブラリン、５－メチル－ゼブラリン、５－アザ－２－チオ－ゼブラリン、２－チオ－ゼブラリン、２－メトキシ－シトシン、２－メトキシ－５－メチル－シトシン、４－メトキシ－プソイドイソシチジン、４－メトキシ－１－メチル－プソイドイソシチジン、リシジン（ｋ２Ｃ）、５，２’－Ｏ－ジメチル－シチジン（ｍ５Ｃｍ）、Ｎ４－アセチル－２’－Ｏ－メチル－シチジン（ａｃ４Ｃｍ）、Ｎ４，２’－Ｏ－ジメチル－シチジン（ｍ４Ｃｍ）、５－ホルミル－２’－Ｏ－メチル－シチジン（ｆ５Ｃｍ）、Ｎ４，Ｎ４，２’－Ｏ－トリメチル－シチジン（ｍ４２Ｃｍ）、１－チオ－シトシン、５－ヒドロキシ－シトシン、５－（３－アジドプロピル）－シトシン、及び５－（２－アジドエチル）－シトシンが挙げられる。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、改変アデニンである。改変アデニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、２－アミノ－プリン、２，６－ジアミノプリン、２－アミノ－６－ハロ－プリン（例えば、２－アミノ－６－クロロ－プリン）、６－ハロ－プリン（例えば、６－クロロ－プリン）、２－アミノ－６－メチル－プリン、８－アジド－アデニン、７－デアザ－アデニン、７－デアザ－８－アザ－アデニン、７－デアザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－８－アザ－２－アミノ－プリン、７－デアザ－２，６－ジアミノプリン、７－デアザ－８－アザ－２，６－ジアミノプリン、１－メチル－アデニン（ｍ１Ａ）、２－メチル－アデニン（ｍ２Ａ）、Ｎ６－メチル－アデニン（ｍ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－メチル－アデニン（ｍｓ２ｍ６Ａ）、Ｎ６－イソペンテニル－アデニン（ｉ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニル－アデニン（ｍｓ２ｉ６Ａ）、Ｎ６－（シス－ヒドロキシイソペンテニル）アデニン（ｉｏ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－（シス－ヒドロキシイソペンテニル）アデニン（ｍｓ２ｉｏ６Ａ）、Ｎ６－グリシニルカルバモイル－アデニン（ｇ６Ａ）、Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデニン（ｔ６Ａ）、Ｎ６－メチル－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデニン（ｍ６ｔ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－トレオニルカルバモイル－アデニン（ｍｓ２ｇ６Ａ）、Ｎ６，Ｎ６－ジメチル－アデニン（ｍ６２Ａ）、Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデニン（ｈｎ６Ａ）、２－メチルチオ－Ｎ６－ヒドロキシノルバリルカルバモイル－アデニン（ｍｓ２ｈｎ６Ａ）、Ｎ６－アセチル－アデニン（ａｃ６Ａ）、７－メチル－アデニン、２－メチルチオ－アデニン、２－メトキシ－アデニン、Ｎ６，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン（ｍ６Ａｍ）、Ｎ６，Ｎ６，２’－Ｏ－トリメチル－アデノシン（ｍ６２Ａｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチル－アデノシン（ｍ１Ａｍ）、２－アミノ－Ｎ６－メチル－プリン、１－チオ－アデニン、８－アジド－アデニン、Ｎ６－（１９－アミノ－ペンタオキサノナデシル）－アデニン、２，８－ジメチル－アデニン、Ｎ６－ホルミル－アデニン、及びＮ６－ヒドロキシメチル－アデニンが挙げられる。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、改変グアニンである。改変グアニンを有する例示的な核酸塩基及びヌクレオシドとしては、イノシン（Ｉ）、１－メチル－イノシン（ｍ１Ｉ）、ワイオシン（ｉｍＧ）、メチルワイオシン（ｍｉｍＧ）、４－デメチル－ワイオシン（ｉｍＧ－１４）、イソワイオシン（ｉｍＧ２）、ワイブトシン（ｙＷ）、ペルオキシワイブトシン（ｏ２ｙＷ）、ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ）、不完全修飾型ヒドロキシワイブトシン（ＯＨｙＷ＊）、７－デアザ－グアニン、キューオシン（Ｑ）、エポキシキューオシン（ｏＱ）、ガラクトシル－キューオシン（ｇａｌＱ）、マンノシル－キューオシン（ｍａｎＱ）、７－シアノ－７－デアザ－グアニン（ｐｒｅＱ０）、７－アミノメチル－７－デアザ－グアニン（ｐｒｅＱ１）、アルカエオシン（Ｇ＋）、７－デアザ－８－アザ－グアニン、６－チオ－グアニン、６－チオ－７－デアザ－グアニン、６－チ

オ－７－デアザ－８－アザ－グアニン、７－メチル－グアニン（ｍ７Ｇ）、６－チオ－７－メチル－グアニン、７－メチル－イノシン、６－メトキシ－グアニン、１－メチル－グアニン（ｍ１Ｇ）、Ｎ２－メチル－グアニン（ｍ２Ｇ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－グアニン（ｍ２２Ｇ）、Ｎ２，７－ジメチル－グアニン（ｍ２，７Ｇ）、Ｎ２、Ｎ２，７－ジメチル－グアニン（ｍ２，２，７Ｇ）、８－オキソ－グアニン、７－メチル－８－オキソ－グアニン、１－メチル－６－チオ－グアニン、Ｎ２－メチル－６－チオ－グアニン、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－６－チオ－グアニン、Ｎ２－メチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２Ｇｍ）、Ｎ２，Ｎ２－ジメチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２２Ｇｍ）、１－メチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ１Ｇｍ）、Ｎ２，７－ジメチル－２’－Ｏ－メチル－グアノシン（ｍ２，７Ｇｍ）、２’－Ｏ－メチル－イノシン（Ｉｍ）、１，２’－Ｏ－ジメチル－イノシン（ｍ１Ｉｍ）、１－チオ－グアニン、及びＯ－６－メチル－グアニンが挙げられる。

【０３４１】

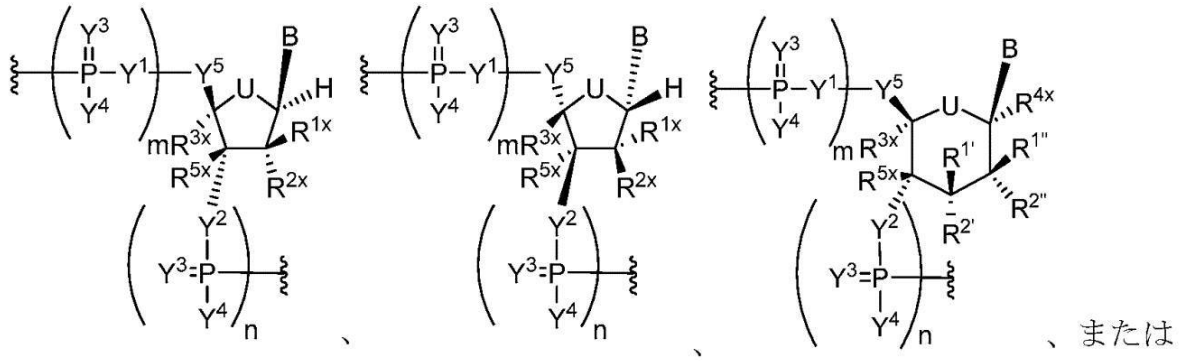
ヌクレオチドの改変核酸塩基は独立して、プリン、ピリミジン、プリンまたはピリミジン類似体であり得る。例えば、核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、ウラシル、またはヒポキサンチンの改変であり得る。別の実施形態では、核酸塩基は、例えば、塩基の天然及び合成誘導体も含むことができ、このような誘導体は、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン、５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニン及びグアニンの６－メチル及び他のアルキル誘導体、アデニン及びグアニンの２－プロピル及び他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニルウラシル及びシトシン、６－アゾウラシル、シトシン及びチミン、５－ウラシル（プソイドウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ（例えば、８－ブロモ）、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシ及び他の８－置換アデニン及びグアニン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル及び他の５－置換ウラシル及びシトシン、７－メチルグアニン及び７－メチルアデニン、８－アザグアニン及び８－アザアデニン、デアザグアニン、７－デアザグアニン、３－デアザグアニン、デアザアデニン、７－デアザアデニン、３－デアザアデニン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン、イミダゾ［１，５－ａ］１，３，５トリアジノン、９－デアザプリン、イミダゾ［４，５－ｄ］ピラジン、チアゾロ［４，５－ｄ］ピリミジン、ピラジン－２－オン、１，２，４－トリアジン、ピリダジン；または１，３，５トリアジンを含む。ヌクレオチドが、略語Ａ、Ｇ、Ｃ、ＴまたはＵを用いて示される場合、各文字は、代表的な塩基及び／またはその誘導体を指し、例えば、Ａは、アデニンまたはアデニン類似体、例えば、７－デアザアデニン）を含む。

【０３４２】

糖における改変

ヌクレオシドは、核酸塩基と組み合わせて、糖分子（例えば、５－炭素または６－炭素糖、例えば、ペントース、リボース、アラビノース、キシロース、グルコース、ガラクトース、またはそれらのデオキシ誘導体）を含む一方、ヌクレオチドは、ヌクレオシド及びリン酸基または改変基（例えば、ボラノリン酸、チオホスフェート、セレノホスフェート、ホスホネート、アルキル基、アミデート、及びグリセロール）を含有するヌクレオシドである。ヌクレオシドまたはヌクレオチドは、標準種、例えば、標準核酸塩基、糖、及び、ヌクレオチドの場合、リン酸基を含むヌクレオシドまたはヌクレオチドであり得、または１つ以上の改変成分を含む改変ヌクレオシドまたはヌクレオチドであり得る。例えば、改変ヌクレオシド及びヌクレオチドは、ヌクレオシドまたはヌクレオチドの糖において改変され得る。いくつかの実施形態では、改変ヌクレオシドまたはヌクレオチドは、構造：

【化７３】

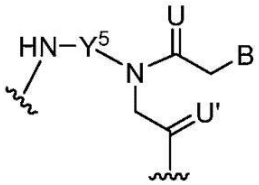


、

、

、または

式X　　式XI　　式XII



式XII

を含む。式Ｘ、ＸＩ、ＸＩＩ及びＸＩＩＩのそれぞれにおいて、

ｍ及びｎの各々が、独立して、０～５の整数であり、

Ｕ及びＵ’の各々が、独立して、Ｏ、Ｓ、Ｎ（R^U）$_{nu}$、またはＣ（R^U）$_{nu}$であり、ここで、ｎｕが、０～２の整数であり、各R^Uが、独立して、Ｈ、ハロ、または任意に置換されるアルキルであり；

$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{1''}$、$R^{2''}$、R^{1x}、R^{2x}、R^{3x}、R^{4x}、及びR^{5x}の各々が、独立して、存在する場合、Ｈ、ハロ、ヒドロキシ、チオール、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルコキシ、任意に置換されるアルケニルオキシ、任意に置換されるアルキニルオキシ、任意に置換されるアミノアルコキシ、任意に置換されるアルコキシアルコキシ、任意に置換されるヒドロキシアルコキシ、任意に置換されるアミノ、アジド、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアミノアルキル、任意に置換されるアミノアルケニル、任意に置換されるアミノアルキニルであるか、または存在せず；ここで、R^{3x}と、$R^{1'}$、$R^{1''}$、$R^{2'}$、$R^{2''}$、またはR^{5x}の１つ以上との組み合わせ（例えば、$R^{1''}$及びR^{3x}の組み合わせ、$R^{1''}$及びR^{3x}の組み合わせ、$R^{2'}$及びR^{3x}の組み合わせ、$R^{2''}$及びR^{3x}の組み合わせ、またはR^{5x}及びR^{3x}の組み合わせ）が、一緒に結合して、任意に置換されるアルキレンまたは任意に置換されるヘテロアルキレンを形成することができ、それらが結合される炭素と一緒になって、任意に置換されるヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し；ここで、R^{5x}と、$R^{1'}$、$R^{1''}$、$R^{2'}$、または$R^{2''}$の１つ以上との組み合わせ（例えば、$R^{1'}$及びR^{5x}の組み合わせ、$R^{1''}$及びR^{5x}の組み合わせ、$R^{2'}$及びR^{5x}の組み合わせ、または$R^{2''}$及びR^{5x}の組み合わせ）が、一緒に結合して、任意に置換されるアルキレンまたは任意に置換されるヘテロアルキレンを形成することができ、それらが結合される炭素と一緒になって、任意に置換されるヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し；ここで、R^{4x}と、$R^{1'}$、$R^{1''}$、$R^{2'}$、$R^{2''}$、R^{3x}、またはR^{5x}の１つ以上との組み合わせが、一緒に結合して、任意に置換されるアルキレンまたは任意に置換されるヘテロアルキレンを形成することができ、それらが結合される炭素と一緒になって、任意に置換されるヘテロシクリル（例えば、二環式、三環式、または四環式ヘテロシクリル）を提供し；ｍ’及びｍ”の各々が、独立して、０～３（例えば、０～２、０～１、１～３、または１～２）の整数であり；

Y^1、Y^2、及びY^3の各々が、独立して、Ｏ、Ｓ、Ｓｅ、－NR^{N1}－、任意に置換さ

れるアルキレン、または任意に置換されるヘテロアルキレンであり、ここで、R^{N1}が、H、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるアルキニル、任意に置換されるアリールであるか、または存在せず；

各Y^4が、独立して、H、ヒドロキシ、チオール、ボラニル、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるアルキニル、任意に置換されるアルコキシ、任意に置換されるアルケニルオキシ、任意に置換されるアルキニルオキシ、任意に置換されるチオアルコキシ、任意に置換されるアルコキシアルコキシ、または任意に置換されるアミノであり；

各Y^5が、独立して、O、S、Se、任意に置換されるアルキレン（例えば、メチレン）、または任意に置換されるヘテロアルキレンであり；

Bが、修飾または非修飾のいずれかの核酸塩基である。いくつかの実施形態では、2’－ヒドロキシ基（OH）は、いくつかの異なる置換基で修飾または置換され得る。2’－位における例示的な置換としては、限定はされないが、H、アジド、ハロ（例えば、フルオロ）、任意に置換されるC_{1-6}アルキル（例えば、メチル）；任意に置換されるC_{1-6}アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）；任意に置換されるC_{6-10}アリールオキシ；任意に置換されるC_{3-8}シクロアルキル；任意に置換されるC_{6-10}アリール－C_{1-6}アルコキシ、任意に置換されるC_{1-12}（ヘテロシクリル）オキシ；糖（例えば、リボース、ペントース、または本明細書に記載されるいずれか）；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_n$$CH_2CH_2OR$（ここで、Rが、Hまたは任意に置換されるアルキルであり、nが、０～２０（例えば、０～４、０～８、０～１０、０～１６、１～４、１～８、１～１０、１～１６、１～２０、２～４、２～８、２～１０、２～１６、２～２０、４～８、４～１０、４～１６、及び４～２０）の整数である）；「ロックド」核酸（ＬＮＡ）（ここで、2’－ヒドロキシが、C_{1-6}アルキレンまたはC_{1-6}ヘテロアルキレン架橋によって、同じリボース糖の４’－炭素に連結され、例示的な架橋は、メチレン、プロピレン、エーテル、またはアミノ架橋を含んでいた）；本明細書に定義されるアミノアルキル；本明細書に定義されるアミノアルコキシ；本明細書に定義されるアミノ；及び本明細書に定義されるアミノ酸が挙げられる。

【０３４３】

一般に、ＲＮＡは、酸素を有する５員環である糖基リボースを含む。例示的な非限定的な改変ヌクレオチドとしては、リボース中の酸素の置換（例えば、Ｓ、Ｓｅ、またはメチレンもしくはエチレンなどのアルキレンによる）；二重結合の付加（例えば、リボースを、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルで置換するために）；リボースの環縮小（例えば、シクロブタンまたはオキセタンの４員環を形成するために）；リボースの環拡大（例えば、アンヒドロヘキシトール、アルトリトール、マンニトール、シクロヘキサニル、シクロヘキセニル、及びモルホリノ（ホスホロアミデート骨格も有する）などの、さらなる炭素またはヘテロ原子を有する６員または７員環を形成するために）；多環式形態（例えば、トリシクロ及び「ロックされていない」形態、例えば、グリコール核酸（ＧＮＡ）（例えば、Ｒ－ＧＮＡまたはＳ－ＧＮＡ、ここで、リボースは、ホスホジエステル結合に結合されたグリコール単位で置換される）、トレオース核酸（ＴＮＡ、ここで、リボースは、α－Ｌ－トレオフラノシル－（３’→２’）で置換される）、及びペプチド核酸（ＰＮＡ、ここで、２－アミノ－エチル－グリシン結合が、リボース及びホスホジエステル骨格を置換する）が挙げられる。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、糖基は、リボース中に対応する炭素と反対の立体化学配置を有する１つ以上の炭素を含有する。従って、ポリヌクレオチド分子は、糖として、例えば、アラビノースまたはＬ－リボースを含有するヌクレオチドを含み得る。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのヌクレオシドを含み、ここで、糖は、Ｌ－リボース、２’－Ｏ－メチル－リボース、２’－フルオロ－リボース、アラビノース、ヘキシトール、ＬＮＡ、またはＰＮＡである。

【０３４６】
ヌクレオシド間結合における改変
改変ヌクレオチドは、ヌクレオシド間結合（例えば、ホスフェート骨格）において改変され得る。本明細書において、ポリヌクレオチド骨格に関して、「ホスフェート」及び「ホスホジエステル」という語句は、同義的に使用される。骨格リン酸基は、酸素原子の１つ以上を、異なる置換基で置換することによって改変され得る。
【０３４７】
改変ヌクレオチドは、本明細書に記載されるような別のヌクレオシド間結合による非改変ホスフェート部分の大規模な置換を含み得る。改変リン酸基の例としては、限定はされないが、ホスホロチオエート、ホスホロセレネート、ボラノリン酸、ボラノリン酸エステル、ホスホン酸水素、ホスホロアミデート、ホスホロジアミデート、ホスホン酸アルキルまたはアリール、及びホスホトリエステルが挙げられる。ホスホロジチオエートは、硫黄によって置換される両方の非結合酸素を有する。ホスフェートリンカーはまた、窒素（架橋ホスホロアミデート）、硫黄（架橋ホスホロチオエート）、及び炭素（架橋メチレン－ホスホネート）による結合酸素の置換によって改変され得る。
【０３４８】
改変ヌクレオシド及びヌクレオチドは、ボラン部分（BH_3）、硫黄（チオ）、メチル、エチル、及び／またはメトキシによる非架橋酸素の１つ以上の置換を含み得る。非限定的な例として、同じ位置（例えば、アルファ（α）、ベータ（β）またはガンマ（γ）位置）における２つの非架橋酸素が、硫黄（チオ）及びメトキシで置換され得る。
【０３４９】
ホスフェート部分（例えば、α－チオリン酸）のα位置における酸素原子の１つ以上の置換は、非天然ホスホロチオエート骨格結合によってＲＮＡ及びＤＮＡに安定性（例えば、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼに対して）を与えるために提供される。ホスホロチオエートＤＮＡ及びＲＮＡは、増加したヌクレアーゼ耐性を有するため、細胞環境においてより長い半減期を有する。
【０３５０】
リン原子を含有しないヌクレオシド間結合を含む、本開示に従って用いられ得る他のヌクレオシド間結合が、本明細書に記載される。
【０３５１】
内部リボソーム侵入部位
ポリヌクレオチドは、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）を含有し得る。ＩＲＥＳは、単独のリボソーム結合部位として作用し得るか、またはｍＲＮＡの複数のリボソーム結合部位の１つとして作用し得る。２つ以上の機能性リボソーム結合部位を含有するポリヌクレオチドは、リボソームによって独立して翻訳されるいくつかのペプチドまたはポリペプチドをコードし得る（例えば、多シストロン性ｍＲＮＡ）。ポリヌクレオチドがＩＲＥＳを備えている場合、第２の翻訳可能領域がさらに任意に提供される。本開示に従って使用され得るＩＲＥＳ配列の例としては、限定はされないが、ピコルナウイルス（例えば、ＦＭＤＶ）、ペストウイルス（ＣＦＦＶ）、ポリオウイルス（ＰＶ）、脳心筋炎ウイルス（ＥＣＭＶ）、口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、ブタコレラウイルス（ＣＳＦＶ）、マウス白血病ウイルス（ＭＬＶ）、サル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）またはコオロギ麻痺ウイルス（ＣｒＰＶ）に由来するものが挙げられる。
【０３５２】
５’－キャップ構造
ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、５’－キャップ構造を含み得る。ポリヌクレオチドの５’－キャップ構造は、核外輸送に関与し、ポリヌクレオチド安定性を高め、ｍＲＮＡキャップ結合タンパク質（ＣＢＰ）に結合し、これは、ＣＢＰとポリ－Ａ結合タンパク質との結合を介して、細胞内のポリヌクレオチド安定性及び翻訳能力に関与して、成熟環状ｍＲＮＡ種を形成する。キャップはさらに、ｍＲＮＡスプライシング中の５’－近位イントロン除去の除去を補助する。

【０３５３】
内因性ポリヌクレオチド分子は、５’末端にキャッピングされて、ポリヌクレオチドの末端グアノシンキャップ残基と５’末端転写センスヌクレオチドとの間に５’－ｐｐｐ－５’－三リン酸結合を形成し得る。次に、この５’－グアニル酸キャップは、メチル化されて、Ｎ７－メチル－グアニル酸残基を生成し得る。ポリヌクレオチドの５’末端の末端及び／または末端前の転写ヌクレオチドのリボース糖はまた、任意に２’－Ｏ－メチル化され得る。グアニル酸キャップ構造の加水分解及び切断による５’－キャップ除去は、ｍＲＮＡ分子などのポリヌクレオチド分子の分解にターゲティングすることができる。
【０３５４】
ポリヌクレオチドに対する改変は、非加水分解性キャップ構造を生成して、キャップ除去を防止し、それによってポリヌクレオチド半減期を増加させ得る。キャップ構造加水分解は、５’－ｐｐｐ－５’ホスホロジエステル結合の切断を必要とするため、改変ヌクレオチドが、キャッピング反応中に使用され得る。例えば、Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ（Ｉｐｓｗｉｃｈ，ＭＡ）製のワクシニアキャッピング酵素が、製造業者の指示に従って、α－チオ－グアノシンヌクレオチドとともに使用されて、５’－ｐｐｐ－５’キャップ内にホスホロチオエート結合を形成し得る。α－メチル－ホスホネート及びセレノ－リン酸ヌクレオチドなどのさらなる改変グアノシンヌクレオチドが使用され得る。
【０３５５】
さらなる改変としては、限定はされないが、糖の２’－ヒドロキシ基におけるポリヌクレオチドの５’末端及び／または５’末端前ヌクレオチドのリボース糖の２’－Ｏ－メチル化（上述される）が挙げられる。複数の異なる５’－キャップ構造を用いて、ｍＲＮＡ分子などのポリヌクレオチドの５’－キャップを生成することができる。
【０３５６】
５’－キャップ構造としては、国際特許公開番号ＷＯ２００８１２７６８８、ＷＯ２００８０１６４７３、及びＷＯ２０１１０１５３４７に記載されるものが挙げられ、これらのそれぞれのキャップ構造は、参照により本明細書に援用される。
【０３５７】
本明細書において合成キャップ類似体、化学キャップ、化学キャップ類似体、または構造的もしくは機能性キャップ類似体とも呼ばれるキャップ類似体は、キャップ機能を保持しながら、その化学構造が天然の（すなわち、内因性、野生型、または生理学的）５’－キャップとは異なる。キャップ類似体は、化学的に（すなわち、非酵素的に）または酵素的に合成され／ポリヌクレオチドに連結され得る。
【０３５８】
例えば、アンチリバースキャップ類似体（ＡＲＣＡ）キャップは、５’－５’－三リン酸基によって連結された２つのグアノシンを含有し、ここで、１つのグアノシンは、Ｎ７－メチル基並びに３’－Ｏ－メチル基（すなわち、Ｎ７，３’－Ｏ－ジメチル－グアノシン－５’－三リン酸－５’－グアノシン、ｍ７Ｇ－３’ｍｐｐｐ－Ｇ、同様に３’Ｏ－Ｍｅ－ｍ７Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇと呼ばれ得る）を含有する。他方の非改変グアノシンの３’－Ｏ原子が、キャッピングされたポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’末端ヌクレオチドに連結される。Ｎ７－及び３’－Ｏ－メチル化グアノシンは、キャッピングされたポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の末端部分を提供する。
【０３５９】
別の例示的なキャップは、ｍＣＡＰであり、これは、ＡＲＣＡと類似しているが、グアノシン上に２’－Ｏ－メチル基を有する（すなわち、Ｎ７，２’－Ｏ－ジメチル－グアノシン－５’－三リン酸－５’－グアノシン、ｍ７Ｇｍ－ｐｐｐ－Ｇ）。
【０３６０】
キャップは、ジヌクレオチドキャップ類似体であり得る。非限定的な例として、米国特許第８，５１９，１１０号（そのキャップ構造は、参照により本明細書に援用される）に記載されるジヌクレオチドキャップ類似体などのジヌクレオチドキャップ類似体は、様々なリン酸位置で、ボラノリン酸基またはホスホロセレノエート基で修飾され得る。

【０３６１】
あるいは、キャップ類似体は、当該技術分野において公知の、及び／または本明細書に記載されるＮ７－（４－クロロフェノキシエチル）置換ジヌクレオチドキャップ類似体であり得る。Ｎ７－（４－クロロフェノキシエチル）置換ジヌクレオチドキャップ類似体の非限定的な例としては、Ｎ７－（４－クロロフェノキシエチル）－Ｇ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇ及びＮ７－（４－クロロフェノキシエチル）－ｍ３’－ＯＧ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｇキャップ類似体が挙げられる（例えば、Ｋｏｒｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１３　２１：４５７０－４５７４（そのキャップ構造は、参照により本明細書に援用される）に記載される様々なキャップ類似体及びキャップ類似体の合成方法を参照されたい）。他の場合には、本開示のポリヌクレオチドに有用なキャップ類似体は、４－クロロ／ブロモフェノキシエチル類似体である。

【０３６２】
キャップ類似体は、インビトロ転写反応においてポリヌクレオチドの同時キャッピングを可能にするが、転写物の最大２０％がキャッピングされないままである。これは、内因性の細胞転写機構によって産生されたポリヌクレオチドの内因性５’－キャップ構造とのキャップ類似体の構造差とともに、翻訳能力の低下及び細胞安定性の低下をもたらし得る。

【０３６３】
改変ポリヌクレオチドはまた、より真正な５’－キャップ構造を生成するために、酵素を用いて転写後にキャッピングされ得る。本明細書で使用する場合、「より真正な」という語句は、内因性または野生型の特徴と構造的または機能的に酷似しているか、またはそれを模倣する特徴を指す。すなわち、「より真正な」特徴は、先行技術の合成の特徴または類似体と比較して、内因性、野生型、天然または生理学的な細胞機能、及び／または構造をより良好に示し、または１つ以上の点で対応する内因性、野生型、天然、または生理学的な特徴より性能が優れている。本開示のポリヌクレオチドに有用なより真正な５’－キャップ構造の非限定的な例は、中でも特に、当該技術分野において公知の合成５’－キャップ構造（または野生型、天然または生理学的５’－キャップ構造）と比較して、キャップ結合タンパク質の増大した結合、増加した半減期、５’－エンドヌクレアーゼに対する低下した感受性、及び／または減少した５’－キャップ除去を有するものである。例えば、組み換えワクシニアウイルスキャッピング酵素及び組み換え２’－Ｏ－メチルトランスフェラーゼ酵素が、ポリヌクレオチドの５’末端ヌクレオチドとグアノシンキャップヌクレオチドとの間に標準５’－５’－三リン酸結合を形成することができ、ここで、キャップグアノシンは、Ｎ７－メチル化を含み、ポリヌクレオチドの５’末端ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルを含む。このような構造は、キャップ１構造と呼ばれる。このキャップは、例えば、当該技術分野において公知の他の５’キャップ類似体構造と比較して、より高い翻訳能力、細胞安定性、及び細胞の炎症促進性サイトカインの活性化の低下をもたらす。他の例示的なキャップ構造としては、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）Ｎ，ｐＮ２ｐ（キャップ０）、７ｍＧ（５’）ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮｐ（キャップ１）、７ｍＧ（５’）－ｐｐｐ（５’）ＮｌｍｐＮ２ｍｐ（キャップ２）、及びｍ（７）Ｇｐｐｐｍ（３）（６，６，２’）Ａｐｍ（２’）Ａｐｍ（２’）Ｃｐｍ（２）（３，２’）Ｕｐ（キャップ４）が挙げられる。

【０３６４】
改変ポリヌクレオチドは、転写後にキャッピングされ得るため、また、このプロセスはより効率的であるため、ほぼ１００％の改変ポリヌクレオチドがキャッピングされ得る。これは、キャップ類似体がインビトロ転写反応の過程でポリヌクレオチドに連結される場合の約８０％と対照的である。

【０３６５】
５’末端キャップは、内因性キャップまたはキャップ類似体を含み得る。５’末端は、グアノシン類似体を含み得る。有用なグアノシン類似体としては、イノシン、Ｎ１－メチル－グアノシン、２’－フルオロ－グアノシン、７－デアザ－グアノシン、８－オキソ－グアノシン、２－アミノ－グアノシン、ＬＮＡ－グアノシン、及び２－アジド－グアノシンが挙げられる。

【０３６６】
ある場合には、ポリヌクレオチドは、修飾５’－キャップを含有する。５’－キャップにおける修飾は、ポリヌクレオチドの安定性を高め、ポリヌクレオチドの半減期を増加させることができ、ポリヌクレオチド翻訳効率を高め得る。修飾５’－キャップとしては、限定はされないが、以下の修飾の１つ以上が挙げられる：キャッピングされたグアノシン三リン酸（ＧＴＰ）の２’位及び／または３’位における修飾、メチレン部分（CH_2）による糖環酸素置換（これにより炭素環が生成された）、キャップ構造の三リン酸架橋部分における修飾、または核酸塩基（Ｇ）部分における修飾。
【０３６７】
５’－ＵＴＲ
５’－ＵＴＲは、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）とのフランキング領域として提供され得る。５’－ＵＴＲは、ポリヌクレオチドに見られるコード領域に対して相同的または異種であり得る。複数の５’－ＵＴＲが、フランキング領域に含まれてもよく、同じかまたは異なる配列のものであり得る。フランキング領域の任意の部分（皆無を含む）は、コドン最適化されてもよく、独立して、コドン最適化の前及び／または後に、１つ以上の異なる構造的または化学的改変を含有し得る。
【０３６８】
米国仮特許出願第６１／７７５，５０９号の表２１、並びに米国仮特許出願第６１／８２９，３７２号の表２１及び表２２（これらは、参照により本明細書に援用される）に示されるのは、改変ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の開始及び終止部位の一覧である。表２１において、各５’－ＵＴＲ（５’－ＵＴＲ－００５～５’－ＵＴＲ　６８５１１）は、その天然または野生型（相同性）転写物に対するその開始及び終止部位によって同定される（ＥＮＳＴ；ＥＮＳＥＭＢＬデータベースに使用される識別番号）。
【０３６９】
ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の１つ以上の特性を改変するために、改変ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）のコード領域と異種の５’－ＵＴＲが操作され得る。次に、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、細胞、組織または生物に投与され得、タンパク質レベル、局在化、及び／または半減期などの結果が、測定されて、異種５’－ＵＴＲが改変ポリヌクレオチド（ｍＲＮＡ）に対して与え得る有益な効果を評価し得る。Ａ、Ｔ、ＣまたはＧを含む１つ以上のヌクレオチドが末端に付加されるかまたは除去された５’－ＵＴＲの変異体が用いられ得る。５’－ＵＴＲはまた、コドン最適化されてもよく、または本明細書に記載される任意の方法で改変され得る。
【０３７０】
５’－ＵＴＲ、３’－ＵＴＲ、及び翻訳エンハンサーエレメント（ＴＥＥ）
ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲは、少なくとも１つの翻訳エンハンサーエレメントを含み得る。「翻訳エンハンサーエレメント」という用語は、ポリヌクレオチドから産生されるポリペプチドまたはタンパク質の量を増加させる配列を指す。非限定的な例として、ＴＥＥは、転写プロモータと開始コドンとの間に位置し得る。５’－ＵＴＲにおける少なくとも１つのＴＥＥを有するポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、５’－ＵＴＲにおけるキャップを含み得る。さらに、少なくとも１つのＴＥＥは、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに位置して、キャップ依存性またはキャップ非依存性の翻訳を行い得る。
【０３７１】
一態様では、ＴＥＥは、限定はされないが、キャップ依存性またはキャップ非依存性の翻訳などのポリヌクレオチドの翻訳活性を促進し得るＵＴＲにおける保存エレメントである。これらの配列の保存は、ヒトを含む１４種についてＰａｎｅｋ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１３，１－１０）によって既に示されている。
【０３７２】
１つの非限定的な例では、公知のＴＥＥは、Ｇｔｘホメオドメインタンパク質の５’－リ

ーダにあり得る（Ｃｈａｐｐｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１：９５９０－９５９４，２００４（そのＴＥＥは、参照により本明細書に援用される））。

【０３７３】

別の非限定的な例では、ＴＥＥは、米国特許公開第２００９／０２２６４７０号及び同第２０１３／０１７７５８１号、国際特許公開番号ＷＯ２００９／０７５８８６、ＷＯ２０１２／００９６４４、及びＷＯ１９９９／０２４５９５、米国特許第６，３１０，１９７号及び同第６，８４９，４０５号において開示されており、これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される。

【０３７４】

さらに別の非限定的な例では、ＴＥＥは、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、ＨＣＶ－ＩＲＥＳまたはＩＲＥＳエレメント、例えば、限定はされないが、米国特許第７，４６８，２７５号、米国特許出願公開第２００７／００４８７７６号及び同第２０１１／０１２４１００号及び国際特許公開番号ＷＯ２００７／０２５００８及びＷＯ２００１／０５５３６９（これらのそれぞれのＩＲＥＳ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるものであり得る。ＩＲＥＳエレメントとしては、限定はされないが、Ｃｈａｐｐｅｌｌ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１：９５９０－９５９４，２００４）及びＺｈｏｕ ｅｔ ａｌ．（ＰＮＡＳ １０２：６２７３－６２７８，２００５）によって、並びに米国特許公開第２００７／００４８７７６号及び同第２０１１／０１２４１００号及び国際特許公開番号ＷＯ２００７／０２５００８（これらのそれぞれのＩＲＥＳ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるＧｔｘ配列（例えば、Ｇｔｘ９－ｎｔ、Ｇｔｘ８－ｎｔ、Ｇｔｘ７－ｎｔ）が挙げられる。

【０３７５】

「翻訳エンハンサーポリヌクレオチド」は、本明細書に例示されるか、及び／または当該技術分野において開示される（例えば、米国特許第６，３１０，１９７号、同第６，８４９，４０５号、同第７，４５６，２７３号、同第７，１８３，３９５号、米国特許出願公開第２００９０／２２６４７０号、同第２００７／００４８７７６号、同第２０１１／０１２４１００号、同第２００９／００９３０４９号、同第２０１３／０１７７５８１号、国際特許公開番号ＷＯ２００９／０７５８８６、ＷＯ２００７／０２５００８、ＷＯ２０１２／００９６４４、ＷＯ２００１／０５５３７１、ＷＯ１９９９／０２４５９５、並びに欧州特許第２６１０３４１号及び同第２６１０３４０号を参照（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）特定のＴＥＥの１つ以上またはそれらの変異体、相同体または機能的誘導体を含むポリヌクレオチドである。特定のＴＥＥの１つまたは複数のコピーが、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）に存在し得る。翻訳エンハンサーポリヌクレオチドにおけるＴＥＥは、１つ以上の配列セグメントにおいて構成され得る。配列セグメントは、本明細書に例示される特定のＴＥＥの１つ以上を保有することができ、各ＴＥＥは、１つ以上のコピーに存在する。複数の配列セグメントが、翻訳エンハンサーポリヌクレオチドに存在する場合、それらは、相同的または異種であり得る。従って、翻訳エンハンサーポリヌクレオチドにおける複数の配列セグメントは、本明細書に例示される特定のＴＥＥの同一または異なるタイプ、特定のＴＥＥのそれぞれの同一または異なる数のコピー、及び／または各配列セグメント内のＴＥＥの同一または異なる構成を保有し得る。

【０３７６】

ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、国際特許公開番号ＷＯ１９９９／０２４５９５、ＷＯ２０１２／００９６４４、ＷＯ２００９／０７５８８６、ＷＯ２００７／０２５００８、ＷＯ１９９９／０２４５９５、欧州特許公開第２６１０３４１号及び同第２６１０３４０号、米国特許第６，３１０，１９７号、同第６，８４９，４０５号、同第７，４５６，２７３号、同第７，１８３，３９５号、並びに米国特許出願公開第２００９／０２２６４７０号、同第２０１１／０１２４１００号、同第２００７／００４８７７６号、同第２００９／００９３０４９号、及び同第２０１３／０１７７５８１号（これらのそれ

ぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載される少なくとも１つのＴＥＥを含み得る。ＴＥＥは、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに位置し得る。

【０３７７】

ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、米国特許出願公開第２００９／０２２６４７０号、同第２００７／００４８７７６号、同第２０１３／０１７７５８１号及び同第２０１１／０１２４１００号、国際特許公開番号ＷＯ１９９９／０２４５９５、ＷＯ２０１２／００９６４４、ＷＯ２００９／０７５８８６及びＷＯ２００７／０２５００８、欧州特許公開第２６１０３４１号及び同第２６１０３４０号、米国特許第６，３１０，１９７号、同第６，８４９，４０５号、同第７，４５６，２７３号、同第７，１８３，３９５号（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるＴＥＥと少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも９９％の同一性を有する少なくとも１つのＴＥＥを含み得る。

【０３７８】

ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲは、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５または６０超のＴＥＥ配列を含み得る。ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲにおけるＴＥＥ配列は、同じかまたは異なるＴＥＥ配列であり得る。ＴＥＥ配列は、１回、２回、または３回超反復される、ＡＢＡＢＡＢ、ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ、またはＡＢＣＡＢＣＡＢＣ、またはその変形などのパターンであり得る。これらのパターンにおいて、各文字、Ａ、Ｂ、またはＣは、ヌクレオチドレベルで異なるＴＥＥ配列を表す。

【０３７９】

ある場合には、５’－ＵＴＲは、２つのＴＥＥ配列を隔てるスペーサーを含み得る。非限定的な例として、スペーサーは、１５ヌクレオチドスペーサー及び／または当該技術分野において公知の他のスペーサーであり得る。別の非限定的な例として、５’－ＵＴＲは、５’－ＵＴＲにおいて少なくとも１回、少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回、少なくとも６回、少なくとも７回、少なくとも８回、少なくとも９回、または１０回以上反復されるＴＥＥ配列－スペーサーモジュールを含み得る。

【０３８０】

他の場合には、２つのＴＥＥ配列を隔てるスペーサーは、限定はされないが、ｍｉＲ配列（例えば、ｍｉＲ結合部位及びｍｉＲシード）などの、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の翻訳を調節し得る、当該技術分野において公知の他の配列を含み得る。非限定的な例として、２つのＴＥＥ配列を隔てるのに使用される各スペーサーは、異なるｍｉＲ配列またはｍｉＲ配列の成分（例えば、ｍｉＲシード配列）を含み得る。

【０３８１】

ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲにおけるＴＥＥは、米国特許出願公開第２００９／０２２６４７０号、同第２００７／００４８７７６号、同第２０１３／０１７７５８１号及び同第２０１１／０１２４１００号、国際特許公開番号ＷＯ１９９９／０２４５９５、ＷＯ２０１２／００９６４４、ＷＯ２００９／０７５８８６及びＷＯ２００７／０２５００８、欧州特許公開第２６１０３４１号及び同第２６１０３４０号、並びに米国特許第６，３１０，１９７号、同第６，８４９，４０５号、同第７，４５６，２７３号、及び同第７，１８３，３９５号（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に開示されるＴＥＥ配列を、少なくとも５％、少

なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％または９９％超含み得る。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲにおけるＴＥＥは、米国特許公開第２００９／０２２６４７０号、同第２００７／００４８７７６号、同第２０１３／０１７７５８１号及び同第２０１１／０１２４１００号、国際特許公開番号ＷＯ１９９９／０２４５９５、ＷＯ２０１２／００９６４４、ＷＯ２００９／０７５８８６及びＷＯ２００７／０２５００８、欧州特許公開第２６１０３４１号及び２６１０３４０号、並びに米国特許第６，３１０，１９７号、同第６，８４９，４０５号、同第７，４５６，２７３号、及び同第７，１８３，３９５号（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に開示されるＴＥＥ配列の５～３０ヌクレオチド断片、５～２５ヌクレオチド断片、５～２０ヌクレオチド断片、５～１５ヌクレオチド断片、５～１０ヌクレオチド断片を含み得る。

【０３８２】

いくつかの場合には、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲにおけるＴＥＥは、Ｃｈａｐｐｅｌｌ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１：９５９０－９５９４，２００４）及びＺｈｏｕ ｅｔ ａｌ．（ＰＮＡＳ １０２：６２７３－６２７８，２００５）、及びＷｅｌｌｅｎｓｉｅｋ ｅｔ ａｌ（Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃａｐ－ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ－ｅｎｈａｎｃｉｎｇ ｅｌｅｍｅｎｔｓ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０１３；ＤＯＩ：１０．１０３８／ＮＭＥＴＨ．２５２２）によって開示される補足表１及び補足表２（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に開示されるＴＥＥ配列を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％または９９％超含み得る。いくつかの実施形態では、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲにおけるＴＥＥは、Ｃｈａｐｐｅｌｌ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１：９５９０－９５９４，２００４）及びＺｈｏｕ ｅｔ ａｌ．（ＰＮＡＳ １０２：６２７３－６２７８，２００５）、及びＷｅｌｌｅｎｓｉｅｋ ｅｔ ａｌ（Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ ｏｆ ｈｕｍａｎ ｃａｐ－ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ－ｅｎｈａｎｃｉｎｇ ｅｌｅｍｅｎｔｓ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０１３；ＤＯＩ：１０．１０３８／ＮＭＥＴＨ．２５２２）によって開示される補足表１及び補足表２（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に開示されるＴＥＥ配列の５～３０ヌクレオチド断片、５～２５ヌクレオチド断片、５～２０ヌクレオチド断片、５～１５ヌクレオチド断片、５～１０ヌクレオチド断片を含み得る。

【０３８３】

ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに使用されるＴＥＥは、限定はされないが、米国特許第７，４６８，２７５号及び国際特許公開番号ＷＯ２００１／０５５３６９（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるものなどのＩＲＥＳ配列である。

【０３８４】

ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに使用されるＴＥＥは、米国特許出願公開第２００７／００４８７７６号及び同第２０１１／０１２４１００号及び国際特許公開番号ＷＯ２００７／０２５００８及びＷＯ２０１２／００９６４４（これらのそれぞれの方法は、参照により本明細書に援用される）に記載される方法によ

って同定され得る。
【０３８５】
ある場合には、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに使用されるＴＥＥは、米国特許第７，４５６，２７３号及び同第７，１８３，３９５号、米国特許出願公開第２００９／００９３０４９号、及び国際公開番号ＷＯ２００１／０５５３７１（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載される転写調節エレメントであり得る。転写調節エレメントは、限定はされないが、米国特許第７，４５６，２７３号及び同第７，１８３，３９５号、米国特許出願公開第２００９／００９３０４９号、及び国際公開番号ＷＯ２００１／０５５３７１（これらのそれぞれの方法は、参照により本明細書に援用される）に記載される方法などの、当該技術分野において公知の方法によって同定され得る。
【０３８６】
さらに他の場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲに使用されるＴＥＥは、米国特許第７，４５６，２７３号及び同第７，１８３，３９５号、米国特許出願公開第２００９／００９３０４９号、及び国際公開番号ＷＯ２００１／０５５３７１（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるポリヌクレオチドまたはその部分である。
【０３８７】
本明細書に記載される少なくとも１つのＴＥＥを含む５’－ＵＴＲは、限定はされないが、ベクター系またはポリヌクレオチドベクターなどの単シストロン性配列に組み込まれ得る。非限定的な例として、ベクター系及びポリヌクレオチドベクターは、米国特許第７，４５６，２７３号及び同第７，１８３，３９５号、米国特許出願公開第２００７／００４８７７６号、同第２００９／００９３０４９号及び同第２０１１／０１２４１００号、並びに国際特許公開番号ＷＯ２００７／０２５００８及びＷＯ２００１／０５５３７１（これらのそれぞれのＴＥＥ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるものを含み得る。
【０３８８】
本明細書に記載されるＴＥＥは、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の５’－ＵＴＲ及び／または３’－ＵＴＲに位置し得る。３’－ＵＴＲに位置するＴＥＥは、５’－ＵＴＲに位置するか、及び／または５’－ＵＴＲへの組み込みについて記載されるＴＥＥと同じか及び／または異なり得る。
【０３８９】
ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の３’－ＵＴＲは、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３、少なくとも２４、少なくとも２５、少なくとも３０、少なくとも３５、少なくとも４０、少なくとも４５、少なくとも５０、少なくとも５５または６０超のＴＥＥ配列を含み得る。本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の３’－ＵＴＲにおけるＴＥＥ配列は、同じかまたは異なるＴＥＥ配列であり得る。ＴＥＥ配列は、１回、２回、または３回超反復される、ＡＢＡＢＡＢ、ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ、またはＡＢＣＡＢＣＡＢＣ、またはその変形などのパターンであり得る。これらのパターンにおいて、各文字、Ａ、Ｂ、またはＣは、ヌクレオチドレベルで異なるＴＥＥ配列を表す。
【０３９０】
ある場合には、３’－ＵＴＲは、２つのＴＥＥ配列を隔てるスペーサーを含み得る。非限定的な例として、スペーサーは、１５ヌクレオチドスペーサー及び／または当該技術分野において公知の他のスペーサーであり得る。別の非限定的な例として、３’－ＵＴＲは、３’－ＵＴＲにおいて少なくとも１回、少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回、少なくとも６回、少なくとも７回、少なくとも８回、少なくとも９回、

または１０回以上反復されるＴＥＥ配列－スペーサーモジュールを含み得る。
【０３９１】
他の場合には、２つのＴＥＥ配列を隔てるスペーサーは、限定はされないが、本明細書に記載されるｍｉＲ配列（例えば、ｍｉＲ結合部位及びｍｉＲシード）などの、本開示のポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の翻訳を調節し得る、当該技術分野において公知の他の配列を含み得る。非限定的な例として、２つのＴＥＥ配列を隔てるのに使用される各スペーサーは、異なるｍｉＲ配列またはｍｉＲ配列の成分（例えば、ｍｉＲシード配列）を含み得る。
【０３９２】
さらに他の場合には、ｍｉＲ配列及び／またはＴＥＥ配列の組み込みは、ステムループ領域の形状を変化させ、これは、翻訳を増加及び／または減少させ得る（例えば、Ｋｅｄｅ ｅｔ ａｌ．Ａ Ｐｕｍｉｌｉｏ－ｉｎｄｕｃｅｄ ＲＮＡ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｓｗｉｔｃｈ ｉｎ ｐ２７－３’ＵＴＲ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｍｉＲ－２２１ ａｎｄ ｍｉＲ－２２ ａｃｃｅｓｓｉｂｉｌｉｔｙ．Ｎａｔｕｒｅ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ．２０１０を参照されたい）。
【０３９３】
ステムループ
ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、限定はされないが、ヒストンステムループなどのステムループを含み得る。ステムループは、約２５または約２６ヌクレオチド長のヌクレオチド配列、例えば、限定はされないが、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１０３６５９（その配列番号７～１７は、参照により本明細書に援用される）に記載される配列番号７～１７であり得る。ヒストンステムループは、コード領域に対して３’側に（例えば、コード領域の３’末端に）位置し得る。非限定的な例として、ステムループは、本明細書に記載されるポリヌクレオチドの３’末端に位置し得る。ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、２つ以上のステムループ（例えば、２つのステムループ）を含む。ステムループ配列の例は、国際特許公開番号ＷＯ２０１２／０１９７８０及びＷＯ２０１５０２６６７（これらのステムループ配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されている。ある場合には、ポリヌクレオチドは、ステムループ配列ＣＡＡＡＧＧＣＴＣＴＴＴＴＣＡＧＡＧＣＣＡＣＣＡ（配列番号１）を含む。他の場合には、ポリヌクレオチドは、ステムループ配列ＣＡＡＡＧＧＣＵＣＵＵＵＵＣＡＧＡＧＣＣＡＣＣＡ（配列番号２）を含む。
【０３９４】
ステムループは、ポリヌクレオチドの第２の末端領域に位置し得る。非限定的な例として、ステムループは、第２の末端領域の非翻訳領域（例えば、３’－ＵＴＲ）に位置し得る。
【０３９５】
ある場合には、限定はされないが、ヒストンステムループを含むｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドは、３’－安定化領域（例えば、少なくとも１つの鎖終止ヌクレオシドを含む３’－安定化領域）の付加によって安定化され得る。理論に制約されることは意図しないが、少なくとも１つの鎖終止ヌクレオシドの付加は、ポリヌクレオチドの分解を減速させ得るため、ポリヌクレオチドの半減期を増加させることができる。
【０３９６】
他の場合には、限定はされないが、ヒストンステムループを含むｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドは、オリゴ（Ｕ）の付加を防止及び／または阻害することができるポリヌクレオチドの３’－領域に対する改変によって安定化され得る（例えば、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１０３６５９を参照されたい）。
【０３９７】
さらに他の場合には、限定はされないが、ヒストンステムループを含むｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドは、３’－デオキシヌクレオシド、２’，３’－ジデオキシヌクレオシド３’－Ｏ－メチルヌクレオシド、３’－Ｏ－エチルヌクレオシド、３’－アラビノシド、及び当

該技術分野において公知であるか、及び／または本明細書に記載される他の改変ヌクレオシドにおいて終端するオリゴヌクレオチドの付加によって安定化され得る。

【０３９８】

ある場合には、本開示のポリヌクレオチドは、ヒストンステムループ、ポリ－Ａ領域、及び／または５’－キャップ構造を含み得る。ヒストンステムループは、ポリ－Ａ領域の前及び／または後にあり得る。ヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域配列を含むポリヌクレオチドは、本明細書に記載される鎖終止ヌクレオシドを含み得る。

【０３９９】

他の場合には、本開示のポリヌクレオチドは、ヒストンステムループ及び５’－キャップ構造を含み得る。５’－キャップ構造は、限定はされないが、本明細書に記載されるか、及び／または当該技術分野において公知のものを含み得る。

【０４００】

ある場合には、保存ステムループ領域は、本明細書に記載されるｍｉＲ配列を含み得る。非限定的な例として、ステムループ領域は、本明細書に記載されるｍｉＲ配列のシード配列を含み得る。別の非限定的な例では、ステムループ領域は、ｍｉＲ－１２２シード配列を含み得る。

【０４０１】

場合によっては、保存ステムループ領域は、本明細書に記載されるｍｉＲ配列を含んでもよく、ＴＥＥ配列も含み得る。

【０４０２】

ある場合には、ｍｉＲ配列及び／またはＴＥＥ配列の組み込みは、ステムループ領域の形状を変化させ、これは、翻訳を増加及び／または減少させ得る（例えば、Ｋｅｄｄｅ ｅｔ ａｌ．Ａ Ｐｕｍｉｌｉｏ－ｉｎｄｕｃｅｄ ＲＮＡ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｓｗｉｔｃｈ ｉｎ ｐ２７－３’ＵＴＲ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｍｉＲ－２２１ ａｎｄ ｍｉＲ－２２ ａｃｃｅｓｓｉｂｉｌｉｔｙ．２０１０（全体が参照により本明細書に援用される）を参照されたい）。

【０４０３】

ポリヌクレオチドは、少なくとも１つのヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルを含み得る。少なくとも１つのヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルをコードするポリヌクレオチド配列の非限定的な例は、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１２０４９７、ＷＯ２０１３／１２０６２９、ＷＯ２０１３／１２０５００、ＷＯ２０１３／１２０６２７、ＷＯ２０１３／１２０４９８、ＷＯ２０１３／１２０６２６、ＷＯ２０１３／１２０４９９及びＷＯ２０１３／１２０６２８（これらのそれぞれの配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されている。いくつかの場合には、ヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルをコードするポリヌクレオチドは、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１２０４９９及びＷＯ２０１３／１２０６２８（これらの両方の配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるポリヌクレオチド配列などの病原体抗原またはその断片をコードし得る。他の場合には、ヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルをコードするポリヌクレオチドは、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１２０４９７及びＷＯ２０１３／１２０６２９（これらの両方の配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるポリヌクレオチド配列などの治療用タンパク質をコードし得る。ある場合には、ヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルをコードするポリヌクレオチドは、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１２０５００及びＷＯ２０１３／１２０６２７（これらの両方の配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるポリヌクレオチド配列などの腫瘍抗原またはその断片をコードし得る。他の場合には、ヒストンステムループ及びポリ－Ａ領域またはポリアデニル化シグナルをコードするポリヌクレオチドは、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１２０４９８及びＷＯ２０１３／１２０６２６（これらの両方の配列は、参照により本明細書に援用される）に記載されるポリヌクレオチド配列などのアレルゲン性抗原または自己免疫自己抗原をコードし得る。

【０４０４】
ポリ－Ａ領域
ポリヌクレオチドまたは核酸（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリＡ配列及び／またはポリアデニル化シグナルを含み得る。ポリＡ配列は、全体的にまたは大部分が、アデニンヌクレオチドまたはその類似体もしくは誘導体から構成され得る。ポリＡ配列は、核酸の３’非翻訳領域に隣接して位置する尾部であり得る。
【０４０５】
ＲＮＡプロセシングの間、アデノシンヌクレオチド（ポリ－Ａ領域）の長鎖は、通常、分子の安定性を高めるために、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）分子に加えられる。転写の直後、転写物の３’末端が切断されて、３’－ヒドロキシを解放する。次に、ポリ－Ａポリメラーゼが、アデノシンヌクレオチドの鎖をＲＮＡに加える。ポリアデニル化と呼ばれるこのプロセスは、長さが１００～２５０残基であるポリ－Ａ領域を加える。
【０４０６】
独自のポリ－Ａ領域の長さは、本開示の改変ポリヌクレオチドにいくつかの利点を与え得る。
【０４０７】
一般に、本開示のポリ－Ａ領域の長さは、少なくとも３０ヌクレオチド長である。別の実施形態では、ポリ－Ａ領域は、少なくとも３５ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５５ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも６０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも７０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも８０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも９０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１２０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１４０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１６０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１８０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも４５０ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも６００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも７００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも８００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも９００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１１００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１２００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１３００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１４００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１６００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１７００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１８００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも１９００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２０００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも２５００ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、長さは、少なくとも３０００ヌクレオチドである。
【０４０８】

ある場合には、ポリ－Ａ領域は、本明細書に記載される改変ポリヌクレオチド分子において、８０ヌクレオチド、１２０ヌクレオチド、１６０ヌクレオチド長であり得る。

【０４０９】

他の場合には、ポリ－Ａ領域は、本明細書に記載される改変ポリヌクレオチド分子において、２０、４０、８０、１００、１２０、１４０または１６０ヌクレオチド長であり得る。

【０４１０】

ある場合には、ポリ－Ａ領域は、改変ポリヌクレオチド全体の長さに対して設計される。この設計は、改変ポリヌクレオチドのコード領域の長さ、改変ポリヌクレオチド（ｍＲＮＡなど）の特定の特徴もしくは領域の長さに基づいて、または改変ポリヌクレオチドから発現される最終産物の長さに基づいて行われ得る。改変ポリヌクレオチドの任意の特徴（例えば、ポリ－Ａ領域を含むｍＲＮＡ部分以外）と比べて、ポリ－Ａ領域は、さらなる特徴より長さが１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０または１００％長くなり得る。ポリ－Ａ領域はまた、それが属する改変ポリヌクレオチドの一部として設計され得る。これに関して、ポリ－Ａ領域は、構築物の全長または構築物の全長からポリ－Ａ領域を引いたものの１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％以上であり得る。

【０４１１】

いくつかの場合には、ポリ－Ａ結合タンパク質のためのポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の操作結合部位及び／または共役が、発現を促進するのに使用され得る。操作結合部位は、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）の局所微小環境のリガンドの結合部位として動作し得るセンサー配列であり得る。非限定的な例として、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリ－Ａ結合タンパク質（ＰＡＢＰ）及びその類似体の結合親和性を改変するために、少なくとも１つの操作結合部位を含み得る。少なくとも１つの操作結合部位の組み込みは、ＰＡＢＰ及びその類似体の結合親和性を増加させ得る。

【０４１２】

さらに、複数の異なるポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリ－Ａ領域の３’末端における改変ヌクレオチドを用いて、３’末端を介してＰＡＢＰ（ポリ－Ａ結合タンパク質）に一緒に連結され得る。トランスフェクション実験は、関連する細胞株において行うことができ、タンパク質産生は、トランスフェクションから１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、及び７日後にＥＬＩＳＡによってアッセイすることができる。非限定的な例として、トランスフェクション実験は、少なくとも１つの操作結合部位の付加の結果としてのＰＡＢＰまたはその類似体の結合親和性に対する影響を評価するのに使用され得る。

【０４１３】

いくつかの場合には、ポリ－Ａ領域は、翻訳開始を調節するのに使用され得る。理論に制約されることは意図しないが、ポリ－Ａ領域は、ＰＡＢＰを動員し、これは、次に、翻訳開始複合体と相互作用することができるため、タンパク質合成に不可欠であり得る。

【０４１４】

ある場合には、ポリ－Ａ領域はまた、３’－５’－エキソヌクレアーゼ消化から保護するために、本開示において使用され得る。

【０４１５】

ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリＡ－Ｇカルテット（Ｑｕａｒｔｅｔ）を含み得る。Ｇ－カルテットは、ＤＮＡ及びＲＮＡの両方においてＧリッチ配列によって形成され得る４つのグアノシンヌクレオチドの環状水素結合アレイである。この実施形態では、Ｇ－カルテットは、ポリ－Ａ領域の末端に組み込まれている。得られたポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、様々な時点で、安定性、タンパク質産生及び半減期を含む他のパラメーターについてアッセイされ得る。ポリＡ－Ｇカルテットが、１２０ヌクレオチドのポリ－Ａ領域のみを用いて見られるタンパク質産生の少なくとも７５％に相当するタンパク質産生をもたらすことが発見されている。

【０４１６】

ある場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリ－Ａ領域を含んでもよく、３’－安定化領域の付加によって安定化され得る。ポリ－Ａ領域を含むポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、５’－キャップ構造をさらに含み得る。

【０４１７】

他の場合には、ポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、ポリ－Ａ－Ｇカルテットを含み得る。ポリ－Ａ－Ｇカルテットを含むポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）は、５’－キャップ構造をさらに含み得る。

【０４１８】

ある場合には、ポリ－Ａ領域またはポリ－Ａ－Ｇカルテットを含むポリヌクレオチド（例えば、ｍＲＮＡ）を安定させるのに使用され得る３’－安定化領域は、限定はされないが、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１０３６５９（そのポリ－Ａ領域及びポリ－Ａ－Ｇカルテットは、参照により本明細書に援用される）に記載されるものであり得る。他の場合には、本開示に使用され得る３’－安定化領域としては、３’－デオキシアデノシン（コルジセピン）、３’－デオキシウリジン、３’－デオキシシトシン、３’－デオキシグアノシン、３’－デオキシチミン、２’，３’－ジデオキシヌクレオシド、例えば、２’，３’－ジデオキシアデノシン、２’，３’－ジデオキシウリジン、２’，３’－ジデオキシシトシン、２’，３’－ジデオキシグアノシン、２’，３’－ジデオキシチミン、２’－デオキシヌクレオシド、またはＯ－メチルヌクレオシドなどの鎖終止ヌクレオシドが挙げられる。

【０４１９】

他の場合には、限定はされないが、ポリＡ領域またはポリ－Ａ－Ｇカルテットを含むｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドは、オリゴ（Ｕ）の付加を防止及び／または阻害することができるポリヌクレオチドの３’－領域に対する改変によって安定化され得る（例えば、国際特許公開番号ＷＯ２０１３／１０３６５９を参照されたい）。

【０４２０】

さらに他の場合には、限定はされないが、ポリ－Ａ領域またはポリ－Ａ－Ｇカルテットを含むｍＲＮＡなどのポリヌクレオチドは、３’－デオキシヌクレオシド、２’，３’－ジデオキシヌクレオシド３’－Ｏ－メチルヌクレオシド、３’－Ｏ－エチルヌクレオシド、３’－アラビノシド、及び当該技術分野において公知であるか、及び／または本明細書に記載される他の改変ヌクレオシドにおいて終端するオリゴヌクレオチドの付加によって安定化され得る。

【０４２１】

鎖終止ヌクレオシド

核酸は、鎖終止ヌクレオシドを含み得る。例えば、鎖終止ヌクレオシドは、それらの糖基の２’及び／または３’位において脱酸素化されたヌクレオシドを含み得る。このような種としては、３’－デオキシアデノシン（コルジセピン）、３’－デオキシウリジン、３’－デオキシシトシン、３’－デオキシグアノシン、３’－デオキシチミン、及び２’，３’－ジデオキシヌクレオシド、例えば、２’，３’－ジデオキシアデノシン、２’，３’－ジデオキシウリジン、２’，３’－ジデオキシシトシン、２’，３’－ジデオキシグアノシン、及び２’，３’－ジデオキシチミンが挙げられる。

【０４２２】

他の成分

ナノ粒子組成物は、前の部分に記載されるものに加えて、１つ以上の成分を含み得る。例えば、ナノ粒子組成物は、ビタミン（例えば、ビタミンＡもしくはビタミンＥ）またはステロールなどの１つ以上の疎水性小分子を含み得る。

【０４２３】

ナノ粒子組成物は、１つ以上の透過性促進剤分子、炭水化物、ポリマー、表面改質剤、または他の成分も含み得る。透過性促進剤分子は、例えば、米国特許出願公開第２００５／０２２２０６４号に記載される分子であり得る。炭水化物は、単糖類（例えば、グルコース）及び多糖類（例えば、グリコーゲン及びその誘導体及び類似体）を含み得る。

【０４２４】

ポリマーが、ナノ粒子組成物に含まれてもよく、及び／またはナノ粒子組成物を封入または部分的に封入するのに使用され得る。ポリマーは、生分解性及び／または生体適合性であり得る。ポリマーは、限定はされないが、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリル、及びポリアリレートから選択され得る。例えば、ポリマーとしては、ポリ（カプロラクトン）（ＰＣＬ）、エチレン酢酸ビニルポリマー（ＥＶＡ）、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）、ポリ（Ｌ－乳酸）（ＰＬＬＡ）、ポリ（グリコール酸）（ＰＧＡ）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（Ｌ－乳酸－コ－グリコール酸）（ＰＬＬＧＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）（ＰＤＬＡ）、ポリ（Ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－カプロラクトン）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－カプロラクトン－コ－グリコリド）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－ＰＥＯ－コ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－ＰＰＯ－コ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ポリ－Ｌ－リジン（ＰＬＬ）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（ＨＰＭＡ）、ポリエチレングリコール、ポリ－Ｌ－グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリアルキレン、例えば、ポリエチレン及びポリプロピレン、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）、ポリアルキレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリアルキレンテレフタレート、例えば、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、例えば、ポリ（酢酸ビニル）、ポリハロゲン化ビニル、例えば、ポリ（塩化ビニル）（ＰＶＣ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリシロキサン、ポリスチレン（ＰＳ）、ポリウレタン、誘導体化セルロース、例えば、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリル酸のポリマー、例えば、ポリ（メチル（メタ）アクリレート）（ＰＭＭＡ）、ポリ（エチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソブチル（メタ）アクリレート）、ポリ（ヘキシル（メタ）アクリレート）、ポリ（イソデシル（メタ）アクリレート）、ポリ（ラウリル（メタ）アクリレート）、ポリ（フェニル（メタ）アクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）並びにそれらのコポリマー及び混合物、ポリジオキサノン及びそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリオキサミン、ポリ（オルト）エステル、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（ラクチド－コ－カプロラクトン）、炭酸トリメチレン、ポリ（Ｎ－アクリロイルモルホリン）（ＰＡｃＭ）、ポリ（２－メチル－２－オキサゾリン）（ＰＭＯＸ）、ポリ（２－エチル－２－オキサゾリン）（ＰＥＯＺ）、及びポリグリセロールが挙げられる。

【０４２５】

表面改質剤としては、限定はされないが、アニオン性タンパク質（例えば、ウシ血清アルブミン）、界面活性剤（例えば、ジメチルジオクタデシル－アンモニウムブロミドなどのカチオン性界面活性剤）、糖または糖誘導体（例えば、シクロデキストリン）、核酸、ポリマー（例えば、ヘパリン、ポリエチレングリコール、及びポロキサマー）、粘液溶解剤（例えば、アセチルシステイン、オオヨモギ、ブロメライン、パパイン、クサギ属の木（ｃｌｅｒｏｄｅｎｄｒｕｍ）、ブロムヘキシン、カルボシステイン、エプラジノン、メスナ、アンブロキソール、ソブレロール、ドミオドール、レトステイン、ステプロニン、チオプロニン、ゲルゾリン、チモシンβ４、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、及びエルドステイン）、及びＤＮａｓｅｓ（例えば、ｒｈＤＮａｓｅ）が挙げられる。表面改質剤は、ナノ粒子内に、及び／またはナノ粒子組成物の表面に（例えば、コーティング、吸着、共有結合、または他のプロセスによって）配置され得る。

【０４２６】
ナノ粒子組成物は、１つ以上の官能化脂質も含み得る。例えば、脂質は、適切な反応条件下でアジドに曝露されると、環状付加反応を起こし得るアルキン基で官能化され得る。特に、脂質二重層は、膜透過、細胞認識、またはイメージングを促進するのに有用な１つ以上の基で、このように官能化され得る。ナノ粒子組成物の表面はまた、１つ以上の有用な抗体と結合され得る。標的細胞送達、イメージング、及び膜透過に有用な官能基及びコンジュゲートは、当該技術分野において周知である。
【０４２７】
これらの成分に加えて、ナノ粒子組成物は、医薬組成物に有用な任意の物質を含み得る。例えば、ナノ粒子組成物は、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤または補助成分、例えば、限定はされないが、１つ以上の溶媒、分散媒、希釈剤、分散助剤、懸濁助剤、造粒助剤、崩壊剤、充填剤、滑剤、液体ビヒクル、結合剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、緩衝剤、滑沢剤、油、防腐剤、及び他の種を含み得る。ワックス、バター、着色剤、コーティング剤、香味料、及び芳香剤などの賦形剤も含まれ得る。薬学的に許容される賦形剤は、当該技術分野において周知である（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ，２００６を参照されたい）。
【０４２８】
希釈剤の例としては、限定はされないが、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、トウモロコシデンプン、粉砂糖、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。造粒剤及び分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニル－ピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファデンプン（スターチ１５００）、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（ビーガム（ＶＥＥＧＵＭ）（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、及び／またはそれらの組み合わせからなる非限定的な一覧から選択され得る。
【０４２９】
表面活性剤及び／または乳化剤としては、限定はされないが、天然の乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド性粘土（例えばベントナイト［ケイ酸アルミニウム］及びビーガム（ＶＥＥＧＵＭ）（登録商標）［ケイ酸アルミニウムマグネシウム］）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、モノステアリン酸グリセリル、及びプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート［トゥイーン（ＴＷＥＥＮ）（登録商標）２０］、ポリオキシエチレンソルビタン［トゥイーン（ＴＷＥＥＮ）（登録商標）６０］

、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート［トゥイーン（ＴＷＥＥＮ）（登録商標）８０］、ソルビタンモノパルミテート［スパン（ＳＰＡＮ）（登録商標）４０］、ソルビタンモノステアレート［スパン（ＳＰＡＮ）（登録商標）６０］、ソルビタントリステアレート［スパン（ＳＰＡＮ）（登録商標）６５］、モノオレイン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート［スパン（ＳＰＡＮ）（登録商標）８０］）、ポリオキシエチレンエステル（例えばポリオキシエチレンモノステアレート［ミルジ（ＭＹＲＪ）（登録商標）４５］、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、及びソルトール（ＳＯＬＵＴＯＬ）（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、クレモフォール（ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ）（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル［ブリジ（ＢＲＩＪ）（登録商標）３０］）、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、プルロニック（ＰＬＵＲＯＮＩＣ）（登録商標）Ｆ６８、ポロキサマー（ＰＯＬＯＸＡＭＥＲ）（登録商標）１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０４３０】

結合剤は、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びデンプンペースト）；ゼラチン；糖（例えばスクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然及び合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルガム、ガティガム、イサポール皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（ビーガム（ＶＥＥＧＵＭ）（登録商標））、及びカラマツアラビノガラクタン）；アルギン酸塩；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール；及びそれらの組み合わせ、または任意の他の好適な結合剤であり得る。

【０４３１】

防腐剤の例としては、限定はされないが、酸化防止剤、キレート剤、抗菌防腐剤、抗真菌防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、及び／または他の防腐剤が挙げられる。酸化防止剤の例としては、限定はされないが、αトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び／または亜硫酸ナトリウムが挙げられる。キレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／またはエデト酸三ナトリウムが挙げられる。抗菌防腐剤の例としては、限定はされないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／またはチメロサールが挙げられる。抗真菌防腐剤の例としては、限定はされないが、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／またはソルビン酸が挙げられる。アルコール防腐剤の例としては、限定はされないが、エタノール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロ

キシ安息香酸塩、及び／またはフェニルエチルアルコールが挙げられる。酸性防腐剤の例としては、限定はされないが、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、β－カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／またはフィチン酸が挙げられる。他の防腐剤としては、限定はされないが、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロキシムメシレート、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グリダント・プラス（登録商標）、フェノニップ（ＰＨＥＮＯＮＩＰ）（登録商標）、メチルパラベン、ジャーマル（ＧＥＲＭＡＬＬ）（登録商標）１１５、ジャーマベン（ＧＥＲＭＡＢＥＮ）（登録商標）ＩＩ、ネオロン（ＮＥＯＬＯＮＥ）（商標）、カトン（ＫＡＴＨＯＮ）（商標）、及び／またはユーキシル（ＥＵＸＹＬ）（登録商標）が挙げられる。

【０４３２】

緩衝剤の例としては、限定はされないが、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、リン酸水酸化カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノ－スルホン酸緩衝液（例えば、ＨＥＰＥＳ）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去蒸留水、等張食生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせからなる非限定的な群から選択され得る。

【０４３３】

油の例としては、限定はされないが、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、クロスグリの種子、ルリヂサ、ケード、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナウバ、ヒマシ、シナモン、カカオ脂、ココナッツ、タラの肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ヒョウタン、ブドウの種子、ハシバミの実、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイの実、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、マロー、マンゴーの種子、メドウフォームの種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、桃仁、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種子、ナタネ、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サスクアナ（ｓａｓｑｕａｎａ）、セイボリー、サジー、ゴマ、シアバター、シリコーン、ダイズ、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチバー、クルミ、及び小麦胚芽油並びにステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、シメチコン、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０４３４】

製剤

ナノ粒子組成物は、脂質成分及び１つ以上のさらなる成分、例えば、治療薬及び／または予防薬を含み得る。ナノ粒子組成物は、１つ以上の特定の用途または標的のために設計され得る。ナノ粒子組成物の要素は、特定の用途または標的に基づいて、及び／または有

効性、毒性、費用、使用の容易さ、入手可能性、または１つ以上の要素の他の特徴に基づいて選択され得る。同様に、ナノ粒子組成物の特定の製剤は、例えば、要素の特定の組み合わせの有効性及び毒性に応じて、特定の用途または標的のために選択され得る。

【０４３５】

ナノ粒子組成物の脂質成分は、例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質、リン脂質（不飽和脂質、例えば、ＤＯＰＥまたはＤＳＰＣなど）、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含み得る。脂質成分の要素は、特定の割合で提供され得る。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質、リン脂質、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含む。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約３０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物、約０ｍｏｌ％～約３０ｍｏｌ％のリン脂質、約１８．５ｍｏｌ％～約４８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含み、ただし、総ｍｏｌ％は１００％を超えない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約３５ｍｏｌ％～約５５ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）の化合物、約５ｍｏｌ％～約２５ｍｏｌ％のリン脂質、約３０ｍｏｌ％～約４０ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。特定の実施形態では、脂質成分は、約５０ｍｏｌ％の前記化合物、約１０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。別の特定の実施形態では、脂質成分は、約４０ｍｏｌ％の前記化合物、約２０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む。いくつかの実施形態では、リン脂質は、ＤＯＰＥまたはＤＳＰＣであり得る。他の実施形態では、ＰＥＧ脂質は、式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、または（Ｖ－ｂ）のうちの１つで表されるＰＥＧ－ＤＭＧまたはＰＥＧ脂質であり得、及び／または構造脂質は、コレステロールであり得る。

【０４３７】

ナノ粒子組成物は、１つ以上の特定の用途または標的のために設計され得る。例えば、ナノ粒子組成物は、ＲＮＡなどの治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物の身体における特定の細胞、組織、器官、またはそれらの系もしくは群に送達するように設計され得る。ナノ粒子組成物の生理化学的特性は、特定の身体上の標的に対する選択性を高めるために改変され得る。例えば、粒径が、様々な器官の開窓（ｆｅｎｅｓｔｒａｔｉｏｎ）のサイズに基づいて調節され得る。ナノ粒子組成物に含まれる治療薬及び／または予防薬はまた、１つまたは複数の所望の送達標的に基づいて選択され得る。例えば、治療薬及び／または予防薬は、特定の適応症、病態、疾患、または障害のために、及び／または特定の細胞、組織、器官、またはそれらの系もしくは群への送達（例えば、局所的または特異的送達

）のために選択され得る。特定の実施形態では、ナノ粒子組成物は、目的のポリペプチドを生成するように細胞内で翻訳されることが可能な目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含み得る。このような組成物は、特定の器官に特異的に送達されるように設計され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、哺乳動物の肝臓に特異的に送達されるように設計され得る。

【０４３８】

ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬の量は、ナノ粒子組成物のサイズ、組成、所望の標的及び／または用途、または他の特性並びに治療薬及び／または予防薬の特性に左右され得る。例えば、ナノ粒子組成物に有用なＲＮＡの量は、ＲＮＡのサイズ、配列、及び他の特性に左右され得る。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬及び他の要素（例えば、脂質）の相対量も変化し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分のｗｔ／ｗｔ比は、約５：１～約６０：１、例えば、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１１：１、１２：１、１３：１、１４：１、１５：１、１６：１、１７：１、１８：１、１９：１、２０：１、２５：１、３０：１、３５：１、４０：１、４５：１、５０：１、及び６０：１であり得る。例えば、治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分のｗｔ／ｗｔ比は、約１０：１～約４０：１であり得る。特定の実施形態では、ｗｔ／ｗｔ比は、約２０：１である。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬の量は、例えば、吸収分光法（例えば、紫外－可視分光法）を用いて測定され得る。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、１つ以上のＲＮＡを含み、１つ以上のＲＮＡ、脂質、及びそれらの量は、特定のＮ：Ｐ比をもたらすように選択され得る。組成物のＮ：Ｐ比は、ＲＮＡ中のリン酸基の数に対する１つ以上の脂質中の窒素原子のモル比を指す。一般に、より低いＮ：Ｐ比が好ましい。１つ以上のＲＮＡ、脂質、及びそれらの量は、約２：１～約３０：１、例えば、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１２：１、１４：１、１６：１、１８：１、２０：１、２２：１、２４：１、２６：１、２８：１、または３０：１のＮ：Ｐ比をもたらすように選択され得る。ある特定の実施形態では、Ｎ：Ｐ比は、約２：１～約８：１であり得る。他の実施形態では、Ｎ：Ｐ比は、約５：１～約８：１である。例えば、Ｎ：Ｐ比は、約５．０：１、約５．５：１、約５．６７：１、約６．０：１、約６．５：１、または約７．０：１であり得る。例えば、Ｎ：Ｐ比は、約５．６７：１であり得る。

【０４４０】

物理的特性

ナノ粒子組成物の特性は、その成分に左右され得る。例えば、構造脂質としてコレステロールを含むナノ粒子組成物は、異なる構造脂質を含むナノ粒子組成物と異なる特性を有し得る。同様に、ナノ粒子組成物の特性は、その成分の絶対量または相対量に左右され得る。例えば、より高いモル分率のリン脂質を含むナノ粒子組成物は、より低いモル分率のリン脂質を含むナノ粒子組成物と異なる特性を有し得る。特性はまた、ナノ粒子組成物の調製の方法及び条件に応じて変化し得る。

【０４４１】

ナノ粒子組成物は、様々な方法によって特性決定され得る。例えば、顕微鏡法（例えば、透過電子顕微鏡法または走査電子顕微鏡法）が、ナノ粒子組成物の形態及びサイズ分布を調べるのに使用され得る。動的光散乱または電位差測定法（例えば、電位差滴定法）が、ゼータ電位を測定するのに使用され得る。動的光散乱はまた、粒径を決定するのに用いられ得る。Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ）Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｌｔｄ，Ｍａｌｖｅｒｎ，Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）などの機器がまた、ナノ粒子組成物の複数の特性、例えば、粒径、多分散指数、及びゼータ電位を決定するのに使用され得る。

【０４４２】

ナノ粒子組成物の平均サイズは、例えば、動的光散乱（ＤＬＳ）によって測定して、数

１０ｎｍ～数１００ｎｍであり得る。例えば、平均サイズは、約４０ｎｍ～約１５０ｎｍ、例えば、約４０ｎｍ、４５ｎｍ、５０ｎｍ、５５ｎｍ、６０ｎｍ、６５ｎｍ、７０ｎｍ、７５ｎｍ、８０ｎｍ、８５ｎｍ、９０ｎｍ、９５ｎｍ、１００ｎｍ、１０５ｎｍ、１１０ｎｍ、１１５ｎｍ、１２０ｎｍ、１２５ｎｍ、１３０ｎｍ、１３５ｎｍ、１４０ｎｍ、１４５ｎｍ、または１５０ｎｍであり得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約５０ｎｍ～約１００ｎｍ、約５０ｎｍ～約９０ｎｍ、約５０ｎｍ～約８０ｎｍ、約５０ｎｍ～約７０ｎｍ、約５０ｎｍ～約６０ｎｍ、約６０ｎｍ～約１００ｎｍ、約６０ｎｍ～約９０ｎｍ、約６０ｎｍ～約８０ｎｍ、約６０ｎｍ～約７０ｎｍ、約７０ｎｍ～約１００ｎｍ、約７０ｎｍ～約９０ｎｍ、約７０ｎｍ～約８０ｎｍ、約８０ｎｍ～約１００ｎｍ、約８０ｎｍ～約９０ｎｍ、または約９０ｎｍ～約１００ｎｍであり得る。ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約７０ｎｍ～約１００ｎｍであり得る。特定の実施形態では、平均サイズは、約８０ｎｍであり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約１００ｎｍであり得る。他の実施形態では、平均サイズは、約１２０ｎｍであり得る。

【０４４３】

ナノ粒子組成物は、比較的均一であり得る。多分散指数は、ナノ粒子組成物の均一性、例えば、ナノ粒子組成物の粒径分布を示すのに使用され得る。小さい（例えば、０．３未満）多分散指数は、一般に、狭い粒径分布を示す。ナノ粒子組成物は、約０～約０．２５、例えば、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１０、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２０、０．２１、０．２２、０．２３、０．２４、または０．２５の多分散指数を有し得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物の多分散指数は、約０．１０～約０．２０であり得る。

【０４４４】

ナノ粒子組成物のゼータ電位は、組成物の運動電位を示すのに使用され得る。例えば、ゼータ電位は、ナノ粒子組成物の表面電荷を表し得る。比較的低い電荷（正電荷か負電荷かにかかわらず）を有するナノ粒子組成物が一般に望ましいが、これは、より高度に帯電した種は、細胞、組織、及び体内の他の要素と不必要に相互作用し得るためである。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物のゼータ電位は、約－１０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－１０ｍＶ～約０ｍＶ、約－１０ｍＶ～約－５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約－５ｍＶ～約＋５ｍＶ、約－５ｍＶ～約０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１５ｍＶ、約０ｍＶ～約＋１０ｍＶ、約０ｍＶ～約＋５ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋２０ｍＶ、約＋５ｍＶ～約＋１５ｍＶ、または約＋５ｍＶ～約＋１０ｍＶであり得る。

【０４４５】

治療薬及び／または予防薬の封入の効率は、提供される初期の量と比べた、調製後に封入されるかまたは他の形でナノ粒子組成物と結合された治療薬及び／または予防薬の量を表す。封入効率は、高いのが望ましい（例えば、ほぼ１００％）。封入効率は、例えば、１つ以上の有機溶媒または洗浄剤でナノ粒子組成物を分解する前及び後のナノ粒子組成物を含有する溶液中の治療薬及び／または予防薬の量を比較することによって測定され得る。蛍光は、溶液中の遊離治療薬及び／または予防薬（例えば、ＲＮＡ）の量を測定するのに使用され得る。本明細書に記載されるナノ粒子組成物では、治療薬及び／または予防薬の封入効率は、少なくとも５０％、例えば５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％であり得る。いくつかの実施形態では、封入効率は、少なくとも８０％であり得る。特定の実施形態では、封入効率は、少なくとも９０％であり得る。

【０４４６】

ナノ粒子組成物は、任意に、１つ以上のコーティングを含み得る。例えば、ナノ粒子組

成物は、コーティングを有するカプセル、フィルム、または錠剤において製剤化され得る。本明細書に記載される組成物を含むカプセル、フィルム、または錠剤は、任意の有用なサイズ、引張り強さ、硬度、または密度を有し得る。

【０４４７】

医薬組成物

ナノ粒子組成物は、医薬組成物として全体的にまたは部分的に製剤化され得る。医薬組成物は、１つ以上のナノ粒子組成物を含み得る。例えば、医薬組成物は、１つ以上の異なる治療薬及び／または予防薬を含む１つ以上のナノ粒子組成物を含み得る。医薬組成物は、本明細書に記載されるものなどの１つ以上の薬学的に許容される賦形剤または補助成分をさらに含み得る。医薬組成物及び薬剤の製剤化及び製造についての一般的な指針は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ，２００６において入手可能である。任意の従来の賦形剤または補助成分が、ナノ粒子組成物の１つ以上の成分と不適合である場合を除いて、従来の賦形剤及び補助成分が、任意の医薬組成物において使用され得る。賦形剤または補助成分は、ナノ粒子組成物の成分とのその組み合わせが、何らかの望ましくない生物学的作用、または他の形の有害な作用をもたらし得る場合、ナノ粒子組成物の成分と不適合であり得る。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、１つ以上の賦形剤または補助成分は、ナノ粒子組成物を含む医薬組成物の総質量または体積の５０％超を構成し得る。例えば、１つ以上の賦形剤または補助成分は、医薬品の慣例の５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上を構成し得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％純粋である。いくつかの実施形態では、賦形剤は、ヒトへの使用及び獣医学用途のために承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されている。いくつかの実施形態では、賦形剤は、医薬品グレードである。いくつかの実施形態では、賦形剤は、米国薬局方（ＵＳＰ）、欧州薬局方（ＥＰ）、英国薬局方、及び／または国際薬局方の基準を満たしている。

【０４４９】

本開示に係る医薬組成物中の１つ以上のナノ粒子組成物、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意のさらなる成分の相対量は、治療対象の属性、サイズ、及び／または状態に応じて、さらには、組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、医薬組成物は、０．１％～１００％（ｗｔ／ｗｔ）の１つ以上のナノ粒子組成物を含み得る。

【０４５０】

ある特定の実施形態では、本開示のナノ粒子組成物及び／または医薬組成物は、貯蔵及び／または輸送のために冷蔵または冷凍される（例えば、約－１５０℃～約０℃または約－８０℃～約－２０℃の温度（例えば、約－５℃、－１０℃、－１５℃、－２０℃、－２５℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、－８０℃、－９０℃、－１３０℃または－１５０℃）などの４℃以下の温度で貯蔵される。例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ））のいずれかの化合物を含む医薬組成物は、例えば、約－２０℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、または－８０℃で、貯蔵及び／または輸送のために冷蔵される溶液である。ある特定の実施形態では、本開示はまた、ナノ粒子組成物及び／または医薬組成物を、４℃以下の温度、例えば、約－１５０℃～約０℃または約－８０℃～約－２０℃の温度、例えば、約－５℃、－１０℃、－１５℃、－２０℃、

－２５℃、－３０℃、－４０℃、－５０℃、－６０℃、－７０℃、－８０℃、－９０℃、－１３０℃または－１５０℃）で貯蔵することによって、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ））のいずれかの化合物を含むナノ粒子組成物及び／または医薬組成物の安定性を高める方法にも関する。例えば、本明細書に開示されるナノ粒子組成物及び／または医薬組成物は、約少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも３週間、少なくとも４週間、少なくとも５週間、少なくとも６週間、少なくとも１か月間、少なくとも２か月間、少なくとも４か月間、少なくとも６か月間、少なくとも８か月間、少なくとも１０か月間、少なくとも１２か月間、少なくとも１４か月間、少なくとも１６か月間、少なくとも１８か月間、少なくとも２０か月間、少なくとも２２か月間、または少なくとも２４か月間、例えば、４℃以下（例えば、約４℃～－２０℃）の温度で安定している。いくつかの実施形態では、製剤は、約４℃で少なくとも４週間安定される。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示されるナノ粒子組成物と、トリス、アセテート（例えば、酢酸ナトリウム）、シトレート（例えば、クエン酸ナトリウム）、生理食塩水、ＰＢＳ、及びスクロースの１つ以上から選択される薬学的に許容される担体とを含む。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、約７～８（例えば、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９または８．０、または７．５～８もしくは７～７．８）のｐＨ値を有する。例えば、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示されるナノ粒子組成物、トリス、生理食塩水及びスクロースを含み、例えば、約－２０℃での貯蔵及び／または輸送に好適な、約７．５～８のｐＨを有する。例えば、本開示の医薬組成物は、本明細書に開示されるナノ粒子組成物及びＰＢＳを含み、例えば、約４℃以下での貯蔵及び／または輸送に好適な、約７～７．８のｐＨを有する。本開示に関して「安定性」、「安定化された」、及び「安定した」は、所与の製造、調製、輸送、貯蔵及び／または使用中の条件下での、例えば、せん断力、冷解凍ストレスなどのストレスがかけられるときの、化学的または物理的変化（例えば、分解、粒径変化、凝集、封入の変化など）に対する本明細書に開示されるナノ粒子組成物及び／または医薬組成物の耐性を指す。

【０４５１】

１つ以上のナノ粒子組成物を含むナノ粒子組成物及び／または医薬組成物は、１つ以上の特定の細胞、組織、器官、またはそれらの系もしくは群（腎臓系など）への治療薬及び／または予防薬の送達によって提供される治療効果から利益を受け得る患者または対象を含む任意の患者または対象に投与され得る。ナノ粒子組成物を含むナノ粒子組成物及び医薬組成物の本明細書において提供される説明は、主に、ヒトへの投与に好適な組成物に関するが、このような組成物は、一般に、任意の他の哺乳動物への投与に好適であることが当業者によって理解されよう。組成物を様々な動物への投与に好適にするための、ヒトへの投与に好適な組成物の修飾は、十分に理解されており、通常の獣医学薬理学者は、もしあれば単なる通常の実験を用いて、このような修飾を設計及び／または実施することができる。組成物の投与が想定される対象としては、限定はされないが、ヒト、他の霊長類、及びウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、及び／またはラットなどの商業的に価値のある哺乳動物を含む他の哺乳動物が挙げられる。

【０４５２】

１つ以上のナノ粒子組成物を含む医薬組成物は、薬理学分野において公知であるかまたは今後開発される任意の方法によって調製され得る。一般に、このような調製方法は、活性成分を、賦形剤及び／または１つ以上の他の補助成分と結合させる工程と、次に、望ましい場合または必要に応じて、生成物を、所望の単回または複数回投与単位に、分割、成形及び／または包装する工程とを含む。

【０４５３】

本開示に係る医薬組成物は、単一単位用量、及び／または複数の単一単位用量として、調製、包装、及び／または大量販売され得る。本明細書で使用する場合、「単位用量」は、所定の量の活性成分（例えば、ナノ粒子組成物）を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象に投与され得る活性成分の投与量、及び／またはこのような投与量の好都合な割合、例えば、このような投与量の２分の１もしくは３分の１に等しい。

【０４５４】

医薬組成物は、様々な投与経路及び方法に好適な様々な形態で調製され得る。例えば、医薬組成物は、液体剤形（例えば、乳剤、マイクロエマルション、ナノ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤）、注射用形態、固体剤形（例えば、カプセル、錠剤、丸剤、粉剤、及び顆粒剤）、局所及び／または経皮投与のための剤形（例えば、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、溶液、スプレー、吸入剤、及びパッチ剤）、懸濁液、粉剤、及び他の形態で調製され得る。

【０４５５】

経口及び非経口投与のための液体剤形としては、限定はされないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルション、ナノ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及び／またはエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、さらなる治療薬及び／または予防薬、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味料、及び／または芳香剤などのさらなる薬剤を含み得る。非経口投与のための特定の実施形態では、組成物は、クレモフォール（Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ）（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及び／またはそれらの組み合わせなどの可溶化剤と混合される。

【０４５６】

注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液が、好適な分散剤、湿潤剤、及び／または懸濁化剤を用いて、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用製剤は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤及び／または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、及び／または乳剤であり得る。用いられ得る許容可能なビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。滅菌固定油は、通常、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が用いられ得る。オレイン酸などの脂肪酸が、注射薬の調製に使用され得る。

【０４５７】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルタを介した濾過によって、及び／または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

【０４５８】

活性成分の効果を長く持続させるために、多くの場合、皮下または筋肉内注射から活性成分の吸収を遅らせるのが望ましい。これは、難水溶性の結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。その際、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に左右されるが、この溶解速度は、今度は、結晶サイズ及び結晶形態に左右され得る。あるいは、非経口投与された薬剤形態の吸収の遅延は、薬剤を油媒体に溶解または懸濁させることによって達成される。注入可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬剤対ポリマーの比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬剤

放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注入可能製剤は、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルション中に薬剤を閉じ込めることによって調製される。

【０４５９】

直腸または膣投与のための組成物は、典型的に、坐薬であり、これは、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため、直腸または膣腔において溶解し、活性成分を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスなどの好適な無刺激の賦形剤と組成物を混合することによって調製され得る。

【０４６０】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、フィルム、粉剤、及び顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形では、活性成分は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム及び／または充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア）、保湿剤（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム）、溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、吸収促進剤（例えば、第四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール）、吸収剤（例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ケイ酸塩）、及び潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、及びそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

【０４６１】

類似のタイプの固体組成物が、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製され得る。それらは、任意に、乳白剤を含んでもよく、活性成分（複数可）のみを、または、任意に遅延して、腸管の特定の部分において優先的に放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物が、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

【０４６２】

組成物の局所及び／または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、溶液、スプレー、吸入剤、及び／またはパッチ剤が挙げられる。一般に、活性成分は、必要に応じて、滅菌条件下で、薬学的に許容される賦形剤及び／または任意の必要な防腐剤及び／または緩衝剤と混合される。さらに、本開示は、経皮パッチ剤の使用を想定し、経皮パッチ剤は、多くの場合、身体への化合物の制御送達をもたらすという追加の利点を有する。このような剤形は、例えば、化合物を適切な媒体に溶解及び／または分散させることによって調製され得る。その代わりにまたはそれに加えて、速度制御膜を提供するか、及び／または化合物をポリマーマトリックス及び／またはゲルに分散させるかのいずれかによって、速度が制御され得る。

【０４６３】

本明細書に記載される皮内医薬組成物を送達するのに使用するための好適なデバイスとしては、米国特許第４，８８６，４９９号；同第５，１９０，５２１号；同第５，３２８，４８３号；同第５，５２７，２８８号；同第４，２７０，５３７号；同第５，０１５，２３５号；同第５，１４１，４９６号；及び同第５，４１７，６６２号に記載されるものなどの短針デバイスが挙げられる。皮内組成物は、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／３４８５０に記

載されるものなどの、皮膚への針の有効貫入長さを制限するデバイス及びその機能的同等物によって投与され得る。液体ジェット式注射器及び／または角質層を貫通し、真皮に到達する噴流を生成する針を介して液体組成物を真皮に送達するジェット式注射デバイスが好適である。ジェット式注射デバイスは、例えば、米国特許第５，４８０，３８１号；同第５，５９９，３０２号；同第５，３３４，１４４号；同第５，９９３，４１２号；同第５，６４９，９１２号；同第５，５６９，１８９号；同第５，７０４，９１１号；同第５，３８３，８５１号；同第５，８９３，３９７号；同第５，４６６，２２０号；同第５，３３９，１６３号；同第５，３１２，３３５号；同第５，５０３，６２７号；同第５，０６４，４１３号；同第５，５２０，６３９号；同第４，５９６，５５６号；同第４，７９０，８２４号；同第４，９４１，８８０号；同第４，９４０，４６０号；及びＰＣＴ公開ＷＯ９７／３７７０５及びＷＯ９７／１３５３７に記載されている。圧縮ガスを用いて、粉末状のワクチンを皮膚の外層から真皮へと加速させる弾道粉末／粒子送達デバイスが好適である。その代わりにまたはそれに加えて、従来の注射器が、皮内投与の古典的なマントー法に使用され得る。

【０４６４】

局所投与に好適な製剤としては、限定はされないが、塗布剤、ローション、クリーム、軟膏及び／またはペーストなどの水中油型及び／または油中水型エマルション、及び／または溶液及び／または懸濁液などの液体及び／または半液体製剤が挙げられる。局所投与可能な製剤は、例えば、約１％～約１０％（ｗｔ／ｗｔ）の活性成分を含み得るが、活性成分の濃度は、溶媒への活性成分の溶解限度と同程度に高くてもよい。局所投与用の製剤は、本明細書に記載されるさらなる成分の１つ以上をさらに含み得る。

【０４６５】

医薬組成物は、口腔を介した経肺投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。このような製剤は、活性成分を含む乾燥粒子を含み得る。このような組成物は、好都合には、推進剤の流れを誘導して、粉末を分散させ得る乾燥粉末リザーバを含むデバイスを用いた、及び／または密閉容器内で低沸点推進剤に溶解及び／または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの自己推進溶媒／粉末分配容器を用いた投与のための乾燥粉末の形態である。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉希釈剤を含んでもよく、好都合には、単位剤形で提供される。

【０４６６】

低沸点推進剤は、一般に、大気圧で１８．３℃（６５°Ｆ）未満の沸点を有する液体推進剤を含む。一般に、推進剤は、組成物の５０％～９９．９％（ｗｔ／ｗｔ）を構成してもよく、活性成分は、組成物の０．１％～２０％（ｗｔ／ｗｔ）を構成してもよい。推進剤は、液体の非イオン性及び／または固体のアニオン性界面活性剤及び／または固体の希釈剤（活性成分を含む粒子と同程度の粒径を有し得る）などのさらなる成分をさらに含み得る。

【０４６７】

肺送達のために製剤化される医薬組成物は、溶液及び／または懸濁液の液滴の形態で活性成分を提供し得る。このような製剤は、活性成分を含む、任意に滅菌した水性及び／または希アルコール性溶液及び／または懸濁液として調製、包装、及び／または販売され得、好都合には、任意の噴霧及び／または霧化デバイスを用いて投与され得る。このような製剤は、限定はされないが、サッカリンナトリウムなどの香味料、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、及び／またはメチルヒドロキシ安息香酸塩などの防腐剤を含む１つ以上のさらなる成分をさらに含み得る。この投与経路によって提供される液滴は、約１ｎｍ～約２００ｎｍの範囲の平均直径を有し得る。

【０４６８】

肺送達に有用であることが本明細書に記載される製剤は、医薬組成物の鼻内送達に有用である。鼻内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、かつ約０．２μｍ～５００μｍの平均粒子を有する粗粉末である。このような製剤は、鼻から吸い込む方法で、すなわち、鼻の近くに保持した粉末の容器から鼻腔を介した高速吸入によって投与される。

【０４６９】
経鼻投与に好適な製剤は、例えば、わずか約０．１％（ｗｔ／ｗｔ）程度から１００％（ｗｔ／ｗｔ）もの活性成分を含んでもよく、本明細書に記載されるさらなる成分の１つ以上を含み得る。医薬組成物は、口腔投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。このような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製される錠剤及び／またはトローチ剤の形態であってもよく、例えば、０．１％～２０％（ｗｔ／ｗｔ）の活性成分を含んでもよく、残りが、経口溶解性及び／または分解性組成物並びに、任意に、本明細書に記載されるさらなる成分の１つ以上を含む。あるいは、口腔投与に好適な製剤は、活性成分を含む、粉末及び／またはエアロゾル化及び／または霧化溶液及び／または懸濁液を含み得る。このような粉末化、エアロゾル化、及び／またはエアロゾル化製剤は、分散されると、約０．１ｎｍ～約２００ｎｍの範囲の平均粒径及び／または液滴径を有してもよく、本明細書に記載される任意のさらなる成分の１つ以上をさらに含み得る。
【０４７０】
医薬組成物は、眼投与に好適な製剤として調製、包装、及び／または販売され得る。このような製剤は、例えば、水性または油性液体賦形剤中の活性成分の０．１／１．０％（ｗｔ／ｗｔ）の溶液及び／または懸濁液を含む、例えば、点眼薬の形態であり得る。このような点眼薬は、緩衝剤、塩、及び／または本明細書に記載される任意のさらなる他の成分の１つ以上をさらに含み得る。有用である他の眼投与可能な製剤としては、微結晶形態及び／またはリポソーム製剤として活性成分を含むものが挙げられる。点耳薬及び／または点眼薬は、本開示の範囲内であると考えられる。
【０４７１】
ｍＲＮＡ療法
ｍＲＮＡは、薬物モダリティとして、膜貫通及び細胞内タンパク質、すなわち、標準的な生物製剤が細胞膜を通過する能力がないためにアクセスすることができない標的を送達する可能性を有する。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＳａｈｉｎ，Ｕ．，Ｋａｒｉｋｏ　Ｋ．，Ｔｕｒｅｃｉ　Ｏ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ．Ｄｉｓｃｏｖ．２０１４，１３，７５９－７８０を参照されたい）。ｍＲＮＡベース療法を現実のものとする１つの大きな課題は、最適な送達ビヒクルの同定である。その大きなサイズ、化学的不安定性、及び潜在的な免疫原性により、ｍＲＮＡは、エンド－及びエクソヌクレアーゼからの保護を提供し、並びに、免疫歩哨から積荷を防御することができる送達ビヒクルを必要とする。脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）は、この点における主導的な選択肢として同定されている。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＨａｊｊ，Ｋ．Ａ．，Ｗｈｉｔｅｈｅａｄ、Ｋ．Ａ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍａｔｅｒ．２０１７，２，１－１７を参照されたい）。このアプローチは、ＬＮＰ中で製剤化されるｍＲＮＡベースワクチンの安全かつ効率的な送達のデモンストレーションによって、最近、検証されている。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＢａｈｌ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１７，２５，１３１６－１３２７を参照されたい）。
【０４７２】
脂質ナノ粒子送達系の主要な性能基準は、細胞取り込みを最大にし、エンドソームからのｍＲＮＡの効率的な放出を可能にすることである。同時に、ＬＮＰは、安定した医薬品を提供し、かつ、治療関連レベルで安全に投与することができなければならない。ＬＮＰは、アミノ脂質、リン脂質、コレステロール、及びＰＥＧ－脂質から典型的になる多成分系である。各成分は、核酸積荷の効率的な送達及び粒子の安定性の側面において必要とされる。細胞取り込み、エンドソーム脱出、及び忍容性を駆動すると考えられる主要な成分は、アミノ脂質である。コレステロール及びＰＥＧ脂質は、インビボ及び在庫の両方において医薬品の安定性に寄与する一方、リン脂質は、ＬＮＰに対してさらなる融合性を提供するため、エンドソーム脱出の駆動を助け、細胞のサイトゾル中で核酸を生物学的に利用可能にする。
【０４７３】
いくつかのアミノ脂質シリーズは、過去数十年にわたって、オリゴヌクレオチド送達用

に開発されてきた。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＳｔａｎｔｏｎ Ｍ．Ｇ．，Ｍｕｒｐｈｙ－Ｂｅｎｅｎａｔｏ，Ｋ．Ｅ．ＲＮＡ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１７，ｖｏｌ ２７．，Ａ．Ｇａｒｎｅｒ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，Ｃｈａｍ）ｐｐ．２３７－２５３を参照されたい）。文献には、アミノ脂質の構造と、結果として生じる、ＬＮＰの送達効率及び忍容性との間の直接的な関連が強調されている。ＭＣ３ベースＬＮＰ中で製剤化されたｓｉＲＮＡは、トランスサイレチン媒介アミロイドーシスの治療のためにフェーズＩＩＩに進展しているため、アミノ脂質ＭＣ３（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）は、最も臨床的に進んだオリゴヌクレオチド送達系である。

（これらの各々の内容はそれら全体を参照により本明細書に援用されるＣｏｅｌｈｏ，Ｔ．ｅｔ ａｌ．Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１３，３６９，８１９－８２９．；Ｂｕｔｌｅｒ，Ｊ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ａｍｙｌｏｉｄ ２０１６，２３，１０９－１１８を参照されたい）。さらに最近では、文献には、ｍＲＮＡを送達するためのＭＣ３ベースＬＮＰの有効性が実証されている。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＮａｎｂｈａｎ，Ｊ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．２０１６，６，２００１９を参照されたい）。このクラスのＬＮＰは、静脈内に送達すると、アポリポタンパク質Ｅ（ＡｐｏＥ）によってすぐにオプソニン化され、低比重リポタンパク質受容体（ＬＤＬｒ）によって、細胞取り込みを可能にする。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＡｋｉｎｃ，Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１０，１８，１３５７－１３６４を参照されたい）。しかしながら、ＭＣ３の長い組織半減期が好ましくない副作用に寄与し得る懸念が残っているため、長期治療の使用を妨げる。（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＭａｉｅｒ Ｍ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１３，２１，１５７０－１５７８を参照されたい）。加えて、脂質ナノ粒子の長期間投与が、補体活性化関連プソイドアレルギー（ＣＡＲＰＡ）及び肝臓障害を含む、いくつかの有毒な副作用をもたらし得ることが、広範な文献の証拠により示唆されている（その内容はその全体を参照により本明細書に援用されるＳｚｅｂｅｎｉ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４，６１，１６３－１７３を参照されたい）。従って、ヒトへのｍＲＮＡ療法の可能性を解き放つため、ヒトにおける長期間投与を可能にする、送達効率が代謝及び毒性プロファイルと共に増加したＬＮＰのクラスが必要とされる。

【０４７４】

広範囲の疾患を治療するための能力には、様々な用量レベルで安全に長期間投与するための柔軟性が必要である。アミノ脂質構造の体系的な最適化を通して、本開示の化合物は、化学安定性、エンドソーム脱出の改善による送達効率の改善、急速なインビボ代謝、及びクリーンな毒性プロファイルのバランスを保つ化合物として同定された（実施例２６）。これらの特徴の組み合わせにより免疫系を活性化させることなく長期間投与することができる薬物候補が提供される。初期のげっ歯類スクリーニングにより良好な送達効率及び薬物動態を有するリード脂質の同定がもたらされた。単回及び繰り返し投与後の送達効率について、リードＬＮＰを非ヒト霊長類においてさらにプロファイリングした。最終的に、ラット及び非ヒト霊長類における１ヵ月繰り返し投与毒性試験において最適化ＬＮＰを評価した。理論に束縛されることを望むものではないが、本開示の新規なイオン性脂質により急性及び慢性疾患におけるｍＲＮＡベース療法の安全かつ有効な使用が可能になる。

【０４７５】

細胞内でポリペプチドを生成する方法

本開示は、哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法を提供する。ポリペプチドを生成する方法は、細胞を、目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物と接触させることを含む。細胞をナノ粒子組成物と接触させると、ｍＲＮＡは、細胞に取り込まれ、細胞内で翻訳されて、目的のポリペプチドを生成し得る。

【０４７６】

一般に、哺乳動物細胞を、目的のポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物と接触させる工程は、インビボ、エクスビボ、培養下、またはインビトロで行われ得

る。細胞と接触されるナノ粒子組成物の量、及び／またはその中のｍＲＮＡの量は、接触される細胞または組織のタイプ、投与手段、ナノ粒子組成物及びその中のｍＲＮＡの物理化学的特性（例えば、サイズ、電荷、及び化学組成）、及び他の要因に左右され得る。一般に、有効量のナノ粒子組成物は、細胞内の効率的なポリペプチド生成を可能にする。効率の測定基準としては、ポリペプチド翻訳（ポリペプチド発現によって示される）、ｍＲＮＡ分解のレベル、及び免疫応答指標が挙げられる。

【０４７７】

ｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物を、細胞と接触させる工程は、トランスフェクションを含むかまたは引き起こし得る。ナノ粒子組成物の脂質成分を含むリン脂質は、例えば、細胞膜または細胞内膜と相互作用し、及び／またはそれと融合することによって、トランスフェクションを促進し、及び／またはトランスフェクション効率を高め得る。トランスフェクションは、細胞内のｍＲＮＡの翻訳を可能にし得る。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるナノ粒子組成物は、治療的に使用され得る。例えば、ナノ粒子組成物に含まれるｍＲＮＡは、（例えば、翻訳可能領域において）治療用ポリペプチドをコードし、細胞内に接触及び／または侵入（例えば、トランスフェクション）すると治療用ポリペプチドを生成し得る。他の実施形態では、ナノ粒子組成物に含まれるｍＲＮＡは、対象の免疫を改善し、または高め得るポリペプチドをコードし得る。例えば、ｍＲＮＡは、顆粒球コロニー刺激因子またはトラスツズマブをコードし得る。

【０４７９】

ある特定の実施形態では、ナノ粒子組成物に含まれるｍＲＮＡは、ナノ粒子組成物と接触された細胞に実質的に存在しない１つ以上のポリペプチドを置換し得る組み換えポリペプチドをコードし得る。１つ以上の実質的に存在しないポリペプチドは、コード遺伝子またはその調節経路の突然変異のため欠落していることがある。あるいは、ｍＲＮＡの翻訳によって生成された組み換えポリペプチドは、細胞内、細胞の表面に存在するか、または細胞から分泌される内因性タンパク質の活性に拮抗し得る。拮抗的組み換えポリペプチドは、突然変異によって引き起こされる改変活性または局在化などの、内因性タンパク質の活性によって引き起こされる有害作用に対抗するのが望ましいことがある。別の改変では、ｍＲＮＡの翻訳によって生成される組み換えポリペプチドは、細胞内、細胞の表面に存在するか、または細胞から分泌される生物学的部分の活性に間接的にまたは直接拮抗し得る。拮抗される生物学的部分としては、限定はされないが、脂質（例えば、コレステロール）、リポタンパク質（例えば、低比重リポタンパク）、核酸、炭水化物、及び小分子毒素が挙げられる。ｍＲＮＡの翻訳によって生成される組み換えポリペプチドは、細胞内、例えば、核などの特定の区画内の局在化のために操作され得、または細胞からの分泌または細胞の細胞膜への転位のために操作され得る。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、細胞を、ｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物と接触させることは、外因性核酸に対する細胞の自然免疫応答を低減し得る。細胞は、翻訳可能領域を含む第１の量の第１の外因性ｍＲＮＡを含む第１のナノ粒子組成物と接触され得、第１の外因性ｍＲＮＡに対する細胞の自然免疫応答のレベルが決定され得る。続いて、細胞は、第２の量の第１の外因性ｍＲＮＡを含む第２の組成物と接触され得、ここで、第２の量は、第１の量と比較して第１の外因性ｍＲＮＡのより少ない量である。あるいは、第２の組成物は、第１の外因性ｍＲＮＡと異なる第１の量の第２の外因性ｍＲＮＡを含み得る。細胞を、第１及び第２の組成物と接触させる工程は、１回以上繰り返され得る。さらに、細胞内のポリペプチド生成（例えば、翻訳）の効率は、任意に決定され得、細胞は、標的タンパク質生成効率が達成されるまで、第１及び／または第２の組成物と繰り返し再接触され得る。

【０４８１】

治療剤を細胞及び器官に送達する方法

本開示は、治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞または器官に送達する方法を提

供する。細胞への治療薬及び／または予防薬の送達は、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物を、対象に投与することを含み、ここで、組成物の投与は、細胞を組成物と接触させることを含む。例えば、タンパク質、細胞毒性剤、放射性イオン、化学療法剤、または核酸（ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡなど）は、細胞または器官に送達され得る。治療薬及び／または予防薬がｍＲＮＡである場合、細胞をナノ粒子組成物と接触させると、翻訳可能なｍＲＮＡは、細胞内で翻訳されて、目的のポリペプチドを生成し得る。しかしながら、実質的に翻訳不可能なｍＲＮＡも、細胞に送達され得る。実質的に翻訳不可能なｍＲＮＡは、ワクチンとして有用であり得、及び／または細胞内での他の種の発現を低減するように、細胞の翻訳成分を隔離し得る。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、細胞（例えば、特定の器官またはその系の細胞）の特定のタイプまたはクラスを標的にし得る。例えば、目的の治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物は、哺乳動物の肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨、または肺に特異的に送達され得る。特定のクラスの細胞、器官、またはその系もしくは群への特異的送達は、例えば、哺乳動物へのナノ粒子組成物の投与後に、他の目的地と比べて、より高い割合の、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物が、目的の目的地（例えば、組織）に送達されることを意味する。いくつかの実施形態では、特異的送達は、別の目的地（例えば、脾臓）と比較して、標的化された目的地（例えば、肝臓などの目的の組織）の組織１ｇ当たり治療薬及び／または予防薬の量の２倍、５倍、１０倍、１５倍、または２０倍超の増加をもたらし得る。いくつかの実施形態では、目的の組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、大腿骨、眼組織（例えば、眼内、網膜下、または硝子体内注入によって）、血管の血管内皮（例えば、冠動脈内または大腿骨内）または腎臓、及び腫瘍組織（例えば、腫瘍内投与によって）からなる群から選択される。

【０４８３】

標的化または特異的送達の別の例として、タンパク質－結合パートナー（例えば、抗体またはその機能的断片、足場タンパク質、またはペプチド）または細胞表面上の受容体をコードするｍＲＮＡが、ナノ粒子組成物に含まれ得る。ｍＲＮＡは、脂質、炭水化物、または他の生物学的部分の合成及び細胞外局在化を指令するために、さらにまたは代わりに使用され得る。あるいは、ナノ粒子組成物の他の治療薬及び／または予防薬または要素（例えば、脂質またはリガンド）は、ナノ粒子組成物が、受容体を含む標的細胞集団とより容易に相互作用し得るように、特定の受容体（例えば、低比重リポタンパク質受容体）に対するそれらの親和性に基づいて選択され得る。例えば、リガンドとしては、限定はされないが、特異的結合対のメンバー、抗体、モノクローナル抗体、Ｆｖ断片、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、一本鎖抗体、ラクダ化抗体及びその断片、ヒト化抗体及びその断片、及びその多価形態；単一特異性たは二重特異性抗体を含む多価結合試薬、例えば、ジスルフィド安定化Ｆｖ断片、ｓｃＦｖタンデム、二重特異性抗体、三重特異性抗体、または四重特異性抗体；及びアプタマー、受容体、及び融合タンパク質が挙げられる。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、リガンドは、細胞標的特異性の調整を可能にし得る表面結合抗体であり得る。これは、特異性の高い抗体が、所望の標的化部位のための目的のエピトープに対して増加され得るため、特に有用である。一実施形態では、複数の抗体が、細胞の表面において発現され、各抗体は、所望の標的に対して異なる特異性を有し得る。このような手法は、標的とする相互作用の親和性及び特異性を高めることができる。

【０４８５】

リガンドは、例えば、細胞の所望の局在化または機能に基づいて、生物学分野の当業者によって選択され得る。例えば、タモキシフェンなどのエストロゲン受容体リガンドは、細胞を、細胞表面に増加した数のエストロゲン受容体を有するエストロゲン依存性の乳癌細胞に標的化することができる。リガンド／受容体相互作用の他の非限定的な例としては、ＣＣＲ１（例えば、関節リウマチ、及び／または多発性硬化症における炎症関節組織ま

たは脳の治療のために）、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８（例えば、リンパ節組織に対する標的化）、ＣＣＲ６、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０（例えば、腸組織に標的化するために）、ＣＣＲ４、ＣＣＲ１０（例えば、皮膚に標的化するために）、ＣＸＣＲ４（例えば、一般的な向上した移動のために）、ＨＣＥＬＬ（例えば、炎症及び炎症性疾患、骨髄の治療のために）、α４β７（例えば、腸粘膜標的化のために）、及びＶＬＡ－４ＮＣＡＭ－１（例えば、内皮に対する標的化）が挙げられる。一般に、標的化（例えば、癌転移）に関与する任意の受容体が、本明細書に記載される方法及び組成物における使用に利用され得る。

【０４８６】

標的細胞としては、限定はされないが、肝細胞、上皮細胞、造血細胞、上皮細胞、内皮細胞、肺細胞、骨細胞、幹細胞、間葉細胞、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、β細胞、下垂体細胞、滑膜表層細胞、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。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、肝細胞を標的にし得る。アポリポタンパク質Ｅ（ａｐｏＥ）などのアポリポタンパク質が、身体内の中性またはほぼ中性の脂質含有ナノ粒子組成物と結合することが示されており、肝細胞の表面に見られる低比重リポタンパク質受容体（ＬＤＬＲ）などの受容体と結合することが知られている。従って、対象に投与される、中性またはほぼ中性の電荷を有する脂質成分を含むナノ粒子組成物が、対象の身体内のａｐｏＥを獲得することができるため、治療薬及び／または予防薬（例えば、ＲＮＡ）を、ＬＤＬＲを含む肝細胞に、標的化して送達することができる。

【０４８８】

疾患及び障害を治療する方法

ナノ粒子組成物は、疾患、障害、または病態を治療するのに有用であり得る。特に、このような組成物は、欠損したまたは異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる疾患、障害、または病態を治療するのに有用であり得る。例えば、欠損したまたは異常なポリペプチドをコードするｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物が、細胞に投与または送達され得る。ｍＲＮＡのその後の翻訳により、ポリペプチドが生成され、それによって、ポリペプチドに起因する活性の非存在または異常な活性に起因する問題を低減するかまたはなくすことができる。翻訳は急速に起こり得るため、この方法及び組成物は、敗血症、脳卒中、及び心筋梗塞などの急性疾患、障害、または病態の治療に有用であり得る。ナノ粒子組成物に含まれる治療薬及び／または予防薬は、所与の種の転写の速度を変化させ、それによって、遺伝子発現に影響を与えることも可能であり得る。

【０４８９】

組成物が投与され得る原因の機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる疾患、障害、及び／または病態としては、限定はされないが、希少疾患、感染症（ワクチン及び治療薬の両方として）、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患が挙げられる。複数の疾患、障害、及び／または病態が、欠損した（または適切なタンパク質機能が起こらないほど実質的に低下された）タンパク質活性によって特徴付けられ得る。このようなタンパク質は、存在しないことがあり、またはそれらは、実質的に機能しないことがある。機能不全タンパク質の具体例は、ＣＦＴＲタンパク質の機能不全タンパク質変異体を生成し、嚢胞性線維症を引き起こす、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節（ＣＦＴＲ）遺伝子のミスセンス突然変異体である。本開示は、ＲＮＡと、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質、リン脂質（任意に不飽和である）、ＰＥＧ脂質、及び構造脂質を含む脂質成分とを含むナノ粒子組成物を投与すること

によって、対象におけるこのような疾患、障害、及び／または病態を治療するための方法を提供し、ここで、ＲＮＡは、対象の細胞内に存在する異常なタンパク質活性に拮抗するかまたは他の形で克服するポリペプチドをコードするｍＲＮＡであり得る。

【０４９０】

本開示は、１つ以上の治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物、及びそれを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。治療薬及び予防薬という用語は、本開示の特徴及び実施形態に関して、本明細書において同義的に使用され得る。その治療用組成物、またはイメージング、診断、もしくは予防用組成物は、疾患、障害、及び／または病態の予防、治療、診断、またはイメージング、及び／または任意の他の目的に有効な任意の適度な量及び任意の投与経路を用いて、対象に投与され得る。所与の対象に投与される具体的な量は、対象の種、年齢、及び全般的な状態；投与の目的；具体的な組成物；投与方法などに応じて変化し得る。本開示に係る組成物は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために投与単位形態で製剤化され得る。しかしながら、本開示の組成物の１日総使用量が、担当医によって適切な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されよう。任意の特定の患者についての具体的な治療有効、予防有効、または適切な用量レベル（例えば、イメージングのための）は、もしあれば、治療される障害の重症度及び治療される障害が何であるか；用いられる１つ以上の治療薬及び／または予防薬；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、及び食習慣；投与時間、投与経路、及び用いられる具体的な医薬組成物の排せつ速度；治療の継続期間；用いられる具体的な医薬組成物と組み合わせて、またはそれと同時に使用される薬剤；及び医療分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に左右される。

【０４９１】

１つ以上の治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物は、任意の経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される１つ以上のナノ粒子組成物を含む予防、診断、またはイメージング組成物を含む組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、心室内、経皮もしくは皮内、皮内、直腸、膣内、腹腔内、眼内、網膜下、硝子体内、局所（例えば、粉剤、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、及び／または液滴による）、粘膜、経鼻、口腔、経腸、硝子体、腫瘍内、舌下、鼻腔内を含む、様々な経路の１つ以上によって；気管内注入、気管支注入、及び／または吸入によって；経口スプレー及び／または粉末、経鼻スプレー、及び／またはエアロゾルとして、及び／または門脈カテーテルを介して投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内に、筋肉内に、皮内に、動脈内に、腫瘍内に、皮下に、眼内に、網膜下に、硝子体内に、または吸入によって投与され得る。しかしながら、本開示は、薬剤送達の科学の起こり得る進歩を考慮に入れて、任意の適切な経路による、本明細書に記載される組成物の送達または投与を包含する。一般に、最も適切な投与経路は、１つ以上の治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物の性質（例えば、血流及び胃腸管などの様々な身体環境内でのその安定性）、患者の状態（例えば、患者が特定の投与経路に耐えられるかどうか）などを含む様々な要因に左右される。

【０４９２】

ある特定の実施形態では、本開示に係る組成物は、所与の用量で、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋ

ｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、または約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇの治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）を送達するのに十分な投与量レベルで投与され得、ここで、１ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の用量は、対象の体重１ｋｇ当たり１ｍｇの治療薬及び／または予防薬を提供する。いくつかの実施形態では、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量の、ナノ粒子組成物の治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡ）が投与され得る。他の実施形態では、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇの用量の治療薬及び／または予防薬が投与され得る。ある特定の実施形態では、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇの用量が投与され得る。他の実施形態では、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇの用量が投与され得る。用量は、ｍＲＮＡ発現及び／または治療、診断、予防薬、またはイメージング効果の所望のレベルを得るために、１日１回以上、同じかまたは異なる量で投与され得る。所望の投与量が、例えば、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日毎、毎週、隔週、３週間毎、または４週間毎に送達され得る。ある特定の実施形態では、所望の投与量が、複数回の投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、またはそれ以上の投与）を用いて送達され得る。いくつかの実施形態では、例えば、外科手術の前もしくは後、または急性疾患、障害、もしくは病態の場合、単回用量が、投与され得る。

【０４９３】

１つ以上の治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物は、１つ以上の他の治療、予防、診断、またはイメージング剤と組み合わせて使用され得る。「と組み合わせて」とは、複数の薬剤が同時に投与されるか、及び／または一緒に送達するために製剤化されなければならないことを意味することを意図しないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内である。例えば、１つ以上の異なる治療薬及び／または予防薬を含む１つ以上のナノ粒子組成物が、組み合わせて投与され得る。組成物は、１つ以上の他の所望の治療薬または医療手順と同時に、またはその前に、またはその後に投与され得る。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／または時間スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、本開示は、それらの生物学的利用能を向上させ、それらの代謝を抑制及び／または調節し、それらの排泄を阻害し、及び／または体内でのそれらの分布を調節する薬剤と組み合わせた、組成物、またはそのイメージング、診断、もしくは予防用組成物の送達を包含する。

【０４９４】

組み合わせて用いられる治療、予防、診断、またはイメージング活性剤は、単一の組成物として一緒に投与されるか、または異なる組成物として別個に投与され得ることがさらに理解されよう。一般に、組み合わせて使用される薬剤は、それらが個々に用いられるレベルを超えないレベルで用いられることが予測される。いくつかの実施形態では、組み合わせて用いられるレベルは、個々に用いられるレベルより少ない。

【０４９５】

併用レジメンに用いるための治療法（治療薬または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／または手順の適合性並びに達成しようとする所望の治療効果を考慮に入れる。用いられる治療法は、同じ障害について所望の効果を達成することができ（例えば、癌を治療するのに有用な組成物は、化学療法剤と同時に投与され得る）、またはそれらは、異なる効果（例えば、注入に関連する反応などの、何らかの有害な作用の制御）を達成することができることも理解されよう。

【０４９６】
ナノ粒子組成物は、組成物の有効性及び／または治療濃度域を増大するために、薬剤と組み合わせて使用され得る。このような薬剤は、例えば、抗炎症性化合物、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、スタチン、エストラジオール、ＢＴＫ阻害剤、Ｓ１Ｐ１アゴニスト、グルココルチコイド受容体調節因子（ＧＲＭ）、または抗ヒスタミンであり得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子組成物は、デキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、Ｈ１受容体遮断薬、またはＨ２受容体遮断薬と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、必要とする対象を治療し、または治療薬及び／または予防薬を、対象（例えば、哺乳動物）に送達する方法は、ナノ粒子組成物を投与する前に、対象を１つ以上の薬剤で前処理することを含み得る。例えば、対象は、有用な量（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、または任意の他の有用な量）のデキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、Ｈ１受容体遮断薬、またはＨ２受容体遮断薬で前処理され得る。前処理は、ナノ粒子組成物の投与の前の２４時間以内（例えば、２４時間、２０時間、１６時間、１２時間、８時間、４時間、２時間、１時間、５０分、４０分、３０分、２０分、または１０分以内）に行われてもよく、例えば、投与量を増加させて、１回、２回、またはそれ以上行われ得る。

【０４９７】
当業者は、本明細書に記載される本開示に係る特定の実施形態の多くの均等物を認識するか、または単なる日常的な実験を用いて、それを確認することができるであろう。本開示の範囲は、上記の説明に限定されることは意図されず、添付の特許請求の範囲に記載されるとおりである。

【０４９８】
特許請求の範囲において、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの冠詞は、矛盾する記載がない限り、または文脈上他の意味であることが明らかでない限り、１つまたは２つ以上を意味し得る。群の１つ以上の構成要素間に「または」を含む特許請求の範囲または本明細書の記載は、矛盾する記載がない限り、または文脈上他の意味であることが明らかでない限り、群の構成要素の１つ、２つ以上、または全てが、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれに関連している場合、満たされると考えられる。本開示は、群のちょうど１つの構成要素が、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれに関連している実施形態を含む。本開示は、群の構成要素の２つ以上、または全てが、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれに関連している実施形態を含む。本明細書で使用する場合、「Ａ、Ｂ、またはＣのうちの１つ以上」、「１つ以上のＡ、Ｂ、またはＣ」、「Ａ、Ｂ、及びＣのうちの１つ以上」、「１つ以上のＡ、Ｂ、及びＣ」、「Ａ、Ｂ、及びＣから選択される」、「Ａ、Ｂ、及びＣからなる群から選択される」などの表現は、交換可能に使用され、全ては、Ａ、Ｂ、及び／またはＣからなる群からの選択、すなわち、特に指定しない限り、１つ以上のＡ、１つ以上のＢ、１つ以上のＣ、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

【０４９９】
「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、非限定的であることを意図され、追加の要素または工程の包含を許容するが、それを必要とするわけではないことも留意される。従って、「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語が本明細書において使用されるとき、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」及び「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という用語も、包含され、開示される。本明細書全体にわたって、組成物が、特定の成分を有する、包含する、または含むと記載される場合、組成物はまた、記載される成分から本質的になるか、またはからなることが考えられる。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセス工程を有する、包含する、または含むと記載される場合、プロセスはまた、記載されるプロセス工程から本質的になるか、またはからなることが考えられる。さらに、工程の順序または特定の動作を

行う順序が、本発明が動作可能なままである限り、重要でないことが理解されるべきである。さらに、２つ以上の工程または動作を同時に行うことができる。

【０５００】

範囲が示される場合、両端の値が含まれる。さらに、特に記載されない限り、または文脈及び当業者の理解から他の意味であることが明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈上特に明記されない限り、当該範囲の下限の単位の１０分の１まで、本開示の様々な実施形態における記載範囲内のあらゆる特定の値または部分範囲を想定し得ることが理解されるべきである。

【０５０１】

本開示の合成方法は、様々な官能基を許容することができるため、様々な置換出発材料が使用され得る。この方法は、一般に、全プロセスの最後またはほぼ最後に所望の最終化合物を提供するが、場合によっては、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに転化することが望ましいことがある。

【０５０２】

本開示の化合物は、様々な方法で、市販の出発材料、文献において公知の化合物を用いて、または当業者に公知であるか、または本明細書の教示を考慮して当業者に明らかであろう標準的な合成方法及び手順を用いることによって、容易に調製される中間体から調製され得る。有機分子の調製並びに官能基の変換及び操作のための標準的な合成方法及び手順は、関連する科学文献からまたは当該技術分野における標準的なテキストから得られる。いずれか１つまたはいくつかの資料に限定されないが、参照により本明細書に援用される、Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５^{ｔｈ} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３^{ｒｄ} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９；Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）；Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）；ａｎｄ Ｌ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，ｅｄ．，Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）などの古典的なテキストが、有用であり、当該技術分野において公知の有機合成の認識された参考テキストである。合成方法の以下の説明は、本開示の化合物の調製のための一般的手順を、限定するのではなく、例示するように設計される。

【０５０３】

本明細書に記載される式のいずれかで表される本開示の化合物は、以下のスキーム１及び２に示される手順に従って、市販の出発材料または文献の手順を用いて調製され得る出発材料から調製され得る。スキーム中の変数（例えば、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、及びＲ^{3}などは、本明細書に定義されるとおりである）。当業者は、本明細書に記載される反応シーケンス及び合成スキーム中、保護基の導入及び除去などの特定の工程の順序が変更され得ることに留意するであろう。

【０５０４】

当業者は、特定の基が、保護基の使用による、反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基はまた、分子中の類似の官能基を区別するのに使用され得る。保護基の一覧及びこれらの基をどのように導入及び除去するかは、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３^{ｒｄ} ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９に見出される。

【０５０５】

好ましい保護基としては、限定はされないが、以下のものが挙げられる：

【０５０６】

ヒドロキシル部分については：ＴＢＳ、ベンジル、ＴＨＰ、Ａｃ；

【０５０７】

カルボン酸については：ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル；

【０５０８】

アミンについては：Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚ、ＢＯＣ、ＤＭＢ、Ａｃ、Ｂｎ、Ｔｒ、Ｔｓ、トリフルオロアセチル、フタルイミド、ベンジリデンアミン；

【０５０９】

ジオールについては：Ａｃ（×２）ＴＢＳ（×２）、または一緒になる場合、アセトニド；

【０５１０】

チオールについては：Ａｃ；

【０５１１】

ベンズイミダゾールについては：ＳＥＭ、ベンジル、ＰＭＢ、ＤＭＢ；

【０５１２】

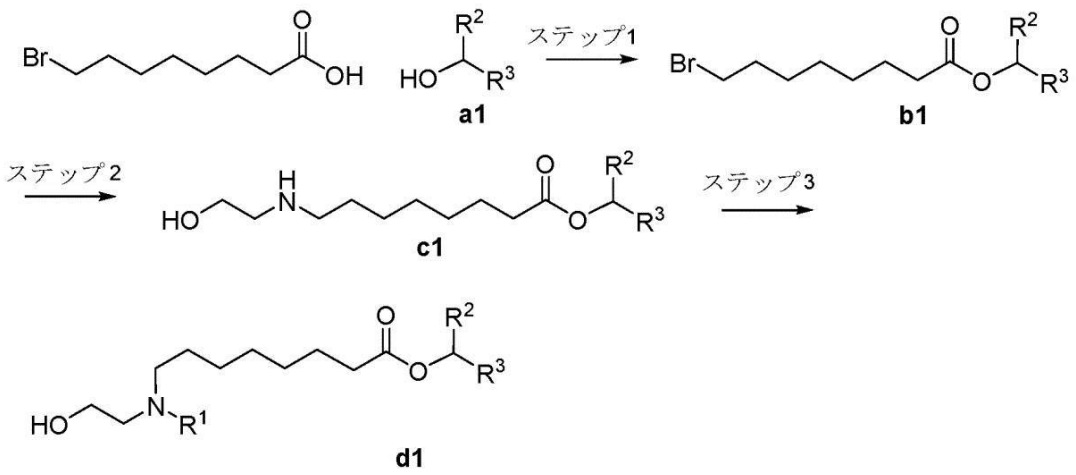
アルデヒドについては：ジ－アルキルアセタール、例えば、ジメトキシアセタールまたはジエチルアセチルである。

【０５１３】

本明細書に記載される反応スキームにおいて、複数の立体異性体が生成され得る。特定の立体異性体が示されない場合、反応から生成され得る考えられる全ての立体異性体を意味するものと理解される。当業者は、反応が、１つの異性体を優先的に得るように最適化され得るか、または新たなスキームが、単一の異性体を生成するために考案され得ることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取ＨＰＬＣ、分取キラルＨＰＬＣ、または分取ＳＦＣなどの技術が、異性体を分離するのに使用され得る。

スキーム１

【化７４】



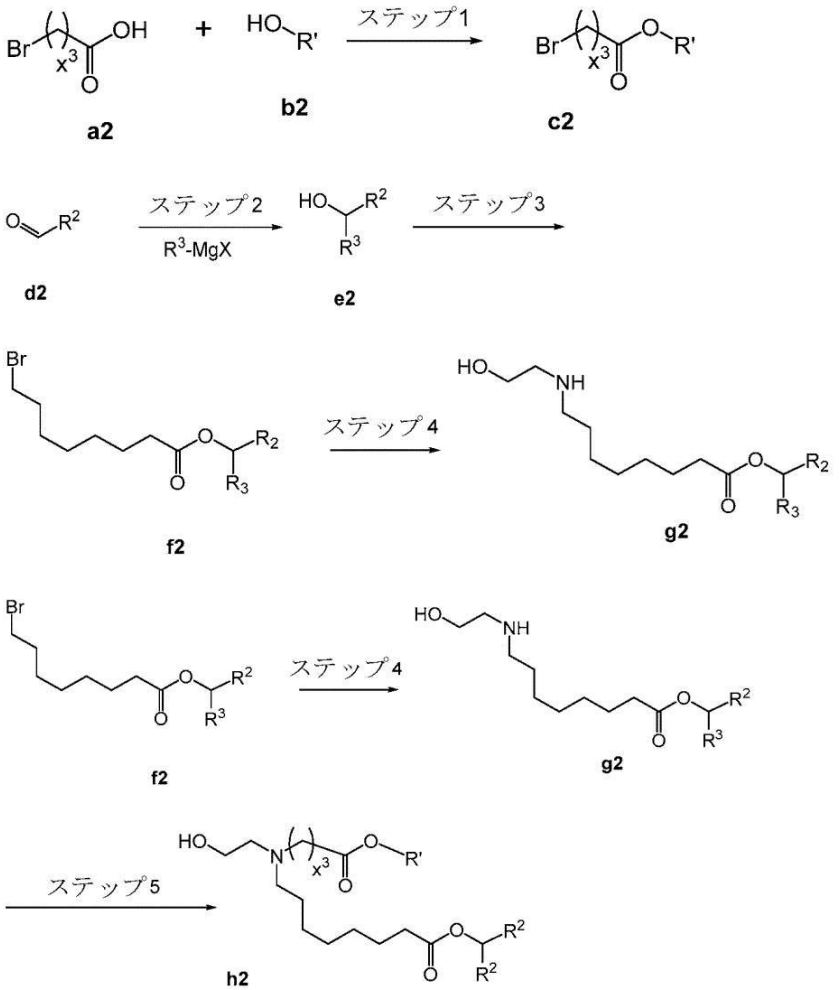
【０５１４】

上記のスキーム１に示されるように、８－ブロモオクタン酸が、アルコールａ１（例えば、ヘプタデカン－９－オール）と反応して、エステルｂ１（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート）を生じる。工程１は、例えば、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及びＤＭＡＰの存在下で、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で行われ得る。工程１は、室温で１８時間行われ得る。次に、エステルｂ１が、２－アミノエタン

－１－オールと反応して、アミンｃ１（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート）を生じる。工程２は、例えば、約６０℃の温度で、エタノール中で行われ得る。次に、アミンｃ１が、ブロモアルキルＲ^{1}－Ｂｒ（例えば、１－ブロモテトラデカン）と反応して、化合物ｄ１（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（テトラデシル）アミノ）オクタノエート）を生じる。工程３は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、エタノール中で行われ得る。

スキーム２

【化７５】



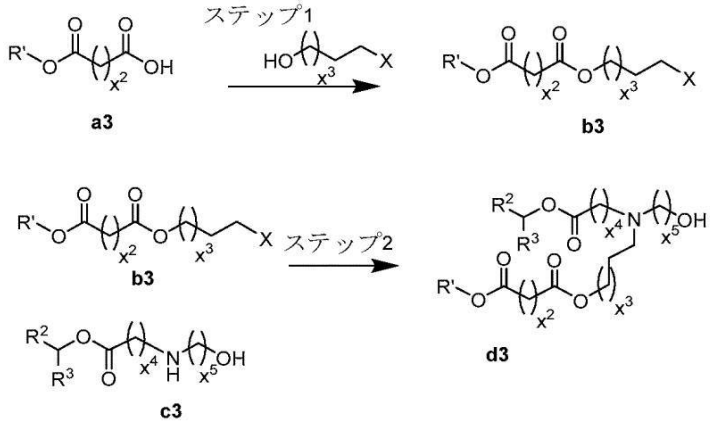
【０５１５】

上記のスキーム２に示されるように、酸ａ２（ｘ^{3}が、１～７の整数である；例えば、８－ブロモオクタン酸）が、アルコールｂ２（例えば、ノナン－１－オール）と反応して、エステルｃ２（例えば、ノニル－８－ブロモオクタノエート）を生じる。工程１は、例えば、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及びＤＭＡＰの存在下で、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で行われ得る。アルコールｅ２（例えば、ヘプタデカン－９－オール）が、工程２によって、アルデヒドｄ２（例えば、ノナナール）を、グリニャール試薬Ｒ^{3}－ＭｇＸ（例えば、ｎ－Ｃ$_{8}$Ｈ$_{17}$ＭｇＢｒ）と反応させることから得られる。次に、８－ブロモオクタン酸が、アルコールｅ２（例えば、ヘプタデカン－９－オール）と反応して、エステルｆ２（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート）を生じる。工程３は、例えば、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及びＤＭＡＰの存在下で、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で行われ得る。次に、エステルｆ２が、２－アミノエ

タン－１－オールと反応して、アミンｇ２（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート）を生じる。工程４は、ｉ－Ｐｒ２ＥｔＮの存在下で、エタノール中で行われ得る。次に、アミンｇ２が、エステルｃ２（例えば、ノニル－８－ブロモオクタノエート）と反応して、化合物ｈ２（例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート）を生じる。工程５は、例えば、高温（約７０～９０℃、例えば、約８０℃など）で、塩基（無機塩基（例えば、K_2CO_3）または非求核有機塩基（例えば、ｉ－Pr_2EtN）など）及び触媒（例えば、ＫＩまたはＮａＩなどのヨウ化物）の存在下で、有機溶媒（例えば、ＣＰＭＥとＭｅＣＮとの混合物）中で行われ得る。

スキーム３

【化７６】



【０５１６】

上記のスキーム３に示されるように、ハロアルカノール（x^3が、１～１２の整数である、例えば、６－ブロモヘキサン－１－オール）が、出発材料ａ３（x^2が、１～６の整数である、例えば、４－（ヘキシルオキシ）－４－オキソブタン酸）と反応して、ハロゲン化ジエステルｂ３（例えば、６－ブロモヘキシルヘキシルスクシナート）を生じる。化合物ａ３は、アルコール（例えば、ヘキサン－１－オール）を酸無水物（例えば、無水コハク酸、ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，６（３Ｈ）－ジオン、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロパン酸、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－メチル－４－オキソブタン酸、または４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチル－４－オキソブタン酸）と反応させることによって得ることができる。工程１は、例えば、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン及びＤＭＡＰの存在下で、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で行われ得る。次に、ハロゲン化ジエステルｂ３が、アミンｃ３（x^4は、５～１３の整数である、x^5は、１～５の整数である、例えば、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート）と反応して、生成物ｄ３を生じる。工程２は、高温（例えば、約９０℃）で、塩基（無機塩基（例えば、K_2CO_3）及び触媒（例えば、ＫＩなどのヨウ化物）及びエーテル溶媒（例えば、シクロペンチルメチルエーテル）の存在下で、有機溶媒（例えば、ＣＰＭＥとＭｅＣＮとの混合物）中で行われ得る。

【０５１７】

当業者は、上記のスキームにおいて、特定の工程の順序が取り換え可能であり得ることを認識するであろう。

【０５１８】

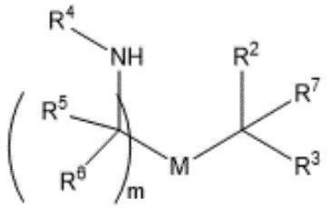
ある特定の態様では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）のいずれかの化合物

を合成する方法及びこの化合物を合成するための中間体（複数可）も含む。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物を合成する方法は、式（Ｘ２）：

【化７７】

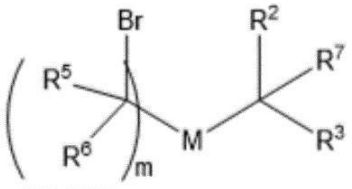


の化合物を、Ｒ^{1}－Ｂｒと反応させて、式（Ｉ）の化合物を得ることを含み、式中、各変数は、本明細書に定義されるとおりである。例えば、ｍが、５、６、７、８、または９、好ましくは、５、７、または９である。例えば、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}の各々がＨである。例えば、Ｍが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－である。例えば、Ｒ^{4}が、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑであり、ここで、ｎが、２、３、または４であり、Ｑが、ＯＨ、－ＮＨＣ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、または－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒである。例えば、式（Ｘ２）の化合物と、Ｒ^{1}－Ｂｒとの反応は、塩基（無機塩基（例えば、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$）または非求核有機塩基（例えば、ｉ－Ｐｒ$_{2}$ＥｔＮ）など）の存在下で行われる。例えば、反応は、無機塩基（例えば、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$）及び触媒（例えば、ＫＩまたはＮａＩなどのヨウ化物）の存在下で行われる。例えば、反応は、高温、例えば、約５０～１００℃、７０～９０℃、または約８０℃）で行われる。

【０５２０】

この方法は、式（Ｘ１）：

【化７８】

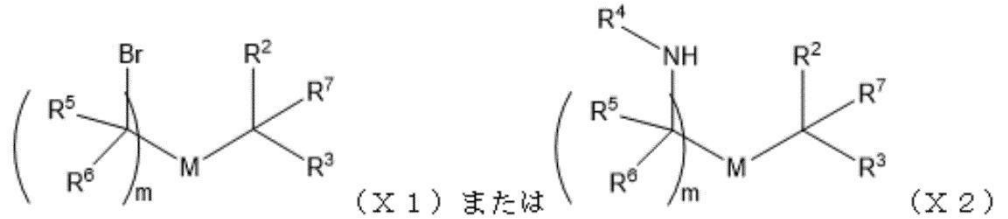


の化合物を、Ｒ^{4}ＮＨ$_{2}$と反応させて、式（Ｘ２）の化合物を得ることも含んでもよく、式中、各変数は、本明細書に定義されるとおりである。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、中間体（複数可）は、式（Ｘ１）及び（Ｘ２）：

【化７９】



のいずれかで表されるものを含み、式中、各変数は、本明細書に定義されるとおりである。例えば、中間体は、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート、及びヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート、及びその形態形（例えば、結晶形態）を含む。

【０５２２】

さらに、先行技術に含まれる本開示のいずれかの特定の実施形態が、請求項のいずれか

１つ以上から明示的に除外され得ることが理解されるべきである。このような実施形態は、当業者に公知であると見なされるため、それらは、除外が本明細書に明示されていない場合であっても、除外され得る。

【０５２３】

全ての引用資料、例えば、本明細書で引用される参照文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、及び技術は、引用に際して明示的に記載されていない場合であっても、参照により本出願に援用される。引用資料と本出願の記載内容に矛盾が生じる場合、本出願の記載内容が優先されるものとする。

【実施例】

【０５２４】

実施例１：式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の合成

【０５２５】

Ａ．一般的な考慮事項

使用される全ての溶媒及び試薬は、市販品として入手され、特に記載されない限り、そのまま使用された。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ　３００ＭＨｚ機器を用いて、３００Ｋで、ＣＤＣｌ$_{3}$中で記録した。化学シフトが、^{1}ＨについてのＴＭＳ（０．００）に対する百万分率（ｐｐｍ）として報告される。シリカゲルクロマトグラフィーは、ＩＳＣＯ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ　Ｆｌａｓｈ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅｓ（粒径：２０～４０μｍ）を用いて、ＩＳＣＯ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）　Ｒｆ＋　Ｌｕｍｅｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓにおいて行った。逆相クロマトグラフィーは、ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ　Ｃ１８　Ｈｉｇｈ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅカラムを用いて、ＩＳＣＯ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）　Ｒｆ＋　Ｌｕｍｅｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓにおいて行った。ＤＡＤ及びＥＬＳＤを備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ機器並びにＺＯＲＢＡＸ　Ｒａｐｉｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｈｉｇｈ　Ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ（ＲＲＨＤ）ＳＢ－Ｃ１８　ＬＣカラム、２．１ｍｍ、５０ｍｍ、１．８μｍ、及び１．２ｍＬ／分で５分間にわたって０．１％のＴＦＡを含む水中６５～１００％のアセトニトリルの勾配を用いた、逆相ＵＰＬＣ－ＭＳ（保持時間、ＲＴ、分）による分析によって、全ての最終化合物は、８５％超純粋であることが測定された。注入量は５μＬであり、カラム温度は８０℃であった。検出は、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＱＤ質量分析計（Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ，ＵＳＡ）及び蒸発光散乱検出器を用いて、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）に基づいて行った。

【０５２６】

後述される手順は、化合物１～３９２の合成に有用である。

【０５２７】

以下の略語が本明細書において用いられる：

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＭｅＣＮ：アセトニトリル

ＬＡＨ：水素化アルミニウムリチウム

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

ｒｔ：室温

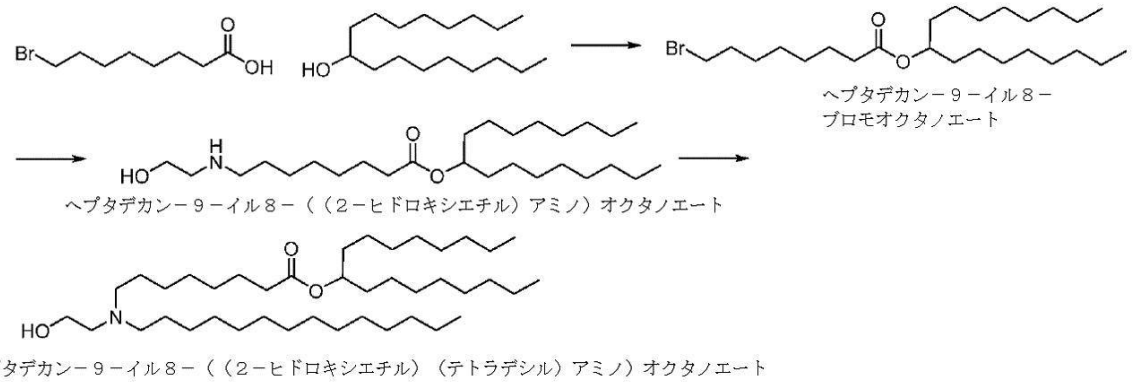
ＤＭＥ：１，２－ジメトキシエタン

ｎ－ＢｕＬｉ：ｎ－ブチルリチウム

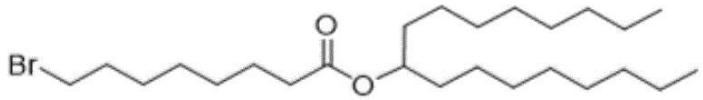
ＣＰＭＥ：シクロペンチルメチルエーテル

ｉ－Ｐｒ$_{2}$ＥｔＮ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

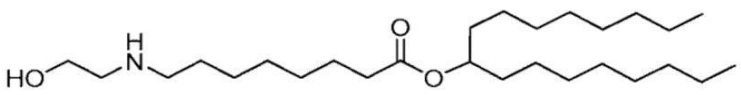
Ｂ．化合物２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（テトラデシル）アミノ）オクタノエート
代表的手順１
【化８０】



ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（方法Ａ）
【化８１】



【０５２８】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（１．０４ｇ、４．６ｍｍｏｌ）及びヘプタデカン－９－オール（１．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１．１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｍＬ、１８．７ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１１４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１０％の酢酸エチル）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（８７５ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、４１％）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；３．４２（ｍ，２Ｈ）；２．３１（ｍ，２Ｈ）；１．８９（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．１８（ｂｒ．ｍ，３６Ｈ）；０．８８（ｍ，６Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（方法Ｂ）
【化８２】

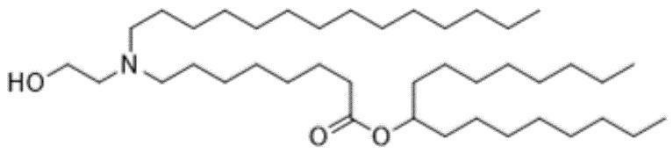


【０５２９】
エタノール（３ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（３．８ｇ、８．２ｍｍｏｌ）及び２－アミノエタン－１－オール（１５ｍＬ、２４８ｍｍｏｌ）の溶液を６２℃で１８時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び水に取り込んだ。有機層を分離し、水、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。混合物を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（３．１ｇ、７ｍｍｏｌ、８５％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ

＝２．６７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{27}H_{55}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４４２．６８ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；３．６７（ｔ，２Ｈ）；２．８１（ｔ，２Ｈ）；２．６５（ｔ，２Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；２．０５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７２－１．４１（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．４０－１．２０（ｂｒ．ｍ，３０Ｈ）；０．８８（ｍ，６Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（テトラデシル）アミノ）オクタノエート（方法Ｃ）

【化８３】



化学式：$C_{41}H_{83}NO_3$

分子量：６３８．１２

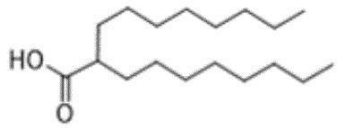
【０５３０】

エタノール中のヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（１２５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－ブロモテトラデカン（９４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を６５℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウムに取り込んだ。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（テトラデシル）アミノ）オクタノエート（８９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、５０％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{41}H_{83}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６３８．９１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；３．７２－３．４７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７８－２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ）；１．７０－１．４０（ｍ，１０Ｈ）；１．３８－１．１７（ｂｒ．ｍ，５４Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

中間体の合成：

中間体Ａ：２－オクチルデカン酸

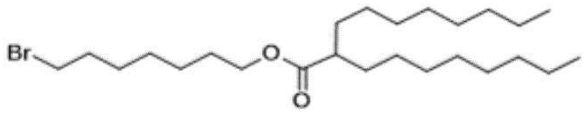
【化８４】



【０５３１】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（２．９２ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ＢｕＬｉの溶液（７．５ｍＬ、１８．９ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を加えた。反応物を０℃に温めた。０℃でＴＨＦ（２０ｍＬ）中のデカン酸（２．９６ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（７５４ｍｇ、１８．９ｍｍｏｌ、６０％ｗ／ｗ）の溶液に、ＬＤＡの溶液を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。この後、１－ヨードオクタン（５ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４５℃で６時間加熱した。反応物を１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）でクエンチした。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％の酢酸エチル）で精製し、２－オクチルデカン酸（１．９ｇ、６．６ｍｍｏｌ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ２．３８（ｂ

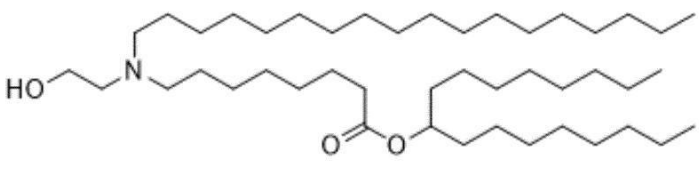
ｒ．ｍ，１Ｈ）；１．７４－１．０３（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）．
中間体Ｂ：７－ブロモヘプチル　２－オクチルデカノエート
【化８５】



【０５３２】
２－オクチルデカン酸及び７－ブロモヘプタン－１－オールから方法Ａを用いて、７－ブロモヘプチル　２－オクチルデカノエートを合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．０９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．４３（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．２５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；１．８９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７４－１．１６（ｂｒ．ｍ，３６Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
中間体Ｃ：（２－ヘキシルシクロプロピル）メタノール
【化８６】



【０５３３】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のジエチル亜鉛（２０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ、ヘキサン中１Ｍ）の溶液を－４０℃に５分間冷却した。次に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のジヨードメタン（３．２２ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。反応物を－４０℃で１時間撹拌した後、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のトリクロロ－酢酸（３２７ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及びＤＭＥ（１ｍＬ、９．６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を－１５℃に温め、この温度で１時間撹拌した。次に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－オール（１．４２ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を－１５℃の溶液に加えた。反応物をゆっくりと室温に温め、１８時間撹拌した。この後、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（２００ｍＬ）を加え、反応物をジクロロメタンで（３回）抽出し、生理食塩水で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）で精製し、（２－ヘキシルシクロプロピル）メタノール（１．４３ｇ、９．２ｍｍｏｌ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　３．６４（ｍ，２Ｈ）；１．５７－１．０２（ｍ，１２Ｈ）；０．９９－０．８０（ｍ，４Ｈ）；０．７２（ｍ，１Ｈ），０．００（ｍ，１Ｈ）。
Ｃ．化合物１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（オクタデシル）アミノ）オクタノエート
【化８７】



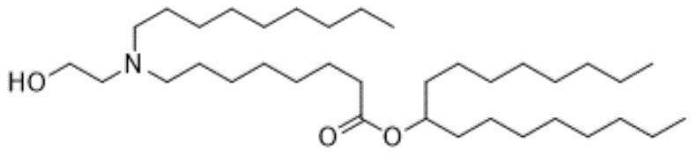
化学式：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{91}$ＮＯ$_{3}$
分子量：６９４．２３

【０５３４】
化合物１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{91}$ＮＯ$_{3}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９４．９３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｍ，１Ｈ）

；３．７７－３．４７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７８－２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ）；１．７３－１．４０（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．３８－１．１８（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

Ｄ．化合物３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（ノニル）アミノ）オクタノエート

【化８８】



化学式：$C_{36}H_{73}NO_3$

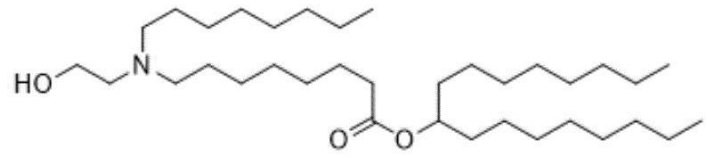
分子量：５６７．９８

【０５３５】

化合物３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{73}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５６８．８０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｐ，１Ｈ）；３．７２－３．４５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７９－２．３４（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ）；１．７０－１．３８（ｍ，１０Ｈ）；１．３８－１．１６（ｂｒ．ｍ，４４Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

Ｅ．化合物４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（オクチル）アミノ）オクタノエート

【化８９】



化学式：$C_{35}H_{71}NO_3$

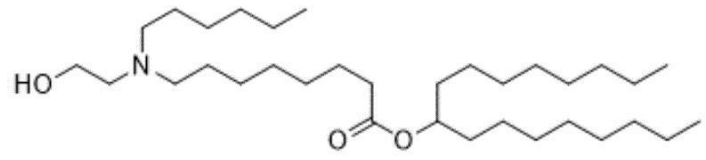
分子量：５５３．９６

【０５３６】

化合物４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{35}H_{71}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５５４．７７７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｐ，１Ｈ）；３．７１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．７０（ｂｒ．ｓ，５Ｈ）；２．２６（ｔ，２Ｈ）；１．４８－１．５９（ｂｒ．ｍ．，１０Ｈ）；１．２４（ｍ，４２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ）．

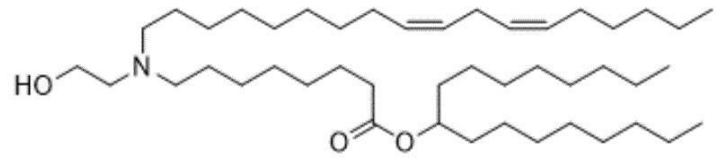
Ｆ．化合物５：ヘプタデカン－９－イル　８－（ヘキシル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化９０】



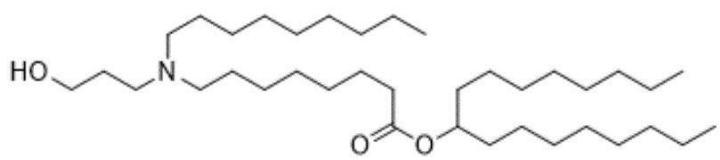
化学式：$C_{33}H_{67}NO_3$
分子量：５２５．９０

【０５３７】
化合物５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{33}H_{67}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５２６．７３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｐ，１Ｈ）；３．６７－３．４８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７４－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ）；１．６８－１．３９（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．３８－１．１６（ｂｒ．ｍ，３８Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｇ．化合物６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）オクタノエート
【化９１】



化学式：$C_{45}H_{87}NO_3$
分子量：６９０．２０

【０５３８】
化合物６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{87}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９０．８４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．３７（ｍ，４Ｈ）；４．８６（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；３．５３（ｂｒ．ｍ；２Ｈ）；２．７８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４５（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｍ，２Ｈ）；２．０５（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．１５（ｂｒ．ｍ，５７Ｈ）；０．８９（ｍ，９Ｈ）．
Ｈ．化合物７：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート
【化９２】



化学式：$C_{37}H_{75}NO_3$
分子量：５８２．０１

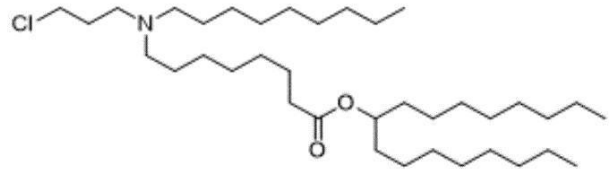
【０５３９】
化合物７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳ

Ｄ：ＲＴ＝３．２４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{37}H_{75}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５８２．９８７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８４（ｐ，１Ｈ）；３．７６（ｔ，２Ｈ）；２．４２－２．６６（ｂｒ．ｓ，５Ｈ）；２．２５（ｔ，２Ｈ）；１．４７－１．６８（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，４２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ）．

Ｉ．化合物８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート

工程１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－クロロプロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート

【化９３】



化学式：$C_{37}H_{74}ClNO_2$

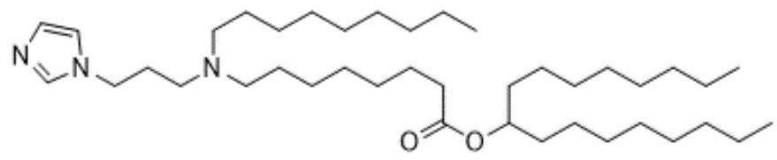
分子量：６００．４５

【０５４０】

４ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート（０．５３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、塩化メシル（０．０７０ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温にゆっくりと温め、一晩攪拌した。反応物を水（約１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物をＤＣＭで３回抽出し、プールされた有機物を生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製油をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－クロロプロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート（０．２３ｇ、４２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８４（ｐ，１Ｈ）；３．５８（ｔ，２Ｈ）；２．５１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．２６（２、２Ｈ）；１．８６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．４０－１．６０（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ）．

工程２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート

【化９４】



化学式：$C_{40}H_{77}N_3O_2$

分子量：６３２．０８

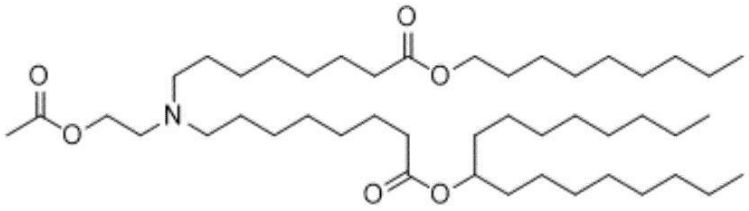
【０５４１】

丸底フラスコ中で、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－クロロプロピル）（ノニル）アミノ）オクタノエート（５０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中のイミダゾール（１７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）と組み合わせた。フラスコに凝縮器を装着し、８２℃の加熱マントルに入れ、２４時間攪拌した。この後、反応物を室温に冷却し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗製油をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％［ＤＣＭ、２０％のＭｅＯＨ、１

％のNH_4OH］／ＭｅＯＨ）で精製し、所望の生成物を透明な油（３９ｍｇ、７４％）として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{40}H_{77}N_3O_2$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６３３．９９４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ７．４６（ｓ，１Ｈ）；７．０５（ｓ，１Ｈ）；６．９１（ｓ，１Ｈ）；４．８４（ｄｔ、１Ｈ）；４．０２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２６（ｔ，２Ｈ）；２．００（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．４７－１．５９（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ）．

Ｊ．化合物９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－アセトキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化９５】



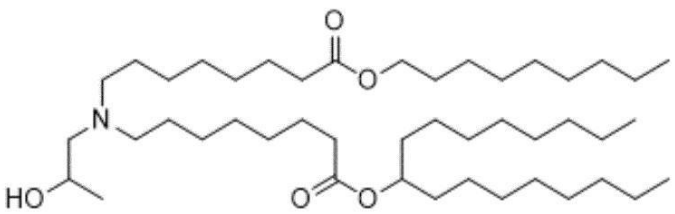
化学式：$C_{46}H_{89}NO_6$
分子量：７５２．２２

【０５４２】

ジクロロメタン（１ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び酢酸（８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（３１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－アセトキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（６３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{89}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５３．０７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．８７（ｐ，１Ｈ）；４．１７－３．９９（ｍ，４Ｈ）；２．６７（ｍ，２Ｈ）；２．４３（ｍ，３Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；２．０５（ｓ，３Ｈ）；１．７１－１．１７（ｂｒ．ｍ，６３Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

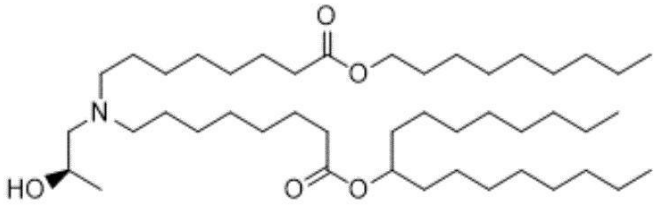
Ｋ．化合物１０：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化９６】



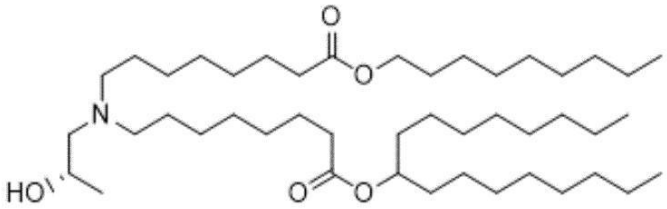
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０５４３】
化合物１０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．１０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．８０－３．５４（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．６１－２．１３（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．６９－１．０３（ｂｒ．ｍ，６７Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｌ．化合物１１：ヘプタデカン－９－イル（Ｒ）－８－（（２－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化９７】



化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２１

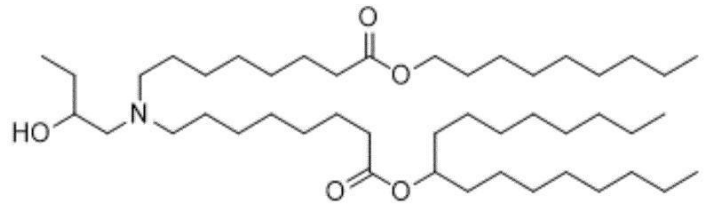
【０５４４】
化合物１１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝５．２１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．７２（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．６５－２．１０（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．７１－０．９９（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｍ．化合物１２：ヘプタデカン－９－イル（Ｓ）－８－（（２－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化９８】



化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２１

【０５４５】
化合物１２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝５．３０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．１０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．７１（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．６４－２．１０（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．７１－１．０３（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｎ．化合物１３：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化９９】

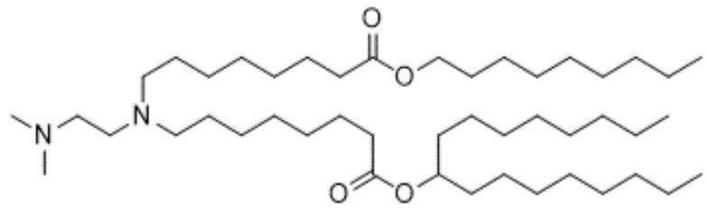


化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$
分子量：７３８．２４

【０５４６】
化合物１３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．２１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．５８－３．３８（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．６５－２．１５（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．７２－１．１２（ｂｒ．ｍ，６６Ｈ）；０．９８（ｔ，３Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

Ｏ．化合物１４：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１００】

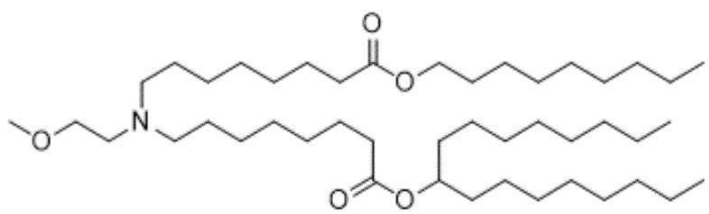


化学式：$C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量：７３７．２５２

【０５４７】
化合物１４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{92}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３８．２３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８４（ｐ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ）；２．９５（ｍ，２Ｈ）；２．７８（ｍ，６Ｈ）；２．４４（ｓ，６Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．４１（ｂｒ．ｍ，１４Ｈ）；１．４１－１．１４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

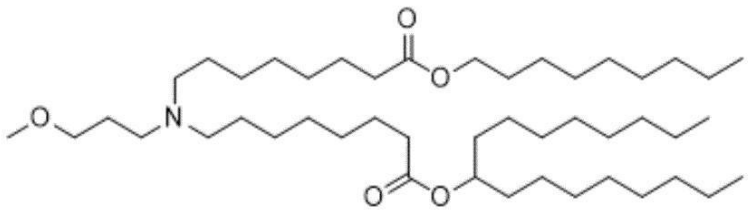
Ｐ．化合物１５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－メトキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１０１】



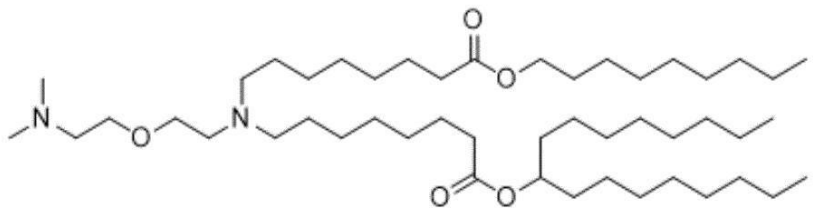
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２１

【０５４８】
化合物１５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．１９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．４３（ｍ，２Ｈ）；３．３４（ｓ，３Ｈ）；２．６１（ｍ，２Ｈ）；２．４３（ｍ，３Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．１５（ｂｒ．ｍ，６３Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｑ．化合物１６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－メトキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１０２】



化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$
分子量：７３８．２３６

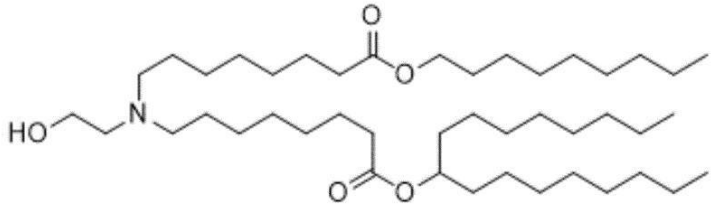
【０５４９】
化合物１６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．１３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．４２（ｍ，２Ｈ）；３．３５（ｓ，３Ｈ）；２．５５－２．２１（ｍ，９Ｈ）；１．８１－１．１８（ｂｒ．ｍ，６５Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｒ．化合物１７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（２－（ジメチルアミノ）ｅｔｈオキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１０３】



化学式：$C_{48}H_{96}N_2O_5$
分子量：７８１．３０５

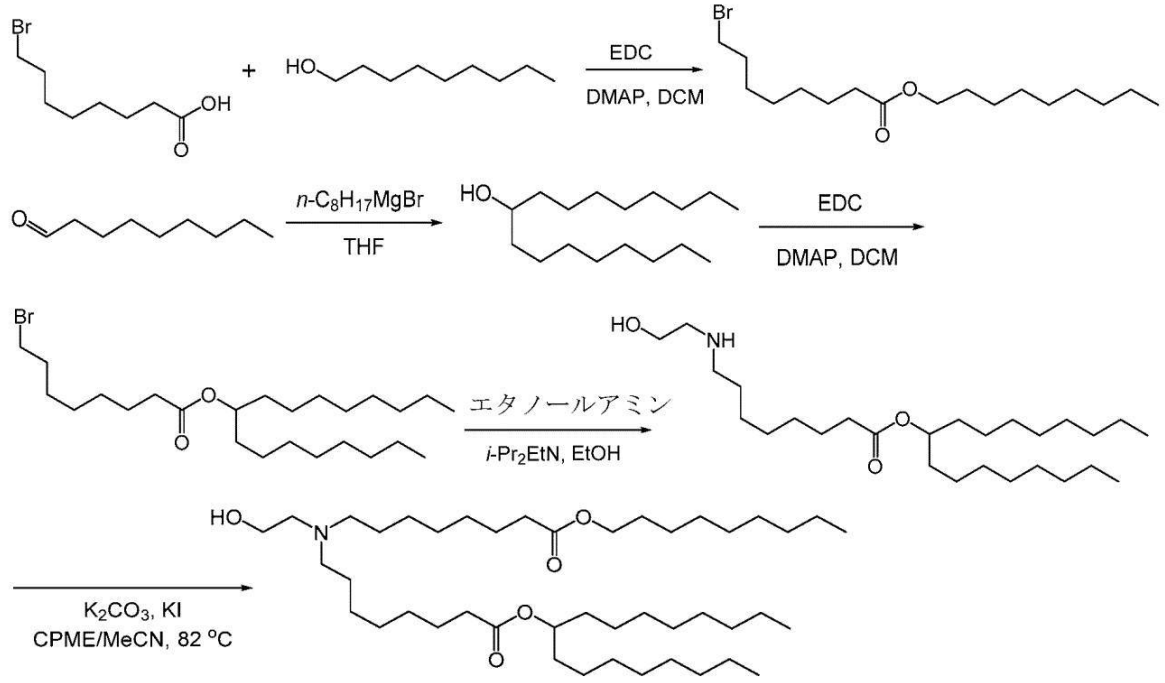
【０５５０】
化合物１７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{96}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８２．２７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，４Ｈ）；２．７２（ｍ，２Ｈ）；２．５２（ｍ，５Ｈ）；２．３８－２．１３（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）；１．７３－１．１９（ｂｒ．ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
Ｓ．化合物１８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１０４】



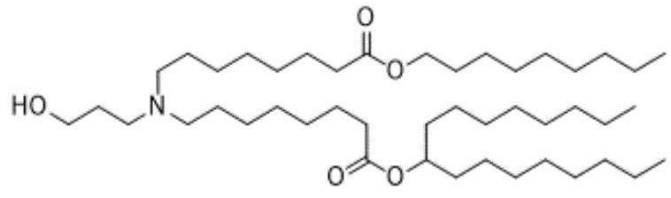
化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８

【０５５１】
化合物１８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って、または以下のスキームに従って合成した：
【化１０５】



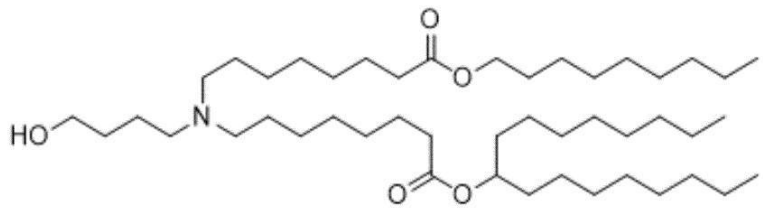
【０５５２】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１０．８９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．５３（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８３－２．３６（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；０．９６－１．７１（ｍ，６４Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｔ．化合物１９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１０６】



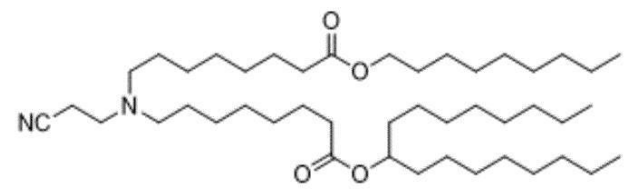
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２１

【０５５３】
化合物１９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．１９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．８０（ｍ，２Ｈ）；２．９２－２．３６（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．８９－１．４２（ｂｒ．ｍ，１６Ｈ）；１．４２－１．０２（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｕ．化合物２０：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－ヒドロキシブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１０７】



化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$
分子量：７３８．２４

【０５５４】
化合物２０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．２１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．７７－３．４５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６３－２．２０（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．８２－１．４０（ｂｒ．ｍ，１８Ｈ）；１．４０－１．１５（ｂｒ．ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｖ．化合物２１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－シアノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１０８】



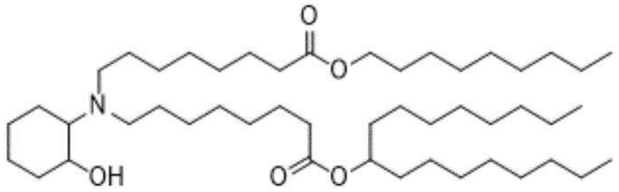
化学式：$C_{45}H_{86}N_2O_4$
分子量：７１９．１９

【０５５５】

化合物２１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．０４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{86}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２０．１８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；２．８１（ｍ，２Ｈ）；２．４４（ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．１８（ｂｒ．ｍ，６３Ｈ）；０．８９（ｍ，９Ｈ）．

Ｗ．化合物２２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシシクロヘキシル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１０９】



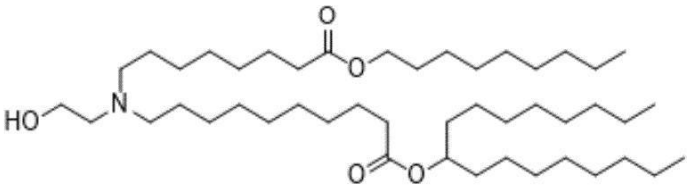
化学式：$C_{48}H_{93}NO_5$
分子量：７６４．２７

【０５５６】

化合物２２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{93}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７６５．２１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；２．８９－２．３４（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；２．００（ｍ，１Ｈ）；１．８６－０．９９（ｂｒ．ｍ，７２Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

Ｘ．化合物２３：ヘプタデカン－９－イル １０－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）デカノエート

【化１１０】



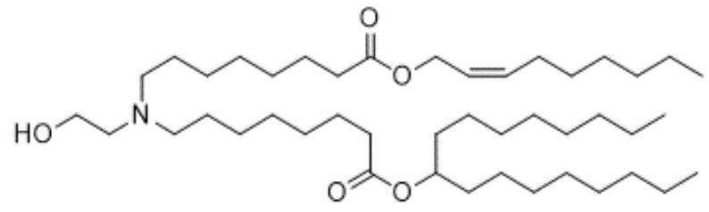
化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$
分子量：７３８．２４

【０５５７】

化合物２３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．１３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，１Ｈ）；４．０５（ｍ，２Ｈ）；３．７２－３．４６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．３５（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．４０（ｂｒ．ｍ，１３Ｈ）；１．４０－１．１５（ｂｒ．ｍ，５５Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

Ｙ．化合物２４：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８＿（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

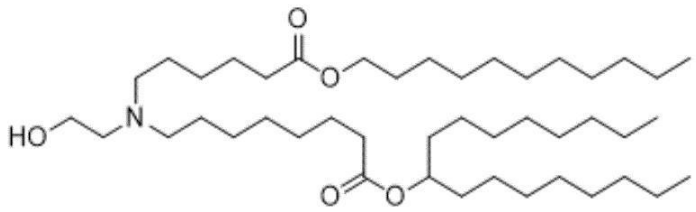
【化１１１】



化学式：$C_{44}H_{85}NO_5$
分子量：７０８．１７

【０５５８】
化合物２４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０８．９５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．７４－５．４４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；４．８６（ｍ，１Ｈ）；４．６２（ｍ，２Ｈ）；３．７１－３．４０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；２．０９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．１４（ｂｒ．ｍ，５８Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
Ｚ．化合物２５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

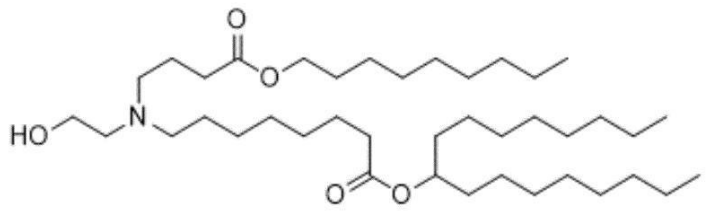
【化１１２】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８２

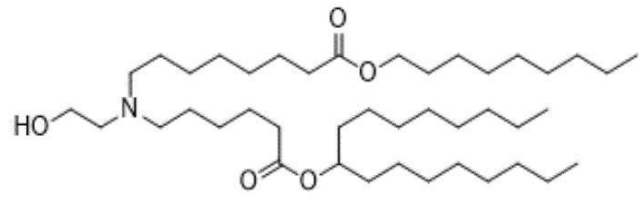
【０５５９】
化合物２５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．００。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．６８－３．４６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７７－２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．４１（ｂｒ．ｍ，１４Ｈ）；１．３９－１．１８（ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＡＡ．化合物２６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－（ノニルオキシ）－４－オキソブチル）アミノ）オクタノエート

【化１１３】



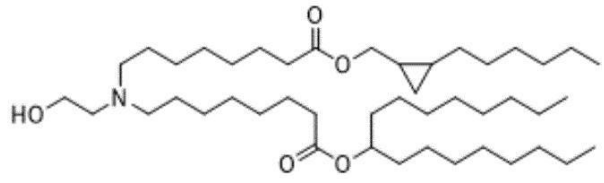
化学式：$C_{40}H_{79}NO_5$
分子量：６５４．０７

【０５６０】
化合物２６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．２９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{40}H_{79}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６５５．０７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０６（ｔ，２Ｈ）；３．７９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．９１－２．２０（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．９８－１．０３（ｂｒ．ｍ，５５Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＡＢ．化合物２７：ノニル ８－（（６－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１１４】



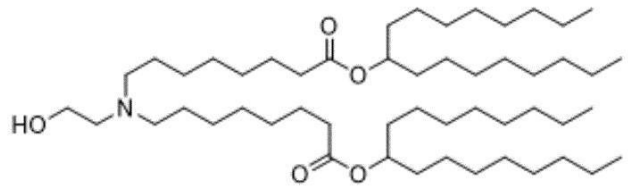
化学式：$C_{42}H_{83}NO_5$
分子量：６８２．１３

【０５６１】
化合物２７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８３．１２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，１Ｈ）；４．０５（ｍ，２Ｈ）；３．７０－３．４５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７８－２．３５（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．４１（ｍ，１３Ｈ）；１．４１－１．１６（ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＡＣ．化合物２８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（８－（（２－ヘキシルシクロプロピル）メトキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１１５】



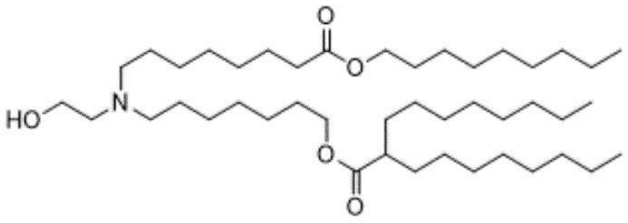
化学式：$C_{45}H_{87}NO_5$
分子量：７２２．１９

【０５６２】
化合物２８は、中間体Ｃを用いて、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝５．１７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２２．９７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．１７（ｍ，１Ｈ）；３．９３（ｍ，１Ｈ）；３．６１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．９７－２．３７（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３５－２．２１（ｍ，４Ｈ）；１．７４－０．９７（ｂｒ．ｍ，６０Ｈ）；０．９４－０．７９（ｍ，１０Ｈ）；０．７４（ｍ，１Ｈ）；０．０１（ｍ，１Ｈ）．
ＡＤ．化合物２９：ジ（ヘプタデカン－９－イル）８，８’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート
【化１１６】



化学式：$C_{52}H_{103}NO_5$
分子量：８２２．４０

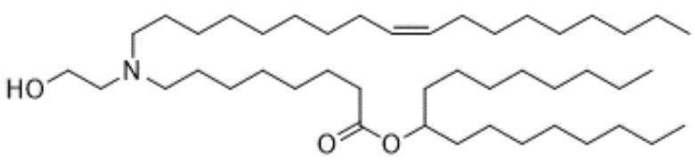
【０５６３】
化合物２９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{103}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．１９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，２Ｈ）；３．７２－３．４４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８３－２．３４（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．６９－１．３９（ｂｒ．ｍ，１６Ｈ）；１．３９－１．１６（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．８８（ｍ，１２Ｈ）．
ＡＥ．化合物３０：７－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート
【化１１７】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８

【０５６４】
化合物３０は、中間体Ｂを用いて、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．１６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０６（ｍ，４Ｈ）；３．６９－３．４４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７１－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，３Ｈ）；１．７０－１．１６（ｂｒ．ｍ，６４Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＡＦ．化合物３１：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（２－ヒドロキシエチル）（オクタデカ－９－エン－１－イル）アミノ）オクタノエート

【化１１８】



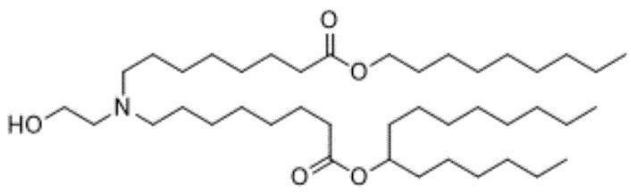
化学式：$C_{45}H_{89}NO_3$
分子量：６９２．２１

【０５６５】

化合物３１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９３．２０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．３７（ｍ，２Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７２－２．４３（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．０３（ｂｒ．ｍ，６３Ｈ），０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＧ．化合物３２：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（ペンタデカン－７－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１１９】



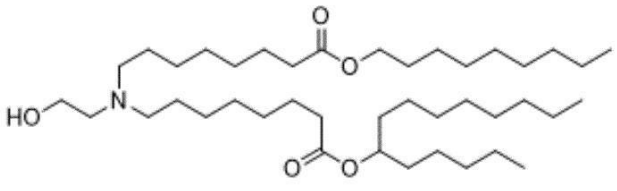
化学式：$C_{42}H_{83}NO_5$
分子量：６８２．１３

【０５６６】

化合物３２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８３．２０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８５－２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．０１（ｍ，５９Ｈ），０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＨ．化合物３３：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（テトラデカン－６－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２０】



化学式：$C_{41}H_{81}NO_5$
分子量：６６８．１０

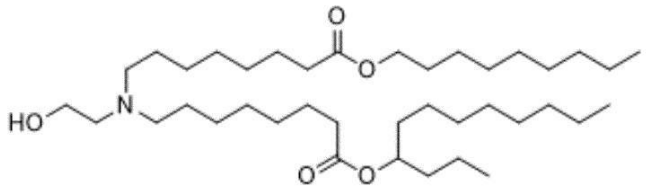
【０５６７】

化合物３３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{41}H_{81}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６

６９．０９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．８４－３．５４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．９９－２．４１（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．０２（ｂｒ．ｍ，５７Ｈ），０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＩ．化合物３４：ドデカン－４－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２１】



化学式：Ｃ$_{39}$Ｈ$_{77}$ＮＯ$_{5}$

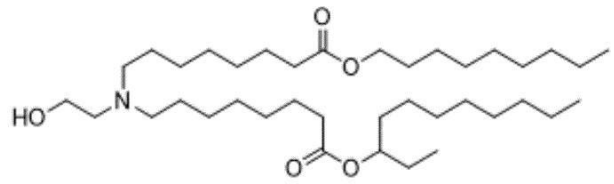
分子量：６４０．０５

【０５６８】

化合物３４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２１分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{39}$Ｈ$_{77}$ＮＯ$_{5}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６４１．０５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．０３－２．４４（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．００（ｂｒ．ｍ，５３Ｈ），０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＪ．化合物３５：ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２２】



化学式：Ｃ$_{38}$Ｈ$_{75}$ＮＯ$_{5}$

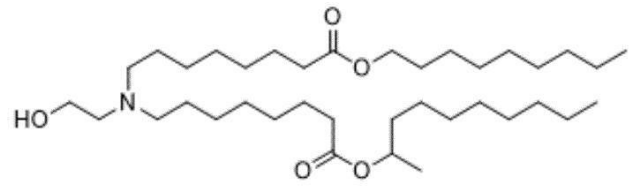
分子量：６２６．０２

【０５６９】

化合物３５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{38}$Ｈ$_{75}$ＮＯ$_{5}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６２７．１１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８３（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６３（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．０１（ｂｒ．ｍ，５１Ｈ），０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＫ．化合物３６：デカン－２－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２３】

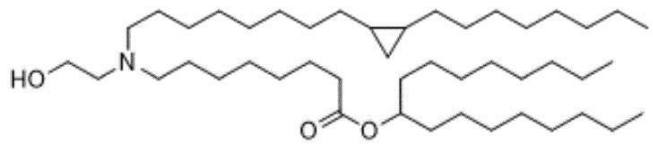


化学式：$C_{37}H_{73}NO_5$
分子量：６１１．９９

【０５７０】
化合物３６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{37}H_{73}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６１３．００。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６０（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ），１．７３１－１．０１（ｍ，５１Ｈ），０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ＡＬ．化合物４７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（２－オクチルシクロプロピル）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２４】

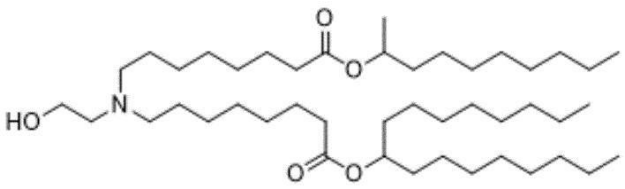


化学式：$C_{46}H_{91}NO_3$
分子量：７０６．２４

【０５７１】
化合物４７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０７．３９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；３．５６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７２－２．３８（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ）；１．７０－１．０２（ｂｒ．ｍ，６７Ｈ），０．８８（ｍ，９Ｈ）；０．７１－０．４９（ｍ，４Ｈ）；－０．３３（ｍ，１Ｈ）．

ＡＭ．化合物４８：デカン－２－イル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１２５】



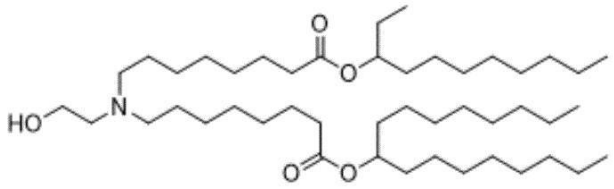
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２１

【０５７２】
化合物４８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７

２５．１０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｍ，２Ｈ）；３．５９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７９－２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．１３（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＮ．化合物４９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１２６】



化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$

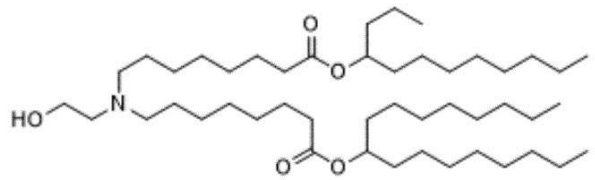
分子量：７３８．２４

【０５７３】

化合物４９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．２１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．５６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６８－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．１９（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

ＡＯ．化合物５０：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１２７】



化学式：$C_{47}H_{93}NO_5$

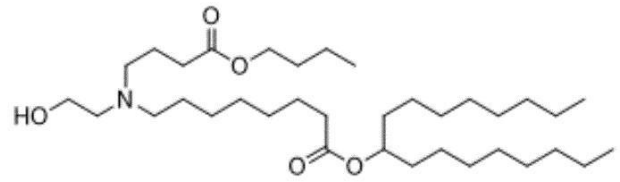
分子量：７５２．２６

【０５７４】

化合物５０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{93}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５３．２３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７５－２．４３（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．４４（ｍ，１６Ｈ）；１．２８（ｍ，５１Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

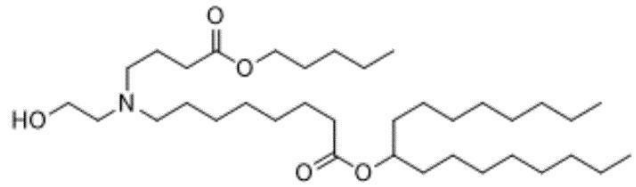
ＡＰ．化合物５１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－ブトキシ－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１２８】



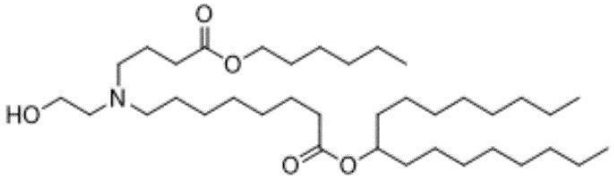
化学式：$C_{35}H_{69}NO_5$
分子量：５８３．９４

【０５７５】
化合物５１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{35}H_{69}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５８４．８７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．１０（ｔ，２Ｈ）；３．６１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．２１（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．８７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ），１．７０－１．０４（ｍ，４３Ｈ），０．９８－０．８２（ｍ，９Ｈ）．
ＡＱ．化合物５２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－オキソ－４－（ペンチルオキシ）ブチル）アミノ）オクタノエート
【化１２９】



化学式：$C_{36}H_{71}NO_5$
分子量：５９７．９７

【０５７６】
化合物５２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{71}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９８．９０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０９（ｔ，２Ｈ）；３．６１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８９－２．２２（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．８７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ），１．７３－１．４３（ｍ，１１Ｈ），１．２８（ｍ，３４Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＡＲ．化合物５３：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（ヘキシルオキシ）－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１３０】



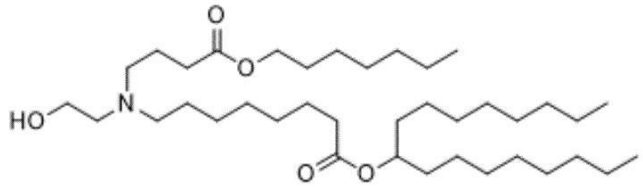
化学式：$C_{37}H_{73}NO_5$
分子量：６１１．９９

【０５７７】
化合物５３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬ

ＳＤ：ＲＴ＝３．２２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{37}H_{73}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６１２．９２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０６（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６８－２．３８（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７１－０．９６（ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

ＡＳ．化合物５４：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（ヘプチルオキシ）－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１３１】



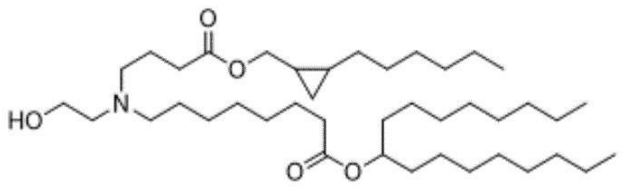
化学式：$C_{38}H_{75}NO_5$
分子量：６２６．０２

【０５７８】

化合物５４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{38}H_{75}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６２６．９４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０９（ｔ，２Ｈ）；３．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７７－２．４２（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；１．８４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７５－１．０３（ｍ，４９Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＴ．化合物５５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（（２－ヘキシルシクロプロピル）メトキシ）－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１３２】



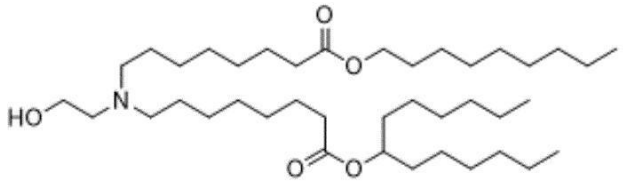
化学式：$C_{41}H_{79}NO_5$
分子量：６６６．０９

【０５７９】

化合物５５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{41}H_{79}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６６７．０４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８３（ｐ，１Ｈ）；４．１５（ｍ，１Ｈ）；３．９５（ｍ，１Ｈ）；３．５３（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６６－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３４－２．１９（ｍ，４Ｈ）；１．７８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６６－０．９８（ｍ，５０Ｈ）；０．８５（ｍ，１０Ｈ）；０．７０（ｍ，１Ｈ）；０．００（ｍ，１Ｈ）．

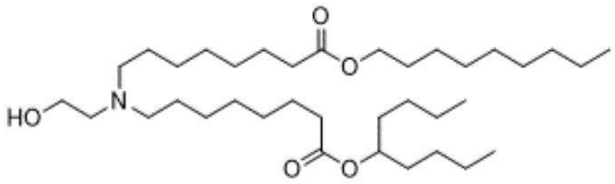
ＡＵ．化合物５６：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（トリデカン－７－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１３３】



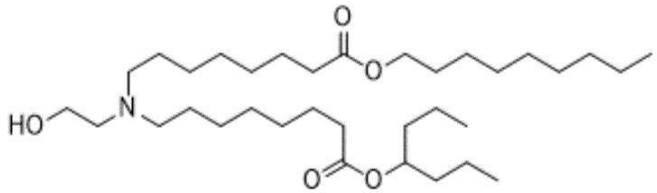
化学式：$C_{40}H_{79}NO_5$
分子量：６５４．０７

【０５８０】
化合物５６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{40}H_{79}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６５４．９９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７７－２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７８－０．９９（ｍ，５５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＡＶ．化合物５７：ノナン－５－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１３４】



化学式：$C_{36}H_{71}NO_5$
分子量：５９７．９７

【０５８１】
化合物５７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{71}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９８．９８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８２－２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．０３（ｍ，４７Ｈ）；０．９１（ｍ，９Ｈ）．
ＡＷ．化合物５８：ヘプタン－４－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１３５】



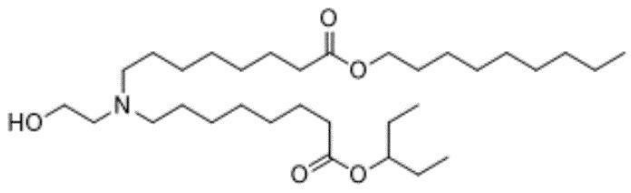
化学式：$C_{34}H_{67}NO_5$
分子量：５６９．９１

【０５８２】

化合物５８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．６７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{34}H_{67}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５７０．９３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９３（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６９－２．４２（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．０４（ｍ，４３Ｈ）；０．９３（ｍ，９Ｈ）．

ＡＸ．化合物５９：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（ペンタン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１３６】



化学式：$C_{32}H_{63}NO_5$

分子量：５４１．８６

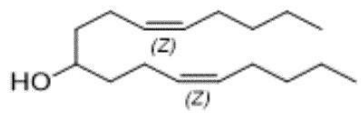
【０５８３】

化合物５９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．３９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{32}H_{63}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５４２．８０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．７８（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７１－２．３９（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７７－１．０５（ｍ，３９Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＡＹ．化合物６０：（５Ｚ，１２Ｚ）－ペンタデカ－５，１２－ジエン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

（５Ｚ，１２Ｚ）－ペンタデカ－５，１２－ジエン－９－オール

【化１３７】



化学式：$C_{17}H_{32}O$

分子量：２５２．４４

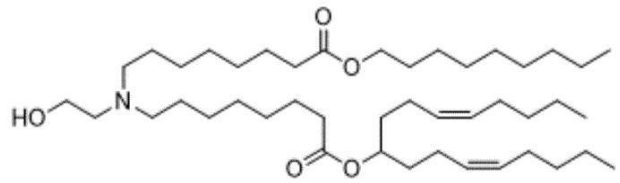
【０５８４】

ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の（Ｚ）－１－ブロモオクタ－３－エン（６．２ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、削り状Ｍｇを加えた（０．８４３ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）。反応物を３時間にわたって４５℃に加熱した。反応物を０℃に冷却し、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のギ酸エチル（２．４ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温に温め、３０分間攪拌した。反応物を０℃に冷却し、水（１５ｍＬ）及び６ＮのＨＣｌ（１５ｍＬ）でクエンチした。全てのＭｇが溶解されるまで、反応物を攪拌した。水（２５ｍＬ）を加え、混合物をヘキサン（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解し、水中のＫＯＨの溶液（８ｍＬの水中１．７６ｇ）を加え、１５分間攪拌した。ＥｔＯＨを真空下で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、６ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）で酸性化し、ヘキサンで（３回）抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣

をヘキサン中の（０～５％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、（５Ｚ，１２Ｚ）－ヘプタデカ－５，１２－ジエン－９－オール（２．３ｇ、９．１ｍｍｏｌ、２８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５，４１（ｍ，４）；３．６６（ｍ，１Ｈ）；２．１３（ｍ，８Ｈ）；１．５１（ｍ，５Ｈ）；１．３６（ｍ，８Ｈ）；０．９２（ｍ，６Ｈ）．

（５Ｚ，１２Ｚ）－ペンタデカ－５，１２－ジエン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１３８】



化学式：$C_{44}H_{83}NO_5$

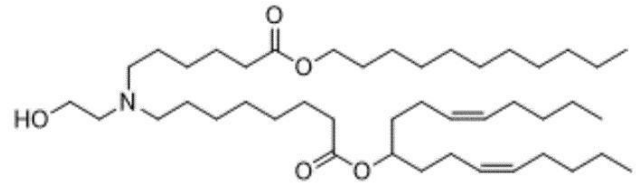
分子量：７０６．１５

【０５８５】

化合物６０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０７．１０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５．３７（ｍ，４Ｈ）；４．９２（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７３－２．３８（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；２．０４（ｍ，８Ｈ）；１．７３－１．０１（ｍ，４７Ｈ）；０．９２（ｍ，９Ｈ）．

ＡＺ．化合物６１：（５Ｚ，１２Ｚ）－ヘプタデカ－５，１２－ジエン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化１３９】



化学式：$C_{44}H_{83}NO_5$

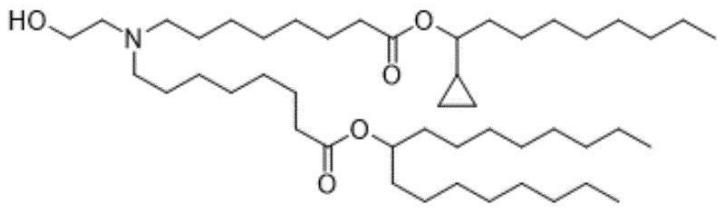
分子量：７０６．１５

【０５８６】

化合物６１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０７．１０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５．３７（ｍ，４Ｈ）；４．９２（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７０－２．４１（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；２．０４（ｍ，８Ｈ）；１．７７－１．０３（ｍ，４７Ｈ）；０．９２（ｍ，９Ｈ）。

ＢＡ．化合物６５：１－シクロプロピルノニル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

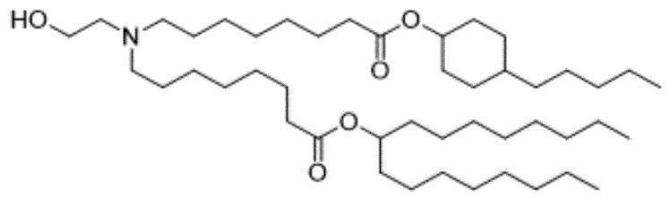
【化１４０】



化学式：$C_{47}H_{91}NO_5$
分子量：７５０．２４７

【０５８７】
化合物６５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５０．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．２８（ｍ，１Ｈ）；３．５４（ｍ，２Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．１８（ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，１０Ｈ）；０．６２－０．３３（ｍ，３Ｈ）；０．２８（ｍ，１Ｈ）．
ＢＢ．化合物６６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（（４－ペンチルシクロヘキシル）オキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

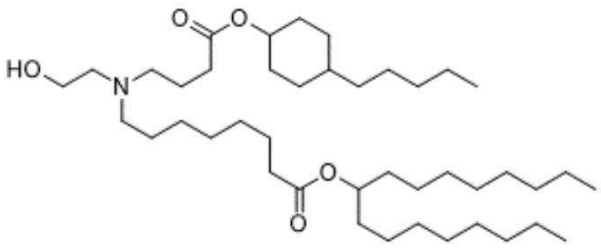
【化１４１】



化学式：$C_{46}H_{89}NO_5$
分子量：７３６．２２０

【０５８８】
化合物６６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３６．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．００（ｍ，０．５Ｈ）；４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．６８（ｍ，０．６Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．９８（ｍ，１Ｈ）；１．８２（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．１４（ｍ，６１Ｈ）；１．０４（ｍ，１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＣ．化合物６７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－オキソ－４－（（４－ペンチルシクロヘキシル）オキシ）ブチル）アミノ）オクタノエート

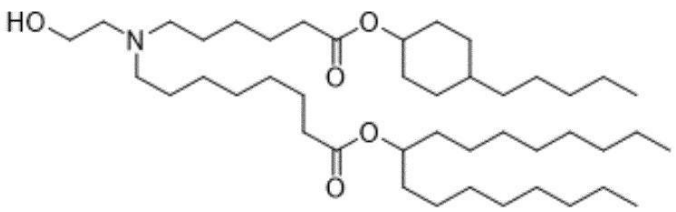
【化１４２】



化学式：$C_{42}H_{81}NO_5$
分子量：６８０．１１２

【０５８９】
化合物６７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{81}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８０．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．０１（ｍ，０．４Ｈ）；４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．６８（ｍ，０．６Ｈ）；３．５９（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．４３（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．９８（ｍ，１Ｈ）；１．８３（ｍ，４Ｈ）；１．６９－１．４４（ｍ，１０Ｈ）；１．２８（ｍ，４１Ｈ）；１．０３（ｍ，１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＤ．化合物６８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（（４－ペンチルシクロヘキシル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

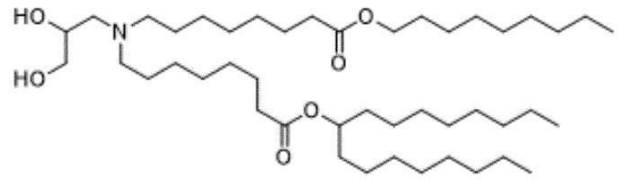
【化１４３】



化学式：$C_{44}H_{85}NO_5$
分子量：７０８．１６６

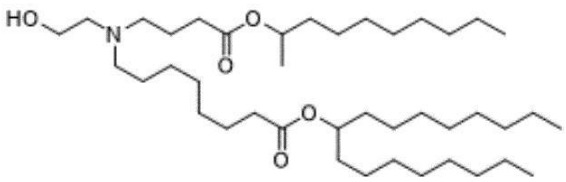
【０５９０】
化合物６８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０８．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．００（ｍ，０．５Ｈ）；４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．６８（ｍ，０．６Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．３９（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．９７（ｍ，１Ｈ）；１．８３（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．４１（ｍ，１５Ｈ）；１．４１－１．１７（ｍ，４２Ｈ）；１．０４（ｍ，１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＥ．化合物６９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１４４】



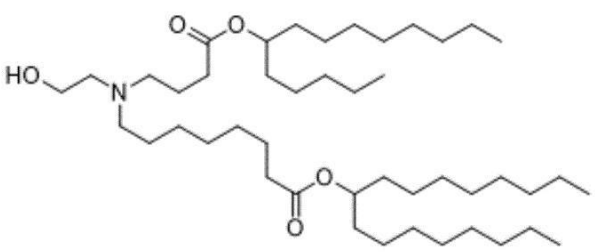
化学式：$C_{45}H_{89}NO_6$
分子量：７４０．２１

【０５９１】
化合物６９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．７６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．５１（ｍ，１Ｈ）；２．５７（ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．４１（ｍ，１４Ｈ）；１．４１－１．１２（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＦ．化合物７０：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（デカン－２－イルオキシ）－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１４５】



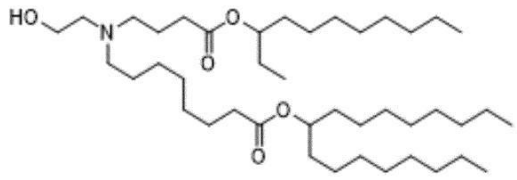
化学式：$C_{41}H_{81}NO_5$
分子量：６６７．６１

【０５９２】
化合物７０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{41}H_{81}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６６８．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．７１－２．４０（ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ）；１．７１－１．４０（ｍ，１１Ｈ）；１．３９－１．０５（ｍ，４５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＧ．化合物７１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－オキソ－４－（テトラデカン－６－イルオキシ）ブチル）アミノ）オクタノエート
【化１４６】



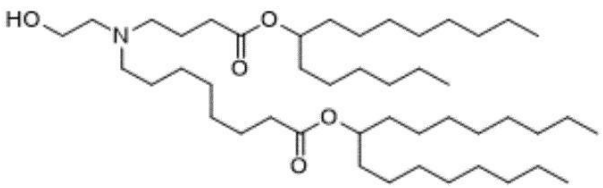
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０５９３】
化合物７１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２４．９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．７０－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３３（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ）；１．６９－１．４１（ｍ，１３Ｈ）；１．２８（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＢＨ．化合物７２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－オキソ－４－（ウンデカン－３－イルオキシ）ブチル）アミノ）オクタノエート
【化１４７】



化学式：$C_{42}H_{83}NO_5$
分子量：６８２．１３

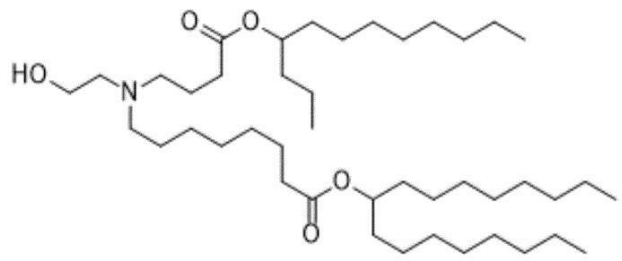
【０５９４】
化合物７２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８３．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｍ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７５－２．４１（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．８１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．４２（ｍ，１３Ｈ）；１．４０－１．１８（ｍ，４２Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＢＩ．化合物７３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（４－オキソ－４－（ペンタデカン－７－イルオキシ）ブチル）アミノ）オクタノエート
【化１４８】



化学式：$C_{46}H_{91}NO_5$
分子量：７３８．２３６

【０５９５】
化合物７３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．０９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．５９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．４３（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．８３（ｍ，２Ｈ）；１．６９－１．４２（ｍ，１２Ｈ）；１．２８（ｍ，５０Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＢＪ．化合物７４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（ドデカン－４－イルオキシ）－４－オキソブチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１４９】

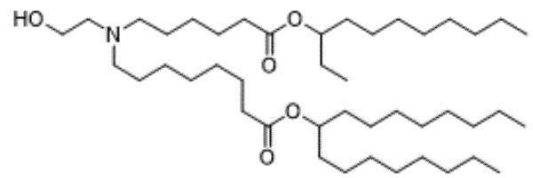


化学式：$C_{43}H_{85}NO_5$
分子量：６９６．１５５

【０５９６】
化合物７４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９６．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．７０－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．４０（ｍ，１２Ｈ）；１．２８（ｍ，４４Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

ＢＫ．化合物７５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデカン－３－イルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化１５０】

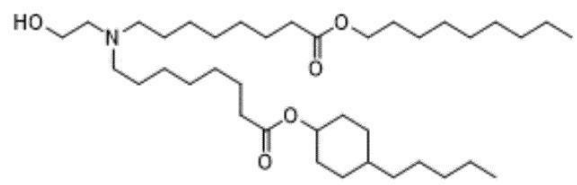


化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８

【０５９７】
化合物７５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｍ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．７２－２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．４２（ｍ，１６Ｈ）；１．２８（ｍ，４５Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

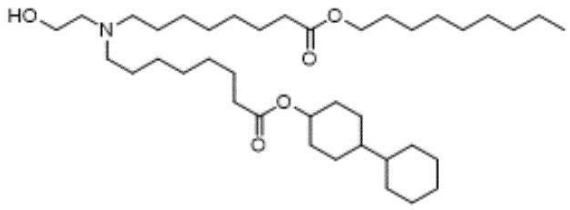
ＢＬ．化合物７９：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（（４－ペンチルシクロヘキシル）オキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１５１】



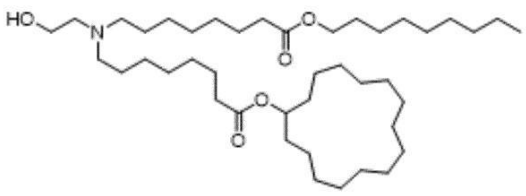
化学式：$C_{38}H_{73}NO_5$
分子量：６２４．００

【０５９８】
化合物７９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{38}H_{73}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６２４．８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．００（ｂｒ．ｍ，０．５Ｈ）；４．６８（ｍ，０．５Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．７２－２．３８（ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ）；１．８２（ｍ，２Ｈ）；１．７３－０．９５（ｍ，４８Ｈ），０．９０（ｍ，６Ｈ）．
ＢＭ．化合物８０：［１，１’－Ｂｉ（シクロヘキサン）］－４－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１５２】



化学式：$C_{39}H_{73}NO_5$
分子量：６３６．０２

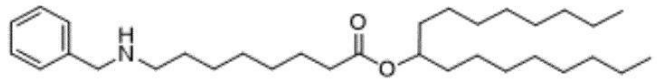
【０５９９】
化合物８０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{39}H_{73}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６３６．９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．０１（ｂｒ．ｍ，０．５Ｈ）；４．６５（ｍ，０．５Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．６９－２．３６（ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；２．０７－０．８４（ｍ，５７Ｈ）．
ＢＮ．化合物８１：シクロペンタデシル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１５３】



化学式：$C_{42}H_{81}NO_5$
分子量：６８０．１１

【０６００】
化合物８１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{81}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８１．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７４－２．３９（ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．０３（ｍ，６２Ｈ），０．９０（ｍ，３Ｈ）．
ＢＯ．化合物９４：ヘプタデカン－９－イル）８－（ベンジル（８－ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル　８－（ベンジルアミノ）オクタノエート

【化１５４】



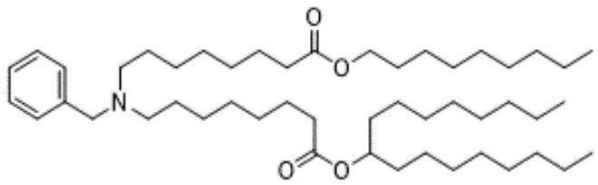
化学式：$C_{32}H_{57}NO_2$
分子量：４８７．８１

【０６０１】

フェニルメタンアミン（１．２ｍＬ、１０．８３ｍｍｏｌ）中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（２５０ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で６時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに取り込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（ベンジルアミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、７６％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{32}H_{57}NO_2$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４８８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３５－７．２５（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；３．８１（ｓ，２Ｈ）；２．６５（ｔ，２Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．６５－１．５１（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．２８（ｍ，３０Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（ベンジル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１５５】



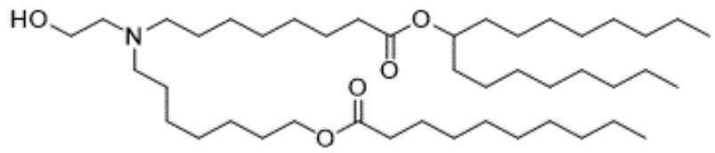
化学式：$C_{49}H_{89}NO_4$
分子量：７５６．２５

【０６０２】

ヘプタデカン－９－イル　８－（ベンジルアミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ノニル　８－ブロモオクタノエート（１７２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール中に溶解し、６２℃で４８時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに取り込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（ベンジル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、４５％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{89}NO_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５７．０。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３３－７．２３（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｓ，２Ｈ）；２．４０（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．６４－１．２８（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＢＰ．化合物９６：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化１５６】



化学式：Ｃ４４Ｈ８７ＮＯ５

分子量：７１０．１８２

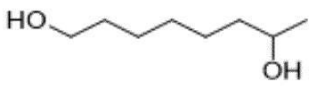
【０６０３】

化合物９６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７４分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ４４Ｈ８７ＮＯ５に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６１（ｍ，２Ｈ）；２．８８－２．３７（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．０４（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＢＱ．化合物９８：８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン－２－イル デカノエート

オクタン－１，７－ジオール

【化１５７】



化学式：Ｃ８Ｈ１８Ｏ２

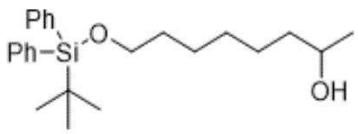
分子量：１４６．２３０

【０６０４】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の７－オキソオクタン酸（４ｇ、２５．２９ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で、Ｎ２下で、ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のＬＡＨの撹拌溶液に加えた。混合物を室温に温め、室温で４時間撹拌し、その後、１０ｍＬの飽和Ｎａ２ＳＯ４．１０Ｈ２Ｏ（水溶液）を溶液にゆっくりと加えた。白色固体が崩壊した。さらなる固体Ｎａ２ＳＯ４．１０Ｈ２Ｏを加え、混合物をセライトのプラグに通して濾過した。濾液をＥｔＯＡｃで希釈し、生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、オクタン－１，７－ジオール（２．９７ｇ、２０．３１ｍｍｏｌ、８０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ ３．８１（ｍ，１Ｈ）；３．６６（ｔ，２Ｈ）；１．６６－１．３１（ｍ，１２Ｈ）；１．２２（ｄ，３Ｈ）．

８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）オクタン－２－オール

【化１５８】



化学式：Ｃ２４Ｈ３６Ｏ２Ｓｉ

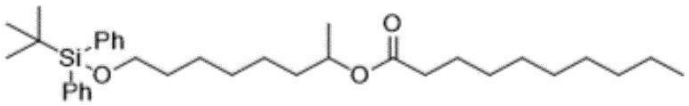
分子量：３８４．６３５

【０６０５】

０℃でＤＣＭ（７５ｍＬ）中のオクタン－１，７－ジオール（１ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（０．９４ｇ、１３．８１ｍｍｏｌ）を加えた後、（滴下漏斗を用いて）ＤＣＭ中のｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（２．１４ｍＬ、８．２１ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと加えた。反応物を０℃で１．５時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチした。水層をＤＣＭで３回（３×５０ｍＬ）抽出した。有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）オクタン－２－オール（２．２９ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、８７％）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ７．６９（ｍ，４Ｈ）；７．４２（ｍ，６Ｈ）；３．８０（ｍ，１Ｈ）；３．６８（ｔ，２Ｈ）；１．５９（ｍ，２Ｈ）；１．５０－１．２６（ｍ，９Ｈ）；１．２１（ｄ，３Ｈ）；１．０７（ｓ，９Ｈ）．

８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）オクタン－２－イル　デカノエート

【化１５９】



化学式：$C_{34}H_{54}O_2Si$

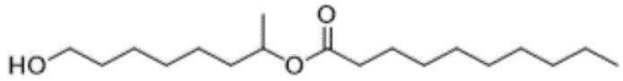
分子量：５３８．８８８

【０６０６】

８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）オクタン－２－イル　デカノエートは、方法Ａに従って合成した。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ７．６９（ｍ，４Ｈ）；７．４２（ｍ，６Ｈ）；４．９２（ｍ，１Ｈ）；３．６７（ｔ，２Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．６７－１．４２（ｍ，６Ｈ）；１．４１－１．１７（ｍ，２１Ｈ）；１．０７（ｓ，９Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．

８－ヒドロキシオクタン－２－イル　デカノエート

【化１６０】



化学式：$C_{18}H_{36}O_3$

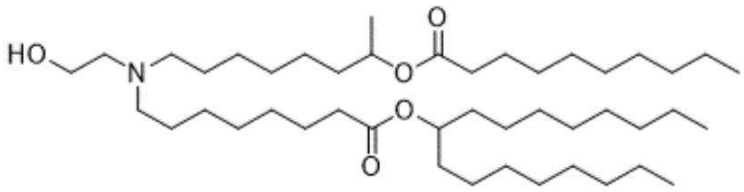
分子量：３００．４８３

【０６０７】

ＴＨＦ中の８－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］オクタン－２－イルデカノエート（１．０８ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（８．０２ｍＬの、ＴＨＦ中１Ｍの溶液、８．０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、８－ヒドロキシオクタン－２－イル　デカノエート（０．５５ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、９１％）を得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，１Ｈ）；３．６６（ｔ，２Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．７２－１．１７（ｍ，２８Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．

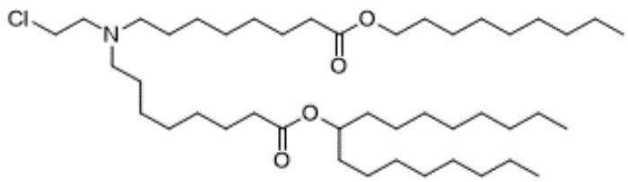
８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタン－２－イル　デカノエート

【化１６１】



学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

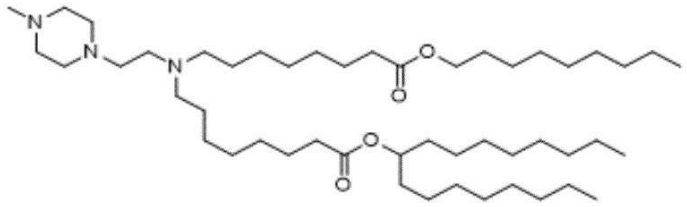
【０６０８】
化合物９８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７７－２．４０（ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．４１（ｍ，１４Ｈ）；１．２８（ｍ，５１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＲ．化合物１０１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－クロロエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１６２】



化学式：$C_{44}H_{86}ClNO_4$
分子量：７２８．６３

【０６０９】
０℃でジクロロメタン（２５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミドを一度に加えた。反応物を０℃で１時間、続いて室温で１時間撹拌した。９０ｍＬのヘキサンを加え、反応物を室温で２０分間撹拌した。白色固体をシリカゲルプラグに通して濾過し、ヘキサンで３回洗浄した。有機層を真空下で濃縮した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｍ，２Ｈ）；２．５４（ｍ，４Ｈ）；２．３３－２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．６６－１．２８（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

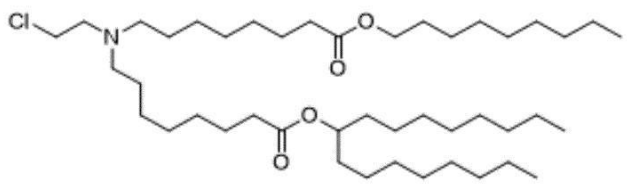
【化１６３】



化学式：$C_{49}H_{97}N_3O_4$
分子量：７９２．３３

【０６１０】
１－メチルピペラジン（１５ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－クロロエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（３ｍｇ、０．０１５１ｍｍｏｌ）の溶液を１：１のＴＨＦ：ＭｅＣＮ（１ｍＬ：１ｍＬ）中に溶解した。反応物を６５℃で１８時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、濾過し、ヘキサン及びＥｔＯＡｃで洗浄した。有機濾液を分液漏斗に移し、水及び生理食塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物）］で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３６ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、３０％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{97}N_3O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９２．８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．５７－２．４５（ｂｒ．ｍ，２０Ｈ）；２．３１（ｍ，３Ｈ）；１．６４－１．２８（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＢＳ．化合物１０３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－クロロエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

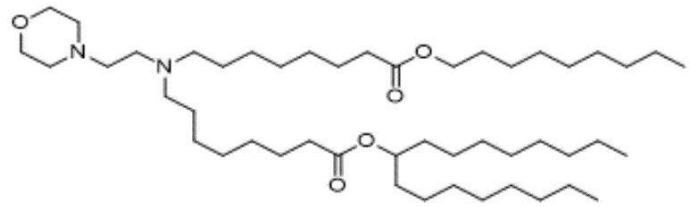
【化１６４】



化学式：$C_{44}H_{86}ClNO_4$
分子量：７２８．６３

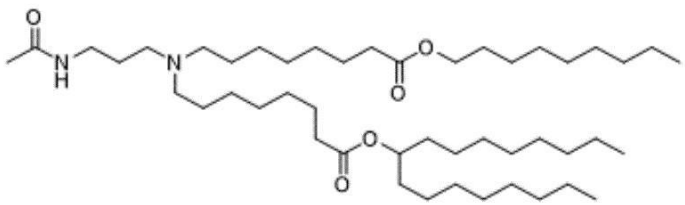
【０６１１】
０℃でジクロロメタン（２５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミドを一度に加えた。反応物を０℃で１時間、続いて室温で１時間撹拌した。９０ｍＬのヘキサンを加え、室温で２０分間撹拌した。白色固体をシリカゲルプラグに通して濾過し、ヘキサンで３回洗浄した。有機層を真空下で濃縮した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：

ｐｐｍ ４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｍ，２Ｈ）；２．５４（ｍ，４Ｈ）；２．３３－２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．６６－１．２８（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－モルホリノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１６５】



化学式：$C_{48}H_{94}N_2O_5$
分子量：７７９．２９

【０６１２】
モルホリン（１３ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－クロロエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）及びＫＩ（３ｍｇ、０．０１５１ｍｍｏｌ）の溶液を１：１のＴＨＦ：ＭｅＣＮ（１ｍＬ：１ｍＬ）中に溶解した。反応物を６５℃で１８時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、濾過し、ヘキサン及びＥｔＯＡｃで洗浄した。有機濾液を分液漏斗に移し、水及び生理食塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物）］で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５８ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、４９％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７７９．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｐ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．７０（ｍ，４Ｈ）；２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．３８（ｍ，１０Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．６４－１．２６（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＢＴ．化合物１０８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アセトアミドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１６６】



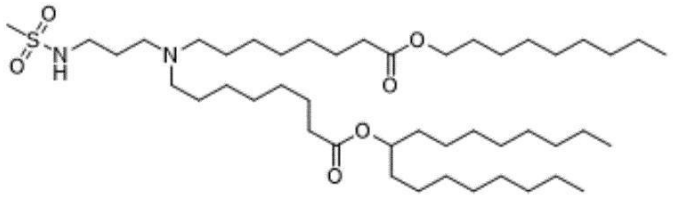
化学式：$C_{47}H_{92}N_2O_5$
分子量：７６５．２６

【０６１３】
１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で塩化アセチル（４７μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物

を１６時間にわたって室温に温めた。ＭＳは、生成物を示し、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を無色油（３００ｍｇ、７１％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝９．１４分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７６５．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．４１（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．４０－３．２５（ｍ，２Ｈ）；２．５３－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．９１（ｓ，３Ｈ）；１．６５－１．１６（ｍ，６４Ｈ）；０．８６（ｍ，９Ｈ）．

ＢＵ．化合物１０９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１６７】



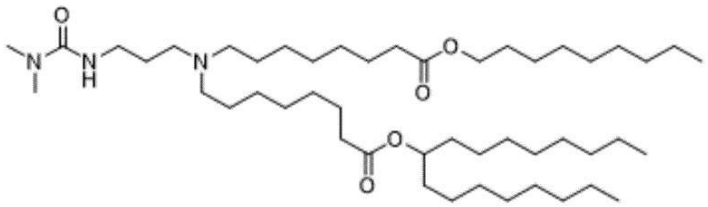
化学式：$C_{46}H_{92}N_2O_6S$
分子量：８０１．３１

【０６１４】

塩化メタンスルホニル（５１μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に滴下して加え、反応混合物を１６時間にわたって室温に温めた。ＭＳは、生成物を示し、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を無色油（２９６ｍｇ、８８％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝１１．５１分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．２２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．８８（ｓ，３Ｈ）；２．５３－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．７３－１．１６（ｍ，６４Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＢＶ．化合物１１０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルウレイド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１６８】



化学式：$C_{48}H_{95}N_3O_5$
分子量：７９４．３０

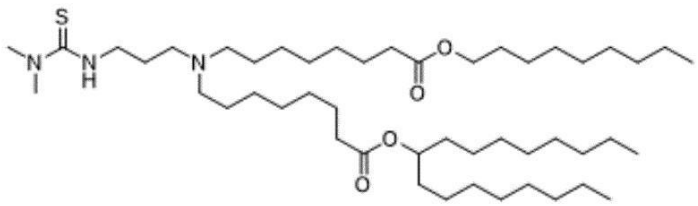
【０６１５】

１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル

）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）、ジメチルアミノピリジン（７ｍｇ、０．０５５３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルカルバミン酸クロリド（５６μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＭＳは、生成物を示した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を無色油（２６７ｍｇ、６０％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝９．８１分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９４．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　６．１３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．３２－３．２６（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｓ，６Ｈ）；２．５２－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．６７－１．１８（ｍ，６４Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＢＷ．化合物１１１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１６９】



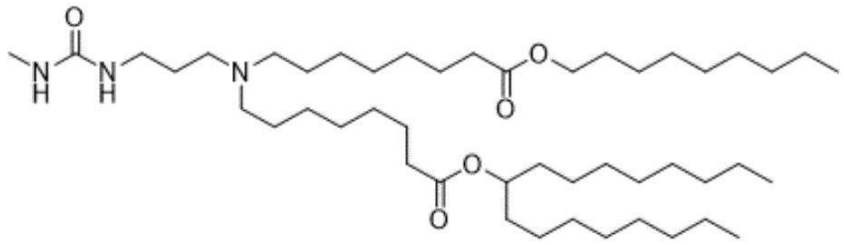
化学式：$C_{48}H_{95}N_3O_4S$
分子量：８１０．３７

【０６１６】

１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、チオホスゲン（５１μＬ、０．６６４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して加え、反応混合物を室温で６時間撹拌した。この後、反応物を０℃に冷却し、ＴＨＦ中のジメチルアミンの溶液（２．０Ｍ、０．５５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。次に、反応物を室温で１６時間撹拌した。ＭＳは、生成物を示し、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を褐色の油（３４６ｍｇ、７７％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝９．８９分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１０．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　８．１２（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．７４－３．６４（ｍ，２Ｈ）；３．２０（ｓ，６Ｈ）；２．６２－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．７７－１．１７（ｍ，６４Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＢＸ．化合物１１２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メチルウレイド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１７０】



化学式：$C_{47}H_{93}N_3O_5$
分子量：７８０．２８

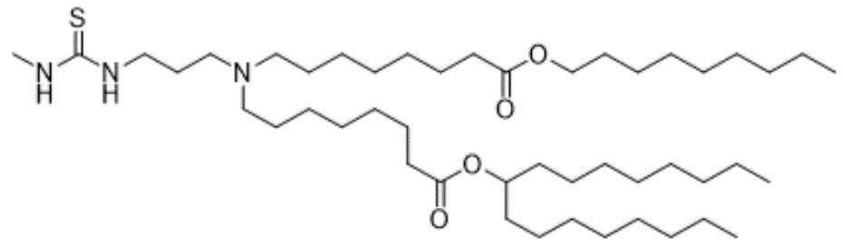
-

【０６１７】

１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、メチルイソシアネート（３８ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＭＳは、生成物を示した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を無色油（３２０ｍｇ、７０％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝９．６３分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８０．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．５４（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．７６（ｂｓ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．２３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．７４（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；２．４７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．３７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．３１－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．１７（ｍ，６４Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＢＹ．化合物１１３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メチルチオウレイド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１７１】



化学式：$C_{49}H_{93}N_3O_4S$
分子量：７９５．６９

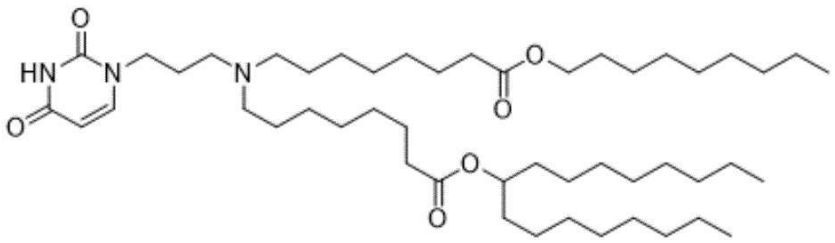
【０６１８】

１０ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、メチルイソチオシアネート（４５μＬ、０．６６４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＭＳは、生成物を示した。混合物を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を無色油（３１２ｍｇ、７０％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝９．９６分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５１（ｂｓ，２Ｈ）；２．９３（ｂｓ，３Ｈ）；２．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．４１（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈ

ｚ）；２．３１－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．１７（ｍ，６６Ｈ）；０．８６（ｍ，９Ｈ）．

ＢＺ．化合物１１４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１７２】



化学式：$C_{49}H_{91}N_3O_6$

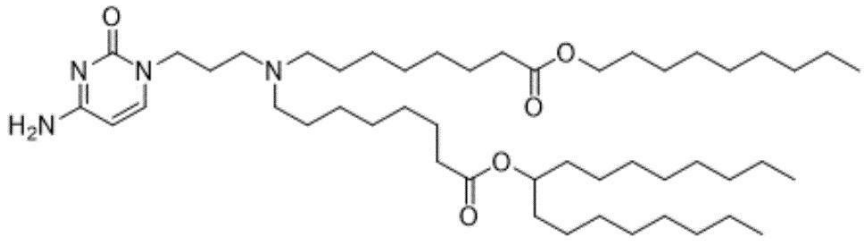
分子量：８１８．２８

【０６１９】

３ｍＬのＤＭＦ中の、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）と、ウラシル（３００ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）と、１，８－ジアザビシクロウンデカ－７－エン（１５０μＬ、１．０７ｍｍｏｌ）との混合物を１６時間にわたって密閉管中で、１００℃で加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、ジクロロメタンと水とに分けた。有機層を生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を黄色の油（２６８ｍｇ、４９％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝８．９１分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１８．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　８．１９（ｂｓ，１Ｈ）；７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；５．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．７６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；２．４５－２．２４（ｍ，１０Ｈ）；１．８１（ｐ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；１．６８－１．１７（ｍ，６２Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＣＡ．化合物１１５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１７３】



化学式：$C_{49}H_{92}N_4O_5$

分子量：８１７．３０

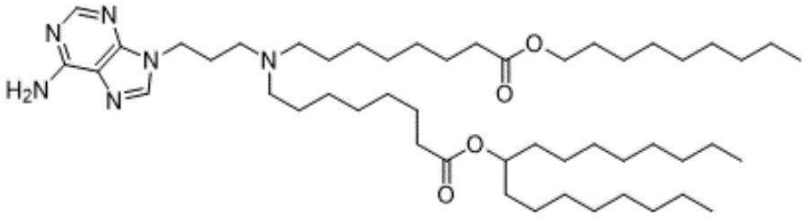
【０６２０】

１ｍＬのＤＭＦ中のシトシン（８２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮａＨ（３０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、２ｍＬのＤＭＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６７ｍｍｏ

ｌ）の溶液を加え、混合物を１６時間にわたって密閉管中で、１００℃で加熱した。ＭＳは、生成物を示した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ヘキサンで（２回）抽出した。組み合わせた有機層を水及び生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を黄色の油（３１０ｍｇ、５６％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝８．３２分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１７．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．３４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；５．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；５．４４（ｂｓ，２Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；２．４２－２．２２（ｍ，９Ｈ）；１．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；１．６８－１．１７（ｍ，６３Ｈ）；０．８６（ｍ，９Ｈ）．

ＣＢ．化合物１１６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１７４】



化学式：$C_{50}H_{92}N_6O_4$

分子量：８４１．３２

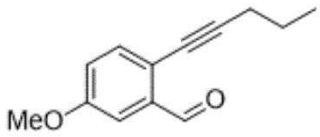
【０６２１】

２ｍＬのＤＭＦ中の、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）と、アデニン（１３５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）と、１，８－ジアザビシクロウンデカ－７－エン（１３７μＬ、１．０ｍｍｏｌ）との混合物を１６時間にわたって密閉管中で、９０℃で加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、ジクロロメタンと水とに分けた。有機層を生理食塩水で洗浄した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を黄色の油（３２５ｍｇ、５７％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝８．４７分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　８．３６（ｓ，１Ｈ）；７．８０（ｓ，１Ｈ）；５．５１（ｂｓ，２Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．２４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．４５－２．２４（ｍ，１０Ｈ）；２．０１（ｐ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；１．６８－１．１７（ｍ，６２Ｈ）；０．８６（ｍ，９Ｈ）．

ＣＣ．化合物１１８：３，４－ジペンチルフェニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

５－メトキシ－２－（ペンター１－イン－１－イル）ベンズアルデヒド（例えば、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１３，２３，１３６５を参照されたい）

【化１７５】



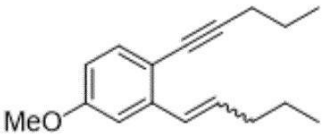
化学式：$C_{13}H_{14}O_2$
分子量：２０２．２５

【０６２２】

６０ｍＬのＴＨＦ中の、２－ブロモ－５－メトキシベンズアルデヒド（４．３０ｇ、２０ｍｍｏｌ）と、１－ペンチン（３．０ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）と、ビス（トリフェニルホスフィノ）パラジウムクロリド（７０２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）と、ＣｕＩ（３８０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン（５．６ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）との混合物を窒素下で１６時間にわたって５０℃に加熱した。ＴＬＣは、出発材料の消失を示した。反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をジクロロメタン中に溶解し、水及び生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～５％）で精製し、生成物を暗褐色の油（３．００ｇ、７４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１０．４９（ｓ，１Ｈ）；７．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；７．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ）；７．０７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２．８Ｈｚ）；３．８４（ｓ，３Ｈ）；２．４４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；１．６２（ｍ，２Ｈ）；１．０５（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

４－メトキシ－２－（ペンタ－１－エン－１－イル）－１－（ペンタ－１－イン－１－イル）ベンゼン

【化１７６】

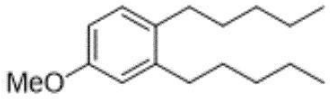


化学式：$C_{17}H_{22}O$
分子量：２４２．３６

【０６２３】

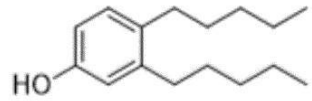
７５ｍＬのＴＨＦ中のブチル　トリフェニルホスホニウムブロミド（８．８８ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（２．５０ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。３０分後、次に、２５ｍＬのＴＨＦ中の５－メトキシ－２－（ペンタ－１－イン－１－イル）ベンズアルデヒド（３．００ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）の溶液をオレンジ色の懸濁液にゆっくりと加えた。反応混合物を室温に温め、６０時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物をエーテルで（２回）抽出し、組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～５％）で精製し、生成物を褐色の油（３．４６ｇ、９６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３３（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；７．２６（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；６．９９（ｄ，０．５Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ）；６．８８－６．８０（ｍ，１Ｈ）；６．７３－６．６１（ｍ，１．５Ｈ）；６．２５（ｄｔ、０．５Ｈ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，６．９Ｈｚ）；５．７３（ｄｔ、０．５Ｈ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；３．８０（ｓ，３Ｈ）；２．４５－２．３７（ｍ，２Ｈ）；２．３１－２．１８（ｍ，２Ｈ）；１．７１－１．４１（ｍ，４Ｈ）；１．０９－０．９０（ｍ，６Ｈ）．

４－メトキシ－１，２－ジペンチルベンゼン
【化１７７】



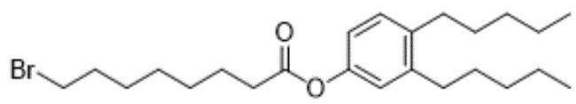
化学式：$C_{17}H_{28}O$
分子量：２４８．４１

【０６２４】
６０ｍＬのＥｔＯＨ中の、４－メトキシ－２－（ペンタ－１－エン－１－イル）－１－（ペンタ－１－イン－１－イル）ベンゼン（３．４６ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ／Ｃ（１０％、３００ｍｇ）との混合物を水素バルーン下で６０時間撹拌した。ＴＬＣは、完全な反応を示した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、生成物を黄色の油（３．７０ｇ、定量的）として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）；６．７２－６．５５（ｍ，２Ｈ）；３．７８（ｓ，３Ｈ）；２．５９－２．５０（ｍ，４Ｈ）；１．６２－１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．３９－１．２８（ｍ，８Ｈ）；０．９３－０．８６（ｍ，６Ｈ）．
３，４－ジペンチルフェノール
【化１７８】



化学式：$C_{16}H_{26}O$
分子量：２３４．３８

【０６２５】
７５ｍＬのジクロロメタン中の４－メトキシ－１，２－ジペンチルベンゼン（３．４０ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ$_3$（１．６５ｍＬ、１７．１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、次に、反応物を３時間にわたって室温に温めた。ＴＬＣは、完全な反応を示した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウムの添加によってクエンチし、次に、それは、ジクロロメタンで（２回）抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン０～３０％）で精製し、生成物を褐色の油（３．３５ｇ、９７％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ６．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）；６．６４－６．５９（ｍ，２Ｈ）；４．４５（ｂｓ，１Ｈ）；２．５５－２．４７（ｍ，４Ｈ）；１．６６－１．４３（ｍ，４Ｈ）；１．３９－１．２８（ｍ，８Ｈ）；０．９３－０．８６（ｍ，６Ｈ）．
３，４－ジペンチルフェニル ８－ブロモオクタノエート
【化１７９】



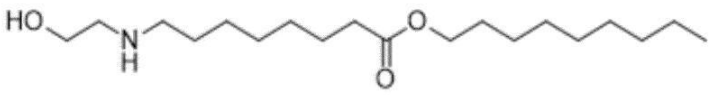
化学式：$C_{24}H_{39}BrO_2$
分子量：４３９．４８

【０６２６】

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（２．２３ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び３，４－ジベンチルフェノール（２．３４ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１．９２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２４４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～１０％）で精製し、生成物を褐色の油（４．３０ｇ、９８％）として得た。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；６．８４－６．７７（ｍ，２Ｈ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．６０－２．４９（ｍ，６Ｈ）；１．９２－１．６９（ｍ，４Ｈ）；１．６２－１．２９（ｍ，１８Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化１８０】



化学式：$C_{19}H_{39}NO_3$

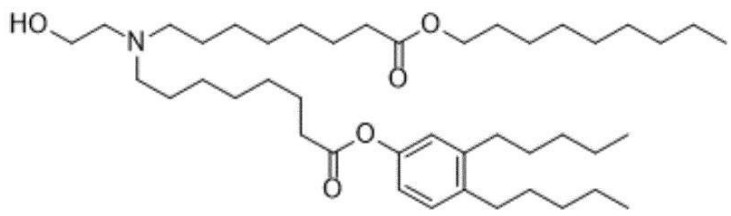
分子量：３２９．５３

【０６２７】

１０ｍＬのＥｔＯＨ中の、ノニル　８－ブロモオクタノエート（２．５０ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）と、２－アミノエタノール（４．３ｍＬ、７１．５ｍｍｏｌ）との混合物を室温で６０時間攪拌した。反応混合物をヘキサンと水とに分け、有機層を生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～２０％）で精製し、生成物を白色固体（１．５７ｇ、６６％）として得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）３３０．３。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．６３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；２．７７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）；２．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．９９（ｂｓ，２Ｈ）；１．６７－１．２０（ｍ，４Ｈ）；１．６２－１．２９（ｍ，１７Ｈ）；０．８７（ｍ，６Ｈ）．

３，４－ジベンチルフェニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１８１】



化学式：$C_{43}H_{77}NO_5$

分子量：６８８．０９

【０６２８】

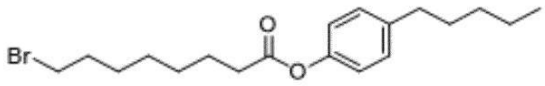
ｔｅｒｔ－ブタノール（３ｍＬ）中のノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、３，４－ジベンチルフェニル８－ブロモオクタノエート（１．００ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及びＮ、Ｎ－ジイソプロピルエ

チルアミン（０．４０ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ）の溶液を６０時間にわたって密閉管中で、６０℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、混合物（３６５ｍｇ）を得て、次に、混合物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン／０．５％のＥｔ３Ｎ　０～５０％）で精製し、生成物を無色油（８０ｍｇ）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝１０．２３分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８８．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）；６．８４－６．７７（ｍ，２Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．６０－２．３８（ｍ，１２Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７９－１．１９（ｍ，３７Ｈ）；０．９２－０．８２（ｍ，９Ｈ）．

ＣＤ．化合物１１９：ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（４－ペンチルフェノキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

４－ペンチルフェニル　８－ブロモオクタノエート

【化１８２】



化学式：$C_{19}H_{29}BrO_2$

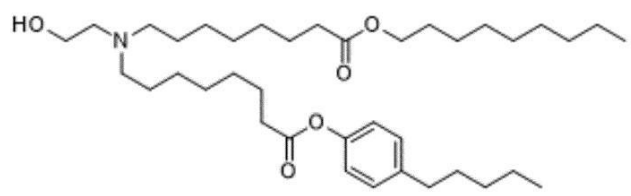
分子量：３６９．３４

【０６２９】

ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（２．００ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）及び４－ペンチルフェノール（３．０７ｍＬｇ、１７．９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１．７２ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２２０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で６０時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン０～１０％）で精製し、生成物を無色油（３．１２ｇ、９４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．１６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；６．９６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．６１－２．４９（ｍ，４Ｈ）；１．９２－１．６９（ｍ，４Ｈ）；１．６５－１．２５（ｍ，１０Ｈ）；０．８８（ｍ，３Ｈ）．

ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（４－ペンチルフェノキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１８３】



化学式：$C_{38}H_{67}NO_5$

分子量：６１７．９６

【０６３０】

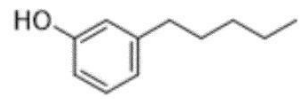
ｔｅｒｔ－ブタノール（３ｍＬ）中のノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、４－ペンチルフェニル８－ブロモ

オクタノエート（８４０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）及びＮ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４０ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液を４８時間にわたって密閉管中で、６０℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（ＳｉＯ$_2$：ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／１％のＮＨ$_4$ＯＨ　０～５％）で精製し、混合物（３６０ｍｇ）を得て、次に、混合物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン／０．５％のＥｔ３Ｎ　０～５０％）で精製し、生成物を無色油（９５ｍｇ）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝９．６３分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６１８．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．１１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）；６．８４－６．７７（ｍ，２Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．６０－２．３８（ｍ，１２Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７９－１．１９（ｍ，３７Ｈ）；０．９２－０．８２（ｍ，９Ｈ）．

ＣＥ．化合物１２０：ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（３－ペンチルフェノキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

３－ペンチルフェノール（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２０１３、５４、５２を参照されたい）

【化１８４】



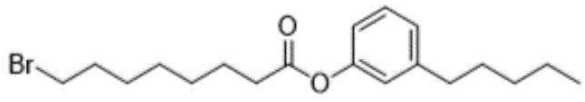
化学式：Ｃ$_{11}$Ｈ$_{16}$Ｏ
分子量：１６４．２５

【０６３１】

－７８℃で、１５ｍＬのペンタン中のカリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（６．７３ｇ、６０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、テトラメチルエチレンジアミン（９．０ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）及びＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、２４ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）を連続して加え、１０ｍＬのペンタン中のｍ－クレゾール（２．６ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を３時間にわたって－２０℃に温めた。３０ｍＬのＴＨＦを加え、反応物を－６０℃に冷却した。臭化ブチル（４．８ｍＬ、４５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。０℃に冷却した後、反応混合物をｐＨ約３になるまで４ＭのＨＣｌで酸性化し、次に、エーテルで抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、残渣をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン０～５％）で精製し、生成物と出発材料との混合物を得て、これは、減圧下で蒸留して、生成物を無色油（１．２３ｇ、６５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．１４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；６．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；６．６７－６．６１（ｍ，２Ｈ）；４．６２（ｓ，１Ｈ）；２．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；１．６７－１．５２（ｍ，２Ｈ）；１．３８－１．２４（ｍ，４Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

３－ペンチルフェニル　８－ブロモオクタノエート

【化１８５】

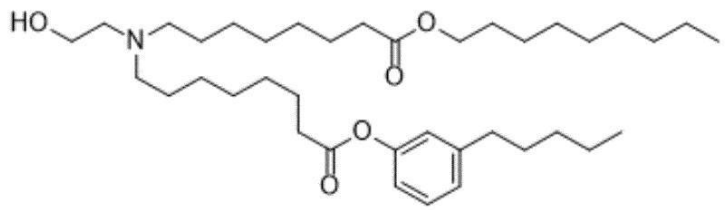


化学式：Ｃ$_{19}$Ｈ$_{29}$ＢｒＯ$_2$
分子量：３６９．３４

【０６３２】

ジクロロメタン（４０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（１．８４ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）及び３－ペンチルフェノール（１．２３ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１．５８ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１８３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～１０％）で精製し、生成物を無色油（２．２３ｇ、８０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．２６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；６．９１－６．８４（ｍ，２Ｈ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．６１－２．４９（ｍ，４Ｈ）；１．９２－１．６９（ｍ，４Ｈ）；１．６５－１．２５（ｍ，１２Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－オキソ－８－（３－ペンチルフェノキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化１８６】



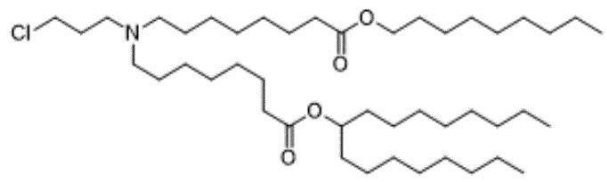
化学式：$C_{38}H_{67}NO_5$
分子量：６１７．９６

【０６３３】

ｔｅｒｔ－ブタノール（３ｍＬ）中のノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、３－ペンチルフェニル８－ブロモオクタノエート（８４０ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）及びＮ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４０ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液を１６時間にわたって密閉管中で、６０℃で撹拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、混合物（２４７ｍｇ）を得て、次に、混合物をＩＳＣＯ（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン／０．５％のＥｔ３Ｎ　０～５０％）で精製し、生成物を無色油（１５０ｍｇ）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝７．４５分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６１８．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．２６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）；７．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；６．９１－６．８４（ｍ，２Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．６４－２．３８（ｍ，１０Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）；１．７９－１．１９（ｍ，４１Ｈ）；０．９１－０．８２（ｍ，６Ｈ）．

ＣＦ．化合物１２１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートヘプタデカン－９－イル８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１８７】

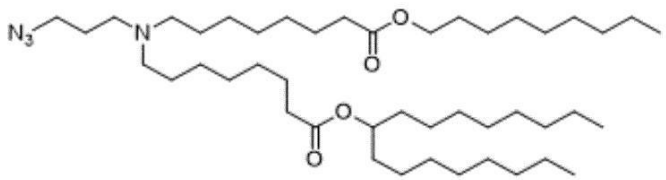


化学式：$C_{45}H_{88}ClNO_4$
分子量：７４２．６５

【０６３４】

ジクロロメタン（２００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８．００ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．０ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化メタンスルホニル（１．０７ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して加え、反応混合物を１６時間にわたって室温にした。ＴＬＣ及びＭＳは、完全な反応を示した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下で除去して、生成物を褐色の油（７．３０ｇ、８９％）として得た。ＮＭＲは、粗生成物が少量のメシレート及び所望の塩化物を含有していたことを示した。これを精製せずに次の工程に使用した。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４２．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；３．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．５８－２．２２（ｍ，９Ｈ）；１．９２－１．１６（ｍ，６５Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１８８】

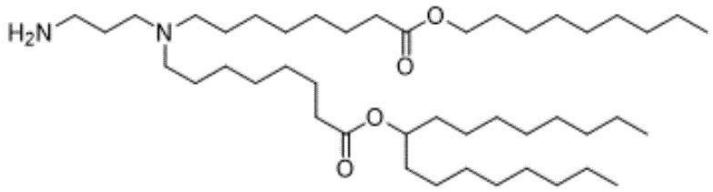


化学式：$C_{45}H_{88}N_4O_4$
分子量：７４９．２２

【０６３５】

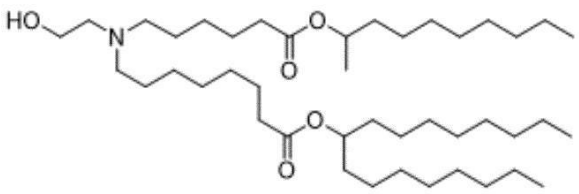
密閉管中で、２０ｍＬのＤＭＦ中の、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４．２０ｇ、５．６６ｍｍｏｌ）と、アジ化ナトリウム（１．７５ｇ、２８．２８ｍｍｏｌ）との混合物を１６時間にわたって１００℃に加熱した。それを室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ヘキサンで抽出した。組み合わせた有機層を水及び生理食塩水で洗浄し、次に、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～５％）で精製し、生成物を褐色の油（３．６６ｇ、８６％）として得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４９．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．５８－２．２２（ｍ，１０Ｈ）；１．７２－１．１９（ｍ，６４Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－

オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１８９】



化学式：$C_{45}H_{90}N_2O_4$
分子量：７２３．２３

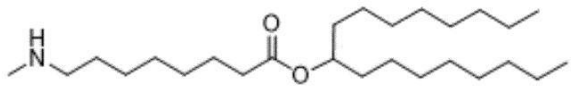
【０６３６】
１５０ｍＬのＥｔＯＨ中の、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３．６６ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ／Ｃ（１０％、４００ｍｇ）との混合物を１６時間にわたって水素バルーン下で撹拌した。ＭＳは、完全な反応を示した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮し、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2／１％のNH_4OH　０～２０％）で精製し、生成物を褐色の油（３．０８ｇ、８７％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２０２ｎｍ）：ＲＴ＝８．３９分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．４６－２．２４（ｍ，１０Ｈ）；１．６５－１．１６（ｍ，６６Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．
ＣＧ．化合物１２２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１９０】



化学式：$C_{42}H_{85}NO_5$
分子量：６９６．１６

【０６３７】
化合物１２２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９７．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｍ，２Ｈ）；３．６２（ｍ，２Ｈ）；２．８１－２．４２（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．４３（ｍ，１４Ｈ）；１．２８（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＨ．化合物１２３：ヘプタデカン－９－イル）８－（メチル（８－ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１９１】



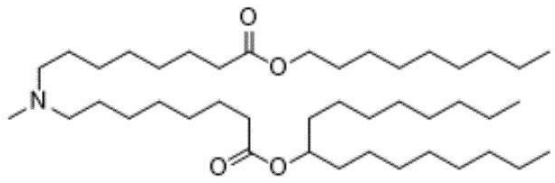
化学式：$C_{26}H_{53}NO_2$
分子量：４１１．７２

【０６３８】

メタンアミン（１０ｍＬ、１９．９２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（２００ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（１１３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、６３％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{26}H_{53}NO_2$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４１２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９２（ｐ，１Ｈ）；２．６２（ｔ，２Ｈ）；２．４８（ｓ，３Ｈ）；２．３２－２．２７（ｍ，２Ｈ）；１．６６－１．５２（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．２８（ｍ，３０Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（メチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化１９２】



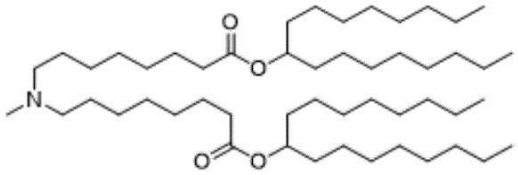
化学式：$C_{42}H_{85}NO_4$
分子量：６８０．１６

【０６３９】

ヘプタデカン－９－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（１１３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ノニル　８－ブロモオクタノエート（１１５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６７μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール中に溶解し、６２℃で４８時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、４１％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８１．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．８８－２．６７（ｂｒ．ｍ，７Ｈ）；２．３４－２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．８０（ｍ，４Ｈ）；１．６３－１．５２（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．３７－１．２８（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

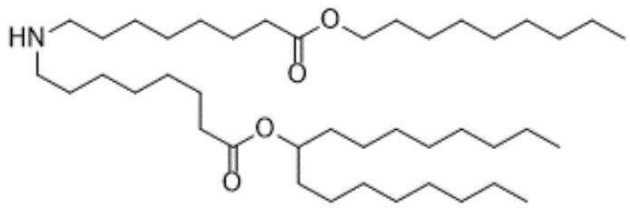
ＣＩ．化合物１２４：ジ（ヘプタデカン－９－イル）８，８’－（メチルアザンジイル）ジオクタノエート

【化１９３】



化学式：$C_{51}H_{101}NO_4$
分子量：７９２．３７

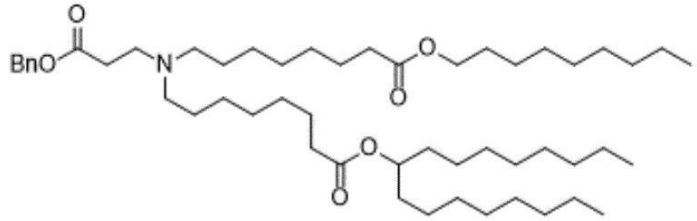
【０６４０】
メタンアミン（１１ｍＬ、２１．６７ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（５００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ジ（ヘプタデカン－９－イル）８，８’－（メチルアザンジイル）ジオクタノエート（２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、３％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．０３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{51}H_{101}NO_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９３．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｐ，２Ｈ）；２．３２－２．２４（ｍ，１１Ｈ）；１．６６－１．２８（ｂｒ．ｍ，７６Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＣＪ．化合物１２５：３－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）プロパン酸
ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１９４】



化学式：$C_{42}H_{83}NO_4$
分子量：６６６．１３

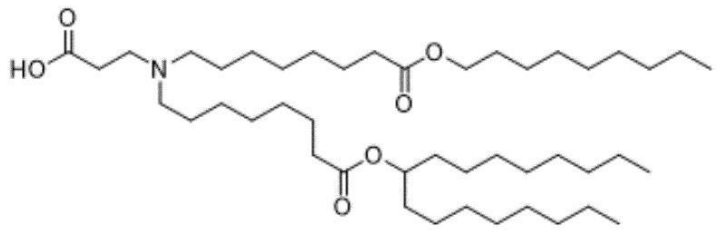
【０６４１】
－７８℃で、３ｍＬのジクロロメタン中の塩化オキサリル（０．２５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、２ｍＬのジクロロメタン中のＤＭＳＯ（０．４３ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、次に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．４５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を直ちに加えた。それをこの温度で３０分間撹拌した後、トリエチルアミン（１．４５ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温に温めた。ＴＬＣ及びＭＳは、完全な反応（Ｍ＋１：７２２．７）を示し、反応混合物を水で希釈し、ヘキサンで（２回）抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾液を濃縮し、残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン／０．５％のＥｔ３Ｎ　０～５０％）で精製し、生成物を褐色の油（８１０ｍｇ、６１％）として得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）６６６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．５６（ｔ，４Ｈ

，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．３１－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．６７－１．１９（ｍ，６３Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（ベンジルオキシ）－３－オキソプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化１９５】



化学式：$C_{52}H_{93}NO_6$
分子量：８２８．３２

【０６４２】
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７９８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びベンジルアクリレート（２９３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣ及びＭＳは、ほとんど反応を示さず、１０ｍＬのＭｅＯＨを加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＭＳは、少量のメチルエステル（Ｍ＋１：８２９．８、７５２．７）とともに生成物を示した。反応混合物を濃縮乾固させ、ＩＳＣＯ（SiO_2：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン　０～３５％）で精製し、生成物を無色油（２８０ｍｇ、２８％）として得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２９．８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．３６－７．３２（ｍ，５Ｈ）；５．１０（ｓ，２Ｈ）；４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．４６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；２．３６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．３０－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．６７－１．１９（ｍ，６２Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．
３－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）プロパン酸
【化１９６】



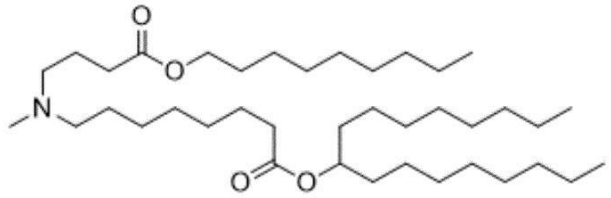
化学式：$C_{45}H_{87}NO_6$
分子量：７３８．１９

【０６４３】
２０ｍＬのＥｔＯＡｃ中の、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（ベンジルオキシ）－３－オキソプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２８０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）と、Ｐｄ／Ｃ（１０％、２８ｍｇ）との混合物を１時間にわたって水素バルーン下で撹拌した。ＭＳは、完全な反応を示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＩＳＣＯ（SiO_2：ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2　０～１０％）で精製し、生成物を無色油（２３０ｍｇ、９１％）として得た。ＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝１２．３８分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：ｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３８．７

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｐ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．８５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．６５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．３２－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．６７－１．１７（ｍ，６３Ｈ）；０．８７（ｍ，９Ｈ）．

ＣＫ．化合物１２６：ヘプタデカン－９－イル　８－（メチル（４－（ノニルオキシ）－４－オキソブチル）アミノ）オクタノエート

【化１９７】



化学式：Ｃ$_{39}$Ｈ$_{77}$ＮＯ$_4$

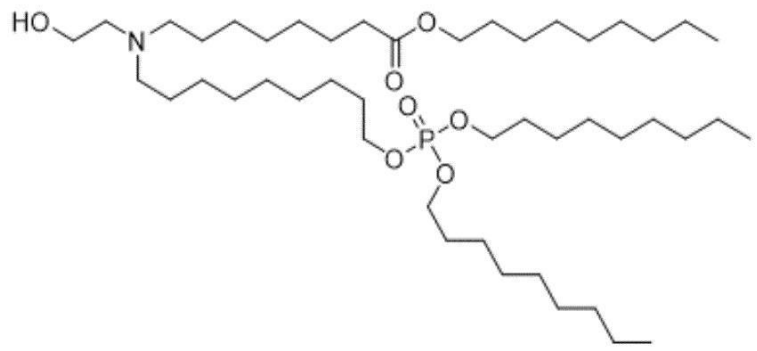
分子量：６２４．０５

【０６４４】

ヘプタデカン－９－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（１０３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ノニル４－ブロモブタノエート（８８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６１μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液をエタノール中に溶解し、６２℃で４８時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに取り込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチル（４－（ノニルオキシ）－４－オキソブチル）アミノ）オクタノエート（９０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、５８％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{39}$Ｈ$_{77}$ＮＯ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６２４．８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．３８－２．２４（ｂｒ．ｍ，１１Ｈ）；１．８２（ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．２８（ｂｒ．ｍ，５２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＣＬ．化合物１２７：ノニル　８－（（９－（（ビス（ノニルオキシ）ホスホリル）オキシ）ノニル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

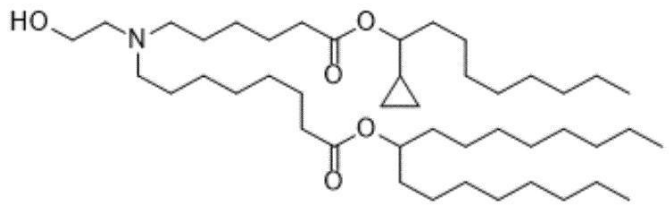
【化１９８】



化学式：Ｃ$_{46}$Ｈ$_{94}$ＮＯ$_7$Ｐ

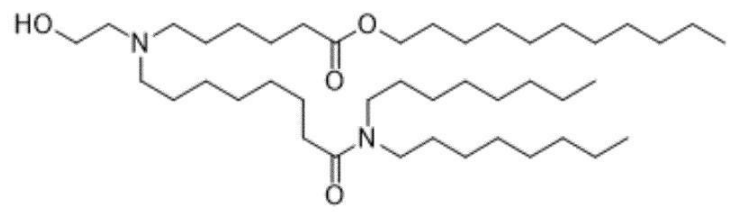
分子量：８０４．２３２

【０６４５】
化合物１２７は、化合物１３１と同じ方法で、かつ、一般的な手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{94}NO_7P$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０５（ｍ，８Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ），１．６７（ｍ，１１Ｈ）；１．２９（ｍ，５５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＭ．化合物１２８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（６－（（１－シクロプロピルノニル）オキシ）－６－オキソヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化１９９】



化学式：$C_{45}H_{87}NO_5$
分子量：７２２．１９３

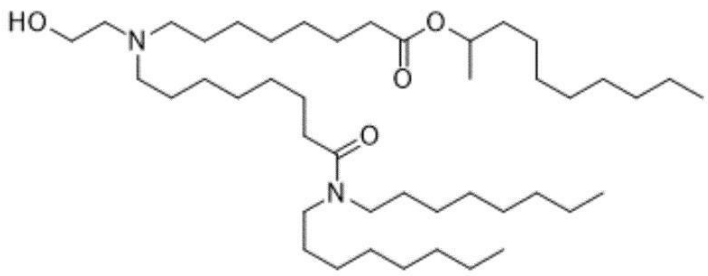
【０６４６】
化合物１２８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２２．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．３０（ｍ，１Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．７２－２．３９（ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．１７（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，１０Ｈ）；０．６１－０．３５（ｍ，３Ｈ）；０．２８（ｍ，１Ｈ）．
ＣＮ．化合物１２９：ウンデシル ６－（（８－（ジオクチルアミノ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキサノエート
【化２００】



化学式：$C_{43}H_{86}N_2O_4$
分子量：６９５．１７１

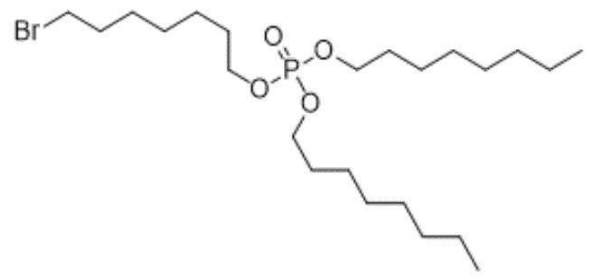
【０６４７】
化合物１２９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{86}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９５．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５４（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｍ，４Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３２（ｑ，４Ｈ）；１．７３－１．１９（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＯ．化合物１３０：デカン－２－イル ８－（（８－（ジオクチルアミノ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化２０１】



化学式：$C_{44}H_{88}N_2O_4$
分子量：７０９．１９８

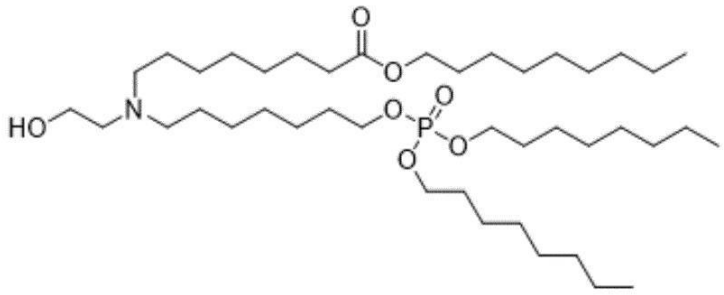
【０６４８】
化合物１３０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０９．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９０（ｍ，１Ｈ）；３．７０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ），３．３５－３．１５（ｍ，４Ｈ）；２．９６－２．４１（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．４３（ｍ，１４Ｈ）；１．４１－１．１１５（ｍ，４７Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＰ．化合物１３１：ノニル ８－（（７－（（ビス（オクチルオキシ）ホスホリル）オキシ）ヘプチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
７－ブロモヘプチル ジオクチルホスフェート
【化２０２】



化学式：$C_{23}H_{48}BrO_4P$
分子量：４９９．５１１

【０６４９】
０℃でＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＰＯＣｌ３（１．９１ｍＬ、２０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（２．８５ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）、続いて７－ブロモヘプタン－１－オール（４．０ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応物を０℃で４時間攪拌した。ＤＣＭ中のオクタン－１－オール（７．１０ｍＬ、４５．１１ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（８．９ｍＬ、６３．８ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～３０％）ＥｔＯＡｃを用いたＩＳＣＯで精製し、７－ブロモヘプチルジオクチルホスフェート（０．５８ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０３（ｍ，６Ｈ）；３．４３（ｔ，２Ｈ）；１．８８（ｍ，２Ｈ）；１．７０（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．２３（ｍ，２６Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
ノニル ８－（（７－（（ビス（オクチルオキシ）ホスホリル）オキシ）ヘプチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

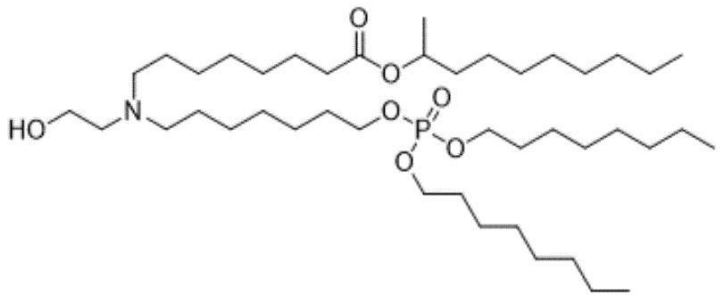
【化２０３】



化学式：$C_{42}H_{86}NO_7P$
分子量：７４８．１２４

【０６５０】
化合物１３１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{86}NO_7P$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５０．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０５（ｍ，８Ｈ）；３．５１（ｍ，２Ｈ）；２．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；１．７６－１．１５（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＱ．化合物１３２：デカン－２－イル ８－（（７－（（ビス（オクチルオキシ）ホスホリル）オキシ）ヘプチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

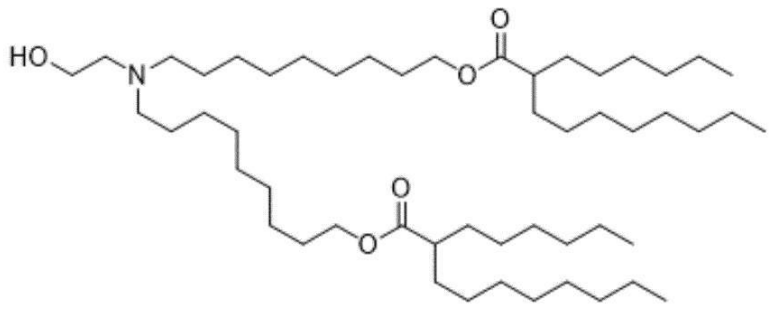
【化２０４】



化学式：$C_{43}H_{88}NO_7P$
分子量：７６２．１５

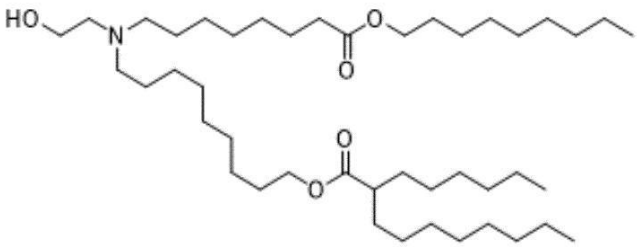
【０６５１】
化合物１３２は、化合物１３１と同じ方法で、かつ、一般的な手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{88}NO_7P$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７６４．００。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，１Ｈ）；４．０３（ｍ，６Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．７３－２．３８（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．７９－１．１６（ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＣＲ．化合物１３３：（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ビス（ノナン－９，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカン酸）

【化２０５】



化学式：$C_{52}H_{103}NO_5$
分子量：８２２．３９８

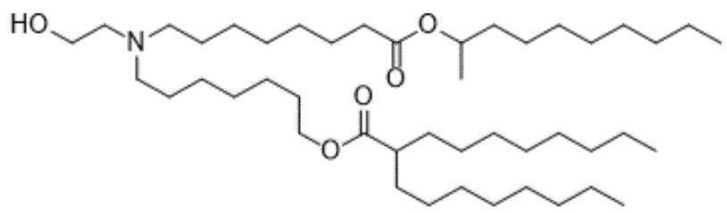
【０６５２】
化合物１３３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{103}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２４．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０９（ｔ，４Ｈ）；３．６０（ｍ，２Ｈ）；２．７４－２．４２（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３３（ｍ，３Ｈ）；１．７２－１．１７（ｍ，７６Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＣＳ．化合物１３４：９－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ノニル　２－ヘキシルデカン酸
【化２０６】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８２

【０６５３】
化合物１３４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１２．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０８（ｍ，４Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６７－２．３９（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，３Ｈ）；１．７１－１．１９（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＣＴ．化合物１３５：７－（（８－（デカン－２－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化２０７】



化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

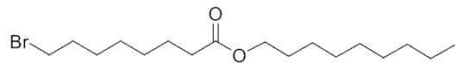
【０６５４】
化合物１３５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２６．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．７３－２．４０（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｍ，３Ｈ）；１．７１－１．１６（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＣＵ．化合物１３６：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）オクタノエート

代表的手順２：

ノニル ８－ブロモオクタノエート（方法Ａ）

【化２０８】

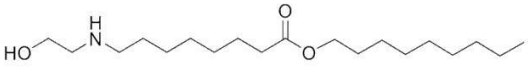


【０６５５】
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（５ｇ、２２ｍｍｏｌ）及びノナン－１－オール（６．４６ｇ、４５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（４．３ｇ、２２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（５４７ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１０％の酢酸エチル）で精製し、ノニル ８－ブロモオクタノエート（６．１ｇ、１７ｍｍｏｌ、７７％）を得た。

【０６５６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０６（ｔ，２Ｈ）；３．４０（ｔ，２Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．８５（ｍ，２Ｈ）；１．７２－０．９７（ｍ，２２Ｈ）；０．８８（ｍ，３Ｈ）．

ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化２０９】



【０６５７】
エタノール（２ｍＬ）中のノニル ８－ブロモオクタノエート（１．２ｇ、３．４ｍｍｏｌ）及び２－アミノエタン－１－オール（５ｍＬ、８３ｍｍｏｌ）の溶液を６２℃で１８時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を分離し、水、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０

０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ４ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（２９５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、２６％）を得た。

【０６５８】

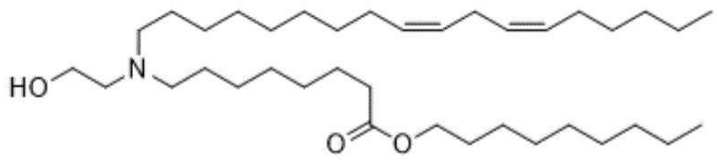
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．２９分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ１９Ｈ３９ＮＯ３に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）３３０．４２

【０６５９】

１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ　４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．６５（ｔ，２Ｈ）；２．７８（ｔ，２Ｈ）；２．６３（ｔ，２Ｈ）；２．３２－２．１９（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．２０（ｍ，２４Ｈ）；０．８９（ｍ，３Ｈ）

ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）オクタノエート

【化２１０】



化学式：Ｃ３７Ｈ７１ＮＯ３

分子量：５７７．９８

【０６６０】

エタノール（２ｍＬ）中のノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、（６Ｚ，９Ｚ）－１８－ブロモオクタデカ－６，９－ジエン（１６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液を４８時間にわたって還流状態で攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％のＭｅＯＨ）で精製し、ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）オクタノエート（８１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、３０％）をＨＢｒ塩として得た。

【０６６１】

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２４分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ３７Ｈ７１ＮＯ３に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５７８．６４

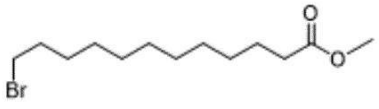
【０６６２】

１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ　１０．７１（ｂｒ．、１Ｈ）；５．３６（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；４．０４（ｍ，４Ｈ）；３．２２－２．９６（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．７７（ｍ，２Ｈ）；２．２９（ｍ，２Ｈ）；２．０４（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．８６（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．６６－１．１７（ｂｒ．ｍ，４０Ｈ）；０．８９（ｍ，６Ｈ）

ＣＶ．化合物１３７：メチル　１２－（ドデシル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ドデカノエート

メチル　１２－ブロモドデカノエート

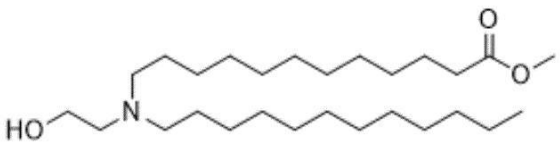
【化２１１】



化学式：Ｃ１３Ｈ２５ＢｒＯ２

分子量：２９３．２５

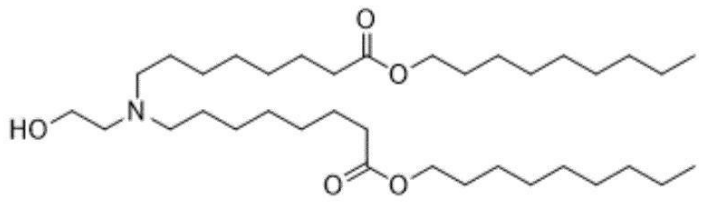
【０６６３】
ＴＨＦ（７ｍＬ）中の１２－ブロモドデカン酸（２．５ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール（７．２ｍＬ、１７９ｍｍｏｌ）を加えた。硫酸（０．５０ｍＬ、８．９５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応物を６５℃で２時間拌させた。反応混合物を５％のＮａＨＣＯ$_3$及び生理食塩水で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、メチル１２－ブロモドデカノエート（２．４０ｇ、９２％）を得た。
【０６６４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ３．６９（ｓ，３Ｈ）；３．４４（ｔ，２Ｈ）；２．３３（ｔ，２Ｈ）；１．８８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．４５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．３１（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）．
メチル １２－（ドデシル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ドデカノエート
【化２１２】



化学式：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{55}$ＮＯ$_3$
分子量：４４１．７４

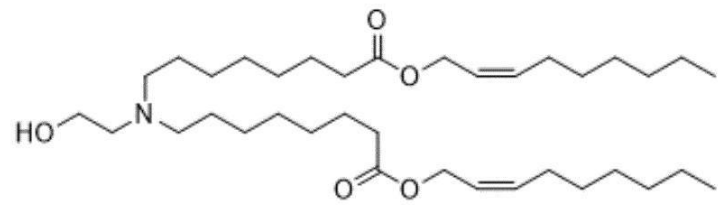
【０６６５】
ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のメチル１２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ドデカノエート（４１３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）（１２，１２’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジドデカノエートの合成から単離された）の溶液に、１－ブロモドデカン（４５２ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４１８ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（２５ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８２℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、Ｈ２Ｏで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％［ＤＣＭ、２０％のＭｅＯＨ、１％のＮＨ$_4$ＯＨ］／ＭｅＯＨ）による精製により、メチル１２－（ドデシル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ドデカノエート（４０９ｍｇ、６１％）を得た。
【０６６６】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．３９分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{55}$ＮＯ$_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４４２．６０
【０６６７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ３．６９（ｓ，３Ｈ）；３．６１（ｔ，２Ｈ）；２．６８（ｔ，２Ｈ）；２．５４（ｔ，４Ｈ）；２．３２（ｔ，２Ｈ）；１．６４（ｍ，２Ｈ）；１．５０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．２８（ｂｒ．ｍ，３２Ｈ）；０．９０（ｔ，３Ｈ）．
ＣＷ．化合物１３８：ジノニル ８，８’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート
代表的手順３：
ジノニル ８，８’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート

【化２１３】



化学式：$C_{36}H_{71}NO_5$
分子量：５９７．９７

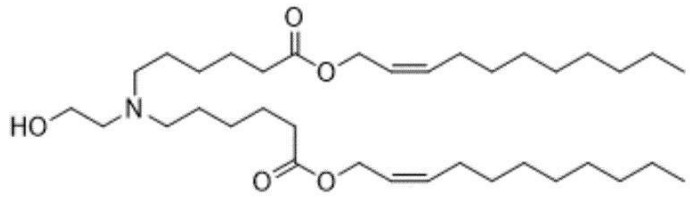
【０６６８】
ＴＨＦ／CH_3CN（１：１）（３ｍＬ）中のノニル　８－ブロモオクタノエート（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及び２－アミノエタン－１－オール（１６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＮ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液を６３℃で７２時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１０％のＭｅＯＨ）で精製し、ジノニル　８，８’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、４３％）を得た。
【０６６９】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{71}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９８．８５
【０６７０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．０５（ｍ，４Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７１－２．３８（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．０１（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ），０．８８（ｍ，６Ｈ）．
ＣＸ．化合物１３９：ジ（（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル）８，８’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジオクタノエート
【０６７１】
化合物１３９は、代表的手順３に従って合成した。
【化２１４】



化学式：$C_{36}H_{67}NO_5$
分子量：５９３．９３

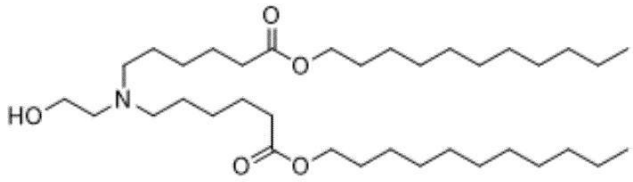
【０６７２】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{67}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９４．７８
【０６７３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．６０（ｍ，２Ｈ）；５．５０（ｍ，２Ｈ）；４．５９（ｍ，４Ｈ）；３．９６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．２０－２．９４（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；２．０７（ｍ，４Ｈ）；１．８０（ｂｒ．ｍ　４Ｈ）；１．５９（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；１．４３－１．１４（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）

，０．８５（ｍ，６Ｈ）．
ＣＹ．化合物１４０：ジ（（Ｚ）－ウンデカ－２－エン－１－イル）６，６’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジヘキサノエート
【０６７４】
化合物１４０は、代表的手順３に従って合成した。
【化２１５】



化学式：$C_{36}H_{67}NO_5$
分子量：５９３．９３

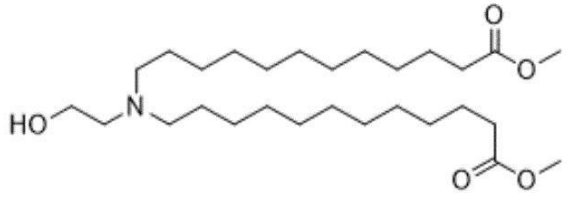
【０６７５】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{67}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９４．７４
【０６７６】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．７３－５．４４（ｍ，４Ｈ）；４．６２（ｍ，４Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．７３－２．３９（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．０９（ｍ，４Ｈ）；１．６４（ｍ，４Ｈ）；１．５５－１．１４（ｂｒ．ｍ，３３Ｈ）；０．８８（ｍ，６Ｈ）．
ＣＺ．化合物１４１：ジウンデシル ６，６’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジヘキサノエート
【０６７７】
化合物１４１は、代表的手順３に従って合成した。
【化２１６】



化学式：$C_{36}H_{71}NO_5$
分子量：５９７．９７

【０６７８】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{71}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９８．６３
【０６７９】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０５（ｍ，４Ｈ）；３．５３（ｍ，２Ｈ）；２．９５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．６５－２．３５（ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７３－１．５４（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．１５（ｍ，４０Ｈ）；０．８８（ｍ，６Ｈ）．
ＤＡ．化合物１４２：１２，１２’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジドデカノエート
１２，１２’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジドデカノエート

【化２１７】



化学式：$C_{28}H_{55}NO_5$
分子量：４８５．７５

【０６８０】
ＭｅＣＮ（１１ｍＬ）中のメチル１２－ブロモドデカノエート（１．５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、エタノールアミン（０．３１０ｍＬ、５．１２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．４２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（８５ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８２℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。濾液をヘキサンで抽出し、組み合わせた抽出物を真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％［ＤＣＭ、２０％のＭｅＯＨ、１％のNH_4OH］／ＭｅＯＨ）による精製により、１２，１２’－（（２－ヒドロキシエチル）アザンジイル）ジドデカノエート（５６３ｍｇ、４５％）を得た。

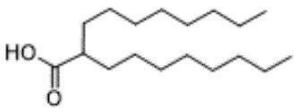
【０６８１】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．８１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{28}H_{55}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４８６．６３

【０６８２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ３．６９（ｓ，６Ｈ）；３．５９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７５－２．４０（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３２（ｔ，４Ｈ）；１．６４（ｍ，４Ｈ）；１．４８（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．２９（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）．

ＤＢ．化合物１４３：ノニル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（７－（（２－オクチルデシル）オキシ）－７－オキソヘプチル）アミノ）オクタノエート

２－オクチルデカン酸

【化２１８】



化学式：$C_{18}H_{36}O_2$
分子量：２８４．４８

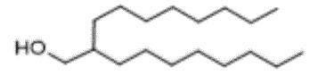
【０６８３】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（２．９２ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ＢｕＬｉの溶液（７．５ｍＬ、１８．９ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を加えた。反応物を０℃に温めた。０℃でＴＨＦ（２０ｍＬ）中のデカン酸（２．９６ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）及びNaH（７５４ｍｇ、１８．９ｍｍｏｌ、６０％ ｗ／ｗ）の溶液に、ＬＤＡの溶液を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。この後、１－ヨードオクタン（５ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４５℃で６時間加熱した。反応物を１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）でクエンチした。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％の酢酸エチル）で精製し、２－オクチルデカン酸（１．９ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を得た。

【０６８４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　２．３８（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；１．７４－１．０３（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）．

２－オクチルデカン－１－オール

【化２１９】



化学式：Ｃ$_{18}$Ｈ$_{38}$Ｏ

分子量：２７０．５０

【０６８５】

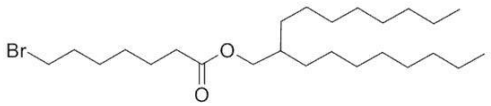
乾燥ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の２－オクチルデカン酸（７４６ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で、窒素下で、乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）中のＬＡＨ（５．２ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍの溶液）の撹拌溶液に加えた。反応物を室温に温め、室温で１２時間撹拌した。飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$＊１０Ｈ２Ｏ溶液の溶液（１０ｍＬ）を加えた。固体は、セライトのプラグに通して濾過した。濾液を真空下で蒸発させ残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％の酢酸エチル）で精製し、２－オクチルデカン－１－オール（６３５ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を得た。

【０６８６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．５４（ｄ，２Ｈ）；１．５６－１．２１（ｂｒ．ｍ，３０Ｈ）；０．９１（ｔ，６Ｈ）．

２－オクチルデシル　７－ブロモヘプタノエート

【化２２０】



【０６８７】

２－オクチルデシル　７－ブロモヘプタノエートは、方法Ａに従って合成した。

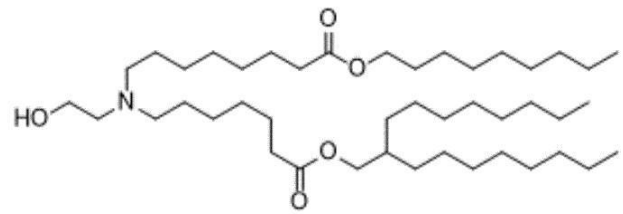
【０６８８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．９６（ｄ，２Ｈ）；３．４０（ｔ，２Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；１．８６（ｍ，２Ｈ）；１．７１－１．１９（ｍ，３５Ｈ）；０．８８（ｍ，６Ｈ）．

【０６８９】

ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（７－（（２－オクチルデシル）オキシ）－７－オキソヘプチル）アミノ）オクタノエートは、代表的手順２を用いて合成した。

【化２２１】



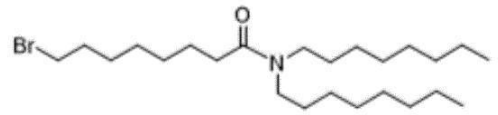
化学式：Ｃ$_{44}$Ｈ$_{87}$ＮＯ$_5$

分子量：７１０．１８２

【０６９０】

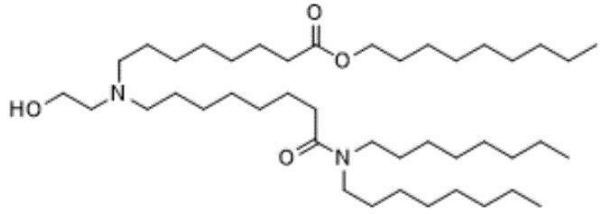
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝５．２３分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{44}$Ｈ$_{87}$ＮＯ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．０８

【０６９１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．９６（ｄ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７９－２．３６（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．０１（ｂｒ．ｍ，６３Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．
ＤＣ．化合物１４４：ノニル　８－（（８－（ジオクチルアミノ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
８－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジオクチルオクタンアミド
【化２２２】



化学式：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{48}$ＢｒＮＯ
分子量：４４６．５６

【０６９２】
ジクロロメタン中の８－ブロモオクタン酸（１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）の溶液に、塩化オキサリル（０．４１６ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で１時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジオクチルアミン（１．１４ｇ、４．８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。トリエチルアミンは、反応物に滴下して加え、反応物を１８時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$に取り込んだ。有機層を分離し、水及び生理食塩水で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物）で精製し、８－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジオクチルオクタンアミドとクロロ－Ｎ，Ｎ－ジオクチルオクタンアミドとの混合物（７３６ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を得た。
【０６９３】
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．０２分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{48}$ＢｒＮＯに対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４４６．５３
【０６９４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．５５（ｔ，０．６Ｈ）；３．４２（ｔ，１．４Ｈ）；３．３６－３．１５（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；１．９６－１．１８（ｍ，３４Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）．
【０６９５】
ノニル　８－（（８－（ジオクチルアミノ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエートは、代表的手順２を利用して合成した。
【化２２３】



化学式：Ｃ$_{43}$Ｈ$_{86}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$
分子量：６９５．１７

【０６９６】

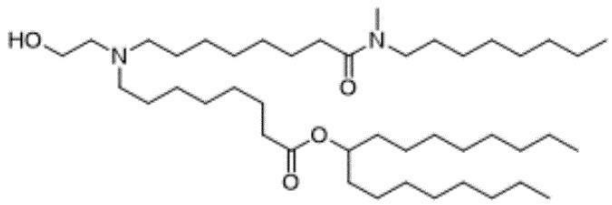
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．２４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{86}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９６．１６

【０６９７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０５（ｔ，２Ｈ）；３．５７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．３５－３．１４（ｍ，４Ｈ）；２．８０－．２．２０（ｍ，１０Ｈ）；１．７４－１．００（ｂｒ．ｍ，５９Ｈ）；０．８８（ｍ，９Ｈ）．

ＤＤ．化合物１４５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（メチル（オクチル）アミノ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２２４】



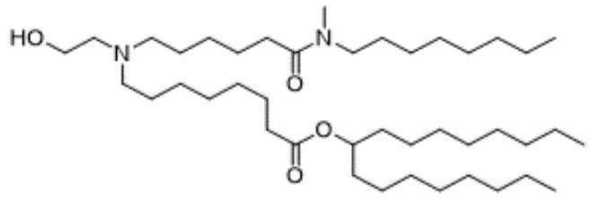
化学式：$C_{44}H_{88}N_2O_4$
分子量：７０９．１９８

【０６９８】

化合物１４５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．１７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１０．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；３．３７（ｔ，１Ｈ）；３．２７（ｔ，１Ｈ）；２．９８（ｓ，１．５Ｈ）；２．９３（ｓ，１．５Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）； ２．３０（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．２０（ｍ，６０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＤＥ．化合物１４６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－（メチル（オクチル）アミノ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化２２５】



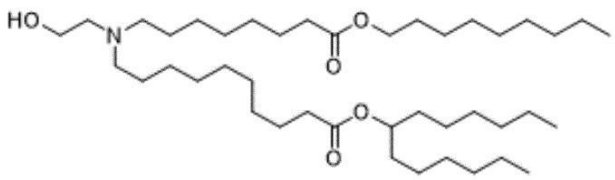
化学式：$C_{42}H_{84}N_2O_4$
分子量：６８１．１４４

【０６９９】

化合物１４６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．０１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{84}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８２．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｍ，１Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；３．３７（ｔ，１Ｈ）；３．２６（ｔ，１Ｈ）；２．９８（ｓ，１．５Ｈ）；２．９３（ｓ，１．５Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．１８（ｍ，５６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

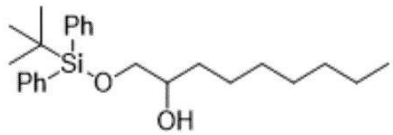
ＤＦ．化合物１４７：トリデカン－７－イル １０－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）デカノエート

【化２２６】



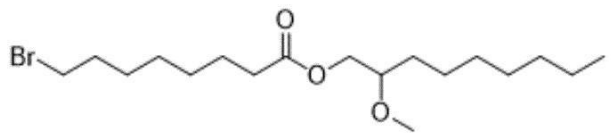
化学式：$C_{42}H_{83}NO_5$
分子量：６８２．１２８

【０７００】
化合物１４７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．１６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８３．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｍ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．１８（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＧ．化合物１４８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（（２－メトキシノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ノナン－２－オール
【化２２７】



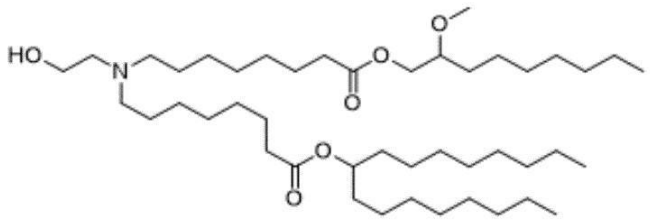
化学式：$C_{25}H_{28}O_2Si$
分子量：３９８．６６２

【０７０１】
ＴＢＤＰＳＣｌ（８．５８ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）は、室温でＤＭＦ中の、ノナン－１，２－ジオール（５．０ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）と、イミダゾール（４．２４ｇ、６２．４ｍｍｏｌ）との混合物に加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：１）で（４回）抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～１０％）ＥｔＯＡｃを用いたＩＳＣＯで精製し、１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ノナン－２－オール（７．７５ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ：ｐｐｍ ７．６３（ｍ，４Ｈ）；７．４３（ｍ，６Ｈ）；４．５１（ｄ，１Ｈ）；３．５４（ｍ，２Ｈ）；３．４３（ｍ，１Ｈ）；１．５７（ｍ，１Ｈ）；１．２４（ｍ，１１Ｈ）；１．００（ｓ，９Ｈ）；０．８５（ｍ，３Ｈ）．
２－メトキシノニル ８－ブロモオクタノエート
【化２２８】



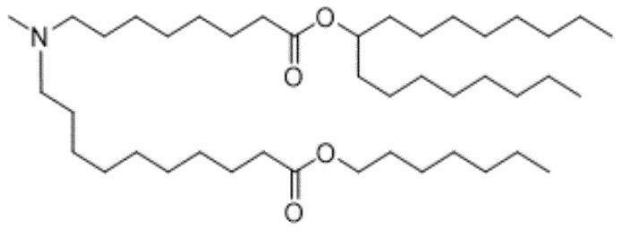
化学式：$C_{18}H_{35}BrO_3$
分子量：３７９．３７９

【０７０２】
２－メトキシノニル　８－ブロモオクタノエートは、代表的手順１における方法Ａに従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．１９（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｍ，１Ｈ）；３．４２（ｍ，６Ｈ）；２．３６（ｔ，２Ｈ）；１．８７（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．２２（ｍ，２０Ｈ）；０．９３（ｍ，３Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（（２－メトキシノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化２２９】



化学式：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_{6}$
分子量：７４０．２０８

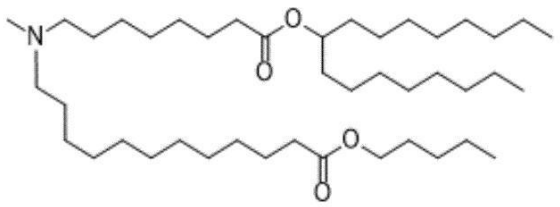
【０７０３】
化合物１４８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_{6}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４１．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．１９（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｍ，１Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；３．４２（ｓ，３Ｈ）；３．３７（ｍ，１Ｈ）；２．７３－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３３（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．１９（ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＨ．化合物１４９：ヘプチル　１０－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）デカノエート
【化２３０】



化学式：Ｃ$_{43}$Ｈ$_{85}$ＮＯ$_{4}$
分子量：６８０．１５６

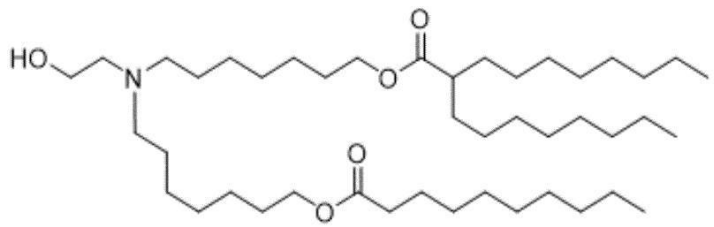
【０７０４】
化合物１４９は、化合物１２３と同様に、かつ、一般的な手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{43}$Ｈ$_{85}$ＮＯ$_{4}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８１．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．４２－２．１４（ｍ，１１Ｈ）；１．７３－１．１７（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＩ．化合物１５０：ペンチル　１２－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）ドデカノエート

【化２３１】



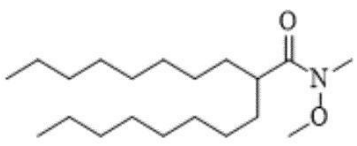
化学式：$C_{42}H_{85}NO_4$
分子量：６８０．１５６

【０７０５】
化合物１５０は、化合物１２３と同様に、かつ、一般的な手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．４７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６８１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．４２－２．１６（ｍ，１０Ｈ）；１．７３－１．２０（ｍ，６３Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＪ．化合物１５１：７－（（７－（デカノイルオキシ）ヘプチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル ２－オクチルデカノエート
【化２３２】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８２

【０７０６】
化合物１５１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０７（ｍ，４Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．５０（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．１９（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＫ．化合物１５２：ノニル（Ｚ）－８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－イル）アミノ）オクタノエート
Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－オクチルデカンアミド
【化２３３】



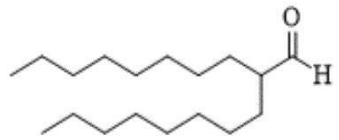
化学式：$C_{20}H_{41}NO_2$
分子量：３２７．５５３

【０７０７】
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－オクチル－デカン酸（１１．１ｇ、３９．０２ｍｍｏｌ

）及びＤＭＦ（０．０５ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（３．６３ｍＬ、４２．９２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。溶媒及び揮発性物質は、真空下で蒸発させた。得られた残渣（粗２－オクチルデカノイルクロリド）（１１．８２ｇ、３９．０２ｍｍｏｌ）は、ＤＣＭ（１００ｍＬ）に取り込み、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（４ｇ、４０．９７ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（０．４８ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃に冷却させ、トリエチルアミン（１９．０４ｍＬ、１３６．５７ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応物を室温に温め、１時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－オクチルデカンアミド（７．１０ｇ、２１．６８ｍｍｏｌ、５６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ３．７０（ｓ，３Ｈ）；３．２２（ｓ，３Ｈ）；２．８２（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；１．６２（ｍ，２Ｈ）；１．５１－１．１９（ｍ，２６Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

２－オクチルデカナール

【化２３４】



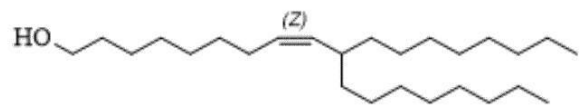
化学式：Ｃ$_{18}$Ｈ$_{36}$Ｏ
分子量：２６８．４８５

【０７０８】

乾燥ＴＨＦ（２ｍｌ）中のＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－オクチルデカンアミド（７．１ｇ、２１．６８ｍｍｏｌ）の溶液を－４５℃で乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）中のＬＡＨ（２７．５３ｍＬ　ＴＨＦ中１Ｍ、２７．５３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。得られた懸濁液は、－４５℃で１時間撹拌し、その後、それは、室温に温め、０．５時間撹拌した。反応物を再度－４５℃に冷却し、硫酸ナトリウム十水和物の飽和水溶液（２ｍＬ）でクエンチした。混合物を室温で２０分間撹拌し、セライトのプラグに通して濾過した。濾液を生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～１０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、２－オクチルデカナール（４．４５ｇ、１６．５７ｍｍｏｌ、７６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ９．５８（ｄ，１Ｈ）；２．２３（ｍ，１Ｈ）；１．６３（ｍ，２Ｈ）；１．５３－１．１９（ｍ，２６Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

（Ｚ）－１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－オール

【化２３５】



化学式：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{52}$Ｏ
分子量：３８０．７０１

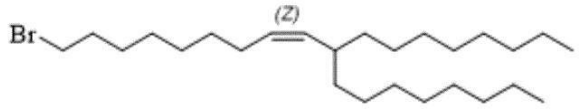
【０７０９】

ＴＨＦ（１６ｍＬ）及びＨＭＰＡ中の（８－ヒドロキシオクチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（３．６８ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）の溶液を氷浴中で冷却し、ＮａＨＭＤ

Ｓ（１９．５２ｍＬ　１Ｍ、１９．５２ｍｍｏｌ）を加えた。ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－オクチルデカナール（１．０５ｇ、３．９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、反応物を３０℃に温めた。１６時間後、反応物を２０ｍＬの水で希釈し、２ＮのＨＣｌで酸性化した。反応物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物は、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の（０～５０％）ＥｔＯＡｃ）で精製し、（Ｚ）－１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－オール（０．５ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５．２４（ｍ，１Ｈ）；４．９０（ｍ，１Ｈ）；３．５３（ｔ，２Ｈ）；２．１４（ｍ，１Ｈ）；１．８９（ｍ，２Ｈ）；１．４５（ｍ，３Ｈ）；１．３３－０．９５（ｍ，３６Ｈ）；０．７７（ｍ，６Ｈ）．

（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エン

【化２３６】



化学式：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{51}$Ｂｒ

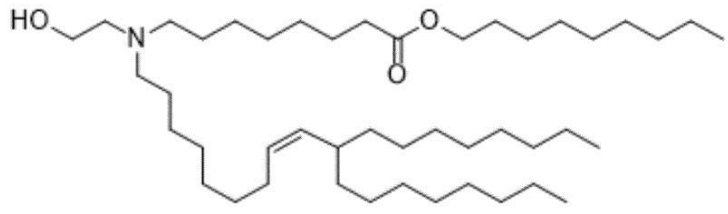
分子量：４４３．５９８

【０７１０】

０℃でＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＰＰｈ３（０．２９ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び（８Ｚ）－１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－オール（０．４ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（０．２２ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を０℃で１時間攪拌させ、次に、室温に温め、１時間攪拌した。３００ｍＬのヘキサンを加え、混合物をシリカプラグに通して濾過し、真空下で蒸発させた。２００ｍＬのヘキサンを加え、混合物をシリカプラグに通して濾過し、真空下で蒸発させて、（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エン（０．３９ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５．２４（ｍ，１Ｈ）；４．９０（ｍ，１Ｈ）；３．５３（ｔ，２Ｈ）；２．１４（ｍ，１Ｈ）；１．８９（ｍ，２Ｈ）；１．４５（ｍ，３Ｈ）；１．３３－０．９５（ｍ，３６Ｈ）；０．７７（ｍ，６Ｈ）．

ノニル（Ｚ）－８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－イル）アミノ）オクタノエート

【化２３７】



化学式：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_{3}$

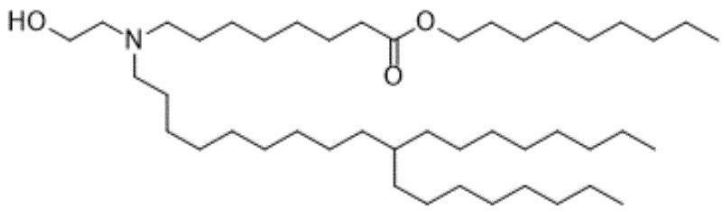
分子量：６９３．２１１

【０７１１】

化合物１５２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．００分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_{3}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９４．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　５．３６（ｍ，１Ｈ）；５．０３（ｍ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．５４（ｔ，２Ｈ）；２．５９（ｔ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，３Ｈ）；２．０１（ｍ，２Ｈ）；１．６３（ｍ，４Ｈ）；１．５３－１．０３（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＤＬ．化合物１５３：ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－オクチルオクタデシル）アミノ）オクタノエート

【化２３８】



化学式：$C_{45}H_{91}NO_3$

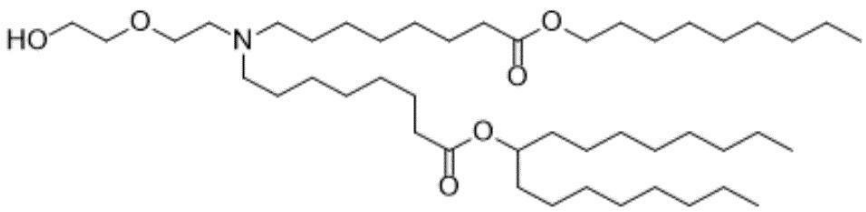
分子量：６９４．２２７

【０７１２】

フラスコに、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２０ｍｇ）を充填し、Ｎ２でパージした。ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中のノニル　８－［（２－ヒドロキシエチル）［（８Ｚ）－１０－オクチルオクタデカ－８－エン－１－イル］アミノ］オクタノエート（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物をH_2でパージし、室温で１６時間攪拌しながら、Ｈ２（バルーン）下に保持した。この後、反応物をN_2でパージした。反応物をセライトのプラグに通して濾過し、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をＤＣＭ中の（０～５０％）（ＤＣＭ中１％、２０％のＭｅＯＨ）を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－オクチルオクタデシル）アミノ）オクタノエート（０．０６９ｇ、０．０９９ｍｍｏｌ、６９％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{91}NO_3$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９５．０８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｔ，２Ｈ）；２．６２（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，２Ｈ）；１．６４（ｍ，４Ｈ）；１．５４－１．１６（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＤＭ．化合物１５４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２３９】



化学式：$C_{46}H_{91}NO_6$

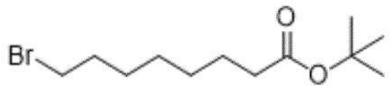
分子量：７５４．２３５

【０７１３】

化合物１５４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５５．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．６２（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．７９－３．５６（ｍ，６Ｈ）；２．６４（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．２０（ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

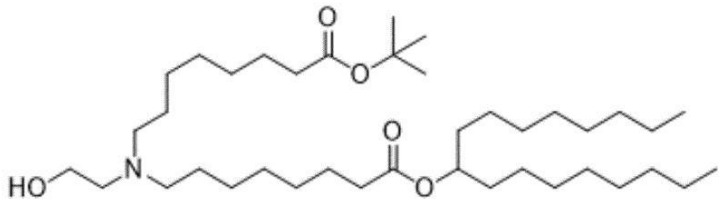
ＤＮ．化合物１５５：ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ

）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモオクタノエート
【化２４０】



化学式：$C_{12}H_{23}BrO_2$
分子量：２７９．２１８

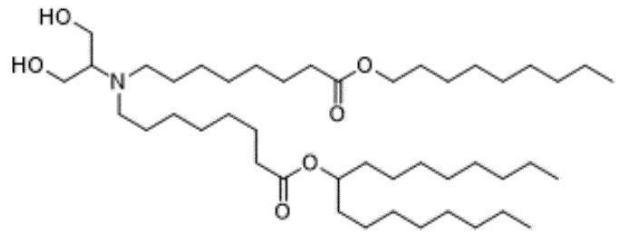
【０７１４】
０℃でＤＣＭ（２０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（２ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、無水トリフルオロ酢酸（２．７７ｍＬ、１９．９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２．５時間後、ｔＢｕＯＨ（３．１ｍＬ、３２．２７ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。１時間後、反応物を室温に温め、２．５時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～１０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ｔｅｒｔ－ブチル８－ブロモオクタノエート（１．５ｇ、５．３７ｍｍｏｌ、６０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　３．４２（ｔ，２Ｈ）；２．２３（ｔ，２Ｈ）；１．８７（ｍ，２Ｈ）；１．６０（ｍ，２Ｈ）；１．４７（ｓ，１１Ｈ）；１．３５（ｍ，４Ｈ）．
ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化２４１】



化学式：$C_{39}H_{77}NO_5$
分子量：６４０．０４７

【０７１５】
化合物１５５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{39}H_{77}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６４１．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７５－２．３６（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．２６（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．４０（ｍ，２２Ｈ）；１．２８（ｍ，３５Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
ＤＯ．化合物１５６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２４２】



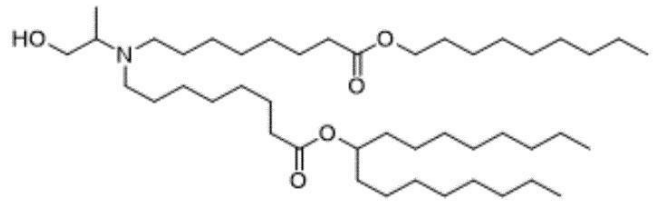
化学式：$C_{45}H_{89}NO_6$
分子量：７４０．２０８

【０７１６】

化合物１５６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６７（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．０４（ｍ，１Ｈ）；２．６５（ｍ，４Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．４４（ｍ，１５Ｈ）；１．２８（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＤＰ．化合物１５７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２４３】



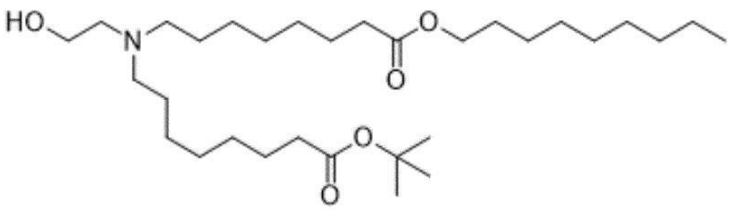
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７１７】

化合物１５７は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．４５－３．１７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．９４（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．５５－２．２２（ｍ，８Ｈ）；１．７０－１．１７（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

ＤＱ．化合物１５８：ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

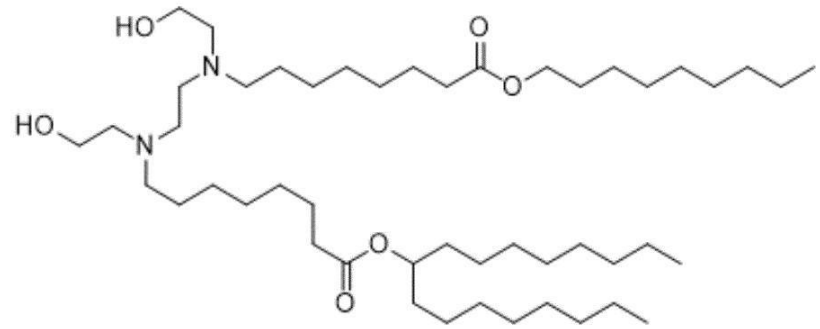
【化２４４】



化学式：$C_{31}H_{61}NO_5$
分子量：５２７．８３１

【０７１８】
化合物１５８は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．２３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{31}H_{61}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５２８．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．６０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；２．２２（ｔ，２Ｈ）；１．６４（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；１．５３－１．２３（ｍ，３７Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．
ＤＲ．化合物１５９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（２－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）エチル）アミノ）オクタノエート

【化２４５】



化学式：$C_{48}H_{96}N_2O_6$
分子量：７９７．３０４

【０７１９】
化合物１５９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９８．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．６２（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．７２－２．４７（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．４２（ｍ，１４Ｈ）；１．２８（ｍ，４７Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＤＳ．化合物１６０：１，５－ビス（２－ブチルシクロプロピル）ペンタン－３－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
２－（２－ブチルシクロプロピル）エタン－１－オール

【化２４６】



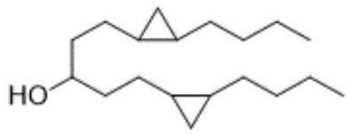
化学式：$C_9H_{18}O$
分子量：１４２．２４２

【０７２０】
２－（２－ブチルシクロプロピル）エタン－１－オールは、中間体Ｃと同じ方法で合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ：３．９４（ｔ，２Ｈ）；１．９３（ｍ，１Ｈ）；１．５９（ｍ，７Ｈ）；１．３９（ｍ，１Ｈ）；１．１２（ｍ，３Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）；０．００（ｍ，１Ｈ）．
１－（２－ブロモエチル）－２－ブチルシクロプロパン
【化２４７】



化学式：$C_9H_{17}Br$
分子量：２０５．１３９

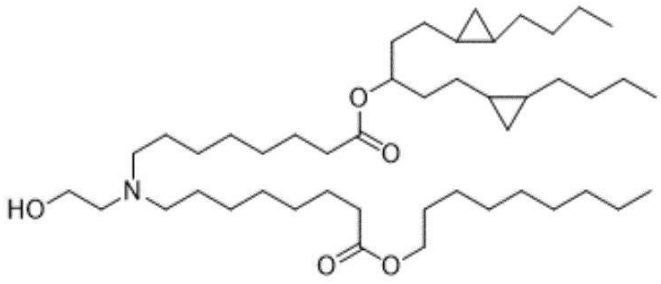
【０７２１】
１－（２－ブロモエチル）－２－ブチルシクロプロパンは、（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エンと同じ方法で合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ：３．６４（ｔ，２Ｈ）；２．１８（ｍ，１Ｈ）；１．９２（ｍ，１Ｈ）；１．４７（ｍ，６Ｈ）；０．９６（ｍ，６Ｈ）；０．００（ｍ，１Ｈ）．
１，５－ビス（２－ブチルシクロプロピル）ペンタン－３－オール
【化２４８】



化学式：$C_{19}H_{36}O$
分子量：２８０．４９６

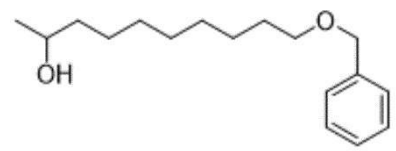
【０７２２】
１，５－ビス（２－ブチルシクロプロピル）ペンタン－３－オールは、（５Ｚ，１２Ｚ）－ヘプタデカ－５，１２－ジエン－９－オールと同じ方法で合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ：３．９６（ｔ，１Ｈ）；１．６４（ｍ，２１Ｈ）；１．１６（ｍ，６Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）；０．０３（ｍ，２Ｈ）．
１，５－ビス（２－ブチルシクロプロピル）ペンタン－３－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２４９】



化学式：$C_{46}H_{87}NO_5$
分子量：７３４．２０４

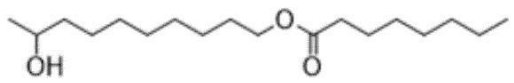
【０７２３】
化合物１６０は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．９７（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７５－２．３７（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．０５（ｍ，５４Ｈ）；０．９２（ｍ，９Ｈ）；０．６７（ｍ，６Ｈ）；０．３１（ｍ，２Ｈ）．
ＤＴ．化合物１６１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－（オクタノイルオキシ）デカン－２－イル）アミノ）オクタノエート
１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オール
【化２５０】



化学式：$C_{17}H_{28}O_2$
分子量：２６４．４０９

【０７２４】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オン（３．５ｇ、１３．３４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で、N_2下で、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＬＡＨの撹拌溶液に加えた。混合物を室温に温め、２時間撹拌し、その後、１０ｍＬの飽和Na_2SO_4．１０Ｈ２Ｏ（水）溶液をゆっくりと加えた。白色固体が沈殿した。さらなる固体Na_2SO_4．$_{10}H_2O$を加え、混合物をセライトのプラグに通して濾過した。濾液をＥｔＯＡｃで希釈し、生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オール（３．２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ、９１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．３２（ｍ，５Ｈ）；４．５３（ｓ，２Ｈ）；３．８０（ｍ，１Ｈ）；３．４９（ｔ，２Ｈ）；１．６４（ｍ，２Ｈ）； １．５５－１．２５（ｍ，１３２Ｈ）；１．２１（ｄ，３Ｈ）．
９－ヒドロキシデシル オクタノエート

【化２５１】



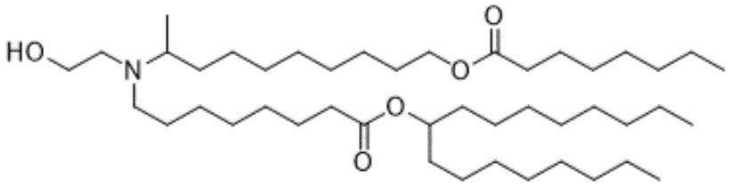
化学式：$C_{18}H_{36}O_3$
分子量：３００．４８３

【０７２５】

９－ヒドロキシデシル　オクタノエートは、方法Ａに従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．８０（ｍ，１Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；１．６４（ｍ，４Ｈ）；１．５２－１．１７（ｍ，２３Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－（オクタノイルオキシ）デカン－２－イル）アミノ）オクタノエート

【化２５２】



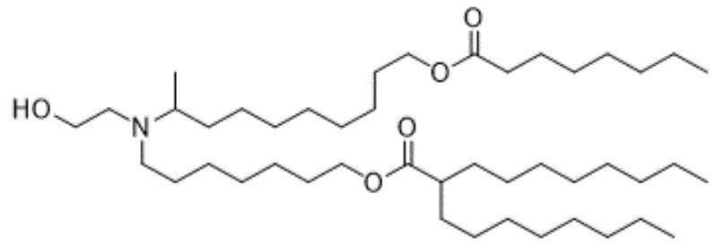
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７２６】

化合物１６１は、化合物１５２と同様の方法で、かつ、一般的な手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．４９（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７７－２．５５（ｍ，２Ｈ）；２．５４－２．２３（ｍ，７Ｈ）；１．７１－１．２０（ｍ，６３Ｈ）；０．９１（ｍ，１２Ｈ）．

ＤＵ．化合物１６２：７－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－（オクタノイルオキシ）デカン－２－イル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化２５３】



化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７２７】

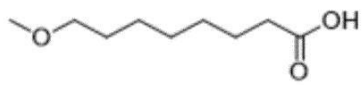
化合物１６２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．９９（ｍ，４Ｈ

）；２．７２－２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．１７（ｍ，６Ｈ）；１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．４４－１．１０（ｍ，５６Ｈ）；０．９２－０．７５（ｍ，１２Ｈ）．

ＤＶ．化合物１６３：７－（（２－ヒドロキシエチル）（７－メチル－８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

８－メトキシオクタン酸

【化２５４】



化学式：$C_9H_{18}O_3$

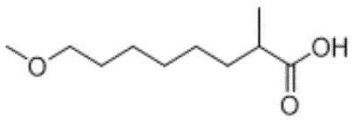
分子量：１７４．２４０

【０７２８】

０℃で無水ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）に、ＫＯＨ（７．５４ｇ、１３４．４６ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。無水ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（１０ｇ、４４．８２ｍｍｏｌ）の溶液を加え、得られた溶液を１８時間還流させた。ＭｅＯＨは、減圧下で除去し、残渣を１ＮのＨＣｌで酸性化し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～５０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、８－メトキシオクタン酸（６．３ｇ、３６．１６ｍｍｏｌ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　３．３５（ｍ，５Ｈ）；２．３７（ｔ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，４Ｈ）；１．３６（ｍ，６Ｈ）．

８－メトキシ－２－メチルオクタノエート

【化２５５】



化学式：$C_{10}H_{20}O_3$

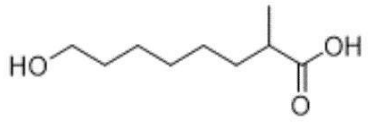
分子量：１８８．２６７

【０７２９】

０℃でＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮａＨの懸濁液に、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の８－メトキシオクタン酸（５．６ｇ、３２．１４ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、ＬＤＡ（１７．８６ｍＬ、ＴＨＦ中２Ｍ、３５．７１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。完全な添加の後、反応物を４５℃で２時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のヨウ化メチル（２．４５ｍＬ、３９．２８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。反応物を４５℃で１６時間撹拌した。反応物を１ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）でクエンチした。クエンチされた反応物を真空下で蒸発させて、揮発性物質を除去した。残渣をヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１：１）中に溶解し、１ＮのＨＣｌ（１００ｍＬ×２）、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～１５％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、８－メトキシ－２－メチルオクタノエート（３．２５ｇ、１７．２６ｍｍｏｌ、５４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　３．３５（ｍ，５Ｈ）；２．４９（ｍ，１Ｈ）；１．７０（ｍ，１Ｈ）；１．５９（ｍ，２Ｈ）；１．３６（ｍ，７Ｈ）；１．２１（ｄ，３Ｈ）．

８－ヒドロキシ－２－メチルオクタノエート

【化２５６】



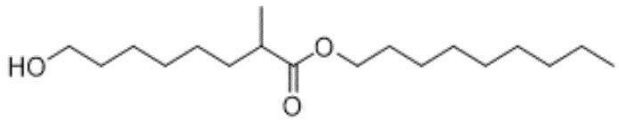
化学式：$C_9H_{18}O_3$
分子量：１７４．２４０

【０７３０】

－７８℃でＤＣＭ（２０ｍＬ）中の８－メトキシ－２－メチルオクタノエート（１ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、三臭化ホウ素（１３．２８ｍＬ　ＤＣＭ中１Ｍ、１３．２８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温に温め、室温で２時間撹拌した。反応物を氷に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、８－ヒドロキシ－２－メチルオクタノエート（０．７７ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．４３（ｔ，２Ｈ）；２．５０（ｍ，１Ｈ）；１．９４－１．６４（ｍ，４Ｈ）；１．５６－１．２６（ｍ，７Ｈ）；１．２０（ｄ，３Ｈ）．

ノニル　８－ヒドロキシ－２－メチルオクタノエート

【化２５７】



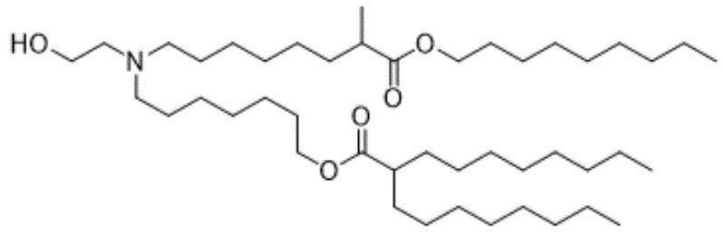
化学式：$C_{18}H_{36}O_3$
分子量：３００．４８３

【０７３１】

N_2下でＤＣＭ（２０ｍＬ）中の８－ヒドロキシ－２－メチルオクタノエート（０．７５ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）、ノナン－１－オール（６．２２ｇ、４３．１ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．１１ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の溶液を（３－｛［（エチルイミノ）メチリデン］アミノ｝プロピル）ジメチルアミン塩酸塩（０．８３ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～２０％）ＥｔＯＡｃを用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ノニル　８－ヒドロキシ－２－メチルオクタノエート（０．６８ｇ、２．２６ｍｍｏｌ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．４２（ｔ，２Ｈ）；２．４５（ｍ，１Ｈ）；１．８７（ｍ，２Ｈ）；１．７５－１．５７（ｍ，４Ｈ）；１．５２－１．２２（ｍ，１９Ｈ）；１．１５（ｄ，３Ｈ）；０．９１（ｍ，３Ｈ）．

７－（（２－ヒドロキシエチル）（７－メチル－８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化２５８】



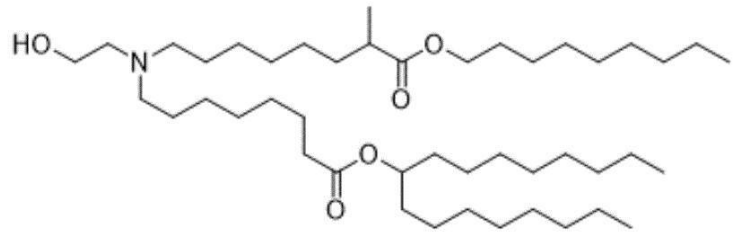
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７３２】

化合物１６３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って、化合物１５２と同様の方法で合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．０８（ｔ，４Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６７（ｍ，２Ｈ）；２．５３－２．２４（ｍ，６Ｈ）；１．７２－１．１０（ｍ，６５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＤＷ．化合物１６４：ノニル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－２－メチルオクタノエート

【化２５９】



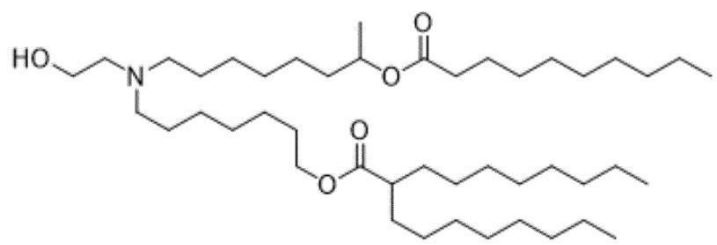
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７３３】

化合物１６４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６９－２．３８（ｍ，８Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；１．７４－１．０９（ｍ，６５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

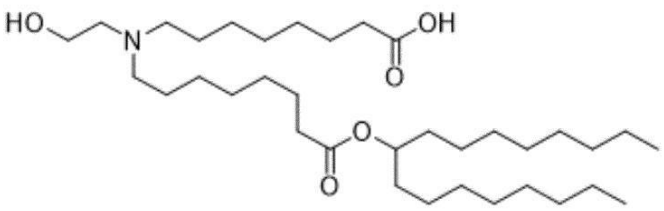
ＤＸ．化合物１６５：７－（（７－（デカノイルオキシ）オクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル ２－オクチルデカノエート

【化２６０】



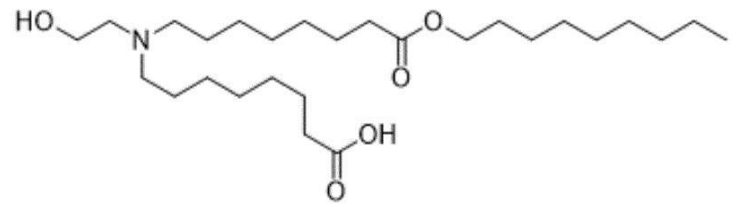
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７３４】
化合物１６５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６８－２．３９（ｍ，８Ｈ）；２．２９（ｍ，３Ｈ）；１．７２－１．１５（ｍ，６４Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＤＹ．化合物１６６：８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化２６１】



化学式：$C_{35}H_{69}NO_5$
分子量：５８３．９３９

【０７３５】
ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル ８－｛［８－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－８－オキソオクチル］（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝オクタノエート（０．１１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．０６ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４０時間撹拌した。揮発性物質は、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル及び水中に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の（０～５０％）（ＤＣＭ中１％、２０％のＭｅＯＨ））で精製し、８－｛［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］（２－ヒドロキシエチル）アミノ｝オクタン酸（０．０２３ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を無色の液体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{35}H_{69}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５８５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．８７（ｍ，１Ｈ）；３．９８（ｍ，２Ｈ）；３．２５－３．０５（ｍ，６Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；１．８２－１．４５（ｍ，１２Ｈ）；１．４５－１．１９（ｍ，３７Ｈ）；０．８９（ｍ，６Ｈ）．
ＤＺ．化合物１６７：８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化２６２】



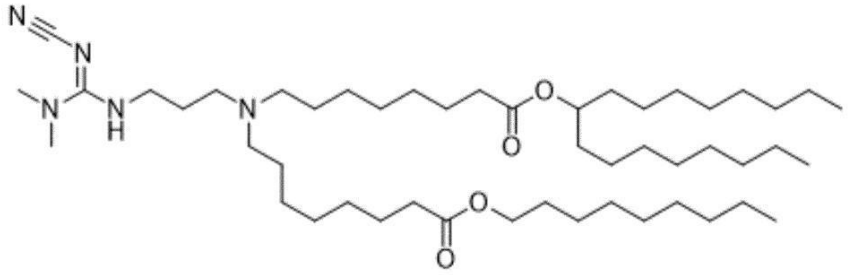
化学式：$C_{27}H_{53}NO_5$
分子量：４７１．７２３

【０７３６】
化合物１６７は、化合物１６６と同じ手順に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．５７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{27}H_{53}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）４７２．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ４．０８（ｍ，２Ｈ）；４．０

０（ｍ，２Ｈ）；３．４４－２．９８（ｍ，１０Ｈ）；２．３５（ｔ，４Ｈ）；１．８５－１．５５（ｍ，１０Ｈ）；１．３３（ｍ，２３Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．

ＥＡ．化合物１６８：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２６３】



化学式：$C_{49}H_{95}N_5O_4$

分子量：８１８．３３

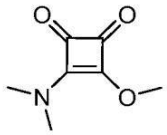
【０７３７】

５ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）、続いてジフェニルシアノカルボノイミダート（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物に、ＴＨＦ（０．７５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）中２Ｍのジメチルアミン溶液を加え、得られた溶液を１８時間にわたって７５℃に加熱した。さらなる２Ｍのジメチルアミン／ＴＨＦ溶液（０．７５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、温度を８５℃に上昇させた。６時間後、ＬＣ／ＭＳにより反応が完了していたため、溶液を減圧下で還元させ、ＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した。有機相は乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１９．２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、４９％）を無色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{95}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１９．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；３．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；２．９９（ｓ，６Ｈ）；２．５９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４３（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６２（ｍ，８Ｈ）；１．４９（ｍ，５Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）。

ＥＢ．化合物１６９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

３－（ジメチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン

【化２６４】



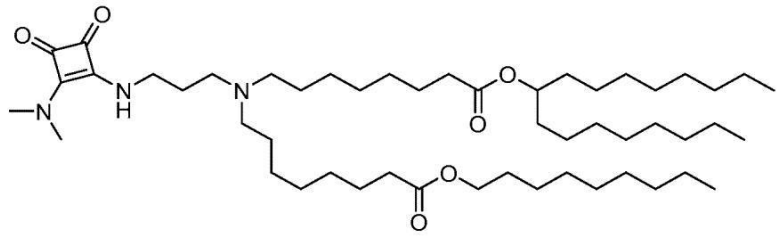
化学式: $C_7H_9NO_3$
分子量: 155.15

【０７３８】

１００ｍＬのジエチルエーテル中の３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（１ｇ、７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（３．８ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）中２Ｍのジメチルアミン溶液を加え、沈殿物（ｐｐｔ．）がほぼ直後に生じた。混合物を室温で２４時間攪拌し、次に、濾過した。濾過された固体をジエチルエーテルで洗浄し、空気乾燥させた。濾過された固体を高温のＭｅＯＨ中に溶解し、濾過し、濾液を室温に冷却し、次に、０℃に冷却して、沈殿物を得た。これを濾過によって単離し、冷ＭｅＯＨで洗浄し、空気乾燥させ、次に、減圧下で乾燥させて、３－（ジメチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（０．４２ｇ、２．７ｍｍｏｌ、３９％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：ｐｐｍ ４．２８（ｓ，３Ｈ）；３．２１（ｓ，３Ｈ）；３．０５（ｓ，３Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２６５】

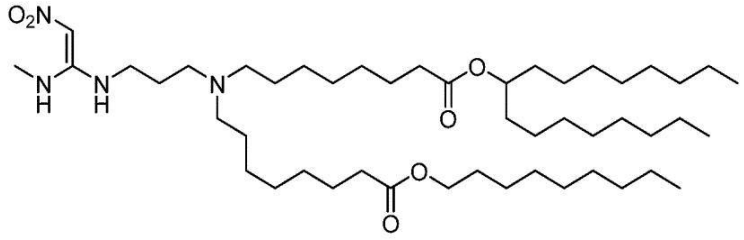


化学式: $C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量: 846.34

【０７３９】

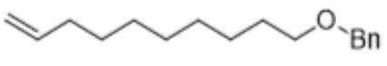
１０ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、３－（ジメチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（４７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた無色溶液を室温で２０時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、５３％）を無色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{51}$Ｈ$_{95}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４７．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．８６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．９２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；３．２０（ｓ，６Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，８Ｈ）；１．５０（ｍ，５Ｈ）；１．４１（ｍ，３Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５

Ｈｚ）．
ＥＣ．化合物１７０：ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化２６６】



化学式: $C_{48}H_{94}N_4O_6$
分子量: 823.30

【０７４０】
５ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチルチオ－１－メチルアミノ－２－ニトロエタン（４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を７０℃に加熱し、２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した。有機相は乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（９０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、３６％）を淡黄色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１０．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；８．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２７Ｈｚ）；６．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．３２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；３．２４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．８１（ｄｄ，３Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ，１２Ｈｚ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．４７（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６２（ｍ，５Ｈ）；１．５９（ｍ，６Ｈ）；１．４９（ｍ，３Ｈ）；１．４３（ｍ，３Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４６Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．
ＥＤ．化合物１７１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（９－ヒドロキシ－９－メチルオクタデシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
（（Ｄｅｃ－９－エン－１－イルオキシ）メチル）ベンゼン
【化２６７】



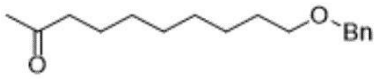
化学式：$C_{17}H_{26}O$
分子量：２４６．３９４

【０７４１】
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の水素化ナトリウム（３．８８ｇ、９６．９９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、９－デセン－１－オール（１０ｇ、６３．９９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。３０分後、臭化ベンジル（１０．５７ｍＬ、８８．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温

で１８時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～２０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、（デカ－９－エン－１－イルオキシ）メチル）ベンゼン（８．５ｇ、３４．５ｍｍｏｌ、５４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３２（ｍ，５Ｈ）；５．８３（ｍ，１Ｈ）；４．９８（ｍ，２Ｈ）；４．５３（ｓ，２Ｈ）；３．４９（ｔ，２Ｈ）；２．０６（ｍ，２Ｈ）；１．６４（ｍ，２Ｈ）；１．４６－１．２６（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）．

１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オン

【化２６８】



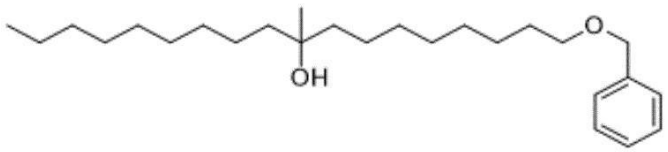
化学式：Ｃ$_{17}$Ｈ$_{26}$Ｏ$_2$
分子量：２６２．３９３

【０７４２】

ＤＭＦ／水（７：１、１２．８ｍＬ）中の塩化パラジウム（０．０９ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びベンゾキノン（３．０９ｇ、２８．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、［（デカ－９－エン－１－イルオキシ）メチル］ベンゼン（６．４ｇ、２５．９８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、暗褐色の溶液を室温で３日間撹拌した。混合物を２ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）中に溶解し、エーテル（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相は、２ＮのＮａＯＨ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の（０～４０％）酢酸エチル）で精製し、１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オン（３．４４ｇ、１３．１１ｍｍｏｌ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３６（ｍ，５Ｈ）；４．５２（ｓ，２Ｈ）；３．４８（ｔ，２Ｈ）；２．４３（ｔ，２Ｈ）；２．１５（ｓ，３Ｈ）；１．６１（ｍ，４Ｈ）；１．４５－１．２４（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）．

１－（ベンジルオキシ）－９－メチルオクタデカン－９－オール

【化２６９】

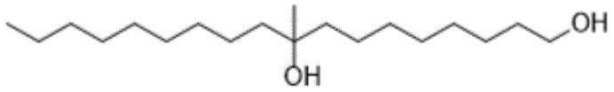


化学式：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{46}$Ｏ$_2$
分子量：３９０．６５２

【０７４３】

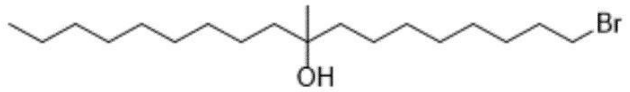
０℃でＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１０－（ベンジルオキシ）デカン－２－オン（１ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ブロモ（ノニル）マグネシウム（４．５７ｍＬ　ジエチルエーテル中１Ｍ、４．５７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を室温に温め、４時間撹拌した。反応物を水（２ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（２００ｍＬ）を加え、得られた白色固体は、シリカプラグに通して濾過した。濾液をエーテルで抽出した。有機層を水、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１－（ベンジルオキシ）－９－メチルオクタデカン－９－オール（０．９９ｇ）を得た。生成物は純粋でなかったが、さらに精製せずに次の工程に持ち越した。

９－メチルオクタデカン－１，９－ジオール
【化２７０】



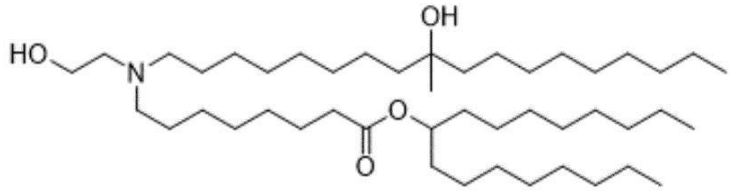
化学式：$C_{19}H_{40}O_2$
分子量：３００．５２７

【０７４４】
N_2下で、フラスコに、１－（ベンジルオキシ）－９－メチルオクタデカン－９－オール（１ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、$Pd(OH)_2$（１００ｍｇ）及びＥｔＯＨを充填した。反応物をＨ２でパージし、室温で１６時間攪拌しながら、Ｈ２（バルーン）下で保持した。反応物をＮ２でパージした。反応物をセライトのプラグに通して濾過し、セライトは、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～４０％）を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、９－メチルオクタデカン－１，９－ジオール（０．６５ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ３．６６（ｔ，２Ｈ）；１．５９（ｍ，２Ｈ）；１．４９－１．２２（ｂｒ．ｍ，２９Ｈ）；１．１７（ｓ，３Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．
１－ブロモ－９－メチルオクタデカン－９－オール
【化２７１】



化学式：$C_{19}H_{39}BrO$
分子量：３６３．４２

【０７４５】
１－ブロモ－９－メチルオクタデカン－９－オールは、（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エンと同じ方法で合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ３．４３（ｔ，２Ｈ）；１．８８（ｍ，２Ｈ）；１．５３－１．２３（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）；１．１７（ｓ，３Ｈ）；０．９１（ｍ，３Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル ８－（（９－ヒドロキシ－９－メチルオクタデシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート
【化２７２】



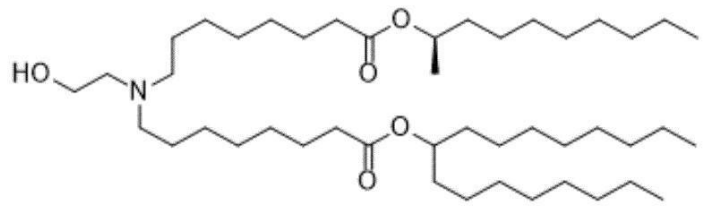
化学式：$C_{46}H_{93}NO_4$
分子量：７２４．２５３

【０７４６】
化合物１７１は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{93}NO_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）

７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６０（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；１．７４－１．２１（ｍ，６９Ｈ）；１．１７（ｓ，３Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＥＥ．化合物１７２：（Ｒ）－デカン－２－イル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化２７３】



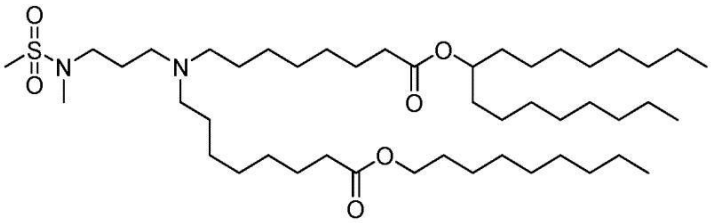
化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$
分子量：７２４．２０９

【０７４７】

化合物１７２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ ４．９１（ｍ，２Ｈ）；３．５４（ｍ，２Ｈ）；２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．１９（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＥＦ．化合物１７３：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（Ｎ－メチルメチルスルホンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２７４】



化学式：$C_{47}H_{94}N_2O_6S$
分子量：815.34

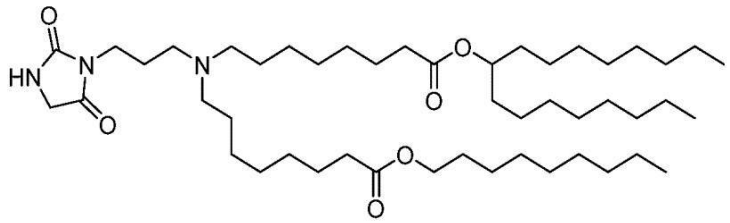
【０７４８】

４ｍＬの乾燥ＤＭＦ中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルメタンスルホンアミド（５０ｕＬ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１３０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６０℃に加熱し、２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発塩化物は残っていなかった。混合物を室温に冷却し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、黄色の油になるまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（Ｎ－メチルメチルスルホンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、３９％）を淡黄色の油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{94}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１６．

１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ ４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．１５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．８５（ｓ，３Ｈ）；２．７９（３、３Ｈ）；２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７２（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．４９（ｍ，１３Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＧ．化合物１７４：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（２，５－ジオキソイミダゾールｉｄｉｎ－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２７５】



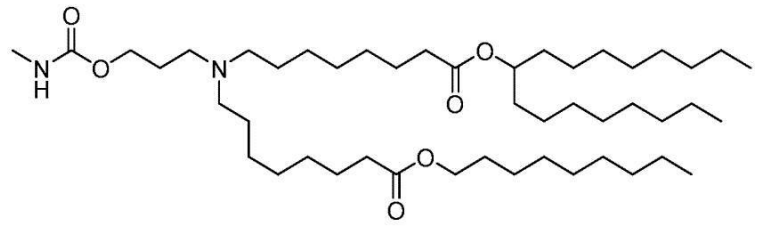
化学式: $C_{48}H_{91}N_3O_6$
分子量: 806.27

【０７４９】

４ｍＬの乾燥ＤＭＦ中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びヒダントイン（５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１３０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６０℃に加熱し、２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発塩化物は残っていなかった。混合物を室温に冷却し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_{4}$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１８％）を淡黄色の油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５２分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{91}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ ５．２７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．９５（ｓ，２Ｈ）；３．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．５０－２．３４（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２６（ｍ，４Ｈ）；１．７７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６４－１．４９（ｍ，１５Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＨ．化合物１７５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（メチルカルバモイル）オキシ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

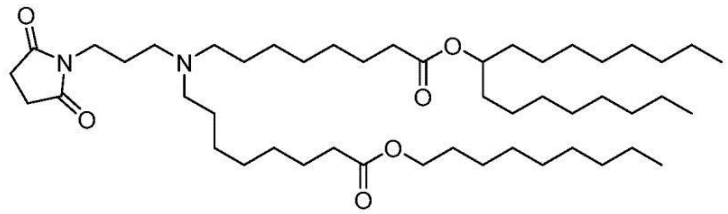
【化２７６】



化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量: 781.26

【０７５０】
０℃で５ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６０ｕＬ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルイソシアネート（２２ｕＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。冷却浴は、除去し、溶液を室温で２時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アルコールは残っていなかった。反応物を３滴のメタノールでクエンチし、混合物を窒素の流れ中で還元させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（メチルカルバモイル）オキシ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、５３％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８２．３　Ｃ$_{47}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．６２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．０５（ｍ，４Ｈ）；２．７９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；２．４７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３７（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．７３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，７Ｈ）；１．５０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．４０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．ＥＩ．化合物１７６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２７７】

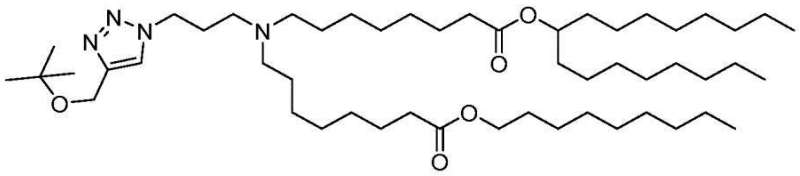


化学式: $C_{49}H_{92}N_2O_6$
分子量: 805.28

【０７５１】
４ｍＬの乾燥ＤＭＳＯ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びスクシンイミド（５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１３０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を８０℃に加熱し、４８時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発塩化物は残っていなかった。混合物を室温に冷却し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１９％）を黄色がかった油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{49}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０６．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．６９（ｓ，４Ｈ）；２．４２－２．２５（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．７１－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．５０（ｂｒ．ｄ，４Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＪ．化合物１７７：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２７８】



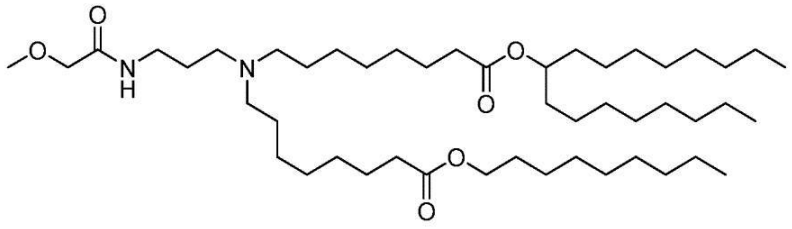
化学式: $C_{52}H_{100}N_4O_5$
分子量: 861.40

【０７５２】

４ｍＬのＴＨＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルプロパルギルエーテル（１００ｕＬ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、１ｍＬの水中の無水硫酸銅（ＩＩ）（５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びアスコルビン酸ナトリウム（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の懸濁液を加え、混合物を室温で２４時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アジドは残っていなかった。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。有機物は、組み合わせて、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４８５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、８４％）を黄色がかった油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{100}N_4O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８６２．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．５０（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．５９（ｓ，２Ｈ）；４．３６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３６（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；２．０２（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６２（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．５０（ｂｒ．ｄ，４Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；１．２８（ｂｒ．ｍ，６０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＫ．化合物１７８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２７９】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量: 795.29

【０７５３】

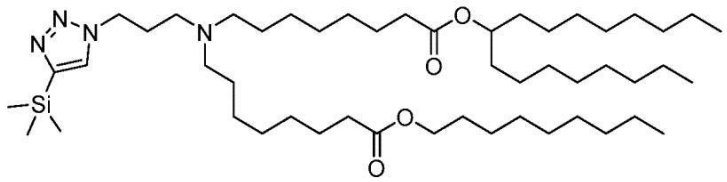
０℃で５ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６０ｕＬ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、メトキシアセチルクロリド（３０ｕＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。冷却浴は

、除去し、溶液を室温で２４時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。混合物を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、２３％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．５３（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．８７（ｓ，２Ｈ）；３．３９（ｍ，５Ｈ）；２．４７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３６（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．６１（ｍ，８Ｈ）；１．４６（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＬ．化合物１７９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（４－（トリメチルシリル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化２８０】

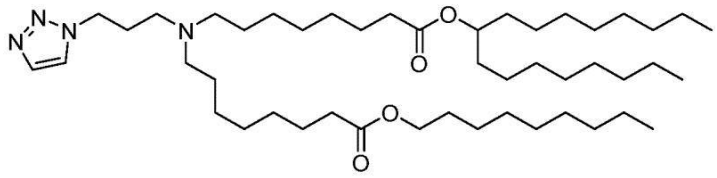


化学式: $C_{50}H_{98}N_4O_4Si$
分子量: 847.44

【０７５４】

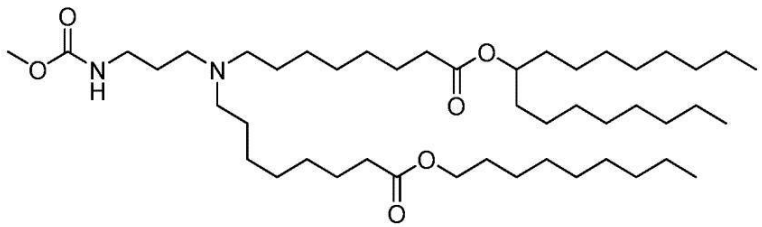
２ｍＬのＴＨＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びエチニルトリメチルシラン（４１ｕＬ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、０．５ｍＬの水中の無水硫酸銅（ＩＩ）（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びアスコルビン酸ナトリウム（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の懸濁液を加え、混合物を室温で２０時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アジドは残っていなかった。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。有機物は、組み合わせて、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（４－（トリメチルシリル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）アミノ）オクタノエート（１５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、６６％）を黄色がかった油として得て、それは、１Ｈ－ＮＭＲによればＴＭＳ／ｄｅｓ－ＴＭＳ生成物の２：１混合物である。そのまま次の工程に持ち越した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_4O_4Si$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４８．３。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．５５（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．４５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．４２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．２８（ｍ，５Ｈ）；１．６５－１．４５（ｂｒ．ｍ，１４Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９

Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；０．３３（ｓ，６Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化２８１】



化学式: $C_{47}H_{90}N_4O_4$
分子量: 775.26

【０７５５】
５ｍＬのＴＨＦ中の（１５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（０．２１ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）中１Ｍのフッ化テトラブチルアンモニウム溶液を加え、溶液を室温で２４時間攪拌し、その後、反応は、約２５％進行した。溶液を５５℃に加熱し、２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより反応は完了していた。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、３９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{90}N_4O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７７６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６９（ｓ，１Ｈ）；７．５５（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．４４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３７（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；２．０５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．４９（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．
ＥＭ．化合物１８１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化２８２】



化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量: 781.26

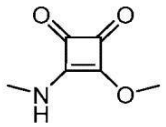
【０７５６】
０℃で５ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６０ｕＬ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロギ酸メチル（２７ｕＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。冷却浴は、除去し、溶液を室温で２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。混合物を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。

有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル８－（（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、５４％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{47}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ６．１１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６４（ｓ，３Ｈ）；３．２５（ｂｒ．ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３８－２．２４（ｍ，７Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；１．５０（ｍ，４Ｈ）；１．４２（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＮ．化合物１８２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

３－メトキシ－４－（メチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン

【化２８３】



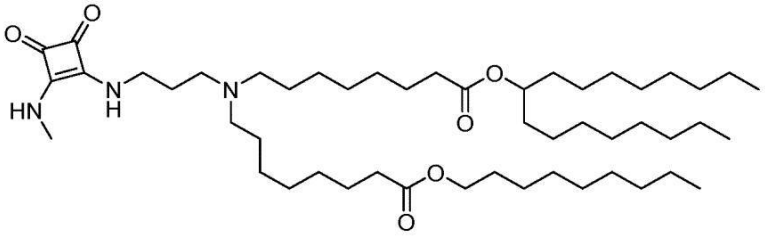
化学式：$C_6H_7NO_3$
分子量：141.13

【０７５７】

１００ｍＬのジエチルエーテル中の３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（１ｇ、７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（３．８ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）中２Ｍのメチルアミン溶液を加え、沈殿物がほぼ直後に生じた。混合物を室温で２４時間攪拌し、次に、濾過し、濾過された固体をジエチルエーテルで洗浄し、空気乾燥させた。濾過された固体を高温のＥｔＯＡｃ中に溶解し、濾過し、濾液を室温に冷却し、次に、０℃に冷却して、沈殿物を得た。これを濾過によって単離し、冷ＥｔＯＡｃで洗浄し、空気乾燥させ、次に、減圧下で乾燥させて、３－メトキシ－４－（メチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（０．７０ｇ、５ｍｍｏｌ、７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：ｐｐｍ ８．５０（ｂｒ．ｄ、１Ｈ，Ｊ＝６９Ｈｚ）；４．２７（ｓ，３Ｈ）；３．０２（ｓｄｄ、３Ｈ，Ｊ＝４２Ｈｚ，４．５Ｈｚ）．

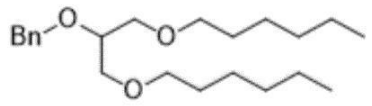
ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２８４】



化学式：$C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量：832.31

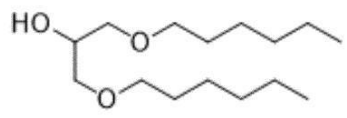
【０７５８】
１０ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、３－メトキシ－４－（メチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（３９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、得られた無色溶液を室温で２０時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、６０％）をゴム状の白色固体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．　分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{51}$Ｈ$_{95}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３３．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．８６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．９２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；３．２０（ｓ，６Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，８Ｈ）；１．５０（ｍ，５Ｈ）；１．４１（ｍ，３Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．
ＥＯ．化合物１８３：１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
（（（１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）メチル）ベンゼン
【化２８５】



化学式：Ｃ$_{22}$Ｈ$_{38}$Ｏ$_3$
分子量：３５０．５４３

【０７５９】
Ｎ$_2$下でＴＨＦ（４０ｍＬ）中のＮａＨ（１．７６ｇ、４３．９ｍｍｏｌ）のスラリーに、２－（ベンジルオキシ）プロパン－１，３－ジオール（２ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２時間撹拌した。この後、ＤＭＦ（２ｍｌ）中の１－ブロモヘキサン（４．３５ｇ、２６．３４ｍｍｏｌ）及び触媒量のＫＩを加えた。反応物を１６時間還流させた。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～４０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、（（（１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）メチル）ベンゼン（１．７ｇ、４．７５ｍｍｏｌ、４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３４（ｍ，５Ｈ）；４．７３（ｓ，２Ｈ）；３．７５（ｍ，１Ｈ）；３．６１－３．４０（ｍ，８Ｈ）；１．５９（ｍ，４Ｈ）；１．３２（ｍ，１２Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）．
１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－オール

【化２８６】



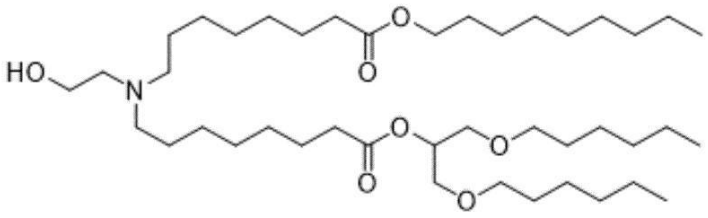
化学式：$C_{15}H_{32}O_3$
分子量：２６０．４１８

【０７６０】

１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－オールは、９－メチルオクタデカン－１，９－ジオールと同じ方法を用いて合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．９６（ｍ，１Ｈ）；３．４８（ｍ，８Ｈ）；２．３７（ｂｒ．Ｓ，１Ｈ）；１．６４（ｍ，２Ｈ）；１．６０（ｍ，４Ｈ）；１．３２（ｍ，１２Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）．

１，３－ビス（ヘキシルオキシ）プロパン－２－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２８７】



化学式：$C_{42}H_{83}NO_7$
分子量：７１４．１２６

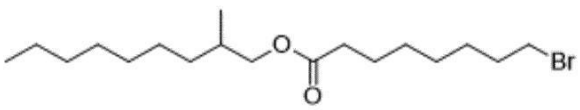
【０７６１】

化合物１８３は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１５．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．１５（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；　３．６６－３．３４（ｍ，１０Ｈ）；２．７１－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３４（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．２０（ｍ，５０Ｈ）；０．９１（ｍ，９Ｈ）．

ＥＰ．化合物１８４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

２－メチルノニル　８－ブロモオクタノエート

【化２８８】



化学式：$C_{18}H_{35}BrO_2$
分子量：３６３．３８０

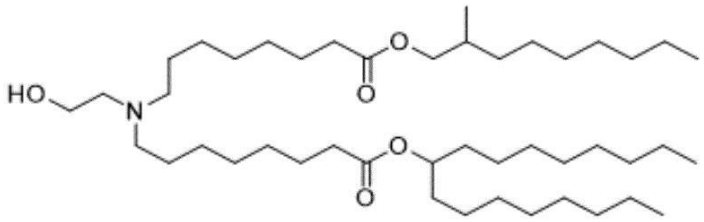
【０７６２】

N_2下でＤＣＭ（２５ｍＬ）中の８－ブロモオクタン酸（３．８３ｇ、１７．１８ｍｍｏｌ）、２－メチルノナン－１－オール（２．７２ｇ、１７．１８ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．４２ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、（３－｛［（エチルイミノ）メチリデン］アミノ｝プロピル）ジメチルアミン塩酸塩（３．２９ｇ、１７．１８

ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、続いて生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン中の（０～２０％）ＥｔＯＡｃを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、２－メチルノニル　８－ブロモオクタノエート（５．１ｇ、１４．０４ｍｍｏｌ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．９８（ｍ，２Ｈ）；３．４３（ｔ，２Ｈ）；２．３３（ｔ，２Ｈ）；１．９３－１．７４（ｍ，３Ｈ）；１．７２－１．０９（ｍ，２０Ｈ）；０．９３（ｍ，６Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２８９】



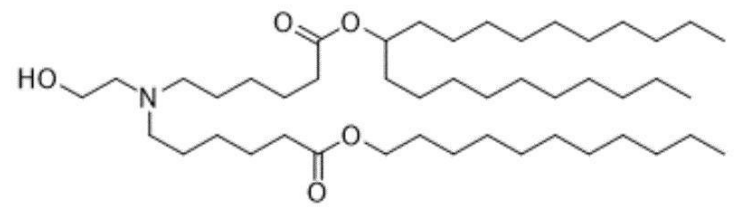
化学式：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_5$
分子量：７２４．２０９

【０７６３】

化合物１８４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６０分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{89}$ＮＯ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；３．９２（ｍ，２Ｈ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；２．７０－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７９（ｍ，１Ｈ）；１．７０－１．０７（ｍ，６０Ｈ）；０．９３（ｍ，１２Ｈ）．

ＥＱ．化合物１８５：ヘンイコサン－１１－イル　６－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）ヘキサノエート

【化２９０】



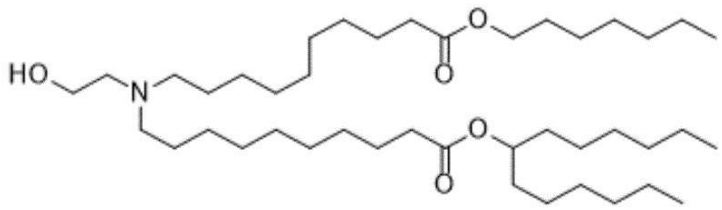
化学式：Ｃ$_{46}$Ｈ$_{91}$ＮＯ$_5$
分子量：７３８．２３６

【０７６４】

化合物１８５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{46}$Ｈ$_{91}$ＮＯ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６０（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，４Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．４１（ｍ，１５Ｈ）；１．２８（ｍ，５２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＥＲ．化合物１８６：ヘプチル　１０－（（２－ヒドロキシエチル）（１０－オキソ－１０－（トリデカン－７－イルオキシ）デシル）アミノ）デカノエート

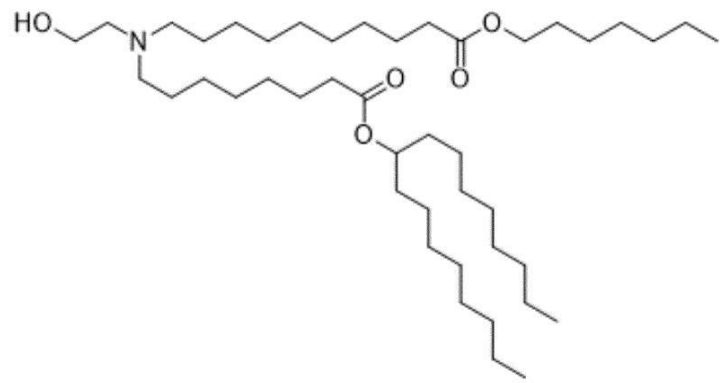
【化２９１】



化学式：$C_{42}H_{83}NO_5$
分子量：６８２．１２８

【０７６５】
化合物１８６は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{42}H_{83}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３９．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．５８（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．１８（ｍ，５８Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＥＳ．化合物１８９：ヘプチル １０－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）デカノエート

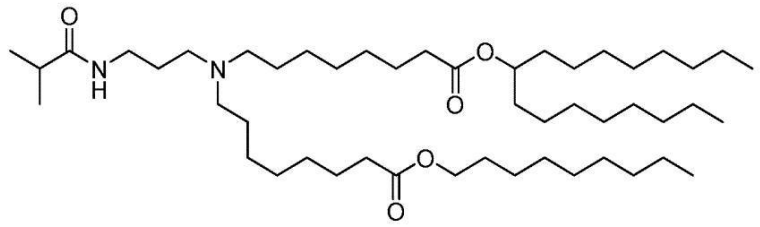
【化２９２】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_5$
分子量：７１０．１８２

【０７６６】
化合物１８９は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７１０．９８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５５（ｍ，２Ｈ）；２．６１（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．２０（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＥＴ．化合物１９４：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－イソブチルアミドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２９３】



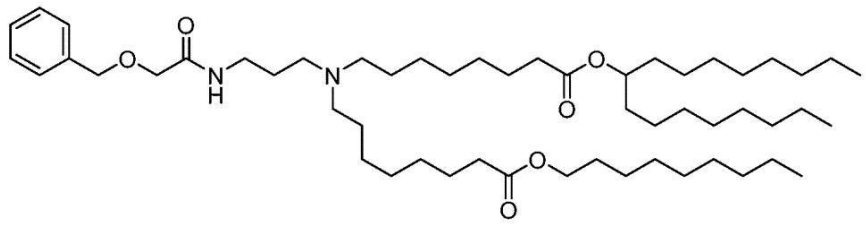
化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_5$
分子量: 793.32

【０７６７】

０℃で５ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９０ｕＬ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化イソブチリル（３５ｕＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。３０分後、冷却浴は、除去し、溶液を室温で９０分間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。混合物を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－イソブチルアミドプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（６５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、３９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．５３（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．８７（ｓ，２Ｈ）；３．３９（ｍ，５Ｈ）；２．４７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３６（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．６１（ｍ，８Ｈ）；１．４６（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＵ．化合物１９７：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（ベンジルオキシ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２９４】



化学式: $C_{54}H_{98}N_2O_6$
分子量: 871.39

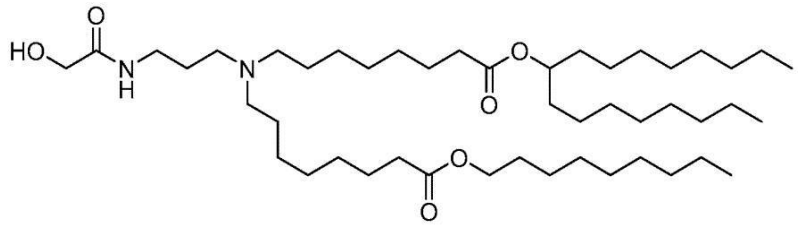
【０７６８】

０℃で１０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１４５ｕＬ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジルオキシアセチルクロリド（８２ｕＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。冷却浴は、除去し、溶液を室温で２４時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。混合物を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、水で１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過

し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（ベンジルオキシ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１７９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、５０％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{54}$Ｈ$_{98}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．５５（ｓ，１Ｈ）；７．３３（ｍ，５Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．５５（ｓ，２Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．９７（ｓ，２Ｈ）；３．３５（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．２８（ｍ，７Ｈ）；１．６５－１．４８（ｍ，１５Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＶ．化合物１９８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－ヒドロキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化２９５】



化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量: 781.26

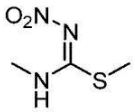
【０７６９】

窒素下で５ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（ベンジルオキシ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素に担持されたパラジウム１０重量％（約２０、触媒）を加え、フラスコの側面を、エタノールで洗浄し、フラスコに水素バルーンを装着した。フラスコを空にし、水素で３回バックフィルし、次に、室温で２４時間撹拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発エーテルは残っていなかった。フラスコを窒素でフラッシュし、混合物を珪藻土に通して濾過し、濾過された固体をエタノールで洗浄し、濾液は濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－ヒドロキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、４７％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{47}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８２．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．７３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｍ，４Ｈ）；３．４０（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．５０（ｍ，２Ｈ）；２．３７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．６３（ｍ，８Ｈ）；１．４６（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＷ．化合物２００：ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（３－メチル－２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

メチル（Ｅ／Ｚ）－Ｎ－メチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート

【化２９６】

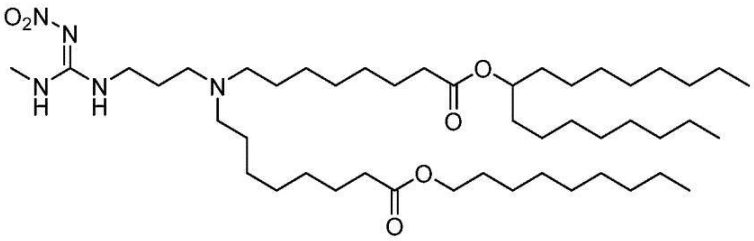


化学式: $C_3H_7N_3O_2S$
分子量: 149.17

【０７７０】

８ｍＬの乾燥ＤＭＦ中の２－メチル－１－ニトロ－２－チオプソイド尿素（１．０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．５ｇ、７．８ｍｍｏｌの懸濁液に、ヨードメタン（０．６９ｍＬ、１１．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２４時間攪拌した。黄色の混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機物は、組み合わせて、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で３回、生理食塩水で１回洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、黄色の固体になるまで濃縮した。これは、熱水中に溶解し、溶液を濾過し、濾液を３日間にわたって４℃に冷却した。得られた固体は、濾過によって単離し、水で洗浄し、空気乾燥させ、次に、減圧下で乾燥させて、メチル（Ｅ／Ｚ）－Ｎ－メチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート（８５ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、８％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ １０．０２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；３．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．５３（ｓ，３Ｈ）．

【化２９７】



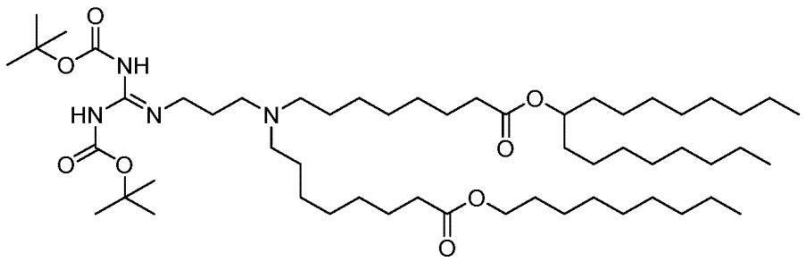
化学式: $C_{47}H_{93}N_5O_6$
分子量: 824.29

【０７７１】

５ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル（Ｅ／Ｚ）－Ｎ－メチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート（４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を７０℃に加熱し、２４時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した。有機相は乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（３－メチル－２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、３３％）を淡黄色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{93}N_5O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２５．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ９．２６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；８．２７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．４２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．８６（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．６０－２．４０（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６５－１．４０（ｍ，１６Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

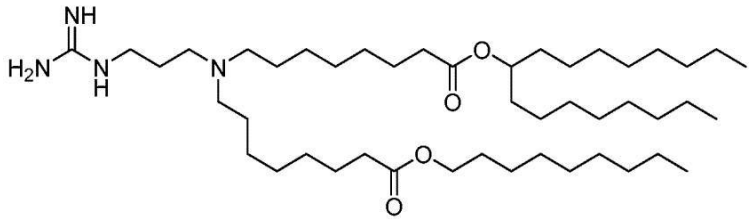
ＥＸ．化合物２０７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－グアニジノプロピル）（８

－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル　６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－６－エン－１９－オエート
【化２９８】



化学式: $C_{56}H_{108}N_4O_8$
分子量: 965.50

【０７７２】
０℃で１０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２３０ｕＬ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（トリフルオロメチルスルホニル）グアニジン（３２５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を一度に加え、得られた溶液を一晩撹拌しながら、室温に徐々に温めた。ＬＣ／ＭＳは、出発材料が残っていなかったことを示したため、溶液をＤＣＭで希釈し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層は乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－６－エン－１９－オエート（３１０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、７７％）を約９５％の純度の無色油として得た。最も大きい単一不純物は、１つのＢｏｃ基が喪失された生成物に対応する質量を有する。そのまま次の工程に持ち越した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．９０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{56}H_{108}N_4O_8$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９６６．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１１．４９（ｓ，１Ｈ）；８．５５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；３．４５（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４６（ｍ，２Ｈ）；２．３６（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．６１（ｍ，８Ｈ）；１．５０（ｍ，２２Ｈ）；１．４０（ｍ，４Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）。
【化２９９】



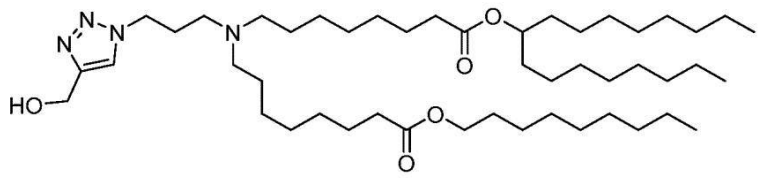
化学式: $C_{46}H_{92}N_4O_4$
分子量: 765.27

【０７７３】
１０ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

）アミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－６－エン－１９－オエート（３１０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５００ｕＬ、過剰）を加え、溶液を室温で４８時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。溶液を濃縮し、残渣をＤＣＭと２回共蒸留させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－グアニジノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２１０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、８４％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{46}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_4$Ｏ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７６６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１０．９２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；８．８２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；７．２５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．３８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．１５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．００（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；２．０５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．９１（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；１．７０－１．４５（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＥＹ．化合物２１８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３００】



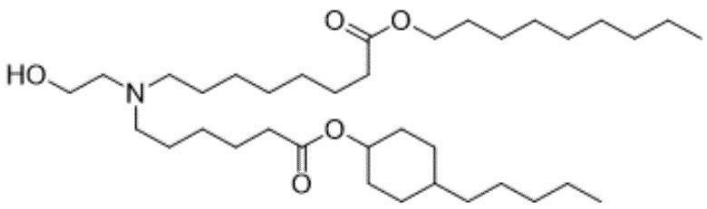
化学式: $C_{48}H_{92}N_4O_5$
分子量: 805.29

【０７７４】

４ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（６７５ｕＬ、過剰）を加え、溶液を室温で７２時間攪拌し、その後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。溶液を濃縮し、残渣をＤＣＭと２回共蒸留させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（４－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、６４％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４１分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０６．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．５４（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．８０（ｓ，２Ｈ）；４．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３８（ｂｒ．ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，５Ｈ）；２．０４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｍ，７Ｈ）；１．５０（ｂｒ．ｄ，４Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；１．２６（ｂｒ．ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）．

ＥＺ．化合物２３２：ノニル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（６－オキソ－６－（（４－ペンチルシクロヘキシル）オキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化３０１】



化学式：$C_{36}H_{69}NO_5$
分子量：５９５．９５０

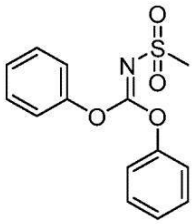
【０７７５】

化合物２３２は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．８４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{36}H_{69}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５９６．８４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．０１（ｍ，０．５Ｈ）；４．６８（ｍ，０．５Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５５（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．５５－２．４０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）； １．９７（ｍ，１Ｈ）；１．８２（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．１５（ｍ，４３Ｈ）；１．０２（ｍ，１Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ＦＡ．化合物２３３：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－（メチルスルホニル）グアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

ジフェニル（メチルスルホニル）カルボイミデート

【化３０２】



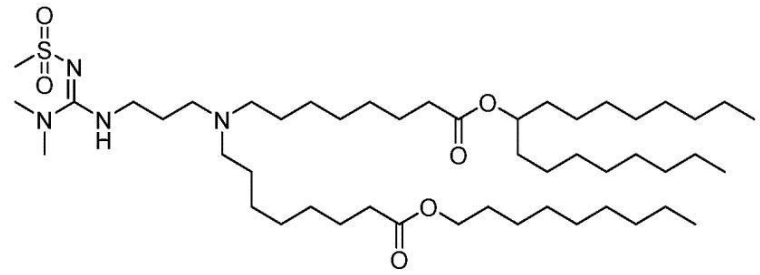
化学式: $C_{14}H_{13}NO_4S$
分子量: 291.32

【０７７６】

１００ｍＬのＲＢＦ中に、１５ｍＬの酢酸エチル中の２．０ｇ（７．４ｍｍｏｌ）のジクロロジフェノキシメタン及び１．５６ｇ（１６．４ｍｍｏｌ）のメタンスルホンアミドを攪拌しながら懸濁させ、白色の混合物を得た。これを還流（８５℃）加熱し、２４時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより生成物のみが見られた。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をＤＣＭ中に懸濁させ、濾過した。濾過固体をＤＣＭで洗浄し、濾液を組み合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、淡黄色の固体を得た。これをヘキサンで粉砕し、濾過し、濾過固体をヘキサンで洗浄し、空気乾燥させ、ジフェニル（メチルスルホニル）カルボイミデート（０．８４ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、３９％）を白色固体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝０．５０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{14}H_{13}NO_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）２９２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．４５－７．３７（ｍ，４Ｈ）；７．３０（ｍ，２Ｈ）；７．２１（ｍ，４Ｈ）；３．０１（ｓ，３Ｈ）．

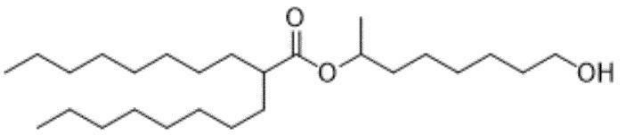
ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－（メチルスルホニル）グアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）

オクタノエート
【化３０３】



化学式: $C_{49}H_{98}N_4O_6S$
分子量: 871.41

【０７７７】
５ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４０ｕＬ、０．２８ｍｍｏｌ）、続いてジフェニル（メチルスルホニル）カルボイミデート（８１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、白色の混合物を室温で３時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液に、ＴＨＦ中の２．０Ｍジメチルアミン溶液（０．７５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色の溶液を８０℃に加熱し、２４時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、溶液を室温に冷却し、窒素の流れ中で濃縮し、残渣をＤＣＭ中に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した後、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－（メチルスルホニル）グアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、３３％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{98}N_4O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７２．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．２２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，５．９Ｈｚ，）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．４０（ｂｒ．ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）；２．９７（ｓ，９Ｈ）；２．５２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．３９（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．６９－１．４９（ｍ，１５Ｈ）；１．４５－１．１５（ｍ，５０Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）
ＦＢ．化合物２３４：８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタン－２－イル　２－オクチルデカノエート
８－ヒドロキシオクタン－２－イル　２－オクチルデカノエート
【化３０４】



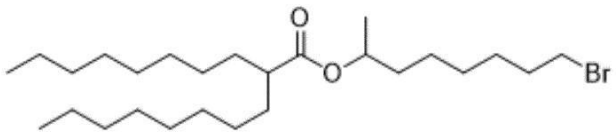
化学式：$C_{26}H_{52}O_3$
分子量：４１２．６９９

【０７７８】
化合物８－ヒドロキシオクタン－２－イル　２－オクチルデカノエートは、８－ヒドロキシオクタン－２－イル　デカノエートについての一般的手順に従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９３（ｍ，１Ｈ）；３．６６（ｔ，

２Ｈ）；２．２９（ｍ，１Ｈ）；１．６９－１．１６（ｍ，４２Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

８－ブロモオクタン－２－イル　２－オクチルデカノエート

【化３０５】



化学式：$C_{26}H_{51}BrO_2$

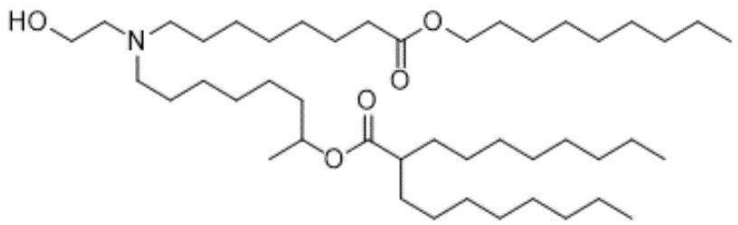
分子量：４７５．５９６

【０７７９】

化合物８－ブロモオクタン－２－イル　２－オクチルデカノエートは、（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エンについての一般的手順に従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９４（ｍ，１Ｈ）；３．４２（ｔ，２Ｈ）；２．３０（ｍ，１Ｈ）；１．８７（ｍ，２Ｈ）；１．６９－１．１６（ｍ，３９Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタン－２－イル　２－オクチルデカノエート

【化３０６】



化学式：$C_{45}H_{89}NO_5$

分子量：７２４．２０９

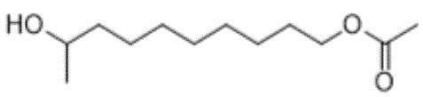
【０７８０】

化合物２３４は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２５．０８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９３（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．７１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．００－２．５０（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３２（ｍ，３Ｈ）；１．７３－１．１５（ｍ，６５Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＦＣ．化合物２３５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－プロピオンアミドプロピル）アミノ）オクタノエート

９－ヒドロキシデシルアセテート

【化３０７】



化学式：$C_{12}H_{24}O_3$

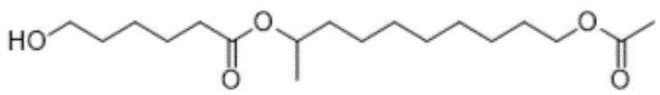
分子量：２１６．３２１

【０７８１】

９－ヒドロキシデシルアセテートは、８－ヒドロキシオクタン－２－イル　デカノエートについての一般的手順に従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．８０（ｍ，１Ｈ）；２．０７（ｓ，３Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．５４－１．１６（ｍ，１６Ｈ）．

１０－アセトキシデカン－２－イル　６－ヒドロキシヘキサノエート

【化３０８】



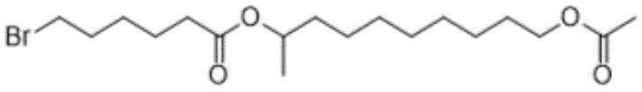
化学式：$C_{18}H_{34}O_5$
分子量：３３０．４６５

【０７８２】

１０－アセトキシデカン－２－イル　６－ヒドロキシヘキサノエートは、８－ヒドロキシオクタン－２－イル　デカノエートについての一般的手順に従って合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．８０（ｍ，１Ｈ）；２．０７（ｓ，３Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．５４－１．４２（ｍ，８Ｈ）；１．４１－１．１７（ｍ，１６Ｈ）。

１０－アセトキシデカン－２－イル　６－ブロモヘキサノエート

【化３０９】



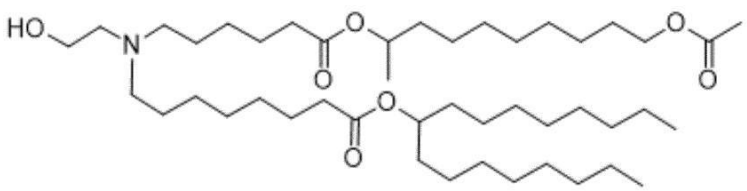
化学式：$C_{18}H_{33}BrO_4$
分子量：３９３．３６２

【０７８３】

１０－アセトキシデカン－２－イル　６－ブロモヘキサノエートは、（Ｚ）－１－ブロモ－１０－オクチルオクタデカ－８－エンについての一般的手順に従って合成した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９３（ｍ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．４３（ｔ，２Ｈ）；２．３２（ｔ，２Ｈ）；２．０７（ｓ，３Ｈ）；１．９０（ｍ，２Ｈ）；１．７６－１．４２（ｍ，８Ｈ）；１．４１－１．１７（ｍ，１３Ｈ）。

ヘプタデカン－９－イル　８－（（６－（（１０－アセトキシデカン－２－イル）オキシ）－６－オキソヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート

【化３１０】



化学式：$C_{45}H_{87}NO_7$
分子量：７５４．１９１

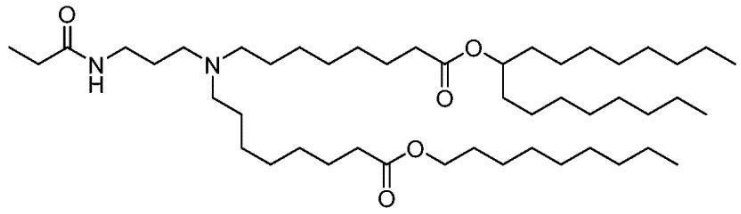
【０７８４】

化合物２３５は、一般的手順及び上述の代表的手順１に従って合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{87}NO_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）

７５５．１０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｍ，２Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｍ，２Ｈ）；２．６７－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｔ，４Ｈ）；２．０７（ｓ，３Ｈ）；１．７３－１．０８（ｍ，６１Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．

ＦＤ．化合物２３６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－プロピオンアミドプロピル）アミノ）オクタノエート

【化３１１】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_5$
分子量: 779.29

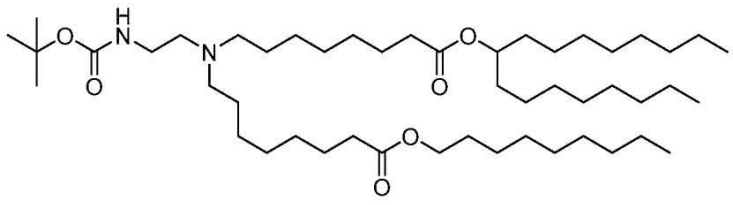
【０７８５】

０℃で５ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９５ｕＬ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化プロピオニル（３０ｕＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。３０分後、冷却浴を除去し、溶液を室温で３０分間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。混合物を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－プロピオンアミドプロピル）アミノ）オクタノエート（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、５２％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　７．２９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，５．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３４（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，５．９Ｈｚ）；２．６３－２．３３（ｍ，６Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；２．１６（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，７．６Ｈｚ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，８Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．５５－１．３８（ｂｒ．ｍ，９Ｈ）；１．３５－１．２０（ｂｒ．ｍ，４７Ｈ）；１．１４（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ＦＥ．化合物２４４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アセトアミドエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

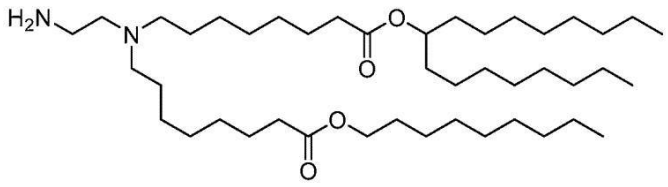
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３１２】



化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量: 809.32

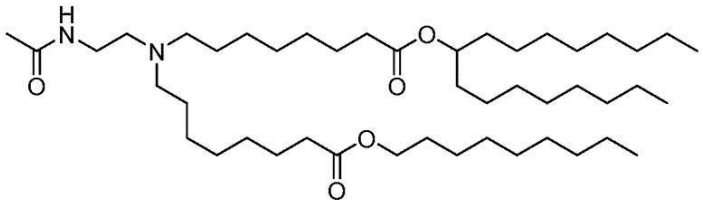
【０７８６】
１０ｍＬの乾燥ＴＨＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｂｏｃ－グリシナル（０．３６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、$MgSO_4$（約０．５ｇ、過剰）を加え、白色の混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．６７ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を５分かけて少しずつ加え、得られた白色の混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、約５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応物をクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出し、有機物を組み合わせ、水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（９３０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、７７％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｑｕｉｎｔ．１Ｈ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，６．０Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６０－２．２５（ｍ，８Ｈ）；１．７０－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５３－１．４３（ｍ，２２Ｈ）；１．３７－１．２２（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３１３】



化学式: $C_{44}H_{88}N_2O_4$
分子量: 709.20

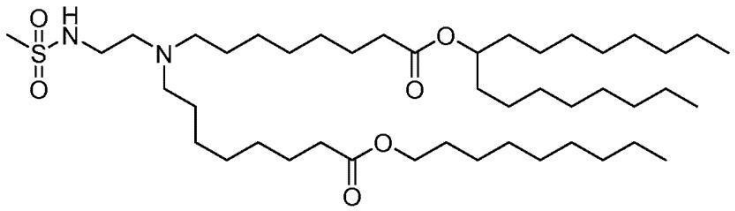
【０７８７】
０℃で２０ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ溶液（２．５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた黄色溶液を室温に温め、３時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。赤色／褐色の溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と生理食塩水との１：１混合物で洗浄した。相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、茶色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５２０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、７２％）を茶色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０９．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，５．９Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．７４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．５２－２．３５（ｍ，５Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．７５－１．６７（ｂｒ．ｓ，５Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．５５－１．３７（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１６（ｂｒ．ｍ，４６Ｈ

）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アセトアミドエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３１４】



化学式: $C_{46}H_{90}N_2O_5$
分子量: 751.24

【０７８８】
１０ｍＬの乾燥ＴＨＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｂｏｃ－グリシナル（０．３６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、$MgSO_4$（約０．５ｇ、過剰）を加え、白色の混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．６７ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を５分かけて少しずつ加え、得られた白色の混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、約５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応物をクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出し、有機物を組み合わせ、水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（９３０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、７７％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｑｕｉｎｔ．１Ｈ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，６．０Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６０－２．２５（ｍ，８Ｈ）；１．７０－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５３－１．４３（ｍ，２２Ｈ）；１．３７－１．２２（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）
ＦＦ．化合物２４６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（メチルスルホンアミド）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３１５】



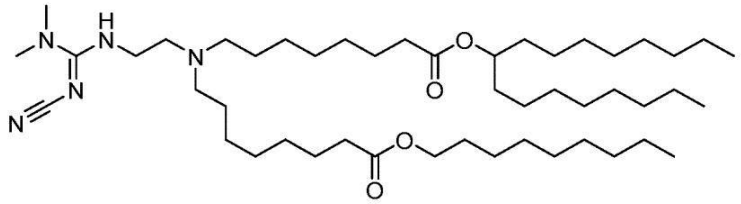
化学式: $C_{45}H_{90}N_2O_6S$
分子量: 787.28

【０７８９】
４ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６３ｕＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を０℃に冷却した。これに、塩化メタンスルホニル（２４ｕＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加

え、溶液を室温に温め、４時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、溶液をＤＣＭで希釈し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（メチルスルホンアミド）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３０ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、７３％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{90}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８７．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．１Ｈ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，５．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．１４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．９５（ｓ，３Ｈ）；２．６１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４２（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．３２－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，６Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；１．５５－１．３８（ｍ，８Ｈ）；１．３７－１．１４（ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

ＦＧ．化合物２４７：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（２－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３１６】



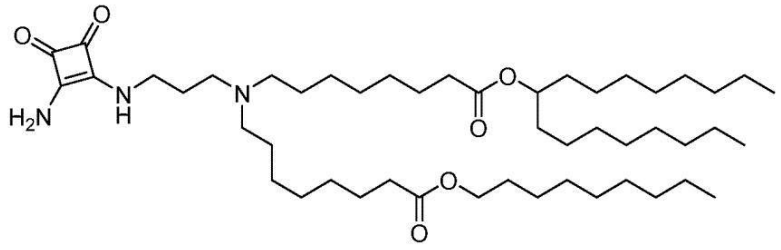
化学式: $C_{48}H_{93}N_5O_4$
分子量: 804.30

【０７９０】

４ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３１ｕＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、続いてジフェニルシアノカルボイミデート（５４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、白色の混合物を室温で２時間撹拌した後、無色溶液になった。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。モノフェニルカルバミミデートのみが観察された（ＭＷ＝８５３．３）。これに、メタノール中の２Ｍジメチルアミン溶液（１．１ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、得られた淡黄色溶液を５５℃に加熱し、２０時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳによりカルバミミデート中間体は残っていなかった。反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をＤＣＭ中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（２－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、４１％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{93}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０４．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．８０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．０１（ｓ，６Ｈ）；２．５９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４０（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．３２－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．４５（ｍ，１２Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＦＨ．化合物２５１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－アミノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３１７】



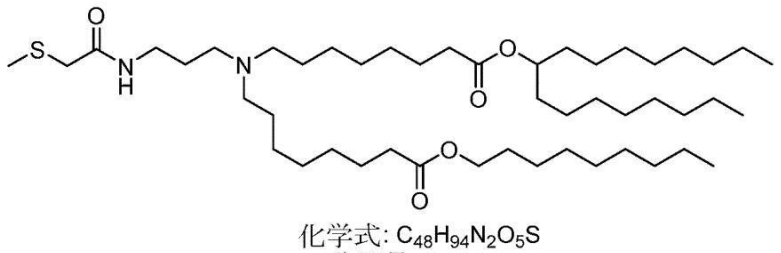
化学式: $C_{49}H_{91}N_3O_6$
分子量: 818.28

【０７９１】

８ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、３－アミノ－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン［ＪＡＣＳ，８８（７），１５３３－１５３６（１９６６）］（３５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、得られた無色溶液を４０℃に加熱し、２０時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。溶液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－アミノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、７７％）をゴム状の白色固体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{49}$Ｈ$_{91}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１８．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．４３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，５．８Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．７８－２．３８（ｍ，５Ｈ）；２．２９（ｍ，４Ｈ）；１．８４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６８－１．４１（ｍ，１４Ｈ）；１．４０－１．１４（ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＦＩ．化合物２５２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（メチルチオ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３１８】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_5S$
分子量: 811.35

【０７９２】

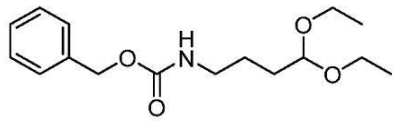
２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）及び（メチルチオ）酢酸（Ｍａｔｒｉｘ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｃｏｌｕｍｂｉａ，ＳＣ）（１５０ｕＬ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（ジメチルアミノ

）ピリジン（４２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、続いて、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ；７９０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、及び最終的に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７４０ｕＬ、４．１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかったので、黄色溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５０％のメタノール）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（メチルチオ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．２３ｍｍｏｌ、８９％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_5S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１１．５６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．７９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．４０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．１７（ｓ，２Ｈ）；２．９６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．６６－２．３４（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；２．１５（ｓ，３Ｈ）；１．８８－１．４１（ｍ，１６Ｈ）；１．３９－１．１８（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ＦＪ．化合物２５５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アセトアミドブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

ベンジル（４，４－ジエトキシブチル）カルバメート

【化３１９】



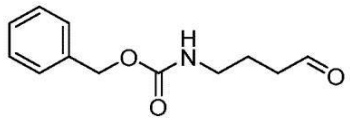
化学式: $C_{16}H_{25}NO_4$
分子量: 295.38

【０７９３】

２５ｍＬのエーテル中の４－アミノブタナール　ジエチルアセタール（Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）（１ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、２５ｍＬの水、続いて、炭酸カリウム（２．６ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた無色二相を激しく撹拌しながら０℃に冷却した。これに、クロロギ酸ベンジル（０．８８ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下して加え、得られた混合物をゆっくりと室温に一晩温めた。相を分離し、水相をエーテルで抽出した。有機物を組み合わせ、１０％のクエン酸水溶液で２回洗浄した後、生理食塩水で洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、無色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ベンジル（４，４－ジエトキシブチル）カルバメート（１．５６ｇ、５．３ｍｍｏｌ、８５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３２（ｍ，５Ｈ）；５．０９（ｓ，２Ｈ）；４．８８（ｓ，１Ｈ）；４．４８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ）；３．７０－３．５５（ｍ，２Ｈ）；３．５４－３．４０（ｍ，２Ｈ）；３．２２（ｑｕａｒｔ．；２Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；１．７１－１．５１（ｍ，４Ｈ）；１．２０（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）．

ベンジル（４－オキソブチル）カルバメート

【化３２０】



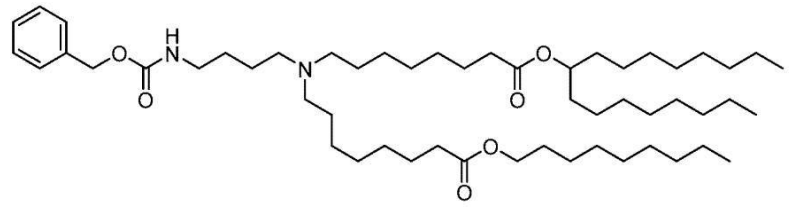
化学式: $C_{12}H_{15}NO_3$
分子量: 221.26

【０７９４】

２５ｍＬのアセトン中のベンジル（４，４－ジエトキシブチル）カルバメート（１．５６ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（２５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を加え、濁った混合物を得、これは、すぐに透明な溶液になった。これを室温で一晩攪拌した後、ＴＬＣにより出発アセチルは残っていなかった。溶液をEt_2Oで２回抽出し、有機物を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、無色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ベンジル（４－オキソブチル）カルバメート（０．８２ｇ、５．３ｍｍｏｌ、７０％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３６（ｍ，５Ｈ）；５．５２（ｂｒ．ｄ、１Ｈ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ）；５．１５（ｓ，２Ｈ）；３．６８－３．５２（ｍ，１Ｈ）；３．４４－３．３０（ｍ，１Ｈ）；２．１８－１．７９（ｍ，４Ｈ）（アルデヒドプロトンは観測されなかった）。

ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２１】



化学式: $C_{54}H_{98}N_2O_6$
分子量: 871.39

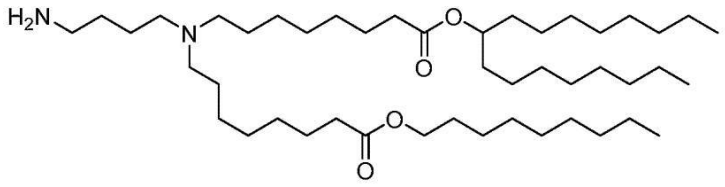
【０７９５】

１５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．６５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びベンジル（４－オキソブチル）カルバメート（０．８２ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、無水$MgSO_4$（約０．５ｇ、過剰）を加え、白色の混合物を室温で３０分間攪拌した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．１ｇ、４．９ｍｍｏｌ）を５分かけて少しずつ加え、得られた白色の混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、約５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応物をクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出し、有機物を組み合わせ、水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．４３ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、６６％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{54}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７１．５２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３４（ｍ，５Ｈ）；５．５１（ｍ，１Ｈ）；５．１５（ｍ，２Ｈ）；５．０９（ｓ，２Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．３

Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．６０（ｍ，１Ｈ）；３．３８（ｍ，１Ｈ）；３．２０（ｂｒ．ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ）；２．４０（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；２．１５－１．７５（ｍ，４Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；１．５５－１．４３（ｍ，８Ｈ）；１．３７－１．１５（ｍ，４６Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２２】



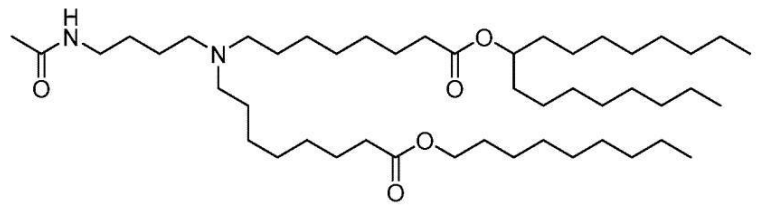
化学式: $C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量: 737.25

【０７９６】

ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．４２ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を撹拌しながら２０ｍＬのエタノール中に溶解し、淡黄色溶液を得た。反応槽を窒素でフラッシュし、炭素に担持されたパラジウム１０重量％（約２００ｍｇ、触媒）を加え、槽の側面を５ｍＬのエタノールで洗浄し、槽を窒素で再びフラッシュした。フラスコに水素バルーンを装着し、蒸発させ、水素で３回バックフィルした。得られた暗色の混合物を室温で５時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。フラスコを窒素でフラッシュし、混合物を、セライトを通して濾過し、濾過固体をエタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、濁った白色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７０６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、５９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{92}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３７．４３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．７１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；２．４８－２．３４（ｍ，６Ｈ）；２．３３－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．９５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；１．５５－１．３８（ｍ，１２Ｈ）；１．３７－１．１７（ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アセトアミドブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２３】



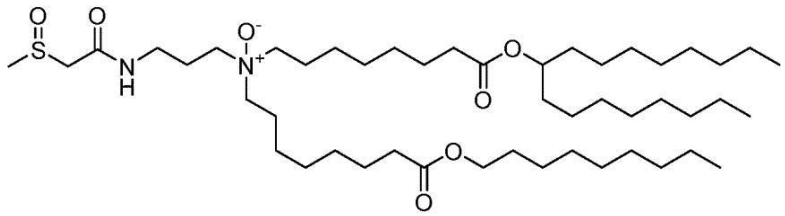
化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_5$
分子量: 779.29

【０７９７】

４ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１２５ｕＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を０℃に冷却した。これに、無水酢酸（４２ｕＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を撹拌しながら室温に一晩温めた。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、溶液をＤＣＭで希釈し、５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アセトアミドブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、６９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７７９．６６。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　６．３３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．２３（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，６．１Ｈｚ）；２．４６－２．３３（ｍ，５Ｈ）；２．３２－２．２２（ｍ，４Ｈ）；１．９５（ｓ，３Ｈ）；１．６８－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．３６（ｍ，１２Ｈ）；１．３５－１．１５（ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ＦＫ．化合物２５６：８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－（２－（メチルスルフィニル）アセトアミド）プロピル）－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミンオキシド

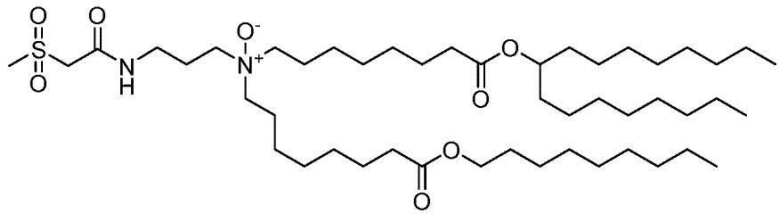
【化３２４】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_7S$
分子量: 843.35

ＦＬ．化合物２５７：８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－（２－（メチルスルホニル）アセトアミド）プロピル）－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミンオキシド

【化３２５】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_8S$
分子量: 859.35

【０７９８】

０℃で５ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（メチルチオ）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸（５０重量％；３００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を一度に加えた。氷浴を除去し、得られた黄色溶液を室温で２４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかっ

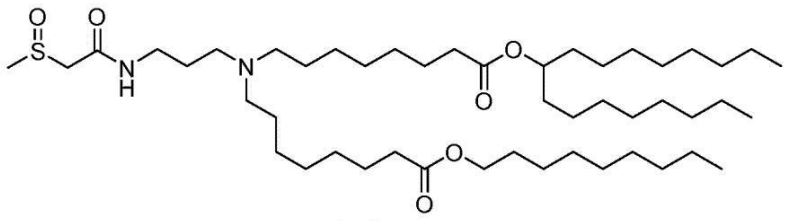
た。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、淡黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～７５％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、２セットの画分を得た。第１セットを溶出し、濃縮し、８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－（２－（メチルスルホニル）アセトアミド）プロピル）－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミンオキシド（６０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１６％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_8S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８５９．６２（化合物２５７）。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ １０．９５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，５．９Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９３（ｓ，２Ｈ）；３．３８（ｂｒ．ｄ、３Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；３．１５（ｍ，６Ｈ）；２．６２－２．３６（ｍ，１Ｈ）；２．３４－２．２１（ｍ，４Ｈ）；２．０２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）；１．８６－１．５５（ｍ，１０Ｈ）；１．５４－１．４３（ｍ，５Ｈ）；１．４１－１．１４（ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

【０７９９】

第２セットの画分を溶出し、濃縮し、８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－（２－（メチルスルフィニル）アセトアミド）プロピル）－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミンオキシド（７５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、２０％）をワックス状の白色固体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_7S$（化合物２５６）に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４３．７１。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ １０．１５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．３Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；３．４４－３．２５（ｍ，３Ｈ）；３．１４（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）；２．７２（ｓ，３Ｈ）；２．５４－２．３４（ｍ，１Ｈ）；２．３３－２．２４（ｍ，４Ｈ）；２．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；１．８８－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６９－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．４３（ｍ，４Ｈ）；１．４１－１．１４（ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＦＭ．化合物２５８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（メチルスルフィニル）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２６】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6S$
分子量: 827.35

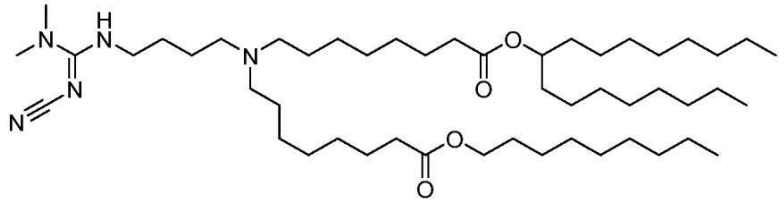
【０８００】

１０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びメタンスルフィニル酢酸［Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３８（３），５０８－５２５（１９９５）］（８１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、続いて１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ；３１５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、及び最終

的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３００ｕＬ、１．６６ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかったので、暗橙色の溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、暗黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－（メチルスルフィニル）アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１９０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、４１％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２７．５６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ７．７４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．１Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ）；３．３６（ｍ，３Ｈ）；２．７１（ｓ，３Ｈ）；２．６０－２．４８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４７－２．３４（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７６－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３８（ｍ，８Ｈ）；１．３７－１．１５（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

ＦＮ．化合物２５９：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（４－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２７】



化学式: $C_{50}H_{97}N_5O_4$
分子量: 832.36

【０８０１】

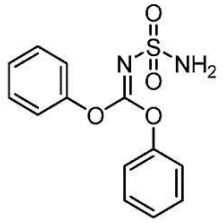
４ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２３５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４４ｕＬ、０．３２ｍｍｏｌ）、続いてジフェニルシアノカルボイミデート（７６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、白色の混合物を室温で９０分間攪拌した後、無色溶液になった。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。モノフェニルカルバミミデートのみが観察された（ＭＷ＝８８１．４）。これに、メタノール中の２Ｍジメチルアミン溶液（１．６ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を加え、得られた淡黄色溶液を５５℃に加熱し、２０時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳによりカルバミミデート中間体は残っていなかった。反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をＤＣＭ中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～６０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（４－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、４９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{97}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３２．４８。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ５．５０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．４８（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ

，５．７Ｈｚ）；３．０２（ｓ，６Ｈ）；２．４９（ｂｒ．ｓ，６Ｈ）；２．３２－２．２２（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．４５（ｍ，６Ｈ）；１．４４－１．１５（ｍ，５２Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ＦＯ．化合物２６０：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－スルファモイルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

ジフェニルスルファモイルカルボイミデート

【化３２８】



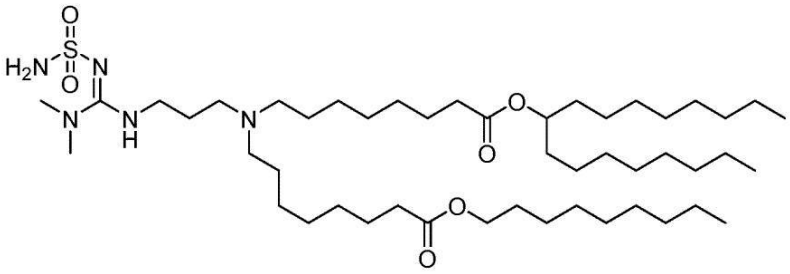
化学式：$C_{13}H_{12}N_2O_4S$
分子量：292.31

【０８０２】

乾燥窒素下で１０ｍＬの乾燥アセトニトリル中のジクロロジフェノキシメタン（１ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、スルファミド（０．７２ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色の混合物を室温で７２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭで粉砕し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～６０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ジフェニルスルファモイルカルボイミデート（２９５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、２７％）を無色油として得た。これを固形化し、半透明の白色固体を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝０．３１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{13}H_{12}N_2O_4S$に対するｍ／ｚ（Ｍ－SO_2NH_2）$_2$１３．９７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：ｐｐｍ ７．５４－７．２９（ｄｔ、１０Ｈ，Ｊ＝４４．５Ｈｚ，７．５Ｈｚ）；７．１９（ｓ，２Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－スルファモイルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３２９】



化学式：$C_{48}H_{97}N_5O_6S$
分子量：872.39

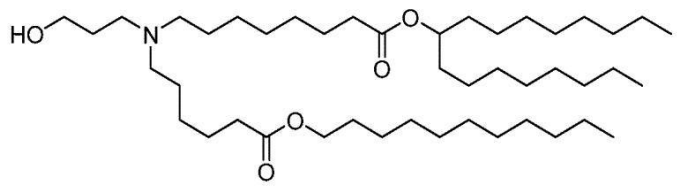
【０８０３】

５ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４８ｕＬ、０．３５ｍｍｏｌ）、続いてジフェニルスルファモイルカルボイミデート（１０１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は見られず、モノフェニルカルバミミデート中間体に対応するピークのみが観察された（ＭＷ＝９２１．４）。反応混合物に、メタノール中の２Ｍジメチルアミン溶液（１ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を加え、

得られた淡黄色溶液を５５℃に１８時間加熱した。ＬＣ／ＭＳにより反応は完了したので、溶液を真空下で還元し、ＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した。有機相を（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、濁った淡黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－スルファモイルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１５５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、５１％）を淡黄色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{97}N_5O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７２．５８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ７．０２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，６．４Ｈｚ，）；４．４８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３６（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，５．５Ｈｚ）；２．９７（ｓ，６Ｈ）；２．５４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４１（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ）；１．６７－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．４５（ｍ，４Ｈ）；１．４４－１．３７（ｍ，２Ｈ）；１．３６－１．１４（ｍ，５１Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ＦＰ．化合物２６１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化３３０】

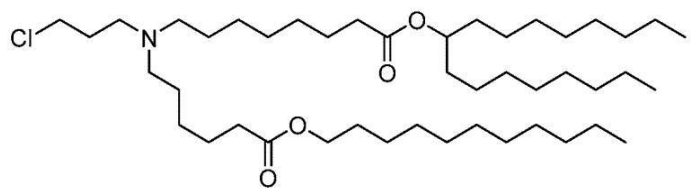


化学式: $C_{45}H_{89}NO_5$
分子量: 724.21

【０８０４】

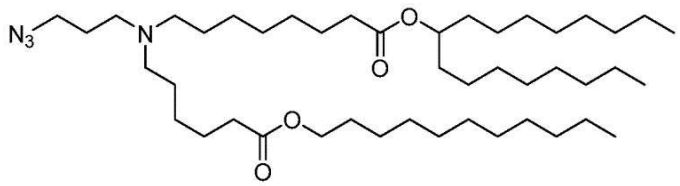
乾燥窒素下で１６ｍＬの乾燥アセトニトリル中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエート（７４０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）及びウンデシル ６－ブロモヘキサノエート（５７０ｍｇ（１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化カリウム（３００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、続いて粉状の炭酸カリウム（９００ｍｇ、６．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４ｍＬの乾燥シクロペンチルメチルエーテルで希釈した。得られた白色の混合物を９０℃に加熱し、２４時間攪拌した後、室温に冷却し、濾過し、濾過固体をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に懸濁させ、ＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（７８０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、６６％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{89}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２４．３９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ５．６０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．２Ｈｚ，）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．６２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；２．４０（ｑｕｉｎｔ．，４Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，５．２Ｈｚ）；２．２８（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，７．７Ｈｚ）；１．７３－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３９（ｍ，８Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）。

ＦＱ．化合物２６３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化３３１】



化学式: $C_{45}H_{88}ClNO_4$
分子量: 742.65

【０８０５】
０℃で乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（７００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２０２ｕＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化メタンスルホニル（９０ｕＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温に一晩温めた後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（７２０ｍｇ　およそ定量的）を淡黄色油／固体の混合物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲにより、対応するメシル酸塩を若干含有していた。物質をさらに精製せずに持ち越したＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{88}ClNO_4$に対するｍ／ｚ（Ｍ－Ｃｌ）７０６．６８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，５．９Ｈｚ，）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）；２．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４０－２．２３（ｍ，７Ｈ）；１．８６（ｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；１．７０－１．４５（ｍ，１２Ｈ）；１．４４－１．３７（ｍ，４Ｈ）；１．３６－１．１５（ｍ，４７Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化３３２】



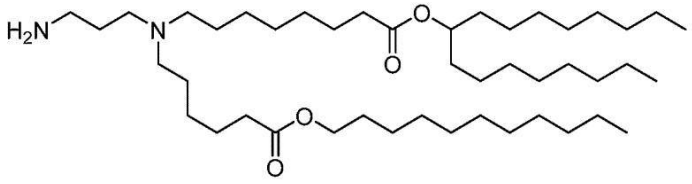
化学式: $C_{45}H_{88}N_4O_4$
分子量: 749.22

【０８０６】
高圧パイレックス（登録商標）槽における１０ｍＬの乾燥ＤＭＦ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（７２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、アジ化ナトリウム（２５０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を加え、槽を窒素でフラッシュし、テフロン（登録商標）スクリュートップキャップで密閉した。反応物を１００℃に加熱し、一晩攪拌した

後、ＴＬＣにより出発クロリドは残っていなかった。反応物を室温に冷却し、溶液をで希釈し、水及びヘキサンで３回抽出した。有機物を組み合わせ、水で１回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、淡黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～２０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（５５０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、７５％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{88}N_4O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７４９．３２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，６．２Ｈｚ，）；４．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；２．４６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．４２－２．３４（ｍ，３Ｈ）；２．２８（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，７．１Ｈｚ）；１．７７－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３８（ｍ，８Ｈ）；１．３７－１．１４（ｍ，４９Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化３３３】



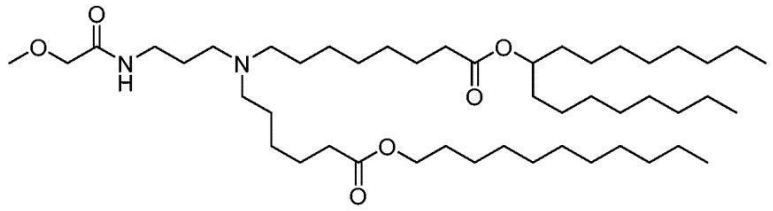
化学式：$C_{45}H_{90}N_2O_4$
分子量：723.23

【０８０７】

８ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アジドプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（５５０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の攪拌分散液を含有するフラスコを窒素でフラッシュし、炭素に担持されたパラジウム１０重量％（約５０ｍｇ、触媒）を加え、黒色の混合物を得た。槽の側面を２ｍＬのエタノールで洗浄し、フラスコを窒素で再びフラッシュした。フラスコに水素バルーンを装着し、蒸発させ、水素で３回バックフィルした室温で２時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アジドは残っていなかった。フラスコを窒素でフラッシュし、混合物を、セライトを通して濾過し、濾過固体をエタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（３７５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、７１％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{90}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２３．５７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．９１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，６．１Ｈｚ，）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．４８（ｑｕｉｎｔ．，４Ｈ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，５．３Ｈｚ）；２．２９（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，９．６Ｈｚ）；１．８９－１．７２（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．３９（ｍ，８Ｈ）；１．３８－１．１３（ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化３３４】



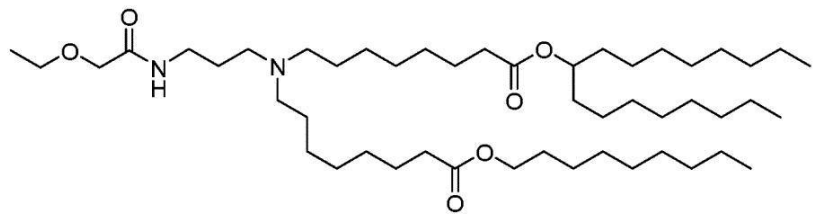
化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量: 795.29

【０８０８】

０℃で４ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１００ｕＬ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、メトキシ塩化アセチル（３２ｕＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を攪拌し、室温に一晩温めた。ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかったので、黄色溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２２％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９５．２５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．５０（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．８７（ｓ，２Ｈ）；３．４０（ｍ，５Ｈ）；２．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．５４－２．３４（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．６９－１．３９（ｍ，１４Ｈ）；１．３８－１．１３（ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

ＦＲ．化合物２６４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－エトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３３５】



化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量: 809.32

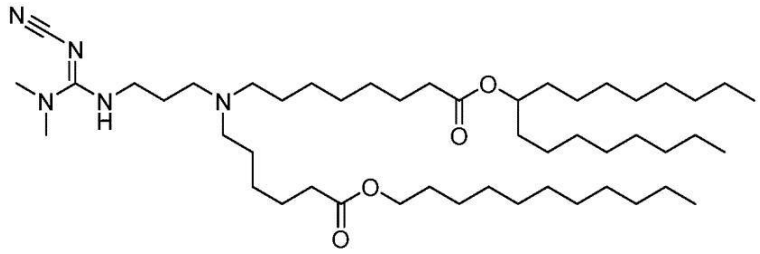
【０８０９】

化合物２６４は、メトキシ塩化アセチルの代わりにエトキシ塩化アセチル（ＡｌｆａＡｅｓａｒ，Ｔｅｗｋｓｂｕｒｙ，ＭＡ）（９２ｕＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１７８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－エトキシ

アセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１４０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、３１％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．４３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．４８（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，６．１Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９１（ｓ，２Ｈ）；３．５５（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，７．０Ｈｚ）；３．３６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．５３－２．４３（ｍ，２Ｈ）；２．４１－２．３２（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．３１－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．５６（ｍ，８Ｈ）；１．５５－１．３７（ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１４（ｍ，５２Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＦＳ．化合物２６５：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化３３６】



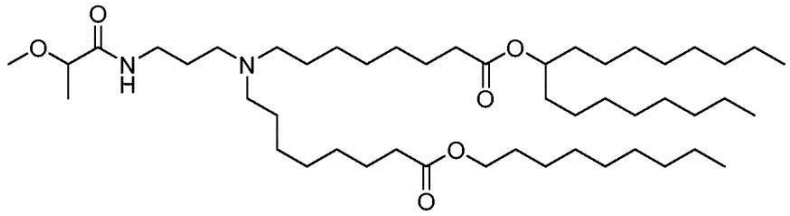
化学式: $C_{49}H_{95}N_5O_4$
分子量: 818.33

【０８１０】

化合物２６５は、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１６８と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２１％）を無色のシロップとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{95}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１８．７８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．５２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，６．３Ｈｚ）；４．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．３Ｈｚ）；３．００（ｓ，６Ｈ）；２．５９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４４（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．２９（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，７．１Ｈｚ）；１．８０－１．５８（ｍ，８Ｈ）；１．５６－１．３８（ｍ，６Ｈ）；１．３７－１．１３（ｍ，５１Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）。

ＦＴ．化合物２６７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（２－メトキシプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３３７】



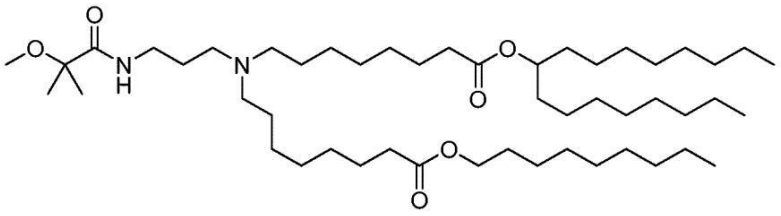
化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量: 809.32

【０８１１】

化合物２６７は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキ（メチルチオ）酢酸の代わりに２－メトキシプロパン酸（Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍ，Ａｒｌｉｎｇｔｏｎ　Ｈｅｉｇｈｔｓ，ＩＬ）（６６ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２５２と同様に、シ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、５４％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{49}$Ｈ$_{96}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．６０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．４３（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７１（ｑｕａｒｔ．、１Ｈ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，６．７Ｈｚ）；３．３６（ｍ，５Ｈ）；２．５８－２．４７（ｍ，２Ｈ）；２．４５－２．３５（ｍ，３Ｈ）；２．３４－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．７６－１．４１（ｍ，１６Ｈ）；１．４０－１．１５（ｍ，５２Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）．

ＦＵ．化合物２６８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３３８】



化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量: 823.34

【０８１２】

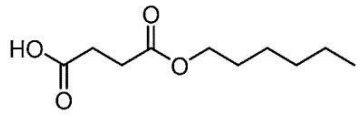
化合物２６８は、（メチルチオ）酢酸の代わりに２－メトキシ－２－メチルプロパン酸（Ｅｎａｍｉｎｅ，Ｍｏｎｍｏｕｔｈ　Ｊｃｔ．，ＮＪ）（６３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２５２と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシ－２－メチルプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－

オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１２％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．６２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ ８．９６（ｓ，１Ｈ）；７．４９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，６．１Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．４４－３．３７（ｍ，５Ｈ）；３．２０－２．９８（ｍ，５Ｈ）；２．３７－２．２６（ｍ，４Ｈ）；２．１７－２．０２（ｍ，２Ｈ）；１．８０－１．６９（ｍ，３Ｈ）；１．６８－１．６０（ｍ，６Ｈ）；１．５７－１．４７（ｍ，４Ｈ）；１．４６－１．１７（ｍ，５５Ｈ）；０．９０（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

ＦＶ．化合物２６９：６－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル ヘキシルスクシナート

４－（ヘキシルオキシ）－４－オキソブタン酸

【化３３９】



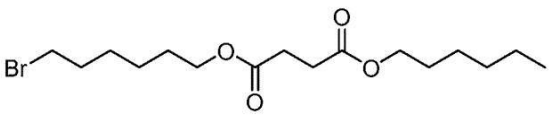
化学式：$C_{10}H_{18}O_4$
分子量：202.25

【０８１３】

１－ヘキサノール（６．３ｍＬ、４９．４ｍｍｏｌ）中の無水コハク酸（５ｇ、４９．４ｍｍｏｌ）のスラリーを８０℃に加熱し、２０時間撹拌した後、無色溶液になった。これを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ ＨＣｌ溶液で２回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（Na_2SO_4）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、４－（ヘキシルオキシ）－４－オキソブタン酸（９．８７ｇ、４８．８ｍｍｏｌ、９９％）を無色の液体として得た。これをさらに精製せずに持ち越した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ １０．５９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．１０（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，５．２Ｈｚ）；２．６５（ｍ，４Ｈ）；１．６２（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，６．９Ｈｚ）；１．３０（ｍ，６Ｈ）；０．８９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）（カルボキシレートプロトンは、観察されなかった）。

６－ブロモヘキシル ヘキシルスクシナート

【化３４０】



化学式：$C_{16}H_{29}BrO_4$
分子量：365.31

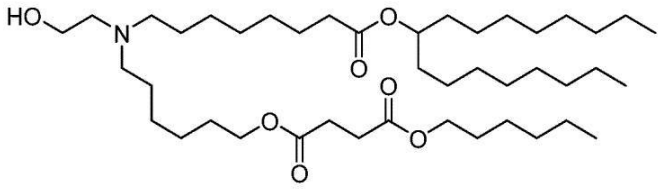
【０８１４】

乾燥窒素下で２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の４－（ヘキシルオキシ）－４－オキソブタン酸（１．０ｇ、４．９ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－１－ヘキサノール（０．７５ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（１．６７ｇ、７．４ｍｍｏｌ）、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．３ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６ｍＬ、１４．８ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色溶液を得た。これを室温で２４時間撹拌した後、ＴＬＣにより反応はほとんど完了したことを示した。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（濃厚なエマルション）で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、無色液体／白色固体の混合物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、６－ブロモヘキシルヘキシルスクシナート（０．９２ｇ、２．５ｍｍｏｌ、５１％）を淡黄色の液体として

得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．１１－４．０６（ｍ，４Ｈ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６２（ｓ，４Ｈ）；１．８７（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，７．２Ｈｚ）；１．６９－１．５７（ｍ，４Ｈ）；１．５０－１．３０（ｍ，１０Ｈ）；０．８９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

６－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル　ヘキシルスクシナート

【化３４１】



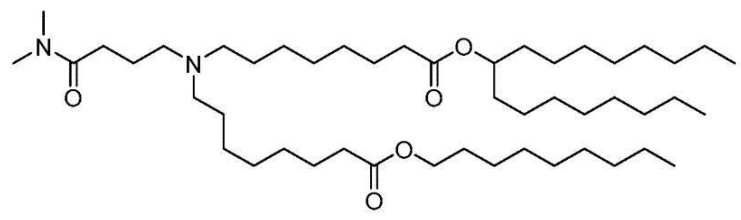
化学式：$C_{43}H_{83}NO_7$
分子量：726.14

【０８１５】

乾燥窒素下で８ｍＬの乾燥アセトニトリル中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及び６－ブロモヘキシルヘキシルスクシナート（２２３ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化カリウム（１１５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、続いて粉状の炭酸カリウム（３４０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２ｍＬの乾燥シクロペンチルメチルエーテルで希釈した。得られた白色の混合物を９０℃に加熱し、２４時間攪拌した後、　室温に冷却し、濾過し、濾過固体をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に懸濁させ、ＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～３０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、６－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘキシル　ヘキシルスクシナート（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、９％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{83}NO_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２６．３６。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．１Ｈｚ，）；４．０８（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；２．９６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．６２（ｓ，４Ｈ）；２．５７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．４４（ｔ．，４Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；２．２７（ｔ．，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７０－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．３７（ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１５（ｍ，４０Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

ＦＷ．化合物２３８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（ジメチルアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４２】



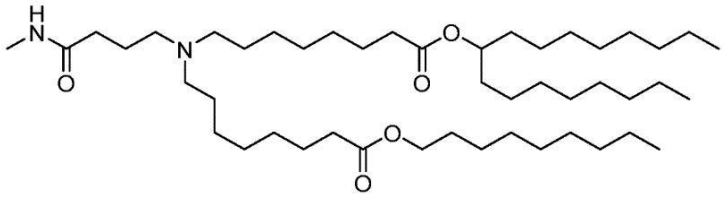
化学式：$C_{48}H_{94}N_2O_5$
分子量：779.29

【０８１６】

－１５℃に冷却した１５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の４－ブロモブタノイルクロリド（１．６ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ ジメチルアミン溶液（１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を攪拌し、室温に温めた。沈殿した固体を、濾過を介して除去し、濾液を濃縮し、粗の４－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンアミドを得た。これを２０ｍＬの１：１のアセトニトリル／メチルシクロペンチルエーテル混合物中に溶解し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．８ｇ、６ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（０．３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃に加熱し、一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（４：１ヘキサン／アセトン無勾配）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（ジメチルアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１５％）を淡黄色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７７９．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８３（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；３－２．７（ｍ，１０Ｈ）；２．５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．２６（ｍ，４Ｈ）；２（ｍ，２Ｈ）；１．７－１．４（ｍ，１４Ｈ）；１．４－１．２（ｍ，５０Ｈ）；０．８（ｍ，９Ｈ）．

ＦＸ．化合物２３９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（メチルアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４３】



化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_5$
分子量: 765.26

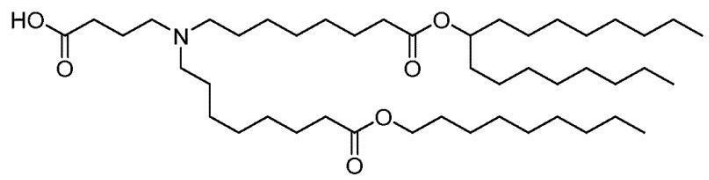
【０８１７】

化合物２３９は、ＴＨＦ中の２Ｍジメチルアミン溶液の代わりにメタノール中の２Ｍメチルアミン溶液（８ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２３８と同様に、ヘプタデカン－９－イル ８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）から調製した。残渣を濾過し、濃縮し、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（４：１ヘキサン／アセトン無勾配）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（メチルアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、４３％）を淡黄色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{92}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７６５．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８３（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６（ｓ，３Ｈ）；２．４－２．２（ｍ，１２Ｈ）；１．８－１．４（ｍ，１４Ｈ）；１．４－１．２（ｍ，５０Ｈ）；０．８（ｍ，９Ｈ）；（アミドプロトンは、観察されなかった）。

ＦＹ．化合物２４０：ヘプタデカン－９－イル ８－（（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸

【化３４４】



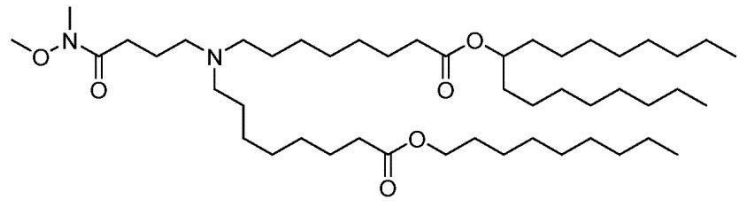
化学式: $C_{46}H_{89}NO_6$
分子量: 752.22

【０８１８】

０℃で１００ｍＬのアセトニトリル中の過ヨウ素酸（７．３ｇ、３２ｍｍｏｌ）の混合物を１５分間激しく撹拌した。これに、３０ｍＬのアセトニトリル中のヘプタデカン－９－イル　８－（（４－ヒドロキシブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１０．７５ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の溶液、続いてクロロクロム酸ピリジニウム（０．１６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に４時間温めた後、ＬＣ／ＭＳにより大部分の出発アルコールが残っていることが示された。混合物に、追加のクロロクロム酸ピリジニウム（０．１６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌し続けた。ＬＣ／ＭＳによって、より多くの生成物の形成が示された後、追加のクロロクロム酸ピリジニウムを加えたが、しかしながら、この反応工程はゆっくりであった。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水／生理食塩水（１：１）混合物、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び最終的に生理食塩水で洗浄した。（$MgSO_4$）で乾燥し、濃縮後、１３ｇの粗の物質が得られ、ＮＭＲにより、少量のアルデヒド中間体と一緒に、２０％の出発アルコールが含有していた。粗の物質を１２０ｍＬの１：１アセトニトリル／ＴＢＭＥ中に溶解し、過ヨウ素酸（１３．０ｇ、５７ｍｍｏｌ）及びクロロクロム酸ピリジニウム（０．１６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。追加のクロロクロム酸ピリジニウム（０．１６ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アルコールがほとんど残っていないことが示された。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水／生理食塩水（１：１）混合物、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び最終的に生理食塩水で洗浄した。有機物を（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～６％、次いで、１０％のメタノール）で精製し、４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸（８．８０ｇ、１１．７ｍｍｏｌ、８０％）を茶色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{89}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５２．６。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８４（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．１２（ｍ，２Ｈ）；３．００（ｍ，４Ｈ）；２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；２．０８（ｍ，２Ｈ）；１．８１（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；１．６０（ｍ，６Ｈ）；１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；カルボキシレートプロトンは、観察されなかった。

ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４５】



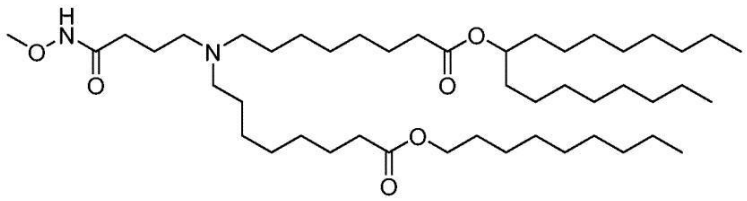
化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量: 795.29

【０８１９】

４０ｍＬのジクロロメタン中の４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸（１．００ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃のカルボニルジイミダゾール（２５９ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加え、冷却浴を除去し、混合物を室温で３０分間撹拌した。０℃に冷却後、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（１５６ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２３ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより１０％未満の出発酸が残っていたので、反応混合物をヘキサンで希釈し、水及び生理食塩水で１回洗浄した。有機層を（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～６％、次いで、１０％のメタノール）で精製し、若干の出発酸を含有する０．７７ｇの混合物を得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％、次いで、６０％のアセトン）で再精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、２０％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝９．７８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９５．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．６７（ｓ，３Ｈ）；３．１７（ｓ，３Ｈ）；２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｍ，６Ｈ）；１．７４（ｍ，２Ｈ）；１．６０（ｍ，８Ｈ）；１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．４０（ｍ，２Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。

ＦＺ．化合物２４１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（メトキシアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４６】



化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量: 781.26

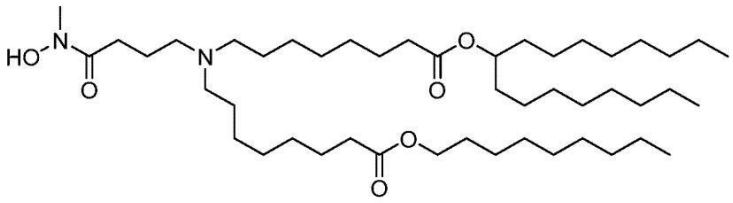
【０８２０】

２０ｍＬのジクロロメタン中の４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸（１．００ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及びＯ－メチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（１７８ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（４６０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（０．３０ｍＬ、２．１３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより少量の出発酸のみが残っていたので、反応混合物をヘキサンで希釈し、水

及び生理食塩水で１回洗浄した。有機層を（ＭｇＳＯ４）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～６％、次いで、１０％のメタノール）で精製し、若干の出発酸を含有する０．６３ｇの混合物を得た。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％、次いで、８０％のアセトン）で再精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（メトキシアミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．５６ｇ、０．７１ｍｍｏｌ、５３％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝９．４９分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ４７Ｈ９２Ｎ２Ｏ６に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８１．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．７３（ｓ，３Ｈ）；２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｍ，６Ｈ）；１．７３（ｍ，４Ｈ）；１．６０（ｍ，６Ｈ）；１．４８（ｍ，６Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；ヒドロキサメートプロトンは、観察されなかった。

ＧＡ．化合物２４２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（ヒドロキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４７】



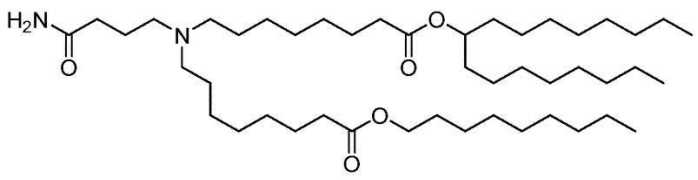
化学式: $C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量: 781.26

【０８２１】

０℃で２５ｍＬのジクロロメタン中の４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸（１．０８ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１２１μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦを５滴加え、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。０℃の得られた溶液に、Ｎ－メチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（０．３６ｇ、４．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３５５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温に温め、１６時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより少量の出発酸のみが残っていたので、反応混合物をヘキサンで希釈し、水及び生理食塩水で１回洗浄した。有機層を（ＭｇＳＯ４）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％、次いで、８０％のアセトン）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（ヒドロキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．６１ｇ、０．７８ｍｍｏｌ、５４％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝９．６９分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ４７Ｈ９２Ｎ２Ｏ６に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８１．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；３．２１（ｓ，３Ｈ）；２．５５（ｍ，４Ｈ）；２．４４（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．９６（ｍ，２Ｈ）；１．６０（ｍ，８Ｈ）；１．４７（ｍ，６Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；ヒドロキサメートプロトンは、観察されなかった。

ＧＢ．化合物２４３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノ－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３４８】



化学式: $C_{46}H_{90}N_2O_5$
分子量: 751.24

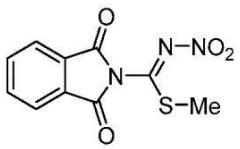
【０８２２】

０℃で２５ｍＬのジクロロメタン中の４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ブタン酸（１．０ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（１２０μＬ、１．３３ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦを５滴加え、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた溶液を０℃に冷却し、アンモニアガスで５分間バブリングし、反応物を０℃で２時間維持した。ＬＣ／ＭＳにより少量の出発酸のみが残っていたので、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、生理食塩水で洗浄した。有機層を（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％、次いで、８０％のアセトン）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノ－４－オキソブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．３０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、３０％）を茶色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝９．０９分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{90}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５１．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．７３（ｂｓ，１Ｈ）；５．２２（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．４５（ｍ，２Ｈ）；２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｍ，６Ｈ）；１．７５（ｍ，２Ｈ）；１．６０（ｍ，８Ｈ）；１．５０（ｍ，４Ｈ）；１．４０（ｍ，２Ｈ）；１．２４（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）。

ＧＣ．化合物２４８：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

Ｓ－メチル－Ｎ－ニトロ－Ｎ’－フタロイルイソチオ尿素

【化３４９】



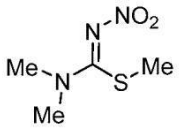
化学式: $C_{10}H_7N_3O_4S$
分子量: 265.24

【０８２３】

０℃で７０ｍＬのピリジン中のＳ－メチル－Ｎ－ニトロイソチオ尿素（５．０ｇ、３７ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化フタロイル（１４．５ｇ、１０．３ｍＬ、７２ｍｍｏｌ）を２５分かけて滴下して加えた。溶液を０℃で３０分間撹拌している間に、沈殿物が形成された。混合物を６００ｍＬの氷冷２Ｎ塩酸溶液に注ぎ、得られた固体を濾過し、水で洗浄し空気乾燥させた。固体をエタノールから沈殿させ、Ｓ－メチル－Ｎ－ニトロ－Ｎ’－フタロイルイソチオ尿素（６．２３ｇ、２３．５ｍｍｏｌ、６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．９７－７．９５（ｍ，２Ｈ）；７．８７－７．８６（ｍ，２Ｈ）；２．６６（ｓ，３Ｈ）．

メチル　Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート

【化３５０】



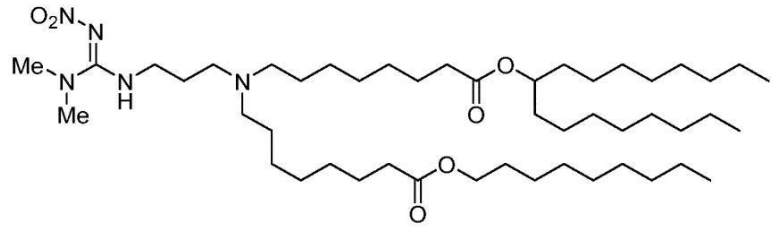
化学式: $C_4H_9N_3O_2S$
分子量: 163.20

【０８２４】

０℃で１０ｍＬのジクロロメタン中のＳ－メチル－Ｎ－ニトロソ－Ｎ’－フタロイルイソチオ尿素（１．５ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、５ｍＬのメタノール中のＴＨＦ（２．８４ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ）中の２Ｍジメチルアミン溶液の溶液を２５分かけて滴下して加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮し、残渣をジクロロメタン中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（４：１ヘキサン／酢酸エチル、無勾配）で精製し、メチル　Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート（６７８ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ、７３％）をワックス状の白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　３．２５（ｓ，６Ｈ）；２．５３（ｓ，３Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３５１】



化学式: $C_{48}H_{95}N_5O_6$
分子量: 838.32

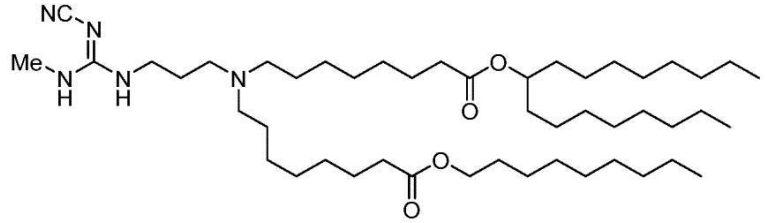
【０８２５】

２０ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（アミノプロピル）（８－ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート（１１８ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を還流加熱し、５時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかったので、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液ジクロロメタン、メタノール、１％の水酸化アンモニウム）で精製し、５２０ｍｇの不純物質を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（まず、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で再精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチル－２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、３８％）を淡黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝９．４８分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{95}$Ｎ$_5$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３８．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；３．０５（ｓ，６Ｈ）；２．６６（ｂｓ，１Ｈ）；２．４８（ｂｓ，２Ｈ）；２．２８（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３．８Ｈｚ）；１．６２－１．５８（ｍ，８Ｈ）；１．４８－１．３０（ｍ，８Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＧＤ．化合物２４９：ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－シアノ－３－

メチルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３５２】



化学式: $C_{48}H_{93}N_5O_4$
分子量: 804.30

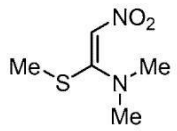
【０８２６】

化合物２４９は、ＴＨＦ中の２Ｍジメチルアミン溶液の代わりにメタノール中のメチルアミンの２Ｍ溶液（１．４ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１６８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノオクタノエート（４００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン、メタノール／１％のＮＨ$_4$ＯＨ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－シアノ－３－メチルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、５８％）を淡黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝９．８３分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{93}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０４．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．２９（ｍ，２Ｈ）；２．７７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）；２．５２（ｍ，１Ｈ）；２．４４－２．３９（ｍ，３Ｈ）；２．２８（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３．６Ｈｚ）；１．６５－１．５７（ｍ，１６Ｈ）；１．５０－１．４１（ｍ，３Ｈ）；１．３０－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ＧＥ．化合物２５０：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（１－（ジメチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（メチルチオ）－２－ニトロエテン－１－アミン

【化３５３】



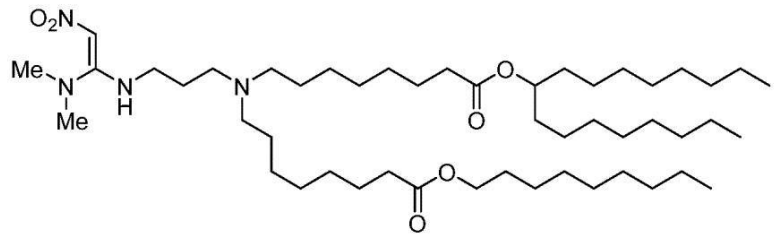
化学式: $C_5H_{10}N_2O_2S$
分子量: 162.21

【０８２７】

０℃でアセトニトリル中の（２－ニトロエテン－１，１－ジイル）ビス（メチルスルファン）（ＥＰ　５９８４　Ａ１）（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン中の２Ｍジメチルアミン（３ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン、酢酸エチル）で精製し、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－２－ニトロエテン－１，１－ジアミンを含有する、（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（メチルチオ）－２－ニトロエテン－１－アミン（２００ｍｇ、２０％）を赤みがかった黄色油として得た。これをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．６７（ｓ，１Ｈ）；３．２０（ｓ，６Ｈ）；２．４６（ｓ，３Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（１－（ジメチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３５４】



化学式: $C_{49}H_{96}N_4O_6$
分子量: 837.33

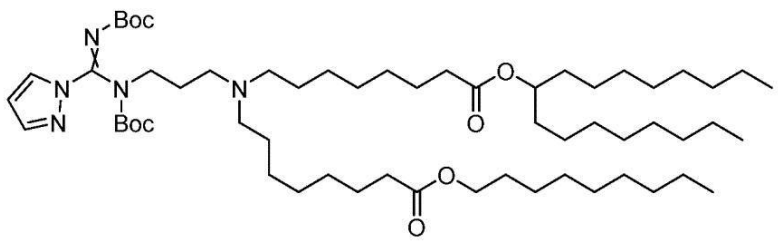
【０８２８】

２０ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（メチルチオ）－２－ニトロエテン－１－アミン（１１２ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を還流加熱し、５時間攪拌した。溶媒を除去し、化合物をシリカゲルクロマトグラフィー［カラム１：ヘキサン／酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン、メタノール／１％のＮＨ$_4$ＯＨ）、カラム２：ヘキサン／酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン、メタノール／１％のＮＨ$_4$ＯＨ）］で２回精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（１－（ジメチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１０４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１８％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝８．６９分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{96}$Ｎ$_4$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３７．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　９．５６（ｂｓ，１Ｈ）；６．４９（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３４－３．３２（ｍ，２Ｈ）；２．９２（ｓ，６Ｈ）；２．４９（ｍ，２Ｈ）；２．３７－２．３３（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３．８Ｈｚ）；１．７７－１．７５（ｍ，２Ｈ）；１．６２－１．４８（ｍ，８Ｈ）；１．３４－１．２４（ｍ，５４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＧＦ．化合物２５４：ヘプタデカン－９－イル　４－イミノ－９－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２－オキサ－３，５，９－トリアザヘプタデカン－１７－オエート

ヘプタデカン－９－イル　７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－５－エン－１９－オエート

【化３５５】

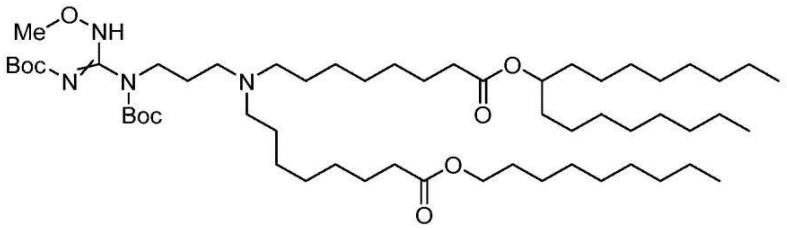


化学式: $C_{59}H_{109}N_5O_8$
分子量: 1016.55

【０８２９】

１０ｍＬの乾燥テトラヒドロフラン中のヘプタデカン－９－イル（８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－（ノニルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（２７１．８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチレン）カルバメート（Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ；２１４．３ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃に冷却した。これに、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．２ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で２４時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発アルコールは残っていなかったので、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％の酢酸エチル）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　７－（ｔｅｒｔ）－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－５－エン－１９－オエート（２２７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、３２％）を無色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{59}H_{109}N_5O_8$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）１０１６．８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．９３（ｓ，１Ｈ）；７．６７（ｓ，１Ｈ）；６．４０（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６９－３．６７（ｍ，２Ｈ）；２．４５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）$_2$．３５－２．２３（ｍ，８Ｈ）；１．８８－１．８４（ｍ，２Ｈ）；１．５７－１．４９（ｍ，１０Ｈ）；１．３８－１．２４（ｍ，７０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．ヘプタデカン－９－イル　７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－（メトキシアミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－５－エン－１９－オエート

【化３５６】



化学式: $C_{57}H_{110}N_4O_9$
分子量: 995.53

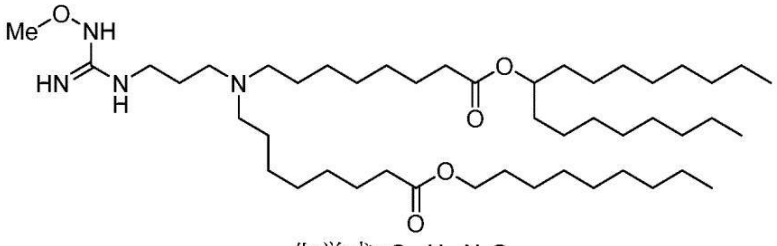
【０８３０】

３０ｍＬの１：１シクロペンチルメチルエーテル／アセトニトリル混合物中のヘプタデカン－９－イル　７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノンデカ－５－エン－１９－オエート（２２７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｏ－メチル　ヒドロキシルアミンヒドロクロリド（９３．３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８５℃に加熱し、２４時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより反応が約８０％進行したので、追加のＯ－メチル　ヒドロキシルアミンヒドロクロリド（９３．３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１４４．４ｍｇ、０．２ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８５℃でさらに２４時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１：１ヘキサン／酢酸エチル、無勾配）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－（メトキシアミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－５－エン－１９－オエート（１８９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、８５％）を無色油として得た。Ｍ

Ｓ（ＣＩ）：$C_{57}H_{110}N_4O_9$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９９５．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．３１（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．８３（ｓ，３Ｈ）；３．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．４８－２．３２（ｍ，６Ｈ）；２．２６（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３．８Ｈｚ）；１．６２－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５０－１．４３（ｍ，２０Ｈ）；１．３９－１．２４（ｍ，５４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル ４－イミノ－９－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２－オキサ－３，５，９－トリアザヘプタデカン－１７－オエート

【化３５７】



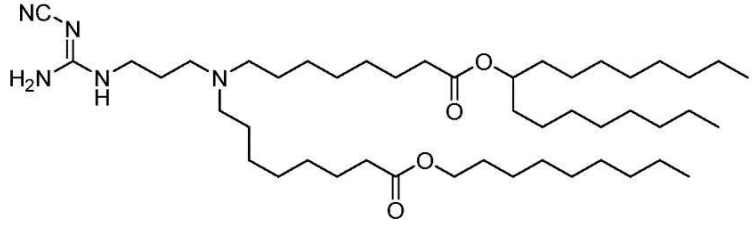
化学式: $C_{47}H_{94}N_4O_5$
分子量: 795.29

【０８３１】

０℃で１ｍＬの酢酸エチル中のヘプタデカン－９－イル ７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－（メトキシアミノ）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，７，１１－トリアザノナデカ－５－エン－１９－オエート（１８９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩酸溶液（８ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温で３日間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。完全に脱保護された生成物のみが観察された。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで、生理食塩水で１回洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン、メタノール／１％のNH_4OH）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ４－イミノ－９－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２－オキサ－３，５，９－トリアザヘプタデカン－１７－オエート（１２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、８０％）を得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{94}N_4O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９５．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６４（ｓ，３Ｈ）；３．１５（ｂｓ，２Ｈ）；２．５１－２．４９（ｍ，２Ｈ）；２．４２－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３．７Ｈｚ）；１．６５－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．４９－１．４１（ｍ，８Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

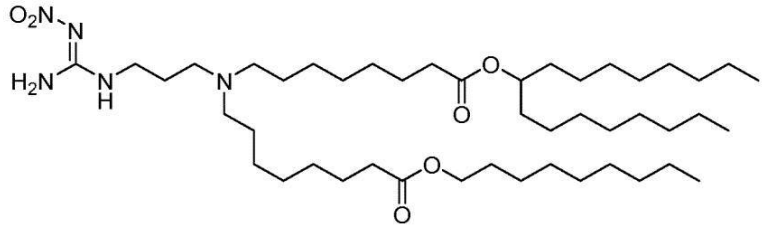
ＧＧ．化合物２６６：ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－シアノグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３５８】



化学式: $C_{47}H_{91}N_5O_4$
分子量: 790.28

【０８３２】
化合物２６６は、ＴＨＦ中の２Ｍジメチルアミン溶液の代わりにメタノール中のアンモニアの７Ｍ溶液（２ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）を使用し、反応を密閉管で実行したことを除いて、合物１６８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノオクタノエート（４００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン、メタノール／１％のNH_4OH）で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－シアノグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、３９％）を淡黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝９．２６分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{91}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９０．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　δ　４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．２９－３．２７（ｍ，２Ｈ）；２．５１－２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４３－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５０－１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．４０－１．３７（ｍ，４Ｈ）；１．３０－１．２３（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；１つのグアニジンプロトンは、観察されなかった。
ＧＨ．化合物２７４：ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３５９】



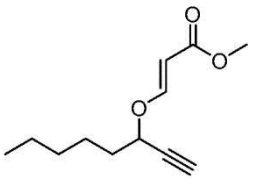
化学式: $C_{46}H_{91}N_5O_6$
分子量: 810.26

【０８３３】
２０ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（アミノプロピル）（８－ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５３０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル－Ｎ’－ニトロカルバムイミドチオエート（１０４ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を還流加熱し、４時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。２つのニトログアニジン位置異性体（Ｚ及びＥ）に対応する２本の生成物ピークが観察された。Ｚ異性体は、より安定なＥ　異性体に変換するため、Ｚ異性体の量は、反応時間と共に減少する。溶媒を除去し、粗の化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（まず、ヘキサン、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中０～５０％のメタノール／１％のNH_4OH）で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、２７％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝９．５３分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{91}N_5O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１０．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．４１（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．３６－３．３４（ｍ，２Ｈ）；２．５１－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３．７Ｈｚ）；１．７８（ｂｓ，２Ｈ）；１．６３－１．５８（ｍ，８Ｈ）；１．５０－１．３８（ｍ，６Ｈ）；１．３０－１．２３（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．
【０８３４】

ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－ニトログアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシル）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（６５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、１１％）も淡黄色油として単離され、静置するとＥ異性体にゆっくりと変換した。ＨＰＬＣ／ＵＶ　２１４ｎｍ：ＲＴ＝１０．６６分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{91}N_5O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１０．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３６－３．３４（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｂｓ，４Ｈ）；２．３０－２．２４（ｍ，４Ｈ）；２．１６－２．１５（ｍ，１Ｈ）；１．７９（ｂｓ，１Ｈ）；１．６２－１．４２（ｍ，１５Ｈ）；１．３０－１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＧＩ．化合物２７５：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート

【化３６０】

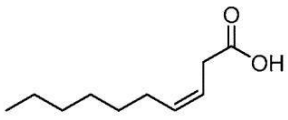


化学式: $C_{12}H_{18}O_3$
分子量: 210.27

【０８３５】

１００ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の１－オクチン－３－オール（２．１５ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）及びプロピオル酸メチル（１．２ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色溶液を室温で２０時間攪拌した後、ＴＬＣにより出発アルコールは残っていなかった。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル（Ｅ）－３－（オクター１－イン－３－イルオキシ）アクリレート（２．９２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、９７％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）；５．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）；４．５３（ｔｄ、１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２．０Ｈｚ）；３．７０（ｓ，３Ｈ）；２．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ）；１．５２－１．４１（ｍ，２Ｈ）；１．３７－１．２６（ｍ，４Ｈ）；０．９０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

【化３６１】



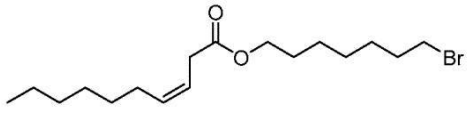
化学式: $C_{10}H_{18}O_2$
分子量: 170.25

【０８３６】

５ｍＬのマイクロ波バイアル中で、８４０ｍｇ（４ｍｍｏｌ）のメチル（Ｅ）－３－（オクター１－イン－３－イルオキシ）アクリレート及び２ｍＬの水を組み合わせ、無色の二層を得た。バイアルを密閉し、混合物にマイクロ波を１７５℃で９０分間照射した。得られた二層をＤＣＭで２回洗浄し、有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、暗橙色油を得た。これをヘキサン中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、（Ｚ）－デカ－３－エノエート（１５５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、２３％）を橙色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３

００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１１．０３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；５．７０－５．４４（ｍ，２Ｈ）；３．１４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．４３－１．１３（ｍ，８Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。（Ｚ）ジオメトリーは、２．０７ｐｐｍ（Ｃ－５プロトン）及び３．１６ｐｐｍ（Ｃ－２プロトン）で照射した１Ｄ勾配選択ＮＯＥｓｙ実験によって確認された。

【化３６２】

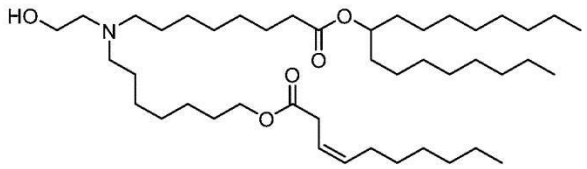


化学式:$C_{17}H_{31}BrO_2$
分子量:347.34

【０８３７】

１０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－１－ヘプタノール（２５０ｕＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（４４０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＡＰ（８０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８０ｕＬ、３．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた橙色溶液を室温で２４時間攪拌した後、ＴＬＣにより出発酸が残っていないことが示された。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（濃厚なエマルション）で１回洗浄し、１０％のクエン酸水溶液で１回洗浄し、（ＭｇＳＯ$_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、７－ブロモヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、５６％）を淡黄色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．６５－５．４９（ｍ，２Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．０８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．５６（ｍ，２Ｈ）；１．５１－１．２０（ｍ，１４Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

【化３６３】



化学式:$C_{44}H_{85}NO_5$
分子量:708.17

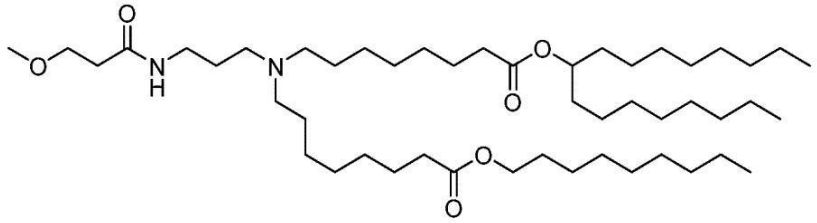
【０８３８】

化合物２８５は、５－ブロモペンチルオクチルマロネートの代わりに７－ブロモヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２８４と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（３５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２０５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、４１％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３５分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{44}$Ｈ$_{85}$ＮＯ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０８．７５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．６４－５．４８（ｍ，２Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．５５（ｔ，２Ｈ

，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．０８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ）；２．４７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．７０－１．５５（ｍ，４Ｈ）；１．５４－１．４０（ｍ，６Ｈ）；１．３９－１．１３（ｍ，４５Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＧＪ．化合物２７６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メトキシプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３６４】



化学式:$C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量:809.32

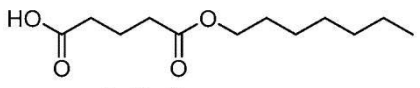
【０８３９】

化合物２７６は、メトキシ塩化アセチルの代わりに３－メトキシプロパノイルクロリド（Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ，Ｅｓｔｉｌｌ，ＳＣ）（５７ｕＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１７８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ４ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メトキシプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１４０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、３１％）を黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．７８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．４８（ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，６．１Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９１（ｓ，２Ｈ）；３．５５（ｑｕａｒｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，７．０Ｈｚ）；３．３６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．５３－２．４３（ｍ，２Ｈ）；２．４１－２．３２（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．３１－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．５６（ｍ，８Ｈ）；１．５５－１．３７（ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１４（ｍ，５２Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）．

ＧＫ．化合物２７７：４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ブチル　ヘプチルグルタレート

工程１：５－（ヘプチルオキシ）－５－オキソペンタン酸

【化３６５】



化学式:$C_{12}H_{22}O_4$
分子量:230.30

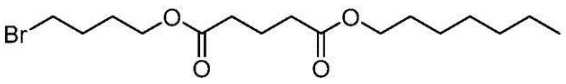
【０８４０】

７．２ｍＬ（５０ｍｍｏｌ）の１－ヘプタノール中の５ｇ（４１．６ｍｍｏｌ）のグルタル酸無水物のスラリーを９０℃に加熱し、２０時間撹拌した後、無色溶液になった。これを室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（約５０ｍＬ）で希釈し、ジエチルエーテルで３回抽出した。水層のｐＨを４Ｎ　ＨＣｌ水溶液で約３に調整し、得られた濁っ

た混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。ＥｔＯＡｃ相を組み合わせ、生理食塩水で１回洗浄し、（Na_2SO_4）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、５－（ヘプチルオキシ）－５－オキソペンタン酸（７．３６ｇ、３１．９ｍｍｏｌ、７７％）を無色の液体として得た。これをさらに精製せずに次の工程に持ち越した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　１１．４０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．０６（ｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４１（ｍ，４Ｈ）；１．９５（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，７．３Ｈｚ）；１．６１（ｍ，２Ｈ）；１．２８（ｍ，８Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）。

工程２：４－ブロモブチル　ヘプチルグルタレート

【化３６６】



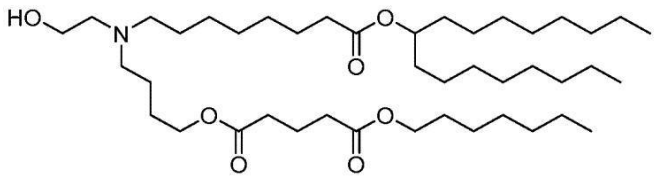
化学式:$C_{16}H_{29}BrO_4$
分子量:365.31

【０８４１】

乾燥窒素下で２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の５－（ヘプチルオキシ）－５－オキソペンタン酸（１．５ｇ、６．５ｍｍｏｌ）及び４－ブロモ－１－ブタノール（０．８２ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（２．２ｇ、９．８ｍｍｏｌ）、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．４ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．４ｍＬ、１９．５ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色溶液を得た。これを室温で２４時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発酸が残っていないことが示された。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（濃厚なエマルション）で２回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、４－ブロモブチル　ヘプチルグルタレート（０．３４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ、１４％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．１１－４．０６（ｍ，４Ｈ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６２（ｓ，４Ｈ）；１．８７（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，７．２Ｈｚ）；１．６９－１．５７（ｍ，４Ｈ）；１．５０－１．３０（ｍ，１０Ｈ）；０．８９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

工程３：４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ブチル　ヘプチルグルタレート

【化３６７】



化学式:$C_{43}H_{83}NO_7$
分子量:726.14

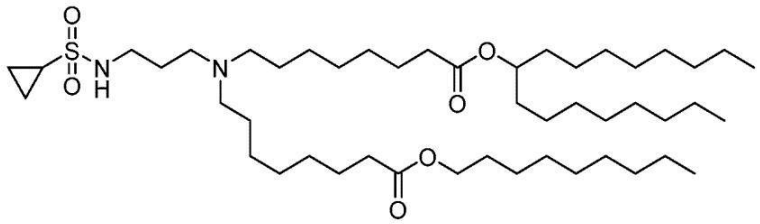
【０８４２】

乾燥窒素下で８ｍＬの乾燥アセトニトリル中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及び６－ブロモヘキシル　ヘキシルスクシナート（２２３ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化カリウム（１１５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、続いて粉状の炭酸カリウム（３４０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２ｍＬの乾燥シクロペンチルメチルエーテルで希釈した。得られた白色の混合物を９０℃に加熱し、２４時間攪拌した後、室温に冷却し、

濾過し、濾過固体をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に懸濁させ、ＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～３０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、４－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ブチル　ヘプチルグルタレート（１４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、３２％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{83}NO_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２６．６３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，６．１Ｈｚ，）；４．０７（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，６．０Ｈｚ）；３．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；２．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；２．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；２．４７（ｑｕａｒｔ．，４Ｈ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，７．０Ｈｚ）；２．３７（ｔ．，４Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．９４（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，７．３Ｈｚ）；１．７０－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．３７（ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１５（ｍ，３８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

ＧＬ．化合物２７８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（シクロプロパンスルホンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３６８】



化学式:$C_{48}H_{94}N_2O_6S$
分子量:827.35

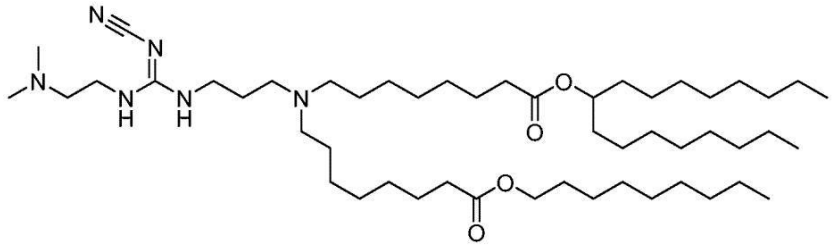
【０８４３】

化合物２７８は、塩化メタンスルホニルの代わりに塩化シクロプロパンスルホニル（Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ，Ｅｓｔｉｌｌ，ＳＣ）（５４ｕＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１０９と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（シクロプロパンスルホンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、４４％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{94}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２７．８２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．９５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．４８（ｑｕａｒｔ．、１Ｈ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，７．０Ｈｚ）；３．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．６３－２．４７（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．４５－２．３２（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２１（ｍ，４Ｈ）；１．７７－１．６８（ｍ，２Ｈ）；１．６１（ｂｒ．ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．５５－１．３９（ｍ，８Ｈ）；１．３８－１．１７（ｍ，４８Ｈ）；１．１６－１．１０（ｍ，２Ｈ）；０．９８－０．９２（ｍ，２Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

ＧＭ．化合物２７９：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－６－（シアノイミノ）－２－メチ

ル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２，５，７，１１－テトラアザノナデカン－１９－オエート

【化３６９】



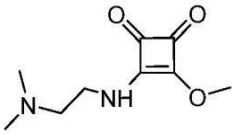
化学式:$C_{51}H_{100}N_6O_4$
分子量:861.40

【０８４４】

化合物２７９は、ＴＨＦ中のジメチルアミン溶液の代わりに原液のＮ，Ｎ－ジメチルエチレン－１，２－ジアミン（１６０ｕＬ、１．４ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１６８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－６－（シアノイミノ）－２－メチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２，５，７，１１－テトラアザノナデカン－１９－オエート（１１０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、３７％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{51}H_{100}N_6O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８６１．９４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．９１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．２８－３．１８（ｍ，４Ｈ）；２．５３－２．４０（ｍ，７Ｈ）；２．３２－２．２２（ｍ，１０Ｈ）；１．７５－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．４９－１．４３（ｍ，８Ｈ）；１．３２－１．２６（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

ＧＮ．化合物２８０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３７０】



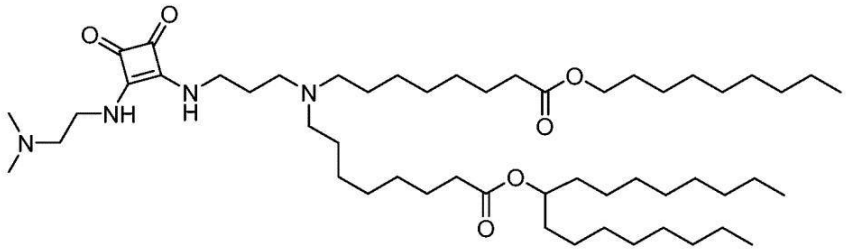
化学式:$C_9H_{14}N_2O_3$
分子量:198.22

【０８４５】

６０ｍＬのジエチルエーテル中の３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（５００ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、１０ｍＬのエーテル中の０．４２ｍＬ（３．８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルエチレン－１，２－ジアミンの溶液を５分かけて急速に滴下して加え、得られた混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで、濾過し、濾過固体をジエチルエーテルで洗浄し、空気乾燥させた。濾過固体をヘキサン中に溶解し、濾過し、濾液をＥｔＯＡｃで希釈し、混濁させ、混合物を室温に冷却し、次いで、０℃に冷却し、ｐｐｔを得た。これを、濾過を介して単離し、ヘキサンで洗浄し、空気乾燥させ、次いで、真空下で乾燥させ、３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－４－メト

キシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（２５５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、３７％）を白色固体として得た。化合物は、クロロホルム中で室温にて２つの回転異性体として存在する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　６．３５（ｂｒ．ｓ，０．６５Ｈ）；６．０９（ｂｒ．ｓ，０．３５Ｈ）；４．３９（ｓ，３Ｈ）；３．７３（ｂｒ．ｓ，０．７５Ｈ）；３．４６（ｂｒ．ｓ，１．２５Ｈ）；２．５０（ｍ，２Ｈ）；２．２５（ｓ，６Ｈ）．

【化３７１】



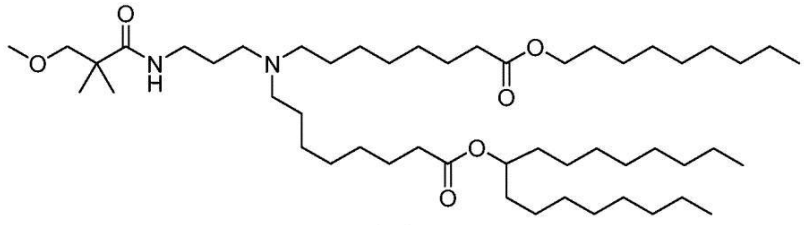
化学式:$C_{53}H_{100}N_4O_6$
分子量:889.41

【０８４６】

化合物２８０は、３－（ジメチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオンの代わりに３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（１６０ｕＬ、１．４ｍｍｏｌ）を使用し、溶液を４０℃に加熱したことを除いて、化合物１６９と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から調製した。溶液を窒素の流れ中で還元し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_{4}$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１０５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、２８％）を黄色のペーストとして得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{53}$Ｈ$_{100}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８９０．０６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　７．５８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；６．２０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７６－３．６０（ｍ，４Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．５４－２．４４（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｍ，１０Ｈ）；１．７４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，６Ｈ）；１．４９（ｍ，８Ｈ）；１．２５（ｂｒ．ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．

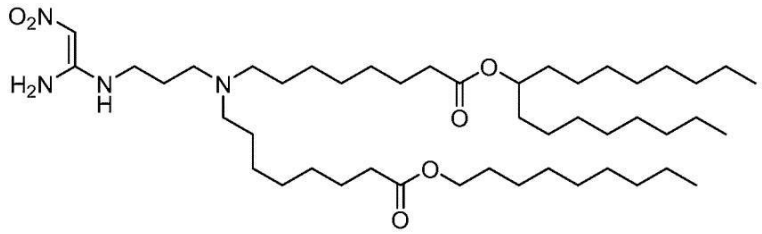
ＧＯ．化合物２８１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メトキシ－２，２－ジメチルプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３７２】



化学式:$C_{51}H_{100}N_2O_6$
分子量:837.37

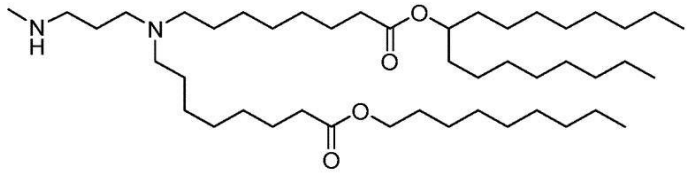
【０８４７】
化合物２８１は、（メチルチオ）酢酸の代わりに３－メトキシ－２，２－ジメチルプロパン酸（Ｅｎａｍｉｎｅ　ＬＬＣ，Ｍｏｎｍｏｕｔｈ　Ｊｕｎｃｔｉｏｎ，ＮＪ）（６３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２５２と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３－メトキシ－２，２－ジメチルプロパンアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、４３％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{51}$Ｈ$_{100}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３７．９９。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　９．２６（ｓ，１Ｈ）；７．３９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．４２－３．３２（ｍ，７Ｈ）；３．１２－２．９８（ｍ，５Ｈ）；２．３３－２．２３（ｍ，４Ｈ）；２．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．７５－１．５３（ｂｒ．ｍ，１４Ｈ）；１．５１－１．１０（ｍ，５４Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．
ＧＰ．化合物２８２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－アミノ－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３７３】



化学式: $C_{47}H_{92}N_4O_6$
分子量:809.28

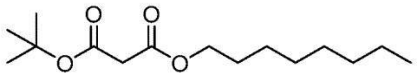
【０８４８】
メタノール（５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及び（２－ニトロエテン－１，１－ジイル）ビス（メチルスルファン）（１２５ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の溶液を密閉管中で８０℃にて５時間撹拌した。次に、アンモニア溶液（メタノール中で７Ｎ、５ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で２時間さらに加熱した。溶媒を除去し、粗の物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$：ＥｔＯＡｃ／ヘキサン０～１００％、次いで、１％水酸化アンモニウム／ジクロロメタン０～２０％を含有するメタノール）で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｅ）－８－（（３－（（１－アミノ－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８０ｍｇ、１２％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝８．７８分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{47}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_4$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　６．４９（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３６（ｍ，２Ｈ）；２．４９－２．３９（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，７．２Ｈｚ）；１．７７－１．７５（ｍ，２Ｈ）；１．６２－１．４８（ｍ，１５Ｈ）；１．３４－１．２４（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．
ＧＱ．化合物２８３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（メチルアミノ）プロピル

）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化３７４】



化学式:$C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量:737.25

【０８４９】
２ｍＬの２－プロパノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化ナトリウム（１０ｍｇ、触媒）、続いてＴＨＦ中の４ｍＬ（８ｍｍｏｌ）の２Ｍメチルアミン溶液を加え、黄色溶液を得た。これを５５℃に加熱し、３日間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発クロリドは残っていなかった。混合物を窒素の流れ中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（メチルアミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５５％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{46}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７３７．７０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．７２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）；２．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）；２．４６（ｓ，３Ｈ）；２．４０（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３２－２．２３（ｍ，４Ｈ）；１．７６－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３６（ｍ，８Ｈ）；１．３５－１．１２（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．
ＧＲ．化合物２８４：５－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ペンチル　オクチルマロネート
【化３７５】

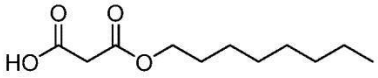


化学式:$C_{15}H_{28}O_4$
分子量:272.39

【０８５０】
２０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のモノ－ｔｅｒｔ－ブチル　マロネート（Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｉｎｃ．，Ｅｓｔｉｌｌ，ＳＣ）（１．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）及び１－オクタノール（１．６ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（３．１ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．３４ｇ、２．７ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．８ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）を乾燥窒素下で撹拌しながら加え、無色溶液を得た。これを室温で２４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発酸が残っていないことが示された。黄色溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、１０％のクエン酸水溶液で２回洗浄し、（ＭｇＳＯ$_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　オクチルマロネート（１．８６ｇ、６．８ｍｍｏｌ、７４％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．１１－４．０６（ｍ，４Ｈ）；３．４１（ｔ，２Ｈ

，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６２（ｓ，４Ｈ）；１．８７（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；１．６９－１．５７（ｍ，４Ｈ）；１．５０－１．３０（ｍ，１０Ｈ）；０．８９（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

【化３７６】

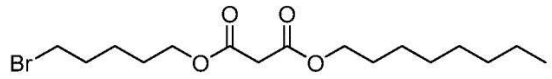


化学式:$C_{11}H_{20}O_4$
分子量:216.28

【０８５１】

０℃で１０ｍＬのＤＣＭ中のｔｅｒｔ－ブチル　オクチルマロネート（１．５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ、過剰）を攪拌しながら急速に滴下して加え、無色溶液を得た。得られた無色溶液を室温に温め、２４時間攪拌した後、ＴＬＣにより反応は未完了であった。溶液を４５℃に加熱し、３時間攪拌した後、ＴＬＣにより出発材料は残っていなかった。淡黄色溶液を室温に冷却し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、３－（オクチルオキシ）－３－オキソプロパン酸（０．９ｇ、４．２ｍｍｏｌ、７５％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　４．１９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．４４（ｓ，２Ｈ）；１．６６（ｑｕｉｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．４０－１．１９（ｍ，１０Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）；カルボキシレートプロトンは、観察されなかった。

【化３７７】

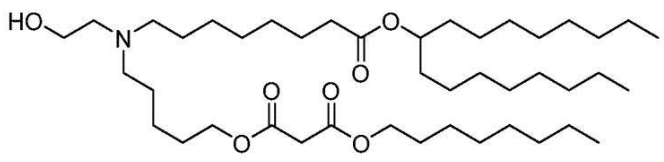


化学式:$C_{16}H_{29}BrO_4$
分子量:365.31

【０８５２】

２０ｍＬの乾燥ジクロロメタン中の３－（オクチルオキシ）－３－オキソプロパン酸（９００ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－１－ペンタノール（０．５８ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（１．４ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、続いて４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２５０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．２ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）を乾燥窒素下で攪拌しながら加えた。無色溶液を室温で２４時間攪拌した後、ＴＬＣにより出発酸が残っていないことが示された。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（濃厚なエマルション）で２回洗浄し、１０％のクエン酸水溶液で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、５－ブロモペンチル　オクチルマロネート（８１０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、５３％）を無色の液体として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．１７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{16}H_{29}BrO_4$に対するｍ／ｚ（Ｍ＋Ｎａ＋）３８７．２４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．１５（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，６．６Ｈｚ）；３．４１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．３７（ｓ，２Ｈ）；１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ）；１．７４－１．５９（ｍ，４Ｈ）；１．５７－１．４７（ｍ，２Ｈ）；１．３９－１．２０（ｍ，１０Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

【化３７８】



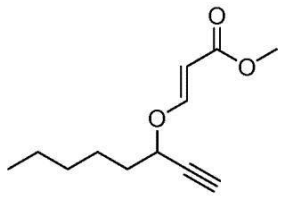
化学式:$C_{43}H_{83}NO_7$
分子量:726.14

【０８５３】

乾燥窒素下で８ｍＬの乾燥アセトニトリル中のヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及び６－ブロモヘキシル　ヘキシルスクシナート（３００ｍｇ（０．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化カリウム（１５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、続いて粉状の炭酸カリウム（４５０ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２ｍＬの乾燥シクロペンチルメチルエーテルで希釈した。得られた白色の混合物を９０℃に加熱し、２４時間撹拌した後、室温に冷却し、濾過し、濾過固体をＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を５０％の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に懸濁させ、ＤＣＭで２回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、５－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ペンチル　オクチルマロネート（２２５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、３８％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{83}NO_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２６．８７。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ、６．１Ｈｚ，）；４．１４（ｔｄ，４Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２．９Ｈｚ）；３．５７（ｍ，２Ｈ）；３．３７（ｓ，２Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．５１（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７３－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５５－１．４２（ｍ，８Ｈ）；１．４１－１．１６（ｍ，４３Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

ＧＳ．化合物２８５：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート

【化３７９】



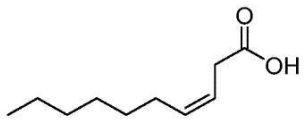
化学式:$C_{12}H_{18}O_3$
分子量:210.27

【０８５４】

１００ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の１－オクチン－３－オール（２．１５ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）及びプロピオル酸メチル（１．２ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加え、淡黄色溶液を室温で２０時間撹拌した後、ＴＬＣにより出発アルコールは残っていなかった。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、メチル（Ｅ）－３－（オクター１－イン－３－イルオキシ）アクリレート（２．９２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、９７％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）；５．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ）；４．５３（ｔｄ、１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２．０Ｈｚ）；３．７０（ｓ，３Ｈ）；２．５

８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ）；１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ）；１．５２－１．４１（ｍ，２Ｈ）；１．３７－１．２６（ｍ，４Ｈ）；０．９０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）．

【化３８０】

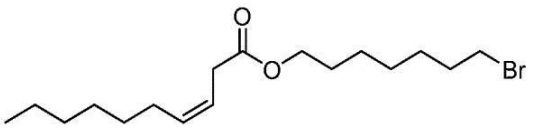


化学式:$C_{10}H_{18}O_2$
分子量:170.25

【０８５５】

５ｍＬのマイクロ波バイアル中で、８４０ｍｇ（４ｍｍｏｌ）のメチル（Ｅ）－３－（オクター１－イン－３－イルオキシ）アクリレート及び２ｍＬの水を組み合わせ、無色の二層を得た。バイアルを密閉し、混合物にマイクロ波を１７５℃で９０分間照射した。得られた二層をＤＣＭで２回洗浄し、有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、暗橙色油を得た。これをヘキサン中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、（Ｚ）－デカ－３－エノエート（１５５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、２３％）を橙色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ １１．０３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；５．７０－５．４４（ｍ，２Ｈ）；３．１４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．４３－１．１３（ｍ，８Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）。（Ｚ）ジオメトリーは、２．０７ｐｐｍ（Ｃ－５プロトン）及び３．１６ｐｐｍ（Ｃ－２プロトン）で照射した１Ｄ勾配選択ＮＯＥｓｙ実験によって確認された。

【化３８１】

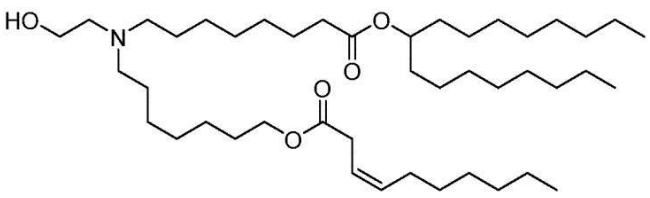


化学式:$C_{17}H_{31}BrO_2$
分子量:347.34

【０８５６】

１０ｍＬの乾燥ＤＣＭ中の（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及び７－ブロモ－１－ヘプタノール（２５０ｕＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドヒドロクロリド（４４０ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＡＰ（８０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、及び最終的にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８０ｕＬ、３．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた橙色溶液を室温で２４時間撹拌した後、ＴＬＣにより出発酸が残っていないことが示された。溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（濃厚なエマルション）で１回洗浄し、１０％のクエン酸水溶液で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、７－ブロモヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、５６％）を淡黄色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ５．６５－５．４９（ｍ，２Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．０８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．５６（ｍ，２Ｈ）；１．５１－１．２０（ｍ，１４Ｈ）；０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

【化３８２】



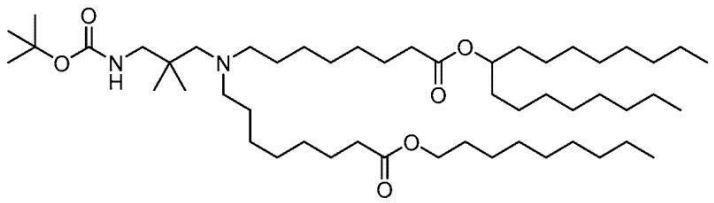
化学式:$C_{44}H_{85}NO_5$
分子量:708.17

【０８５７】

化合物２８５は、７－ブロモペンチル　オクチルマロネートの代わりに７－ブロモヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物２８４と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエート（３５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～４０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ヘプチル（Ｚ）－デカ－３－エノエート（２０５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、４１％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３５分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{44}$Ｈ$_{85}$ＮＯ$_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７０８．７５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．６４－５．４８（ｍ，２Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．０８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．６１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ）；２．４７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；２．０４（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．７０－１．５５（ｍ，４Ｈ）；１．５４－１．４０（ｍ，６Ｈ）；１．３９－１．１３（ｍ，４５Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＧＴ．化合物２８６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アセトアミド－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３８３】



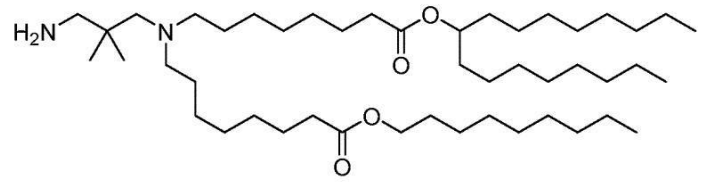
化学式: $C_{52}H_{102}N_2O_6$
精密質量: 850.77

【０８５８】

Ｎ－Ｂｏｃ－グリシナルの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（２，２－ジメチル－３－オキソプロピル）カルバメート（Ｅｎａｍｉｎｅ　ＬＬＣ，Ｍｏｎｍｏｕｔｈ　Ｊｕｎｃｔｉｏｎ，ＮＪ）（２３１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を使用し、３当量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを必要とし、かつ、反応を５０℃で３日間実行したことを除いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、化合物２４４と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５０％のメタノール）で精製し、生成物を含有する画分をプールし、濃縮し、無

色油／白色固体の混合物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１３％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{102}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８５２．０１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　６．３２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．９９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）；２．３７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．３２－２．１９（ｍ，６Ｈ）；１．６９－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．３７（ｍ，１６Ｈ）；１．３６－１．１５（ｍ，４９Ｈ）；０．９１－０．８４ｍ，１５Ｈ）．

【化３８４】

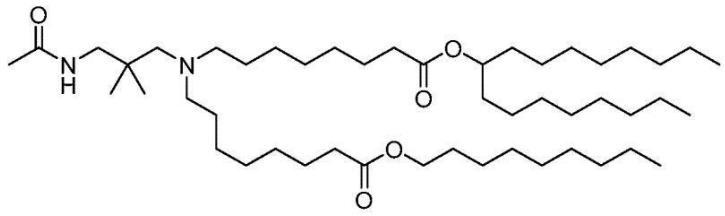


化学式:$C_{47}H_{94}N_2O_4$
分子量:751.28

【０８５９】

０℃に冷却した２ｍＬのＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（８５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルエーテル中の２Ｍ塩化水素溶液（０．５ｍＬ、過剰）を撹拌しながら加え、無色溶液を得た。これを室温に温めた後、４０℃に加熱し、２時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかった。溶液を室温に冷却し、窒素の流れ中で濃縮し、残渣を、エーテルを中に再溶解し、濃縮し、高真空下に一晩置き、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（７９．３ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、９６％）を無色の泡状の固体として得た（ジヒドロクロリドと考えられる）。さらに精製せずに持ち越した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{94}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５１．９７。

【化３８５】



化学式:$C_{49}H_{96}N_2O_5$
分子量:793.32

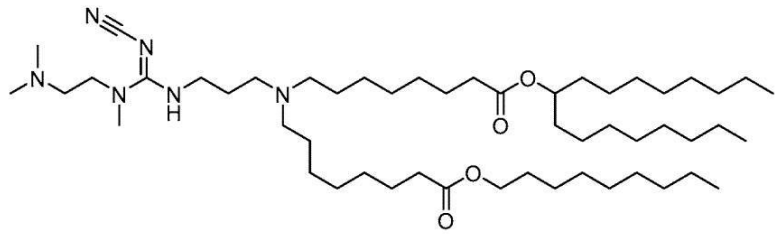
【０８６０】

０℃に冷却した２ｍＬの乾燥ＤＣＭ中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（ジヒドロクロリドと考えられる）（７９ｍｇ（０．０９６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４１ｕＬ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、無水酢酸（１３ｕＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を撹拌しながら滴下して加えた。１５分後、冷却浴を除去し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかったので、

黄色溶液をＤＣＭで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄し、生理食塩水で１回洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アセトアミド－２，２－ジメチルプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、７３％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９３．９５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．０６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．２Ｈｚ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．１３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ）；２．４１（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．３５－２．２１（ｍ，６Ｈ）；１．９４（ｓ，３Ｈ）；１．６９－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５５－１．３９（ｍ，８Ｈ）；１．３８－１．１３（ｍ，４８Ｈ）；０．９５－０．８２ｍ，１５Ｈ）．

ＧＵ．化合物２８７：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－６－（シアノイミノ）－２，５－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２，５，７，１１－テトラアザノナデカン－１９－オエート

【化３８６】



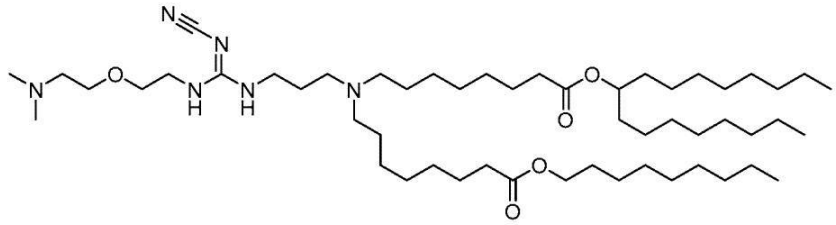
化学式: $C_{52}H_{102}N_6O_4$
分子量: 875.43

【０８６１】

化合物２８７は、ジメチルアミン溶液の代わりにＮ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレン－１，２－ジアミン（９０ｕＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を使用し、第２工程を７０℃で２日間実行したことを除いて、化合物１６８と同様に、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、得られた濁った淡黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－６－（シアノイミノ）－２，５－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－２，５，７，１１－テトラアザノナデカン－１９－オエート（１７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、５７％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．００分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{102}N_6O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７６．２０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．６８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ）；３．３１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；３．０３（ｓ，３Ｈ）；２．５５－２．４４（ｍ，４Ｈ）；２．４４－２．３３（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；２．３２－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．７４－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３７（ｍ，８Ｈ）；１．３６－１．１８（ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＧＶ．化合物２８８：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－９－（シアノイミノ）－２－メチル－１４－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－５－オキサ－２，８，１０，１４－テトラアザドコサン－２２－オエート

【化３８７】



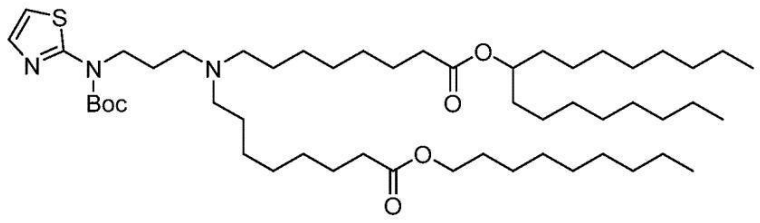
化学式:$C_{53}H_{104}N_6O_5$
分子量:905.45

【０８６２】

化合物２８８は、ジメチルアミン溶液の代わりに２－（２－アミノエトキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン（１１０ｕＬ、０．７６ｍｍｏｌ）を使用し、第２工程を７５℃で２日間実行したことを除いて、化合物１６８と同様に、ヘプタデカン－９－イル８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）から調製した。水性後処理の後、得られた淡黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－９－（シアノイミノ）－２－メチル－１４－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－５－オキサ－２，８，１０，１４－テトラアザドコサン－２２－オエート（１４７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、４７％）を無色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{53}H_{104}N_6O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９０６．０５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ６．９５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）；６．１８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．５６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；３．３７（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；３．２６（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．５２（ｑ，４Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；２．４４（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；２．３５－２．２０（ｍ，１０Ｈ）；１．７５－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．３８（ｍ，８Ｈ）；１．３７－１．１５（ｍ，４８Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ＧＷ．化合物２８９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（チアゾール－２－イルアミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化３８８】



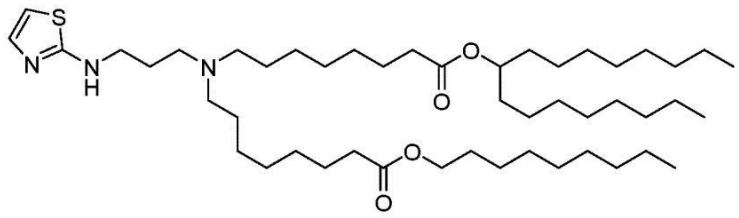
化学式:$C_{53}H_{99}N_3O_6S$
分子量:906.45

【０８６３】

０℃でｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－２－イル カルバメート（２７６ｍｇ、１．３８ｍｏｌ）及びトリフェニル ホスフィン（５４４ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を含有する、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－ヒドロキシプロピル）（８－ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（ＤＩＡＤ）（０．４ｍＬ、２．０７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサ

ン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（チアゾール－２－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５１２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、４１％）を無色油として得た（ＤＩＡＤ副生成物を不純物として含有した）。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９０６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）；６．８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）；４．８７－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．５１－２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４１－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２６（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３．７Ｈｚ）；１．８４－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．６２－１．５７（ｍ，１２Ｈ）；１．４９－１．４１（ｍ，５Ｈ，）；１．３９－１．２４（ｍ，５６Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

【化３８９】



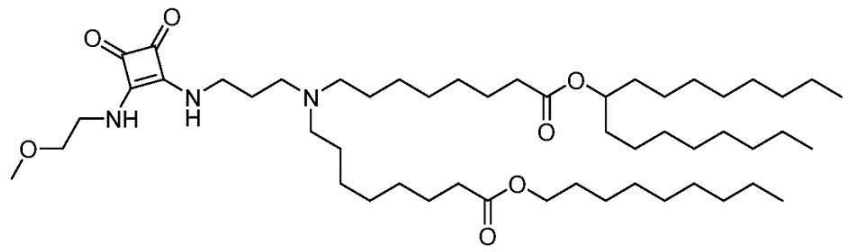
化学式: $C_{48}H_{91}N_3O_4S$
分子量: 806.33

【０８６４】

０℃でジクロロメタン（１５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（チアゾール－２－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５１２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。０℃の飽和炭酸水素ナトリウム溶液によってクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、０．１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を濾過し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（チアゾール－２－イルアミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２８０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、６１％）を淡黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝７．０１分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：$C_{48}H_{91}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０６．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）；６．９６（ｂｓ，１Ｈ）；６．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３９－３．３５（ｍ，２Ｈ）；２．５４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）；２．４０－２．３５（ｍ，４Ｈ）；２．２６（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，７．５Ｈｚ）；１．７７－１．７３（ｍ，２Ｈ）；１．６１－１．５７（ｍ，６Ｈ）；１．４８－１．４３（ｍ，８Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＧＸ．化合物２９０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９０】



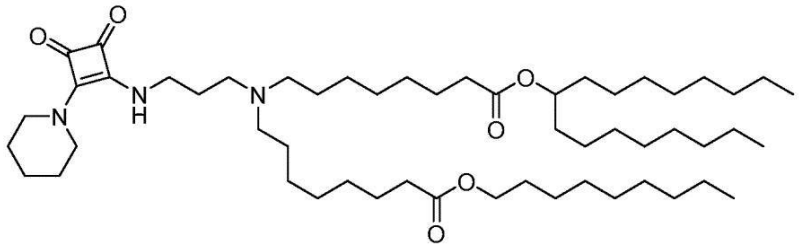
化学式:$C_{52}H_{97}N_3O_7$
分子量:876.36

【０８６５】

０℃でジエチルエーテル（５０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（１４８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次に、テトラヒドロフラン（３．５ｍＬ）中の２－メトキシエタン－１－アミン（０．６ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３５０ｍｇ、５８％）を淡黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：６．９１分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{97}N_3O_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８７６．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．１０（ｂｓ，１Ｈ）；６．２０（ｂｓ，１Ｈ）；４．８６－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７６－３．６８（ｍ，４Ｈ）；３．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；３．３５（ｓ，３Ｈ）；２．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．３９－２．３６（ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．７５－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６６－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５０－１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．４０－１．３８（ｍ，４Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＧＹ．化合物２９１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（３，４－ジオキソ－２－（ピペリジン－１－イル）シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９１】



化学式:$C_{54}H_{99}N_3O_6$
分子量:886.40

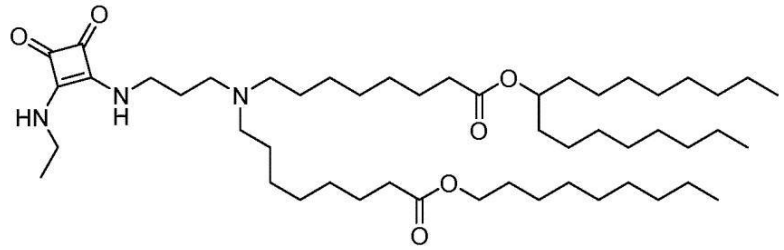
【０８６６】

化合物２９１は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにピペリジンを用いた。黄色油、２９０ｍｇ、４７％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４

ｎｍ）：ＲＴ＝６．７０分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ５４Ｈ９９Ｎ３Ｏ６に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８８６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ　ｐｐｍ　８．０１（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９３－３．９２（ｍ，２Ｈ）；３．５９（ｂｓ，４Ｈ）；２．６３－２．６０（ｍ，２Ｈ）；２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．５４（ｍ，１７Ｈ）；１．４９－１．４８（ｍ，５Ｈ）；１．３８－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＧＺ．化合物２９２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９２】



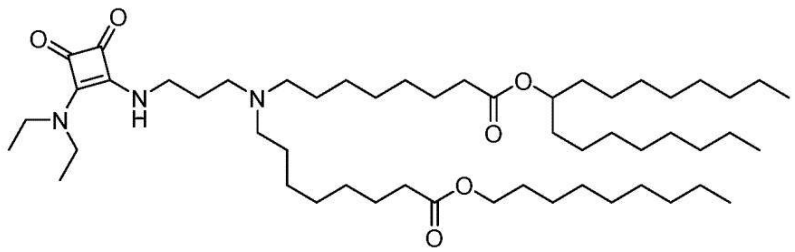
化学式:$C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量:846.34

【０８６７】

化合物２９２は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにエチルアミンを用いた。淡黄色のゴム状固体、１３５ｍｇ、２３％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．８１分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ５１Ｈ９５Ｎ３Ｏ６に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４６．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ　ｐｐｍ　６．２０（ｂｓ，１Ｈ）；４．８６－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６９－３．５６（ｍ，４Ｈ）；２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；２．４４－２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．７６－１．７２（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．５２（ｍ，９Ｈ）；１．５１－１．４４（ｍ，５Ｈ）；１．４２－１．３８（ｍ，４Ｈ）；１．２８－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＨＡ．化合物２９３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジエチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９３】



化学式:$C_{53}H_{99}N_3O_6$
分子量:874.39

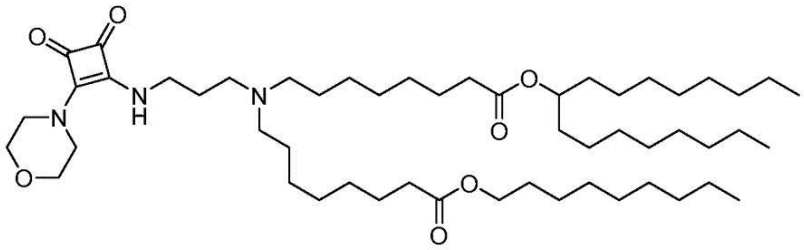
【０８６８】

化合物２９３は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにジエチルアミンを用いた。黄色油、３１５ｍｇ、５２％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．６３分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ５３Ｈ９９Ｎ３Ｏ６に対するｍ／ｚ（Ｍ

Ｈ＋）８７４．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ７．５２（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９３－３．９１（ｍ，２Ｈ）；３．５３（ｍ，４Ｈ，）、２．６２－２．５９（ｍ，２Ｈ）；２．４１－２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．３０－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．７２（ｍ，２Ｈ）；１．６１－１．５８（ｍ，１１Ｈ）；１．５０－１．４８（ｍ，５Ｈ）；１．４０－１．３７（ｍ，４Ｈ）；１．２９－１．２０（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＨＢ．化合物２９４：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－モルホリノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９４】



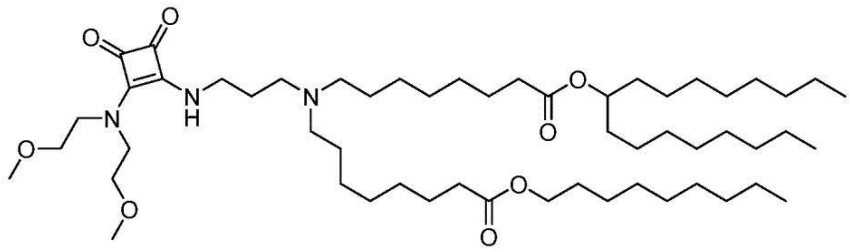
化学式：$C_{53}H_{97}N_3O_7$
分子量：888.37

【０８６９】

化合物２９４は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにモルホリンを用いた。淡黄色油、２９７ｍｇ、４８％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．６７分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{53}$Ｈ$_{97}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{7}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８８８．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ｐｐｍ ８．１２（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９２－３．９１（ｍ，２Ｈ）；３．７７－３．７３（ｍ，４Ｈ）；３．６７－３．６６（ｍ，４Ｈ）；２．６２－２．６０（ｍ，２Ｈ）；２．４１－２．３６（ｍ，４Ｈ）；２．３１－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．７２－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６３－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．５０－１．４８（ｍ，４Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＨＣ．化合物２９５：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（ビス（２－メトキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９５】



化学式：$C_{55}H_{103}N_3O_8$
分子量：934.44

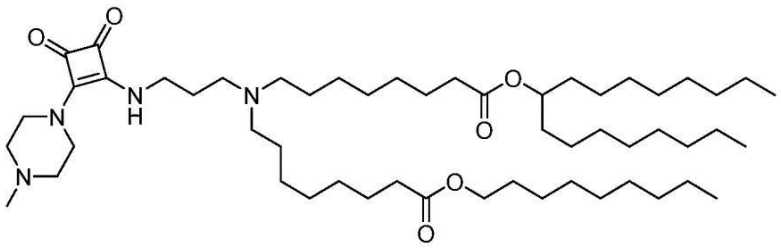
【０８７０】

化合物２９５は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにビス（２－メトキシエチル）アミンを用いた。黄色油、２１５ｍｇ、３３％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７３分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{55}$Ｈ$_{103}$Ｎ$_{3}$Ｏ

$_8$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９３４．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．７４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７７－３．７１（ｍ，４Ｈ）；３．５７－３．５６（ｍ，４Ｈ）；３．３５（ｓ，６Ｈ）；２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ）；２．４０－２．３６（ｍ，４Ｈ）；２．３０－２．２４（ｍ，４Ｈ）；１．７７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；１．６２－１．５２（ｍ，８Ｈ）；１．５０－１．４２（ｍ，４Ｈ）；１．４０－１．３６（ｍ，４Ｈ）；１．２９－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＨＤ．化合物２９６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化３９６】



化学式：$C_{54}H_{100}N_4O_6$
分子量：901.42

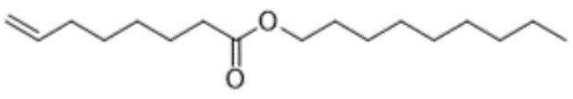
【０８７１】

化合物２９６は、化合物２９０と同様に調製したが、２－メトキシエタン－１－アミンの代わりにＮ－メチルピペラジンを用いた。黄色油、２１０ｍｇ、３４％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．２８分。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：$C_{54}H_{100}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）９０１．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ８．０５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．９１－３．９０（ｍ，２Ｈ）；３．７０（ｂｓ，４Ｈ）；２．７１（ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．４５（ｍ，８Ｈ）；２．３１（ｓ，３Ｈ）；２．２８－２．２６（ｍ，４Ｈ）；１．７１－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．５２－１．４８（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＨＥ．化合物２９７：ノニル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）－７－ヒドロキシオクタノエート

工程１：ノニル オクタ－７－エノエート

【化３９７】



化学式：$C_{17}H_{32}O_2$
分子量：２６８．４４

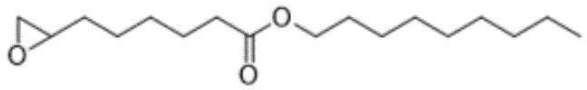
【０８７２】

ＤＣＭ（７０ｍＬ）中のオクタ－７－エノエート（２ｇ、１４．０６５ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．３４４ｇ、２．８１３ｍｍｏｌ）及び１－ノナノール（２．４３５ｇ、１６．８７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣ（２．６９６ｇ、１４．０６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘ

キサン中０～２０％の酢酸エチル）で精製し、ノニル　オクター７－エノエート（２．１ｇ、７．８２ｍｍｏｌ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　５．８３（ｍ，１Ｈ）；４．９８（ｍ，２Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．３２（ｔ，２Ｈ）；２．０８（ｍ，２Ｈ）；１．６５（ｍ，４Ｈ）；１．５０－１．１９（ｍ，１６Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．

工程２：ノニル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエート

【化３９８】



化学式：$C_{17}H_{32}O_3$

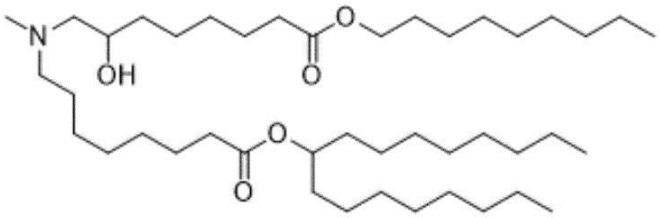
分子量：２８４．４４

【０８７３】

０℃でＤＣＭ（３８ｍＬ）中のノニル　オクター７－エノエート（２．０７ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＭ（３８ｍＬ）中の３－クロロ過安息香酸（２．１２９ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。２時間後、反応物を室温に温め、１６時間攪拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発された。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）で精製し、ノニル６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエート（１．１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．９２（ｍ，１Ｈ）；２．７７（ｔ，１Ｈ）；２．４８（ｍ，１Ｈ）；２．３３（ｔ，２Ｈ）；１．７１－１．２６（ｍ，２２Ｈ）；０．９１（ｍ，３Ｈ）．

工程３：ノニル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）－７－ヒドロキシオクタノエート

【化３９９】



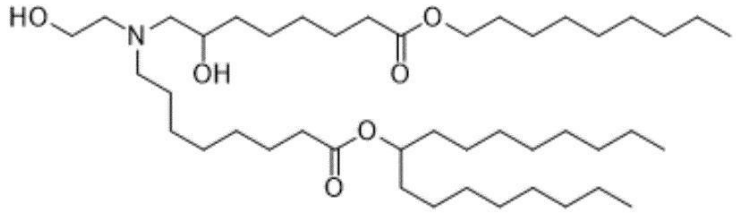
化学式：$C_{43}H_{85}NO_5$

分子量：６９６．１５

【０８７４】

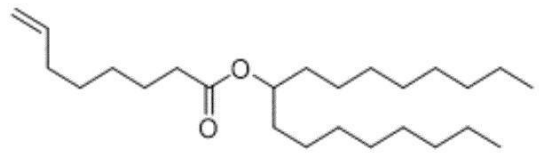
高圧管に、ノニル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエート（０．１７３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（０．２５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、及び触媒量の過塩素酸リチウム（０．００３ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。槽を密閉し、反応物を１００℃に６０分間加熱した。反応物を室温に冷却し、ヘキサン中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％の酢酸エチル）で精製し、ノニル　８－｛［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］（メチル）アミノ｝－７－ヒドロキシオクタノエート（０．０９７ｇ、０．１４ｍｍｏｌ、２３％）を得た。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９７．１１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．５０（ｂｒ．，ｍ，１Ｈ）；２．４３－２．２０（ｍ，１

０Ｈ）；１．７６－１．１９（ｍ，６０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＨＦ．化合物２９８：ノニル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－７－ヒドロキシオクタノエート
【化４００】



化学式：$C_{44}H_{87}NO_6$
分子量：７２６．１８

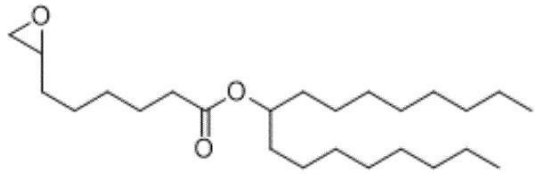
【０８７５】
化合物２９８は、化合物２９７と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）オクタノエートを用いた。収率は、０．１２１　ｇ（０．１６７ｍｍｏｌ、２９％）であった。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{87}NO_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２７．１２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６６（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；２．７９（ｍ，１Ｈ）；２．６９－２．２４（ｍ，１０Ｈ）；１．７４－１．２２（ｍ，６０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）（一級ヒドロキシルプロトンは、観察されなかった）。
ＨＧ．化合物２９９：ヘプタデカン－９－イル　７－ヒドロキシ－８－（メチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：ヘプタデカン－９－イル　オクター７－エノエート
【化４０１】



化学式：$C_{25}H_{48}O_2$
分子量：３８０．６６

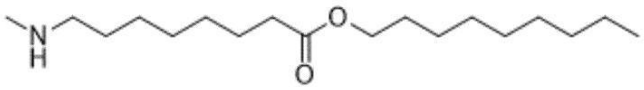
【０８７６】
ヘプタデカン－９－イル　オクター７－エノエートは、ヘプタデカン－９－オール及びオクター７－エノエートを用いて、ノニル　オクター７－エノエートと同じ方法で合成した。収率は、２．１５ｇ（５．６５ｍｍｏｌ、８０％）であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．８３（ｍ，１Ｈ）；５．０８－４．８１（ｍ，３Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；２．０６（ｍ，２Ｈ）；１．７３－１．１５（ｍ，３４Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
工程２：ヘプタデカン－９－イル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエート

【化４０２】



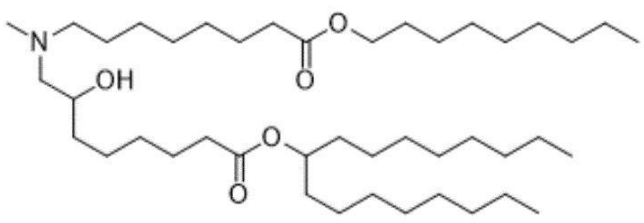
化学式：$C_{25}H_{48}O_3$
分子量：３９６．６６

【０８７７】
ヘプタデカン－９－イル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエートは、ヘプタデカン－９－イル　オクター７－エノエートを用いて、ノニル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエートと同じ方法で合成した。収率は、１．４５ｇ（３．６６ｍｍｏｌ、６９％）であった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｐ，１Ｈ）；２．９２（ｍ，１Ｈ）；２．７７（ｔ，１Ｈ）；２．４８（ｍ，１Ｈ）；２．３２（ｔ，２Ｈ）；１．７４－１．２１（ｍ，３６Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
工程３：ノニル　８－（メチルアミノ）オクタノエート
【化４０３】



化学式：$C_{18}H_{37}NO_2$
分子量：２９９．４９

【０８７８】
ノニル　８－ブロモオクタノエート（１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに、ＴＨＦ中のメチルアミン（４２．９ｍＬ、８５．８７ｍｍｏｌ）の２Ｍ溶液を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）で精製し、ノニル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（０．６２５ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、７３％）を得た。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．１９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{18}H_{37}NO_2$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）３００．１７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．６０（ｔ，２Ｈ）；２．４６（ｓ，３Ｈ）；２．３１（ｔ，２Ｈ）；１．９１－１．４５（ｍ，７Ｈ）；１．３３（ｍ，１８Ｈ）；０．９０（ｍ，３Ｈ）．
工程４：ヘプタデカン－９－イル　７－ヒドロキシ－８－（メチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４０４】



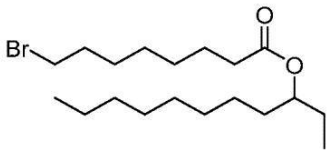
化学式：$C_{42}H_{85}NO_5$
分子量：６９６．１６

【０８７９】
化合物２９９は、ノニル　８－（メチルアミノ）オクタノエート及びヘプタデカン－９－イル　６－（オキシラン－２－イル）ヘキサノエートを用いて、化合物２９７と同じ方法で合成した。収率は、０．１５２ｍｇ（０．２１８ｍｍｏｌ、３９％）であった。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{43}H_{85}NO_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）６９７．８５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．６６（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．５２（ｂｒ．，ｍ，１Ｈ）；２．３１（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．７５－１．２０（ｍ，６０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）。

ＨＨ．化合物３００：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

工程１：ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート

【化４０５】

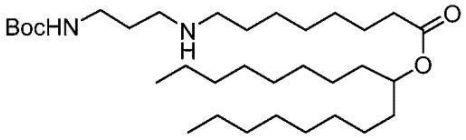


化学式: $C_{19}H_{37}BrO_2$
分子量: 377.41

【０８８０】
０℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の３－ウンデカノール（４．１４ｇ、２４ｍｍｏｌ）、８－ブロモオクタン酸（８．０１ｇ、３６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．５８ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（６．９ｇ、３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣにより反応の完了が示された。反応混合物を０℃に冷却し、塩酸の溶液（１０ｍＬの濃縮ＨＣｌ、９０ｍＬの水、７．５ｇの塩化ナトリウム）を２０分かけて非常にゆっくりと加えた。次に、アセトニトリル（１００ｍＬ）及びヘキサン（１００ｍＬ）を加え、層を分離し、有機層を乾燥させ、真空下で除去し、油を得た。油をヘキサン（１００ｍＬ）中に溶解し、アセトニトリル（１００ｍＬ）及び５％の水性重炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ）の混合物で洗浄した。ヘキサン層を分離し、珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキをヘキサンで洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（８．７６ｇ、９７％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８２－４．７６（ｍ，１Ｈ）；３．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４４（ｔ，０．３Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，CH_2Ｃｌ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，CH_2Ｂｒ）；１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．４２（ｍ，６Ｈ）；１．３８－１．１７（ｍ，１８Ｈ）；０．８８－０．８２（ｍ，６Ｈ）。

工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４０６】



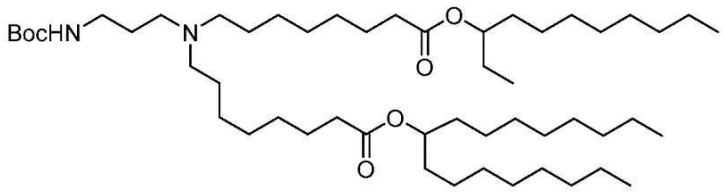
化学式: $C_{33}H_{66}N_2O_4$
分子量: 554.90

【０８８１】
５００ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（６

９．２ｇ、０．１５モル）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（１３０．６ｇ、０．７５モル）の溶液を６５℃に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のメタノール）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６２ｇ、７４％）を淡黄色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{33}H_{66}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）５５５．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　５．１５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．６８－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．４６（ｍ，５Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，３０Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４０７】



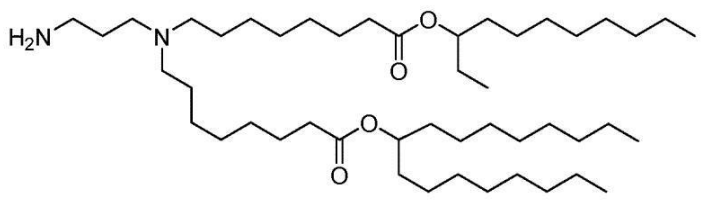
化学式: $C_{52}H_{102}N_2O_6$
分子量: 851.40

【０８８２】

炭酸カリウム（６．０２ｇ、４３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１．９７ｇ、１２ｍｍｏｌ）を含有する、シクロペンチルメチルエーテル（５０ｍＬ）及びアセトニトリル（５０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）、及びウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（４．２７ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で１８時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６．８ｇ、７４％）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{102}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８５１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６６（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３５－２．２４（ｍ，８Ｈ）；１．６４－１．５６（ｍ，１２Ｈ）；１．５３－１．４４（ｍ，９Ｈ）；１．４４－１．３６（ｍ，３Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．３２－１．１２（ｍ，４２Ｈ）；０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

工程４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４０８】



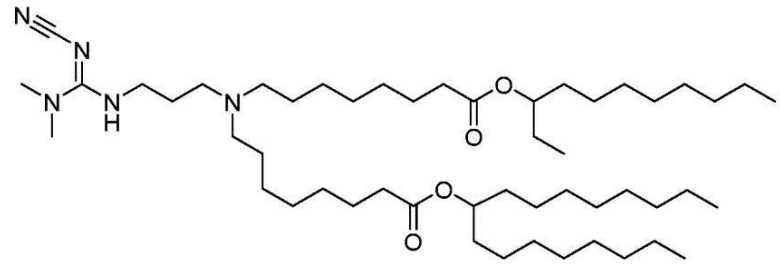
化学式:$C_{47}H_{94}N_2O_4$
分子量:751.28

【０８８３】

０℃でジクロロメタン（３０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６．８ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、０．１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５．７ｇ、９７％）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{94}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．７９（ｍ，２Ｈ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４２－２．３３（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．６８－１．４６（ｍ，２２Ｈ）；１．４４－１．３５（ｍ，４Ｈ）；１．３４－１．１６（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

工程５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４０９】



化学式: $C_{51}H_{99}N_5O_4$
分子量:846.38

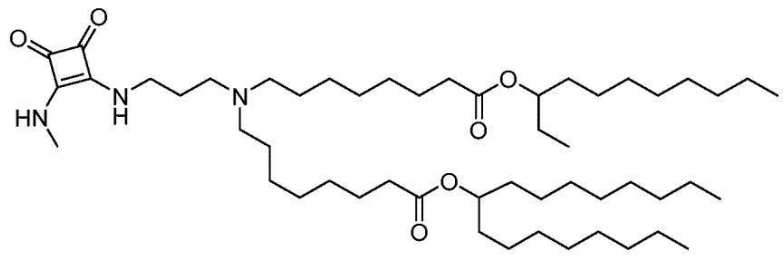
【０８８４】

化合物３００は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１６８と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（２４０ｍｇ、４３％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝８．６０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{99}N$

$_5$Ｏ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．５９（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．７０－３．６４（ｍ，２Ｈ）；３．０３（ｓ，６Ｈ）；２．６９－２．４２（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．７１－１．４２（ｍ，２６Ｈ）；１．３６－１．１６（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

ＨＩ．化合物３０１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４１０】



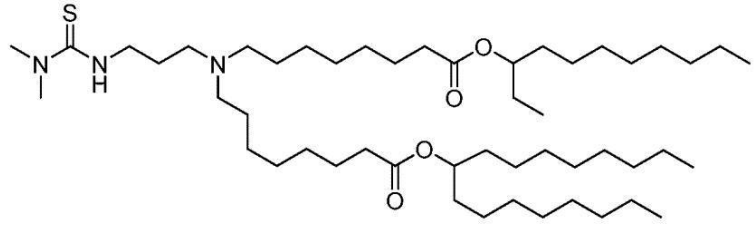
化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_6$
分子量:860.36

【０８８５】

化合物３０１は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１８２と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１８０ｍｇ、３２％）を白色のワックス状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７７分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{52}$Ｈ$_{97}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８６０．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．７９（ｍ，２Ｈ）；３．６６（ｂｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５６－２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．４２－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．７８－１．６８（ｍ，３Ｈ）；１．６４－１．５０（ｍ，１６Ｈ）；１．４８－１．３８（ｍ，６Ｈ）；１．３２－１．１８（ｍ，４３Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

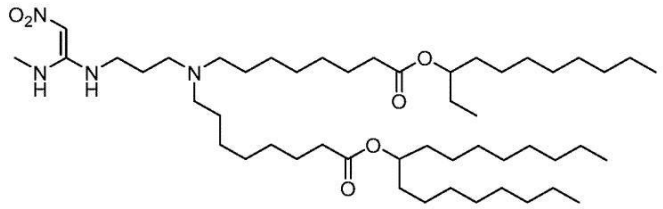
ＨＪ．化合物３０２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４１１】



化学式:$C_{50}H_{99}N_3O_4S$
分子量:838.42

【０８８６】
化合物３０２は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１１１と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１４０ｍｇ、２５％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．０３分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{99}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$Ｓに対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３８．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．８３（ｂｓ，２Ｈ）；３．２７（ｓ，６Ｈ）；２．９１－２．６４（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，７．５Ｈｚ）；１．６８－１．４２（ｍ，２７Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．
ＨＫ．化合物３０３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
【化４１２】



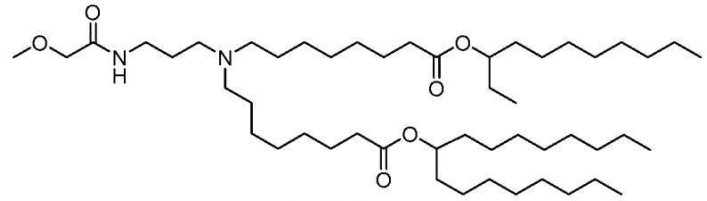
化学式:$C_{50}H_{98}N_4O_6$
分子量:851.36

【０８８７】
化合物３０３は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１７０と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（２７０ｍｇ、４０％）を油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝８．１９分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{98}$Ｎ$_4$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８５１．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$　２５℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；８．３６、８．２２（ｂｓ，１Ｈ）；６．５５（ｓ，０．５Ｈ）；６．５３（ｓ，０．５Ｈ）；４．８５－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．３２－３．２３（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．７４－２．７２（ｍ，１．５Ｈ）；２．６４（ｍ，１Ｈ）；２．４６－２．４４（ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．３８（ｍ，２２Ｈ）；１．３１－１．１８（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$　６０℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．７０（ｂｓ，１Ｈ）；６．５１（ｓ，１Ｈ）；４．８６－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．２７（ｍ，２Ｈ）；２．８２（ｂｓ，

３Ｈ）；２．６４－２．３９（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．３８（ｍ，２２Ｈ）；１．３１－１．１８（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

ＨＬ．化合物３０４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４１３】



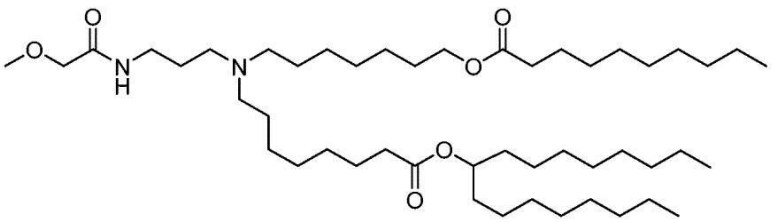
化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量:823.34

【０８８８】

化合物３０３は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１７０と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（２９０ｍｇ、５３％）を油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１０ｎｍ）：ＲＴ＝８．５２分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{98}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．５９－７．５６（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．８６（ｓ，２Ｈ）；３．３８（ｓ，３Ｈ）；３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．３２（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．５Ｈｚ）；１．６８－１．３６（ｍ，２４Ｈ）；１．３４－１．１８（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

ＨＭ．化合物３０５：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化４１４】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量:795.29

【０８８９】

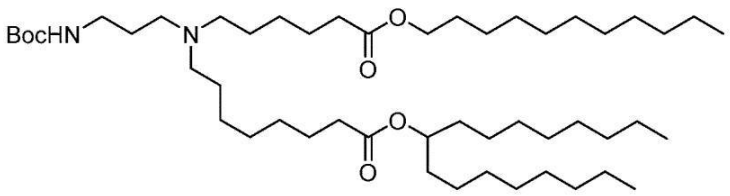
化合物３０５は、化合物１７８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエートを用いた。淡黄色油、２３０ｍｇ、４２％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１０ｎｍ）：ＲＴ＝５．７６分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{94}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９５．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ

Ｃｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．５７（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．８６（ｓ，２Ｈ）；３．３８（ｓ，３Ｈ）；３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ）；２．３５－２．４２（ｍ，２Ｈ）；２．３５－２．３３（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．６８－１．５２（ｍ，１１Ｈ）；１．５０－１．３８（ｍ，１１Ｈ）；１．３４－１．１８（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＨＮ．化合物３０６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

工程１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４１５】



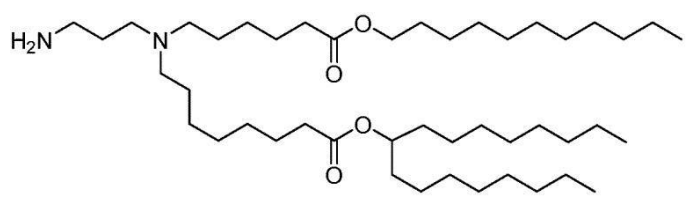
化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量:823.34

【０８９０】

炭酸カリウム（５．５３ｇ、４０ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（２．４９ｇ、１５ｍｍｏｌ）を含有する、シクロペンチルメチルエーテル（８０ｍＬ）及びアセトニトリル（８０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（５．５５ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ウンデシル　６－ブロモヘキサノエート（５．２４ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で１８時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ、次いで、１：１アセトン／ヘキサン）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（６．２ｇ、７３％）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{98}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６４（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．３５－２．２４（ｍ，８Ｈ）；１．６４－１．５６（ｍ，８Ｈ）；１．５３－１．４４（ｍ，８Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

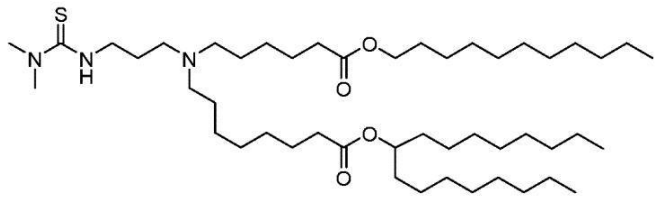
工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４１６】



化学式: $C_{45}H_{90}N_2O_4$
分子量:723.23

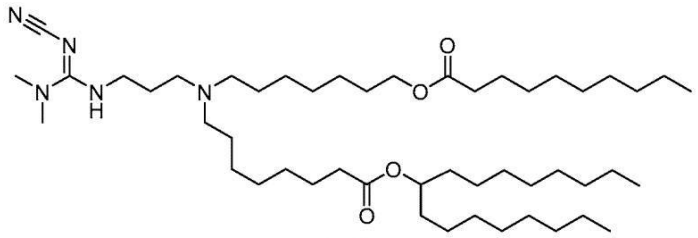
【０８９１】
０℃でジクロロメタン（７５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（６．２ｇ、７．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５．８ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、０．１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（５．５７ｇ、定量的）を黄色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{45}H_{90}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．８５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４５－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７０－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．５４－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化４１７】



化学式: $C_{48}H_{95}N_3O_4S$
分子量: 810.37

【０８９２】
化合物３０６は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１１１と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（３２０ｍｇ、５７％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１０ｎｍ）：ＲＴ＝５．９８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{95}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１０．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　８．０３（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．７０（ｍ，２Ｈ）；３．２０（ｓ，６Ｈ）；２．５７（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６２（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
ＨＯ．化合物３０７：７－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化４１８】



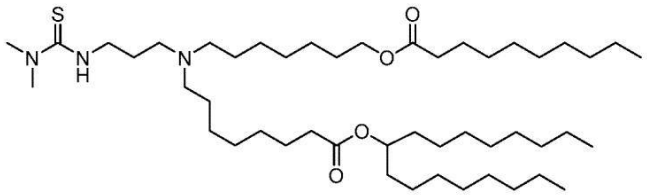
化学式: $C_{49}H_{95}N_5O_4$
分子量:818.33

【０８９３】

化合物３０７は、化合物１６８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエートを用いた。無色油、１６０ｍｇ、２８％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝５．８８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{95}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１８．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ）；３．０２（ｓ，６Ｈ）；２．７９－２．４８（ｍ，４Ｈ，）；２．２７（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．８９（ｂｓ，１Ｈ）；１．６８－１．４２（ｍ，２１Ｈ）；１．３８－１．１６（ｍ，４５Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。

ＨＰ．化合物３０８：７－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化４１９】



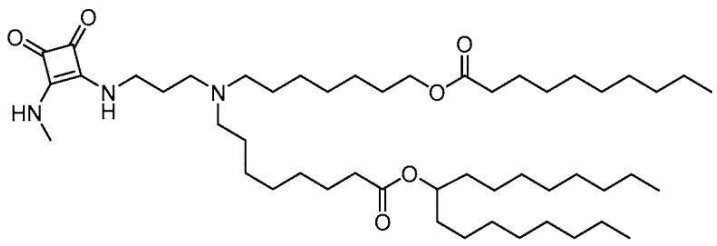
化学式: $C_{48}H_{95}N_3O_4S$
分子量: 810.37

【０８９４】

化合物３０８は、化合物１１１と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエートを用いた。黄色油、１５０ｍｇ、２７％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７７分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{95}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１０．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　８．２０（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．７３（ｂｓ，２Ｈ）；３．２３（ｓ，６Ｈ）；２．６８－２．３８（ｍ，４Ｈ，）；２．３０－２．２５（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．４２（ｍ，２２Ｈ）；１．３８－１．１４（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＨＱ．化合物３０９：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化４２０】



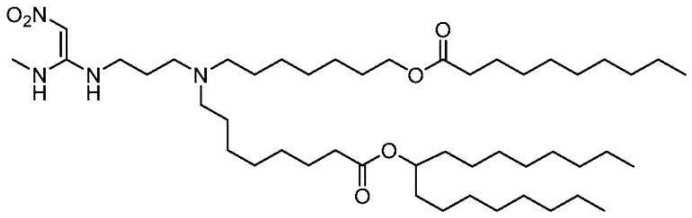
化学式$C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量:832.31

【０８９５】

化合物３０９は、化合物１８２と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエートを用いた。白色のワックス状の固体、１９０ｍｇ、２８％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７１分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{50}H_{93}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３２．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６４（ｂｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．４２－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；１．７６－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．５２－１．３８（ｍ，９Ｈ）；１．３０－１．１８（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

ＨＲ．化合物３１０：７－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）アミノ）ヘプチルデカノエート

【化４２１】



化学式:$C_{48}H_{94}N_4O_6$
分子量:823.30

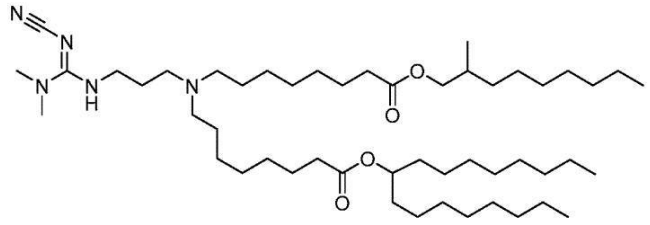
【０８９６】

化合物３１０は、化合物１７０と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチルデカノエートを用いた。茶色油、１９５ｍｇ、２８％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝６．１５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$　２５℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１４（ｂｓ，１Ｈ）；８．３２（ｓ，０．５Ｈ）；８．１８（ｓ，０．５Ｈ）；６．５５（ｓ，０．５Ｈ）；、６．５３（ｓ，０．５Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３３－３．２３（ｍ，２Ｈ）；２．８６（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；２．７３（ｂｓ，１．５Ｈ）；２．６５（ｍ，１Ｈ）；２．４８（ｍ，５Ｈ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；１．７７（ｍ，２Ｈ）；１．６７－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．４９－

１．４３（ｍ，８Ｈ）；１．３０－１．１４（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$　６０℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１４（ｂｓ，１Ｈ）；７．７０（ｂｓ，１Ｈ）；６．５１（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．２８（ｂｓ，２Ｈ）；２．８３（ｂｓ，３Ｈ）；２．６５－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；１．７７（ｍ，２Ｈ）；１．６７－１．５８（ｍ，１０Ｈ）；１．４９－１．４３（ｍ，８Ｈ）；１．３０－１．１４（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＨＳ．化合物３１１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２２】



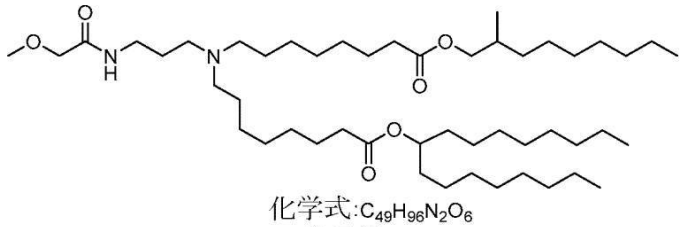
化学式:$C_{50}H_{97}N_5O_4$
分子量:832.36

【０８９７】

化合物３１１は、化合物１６８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。無色油、３５０ｍｇ、６２％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝６．０４分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{97}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３２．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　ｐｐｍ　７．６２（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，１Ｈ）；３．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１０．５Ｈｚ）；３．８３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．７０－３．６４（ｍ，２Ｈ）；２．９９（ｓ，６Ｈ）；２．６９－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１５．１Ｈｚ）；１．８０－１．５２（ｍ，７Ｈ）；１．５２－１．１６（ｍ，５８Ｈ）；０．９１－０．８２（ｍ，１２Ｈ）．

ＨＴ．化合物３１２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２３】



化学式:$C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量:809.32

【０８９８】

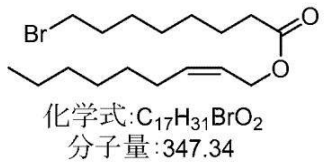
化合物３１２は、化合物１７８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（（

２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。無色油、３００ｍｇ、５５％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１０ｎｍ）：ＲＴ＝６．０２分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．５６（ｂｓ，１Ｈ）；４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ）；３．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１０．４Ｈｚ）；３．８３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．８６（ｓ，２Ｈ）；３．３８（ｓ，３Ｈ）；３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，２Ｈ）；２．３７－２．２４（ｍ，８Ｈ）；１．７８－１．７２（ｍ，１Ｈ）；１．６８－１．５２（ｍ，８Ｈ）；１．５２８－１．１８（ｍ，５４Ｈ）；０．９１－０．８２（ｍ，１２Ｈ）．

ＨＵ．化合物３１３：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

工程１：（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル ８－ブロモオクタノエート

【化４２４】



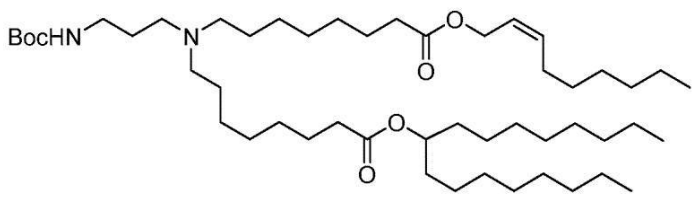
化学式:$C_{17}H_{31}BrO_2$
分子量:347.34

【０８９９】

０℃でジクロロメタン中のシス－２－ノネン－１－オール（１０．０ｇ、７０ｍｍｏｌ）、８－ブロモオクタン酸（２３．４３ｇ、１０５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１．７２ｇ、１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（２０．２３ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣにより反応の完了が示された。反応混合物を０℃に冷却し、塩酸の溶液（１０ｍＬの濃縮ＨＣｌ、９０ｍＬの水、７．５ｇの塩化ナトリウム）を２０分かけて非常にゆっくりと加えた。次に、アセトニトリル（１００ｍＬ）、及びヘキサン（１００ｍＬ）を加え、層を分離し、有機層を（Na_2SO_4）で乾燥させ、真空下で除去し、油を得た。これをヘキサン（１００ｍＬ）中に溶解し、アセトニトリル（１００ｍＬ）及び５％水性重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）の混合物で洗浄した。ヘキサン層を分離し、珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキをヘキサンで洗浄し、濾液を濃縮し、（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル ８－ブロモオクタノエート（１９．９８ｇ、８２％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ５．６５－５．５９（ｍ，１Ｈ）；５．５３－５．４９（ｍ，１Ｈ）；４．６１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．９２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４４（ｔ，０．５Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，CH_2Cl）；２．２９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，CH_2Br）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１３．７Ｈｚ）；１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．５６（ｍ，２Ｈ）；１．５０－１．１６（ｍ，１４Ｈ）；０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。

工程２：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２５】



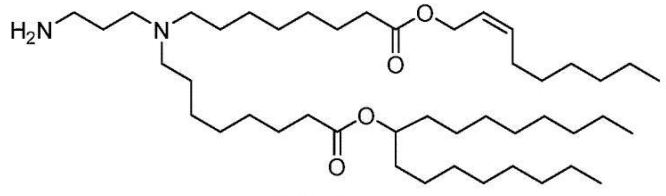
化学式:$C_{50}H_{96}N_2O_6$
分子量:821.33

【０９００】

エタノール（５０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル　８－ブロモオクタノエート（４．４９ｇ、１３ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．８ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃で３日間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５．２ｇ、６０％）を淡黄色油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{50}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．７２－５．５８（ｍ，２Ｈ）；５．５６－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８３（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．２０－３．１２（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３５－２．２４（ｍ，９Ｈ）；２．１２－２．０２（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．５６（ｍ，８Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．５０－１．１２（ｍ，４７Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，９Ｈ）．

工程３：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２６】



化学式:$C_{45}H_{88}N_2O_4$
分子量:721.21

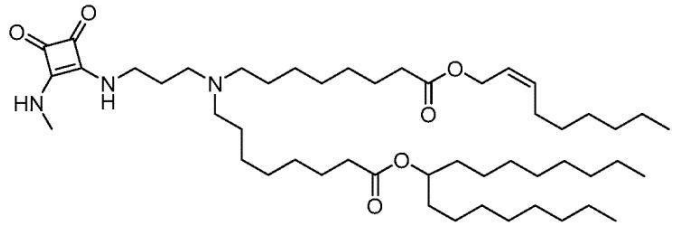
【０９０１】

０℃でジクロロメタン（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５．２ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（８ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を、０℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、０．１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、生理食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４．２ｇ、９３％）を油として得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ）：$C_{45}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２１．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６８－５．５８（ｍ，１Ｈ）；５．５４－５．４６（ｍ，１Ｈ）；４．８９－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．７２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４

Ｈｚ）；２．４０－２．３４（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１５．２Ｈｚ）；２．１１－２．０３（ｍ，２Ｈ）；１．８４－１．７２（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．５５（ｍ，６Ｈ）；１．５４－１．４６（ｍ，６Ｈ）；１．４４－１．１６（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）．

工程４：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２７】



化学式:$C_{50}H_{91}N_3O_6$
分子量:830.29

【０９０２】

化合物３１３は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用したことを除いて、化合物１８２と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２００ｍｇ、２９％）を白色のワックス状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．５６分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{91}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３０．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６８－５．５９（ｍ，１Ｈ）；５．５４－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．７２－３．５８（ｍ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５９－２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．４６－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．２９（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１４．６Ｈｚ）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１４．０Ｈｚ）；１．８２－１．６８（ｍ，３Ｈ）；１．６４－１．５６（ｍ，５Ｈ）；１．５２－１．１２（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。

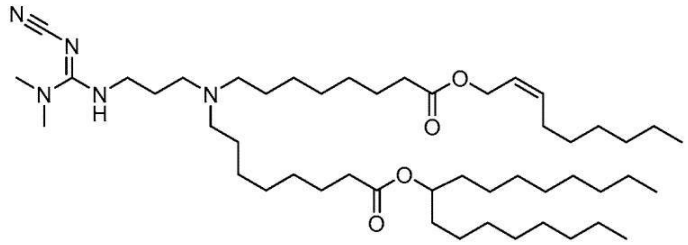
ＨＶ．化合物３１４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（（（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４２８】



化学式:$C_{48}H_{92}N_4O_6$
分子量:821.29

【０９０３】
化合物３１４は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを使用したことを除いて、化合物１７０と同様に調製した。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（（（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１９０ｍｇ、２８％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．３０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{92}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２１．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$　２５℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１３（ｂｓ，１Ｈ）；８．３６、８．２２（ｂｓ，１Ｈ）；６．５４（ｓ，０．５Ｈ）；６．５２（ｓ，０．５Ｈ）；５．６５－５．５９（ｍ，１Ｈ）；５．５２－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．３８－３．２２（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；２．７３－２．７２（ｍ，１．５Ｈ）；２．６３（ｍ，１Ｈ）；２．４６（ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１４．９Ｈｚ）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１４．０Ｈｚ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５２－１．１２（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$　６０℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．７０（ｂｓ，１Ｈ）；６．５１（ｓ，１Ｈ）；５．６５－５．５９（ｍ，１Ｈ）；５．５２－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．２７（ｂｓ，２Ｈ）；２．８１（ｂｓ，３Ｈ）；２．６２－２．４１（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１４．９Ｈｚ）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１４．０Ｈｚ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．５２－１．１２（ｍ，５０Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
ＨＷ．化合物３１５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（Ｚ）－２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（（（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４２９】



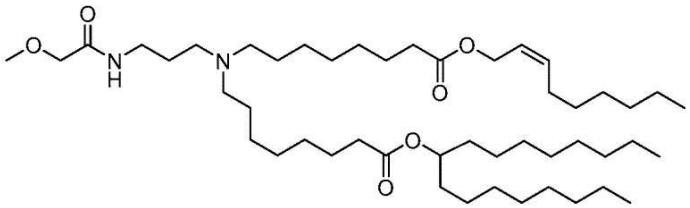
化学式:$C_{49}H_{93}N_5O_4$
分子量:816.31

【０９０４】
化合物３１５は、化合物１６８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（Ｚ）－２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（（（Ｚ）－ノナ－２－エン－１－イル）オキシ）－８－オキ

ソオクチル）アミノ）オクタノエート（１５０ｍｇ、２６％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．５５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{93}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８１６．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．６６（ｂｓ，１Ｈ）；５．６８－５．５８（ｍ，１Ｈ）；５．５６－５．４４（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；４．６１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．７２－３．６４（ｍ，２Ｈ）；２．９８（ｓ，６Ｈ）；２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ）；２．４４－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１５．２Ｈｚ）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１４．０Ｈｚ）；１．６８－１．５８（ｍ，７Ｈ）；１．５２－１．４２（ｍ，５Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，４６Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，９Ｈ）．

ＨＸ．化合物３１６：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４３０】



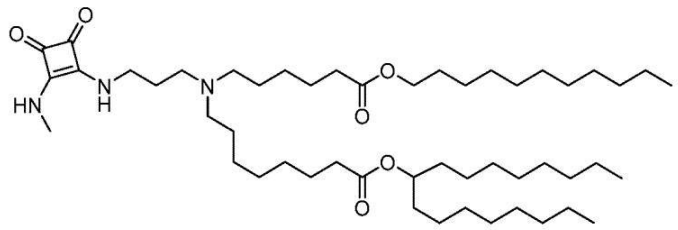
化学式:$C_{48}H_{92}N_2O_6$
分子量:793.27

【０９０５】

化合物３１６は、化合物１７８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、４０％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１０ｎｍ）：ＲＴ＝５．７３分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{92}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９３．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．５９－７．５６（ｍ，１Ｈ）；５．６８－５．５８（ｍ，１Ｈ）；５．５４－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．８６（ｓ，２Ｈ）；３．３７（ｓ，３Ｈ）；３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３７－２．２４（ｍ，８Ｈ）；２．０８（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１３．７Ｈｚ）；１．６８－１．５８（ｍ，５Ｈ）；１．５０－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．３８－１．１８（ｍ，４５Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＨＹ．化合物３１７：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４３１】



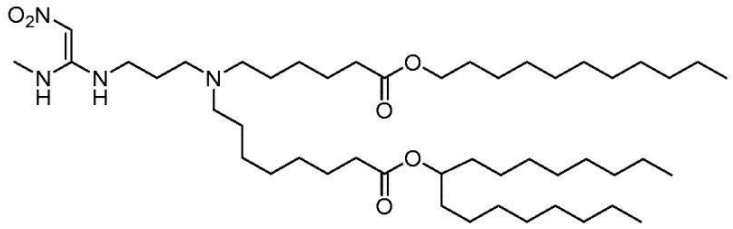
化学式: $C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量: 832.31

【０９０６】

化合物３１７は、化合物１８２と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いた。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（１８０ｍｇ、３２％）を白色のワックス状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝１１．４５分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{50}$Ｈ$_{93}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３２．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．７９（ｍ，１Ｈ）；４．０６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．６６（ｂｓ，２Ｈ）；３．２６（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５６－２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．４０－２．２５（ｍ，８Ｈ）；１．７８－１．６８（ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．５５（ｍ，８Ｈ）；１．４８－１．３８（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）。

ＨＺ．化合物３１８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４３２】



化学式: $C_{48}H_{94}N_4O_6$
分子量: 823.30

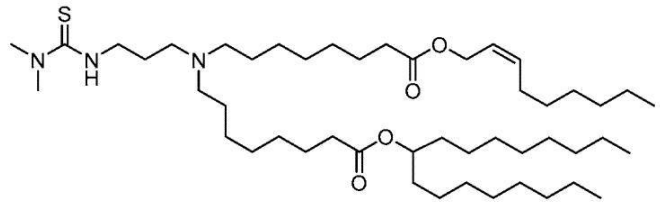
【０９０７】

化合物３１８は、化合物１７０と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いた。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート（２７０ｍｇ、４０％）を黄色油として得た。２７０ｍｇ、４０％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）

：ＲＴ＝８．７４分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２３．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$ ａｔ ２５℃）：δ ｐｐｍ １０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；８．２１、８．１３（ｂｓ，１Ｈ）；６．５５（ｓ，０．５Ｈ）；６．５３（ｓ，０．５Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．３２－３．２３（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．７４－２．７２（ｍ，１．５Ｈ）；２．６４（ｍ，１Ｈ）；２．４６（ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６６－１．５３（ｍ，６Ｈ）；１．５３－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$ ５０℃で）：δ ｐｐｍ １０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．７９（ｂｓ，１Ｈ）；６．５２（ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｍ，１Ｈ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．２９（ｍ，２Ｈ）；２．８４（ｂｓ，３Ｈ）；２．６４－２．４４（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７６（ｍ，２Ｈ）；１．６１（ｍ，６Ｈ）；１．５３－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｍ，９Ｈ）．

ＩＡ．化合物３１９：ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４３３】



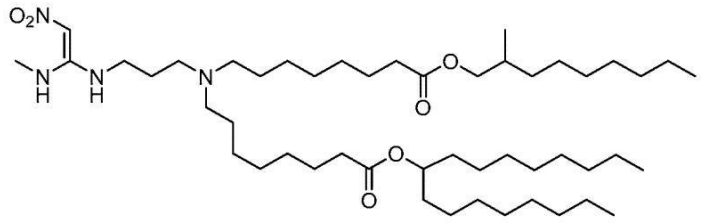
化学式: $C_{48}H_{93}N_3O_4S$
分子量:808.35

【０９０８】

化合物３１９は、化合物１１１と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。水性後処理の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル（Ｚ）－８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（ノナ－２－エン－１－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１１０ｍｇ、２０％）を黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．６７分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{93}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０８．６。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．７２（ｂｓ，１Ｈ）；５．６４－５．５８（ｍ，１Ｈ）；５．５３－５．４８（ｍ，１Ｈ）；４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．６０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．７８－３．７７（ｍ，２Ｈ）；３．２６（ｓ，６Ｈ）；２．９１－２．６４（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１５．３Ｈｚ）；２．０８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１３．８Ｈｚ）；１．６８－１．４２（ｍ，１２Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，４６Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，９Ｈ）．

ＩＢ．化合物３２０：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４３４】



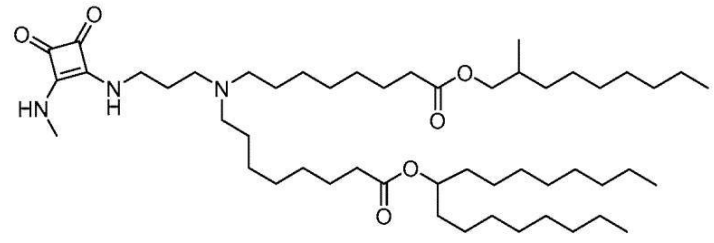
化学式: $C_{49}H_{96}N_4O_6$
分子量: 837.33

【０９０９】

化合物３２０は、化合物１７０と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。黄色油、３８０ｍｇ、５６％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．８５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{96}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８３７．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$　２５℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１３（ｂｓ，１Ｈ）；８．３６（ｓ，０．５Ｈ）；８．２２（ｓ，０．５Ｈ）；６．５５（ｓ，０．５Ｈ）；６．５３（ｓ，０．５Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；３．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１０．４Ｈｚ）；３．８３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．３８－３．２３（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）；２．７２（ｄ，１．５Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ）；２．６３（ｍ，１Ｈ）；２．４６（ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１５．１Ｈｚ）；１．７６（ｍ，３Ｈ）；１．６８－１．５８（ｍ，６Ｈ）；１．５２－１．１２（ｍ，５４Ｈ）；０．９１－０．８４（ｍ，１２Ｈ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$　５０℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．８９（ｂｓ，１Ｈ）；６．５１（ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８１（ｍ，１Ｈ）；３．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１０．４Ｈｚ）；３．８３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．２５（ｂｓ，２Ｈ）；２．８７－２．７２（ｍ，３Ｈ）；２．６３（ｍ，１Ｈ）；２．４６（ｍ，５Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１５．１Ｈｚ）；１．７６（ｍ，３Ｈ）；１．６８－１．５８（ｍ，６Ｈ）；１．５２－１．１２（ｍ，５４Ｈ）；０．９１－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

ＩＣ．化合物３２１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４３５】



化学式: $C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量: 846.34

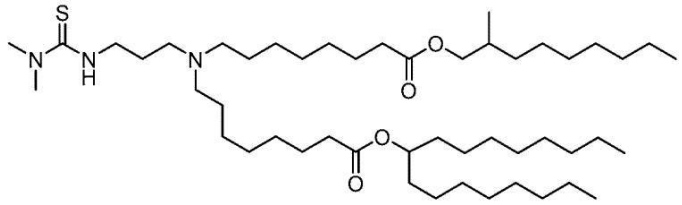
【０９１０】

化合物３２１は、化合物１８２と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（（

２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。白色のワックス状の固体、２４０ｍｇ、４１％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（ＥＬＳＤ）：ＲＴ＝７．１０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８４６．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ）；３．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．８３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．６８－３．５８（ｍ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５５－２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．４２－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２９（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１５．１Ｈｚ）；１．８０－１．６８（ｍ，３Ｈ）；１．６６－１．５６（ｍ，１０Ｈ）；１．５２－１．３８（ｍ，９Ｈ）；１．３２－１．１２（ｍ，４２Ｈ）；０．９１－０．８２（ｍ，１２Ｈ）．

ＩＤ．化合物３２２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４３６】



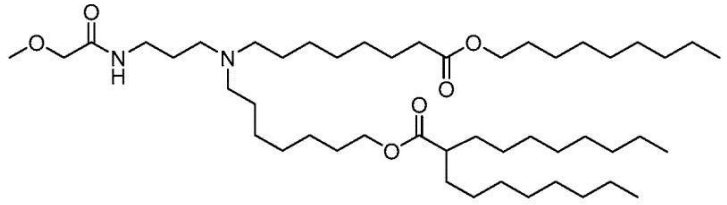
化学式: $C_{49}H_{97}N_3O_4S$
分子量: 824.39

【０９１１】

化合物３２２は、化合物１１１と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりにヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いた。黄色油、１５０ｍｇ、２７％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝７．２７分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{97}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２４．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ７．６０（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８２（ｍ，１Ｈ）；３．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１０．７Ｈｚ）；３．８６－３．８０（ｍ，３Ｈ）；３．２７（ｓ，６Ｈ）；３．０４－２．７４（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１５．１Ｈｚ）；１．８０－１．７２（ｍ，３Ｈ）；１．６８－１．４２（ｍ，１２Ｈ）；１．３８－１．１８（ｍ，５０Ｈ）；０．９１－０．８２（ｍ，１２Ｈ）．

ＩＥ．化合物３２３：７－（（３－（２－メトキシアセトアミド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル ２－オクチルデカノエート

【化４３７】



化学式: $C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量: 795.29

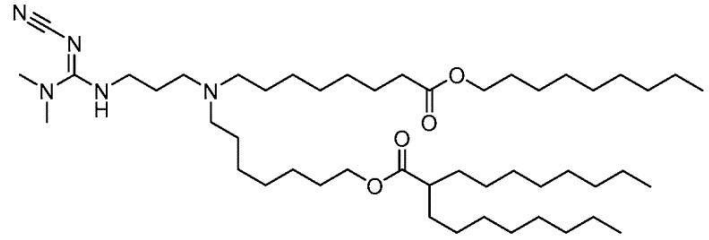
【０９１２】

化合物３２３は、化合物１７８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタ

ノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエートを用いた。黄色油、２２０ｍｇ、４０％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝６．００分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７９５．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．５２（ｍ，１Ｈ）；４．０５－４．０２（ｍ，４Ｈ）；３．８６（ｓ，２Ｈ）；３．３８（ｓ，３Ｈ）；３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ）；２．５２－２．２５（ｍ，９Ｈ）；１．７２－１．５３（ｍ，１２Ｈ）；１．４４－１．１２（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＩＦ．化合物３２４：７－（（３－（２－シアノ－３，３－ジメチルグアニジノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化４３８】



化学式: $C_{49}H_{95}N_5O_4$
分子量: 818.33

【０９１３】

化合物３２４は、化合物１６８と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエートを用いた。無色油、３７０ｍｇ、６５％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝６．０４分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{95}N_5O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１８．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　７．６４（ｍ，１Ｈ）；４．０６－４．０２（ｍ，４Ｈ）；３．６８－３．６２（ｍ，２Ｈ）；２．９８（ｓ，６Ｈ）；２．５９－２．５６（ｍ，２Ｈ）；２．４４－２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．３２－２．２６（ｍ，３Ｈ）；１．７２－１．５３（ｍ，１２Ｈ）；１．４４－１．１２（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＩＧ．化合物３２５：７－（（３－（（１－（メチルアミノ）－２－ニトロビニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化４３９】



化学式: $C_{48}H_{94}N_4O_6$
分子量: 823.30

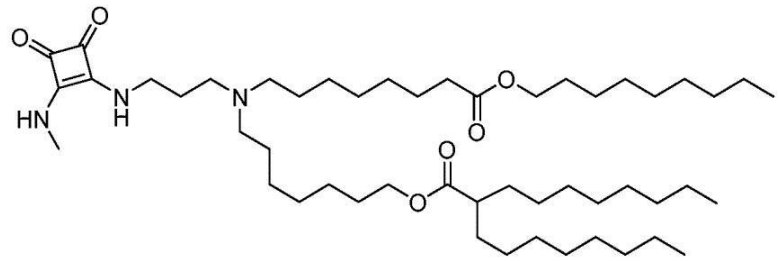
【０９１４】

化合物３２５は、化合物１７０と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタ

ノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエートを用いた。黄色油、３５５ｍｇ、５２％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２１４ｎｍ）：ＲＴ＝５．７６分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{94}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$　２５℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；８．３７－８．２４（ｍ，１Ｈ）；６．５５（ｓ，０．５Ｈ）；６．５３（ｓ，０．５Ｈ）；４．０６－４．０４（ｍ，４Ｈ）；３．３４－３．２４（ｍ，２Ｈ）；２．９０－２．８５（ｍ，１．５Ｈ）；２．７４－２．７３（ｍ，１．５Ｈ）；２．６４（ｍ，１Ｈ）；２．４７（ｂｓ，４Ｈ）；２．３４－２．２６（ｍ，３Ｈ）；１．７７（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．５３（ｍ，１０Ｈ）；１．４４－１．１２（ｍ，５３Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$　５０℃で）：δ　ｐｐｍ　１０．１５（ｂｓ，１Ｈ）；７．８９（ｂｓ，１Ｈ）；６．５２（ｓ，１Ｈ）；４．０６－４．０４（ｍ，４Ｈ）；３．２９（ｂｓ，２Ｈ）；２．８７（ｍ，３Ｈ）；２．６４－２．４０（ｍ，６Ｈ）；２．３４－２．２６（ｍ，３Ｈ）；１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．５４（ｍ，１０Ｈ）；１．４４－１．１２（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ＩＨ．化合物３２６：７－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化４４０】



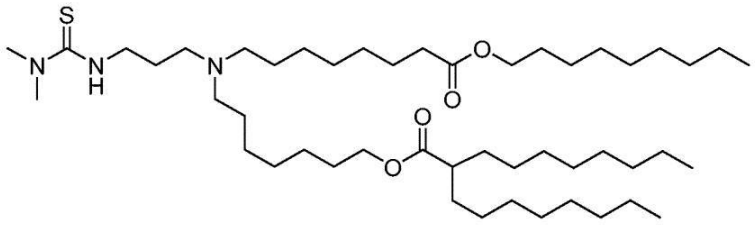
化学式: $C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量: 832.31

【０９１５】

化合物３２６は、化合物１８２と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエートを用いた。白色のワックス状の固体、３３０ｍｇ、５７％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝７．０１分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{50}H_{93}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８３２．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　６．９０（ｂｓ，１Ｈ）；４．０５－４．０１（ｍ，４Ｈ）；３．６３（ｂｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；２．４０（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．３３－２．２６（ｍ，３Ｈ）；１．７４－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．５２（ｍ，１１Ｈ）；１．４８－１．１２（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＩＩ．化合物３２７：７－（（３－（３，３－ジメチルチオウレイド）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエート

【化４４１】



化学式: $C_{48}H_{95}N_3O_4S$
分子量:810.37

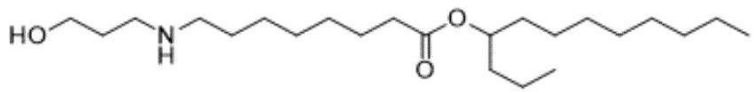
【０９１６】

化合物３２７は、化合物１１１と同様に調製したが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの代わりに７－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）ヘプチル　２－オクチルデカノエートを用いた。黄色油、２００ｍｇ、３６％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．９５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{95}N_3O_4S$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１０．６。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　８．０８（ｂｓ，１Ｈ）；４．０６－４．０２（ｍ，４Ｈ）；３．７２（ｂｓ，２Ｈ）；３．２３（ｓ，６Ｈ）；２．７２－２．３８（ｍ，４Ｈ）；２．３４－２．２５（ｍ，３Ｈ）；１．７１－１．５５（ｍ，１２Ｈ）；１．４４－１．１２（ｍ，５４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

ＩＪ．化合物３２８：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエート

工程１：ドデカン－４－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエート

【化４４２】



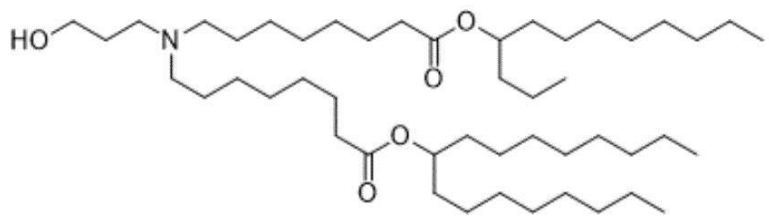
化学式：$C_{23}H_{47}NO_3$
分子量：３８５．６３

【０９１７】

エタノール（１００ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－ブロモオクタノエート（２．５ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、プロパノールアミン（９．８ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５０℃で一晩撹拌した。溶液を室温に戻し、真空下で濃縮した。粗の物質をＤＣＭに取り込み、５％のＮａＨＣＯ$_3$で２回洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％（ＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨ、１％のＮＨ$_4$ＯＨ））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエートを透明な無色油（２．０８ｇ、８４．５％）として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．５８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{23}H_{47}NO_3$に対するｍ／ｚ（MH^+）３８６．４２。^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，１Ｈ）；３．８３（ｔ，２Ｈ）；３．３１（ｂｒ，１Ｈ）；２．９０（ｔ，２Ｈ）；２．６２（ｔ，２Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ）；１．８５－１．０５（ｂｒ．ｍ，３０Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）。

工程２：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエート

【化４４３】



化学式：$C_{48}H_{95}NO_5$
分子量：７６６．２９

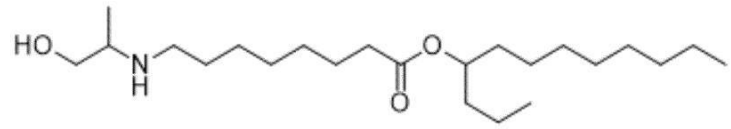
【０９１８】

ドデカン－４－イル　８－［（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］オクタノエート（２．０８ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（２．６１ｇ、５．６６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．４９ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（１７９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中で懸濁させ、混合物を８２℃で１２時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、セライトのパットを通して濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨ、１％のNH_4OH））で精製しドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエートを透明な淡黄色油（３．２６ｇ、７８．９％）として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{95}NO_5$に対するｍ／ｚ（MH^+）７６６．９７。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．８２（ｔ，２Ｈ）；２．７６（ｔ，２Ｈ）；２．５４（ｔ，４Ｈ）；２．３０（ｔ，４Ｈ）；１．８５－１．０５（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）。

ＩＫ．化合物３２９：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）オクタノエート

工程１：ドデカン－４－イル　８－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）オクタノエート

【化４４４】



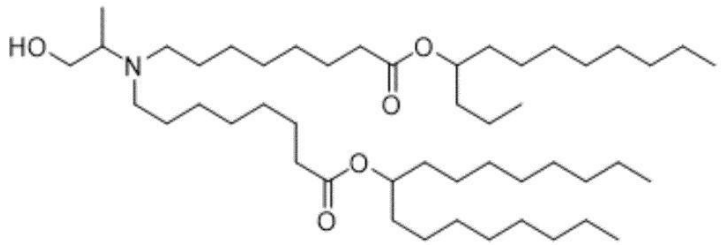
化学式：$C_{23}H_{47}NO_3$
分子量：３８５．６３

【０９１９】

化合物３２８の工程１と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）オクタノエートは、エタノール（１５ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－ブロモオクタノエート（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、及び２－アミノプロパノール（２．００ｍＬ、２５．５ｍｍｏｌ）から合成した。収率（３４３ｍｇ、６９．６％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{23}H_{47}NO_3$に対するｍ／ｚ（MH^+）３８６．５０。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９１（ｍ，１Ｈ）；３．６４－３．１６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．７６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；２．５３（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；２．０５－１．１５（ｂｒ．ｍ，２９Ｈ）；１．０６（ｄ，３Ｈ）；０．９１（ｍ，６Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）。

工程２：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）オクタノエート

【化４４５】



化学式：$C_{48}H_{95}NO_5$

分子量：７６６．２９

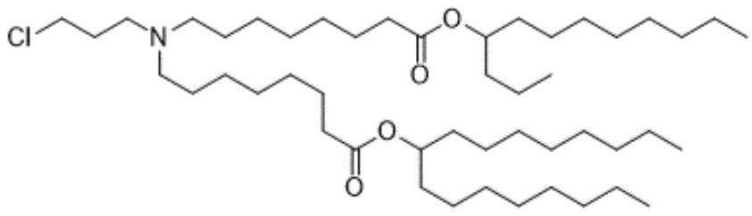
【０９２０】

化合物３２８の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）オクタノエートは、ＭｅＣＮ（１２ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ］オクタノエート（３４３ｍｇ、０．８８９ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（４３１ｍｇ、０．９３４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２４６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から合成した。収率（３９５ｍｇ、５８．０％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{95}NO_5$に対するｍ／ｚ（MH^+）７６６．９７。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．６０－２．１０（ｂｒ．ｍ，１１Ｈ）；１．８１－１．０５（ｂｒ．ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，１５Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観測されなかった）。

ＩＬ．化合物３３０：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエート

工程１：ドデカン－４－イル　８－（（３－クロロプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４４６】



化学式：$C_{48}H_{94}ClNO_4$

分子量：７８４．７３

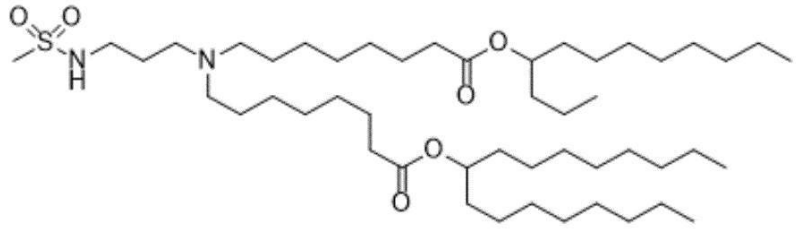
【０９２１】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－｛［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］（３－ヒドロキシプロピル）アミノ｝オクタン酸（３．１６ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（７５０μＬ、５．４ｍｍｏｌ）の０℃の溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の塩化メタンスルホニル（４００μＬ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応物を室温に戻し、４時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＤＣＭで３回抽出した。組み合わせた有機物を５％のＮａＨＣＯ$_3$、生理食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、透明な橙色油を得た。物質をさらに精製せずに持ち越した（３．１５ｇ、９７．３％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３

．５０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}ClNO_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７８４．９３。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；４．５５－４．２０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．７０－３．４０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．１５－２．１５（ｂｒ．ｍ，８Ｈ）；２．００－１．０５（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

工程２：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４４７】



化学式：$C_{49}H_{98}N_2O_6S$

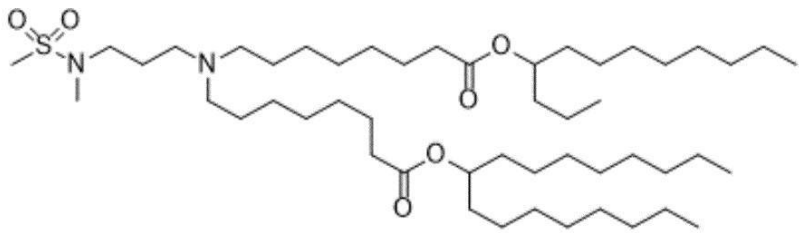
分子量：８４３．３９

【０９２２】

ＤＭＦ（７ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（３－クロロプロピル）［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（３００ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、及びメタンスルホンアミド（３６４ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１８６ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で１２時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、５０％の$NaHCO_3$で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。組み合わせた有機物を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨ、１％のNH_4OH））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（メチルスルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエート（７９ｍｇ、２５％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{98}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４４．０６。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．２６（ｔ，２Ｈ）；２．９２（ｓ，３Ｈ）；２．６８－２．２０（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．８５－１．０５（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）（スルホンアミドプロトンは、観察されなかった）。

ＩＭ．化合物３３１：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（Ｎ－メチルメチルスルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４４８】



化学式：$C_{50}H_{100}N_2O_6S$

分子量：８５７．４２

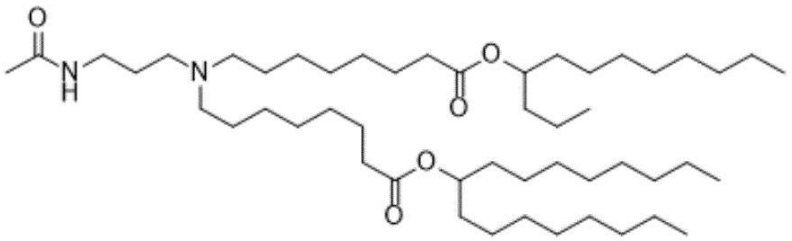
【０９２３】

化合物３３０の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカ

ン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（Ｎ－メチルメチルスルホンアミド）プロピル）アミノ）オクタノエートは、ＤＭＦ（７ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（３－クロロプロピル）［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（３００ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルメタンスルホンアミド（８３ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１８６ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）から合成した。収率（２１３ｍｇ、６５．０％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{100}N_2O_6S$に対するｍ／ｚ（MH^+）８５８．００。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．１８（ｔ，２Ｈ）；２．８７（ｓ，３Ｈ）；２．８１（ｓ，３Ｈ）；２．５８－２．２２（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．８０－１．０５（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

ＩＮ．化合物３３２：ドデカン－４－イル　８－（（３－アセトアミドプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４４９】



化学式：$C_{50}H_{98}N_2O_5$

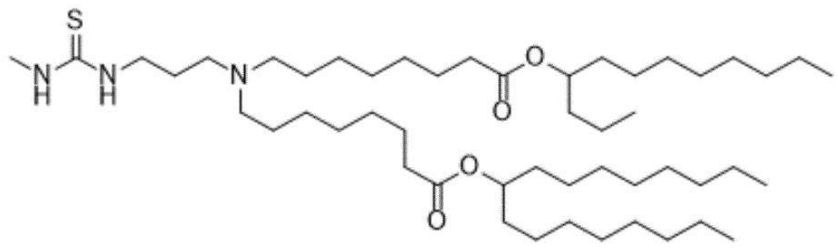
分子量：８０７．３４

【０９２４】

化合物３３０の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（３－アセトアミドプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ＤＭＦ（７ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（３－クロロプロピル）［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（３００ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、アセトアミド（２２６ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１２５ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）から合成した。収率（７４ｍｇ、２４％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_2O_5$に対するｍ／ｚ（MH^+）８０７．９８。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．３４（ｍ，２Ｈ）；２．６４－２．２２（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．９５（ｓ，３Ｈ）；１．８０－１．１０（ｂｒ．ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）（アセトアミドプロトンは、観察されなかった）。

ＩＯ．化合物３３３：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（３－メチルチオウレイド）プロピル）アミノ）オクタノエート

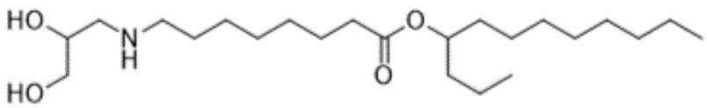
【化４５０】



化学式：$C_{50}H_{99}N_3O_4S$

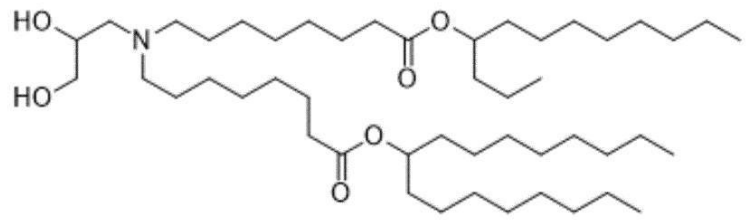
分子量：８３８．４２

【０９２５】
化合物３３０の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（３－メチルチオウレイド）プロピル）アミノ）オクタノエートは、ＤＭＦ（７ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（３－クロロプロピル）［８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（３００ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルチオ尿素（３４５ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１８７ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）から合成した。収率（２９ｍｇ、９．０％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．０４（ｔ，２Ｈ）；２．８８（ｓ，３Ｈ）；２．６０－２．２０（ｂｒ．ｍ，１０Ｈ）；１．９０－１．０５（ｂｒ．ｍ，７０Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＩＰ．化合物３３４：ドデカン－４－イル　８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：ドデカン－４－イル　８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエート
【化４５１】



化学式：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{47}$ＮＯ$_{4}$
分子量：４０１．６３

【０９２６】
化合物３２８の工程１と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）オクタノエートは、エタノール（１５ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－ブロモオクタノエート（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、及び３－アミノプロパン－１，２－ジオール（２．３３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）から合成した。収率（３５９ｍｇ、７０．０％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．４９分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{47}$ＮＯ$_{4}$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）４０２．４９。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，１Ｈ）；３．７６（ｍ，２Ｈ）；３．６５（ｍ，１Ｈ）；２．９６－２．５２（ｂｒ．ｍ，７Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；１．７５－１．１０（ｂｒ．ｍ，２８Ｈ）；０．９０（ｍ，６Ｈ）．
工程２：ドデカン－４－イル　８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４５２】



化学式：Ｃ$_{48}$Ｈ$_{95}$ＮＯ$_{6}$
分子量：７８２．２９

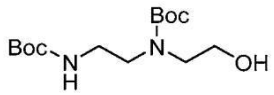
【０９２７】
化合物３２８の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－［（２，３－

ジヒドロキシプロピル）アミノ］オクタノエート（３５９ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（４５４ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２４７ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（３０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）から合成した。収率（４１２ｍｇ、５８．９％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{95}NO_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）７８２．９７。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．７７（ｍ，２Ｈ）；３．５１（ｍ，１Ｈ）；２．７４－２．３８（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．３０（ｔ，４Ｈ）；１．７５－１．１０（ｂｒ．ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）（ヒドロキシルプロトンは観察されなかった）。

ＩＱ．化合物３３５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－アミノエチル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００３，４６（２６），５７１２－５７２４）

【化４５３】



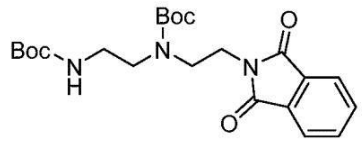
化学式：$C_{14}H_{28}N_2O_5$
分子量：304.39

【０９２８】

０℃でテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の２－（（２－アミノエチル）アミノ）エタノール（２．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９．２ｇ、４０ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解した。溶液を生理食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～４０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（３．８ｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　５．０３－４．８８（ｍ，１Ｈ）；３．７１（ｂｓ，２Ｈ）；３．３４－３．１１（ｍ，７Ｈ）；１．４５（ｓ，９Ｈ）；１．４１（ｓ，９Ｈ）．

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エチル）カルバメート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００３，４６（２６），５７１２－５７２４）

【化４５４】



化学式：$C_{22}H_{31}N_3O_6$
分子量：433.51

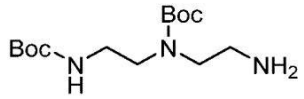
【０９２９】

０℃でテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（２．３ｇ、７．５６ｍｍｏｌ）、フタルイミド（１．２１ｇ、８．２４ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（２．１６ｇ、８．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（ＤＩＡＤ）（１．６２ｍＬ、８．２４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温で３日間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマト

グラフィー（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エチル）カルバメート（２．７５ｇ、８４％）を泡状の白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　ｐｐｍ　７．８２（ｍ，２Ｈ）；７．７２－７．６９（ｍ，２Ｈ）；５．１６（ｂｓ，１Ｈ）；３．８３－３．７９（ｍ，２Ｈ）；３．５０－３．４９（ｍ，２Ｈ）；３．３３－３．２８（ｍ，４Ｈ）；１．４０（ｓ，９Ｈ）；１．２１（ｓ，９Ｈ）．

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバメート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００３，４６（２６），５７１２－５７２４）

【化４５５】



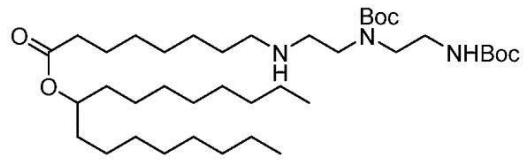
化学式：$C_{14}H_{29}N_3O_4$
分子量：303.40

【０９３０】

ヒドラジン一水和物（０．７ｍＬ、１２．６９ｍｍｏｌ）を、メタノール（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エチル）カルバメート（２．７５ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を還流下で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ガラス焼結漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_{4}$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバメート（１．６ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　ｐｐｍ　５．５０－５．２０（ｍ，１Ｈ）；３．２９－３．２４（ｍ，６Ｈ）；２．８４－２．８２（ｍ，２Ｈ）；１．４４（ｓ，９Ｈ）；１．４１（ｓ，９Ｈ）（一級アミンプロトンは観察されなかった）。

工程４：ヘプタデカン－９－イル　８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエート

【化４５６】



化学式：$C_{39}H_{77}N_3O_6$
分子量：684.06

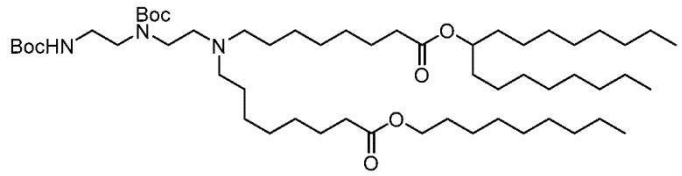
【０９３１】

エタノール（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（０．９７ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバメート（１．６ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）の溶液を６５℃で１８時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、その後、（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_{4}$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエ

ート（６７０ｍｇ、５０％）を油として得た。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{39}H_{77}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）６８４．５。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ５．４６－５．２６（ｂｓ，１Ｈ）；４．８８－４．８２（ｍ，１Ｈ）；３．５９（ｂｓ，２Ｈ）；３．４２－３．２８（ｍ，４Ｈ）；３．１０－２．７０（ｍ，３Ｈ）；２．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ）；１．７８－１．５７（ｍ，４Ｈ）；１．４５（ｓ，９Ｈ）；１．４１（ｓ，９Ｈ）；１．４１－１．２７（ｍ，４Ｈ）；１．２６－１．２２（ｍ，３２Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）．

工程５：ヘプタデカン－９－イル ８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエート

【化４５７】



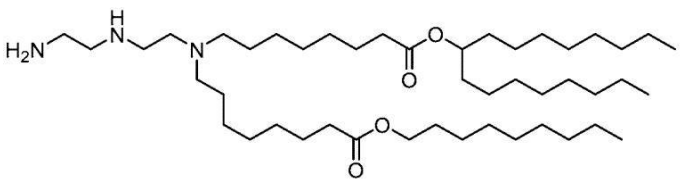
化学式：$C_{56}H_{109}N_3O_8$
分子量：952.50

【０９３２】

シクロペンチルメチルエーテル（１０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル ８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエート（６７０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、アセトニトリル（１０ｍＬ）中のノニル ８－ブロモオクタノエート（３５８ｍｇ、１．０２９ｍｍｏｌ）の溶液、続いて炭酸カリウム（５４６ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１７９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃に２日間加熱した。その後、室温に冷却し、珪藻土を通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで徹底的に洗浄し、濾液を濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエート（５６０ｍｇ、６０％）を得た。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{56}H_{109}N_3O_8$に対するｍ／ｚ（MH^+）９５２．８。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．６５（ｂｓ，０．５Ｈ）；５．７０（ｂｓ，０．５Ｈ）；４．８８－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．３２－３．１２（ｍ，６Ｈ）；２．６８－２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．４４－２．３４（ｍ，４Ｈ）；２．２９－２．２２（ｍ，４Ｈ）；１．６８－１．５４（ｍ，８Ｈ）；１．５２－１．３８（ｍ，１０Ｈ）；１．４４（ｓ，１８Ｈ）；１．３８－１．１２（ｍ，４４Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

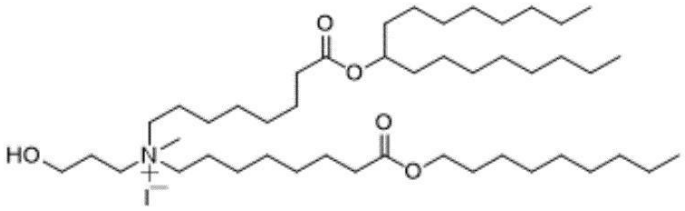
工程６：ヘプタデカン－９－イル ８－（（２－（（２－アミノエチル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４５８】



化学式：$C_{46}H_{93}N_3O_4$
分子量：752.27

【０９３３】
０℃でジクロロメタン（１０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，２－ジメチル－１１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－４－オキソ－３－オキサ－５，８，１１－トリアザノナデカン－１９－オエート（５６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を１Ｎ水酸化ナトリウム溶液、生理食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（４％のアンモニアを含有するメタノール　ＤＣＭ中０～１００％）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－アミノエチル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２５６ｍｇ、５８％）を無色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（ＥＬＳＤ）：ＲＴ＝６．７０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{93}N_3O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７５２．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８２（ｍ，１Ｈ）；４．０３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．７８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）；２．６３（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１３．９Ｈｚ）；２．５０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．３６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）；２．２６（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，７．５Ｈｚ）；１．６８－１．５４（ｍ，７Ｈ）；１．５２－１．４２（ｍ，８Ｈ）；１．４２－１．３６（ｍ，７Ｈ）；１．３６－１．１２（ｍ，４３Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
ＩＲ．化合物３３６：８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミニウム・ヨージド
【化４５９】

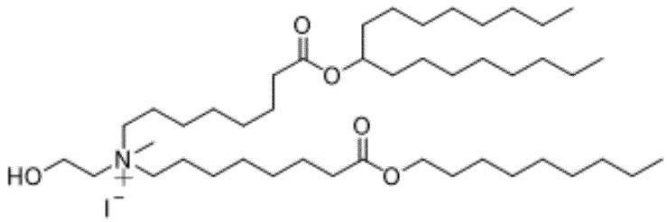


化学式：$C_{46}H_{92}INO_5$
分子量：８６６．１５

【０９３４】
ジクロロエタン（２ｍＬ）及びアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物中のヘプタデカン－９－イル　８－［（３－ヒドロキシプロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（０．２１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化メチル（０．０２ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$で抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミニウム・ヨージド（０．１５２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、７０％）を得た。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．２９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{92}NO_5^+$に対するｍ／ｚ（Ｍ＋）７３８．８５。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．９１－３．６８（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．３８（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．２６（ｓ，３Ｈ）；２．３３（ｍ，４Ｈ）；２．０７（ｂｒ．ｍ，３Ｈ）；１．９０－１．１８（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＩＳ．化合物３３７：８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミニウム・ヨージド

【化４６０】



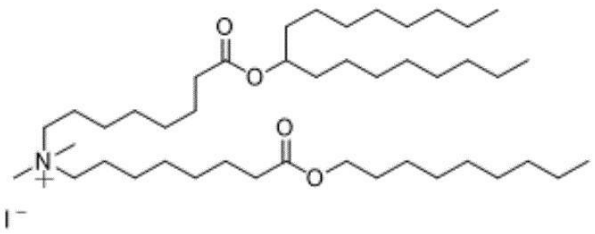
化学式：$C_{45}H_{90}INO_5$
分子量：８５２．１２

【０９３５】

化合物３３７は、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート及びヨウ化メチルを用いて、化合物３３６と同じ方法で合成した。収率は、９５ｍｇ（０．１１１ｍｍｏｌ、１５％）であった。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３７分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{90}NO_5^+$に対するｍ／ｚ（Ｍ＋）７２４．９１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７（ｍ，１Ｈ）；４．２０（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．７４（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；３．５０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．３３（ｓ，３Ｈ）；２．３３（ｍ，４Ｈ）；１．８７－１．１７（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＩＴ．化合物３３８：８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）－８－オキソオクタン－１－アミニウム・ヨージド

【化４６１】



化学式：$C_{44}H_{88}INO_4$
分子量：８２２．０９

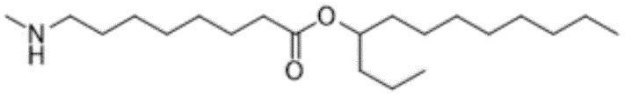
【０９３６】

化合物３３８は、ヘプタデカン－９－イル　８－（メチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート及びヨウ化メチルを用いて、化合物３３６と同じ方法で合成した。収率は、２０２ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ、３９％）であった。ＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．３３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{44}H_{88}NO_4^+$に対するｍ／ｚ（Ｍ＋）６９４．８９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７（ｐ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．５６（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．４１（ｓ，６Ｈ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；１．８５－１．１７（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＩＵ．化合物３３９：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）オクタノエート

工程１：ドデカン－４－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート

【化４６２】



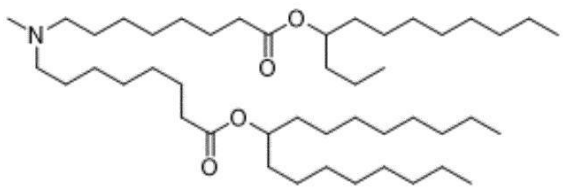
化学式：$C_{21}H_{43}NO_2$
分子量：３４１．５８

【０９３７】

ＴＨＦ（１９ｍＬ）中のメチルアミン（１．１９ｇ、３８．３ｍｍｏｌ）の２Ｍ溶液に、ドデカン－４－イル　８－ブロモオクタノエート（５００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４８時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃに取り込み、水で３回洗浄し、生理食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～５０％（ＤＣＭ中２０％のＭｅＯＨ、１％のNH_4OH））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（３２６ｍｇ、７４．７％）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{21}H_{43}NO_2$に対するｍ／ｚ（MH^+）３４２．２３。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，１Ｈ）；２．５８（ｔ，２Ｈ）；２．４５（ｓ，３Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ）；１．８０－１．０５（ｂｒ．ｍ，２９Ｈ）；０．９２（ｍ，６Ｈ）．

工程２：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）オクタノエート

【化４６３】



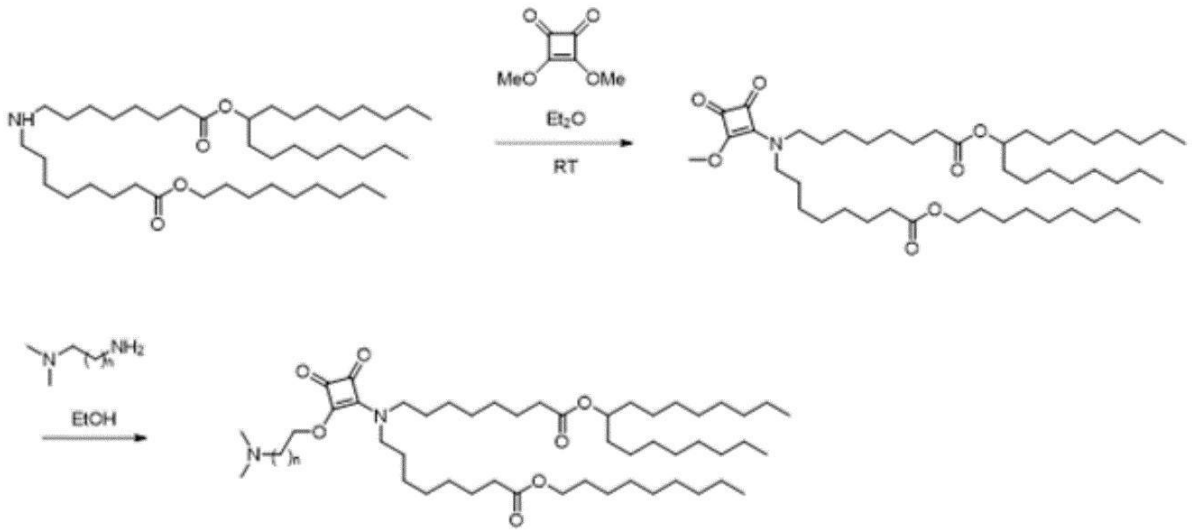
化学式：$C_{46}H_{91}NO_4$
分子量：７２２．２４

【０９３８】

化合物３２８の工程２と同じ方法で、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（メチル）アミノ）オクタノエートは、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（メチルアミノ）オクタノエート（３２６ｍｇ、０．９５４ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（４８５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２６４ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（３２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から合成した。収率（３９２ｍｇ、５６．９％）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{91}NO_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７２２．９４。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；２．５５－２．０５（ｂｒ．ｍ，１１Ｈ）；１．７５－１．１０（ｂｒ．ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

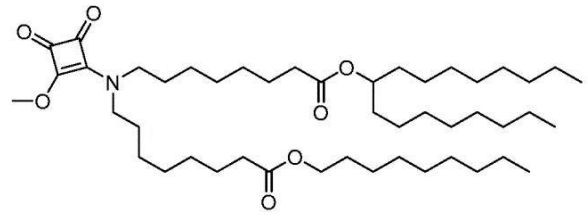
ＩＶ．化合物３４０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４６４】



工程１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４６５】



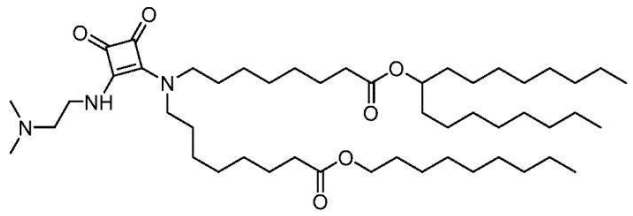
化学式：$C_{47}H_{85}NO_7$
分子量：776.20

【０９３９】

４０ｍＬのジエチルエーテル中の２４０ｍｇ（１．６５ｍｍｏｌ）のジメトキシスクアレートの懸濁液に、１０ｍＬのエーテル中のヘプタデカン－９－イル　８－（（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液を加え、得られた混合物を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２５％の酢酸エチル）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（９６０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、７５％）を淡黄色油として得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．０４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{85}NO_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）７７７．２２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８６（ｔｄ、１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２．３Ｈｚ）；４．３９（ｓ，３Ｈ）；４．０５（ｔｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１．８Ｈｚ）；３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；３．３４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．４５（ｍ，１６Ｈ）；１．３９－１．１９（ｂｒ．ｍ，４６Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４６６】



化学式: $C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量: 832.31

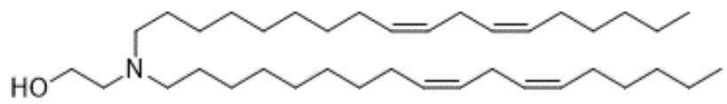
【０９４０】

６ｍＬのエタノール中の２００ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）のヘプタデカン－９－イル８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの溶液に、４３ｕＬ（０．３９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１７９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、８３％）を無色油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{93}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８３３．０７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；４．８８（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．８５（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；３．４８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．５８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．３０（ｍ，１０Ｈ）；１．６４（ｍ，１０Ｈ）；１．５２（ｍ，４Ｈ）；１．３８－１．２０（ｍ，４８Ｈ）；０．９０（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

ＩＷ．化合物３４０Ａ：２－（ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）エタン－１－オール

【化４６７】



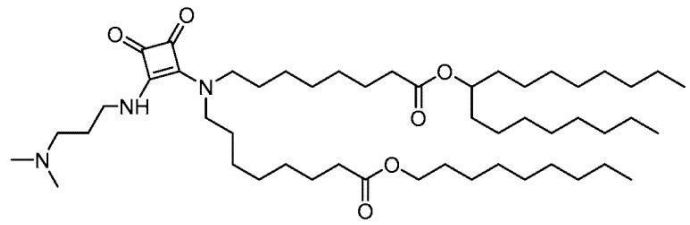
化学式：$C_{38}H_{71}NO$
分子量：５５７．９９

【０９４１】

ＭｅＣＮ（２６ｍＬ）中の（６Ｚ，９Ｚ）－１８－ブロモオクタデカ－６，９－ジエン（４ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、エタノールアミン（０．３３４ｍＬ、５．５２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３．３６ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）、及びＫＩ（９２ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８２℃で４８時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をヘキサンで洗浄した。濾液をヘキサンで抽出し、組み合わせた抽出物を真空下で濃縮した。ＩＳＣＯシリカフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、２－（ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）アミノ）エタン－１－オールを得た。収率（１．９ｇ、６２％）．

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝６．８０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{38}H_{71}NO$に対するｍ／ｚ（MH^+）５５７．９４。^1H－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．３５（ｍ，８Ｈ）；３．５２（ｔ，２Ｈ）；２．７７（ｔ，４Ｈ）；２．５７（ｔ，２Ｈ）

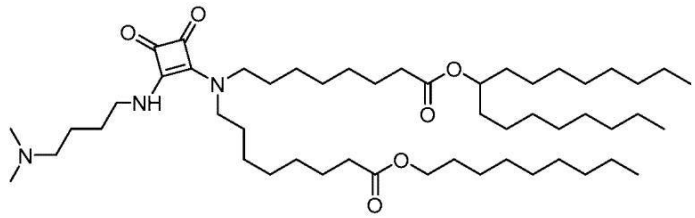
；２．４３（ｔ，４Ｈ）；２．０４（ｑ、８Ｈ）；１．４８－１．１８（ｂｒ．ｍ，３６Ｈ）；０．８９（ｔ，６Ｈ）．
ＩＸ．化合物３４１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４６８】



化学式: $C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量: 846.34

【０９４２】
６ｍＬのエタノール中の２００ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの溶液に、５０ｕＬ（０．３９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルプロピレン－１，３－ジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１４５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、６６％）を無色油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４７．１７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．６３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．９３（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ）；３．４５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．６１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．３９－２．２０（ｍ，１０Ｈ）；１．８３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；１．６９－１．４８（ｍ，１５Ｈ）；１．４５－１．１８（ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．
ＩＹ．化合物３４２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４６９】



化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_6$
分子量: 860.36

【０９４３】

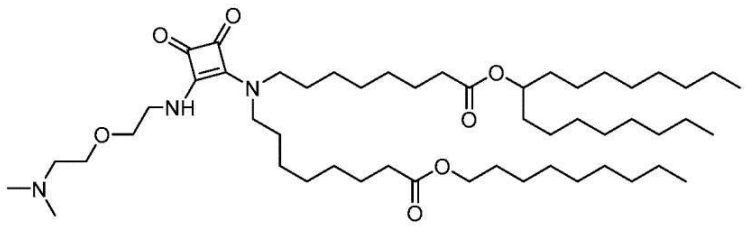
６ｍＬのエタノール中の２００ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）のヘプタデカン－９－イル８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの溶液に、５７ｕＬ（０．３９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルブタン－１，４－ジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～７５％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１９５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、８８％）を無色油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{52}$Ｈ$_{97}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８６１．２０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．４２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．８０（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；３．４７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．４３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；２．３７－２．２３（ｍ，１０Ｈ）；１．８０－１．４３（ｍ，１７Ｈ）；１．４２－１．１８（ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

ＩＺ．化合物３４３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

工程１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４７０】



化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_7$
分子量: 876.36

【０９４４】

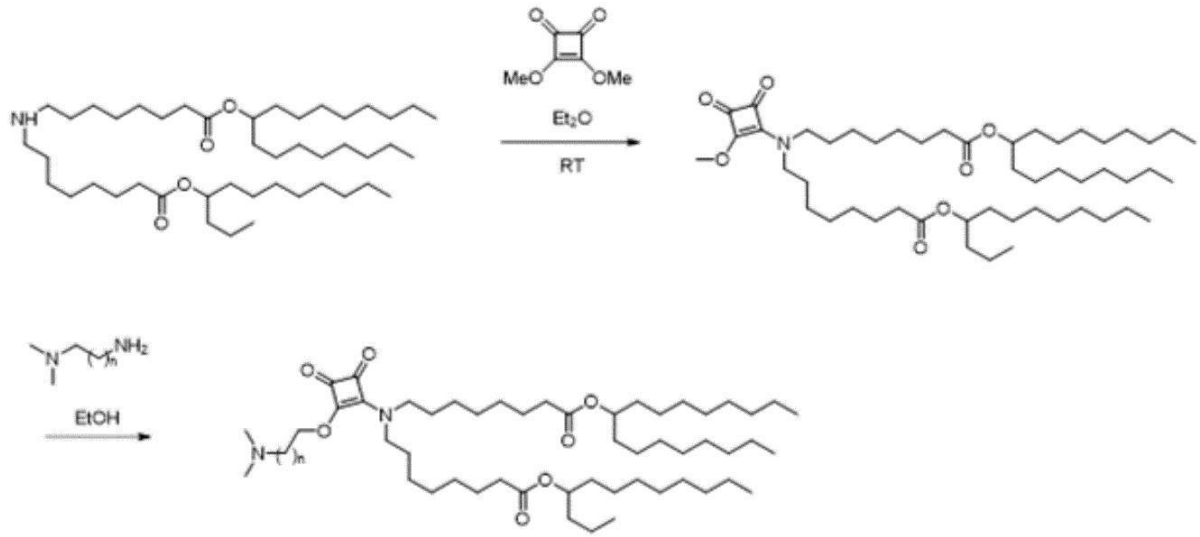
６ｍＬのエタノール中の２００ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）のヘプタデカン－９－イル８－（（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートの溶液に、５４ｍｇ（０．３９ｍｍｏｌ）の［２－（２－アミノエトキシ）エチル］ジメチルアミンを加え、得られ

た溶液を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１７５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、７７％）を無色油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{52}$Ｈ$_{97}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８７７．２７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；４．１２－３．８９（ｍ，５Ｈ）；３．７２－３．３５（ｍ，８Ｈ）；２．５７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．４０－２．１８（ｍ，８Ｈ）；１．７０－１．４３（ｍ，１４Ｈ）；１．４０－１．１５（ｍ，４９Ｈ）；０．８７（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

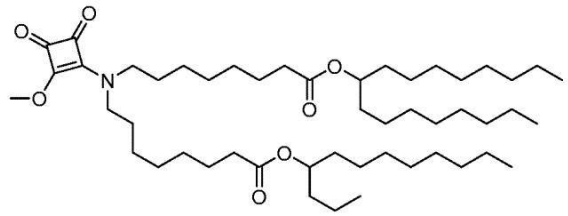
ＪＡ．化合物３４４：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４７１】



工程１：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）オクタノエート

【化４７２】



化学式：$C_{50}H_{91}NO_7$
分子量：818.28

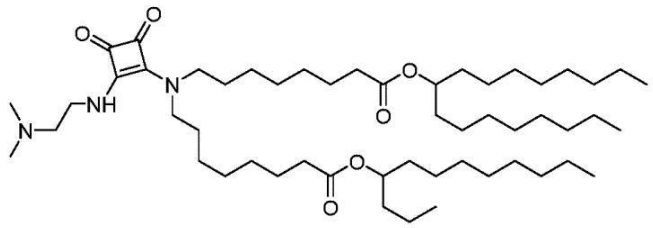
【０９４５】

５０ｍＬのエーテル中のドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２ｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、０．４１ｇ（２．８ｍｍｏｌ）のジメチルスクアレートを加え、得られた混合物を室温で２０時間撹拌した。ＴＬＣによれば、反応は未完了であったため、溶液を還流加熱し、２時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中

０～２５％の酢酸エチル）で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）オクタノエート（１．８９ｇ、２．３ｍｍｏｌ、８３％）を淡黄色油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝４．６４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{91}NO_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１９．８７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８７（ｍ，１Ｈ）；４．３９（ｓ，３Ｈ）；３．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；３．３４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）；２．２８（ｍ，４Ｈ）；１．７０－１．４１（ｍ，１８Ｈ）；１．３９－１．１７（ｂｒ．ｍ，４９Ｈ）；０．９４－０．０８３（ｍ，１２Ｈ）．

工程２：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４７３】



化学式: $C_{53}H_{99}N_3O_6$
分子量: 874.39

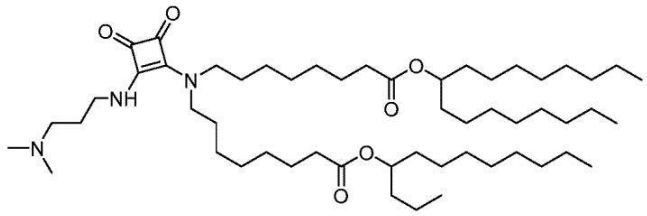
【０９４６】

６ｍＬのエタノール中の２５０ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）のドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）オクタノエートの溶液に、７０ｕＬ（０．６１ｍｍｏｌ）Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、８４％）を淡黄色油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８７５．９６。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．８４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ）；３．４６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．６０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．４４－２．２２（ｍ，９Ｈ）；１．７１－１．５８（ｍ，９Ｈ）；１．５７－１．４６（ｍ，８Ｈ）；１．４１－１．２０（ｍ，５１Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．

ＪＢ．化合物３４５：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

工程１：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４７４】

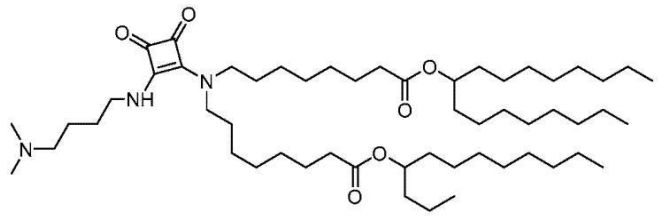


化学式: $C_{54}H_{101}N_3O_6$
分子量:888.42

【０９４７】

６ｍＬのエタノール中の２５０ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）のドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）オクタノエートの溶液に、７９ｕＬ（０．６１ｍｍｏｌ）Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピレン－１，３－ジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（２－（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２１５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、７９％）を無色油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８３分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{54}$Ｈ$_{101}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８８９．１６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；４．８６（ｍ，２Ｈ）；３．９６（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）；３．４３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．５Ｈｚ）；２．３０（ｍ，１０Ｈ）；１．８１（ｍ，２Ｈ）；１．７１－１．４４（ｍ，１６Ｈ）；１．４２－１．１８（ｍ，５０Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＪＣ．化合物３４６：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：ドデカン－４－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４７５】



化学式:$C_{55}H_{103}N_3O_6$
分子量:902.44

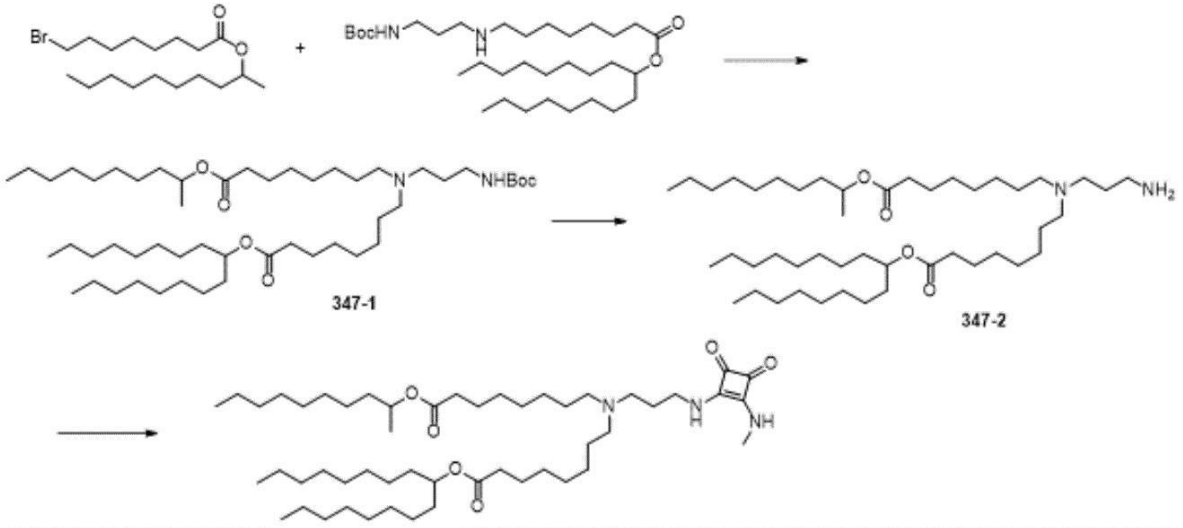
【０９４８】

６ｍＬのエタノール中の２５０ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）のドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（２－メトキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）オクタノエートの溶液に、９１ｕＬ（０．６１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルブタン－１，４－ジアミンを加え、得られた溶液を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅ

ＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（２－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２２０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、８０％）を無色油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．８３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{55}H_{103}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）９０３．１０。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．３７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）；４．８６（ｍ，２Ｈ）；３．７９（ｑ．，２Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）；３．４６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．３７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；２．３１－２．１８（ｍ，１０Ｈ）；１．８１（ｍ，２Ｈ）；１．７６－１．４３（ｍ，１８Ｈ）；１．４０－１．１５（ｍ，５０Ｈ）；０．８８（ｍ，１２Ｈ）．

ＪＤ．化合物３４７：デカン－２－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４７６】



工程１：中間体３４７－１：デカン－２－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

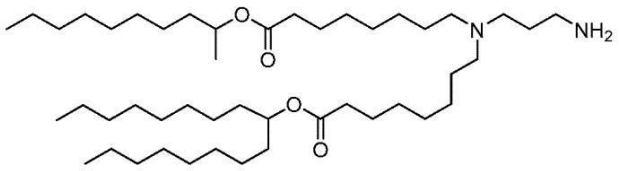
【化４７７】



【０９４９】

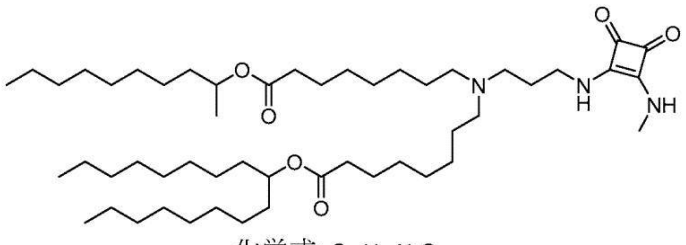
炭酸カリウム（１．０ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（０．４４ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を含有するシクロペンチルメチルエーテル（２０ｍＬ）及びアセトニトリル（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、デカン－２－イル　８－ブロモオクタノエート（１．０ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で４０時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次いで、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）で精製し、デカン－

２－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート３４７－１（１．３４ｇ、１．６ｍｍｏｌ、８９％）を淡黄色油として得た。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{100}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８３７．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６６（ｍ，１Ｈ）；４．８９－４．８５（ｍ，２Ｈ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３５－２．２４（ｍ，８Ｈ）；１．６４－１．４８（ｍ，１２Ｈ）；１．４８－１．４４（ｍ，６Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．３２－１．１２（ｍ，４９Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．
工程２：中間体３４７－２：デカン－２－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４７８】



化学式: $C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量: 737.25

【０９５０】
０℃でジクロロメタン（２０ｍＬ）中のデカン－２－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１．３４ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、０．１Ｎの水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、デカン－２－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート３４７－２（１．１６ｇ、１．５７ｍｍｏｌ、９８％）を淡黄色油として得た。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{92}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７３７．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８３（ｍ，２Ｈ）；２．７１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４２－２．３４（ｍ，６Ｈ）；２．２５（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．６８－１．５２（ｍ，１３Ｈ）；１．４９－１．３８（ｍ，１０Ｈ）；１．３４－１．１６（ｍ，４６Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，９Ｈ）．
工程３：デカン－２－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化４７９】

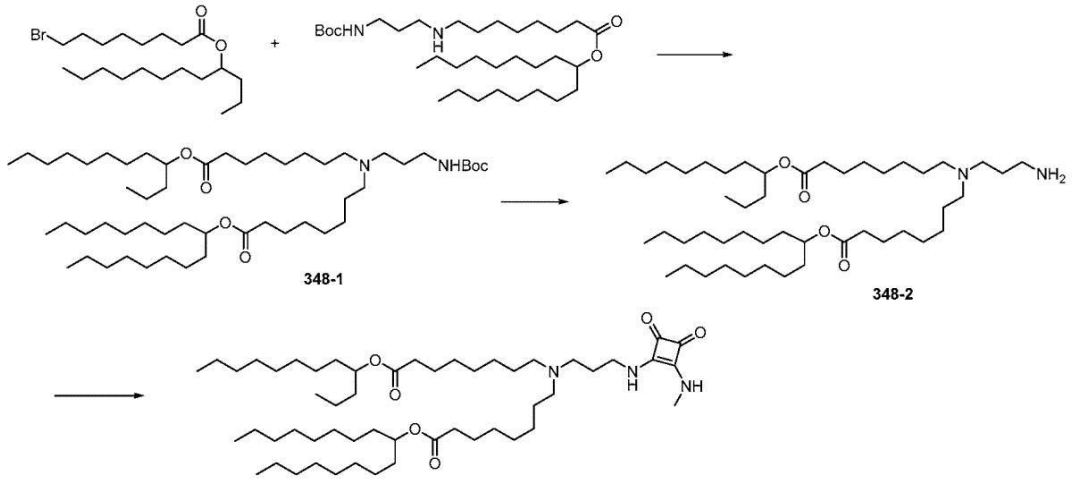


化学式: $C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量: 846.34

【０９５１】
０℃でジエチルエーテル（２０ｍＬ）中のデカン－２－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．７９ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（２２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次いで、メチルアミン（メタノール中で２Ｍ、５．２ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、デカン－２－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６７０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、７４％）を白色のゴム状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．８０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４６．７。^1H　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．９０－４．８２（ｍ，２Ｈ）；３．６４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；２．５７－２．５３（ｍ，２Ｈ）；２．４５－２．４０（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．７８－１．６８（ｍ，６Ｈ）；１．６０－１．３８（ｍ，１０Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；１．１８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；０．８８－０．８４（ｍ，９Ｈ）．

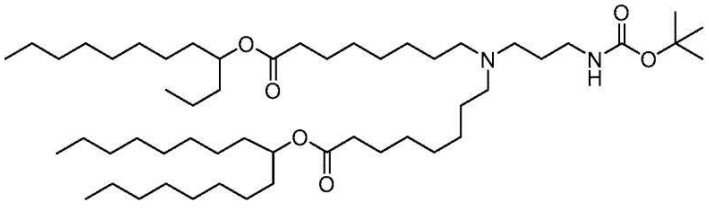
ＪＥ．化合物３４８：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４８０】



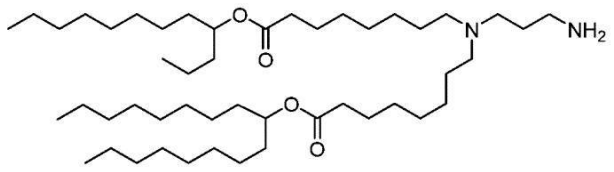
工程１：中間体３４８－１：ドデカン－４－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４８１】



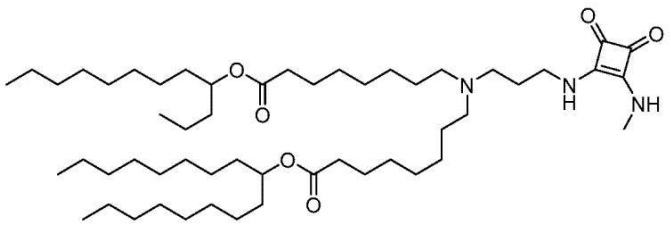
化学式: $C_{53}H_{104}N_2O_6$
分子量: 865.42

【０９５２】
中間体３４７－１の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート及びドデカン－４－イル　８－ブロモオクタノエートを用いて、ドデカン－４－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。８６％。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{104}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８６５．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．５９（ｍ，１Ｈ）；４．９４－４．８３（ｍ，２Ｈ）；３．１８（ｍ，２Ｈ）；２．５４－２．３２（ｍ，４Ｈ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；１．６５－１．４４（ｍ，２４Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，４６Ｈ）；０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．
工程２：中間体３４８－２：ドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４８２】



化学式: $C_{48}H_{96}N_2O_4$
分子量:765.31

【０９５３】
中間体３４７－２の手順に従うが、ドデカン－４－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。９８％。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{96}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７６５．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８３（ｍ，２Ｈ）；２．７１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４５－２．３３（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６８－１．４６（ｍ，１４Ｈ）；１．４４－１．３５（ｍ，８Ｈ）；１．３４－１．１６（ｍ，４６Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．
工程３：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化４８３】



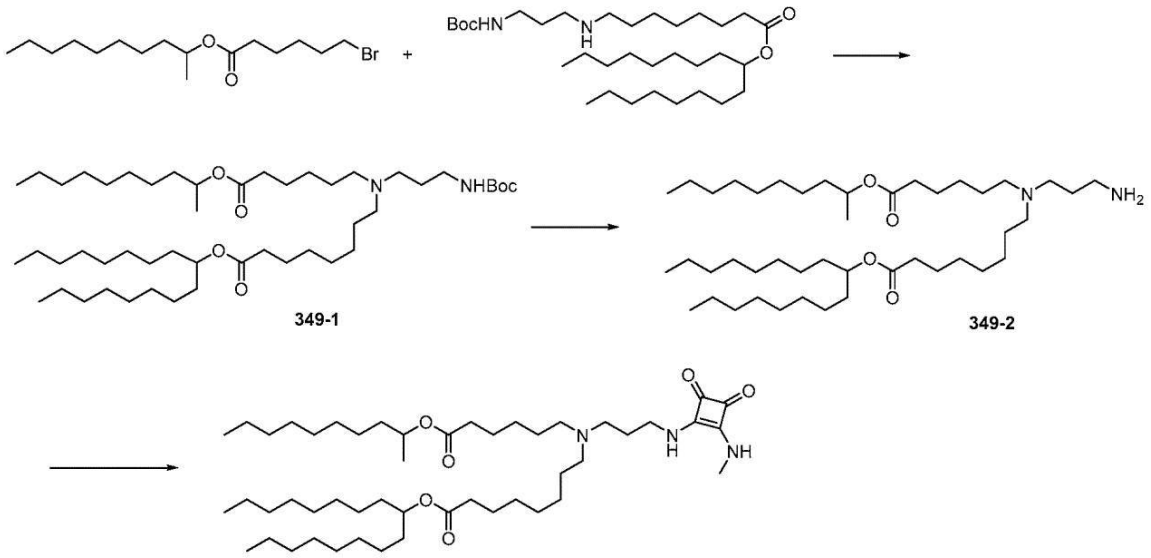
化学式: $C_{53}H_{99}N_3O_6$
分子量:874.39

【０９５４】
化合物３４７の手順に従うが、ドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－

オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエートを白色のゴム状の固体として得た。７４％。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．８５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８７４．７。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ ｐｐｍ ４．８８－４．８２（ｍ，２Ｈ）；３．６４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；２．６０－２．５８（ｍ，２Ｈ）；２．４８－２．４３（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７８－１．６８（ｍ，６Ｈ）；１．６４－１．３８（ｍ，１６Ｈ）；１．３２－１．１８（ｍ，４６Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

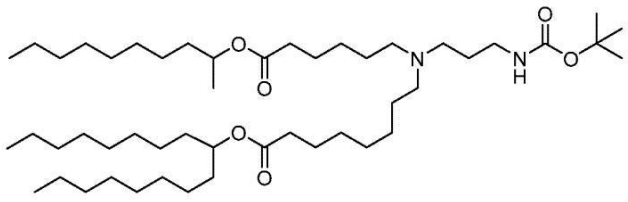
ＪＦ．化合物３４９：ヘプタデカン－９－イル ８－（（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４８４】



工程１：中間体３４９－１：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４８５】



化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量: 809.32

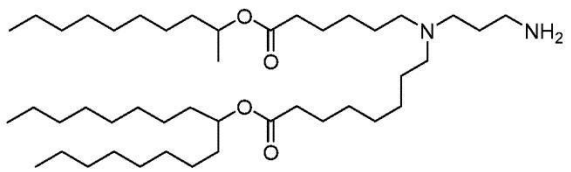
【０９５５】

中間体３４７－１の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート及びデカン－２－イル ６－ブロモヘキサノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。９４％。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８０９．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ｐｐｍ ５．５０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．９１－４．８３（

ｍ，２Ｈ）；３．１８（ｍ，２Ｈ）；２．５２（ｂｒ．ｓ，６Ｈ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．７０－１．４４（ｍ，１２Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；１．１８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

工程２：中間体３４９－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４８６】



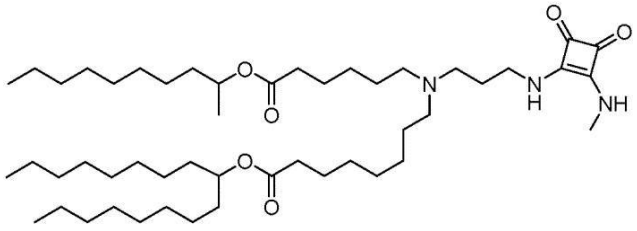
化学式: $C_{44}H_{88}N_2O_4$
分子量:709.20

【０９５６】

中間体３４７－２の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。定量的。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{44}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７０９．６。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．９０－４．８３（ｍ，２Ｈ）；２．７４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．４３－２．３６（ｍ，４Ｈ）；２．２６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７２－１．３９（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；１．１８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４８７】



化学式: $C_{49}H_{91}N_3O_6$
分子量:818.28

【０９５７】

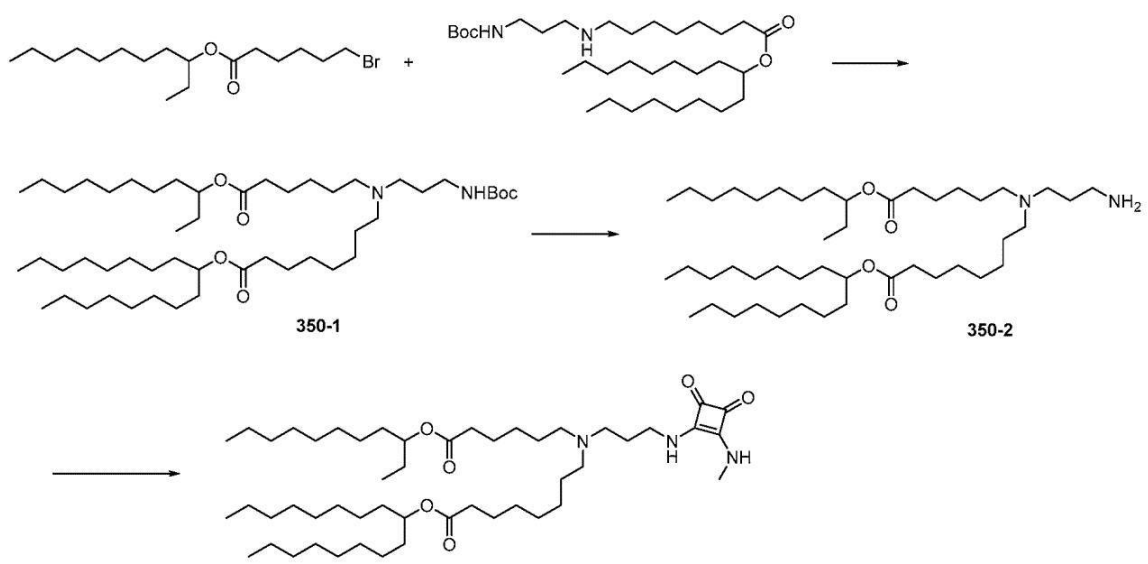
化合物３４７の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエートをオフホワイトゴムとして得た。６８％。

ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．５８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{91}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１８．６。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．８２（ｍ，２Ｈ）；３．６６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２７（ｄ

，３Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．４８－２．４０（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．９６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ）；１．６７－１．４０（ｍ，８Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；１．１９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）。

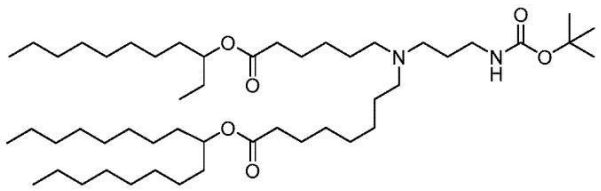
ＪＧ．化合物３５０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（６－（デカン－２－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化４８８】



工程１：中間体３５０－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－（ウンデカン－３－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエート

【化４８９】



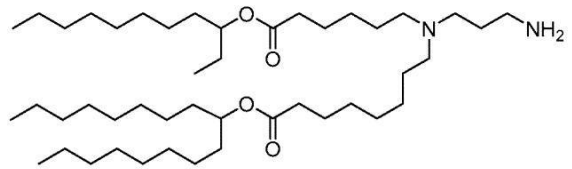
化学式: $C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量:823.34

【０９５８】

中間体３４７－１の手順に従うが、ウンデカン－３－イル　６－ブロモヘキサノエート及びヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－（ウンデカン－３－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。定量的。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{50}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８２３．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　５．５１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８９－４．７６（ｍ，２Ｈ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．５８－２．４２（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｑ，４Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；１．７１－１．４５（ｍ，１４Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

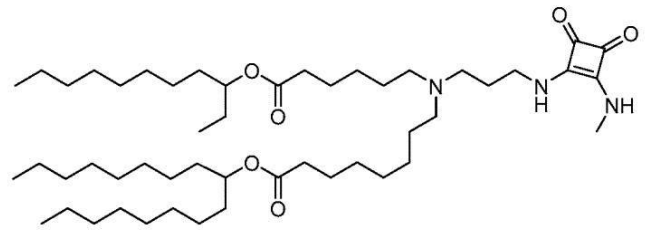
工程２：中間体３５０－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（

６－（ウンデカン－３－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化４９０】



化学式: $C_{45}H_{90}N_2O_4$
分子量:723.23

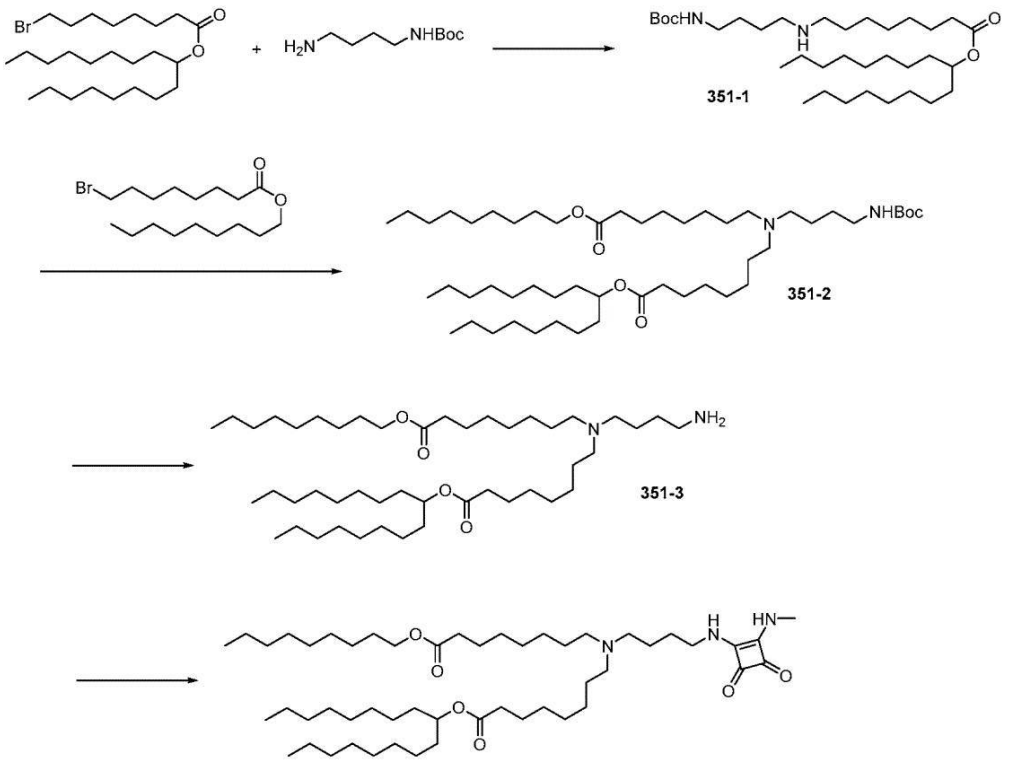
【０９５９】
中間体３４７－２の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデカン－３－イルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－（ウンデカン－３－イルオキシ）－６－オキソヘキシル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。９２％。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{45}H_{90}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７２３．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８９－４．７６（ｍ，２Ｈ）；２．７１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４６－２．３４（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；１．６８－１．３８（ｍ，１４Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）。
工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデカン－３－イルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエート
【化４９１】



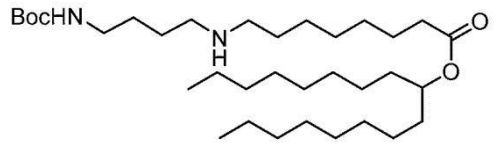
化学式: $C_{49}H_{91}N_3O_6$
分子量:818.28

【０９６０】
化合物３４７の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（６－オキソ－６－（ウンデカン－３－イルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（６－オキソ－６－（ウンデカン－３－イルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。８０％。
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．６５分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{91}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１８．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．７５（ｍ，２Ｈ）；３．６６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；２．５５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．４７－２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．８８－１．７２（ｍ，４Ｈ）；１．６６－１．４０（ｍ，１０Ｈ）；１．２４（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．
ＪＨ．化合物３５１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－（ノニル

オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４９２】



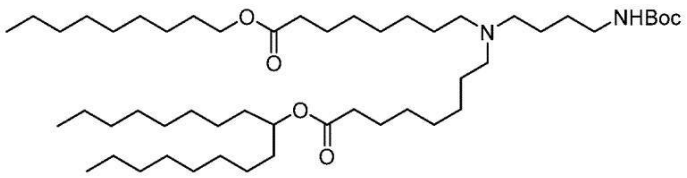
工程１：中間体３５１－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）オクタノエート
【化４９３】



化学式: $C_{34}H_{68}N_2O_4$
分子量: 568.93

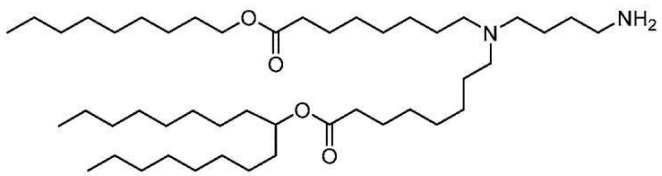
【０９６１】
２０ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（１．３８ｇ、３ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノブチル）カルバメート（２．８２ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）オクタノエート（１．２８ｇ、７５％）を淡黄色油として得た。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{34}H_{68}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）５６９．５。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８５（ｍ，２Ｈ）；３．１６－３．０６（ｍ，２Ｈ）；２．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．６４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６４－１．４６（ｍ，１０Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，３２Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．
工程２：中間体３５１－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミ

ノ）オクタノエート
【化４９４】



化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_6$
分子量: 837.37

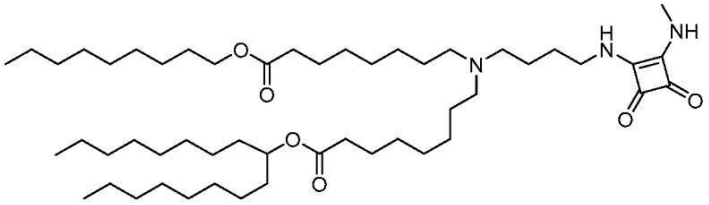
【０９６２】
中間体３４７－１の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）オクタノエート及びノニル　８－ブロモオクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。６９％。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{100}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８３７．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．００（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．１２（ｍ，２Ｈ）；２．５４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．６８－１．３７（ｍ，１４Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，５６Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
工程３：中間体３５１－３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化４９５】



化学式: $C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量: 737.25

【０９６３】
中間体３４７－２の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。定量的。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{92}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７３７．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．６９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３９－２．３３（ｍ，６Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．６８－１．３７（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，５６Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．
工程４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４９６】



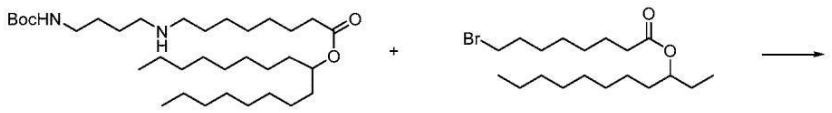
化学式: $C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量:846.34

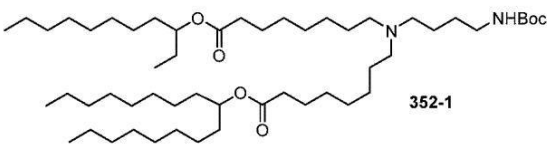
【０９６４】

化合物３４７の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。６８％。
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７４分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４６．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ｐｐｍ ６．８７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；６．５７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８３（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；３．５７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．３１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；２．４４－２．３６（ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．７４－１．４８（ｍ，１０Ｈ）；１．２４（ｍ，５６Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

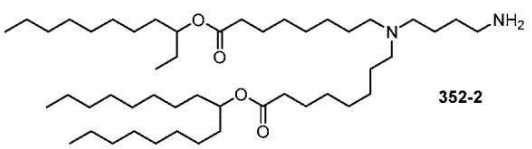
ＪＩ．化合物３５２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化４９７】

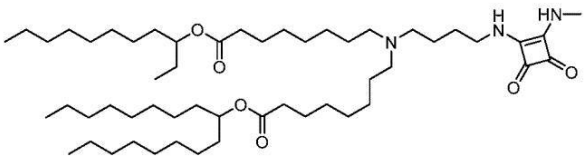




352-1

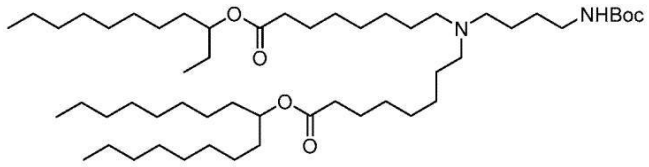


352-2



工程１：中間体３５２－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４９８】



化学式: $C_{53}H_{104}N_2O_6$
分子量: 865.42

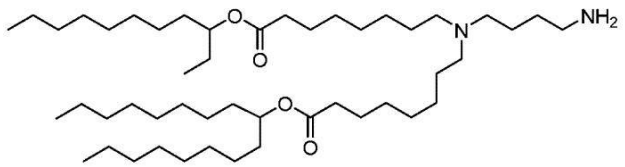
【０９６５】

中間体３５１－２の手順に従うが、ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。６３％。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{104}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８６５．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．９６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８９－４．７８（ｍ，２Ｈ）；３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ）；２．６４（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６８－１．４４（ｍ，１８Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．９１－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

工程２：中間体３５２－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化４９９】



化学式: $C_{48}H_{96}N_2O_4$
分子量: 765.31

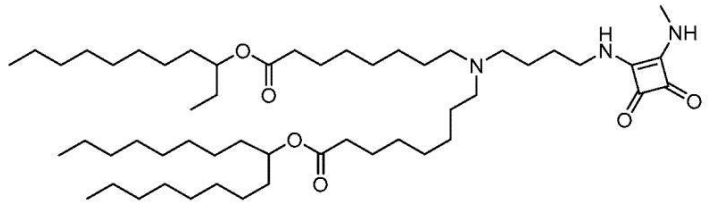
【０９６６】

中間体３５１－３の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。８７％。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{96}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７６５．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８８－４．７８（ｍ，２Ｈ）；２．６９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．４０－２．３６（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．６８－１．３９（ｍ，１６Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．９２－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５００】



化学式: $C_{53}H_{99}N_3O_6$
分子量: 874.39

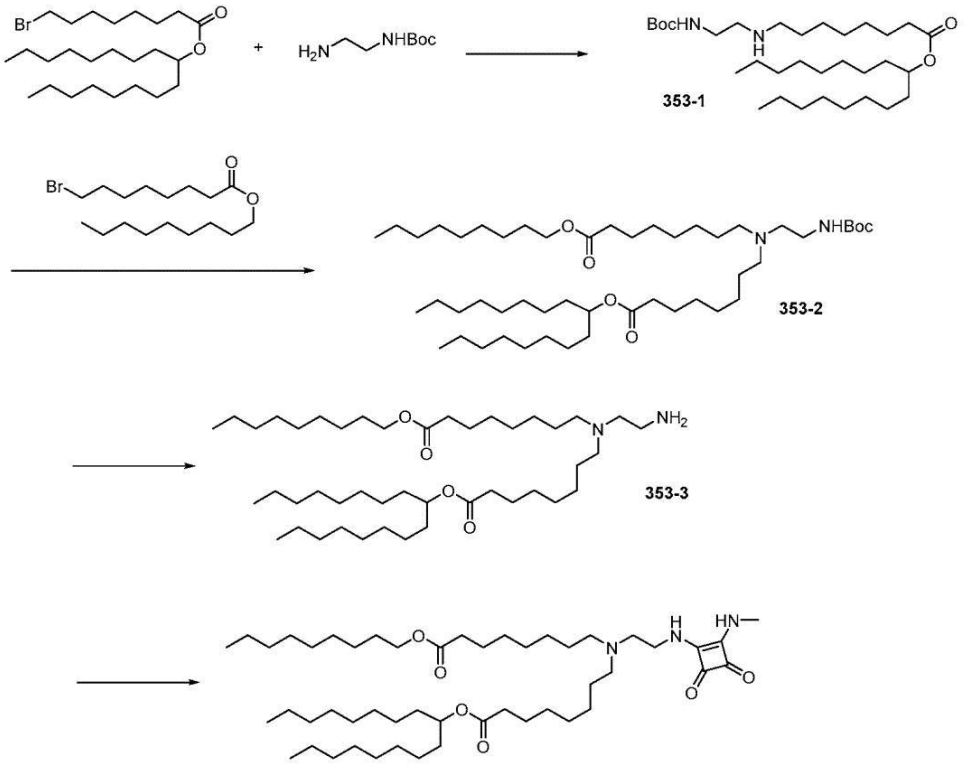
【０９６７】

化合物３５１の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－アミノブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（４－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）ブチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。７７％。

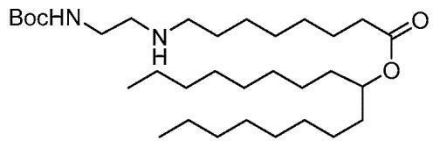
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．８３分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８７４．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ６．９９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；６．６７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８８－４．７４（ｍ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．３１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；２．４８－２．３８（ｍ，６Ｈ）；２．２９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．８３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６７－１．３８（ｍ，１４Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８７（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

ＪＪ．化合物３５３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０１】

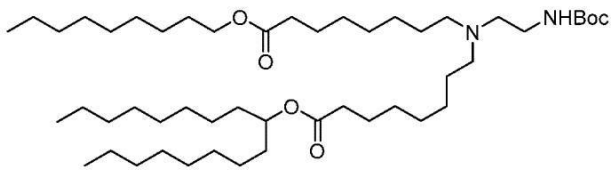


工程１：中間体３５３－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）オクタノエート
【化５０２】



化学式: $C_{32}H_{64}N_2O_4$
分子量: 540.87

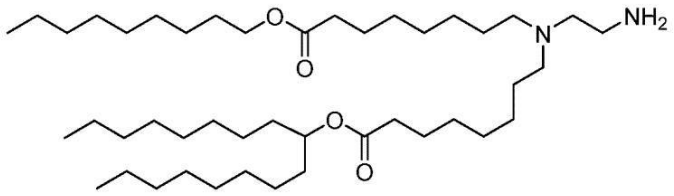
【０９６８】
中間体３５１－１の手順に従うが、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。７７％。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{32}H_{64}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）５４１．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．９４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８７（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；３．２２（ｍ，２Ｈ）；２．７２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ）；２．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；１．６０（ｍ，３Ｈ）；１．５４－１．４６（ｍ，４Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，３２Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）．
工程２：中間体３５３－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５０３】



化学式: $C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量: 809.32

【０９６９】
中間体３４７－１の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アミノ）オクタノエート及びノニル　８－ブロモオクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。７５％。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８１０．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．００（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．１３（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．３６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６８－１．４４（ｍ，１０Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．
工程３：中間体３５３－３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０４】



化学式: $C_{44}H_{88}N_2O_4$
分子量: 709.20

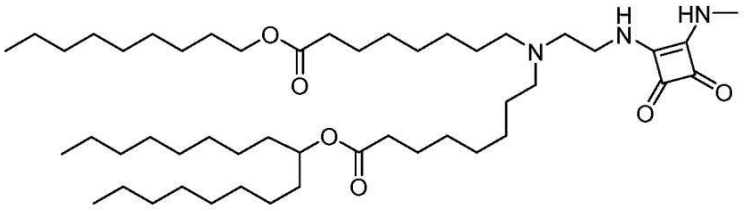
【０９７０】

中間体３４７－２の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。定量的。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{44}H_{88}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７０９．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．７７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．５２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．４４（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）；１．６８－１．３７（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

工程４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０５】



化学式: $C_{49}H_{91}N_3O_6$
分子量: 818.28

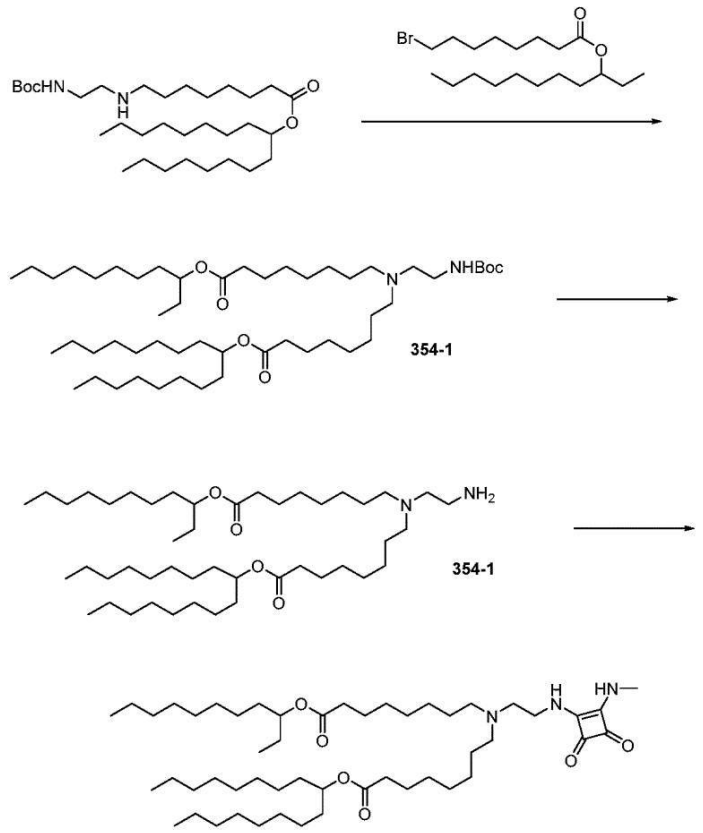
【０９７１】

化合物３４７の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。６６％。

ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝７．１０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{49}H_{91}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１８．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８４（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；４．０４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；３．６９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ）；３．７６（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．５５（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７９－１．４２（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８６（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）．

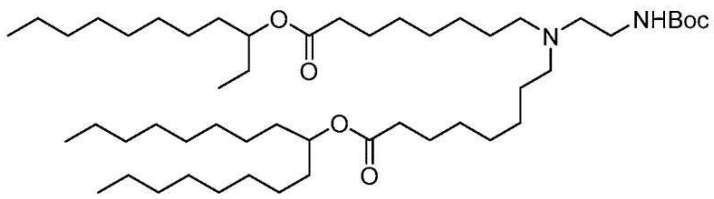
ＪＫ．化合物３５４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０６】



工程１：中間体３５４－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０７】



化学式: $C_{51}H_{100}N_2O_6$
分子量: 837.37

【０９７２】

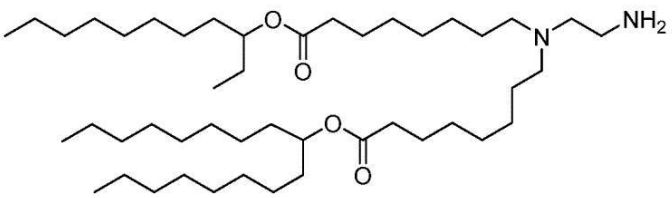
中間体３５３－２の手順に従うが、ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。５９％。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{100}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８３７．７。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８７－４．７８（ｍ，２Ｈ）；３．１３（ｍ，２Ｈ）；２．４７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４

Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６７－１．４６（ｍ，１２Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

工程２：中間体３５４－２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０８】



化学式：$C_{46}H_{92}N_2O_4$
分子量：737.25

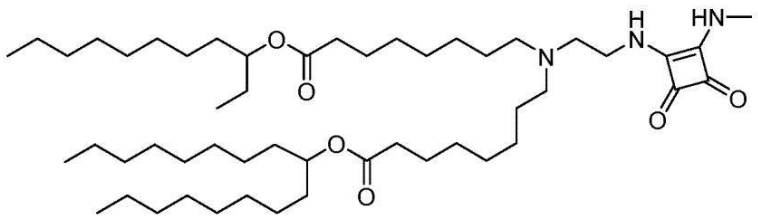
【０９７３】

中間体３５３－３の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを淡黄色油として得た。７８％。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{46}H_{92}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）７３７．７。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．７８（ｍ，２Ｈ）；２．７３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；２．４７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．６８－１．３９（ｍ，１４Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

工程３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５０９】



化学式：$C_{51}H_{95}N_3O_6$
分子量：846.34

【０９７４】

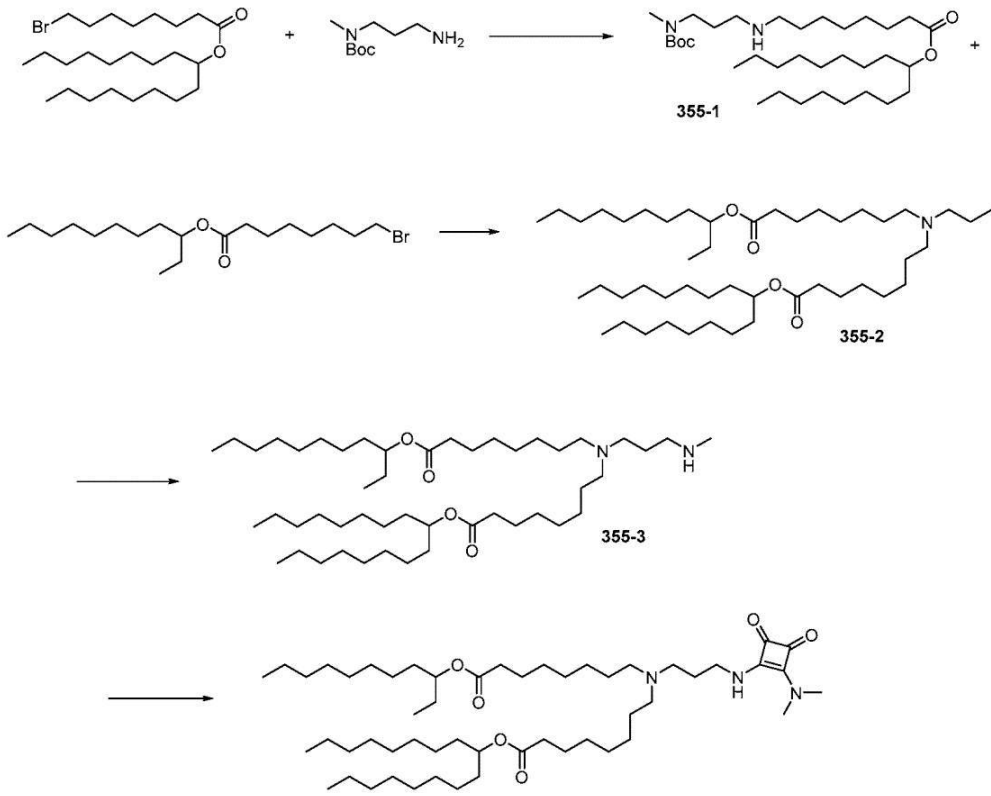
化合物３４７の手順に従うが、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－アミノエチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを用いて、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）エチル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。８４％。

ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝７．３３分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８４６．７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．７７（ｍ，２Ｈ）；３．６９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２７（ｄ

，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．７７（ｍ，２Ｈ）；２．５６（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．８３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６７－１．４０（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，５２Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

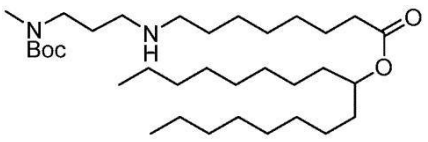
ＪＬ．化合物３５５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５１０】



工程１：中間体３５５－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５１１】



化学式：$C_{34}H_{68}N_2O_4$
分子量：568.93

【０９７５】

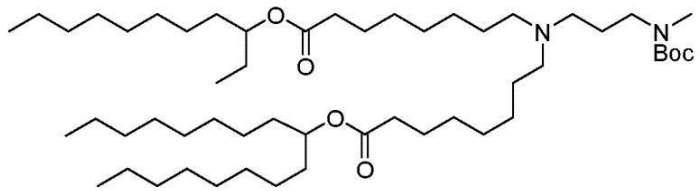
２０ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（１．３８ｇ、３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）（メチル）カルバメート（２．８２ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃に一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１．６２ｇ、９７％）を淡黄色油として得た。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{34}H_{68}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）５６９．５。^1H　ＮＭＲ

（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ４．８４（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；３．３８（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｍ，５Ｈ）；２．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ）；２．１６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；１．８３（ｍ，２Ｈ）；１．６３－１．５７（ｍ，２Ｈ）；１．５２－１．４２（ｍ，４Ｈ）；１．４５（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，３４Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）．

工程２：中間体３５５－２：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５１２】



化学式：$C_{53}H_{104}N_2O_6$
分子量：865.42

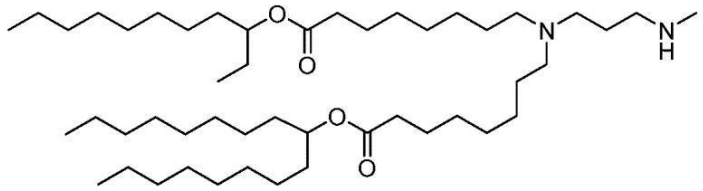
【０９７６】

炭酸カリウム（１．０ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（０．４４ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を含有するシクロペンチルメチルエーテル（２０ｍＬ）及びアセトニトリル（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１．０ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びウンデカン－３－イル ８－ブロモオクタノエート（１．０ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で４０時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、珪藻土シリカを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．０８ｇ、７１％）を油として得た。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{104}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８６５．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ４．８７－４．７７（ｍ，２Ｈ）；３．２３（ｍ，２Ｈ）；２．８５（ｓ，３Ｈ）；２．５１（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；１．６６－１．４６（ｍ，１４Ｈ）；１．４４（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，５４Ｈ）；０．８９－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．

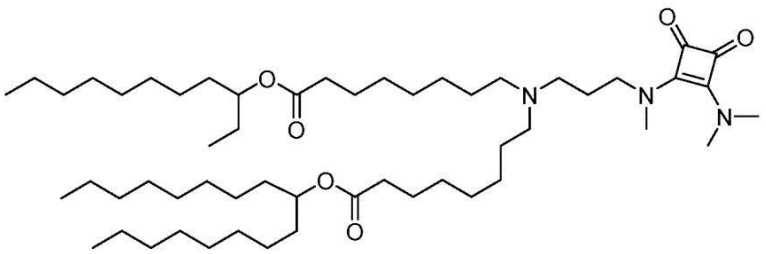
工程３：中間体３５５－３：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（メチルアミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５１３】



化学式：$C_{48}H_{96}N_2O_4$
分子量：765.31

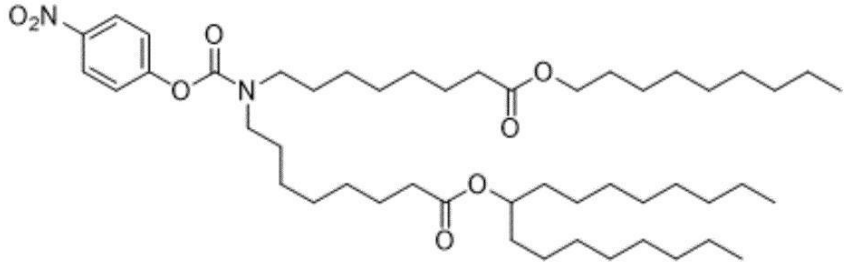
【０９７７】
０℃でジクロロメタン（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．０８ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、０．１Ｎの水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（メチルアミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．７９ｇ、８３％）を油として得、これをさらに精製せずに次工程で使用した。
ＭＳ（ＣＩ）：$C_{48}H_{96}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７６５．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８６－４．７６（ｍ，２Ｈ）；２．５８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４５－２．３３（ｍ，９Ｈ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７０－１．４５（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，５４Ｈ）；０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）．
工程４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（メチル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
【化５１４】



化学式: $C_{54}H_{101}N_3O_6$
分子量: 888.42

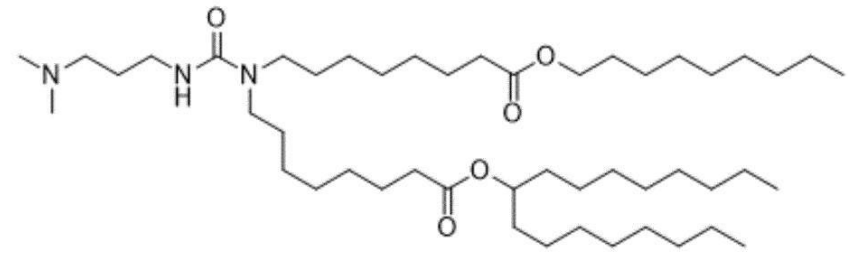
【０９７８】
０℃でジエチルエーテル（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（メチルアミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．７９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ　シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（２２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次いで、ジメチルアミン（メタノール中で２Ｍ、５．２ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、純粋なヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（メチル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５６０ｍｇ、６１％）を黄色油として得た。
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．５０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{54}H_{101}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８８８．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８５－４．７５（ｍ，２Ｈ）；３．６６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）；３．２４（ｓ，６Ｈ）；３．１６（ｓ，３Ｈ）；２．３６（ｂｒ．ｓ，６Ｈ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；１．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；１．６６－１．４５（ｍ，１１Ｈ）；１．２４（ｍ，５４Ｈ）；０．８９

－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＡ．化合物３５６：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエート
工程１：中間体３５６－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５１５】



化学式：$C_{49}H_{86}N_2O_8$
分子量：８３１．２３３

【０９７９】
ＤＣＭ（３１ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－｛［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ｝オクタン酸（４．１５ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ニトロフェニルクロロギ酸（１．５０ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．７６ｍＬ、９．３５ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下して加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物を水及びＤＣＭで希釈した。有機層を分離し、水層をＤＣＭで洗浄した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチルによるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４．３２ｇ、６．２３ｍｍｏｌ、８３．４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　８．２５（ｍ，２Ｈ）；７．３１（ｍ，２Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．３５（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）、１．７２－１．１９（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエート
【化５１６】



化学式：$C_{48}H_{95}N_3O_5$
分子量：７９４．３０４

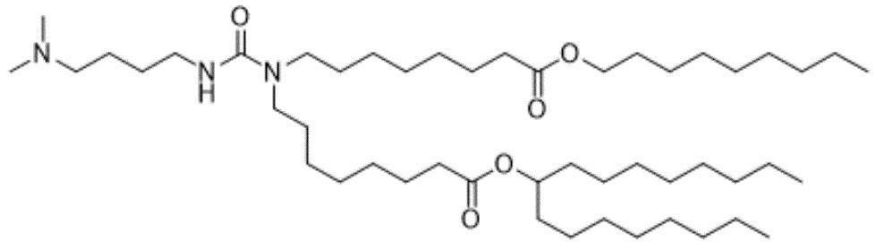
【０９８０】
ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の（Ｒ６）ヘプタデカン－９－イル　８－［（４－ニトロフェノキシカルボニル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（０．１ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルアミノプロピルアミン（０．０２５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、及び触媒量のｐ－トルエンスルホン酸を加えた。反応物を８５℃で１６時間攪拌した。反応物を真空下で蒸発させ、残渣をＤＣＭ中に溶解し、飽和$NaHCO_3$で抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ

、濾過し、真空下で蒸発させた。反応物を水で希釈し、ＤＣＭ（２回）で抽出した。組み合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。真空下で蒸発させた。残渣を、ＤＣＭ中０～１００％（２０％のＭｅＯＨ、８０％のＤＣＭ、１％のNH_4OHの溶液）によるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエート（０．０２１ｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、２１．９％）を得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{95}N_3O_5$に対するｍ／ｚ（MH^+）７９５．２０８。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．１７（ｍ，１Ｈ）；４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．５１（ｓ，６Ｈ）；３．３４（ｍ，２Ｈ）；３．１５（ｔ，４Ｈ）；２．５９－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１．８１－１．１８（ｍ，６０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＫＢ．化合物３５７：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（４－（ジメチルアミノ）ブチル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエート

【化５１７】



化学式：$C_{49}H_{97}N_3O_5$
分子量：８０８．３３１

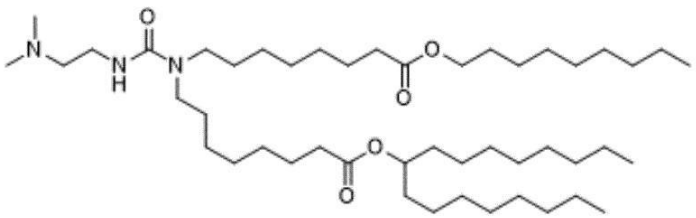
【０９８１】

化合物３５７：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（４－（ジメチルアミノ）ブチル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{97}N_3O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８０９．２３０。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．５５（ｍ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．３３－３．０９（ｍ，６Ｈ）；２．３９－２．１７（ｍ，１２Ｈ），１．７１－１．１９（ｍ，６６Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．

ＫＣ．化合物３５８：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－（－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエート

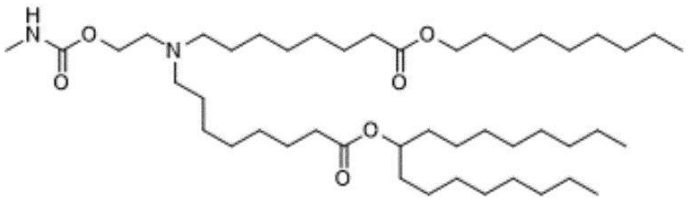
【化５１８】



化学式：$C_{47}H_{93}N_3O_5$
分子量：７８０．２７７

【０９８２】

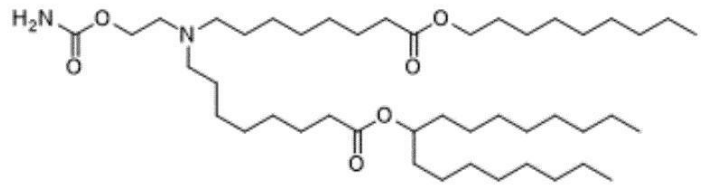
化合物３５８：ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（３－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１－（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）ウレイド）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{93}N_3O_5$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７８１．１８６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．１６（ｍ，１Ｈ）；４．８７（ｐ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．３４（ｍ，２Ｈ）；３．１８（ｍ，４Ｈ）；２．５０（ｍ，２Ｈ）；２．３０（ｍ，１０Ｈ），１．７２－１．２０（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＤ．化合物３６０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（メチルカルバモイル）オキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５１９】



化学式：$C_{46}H_{90}N_2O_6$
分子量：７６７．２３４

【０９８３】
ＤＣＭ（３５ｍＬ）中のカルボニルジイミダゾール（０．９１３ｇ、５．６３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘプタデカン－９－イル　８－［（２－ヒドロキシエチル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（２ｇ、２．８１６ｍｍｏｌ）を５分かけて滴下して加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、ヘプタデカン－９－イル　８－｛［２－（イミダゾール－１－カルボニルオキシ）エチル］［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ｝オクタン酸を粗生成物（２．１８ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）として得た。ＴＨＦ（１ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－｛［２－（イミダゾール－１－カルボニルオキシ）エチル］［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ｝オクタン酸（０．４ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中のメチルアミン（４．９ｍＬ、９．９４７ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を密閉管中で室温にて１６時間撹拌した。反応物を真空下で蒸発させ、残渣をＤＣＭ中に溶解し、水で抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を、ＤＣＭ中０～１００％（２０％のＭｅＯＨ、８０％のＤＣＭの溶液）によるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（メチルカルバモイル）オキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．２２１ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、５７．７％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{46}H_{90}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）７６８．１４８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．６９（ｂｍ，１Ｈ）；４．０９（ｍ，４Ｈ）；２．８２（ｍ，３Ｈ）；２．６７（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）、１．７３－１．１８（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＥ．化合物３６１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（カルバモイルオキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５２０】

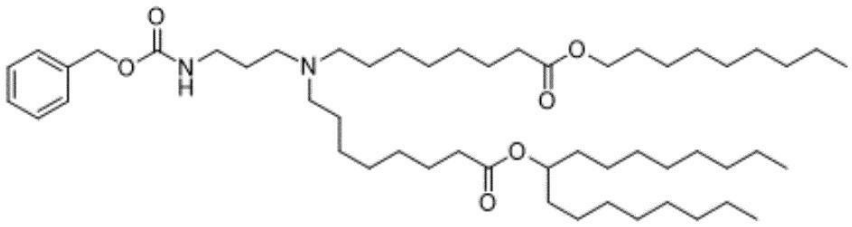


化学式：$C_{45}H_{88}N_2O_6$
分子量：７５３．２０７

【０９８４】

ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－｛［２－（イミダゾール－１－カルボニルオキシ）エチル］［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ｝オクタノエート（０．４ｇ、０．４９７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化アンモニウム（１．２ｍＬ、９．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を密閉管中で室温にて１６時間撹拌した。反応物を真空下で蒸発させ、残渣をＤＣＭ中に溶解し、水で抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を、ＤＣＭ中０～１００％（２０％のＭｅＯＨ、８０％のＤＣＭの溶液））によるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（カルバモイルオキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．２１９ｇ、０．４９７　ｍｍｏｌ　５８．５％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．４５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{88}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７５４．０４４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８８（ｐ，１Ｈ）；４．６７（ｂｍ，２Ｈ）；４．１１（ｍ，４Ｈ）；２．７０（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，４Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）、１．７３－１．２０（ｍ，６２Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＦ．化合物３６４：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５２１】

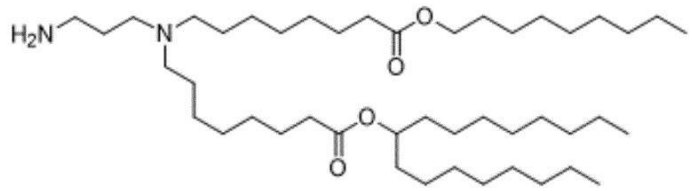


化学式：$C_{53}H_{96}N_2O_6$
分子量：８５７．３５９

【０９８５】

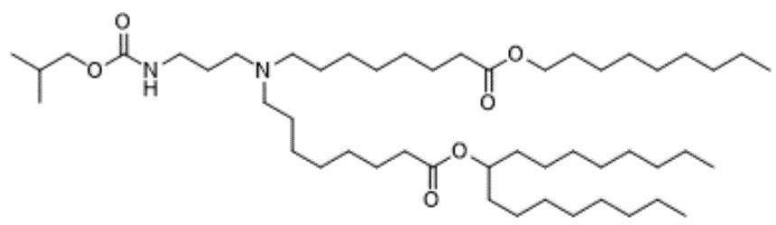
乾燥テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－｛［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ｝オクタノエート（３ｇ、４．５０４ｍｍｏｌ）、及びベンジル　Ｎ－（３－オキソプロピル）カルバメート（１．１５５ｇ、５．４０４ｍｍｏｌ）の溶液に、硫酸マグネシウム（２．１６２ｇ、１８．０１５ｍｍｏｌ）を加え、白色の混合物を室温で６０分間撹拌した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．９６９ｇ、９．００７ｍｍｏｌ）を５分かけて少しずつ加え、得られた白色の混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ／ＭＳにより出発材料は残っていなかったので、５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応物をクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭで２回抽出し、有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル

によるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２．４５ｇ、２．８５８ｍｍｏｌ、６３．５％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{53}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８５８．１８５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３５（ｍ，５Ｈ）；６．２２（ｂｓ，１Ｈ）；５．１２（ｓ，１Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．２９（ｍ，２Ｈ）；２．４８（ｍ，２Ｈ）；２．３２（ｍ，８Ｈ）、１．７６－１．１６（ｍ，６４Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＧ．化合物３６２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
工程１：中間体３６２－１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５２２】



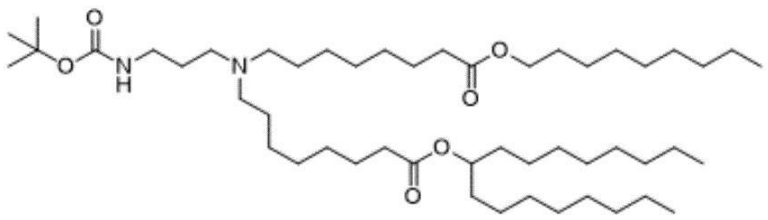
化学式：$C_{45}H_{90}N_2O_4$
分子量：７２３．２２５

【０９８６】
窒素下のフラスコに、（ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝プロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（２．３５ｇ、２．７４１ｍｍｏｌ）、水酸化パラジウム（０．２４３ｇ、１．７３４ｍｍｏｌ）、及びＥｔＯＨ（３０ｍＬ）を加えた。反応物を水素バルーン下で１６時間撹拌した。反応物を蒸発させ、窒素を充填した。反応物を、セライトプラグを通じて濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アミノプロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（１．９４ｇ、２．６８２ｍｍｏｌ、９７．９％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０１分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{45}H_{90}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）７２４．１１４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　４．８８（ｔ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；２．８１（ｍ，２Ｈ）；２．６０－２．２３（ｍ，１０Ｈ）、１．７３－１．１７（ｍ，６４Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５２３】



化学式：$C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量：８２３．３４２

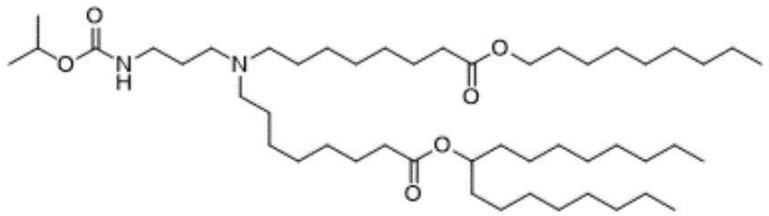
【０９８７】
ＤＣＭ（１．７２８ｍＬ、０．２Ｍ）中のヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アミノプロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（０．２５ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メチルプロピルカルボノクロリダート（０．０７ｍＬ、０．５１９ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１．５時間攪拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を分離し、生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。残渣を、ＤＣＭ中０～１００％（２０％のＭｅＯＨ、８０％のＤＣＭ、１％のNH_4OHの溶液）によるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－｛［（２－メチルｐｒｏｐオキシ）カルボニル］アミノ｝プロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（０．１４６ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、５１．３％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２４．２３６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．１０（ｍ，１Ｈ）；４．８９（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．８４（ｍ，２Ｈ）；３．２７（ｍ，２Ｈ）；２．５８－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１，．９２（ｍ，１Ｈ）；１．７１－１．１７（ｍ，６４Ｈ）；０．９０（ｍ，１５Ｈ）．
ＫＨ．化合物３６３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５２４】



化学式：$C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量：８２３．３４２

【０９８８】
化合物３６３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．７３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ＋）８２４．１５４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．６９（ｂｍ，１Ｈ）；４．９０（ｐ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．１９（ｍ，２Ｈ）；２．５２－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１．７４－１．１９（ｍ，７３Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＩ．化合物３６５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソプロポキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

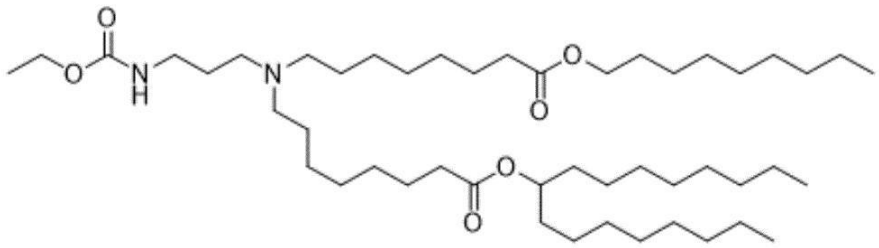
【化５２５】



化学式：$C_{49}H_{96}N_2O_6$
分子量：８０９．３１５

【０９８９】
化合物３６５：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソプロポキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{49}H_{96}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１０．２１４。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．８５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８９（ｍ，２Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．２５（ｍ，２Ｈ）；２．５４－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１．７５－１．１８（ｍ，７０Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＪ．化合物３６６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（エトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

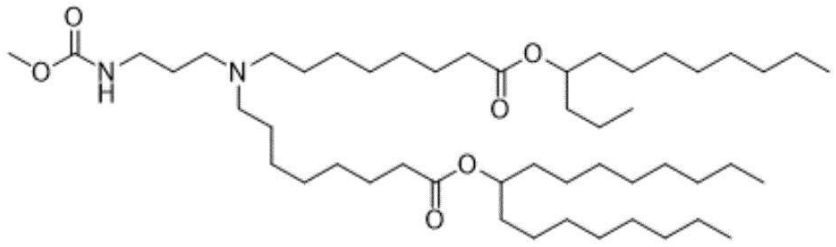
【化５２６】



化学式：$C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量：７９５．２８８

【０９９０】
化合物３６６：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（エトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８１０．２１４。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　５．９９（ｂｓ，１Ｈ）；４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．１０（ｍ，４Ｈ）；３．２６（ｍ，２Ｈ）；２．６１－２．２４（ｍ，１０Ｈ），１．７５－１．１６（ｍ，６７Ｈ）；０．９０（ｍ，９Ｈ）．
ＫＫ．化合物３６７：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

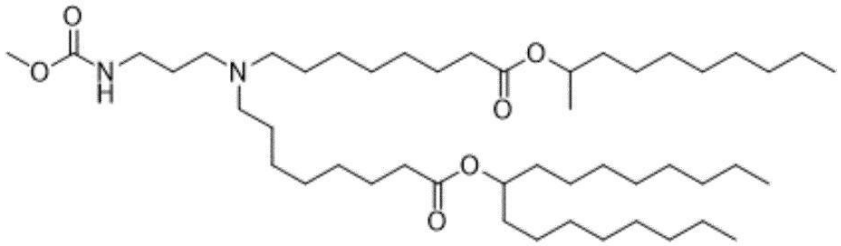
【化５２７】



化学式：$C_{50}H_{98}N_2O_6$
分子量：８２３．３４２

【０９９１】
化合物３６７：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６６分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{50}H_{98}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８２４．１５４。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　６．１５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８９（ｍ，２Ｈ）；３．６７（ｓ，３Ｈ）；３．２７（ｍ，２Ｈ）；２．５４－２．２２（ｍ，１０Ｈ），１．７５－１．１８（ｍ，６８Ｈ）；０．９０（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＬ．化合物３６８：デカン－２－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

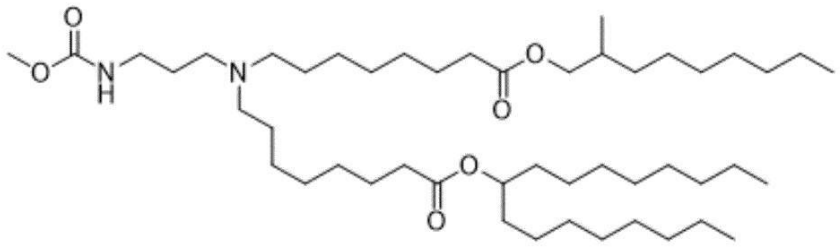
【化５２８】



化学式：$C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量：７９５．２８８

【０９９２】
化合物３６８：デカン－２－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）７９６．１１０。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）ｄ：ｐｐｍ　４．９０（ｍ，２Ｈ）；３．６８（ｓ，３Ｈ）；３．２８（ｍ，２Ｈ）；２．６０－２．１８（ｍ，１０Ｈ）、１．６９－１．１８（ｍ，６７Ｈ）；０．９３（ｍ，９Ｈ）．
ＫＭ．化合物３６９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５２９】



化学式：$C_{48}H_{94}N_2O_6$
分子量：７９５．２８８

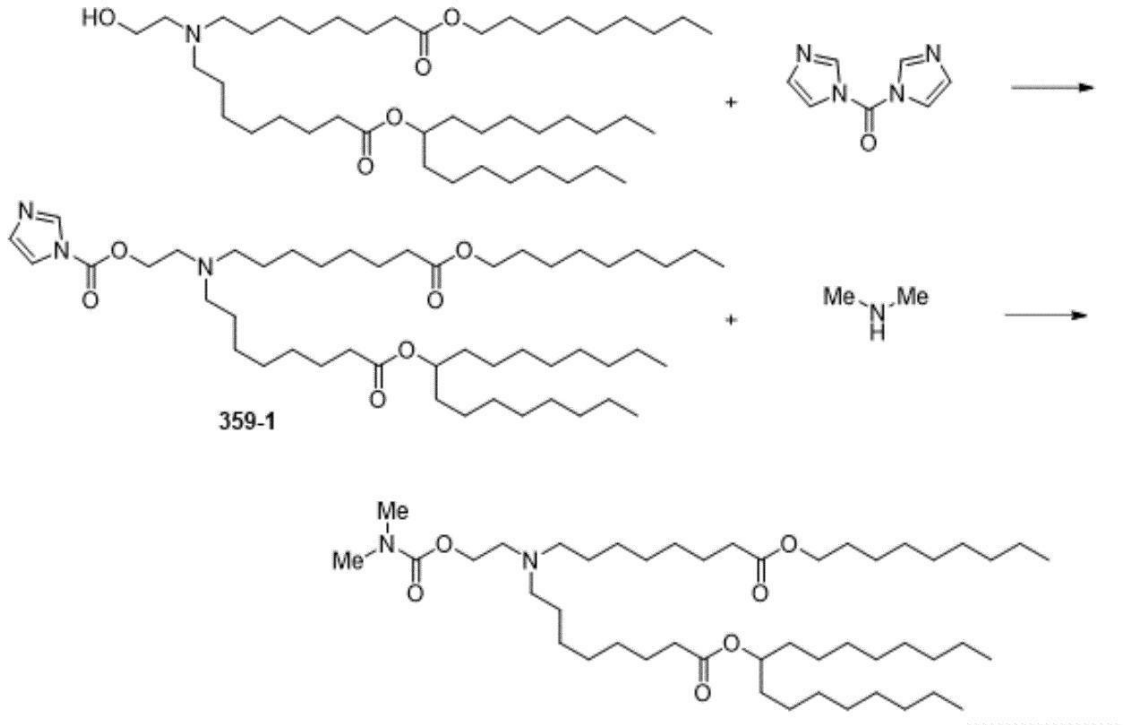
【０９９３】

化合物３６９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（（２－メチルノニル）オキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートは、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（イソブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエートについての一般的手順に従って合成した。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６３分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{48}H_{94}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）７９６．０２８。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　６．１６（ｂｓ，１Ｈ）；４．８９（ｍ，１Ｈ）；４．０５－３．８１（ｍ，２Ｈ）；３．６７（ｓ，３Ｈ）；３．２７（ｍ，２Ｈ）；２．５６－２．２２（ｍ，１０Ｈ）、１．８７－１．１４（ｍ，６３Ｈ）；０．９１（ｍ，１２Ｈ）．

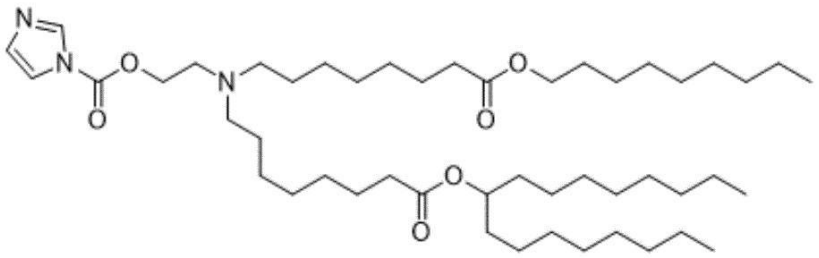
ＫＮ．化合物３５９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ジメチルカルボモイル）オキシ）エチル（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５３０】



工程１：中間体３５９－１：２－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）エチル　１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート

【化５３１】



化学式：$C_{48}H_{89}N_3O_6$
分子量：８０４．２６

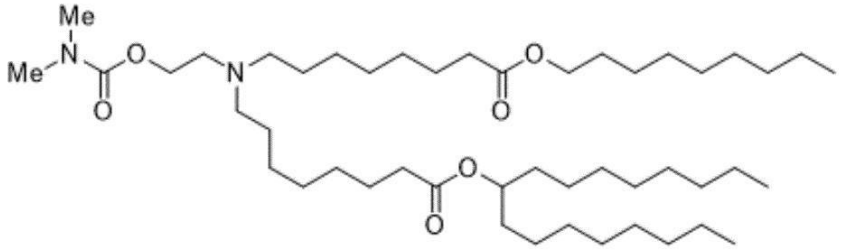
【０９９４】

乾燥丸底フラスコ中に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（２０５ｍｇ、１．２６７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－ヒドロキシエチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（５００ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ中の１，１’－カルボニルジイミダゾールの懸濁液に５分かけて滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、２－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）エチル　１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレートを得、これを次の反応粗生成物に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．０６（ｓ，１Ｈ）；７．３５（ｓ，１Ｈ）；７．００（ｓ，１Ｈ）；４．７９（ｐ，１Ｈ）；４．３６（ｔ，２Ｈ）；３．９８（ｔ，２Ｈ）；２．７４（ｔ，２Ｈ）；２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．２１（ｔｄ，４Ｈ）；１．５６－１．１９（ｂｒ．ｍ，６２Ｈ）；０．８１（ｍ，９Ｈ）．

工程２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ジメチルカルバモイル）オキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５３２】



化学式：$C_{47}H_{92}N_2O_6$
分子量：７８０．７０

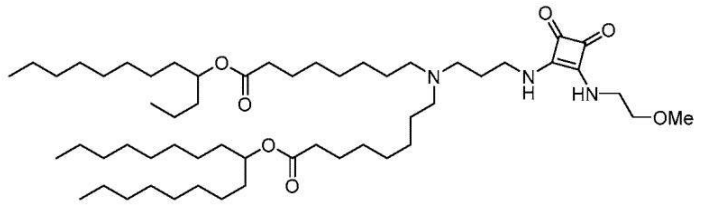
【０９９５】

乾燥丸底フラスコ中で、２－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）エチル　１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート（５６６ｍｇ、０．７０４ｍｇ）をＴＨＦ（４．８６ｍＬ）中に溶解し、０℃で撹拌した。ジメチルアミン（４８ｍｇ、１．０５６ｍｍｏｌ）を０℃で５分かけて滴下して加え、反応混合物を室温にゆっくりと温め、室温で２日間撹拌した。反応混合物を生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％（２０％のＭｅＯＨ、８０％のＤＣＭ、１％のNH_4OHの溶液））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（ジメチルカルバモイル）オキシ）エチル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２３０ｍｇ、９．７４ｍｍｏｌ、４２％）を得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{47}H_{92}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）７８２．１７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．１３（ｍ，２Ｈ）；２．９１（ｓ，６Ｈ）；２．７１（ｍ，２Ｈ）；２．４６（ｍ，４Ｈ）；２．３０（ｔｄ，４Ｈ）；１．６５－１．２７（ｂｒ．ｍ，６４Ｈ）；０．８９（ｍ，９Ｈ）。ＣＡＤ：９９．５９．

ＫＯ．化合物３７０：ドデカン－４－イル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５３３】



化学式: $C_{55}H_{103}N_3O_7$
分子量: 918.44

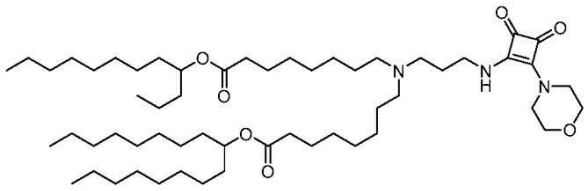
【０９９６】

０℃でジエチルエーテル（４０ｍＬ）中のドデカン－４－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（１１１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。２－メトキシエチルアミン（４５４μＬ、５．２３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２５８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、５４％）をベージュ色の油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{55}H_{103}N_3O_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）９１８．５６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．３６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；６．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７６（ｂｒ．ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．３５（ｓ，３Ｈ）；２．５６（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４２（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．７６（ｂｒ。ｐｅｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．６８－１．１４（ｍ，６６Ｈ）；０．９３－０．８１（ｍ，１２Ｈ）．

ＫＰ．化合物３７１：ドデカン－４－イル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－モルホリノ－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５３４】

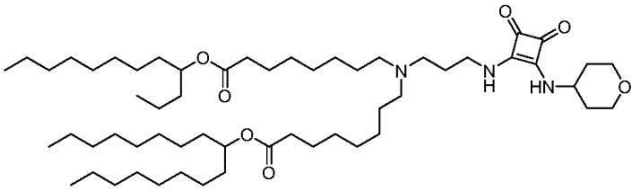


化学式: $C_{56}H_{103}N_3O_7$
分子量: 930.45

【０９９７】

０℃でジエチルエーテル（４０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（１１１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。モルホリン（４５２μＬ、５．２３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－モルホリノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２３６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４９％）を黄金油として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{56}H_{103}N_3O_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）９３０．６５。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　８．０５（ｂｒ．ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．８５（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．８８（ｂｒ．ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７８－３．７０（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；３．７０－３．６１（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．４０（ｂｒ．ｓ，４Ｈ）；２．２６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．７４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．６６－１．１２（ｍ，６４Ｈ）；０．９３－０．７８（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＱ．化合物３７２：ドデカン－４－イル　８－（（３－（（３，４－ジオキソ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５３５】



化学式: $C_{57}H_{105}N_3O_7$
分子量: 944.48

【０９９８】

０℃でジエチルエーテル（４０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（４００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（１１１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。４－アミノテトラヒドロピラン（５４１μＬ、５．２３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲ

ルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（３－（（３，４－ジオキソ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１２４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、２５％）を白色のワックス状の固体として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{57}$Ｈ$_{105}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）９４４．５９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．７５（ｂｒ．ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；７．３６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８４（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．１８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．９６（ｂｒ．ｄ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；３．７０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．４６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ）；２．５０（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３７（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；１．９６（ｂｒ．ｄ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；１．８３－１．１５（ｍ，６５Ｈ）；０．９２－０．７９（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＲ．化合物３７３：ドデカン－４－イル　８－（（３－（（３，４－ジオキソ－２－（プロピルアミノ）シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５３６】



化学式: $C_{55}H_{103}N_3O_6$
分子量: 902.44

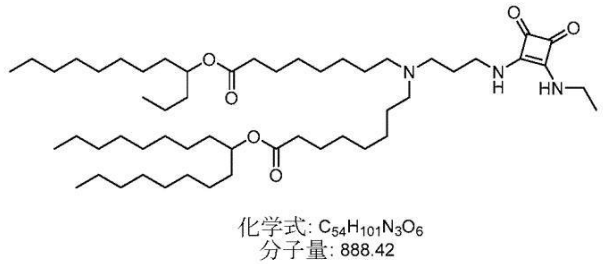
【０９９９】
　０℃でジエチルエーテル（２９ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２８４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（７９ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間攪拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。プロピルアミン（３０５μＬ、３．７１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（３－（（３，４－ジオキソ－２－（プロピルアミノ）シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１６２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、４８％）を白色のワックス状の固体として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０８分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{55}$Ｈ$_{103}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）９０２．６５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．７６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；７．４８（ｂｒ，ｓ，１Ｈ）；４．８４（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．５８（ｂｒ．ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．５４（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４１（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．８５－１．７１（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．１２（ｍ，６８Ｈ）；０．９４（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；０．９１－０．７８（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＳ．化合物３７４：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（イソプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ

シクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化５３７】



化学式: $C_{55}H_{103}N_3O_6$
分子量: 902.44

【１０００】
０℃でジエチルエーテル（３０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（８４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。イソプロピルアミン（３３４μＬ、３．９２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（イソプロピルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２１９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、６２％）を白色のワックス状の固体として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{55}H_{103}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）９０２．６５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．４３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；６．５３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８６（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．２５（ｂｒ．ｓｅｘｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．５３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３９（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２７（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．１４（ｍ，７２Ｈ）；０．９６－０．７９（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＴ．化合物３７５：ドデカン－４－イル　８－（（３－（（２－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５３８】



化学式: $C_{54}H_{101}N_3O_6$
分子量: 888.42

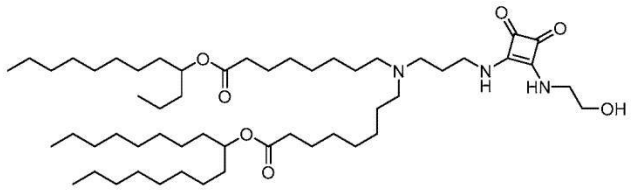
【１００１】
０℃でジエチルエーテル（２９ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２７６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（７７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。エチルアミン（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１．８０ｍＬ、３．６１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混

合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（３－（（２－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２０２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、６３％）を白色のワックス状の固体として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０７分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{54}$Ｈ$_{101}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）８８８．７１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；７．３０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７５－３．５７（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．５１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３８（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．８４－１．６８（ｍ，２Ｈ）；１．６７－１．１３（ｍ，６９Ｈ）；０．９５－０．７８（ｍ，１２Ｈ）．

ＫＵ．化合物３７６：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５３９】



化学式: $C_{54}H_{101}N_3O_7$
分子量: 904.42

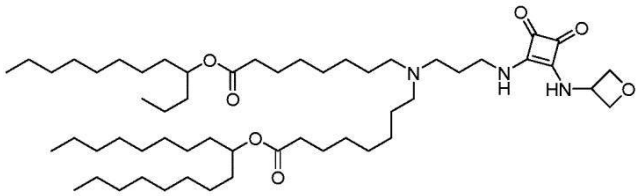
【１００２】

０℃でジエチルエーテル（３０ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（３００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（８４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。エタノールアミン（２３７μＬ、３．９２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１７９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、５０％）を白色のワックス状の固体として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．９６分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{54}$Ｈ$_{101}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）９０４．６３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；４．８５（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．８７－３．５８（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）；２．５６（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４４（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２６（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；１．８８－１．７１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．６８－１．１４（ｍ，６７Ｈ）；０．９６－０．７６（ｍ，１２Ｈ）．

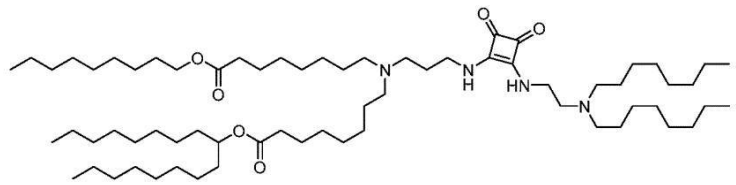
ＫＶ．化合物３７７：ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（オキセタン－３－イルアミノ）－３，４－

ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化５４０】



化学式: $C_{55}H_{101}N_3O_7$
分子量: 916.43

【１００３】
０℃でジエチルエーテル（２４ｍＬ）中のドデカン－４－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２３７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ－３－シクロブテン－１，２－ジオン（６６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温に温め、４時間撹拌した後、ＬＣ／ＭＳにより出発アミンは残っていなかった。３－アミノオキセタン（２１７μＬ、３．１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ドデカン－４－イル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（オキセタン－３－イルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、３１％）を白色のワックス状の固体として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{55}H_{101}N_3O_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）９１６．５９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．０４（ｂｒ．ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；７．５７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；５．２９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．９４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．８４（ｓｅｘｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；４．６０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６８（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４８（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３７（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．８３－１．６８（ｍ，２Ｈ）；１．６６－１．１２（ｍ，６６Ｈ）；０．９４－０．７８（ｍ，１２Ｈ）．
ＫＷ．化合物３７８：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－（ジオクチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５４１】



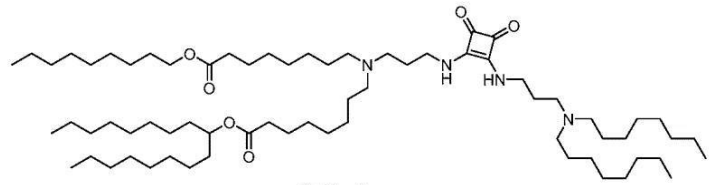
化学式: $C_{67}H_{128}N_4O_6$
分子量: 1085.78

【１００４】
５ｍＬのジエチルエーテル中のジメトキシシクロブター３－エン－１，２－ジオン（０．０５６ｇ、０．３９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アミノプロピル）［８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル］アミノ］オクタノエート（０．２８３ｇ、０．３９１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６時間撹拌した。反応物に、（２－アミノエチル）ジオクチルアミン（０．１１１ｇ、０．３９１ｍｍｏｌ）を加え、

混合物を１６時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（２－（ジオクチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（０．１４９ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ、３５％）を得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．５０分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{67}H_{128}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）１０８６．７１７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．４８（ｂｓ，１Ｈ）、６．１１（ｂｓ，１Ｈ）；４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．０７（ｔ，２Ｈ）；３．８１－３．５７（ｍ，４Ｈ）；２．７４－２．２２（ｍ，１６Ｈ）；１．８４－１．１７（ｍ，８８Ｈ）；０．９０（ｍ，１５Ｈ）．

ＫＸ．化合物３７９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（（３－（ジオクチルアミノ）プロピル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５４２】



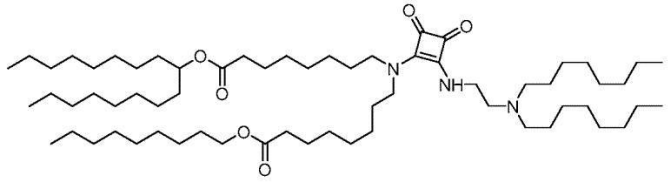
化学式:$C_{68}H_{130}N_4O_6$
分子量:1099.81

【１００５】

化合物３７９は、（２－アミノエチル）ジオクチルアミンの代わりに（３－アミノプロピル）ジオクチルアミンを用いて、化合物３７８と同様に合成した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{68}H_{130}N_4O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）１０９９．８９２。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　７．１５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７（ｍ，１Ｈ）；４．０６（ｔ，２Ｈ）；３．６９（ｂｍ，４Ｈ）；２．６６－２．２２（ｍ，１６Ｈ）；１．８５－１．１６（ｍ，９１Ｈ）；０．９０（ｍ，１５Ｈ）．

ＫＹ．化合物３８０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（２－（（２－（ジオクチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５４３】



化学式:$C_{64}H_{121}N_3O_6$
分子量:1028.69

【１００６】

化合物３８０は、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンの代わりに（２－アミノエチル）ジオクチルアミンを用いて、化合物３４０と同様に調製した。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．１４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{64}H_{121}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）１０２９．５５８。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．８４（ｂｓ，１Ｈ）；４．８８（ｍ，１Ｈ）；４．０８（ｔ，２Ｈ）；３．８０（ｂｍ，２Ｈ）；３．６５－３．２０（ｂｍ，４Ｈ）；３．０７（ｂｍ，１Ｈ）；２．６４（ｂｍ，２Ｈ）；２．４５（ｂｍ，３Ｈ）；２．３１（ｍ，４Ｈ）；１．７４－１．１

７（ｍ，８６）；０．９１（ｍ，１５Ｈ）．
ＫＺ．化合物３８１：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
【化５４４】

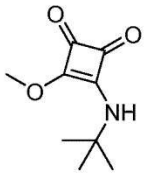


【１００７】
０℃でジエチルエーテル（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．７９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ　シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（２２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次いで、ジメチルアミン（メタノール中で２Ｍ、５．２ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、純粋なヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ジメチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを黄色油として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．７０分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８７４．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　７．８７（ｂｓ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．９１（ｍ，２Ｈ）；３．１９（ｓ，６Ｈ）；２．６７－２．６１（ｍ，２Ｈ）；２．４２－２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．７８－１．４（ｍ，２４Ｈ）；１．３２－１．１８（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８３（ｍ，１２Ｈ）．
ＬＡ．化合物３８２：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－アミノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
【化５４５】



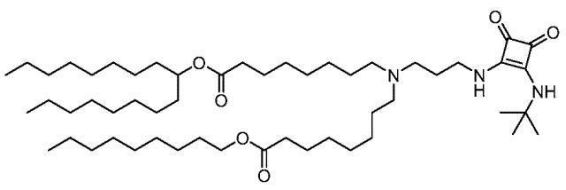
【１００８】
０℃でジエチルエーテル（２０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．７９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（２２０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次

いで、アンモニア（メタノール中で２Ｍ、５．２ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：メタノール／ジクロロメタン　０～１０％）で精製し、純粋なヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－アミノ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートを白色のゴムとして得た。
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝６．９８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{51}H_{95}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４６．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　ｐｐｍ　７．０９（ｂｓ，１Ｈ）；４．８４－４．７９（ｍ，２Ｈ）；３．７０（ｂｓ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；２．５６－２．５２（ｍ，２Ｈ）；２．４４－２．３９（ｍ，４Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．８８－１．７８（ｍ，４Ｈ）；１．６４－１．４１（ｍ，１６Ｈ）；１．３２－１．１８（ｍ，４５Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．
ＬＢ．化合物３８３：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン
【化５４６】



化学式: $C_9H_{13}NO_3$
分子量: 183.21

【１００９】
　１００ｍＬのジエチルエーテル中の１ｇ（６．７ｍｍｏｌ）のジメチルスクアレートの溶液に、１ｍＬ（１０ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブチルアミンを加え、溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた固体をヘキサンで粉砕し、濾過し、濾過固体を真空下で乾燥させ、３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（１．０９ｇ、５．９ｍｍｏｌ、８９％）を白色固体として得た。
ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．３８分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_9H_{13}NO_3$に対するｍ／ｚ（MH^+）１８３．６８。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　５．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；４．４５（ｓ，３Ｈ）；１．４０（ｓ，９Ｈ）
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート
【化５４７】



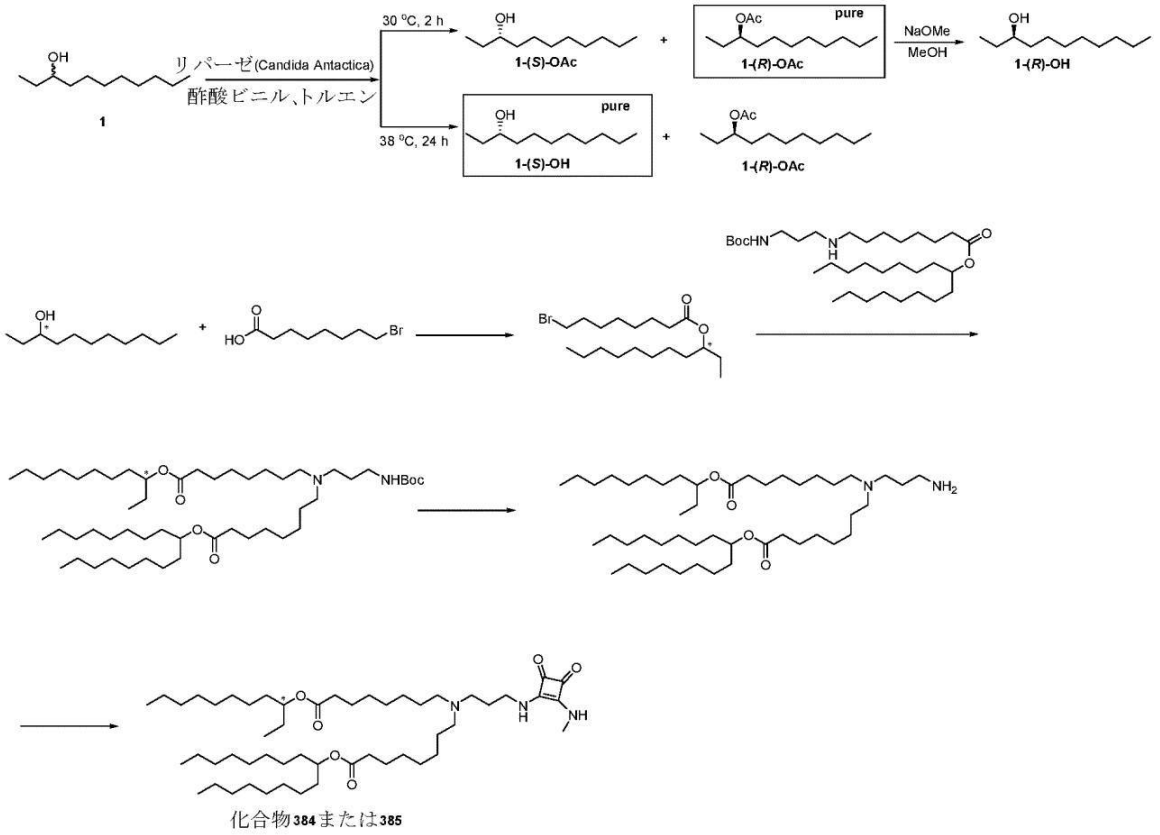
化学式: $C_{53}H_{99}N_3O_6$
分子量: 874.39

【１０１０】
　２ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８

－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液に、３－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（５７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ４ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－（ノニルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１２７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、７１％）を半透明の白色のゴムとして得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．６２分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{53}H_{99}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８７５．２４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　８．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；４．０５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；３．７５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．８７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．６９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．３０（ｍ，４Ｈ）；１．９３（ｂｒ　ｔ，４Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）；１．６６－１．５７（ｍ，１０Ｈ）；１．５１－１．４７（ｍ，１３Ｈ）；１．３３－１．２６（ｍ，４８Ｈ）；０．８８（ｔ，９Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

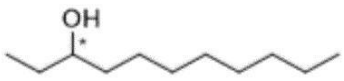
【化５４８】



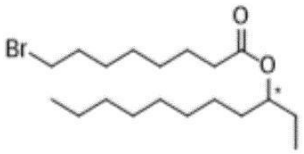
ＬＣ．化合物３８４／３８５：ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

化合物１－（Ｒ／Ｓ）－ＯＨ：３－（Ｒ／Ｓ）－ウンデカノール

【化５４９】



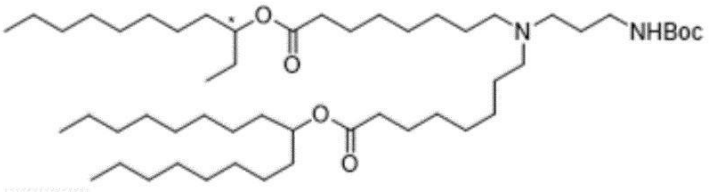
【１０１１】
１－（Ｓ）－ＯＨ：トルエン（７０ｍＬ）中の３－ウンデカノール１（ラセミ体）（３．５ｇ、２０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸ビニル（９．４ｍＬ、１０１．５６ｍｍｏｌ）及びリパーゼ（１．７５ｇ、Ｃａｎｄｉｄａ　Ａｎｔａｃｔｉｃａ）を加えた。反応混合物を３８℃の油浴中で２４時間撹拌した。リパーゼを濾過し、溶媒を濃縮した。粗をジエチルエーテル（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、生理食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗の混合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製し、未反応アルコール１－（Ｓ）－ＯＨを無色油（１．５ｇ、４２％）として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．９５（ｍ，６Ｈ）；１．５６（ｍ，１６Ｈ）；３．５２（ｍ，１Ｈ）。ｅｅ＞９８％（ＨＰＬＣ：３，５－ジニトロベンゾエートの誘導体、ＯＤカラム、ヘキサン／イソプロパノール＝９／１、１ｍＬ／分）。［α］Ｄ^{25}＝＋８．８４（ｃ１．０，ＣＨＣｌ$_3$）．
【１０１２】
１－（Ｒ）－ＯＨ：トルエン（４５０ｍＬ）中の３－ウンデカノール１（ラセミ体）（２５ｇ、０．１４５ｍｏｌ）の溶液に、酢酸ビニル（６６．８ｍＬ、０．７２ｍｏｌ）及びリパーゼ（１２．５ｇ、Ｃａｎｄｉｄａ　Ａｎｔａｃｔｉｃａ）を加えた。反応混合物を３０℃の油浴中で２時間撹拌した。リパーゼを濾過し、溶媒を濃縮した。粗をジエチルエーテル（５００ｍＬ）中に溶解し、水（２００ｍＬ）、生理食塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製し、アセチル転移化合物１－（Ｒ）－ＯＡｃを無色油（２０ｇ、６３％）として得た。アセテート化合物を３０％のＮａＯＭｅ／ＭｅＯＨ溶液と混合し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗をジエチルエーテル（５００ｍＬ）中に溶解し、水（２００ｍＬ）、生理食塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製し、１－（Ｒ）－ＯＨを無色油（１４．６ｇ、９１％）として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．９５（ｍ，６Ｈ）；１．５６（ｍ，１６Ｈ）；３．５２（ｍ，１Ｈ）。ｅｅ＞９８％（ＨＰＬＣ：３，５－ジニトロベンゾエートの誘導体、ＯＤカラム、ヘキサン／イソプロパノール＝９／１、１ｍＬ／分）。［α］Ｄ^{25}＝－７．５９（ｃ１．０，ＣＨＣｌ$_3$）．
ＬＤ．（Ｒ／Ｓ）－ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート
【化５５０】



【１０１３】
０℃でジクロロメタン（１００ｍＬ）中の３－（Ｒ／Ｓ）－ウンデカノール（１５．６ｍｍｏｌ）、８－ブロモオクタン酸（１８．８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（２３．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣにより反応の完了が示された。反応混合物を０℃に冷却し、１Ｎ塩酸（１０ｍＬ）をゆっくりと加え、次いで、混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出し、層を分離した。有機層を乾燥させ、真空下で濃縮し、油を得た。油をジエチルエーテル（１００ｍＬ）中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ）、水及び生理食塩水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製した。
（Ｓ）－ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（収率＝７５～８５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８６（ｍ，６Ｈ）

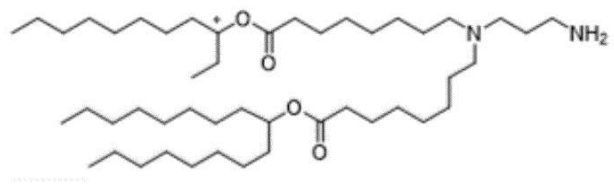
；１．１７（ｍ，１８Ｈ）；１．４２（ｍ，６Ｈ）；１．７９（ｍ，２Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；３．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，ｆｏｒ　CH_2Br）；δ　４．８２（ｍ，１Ｈ）．
（Ｒ）－ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（収率＝７５～８５％）を無色油として得た。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８６（ｍ，６Ｈ）；１．１７（ｍ，１８Ｈ）；１．４２（ｍ，６Ｈ）；１．７９（ｍ，２Ｈ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ）；３．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，CH_2Brについて）；δ　４．８２（ｍ，１Ｈ）．ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５１】



【１０１４】
炭酸カリウム（２２．９ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（６．４ｍｍｏｌ）を含有するシクロペンチルメチルエーテル（５０ｍＬ）及びアセトニトリル（５０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６．４ｍｍｏｌ）、（Ｒ／Ｓ）－ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（６．４ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で１８時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製した。
ヘプタデカン－９－イル－（Ｓ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（収率＝５５～６５％）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{102}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８５１．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；１．２４（ｍ，８３Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；４．８０（ｍ，２Ｈ）；５．６６（ｍ，１Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（収率＝５５～６５％）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{102}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８５１．７。^1H　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；１．２４（ｍ，８３Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；４．８０（ｍ，２Ｈ）；５．６６（ｍ，１Ｈ）．
ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５２】



【１０１５】

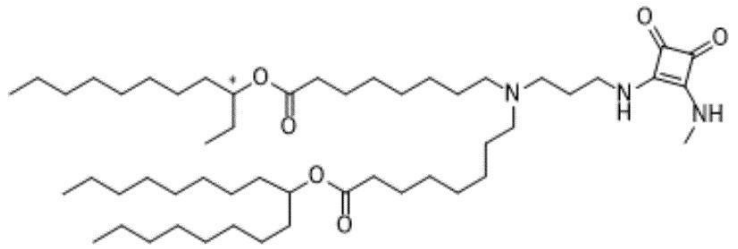
０℃でジクロロメタン（１５ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、０．１Ｎの水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去し、所望の生成物を油として得た。

ヘプタデカン－９－イル－（Ｓ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（収率＝定量的）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{94}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７５１．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$ δ ０．８４（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，６８Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；２．４２（ｍ，６Ｈ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；４．７９（ｍ，２Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（収率＝定量的）を油として得た。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{94}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７５１．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ０．８４（ｍ，１２Ｈ）；１．２４（ｍ，６８Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；２．４２（ｍ，６Ｈ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；４．７９（ｍ，２Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５３】



【１０１６】

０℃でジエチルエーテル（１００ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル－（Ｒ／Ｓ）－８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシ シクロブター３－エン－１，２－ジオン（２．９９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発材料が存在しないことが示された。次いで、メチルアミン（メタノール中で２Ｍ、１９．９７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１％のアンモニア／ジクロロメタン ０～１００％を含有する、ジクロロメタン中SiO_2：１０％のメタノール）で精製し、生成物を得た。

ＬＥ．化合物３８４：ヘプタデカン－９－イル－（Ｓ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブター１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５４】

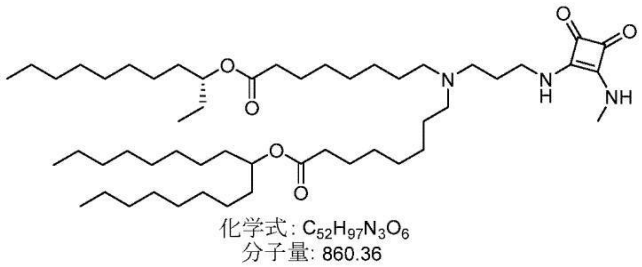


化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_6$
分子量: 860.36

（収率＝７０～７６％）を白色のワックス状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝１４．２６分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{97}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８６０．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ０．８４（ｍ，１２Ｈ）；１．１８（ｍ，４３Ｈ）；１．３８（ｍ，６Ｈ）；１．５０（ｍ，１６Ｈ）；１．６８（ｍ，３Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．５２（ｍ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；３．６６（ｂｓ，２Ｈ）；４．７９（ｍ，２Ｈ）．

ＬＦ．化合物３８５：ヘプタデカン－９－イル－（Ｒ）－８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５５】

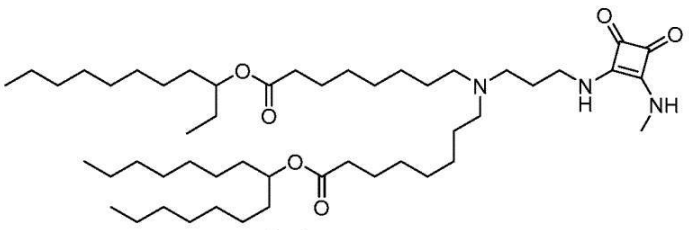


化学式: $C_{52}H_{97}N_3O_6$
分子量: 860.36

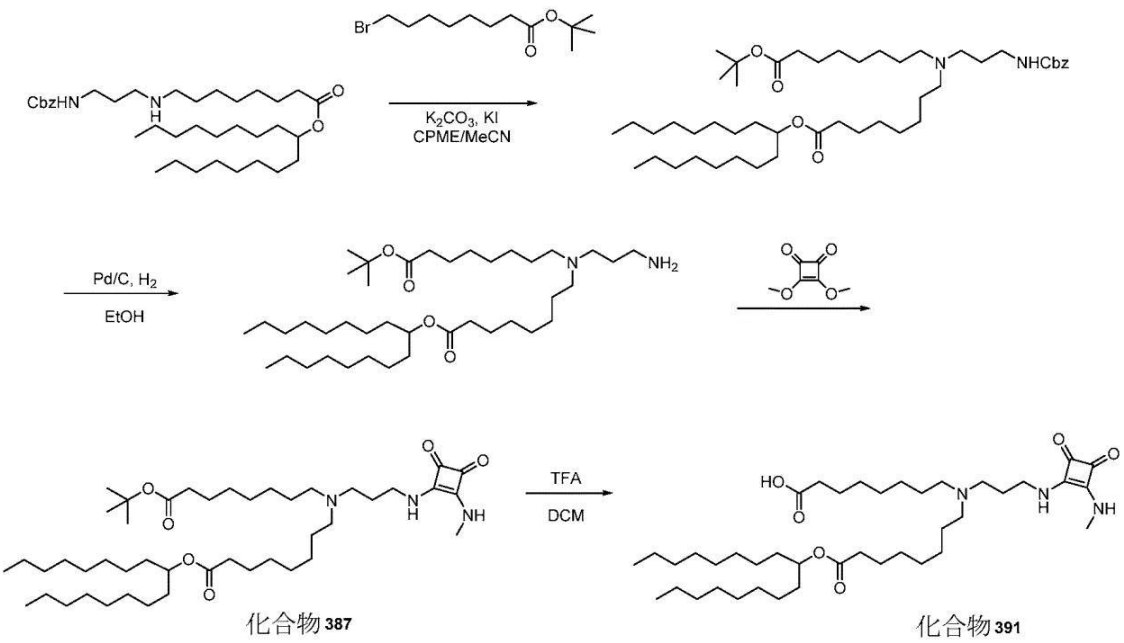
（収率＝７０～７６％）を白色のワックス状の固体として得た。ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ）：ＲＴ＝１３．４８分。ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{97}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８６０．６。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ０．８４（ｍ，１２Ｈ）；１．１８（ｍ，４３Ｈ）；１．３８（ｍ，６Ｈ）；１．５０（ｍ，１６Ｈ）；１．６８（ｍ，３Ｈ）；２．２８（ｄｄ，４Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；２．３７（ｍ，４Ｈ）；２．５２（ｍ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ）；３．６６（ｂｓ，２Ｈ）；４．７９（ｍ，２Ｈ）．

ＬＧ．化合物３８６：ペンタデカン－８－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５６】



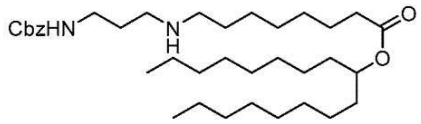
化学式: $C_{50}H_{93}N_3O_6$
分子量: 832.31



化合物387　　化合物391

ＬＨ．化合物３８７：ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５５７】



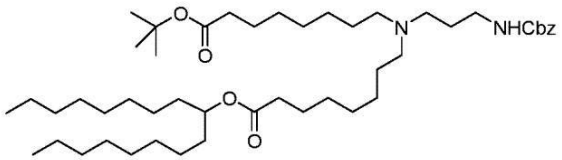
化学式: $C_{36}H_{64}N_2O_4$
分子量: 588.92

【１０１７】
５００ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（５０ｇ、２０４ｍｍｏｌ）、及びベンジル（３－アミノプロピル）カルバメート（３５ｇ、７６ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（５７ｇ、０．６８モル）を室温で一度に加え、混合物を６５℃に加熱し、２日間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、固体を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール　９：１）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２９．２ｇ、６６％）を淡黄色油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８４（ｍ，６Ｈ）；１．１０－１．５７（ｍ，４２Ｈ）；２．２４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４９（ｍ，２Ｈ）；２．５６（ｍ，２Ｈ）；３．０４（ｍ，２Ｈ）；４．７６（ｍ，１Ｈ）；４．９９（ｓ，２Ｈ）；７．２９－７．３５（ｍ，５Ｈ）．

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５８】



化学式: $C_{48}H_{86}N_2O_6$
分子量: 787.22

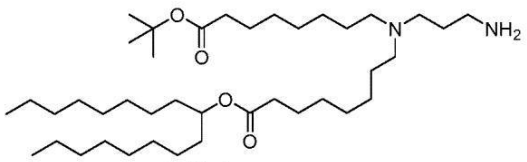
【１０１８】

室温で５００ｍＬのシクロペンチルメチルエーテル／アセトニトリル（１：１、ｖ／ｖ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１４．６ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモオクタノエート（Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、Ｅｓｔｉｌｌ、ＳＣ；７．６２ｇ、３８７ｍＬ、２７．３ｍｍｏｌ）、続いて炭酸カリウム（１３．７ｇ、９９．６ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（５ｇ、３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、８５℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、固体を、セライトパッドを通して除去した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、９：１～１：１）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（１４．３ｇ、７３％）を無色油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　０．８４（ｍ，６Ｈ）；１．１０－１．６４（ｍ，５９Ｈ）；２．１７－２．３２（ｍ，８Ｈ）；２．４２（ｍ，２Ｈ）；３．２６（ｍ，２Ｈ）；４．８４（ｍ，１Ｈ）；５．０７（ｓ，２Ｈ）；６．２０（ｍ，１Ｈ）；７．２９－７．３５（ｍ，５Ｈ）．

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート

【化５５９】

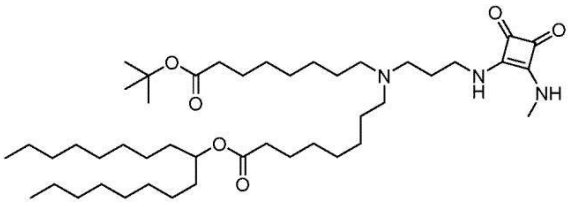


化学式: $C_{40}H_{80}N_2O_4$
分子量: 653.09

【１０１９】

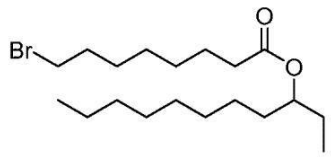
５００ｍＬのエタノール中のｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２８．６ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素に担持されたパラジウム（３ｇ、１０重量％、マトリックス活性化）を加えた。反応混合物を水素バルーン下で一晩撹拌した。ＭＳにより出発材料はもう示されず、混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オク

タノエート（２３．４ｇ、定量的）を茶色油として得、これを次工程さらに精製せずに使用した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ０．８４（ｍ，６Ｈ）；１．２２－１．７１（ｍ，６１Ｈ）；２．１８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．２５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．３２（ｍ，４Ｈ）；２．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；４．８６（ｍ，１Ｈ）．
ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化５６０】



化学式:$C_{45}H_{83}N_3O_6$
分子量:762.17

【１０２０】
０℃で５００ｍＬのジエチルエーテル中のｔｅｒｔ－ブチル ８－（（３－アミノプロピル）（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）アミノ）オクタノエート（２３．４７ｇ、３６ｍｍｏｌ）の溶液に、３，４－ジメトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（５．６３ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４時間攪拌した。メチルアミン溶液（メタノール中で２Ｍ、２３．４ｍＬ、４６．８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を１００ｍＬのテトラヒドロフランで粉砕した。固体を、セライトパッドを通して除去した。濾液を濃縮し、ジクロロメタン～ジクロロメタン／メタノール／ＮＨ$_4$ＯＨ（９：１：０．１）によるカラムクロマトグラフィーで精製し、ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（２３ｇ、８６％）を白色のワックスとして得た。
ＨＰＬＣ／ＵＶ（２５４ｎｍ、方法－Ｂ）：ＲＴ＝６．７３分。ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{45}$Ｈ$_{83}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）７６２．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ０．８４（ｍ，６Ｈ）；１．２２－１．６４（ｍ，５７Ｈ）；１．７８（ｍ，２Ｈ）；２．１８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４０（ｍ，４Ｈ）；２．５３（ｍ，２Ｈ）；３．２５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；３．６８（ｍ，２Ｈ）；４．８６（ｍ，１Ｈ）；７．３１（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）．
ＬＩ．化合物３８８：ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－ヒドロキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
ウンデカン－３－イル ８－ブロモオクタノエート
【化５６１】



化学式: $C_{19}H_{37}BrO_2$
分子量:377.41

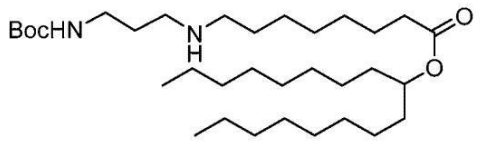
【１０２１】

０℃でジクロロメタン（５０ｍＬ）中の３－ウンデカノール（４．１４ｇ、２４ｍｍｏｌ）、８－ブロモオクタン酸（８．０１ｇ、３６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．５８ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（６．９ｇ、３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣにより反応の完了が示された。反応混合物を０℃に冷却し、塩酸の溶液（１０ｍＬの濃縮ＨＣｌ、９０ｍＬの水、７．５ｇの塩化ナトリウム）を２０分かけて非常にゆっくりと加えた。次に、アセトニトリル（１００ｍＬ）及びヘキサン（１００ｍＬ）を加え、層を分離し、有機層を乾燥させ、真空下で除去し、油を得た。油をヘキサン（１００ｍＬ）中に溶解し、アセトニトリル（１００ｍＬ）及び５％の重炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）の混合物で洗浄した。ヘキサン層を分離し、セライトを通して濾過し、次いで、ヘキサンで洗浄した。溶媒を真空下で除去し、ウンデカン－３－イル８－ブロモオクタノエート（８．７６ｇ、９７％）を無色油として得た。およそ１３％の対応するクロリドを含有する。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ４．８２－４．７６（ｍ，１Ｈ）；３．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）；２．４４（ｔ，０．３Ｈ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｃｌ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｂｒ）；１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ）；１．７０－１．４２（ｍ，６Ｈ）；１．３８－１．１７（ｍ，１８Ｈ）；０．８８－０．８２（ｍ，６Ｈ）。

ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５６２】



化学式: $C_{33}H_{66}N_2O_4$
分子量: 554.90

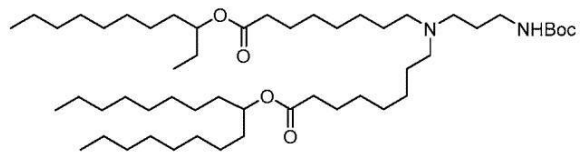
【１０２２】

５００ｍＬのエタノール中のヘプタデカン－９－イル ８－ブロモオクタノエート（６９．２ｇ、０．１５モル）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（１３０．６ｇ、０．７５モル）の溶液を６５℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、粗をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$：メタノール／ジクロロメタン ０～２０％）で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６２ｇ、７４％）を淡黄色油として得た。

ＭＳ（ＣＩ）：Ｃ$_{33}$Ｈ$_{66}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）５５５．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ｐｐｍ ５．１５（ｂｓ，１Ｈ）；４．８５（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．６５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．６８－１．５６（ｍ，６Ｈ）；１．４６（ｍ，５Ｈ）；１．４３（ｓ，９Ｈ）；１．２４（ｍ，３０Ｈ）；０．８６（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５６３】



化学式:$C_{52}H_{102}N_2O_6$
分子量:851.40

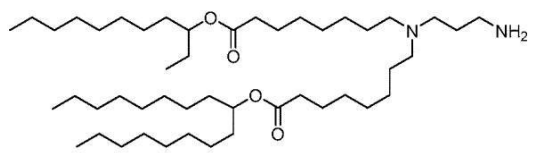
【１０２３】

炭酸カリウム（６．０２ｇ、４３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（１．９７ｇ、１２ｍｍｏｌ）を含有するシクロペンチルメチルエーテル（５０ｍＬ）及びアセトニトリル（５０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（６．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）、ウンデカン－３－イル　８－ブロモオクタノエート（４．２７ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液を８６℃で１８時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2：酢酸エチル／ヘキサン　０～１００％）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６．８ｇ、７４％）を油として得た。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{52}H_{102}N_2O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）８５１．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　５．６６（ｍ，１Ｈ）；４．８７－４．８０（ｍ，２Ｈ）；３．１７（ｍ，２Ｈ）；２．４２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；２．３５－２．２４（ｍ，８Ｈ）；１．６４－１．５６（ｍ，１２Ｈ）；１．５３－１．４４（ｍ，９Ｈ）；１．４４－１．３６（ｍ，３Ｈ）；１．４２（ｓ，９Ｈ）；１．３２－１．１２（ｍ，４２Ｈ）；０．８６（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５６４】



化学式:$C_{47}H_{94}N_2O_4$
分子量:751.28

【１０２４】

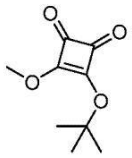
０℃でジクロロメタン（３０ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６．８ｇ、７．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を０℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、０．１Ｎの水酸化ナトリウム溶液、及び生理食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空下で除去し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（５．７ｇ、９７％）を油として得た。

ＭＳ（ＣＩ）：$C_{47}H_{94}N_2O_4$に対するｍ／ｚ（MH^+）７５１．７。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　ｐｐｍ　４．８７－４．７９（ｍ，２Ｈ）；２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；２．４２－２．３３（ｍ，６Ｈ）；２．２７（ｄｔ，４Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，７．４Ｈｚ）；１．６８－１．４６（ｍ，２２Ｈ）；１．４４－１

．３５（ｍ，４Ｈ）；１．３４－１．１６（ｍ，４２Ｈ）；０．８８－０．８４（ｍ，１２Ｈ）．

３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン

【化５６５】



化学式:$C_9H_{12}O_4$
分子量:184.19

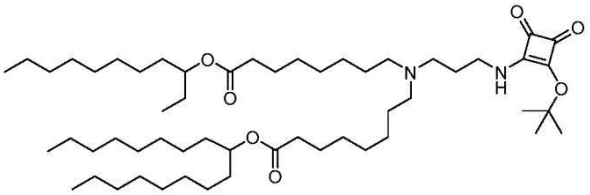
【１０２５】

０℃で３０ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の２ｇ（１３．９ｍｍｏｌ）のジメチルスクアレートの溶液に、１５ｍＬの乾燥ＴＨＦ中の１．６ｇ（１４ｍｍｏｌ）のカリウム ｔｅｒｔ－ブトキシドの溶液を１５分かけて滴下して加えた。暗黄色溶液を１５分間撹拌した後、１ＮＨＣｌ溶液でｐＨを約３に調整した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで３回抽出した。有機物を組み合わせ、（$MgSO_4$）で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（０．８６ｇ、４．７ｍｍｏｌ、３４％）を淡黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ４．４０（ｓ，３Ｈ）；１．６０（ｓ，９Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５６６】



化学式:$C_{55}H_{102}N_2O_7$
分子量:903.43

【１０２６】

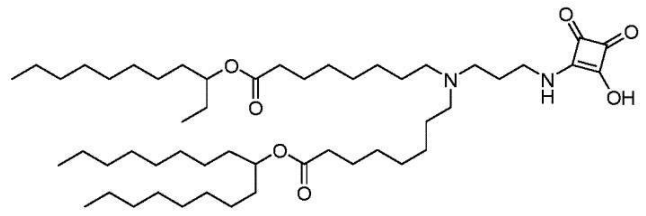
５ｍＬのメタノール中のヘプタデカン－９－イル ８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエートビスシュウ酸塩（２５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．０９ｍｍｏｌ）、続いて３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－４－メトキシシクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（６２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で３日間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をジクロロメタン中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機物を（Na_2SO_4）で乾燥させ、濾過し、濃縮し、淡黄色油を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ヘプタデカン－９－イル ８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（２０５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、８５％）を無色油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０９分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{55}H_{102}N_2O_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）９０３．５２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ

８．３５（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ）；８．１０（ｂｒ　ｓ，０．５Ｈ）；４．８４（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ）；３．８１（ｂｒ　ｄ、１Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ）；３．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）；２．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；２．３７（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）；２．２７（ｍ，４Ｈ）；１．５９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；１．５４－１．４９（ｍ，２７Ｈ）；１．３１－１．２５（ｍ，４７Ｈ）；０．８７（ｍ，１２Ｈ）．

ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－ヒドロキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５６７】



化学式:$C_{51}H_{94}N_2O_7$
分子量:847.32

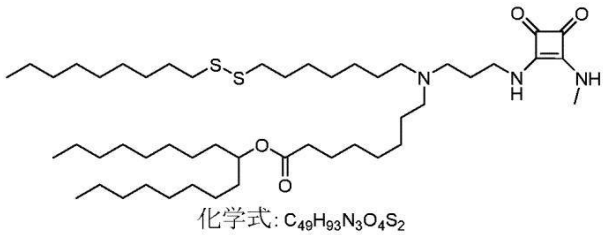
【１０２７】

５ｍＬのジクロロメタン中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（２０５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルエーテル中の２Ｍ塩化水素溶液（０．５６ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で２日間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５０％のメタノール）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－ヒドロキシ－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（８０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、４０％）を淡紫色の粘着性シロップとして得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝３．０５分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{51}H_{94}N_2O_7$に対するｍ／ｚ（MH^+）８４７．５２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：ｐｐｍ　１１．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；７．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；４．８１（ｍ，２Ｈ）；３．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；３．３０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；３．１２－３．００（ｍ，４Ｈ）；２．２５（ｍ，４Ｈ）；２．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；１．６３－１．４８（ｍ，１６Ｈ）；１．３４－１．２０（ｍ，４８Ｈ）；０．８６（ｍ，１２Ｈ）．

ＬＪ．化合物３８９：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（７－（ノニルジスルファニル）ヘプチル）アミノ）オクタノエート

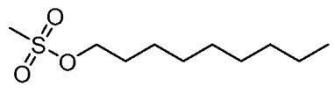
【化５６８】



化学式: $C_{49}H_{93}N_3O_4S_2$
分子量: 852.42

メタンスルホン酸ノニル

【化５６９】

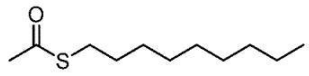


化学式: $C_{10}H_{22}O_3S$
分子量: 222.34

【１０２８】

ＤＣＭ（１９ｍＬ）中のノナン－１－オール（１．００ｍＬ、５．７３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．２１ｍＬ、８．６０ｍｍｏｌ）の溶液を氷浴中で冷却した。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の塩化メタンスルホニル（０．５３ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ）を７分かけて滴下して加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温で撹拌した。ＴＬＣにより反応をモニタリングした。１時間で、水（５０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で５分間撹拌し、次いで、追加のＤＣＭ（２５ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層を疎水性フリットに通して、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮し、メタンスルホン酸ノニル（１．１８８ｇ、５．３４３ｍｍｏｌ、９３．２％）を黄色油として得、これを次工程で直接使用した。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ４．２２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），３．００（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．４０（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）．
１－（ノニルスルファニル）エテノン

【化５７０】

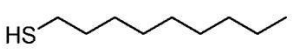


化学式:$C_{11}H_{22}OS$
分子量:202.36

【１０２９】

ＤＭＦ（１３．５ｍＬ）中のメタンスルホン酸ノニル（１．１９ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、チオ酢酸カリウム（３．０５６ｇ、２６．７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で撹拌し、ＴＬＣによりモニタリングした。５分で、反応混合物は、ゲルになった。追加のＤＭＦ（１３．５ｍＬ）を加えた。１５時間で、反応混合物をＭＴＢＥで希釈し、１Ｎ水性ＨＣｌで洗浄した。水相をＭＴＢＥで抽出し、組み合わせた有機物を１Ｎ水性ＨＣｌ（２回）、飽和水性ＮａＨＣＯ３、及び生理食塩水（３回）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗の物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１０％のＥｔＯＡｃ、勾配溶離）を介して精製し、１－（ノニルスルファニル）エタノン（０．９０７ｇ、４．４８ｍｍｏｌ、８３．７％）を透明な油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ２．８６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．３４（ｂｒ．ｍ，１２Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）．
１－ノナンチオール

【化５７１】



化学式: $C_9H_{20}S$
分子量: 160.32

【１０３０】

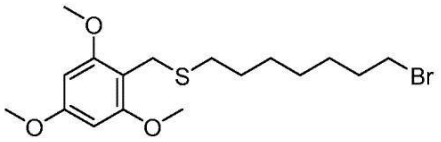
エタノール（９．０ｍＬ）中の１－（ノニルスルファニル）エタノン（０．９０７ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、及び濃縮水性ＨＣｌ（０．９０ｍＬ）を密閉管中で組み合わせ、７５℃で加熱した。１７時間で、反応混合物を室温に冷却し、次いで、ｐＨが中性になるま

で、ＭｅＯＨ中の５％のＮＨ$_4$ＯＨを加え、白色固体を沈殿させた。懸濁液を真空下で濃縮し、水（２５ｍＬ）中に溶解し、ＤＣＭ（５×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を疎水性フリットに通して、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮し、１－ノナンチオール（０．５３８ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、７５．０％）を透明な油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　２．５２（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．４０（ｂｒ．ｍ，１３Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）．

２－｛［（７－ブロモヘプチル）スルファニル］メチル｝－１，３，５－トリメトキシベンゼン．

【化５７２】



化学式: $C_{17}H_{27}BrO_3S$
分子量:391.36

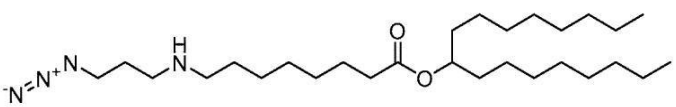
【１０３１】

水素化ナトリウム（０．２０２ｇ、５．０４ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロフラン（２１ｍＬ）を組み合わせ、懸濁液を得た。ガス発生が生じた。撹拌した懸濁液を氷浴中で冷却した後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（２，４，６－トリメトキシフェニル）メタンチオール（０．９０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温と同じにした。１時間で、懸濁液を氷浴中で冷却し、ＴＨＦ（５．０ｍＬ）中の１，７－ジブロモヘプタン（１．０８ｍＬ、６．３ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温と同じにし、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。１時間で、反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、１Ｎ水性ＨＣｌ（８．４ｍＬ）を５分かけて滴下して加えた。反応混合物を水（７５ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（３×６０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を生理食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗の物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５～１５％のＥｔＯＡｃ、勾配溶離）を介して精製し、２－｛［（７－ブロモヘプチル）スルファニル］メチル｝－１，３，５－トリメトキシベンゼン（０．８３１ｇ、２．１２３ｍｍｏｌ、５０．５％）を黄色油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　６．１２（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），２．４９（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．４７（ｂｒ．ｍ，６Ｈ）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．９５分。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４１４．８６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）アミノ］オクタノエート

【化５７３】



化学式: $C_{28}H_{56}N_4O_2$
分子量:480.78

【１０３２】

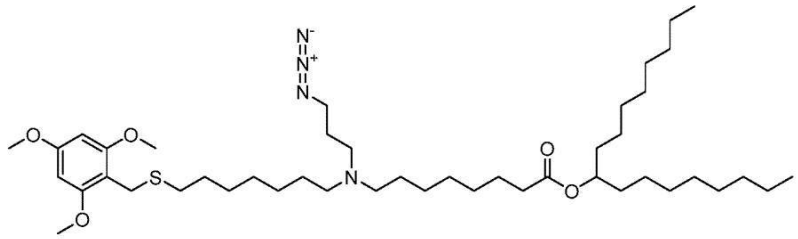
ヘプタデカン－９－イル　８－ブロモオクタノエート（１．６０ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）、エタノール（１４ｍＬ）及び３－アジドプロパン－１－アミン（１．０２ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）を密閉管中で組み合わせた。反応混合物を６５℃で撹拌し、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。２３時間で、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。粗

の物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１４％（ＭｅＯＨ中で５％の濃縮NH_4OH）、勾配溶離）を介して精製した。組み合わせた画分を真空下で濃縮し、ＡＣＮ（２回）から再濃縮し、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）アミノ］オクタノエート（１．２４１ｇ、２．５８１ｍｍｏｌ、７４．４％）を黄色油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，６Ｈｚ），３．３８（ｔ，２Ｈ，６Ｈｚ），２．７２（ｔ，２Ｈ，６Ｈｚ），２．６２（ｔ，２Ｈ、６Ｈｚ），２．２８（ｔ，２Ｈ，６Ｈｚ），１．７５－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．６４（ｂｒ．ｍ，８Ｈ），１．２６－１．３２（ｂｒ．ｍ，３０Ｈ），０．８８（ｔ，６Ｈ，６Ｈｚ）を得た。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．２９分。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４８１．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）（７－｛［（２，４，６－トリメトキシフェニル）メチル］スルファニル｝ヘプチル）アミノ］オクタノエート

【化５７４】



化学式：$C_{45}H_{82}N_4O_5S$
分子量：791.23

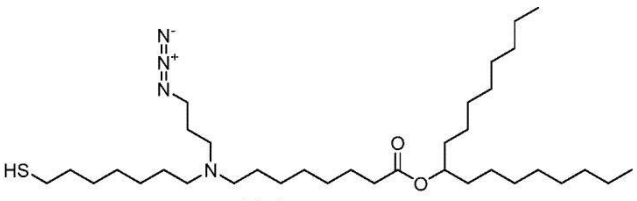
【１０３３】

炭酸カリウム（０．６７１ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（０．０７７ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）アミノ］オクタノエート（１．２２３ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、２－｛［（７－ブロモヘプチル）スルファニル］メチル｝－１，３，５－トリメトキシベンゼン（０．９０５ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、ＣＰＭＥ（４．６ｍＬ）、及びアセトニトリル（４．６ｍＬ）を密閉管中で組み合わせた。反応混合物を９０℃で撹拌し、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。１７時間で、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、ＥｔＯＡｃで濯いだ。濾液を水及び生理食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗の物質を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中５～４０％のＥｔＯＡｃ、勾配溶離）を介して精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）（７－｛［（２，４，６－トリメトキシフェニル）メチル］スルファニル｝ヘプチル）アミノ］オクタノエート（０．５０１ｇ、０．６３３ｍｍｏｌ、２７．４％）を透明な黄色油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　６．１３（ｓ，２Ｈ），４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），２．４３－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），１．２６－１．７１（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７９分。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７９１．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）（７－スルファニルヘプチル）アミノ］オクタノエート

【化５７５】



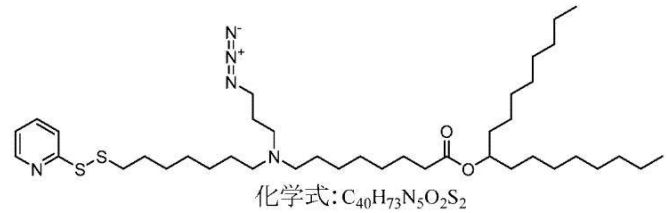
化学式：$C_{35}H_{70}N_4O_2S$
分子量：611.03

【１０３４】

１，２－ジクロロエタン（６．３ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）（７－｛［（２，４，６－トリメトキシフェニル）メチル］スルファニル｝ヘプチル）アミノ］オクタノエート（０．５０１ｇ、０．６３３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（０．２０２ｍＬ、１．２６６ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（０．６３ｍＬ）を加えた。反応物を室温で撹拌し、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。１．２５時間で、反応混合物を真空下で濃縮し、ＤＣＭ（３回）から再濃縮した。粗をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、次いで、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）及び１，４－ジチオトレイトール（０．０９８ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で撹拌し、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。１時間で、追加の１，４－ジチオトレイトール（２２９ｍｇ）を加えた。１．７５時間で、追加のトリエチルアミン（０．３１ｍＬ）を加えた。１８時間で、反応混合物をＤＣＭ（約１０ｍＬ）で希釈し、５％の水性$NaHCO_3$及び水で洗浄し、疎水性フリットを通して、真空下で濃縮し、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）（７－スルファニルヘプチル）アミノ］オクタノエート（定量的）を透明な黄色油として得、これを次工程で直接使用した。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．６４分。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１１．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）［７－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘプチル］アミノ］オクタノエート

【化５７６】



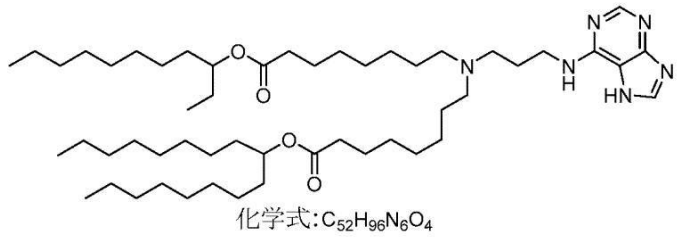
化学式：$C_{40}H_{73}N_5O_2S_2$
分子量：720.18

【１０３５】

クロロホルム（５．４ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）［７－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘプチル］アミノ］オクタノエート（０．４６７ｇ、０．５３８ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２’－ジピリジルジスルフィド（０．１３ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で撹拌し、ＬＣ／ＭＳによりモニタリングした。２．５時間で、反応混合物を真空下で濃縮し、粗を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～８０％のＥｔＯＡｃ、勾配溶離）を介して精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－［（３－アジドプロピル）［７－（ピリジン－２－イルジスルファニル）ヘプチル］アミノ］オクタノエート（０．１６０ｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、４１．３％）を透明な油として得た。

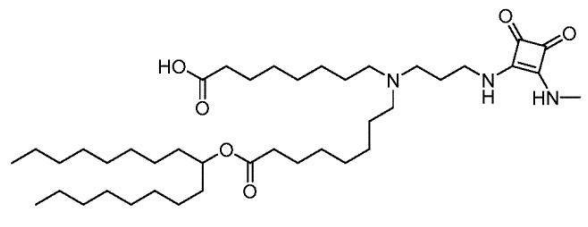
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　８．４５－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｑｕｉｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），３．３１－３．３５（ｍ，

２Ｈ），２．７９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），２．２５－２．４５（ｂｒ．ｍ，８Ｈ），１．２６－１．７４（ｂｒ．ｍ，５０Ｈ），０．８８（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）。ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．７０分。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７２０．３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
合成は、当該技術分野で公知の工程を用いて完了することができる。
ＬＪ．化合物３９０：ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（７Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート
【化５７７】



化学式：$C_{52}H_{96}N_6O_4$
分子量：869.38

【１０３６】
１－ブタノール（７ｍＬ）中のヘプタデカン－９－イル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．３２８ｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロロ－７Ｈ－プリン（０．０２７ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１３５℃で１６時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、トルエンで共蒸留し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中で１％のＮＨ$_3$を有する０～２０％のＭｅＯＨ）で精製し、ヘプタデカン－９－イル　８－（（３－（（７Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（０．１３５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、８９％）を得た。
ＭＳ（ＥＳ）：$C_{52}H_{96}N_6O_4$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^{+}$）８６９．７７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．１（ｂｒｓ、１Ｈ），４．９２－４．６４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｂｒｓ、２Ｈ），２．６（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，４Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．４０（ｍ，１６Ｈ），１．４０－１．１６（ｍ，４８Ｈ），０．９５－０．７４（ｍ，１２Ｈ）．
ＬＫ．化合物３９１：８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート
【化５７８】



化学式：$C_{41}H_{75}N_3O_6$
分子量：706.07

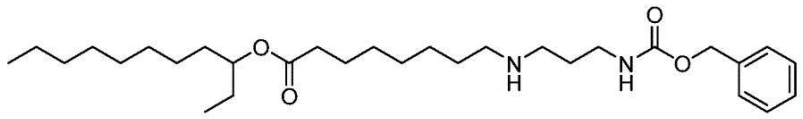
【１０３７】
ＤＣＭ（９．７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（４５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸（２．４ｍＬ、３２．０ｍｍ

ｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、８－（（８－（ヘプタデカン－９－イルオキシ）－８－オキソオクチル）（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（３８９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、９３％）を黄金油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝２．１２分。ＭＳ（ＥＳ）：Ｃ$_{41}$Ｈ$_{75}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$に対するｍ／ｚ（ＭＨ$^+$）７０６．４１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ １１．４２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；９．２９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；８．６４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８３（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７１（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．２７（ｂｒ．ｓ，３Ｈ）；３．１４（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．９４（ｂｒ．ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３１－２．１４（ｍ，４Ｈ）；２．０４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；１．７７－１．１０（ｍ，４８Ｈ）；０．８５（ｔ，６Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）．ＬＬ．化合物３９２：８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

ウンデカン－３－イル ８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート

【化５７９】



化学式: $C_{30}H_{52}N_2O_4$
分子量: 504.76

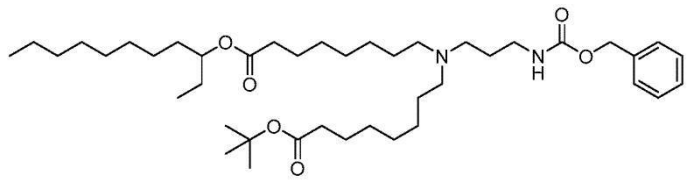
【１０３８】

エタノール（３５ｍＬ）中に溶解したウンデカン－３－イル ８－ブロモオクタノエート（２．００ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）及びベンジル Ｎ－（３－アミノプロピル）カルバメートヒドロクロリド（６．４８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．６２ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を６０℃に加熱し、２日間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３回）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び生理食塩水で洗浄した。有機抽出物を（ＭｇＳＯ$_4$）で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ウンデカン－３－イル ８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１．７２ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、６４％）を透明な油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ）；５．６３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；５．０９（ｓ，２Ｈ）；４．８１（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．２９（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；２．６８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．５６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．７４－１．４０（ｍ，１１Ｈ）；１．３６－１．１８（ｍ，１８Ｈ）；０．９３－０．８１（ｍ，６Ｈ）．

ｔｅｒｔ－ブチル ８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５８０】



化学式:$C_{42}H_{74}N_2O_6$
分子量: 703.06

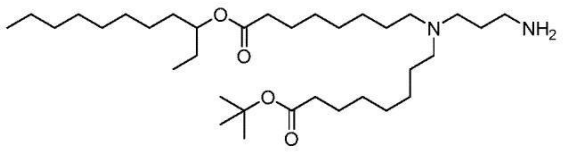
【１０３９】

シクロペンチルメチルエーテル（１５ｍＬ）及びアセトニトリル（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモオクタノエート（１．４３ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）、及びウンデカン－３－イル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）オクタノエート（１．７２ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（１．８８ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム（８４８ｍｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を、セライトを通して濾過し、セライトパッドを酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、粗の物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．８９ｇ、２．６８ｍｍｏｌ、７９％）を黄金油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．３９－７．２５（ｍ，５Ｈ）；６．２０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；５．０９（ｓ，２Ｈ）；４．８１（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．２７（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４５（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３３（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；２．２７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．１８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．６８－１．３５（ｍ，１３Ｈ）；１．４４（ｓ，９Ｈ）；１．３５－１．１８（ｍ，２５Ｈ）；０９４－０．８０（ｍ，６Ｈ）．

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５８１】



化学式:$C_{34}H_{68}N_2O_4$
分子量: 568.93

【１０４０】

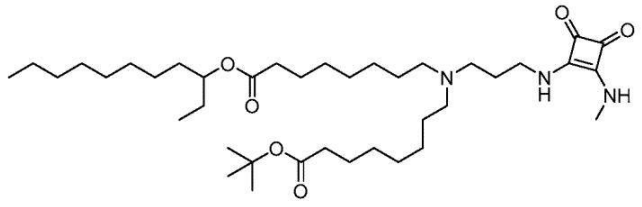
撹拌棒を装備したパール反応器に、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．８９ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を充填した。エタノール（２０ｍＬ）及び炭素上の水酸化パラジウム（３０１ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を加えた。槽を密閉し、蒸発させ、H_2ガスで（３回）パージした。H_2ガス圧を１００ｐｓｉに設定し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。粗の反応混合物をベントし、N_2ガスでバックフィルし、セライトパッドを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．３９ｇ、２．４３ｍｍｏｌ、９１％）を淡黄色油として得た。物質をさらに精製せずに次工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　４．８１（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ

＝６Ｈｚ）；２．８４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．５７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．４５（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；２．２８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．７３－１．３９（ｍ，１２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；１．３８－１．１６（ｍ，２８Ｈ）；０．９３－０．８０（ｍ，６Ｈ）。

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５８２】



化学式:$C_{39}H_{71}N_3O_6$
分子量:678.01

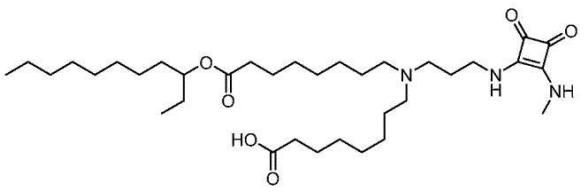
【１０４１】

撹拌棒を装備した丸底フラスコ中に、エタノール（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－アミノプロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（１．０１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を溶解した。これに、３－メトキシ－４－（メチルアミノ）シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン（３００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のＮＨ$_4$ＯＨ、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６３７ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、５３％）を黄色のワックス状の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ　７．６２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；７．３４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．７８（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．６５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）；３．２９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；２．５０（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．３７（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；２．２６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；２．１８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝９Ｈｚ）；１．７５（ｐｅｎｔ．，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；１．６６－１．１５（ｍ，３７Ｈ），１．４２（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；０．８９－０．８０（ｍ，６Ｈ）．

８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート

【化５８３】



化学式:$C_{35}H_{63}N_3O_6$
分子量:621.90

【１０４２】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－

８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（６３７ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸（３．９ｍＬ、５１．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で４時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～５～１０～２５～５０～１００％（ジクロロメタン中１％のNH_4OH、２０％のＭｅＯＨの混合物））で精製し、８－（（３－（（２－（メチルアミノ）－３，４－ジオキソシクロブタ－１－エン－１－イル）アミノ）プロピル）（８－オキソ－８－（ウンデカン－３－イルオキシ）オクチル）アミノ）オクタノエート（４８７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、８３％）を淡黄色油として得た。

ＵＰＬＣ／ＥＬＳＤ：ＲＴ＝１．４４分。ＭＳ（ＥＳ）：$C_{35}H_{63}N_3O_6$に対するｍ／ｚ（MH^+）６２２．５４。^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：ｐｐｍ ９．７１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；８．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；４．８０（ｐｅｎｔ．，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．７５（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．２９（ｂｒ．ｄ，３Ｈ，Ｊ＝３Ｈｚ）；３．１６（ｂｒ．ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ）；３．０３－２．８８（ｂｒ．ｍ，４Ｈ）；２．３５－２．１６（ｍ，４Ｈ）；２．１１－１．９６（ｂｒ．ｍ，２Ｈ）；１．７６－１．１６（ｍ，３７Ｈ）；０．９３－０．８０（ｍ，６Ｈ）．

【１０４３】

実施例２：ナノ粒子組成物の生成

Ａ．ナノ粒子組成物の生成

細胞への治療薬及び／または予防薬の送達に使用するための安全かつ有効なナノ粒子組成物を調査するために、様々な製剤が調製され、試験される。具体的には、ナノ粒子組成物の脂質成分中の特定の要素及び比率が最適化される。

【１０４４】

ナノ粒子は、２つの流体流れ（一方は治療薬及び／または予防薬を含有し、他方は、脂質成分を有する）のマイクロ流体力学及びＴ字合流管混合などの混合プロセスを用いて作製され得る。

【１０４５】

脂質組成物は、エタノール中約５０ｍＭの濃度で、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される脂質、リン脂質（例えば、Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ，Ａｌａｂａｓｔｅｒ，ＡＬから入手可能なＤＯＰＥまたはＤＳＰＣ）、ＰＥＧ脂質（例えば、Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ，Ａｌａｂａｓｔｅｒ，ＡＬから入手可能な、ＰＥＧ－ＤＭＧとしても知られている１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロールメトキシポリエチレングリコール、式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）または（Ｖ－ｂ）のうちの１つの脂質、ＰＥＧ１、またはＰＥＧ２）、及び構造脂質（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｔａｕｆｋｉｒｃｈｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙから入手可能なコレステロール、またはコルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びヒドロコルチゾン）、またはそれらの組み合わせ）を組み合わせることによって調製する。溶液を例えば、－２０℃で、貯蔵のために冷蔵されるべきである。脂質は、所望のモル比（例えば、表２３を参照されたい）を得るように組み合わせて、約５．５ｍＭ～約２５ｍＭの最終脂質濃度になるまで、水及びエタノールで希釈する。

【１０４６】

治療薬及び／または予防薬及び脂質成分を含むナノ粒子組成物は、約５：１～約５０：１の脂質成分対治療薬及び／または予防薬のｗｔ：ｗｔ比で、脂質溶液を、治療薬及び／または予防薬を含む溶液と組み合わせることによって調製する。脂質溶液を約１０ｍｌ／分～約１８ｍｌ／分の流量で、ＮａｎｏＡｓｓｅｍｂｌｒマイクロ流体ベースシステムを用いて、治療薬及び／または予防薬溶液中に迅速に注入して、約１：１～約４：１の水対

エタノール比を有する懸濁液を生成する。

【１０４７】

ＲＮＡを含むナノ粒子組成物については、脱イオン水中０．１ｍｇ／ｍｌの濃度でＲＮＡの溶液を３～４のｐＨの５０ｍＭのクエン酸ナトリウム緩衝液で希釈して、ストック溶液を形成する。

【１０４８】

ナノ粒子組成物は、エタノールを除去し、緩衝液交換を達成するために、透析によって処理され得る。１０ｋＤａの分子量カットオフを有するスライド－Ａ－ライザー（Ｓｌｉｄｅ－Ａ－Ｌｙｚｅｒ）カセット（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）を用いて、一次生成物の２００倍の体積のリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（ｐＨ７．４）で製剤を２回透析する。最初の透析は、室温で３時間行う。次に、製剤は、４℃で一晩透析する。得られたナノ粒子懸濁液は、０．２μｍの滅菌フィルター（Ｓａｒｓｔｅｄｔ，Ｎｕｍｂｒｅｃｈｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）に通して、ガラスバイアル中に濾過し、クリンプクロージャーで密閉する。０．０１ｍｇ／ｍｌ～０．１０ｍｇ／ｍｌのナノ粒子組成物溶液が一般に得られる。

【１０４９】

上述される方法は、ナノ析出及び粒子形成を誘導する。限定はされないが、Ｔ字合流管及び直接注入を含む別のプロセスを用いて、同じナノ析出を行ってもよい。

【１０５０】

Ｂ．ナノ粒子組成物の特性決定

Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｌｔｄ，Ｍａｌｖｅｒｎ，Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）が、粒径の決定の際には１×ＰＢＳ中で、及びゼータ電位の決定の際には１５ｍＭのＰＢＳ中で、ナノ粒子組成物の粒径、多分散指数（ＰＤＩ）、及びゼータ電位を決定するのに使用され得る。

【１０５１】

紫外－可視分光法が、ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬（例えば、ＲＮＡ）の濃度を決定するのに使用され得る。１×ＰＢＳ中の希釈された製剤１００μＬは、メタノール及びクロロホルムの４：１（ｖ／ｖ）混合物９００μＬに加える。混合後、溶液の吸収スペクトルが、ＤＵ ８００分光光度計（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｂｒｅａ，ＣＡ）において、例えば、２３０ｎｍ～３３０ｎｍで記録される。ナノ粒子組成物中の治療薬及び／または予防薬の濃度は、組成物に使用される治療薬及び／または予防薬の吸光係数、及び例えば、２６０ｎｍの波長での吸光度と、例えば、３３０ｎｍの波長でのベースライン値との差に基づいて計算され得る。

【１０５２】

ＲＮＡを含むナノ粒子組成物については、クォント－ＩＴ（ＱＵＡＮＴ－ＩＴ）（商標）ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）ＲＮＡアッセイ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）が、ナノ粒子組成物によるＲＮＡの封入を評価するのに使用され得る。サンプルは、ＴＥ緩衝液（１０ｍＭのトリス－ＨＣｌ、１ｍＭのＥＤＴＡ、ｐＨ７．５）中の約５μｇ／ｍＬの濃度で希釈する。５０μＬの希釈されたサンプルは、ポリスチレン９６ウェルプレートに移し、５０μＬのＴＥ緩衝液または５０μＬの２％のＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００溶液のいずれかをウェルに加える。プレートは、３７℃の温度で１５分間インキュベートする。ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（登録商標）試薬は、ＴＥ緩衝液中で１：１００に希釈し、１００μＬのこの溶液を各ウェルに加える。蛍光強度は、例えば、約４８０ｎｍの励起波長、及び例えば、約５２０ｎｍの発光波長で、蛍光プレートリーダー（Ｗａｌｌａｃ Ｖｉｃｔｏｒ １４２０ Ｍｕｌｔｉｌａｂｌｅｌ Ｃｏｕｎｔｅｒ；Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ）を用いて測定され得る。試薬ブランクの蛍光値を、サンプルのそれぞれの値から減算し、無傷のサンプル（Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００の添加なし）の蛍光強度を、破壊されたサンプル（Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００の添加によって引き起こされた）の蛍光値で除算することによって、遊離ＲＮＡ

のパーセンテージを決定する。
【１０５３】
Ｃ．インビボ製剤化試験
様々なナノ粒子組成物が、治療薬及び／または予防薬を標的細胞にいかに効率的に送達するかを監視するために、特定の治療薬及び／または予防薬（例えば、ｍＲＮＡなどの修飾または天然ＲＮＡ）を含む様々なナノ粒子組成物を調製し、げっ歯類集団に投与する。マウスに、実施例３において提供されるものなどの製剤を含むナノ粒子組成物を含む単回用量を、静脈内に、筋肉内に、動脈内に、または腫瘍内に投与する。ある場合には、マウスに、用量を吸入させ得る。用量サイズは、０．００１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの範囲であってもよく、ここで、１０ｍｇ／ｋｇは、マウスの体重各１ｋｇ当たりナノ粒子組成物中の１０ｍｇの治療薬及び／または予防薬を含む用量を表す。ＰＢＳを含む対照組成物も用いられ得る。
【１０５４】
ナノ粒子組成物をマウスに投与した後、用量送達プロファイル、用量反応、並びに特定の製剤の毒性及びその用量が、酵素結合免疫吸着法（ＥＬＩＳＡ）、生物発光イメージング、または他の方法によって測定され得る。ｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物については、タンパク質発現の経時変化も評価され得る。評価のためにげっ歯類から採取されるサンプルとしては、血液、血清、及び組織（例えば、筋肉内注射の部位からの筋肉組織及び内部組織）が挙げられ；サンプル採取は、動物の殺処分を必要とし得る。
【１０５５】
ｍＲＮＡを含むナノ粒子組成物は、治療薬及び／または予防薬の送達のための様々な製剤の有効性及び有用性の評価に有用である。ｍＲＮＡを含む組成物の投与によって誘導されるより高いレベルのタンパク質発現は、より高いｍＲＮＡ翻訳及び／またはナノ粒子組成物ｍＲＮＡ送達効率を示す。非ＲＮＡ成分が、翻訳機構自体に影響を与えると考えられないため、より高いレベルのタンパク質発現は、他のナノ粒子組成物またはその非存在と比べて、所与のナノ粒子組成物による治療薬及び／または予防薬の送達のより高い効率を示す可能性が高い。
【１０５６】
実施例３：サンプル製剤
治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物は、本明細書に記載されるように、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の選択、さらなる脂質の選択、脂質成分中の各脂質の量、及び治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分のｗｔ：ｗｔ比に従って最適化され得る。
【１０５７】
最初の試験は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される様々な化合物を含むナノ粒子組成物の送達効率を比較するために行った。カチオン性脂質ＭＣ３は、当該技術分野における現在の標準である。従って、約５０ｍｏｌ％のＭＣ３、約１０ｍｏｌ％のＤＳＰＣ、約３８．５ｍｏｌ％のコレステロール、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ－ＤＭＧを含む標準ＭＣ３製剤を、この試験の基準として使用した。リン脂質としてのＤＳＰＣ、構造脂質としてのコレステロール、ＰＥＧ脂質としてのＰＥＧ－ＤＭＧ、ＲＮＡ、並びに化合物１～１５９、１６８～１７０、及び１７３～１７５から選択される式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、

（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物は、実施例１及び２に記載されるものと類似の方法に従って、またはそれによって調製した。脂質の比率は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）：ＤＳＰＣ：コレステロール：ＰＥＧ－ＤＭＧに従って、脂質に対して５０：１０：３８．５：１．５ｍｏｌ％であった。使用されるＲＮＡは、ルシフェラーゼ（Ｌｕｃ）またはｈＥＰＯをコードするｍＲＮＡであり、各ウリジンは、Ｎ１－メチルプソイドウリジンと置き換えた。表１Ａ～１Ｅは、製剤の含量及び特性をまとめている。

【１０５８】

表１Ａ～１Ｅに示されるように、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の選択は、組成物のサイズ（例えば、直径）、多分散指数、及び封入効率（ＥＥ：ｅｎｃａｐｓｕｌａｔｉｏｎ　ｅｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）に著しく影響を与える。組成物は、約５３ｎｍ～２３７ｎｍのサイズを有する。化合物５、３５、３６、５１、５９、１３１、１３２、１３７～１３９、１４５、１４８、１５５及び１５８を含む組成物が、最も大きい粒子を生成した一方、化合物９、２１、２９、３０、６５、７１７５、９４、１０７、１１４～１１６、１１９、１２４、１３３、１４９、１５０、１５２、１７４及び１７５を含む組成物は、最も小さい粒子を生成した。多分散指数が、０．０４～０．９９で変化した一方、封入効率は、化合物２１、９４１０７、１３２、１４８、１５５及び１５８を除いた全ての試験化合物を含む組成物について７５％を超えた。最も高い封入効率は、化合物１、６、１８、１９、２４、２６、２８、２９、４９、５０、５５、６０、６１、６５～７０、７２、７４、７５、１０１、１０９～１１６、１１８、１１９、１２１、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１４９、１５２、１５３、１５６、１５９、１６９、１７０及び１７４について観察された。

【１０５９】

表１Ａ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【表１－１】

化合物	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
1	72.7	0.091	97.04	6.50
2	83.9	0.14	93.88	6.73
3	97.5	0.20	92.25	6.72
4	120.5	0.21	95.10	6.33
5	196.4	0.21	77.07	6.84
6	73.1	0.066	97.60	6.32
7	118.9	0.22	86.10	6.75
8	121.0	0.15	95.8	6.64
9	68.5	0.12	75.7	4.87
10	102.9	0.18	89.60	6.09
11	129.6	0.13	92.47	5.97
12	116.7	0.17	92.44	5.99
13	79.4	0.13	92.28	5.67
14	130.1	0.15	95.24	6.58
15	111.1	0.094	92.47	5.58
16	119.0	0.16	91.32	5.52
17	85.2	0.24	91.84	7.76
18	87.9	018	95.9	6.56
19	101.1	0.17	97.21	6.78
20	86.7	0.13	96.72	6.87
21	53.5	n.d.	-15.1	n.d.
22	80.2	0.22	96.00	6.21
23	104.5	0.09	92.68	6.84
24	99.5	0.13	97.16	6.71
25	85.8	0.10	95.80	6.68
26	91.9	0.16	97.43	6.64
27	82.3	0.18	94.27	6.78
28	99.4	0.20	97.03	6.04
29	66.8	0.11	96.99	6.00
30	59.4	0.15	95.69	6.75
31	73.9	0.15	95.11	6.64
32	105.6	0.18	94.87	6.75
33	107.3	0.13	95.66	6.80
34	133.8	0.14	92.52	6.64
35	151.1	0.18	90.82	6.85

【表１－２】

化合物	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
36	163.5	0.17	81.45	7.38
47	80.6	0.10	96.40	n.d.
48	82.3	0.092	96.55	6.68
49	88	0.14	89.52	6.52
50	68.4	0.100	97.33	6.42
51	148.8	0.17	89.83	n.d.
52	130.5	0.19	93.25	n.d.
53	125.4	0.13	95.8	n.d.
54	112.9	0.19	96.71	6.51
55	91.6	0.16	97.03	6.44
56	112.1	0.17	95.18	n.d.
57	128.4	0.16	94.33	n.d.
58	130.8	0.14	92.54	n.d.
59	237.0	0.24	94.44	n.d.
60	95.1	0.12	97.6	6.73
61	82.1	0.15	97.40	6.70
65	63.9	0.12	98.2	6.36
66	76.7	0.120	96.52	76.7
67	77	0.13	98	6.38
68	76.8	0.14	97.7	6.69
69	77.2	0.13	98.4	6.92
70	73.7	0.15	97.5	6.51
71	71	0.24	97.54	5.88
72	76.8	0.10	94.69	6.29
73	59.2	0.13	95.7	5.95
74	65.6	0.15	97	6.08
75	92.1	0.17	92.3	6.67
79	93.7	0.18	89.1	7.53
80	118	0.19	90.7	7.52
81	99.2	0.14	95.4	7.14
94	62.4	0.24	0	4.43
96	120.5	0.160	79.04	6.600
101	91.7	0.230	98.96	7.27
103	78.8	0.160	90.77	6.13
107	55	0.74	0	4.802
108	119	0.14	96	7.17
109	81.1	0.13	98.6	6.78
110	91.5	0.21	91.9	8.03
111	116.7	0.22	76.8	7.13
112	83.7	0.22	99.0	7.78
113	86.8	0.13	96.92	6.93

【表１－３】

化合物	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
114	65.1	0.11	98.8	6.42
115	64.5	0.11	99.7	n.d.
116	63.3	0.14	99.4	5.66
118	72.1	0.08	98	6.14
119	60.8	0.24	98.1	5.29
121	98.4	0.18	100	8.50
122	69.3	0.09	98.2	6.83
123	81.6	0.23	94.4	6.27
124	61.3	0.1	97.7	5.89
125	90.9	0.16	79.6	n.d.
126	77.4	0.18	96.8	6.00
127	110.4	0.19	89.5	6.98
128	104.1	0.22	92.45	6.56
129	86.3	0.19	77.2	7.3
130	107.1	0.13	97	6.83
131	167.9	0.095	75.44	7.76
132	298.0	0.180	30.77	7.34
133	66.0	0.098	91.48	6.38
134	85.6	0.110	94.62	6.66
135	89.5	0.130	90.20	6.47
136	140.4	0.5	90.9	6.95
137	184.4	<1	85.7	7.06
138	179.4	<0.5	91.8	7.39
139	174.0	0.54	78.2	7.04
140	120.3	0.84	89.2	7.71
141	91.3	0.99	94.1	7.47
143	98.8	0.21	97.37	6.47
144	135.9	0.22	90.3	7.09
145	176.5	0.140	89.15	7.25
146	97.0	0.210	91.94	7.78
147	99.5	0.130	88.31	6.66
148	192.7	0.200	25.49	6.646
149	62.1	0.110	98.00	6.284
150	63.1	0.082	96.72	6.101
151	105.7	0.140	87.86	6.593
152	62.6	0.072	99.29	6.465
153	83.7	0.150	98.39	6.580
154	92.9	0.110	94.28	6.827
155	208.3	0.240	37.36	6.576
156	68.1	0.11	98.47	6.572
157	61	0.093	96.04	6.275

【表１－４】

化合物	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
158	251.8	0.080	35.70	6.953
159	75.9	0.190	99.29	7.873
160	89.0	0.15	94.0	6.54
161	67.6	0.09	94.3	6.08
162	72.7	0.14	94.1	6.08
163	88.3	0.10	93.2	6.41
164	84.5	0.13	91.2	6.39
165	84.6	0.14	92.9	6.50
168	102.3	0.20	91.4	6.74
169	87.4	0.17	99.4	6.77.
170	96.0	0.18	96.7	6.31
171	100.5	0.14	85.0	6.48
172	77.3	0.13	95.4	6.40
173	75.5	0.16	92.89	6.31
174	84.4	0.21	99.0	6.65
175	65.7	0.16	94.8	6.15
178	104.2	0.12	94.7	6.90
179	71.6	0.11	94.7	6.16
181	78.7	0.12	88.9	6.17
182	84.4	0.14	99.0	6.48
183	245.3	0.24	32.3	6.54
184	77.2	0.13	94.2	6.47
185	69.6	0.14	98.3	6.77
186	92.2	0.17	87.2	6.33
198	84.2	0.24	99.5	7.62
200	76.2	0.15	97.65	
218	81.4	0.21	98.8	6.59
233	66.9	0.11	97.81	
239	55.8	0.12	90.42	
98	82.8	0.16	94.4	6.53
ＭＣ３	79.7	0.11	97.3	n.d.

ｎ．ｄ．＝未決定

【１０６０】

表１Ｂ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【表２】

化合物	サイズ（nm）	PDI	EE（%）	内毒素（EU/mL）	見かけのpKa
18#	73.7	0.14	96.95	<1	6.56
25#	69.7	0.14	97.92	1.8	6.68
30#	76.3	0.13	96.32	<1	6.75
108#	89.6	0.22	95.38	<1	7.17
109#	75	0.099	98.29	<1	6.78
110#	73.3	0.24	92.39	<1	8.03
111#	93.3	0.13	91.23	1.4	7.13
112#	60.6	0.21	96.40	1.8	7.78
60#	88.9	0.15	95.20	<1	6.73
122#	70.2	0.12	96.27	1.2	6.83
147#	111.9	0.22	91.0		
184#	85.8	0.16	96.5		
189#	95.5	0.16	93.9		
200#	95.3	0.19	97.3		
232#	150.3	0.23	76.3		
233#	93.7	0.21	97.6		
234#	96.3	0.22	94.7		
235#	228	0.24	40.9		
237#	82.5	0.15	99.3		
239#	71.3	0.14	82.6		
243#	90.6	0.35	99.4		
ＭＣ３#	57.7	0.12	99.01	<1	6.35

＃＝ｈＥＰＯ　ｍＲＮＡで製剤化

【１０６１】

表１Ｃ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む、皮下投与用のナノ粒子組成物の特性

【表３】

脂質	サイズ（nm）	PDI	%EE
ＭＣ３	56.9	0.09	98.2
20	86.7	0.13	91.6
24	88.5	0.17	90.5
25	76.3	0.16	98.1
30	81.7	0.12	93.0
72	77.3	0.10	94.9
75	88.6	0.13	94.9
110	91.5	0.21	91.9
112	83.7	0.22	99.0
113	83.9	0.14	99.6
122	80.2	0.16	94.8

【１０６２】

表１Ｄ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む、皮下投与用のナノ粒子組成物の特性

【表４】

脂質	サイズ（nm）	PDI	%EE
ＭＣ３	69.1	0.15	98.7
18#	75.0	0.11	96.2
25#	77.6	0.13	97.8
30#	89.8	0.11	93.1
48#	79.8	0.09	96.2
49#	74.0	0.09	96.2
60#	87.4	0.13	93.0
96#	82.6	0.14	94.4
98#	74.8	0.14	93.8
111#	94.5	0.12	90.9
151#	77.6	0.13	95.4
163#	78.0	0.10	92.8
164#	75.7	0.08	94.1
165#	74.3	0.14	93.5
168#	87.4	0.07	96.1
207#	81.4	0.22	102
233#	87.0	0.13	97.5

＃＝ｈＥＰＯ　ｍＲＮＡで製剤化

【１０６３】

表１Ｅ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（Ｖ

Ｉ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む、皮下投与用のナノ粒子組成物の特性

【表５】

脂質	サイズ（nm）	PDI	%EE
ＭＣ３	62.4	0.10	98
168	85.0	0.08	95
23	70.5	0.13	98
19	80.7	0.13	93
108	96.1	0.15	96
109	67.0	0.10	98
111	88.9	0.16	88
60	93.3	0.12	88
61	80.0	0.08	96
69	71.8	0.09	99
128	73.9	0.13	94

【１０６４】

実施例４：サンプル製剤によって誘導されるＬｕｃの発現

表１Ａに示されるナノ粒子組成物の有効性は、生物発光試験で評価した。製剤は、０．５ｍｇ／ｋｇ（ｍｐｋ）の投与量で、マウス（ｎ＝６）に静脈内投与し、生物発光を、３、６、及び２４時間の時点で測定した。標準ＭＣ３製剤及び、場合によっては、対照（例えば、ＰＢＳ対照）を比較のために評価した。３時間の時点で、表２において明らかであるように、全光束は、化合物４、２８、３２、４８、６６、１２８及び１３５を含む組成物について最も高く、３時間の時点での全光束は、化合物２、３、１８、１９、２０、２４、２６、２５、２７、３１、３３、４７、４９、５０、５３～５５、６０、６１、６５～６８、７０、７２、７４、７５、９６、１１１、１２２、１３０、１３３、１３４、１４３、１４７、１４８、１５０、１５１及び１５３について、ＭＣ３製剤のものより高いかまたは同等であった。これらの組成物はまた、６及び２４時間の時点で、より高い全光束を示した。化合物９、１７、５７、５８、５９、１２１、１２５、１３７、１４０、１４１及び１５８を含む組成物は、測定される全ての時点で著しく低い光束を有していた。一般に、光束は、時間の経過とともに、初期光束の１０％に減少した。これらの結果は、本明細書に記載される化合物が、トランスフェクション用途に有用であり得ることを示唆する。

【１０６５】

表２．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与によって誘導されるルシフェラーゼの発現

【表６－１】

	全光束		
化合物	3時間	6時間	24時間
1	3.48E+09	3.40E+09	4.10E+08
2	1.93E+10	4.31E+10	2.43E+09
3	6.55E+10	7.37E+10	4.96E+09
4	1.37E+11	6.01E+10	1.13E+09
5	2.77E+08	1.76E+08	2.40E+07
6	5.38E+09	7.60E+09	7.69E+08
7	4.13E+10	4.03E+10	1.68E+09
8	7.43E+09	6.71E+09	7.84E+08
9	1.43E+08	3.46E+06	1.01E+06
10	6.03E+08	2.37E+09	4.04E+07
11	3.38E+09	7.11E+09	1.15E+08
12	5.14E+09	1.27E+10	2.45E+08
13	1.02E+08	1.56E+08	1.47E+06
14	4.43E+08	2.29E+09	1.39E+08
15	4.31E+08	4.41E+07	2.05E+06
16	2.58E+08	5.45E+08	2.37E+07
17	7.72E+06	3.58E+06	6.79E+05
18	1.71E+10	2.13E+10	2.51E+09
19	3.38E+10	3.56E+09	4.68E+08
20	1.71E+10	2.48E+10	5.40E+08
22	6.57E+08	3.89E+08	2.73E+07
23	1.83E+09	1.15E+09	3.71E+08
24	1.72E+10	2.25E+10	1.83E+09
25	2.27E+10	1.59E+10	9.77E+08
26	6.75E+10	1.57E+10	1.54E+09
27	1.64E+10	1.03E+10	1.94E+09
28	8.98E+10	1.13E+11	1.20E+09
29	4.61E+09	2.89E+09	3.55E+08
30	1.19E+10	2.09E+10	1.21E+09
31	4.19E+10	5.31E+10	1.68E+09
32	8.65E+10	6.08E+10	1.92E+09
33	6.53E+10	1.20E+11	3.71E+09
34	1.06E+10	1.48E+10	6.69E+08
35	9.82E+08	1.24E+09	5.09E+07
36	6.97E+07	1.72E+08	4.44E+05
47	6.55E+10	5.38E+10	2.09E+09
48	8.73E+10	1.10E+11	2.92E+09
49	4.48E+10	1.08E+11	1.24E+09
50	3.81E+10	7.49E+10	5.02E+08
51	1.34E+08	2.80E+08	6.20E+06
52	2.91E+09	4.63E+09	2.55E+07
53	1.91E+10	2.32E+10	1.01E+09
54	5.36E+10	4.18E+10	9.07E+08

【表６－２】

	全光束		
化合物	3時間	6時間	24時間
55	5.07E+10	1.68E+10	4.06E+08
56	1.27E+10	8.06E+09	2.53E+08
57	6.69E+06	6.21E+06	4.16E+05
58	5.69E+05	7.60E+05	3.64E+05
59	2.75E+05	2.79E+05	1.45E+05
60	7.91E+10	9.04E+10	2.90E+09
61	6.54E+10	6.20E+10	1.78E+09
65	6.56E+10	7.01E+10	7.50E+08
66	9.66E+10	4.577E+10	5.56E+09
67	4.24E+10	4.62E+10	4.51E+08
68	5.22E+10	8.16E+10	2.15E+09
69	3.38E+09	7.95E+09	1.15E+08
70	4.70E+10	2.49E+10	9.27E+08
71	4.09E+09	9.28E+09	6.51E+07
72	1.73E+10	4.07E+10	7.12E+08
73	8.10E+09	1.07E+10	1.27E+08
74	3.27E+10	2.23E+10	2.75E+08
75	3.51E+10	8.80E+10	2.13E+09
79	3.23E+08	5.27E+08	3.08E+07
80	2.76E+08	3.26E+08	1.54E+07
81	7.87E+09	9.96E+09	5.13E+08
96	4.54E+10	1.05E+11	3.86E+09
101	1.89E+08	1.41E+08	3.64E+06
103	2.68E+09	1.82E+09	9.45E+07
108	5.04E+09	5.53E+09	1.50E+08
109	3.82E+09	4.88E+09	8.06E+07
110	1.89E+09	2.57E+09	1.11E+08
111	1.89E+10	3.57E+10	8.86E+08
112	9.69E+08	1.04E+09	2.75E+07
113	5.16E+09	8.09E+09	1.30E+08
114	8.41E+07	5.98E+07	n.d.
115	2.13E+07	2.91E+07	n.d.
116	3.13E+07	3.86E+07	n.d.
118	1.46E+09	1.16E+09	4.37E+07
119	1.02E+07	3.74E+07	n.d.
121	1.29E+06	1.36E+06	n.d.
122	3.64E+10	8.64E+10	1.95E+09
123	4.06E+09	1.81E+10	5.18E+08
124	6.62E+07	3.91E+09	5.13E+06
125	2.44E+05	3.16E+05	n.d.
126	7.59E+09	1.09E+10	1.40E+08
127	3.81E+09	2.09E+09	4.56E+08
128	1.04E+11	8.99E+10	1.00E+09
129	5.97E+09	4.51E+09	2.22E+08

【表６－３】

	全光束		
化合物	3時間	6時間	24時間
130	6.26E+10	8.92E+10	1.08E+09
131	6.97E+09	7.64E+09	2.47E+08
132	1.77E+09	1.36E+09	5.31E+07
133	3.32E+10	2.93E+10	4.74E+08
134	2.01E+10	2.91E+10	8.00E+08
135	1.24E+11	9.90E+10	2.51E+09
136	7.21E+08	7.33E+08	3.39E+07
137	3.77E+05	5.02E+05	4.49E+05
138	2.97E+07	2.30E+07	1.63E+06
139	3.50E+07	1.17E+07	5.89E+05
140	3.74E+06	1.70E+06	5.67E+05
141	2.16E+.06	1.21E+06	3.49E+05
143	1.76E+10	2.03E+10	2.47E+08
144	9.50E+09	1.82E+09	3.36E+08
145	7.11E+09	6.50E+09	2.38E+08
146	9.48E+07	8.39E+07	2.30E+06
147	3.24E+10	4.87E+10	3.32E+08
148	6.28E+10	3.71E+10	1.43E+09
149	1.01E+10	8.33E+09	3.45E+08
150	1.66E+10	2.31E+10	3.86E+08
151	5.63E+10	5.68E+10	2.23E+09
152	1.56E+09	2.45E+09	4.95E+07
153	1.69E+10	2.28E+10	5.10E+08
154	2.49E+09	4.89E+09	6.26E+07
155	2.49E+09	1.15E+10	1.99E+08
156	5.68E+09	1.03E+10	6.53E+07
157	8.54E+09	2.22E+10	1.90E+08
158	2.69E+05	9.82E+05	1.55E+05
159	3.32E+06	1.20E+07	4.98E+05
ＭＣ３	1.58E+10	2.12E+10	7.19E+08

ｎ．ｄ．＝未決定

【１０６６】

ＭＣ３を含む製剤の投与によって誘導されるものと比べた、所与の脂質を含む製剤の投与によって誘導される全光束（曲線下面積、ＡＵＣによって測定される）も、いくつかの脂質について測定した。表３Ａ（静脈内（ｉ．ｖ．）投与）に示されるように、６時間の時点で測定された化合物４８及び４９を含む製剤によって誘導される光束は、ＭＣ３製剤によって誘導されるものより１０倍高かった。化合物５０、５４、及び５５を含む製剤はまた、ＭＣ３製剤より高い光束を示した。表３Ｂに示されるように、６時間の時点で測定された化合物１０８及び１６８を含む製剤によって誘導される光束は、筋肉内投与（ｉ．ｍ．）によってＭＣ３製剤によって誘導されるものより１４倍及び１６倍高かった。結果が、図８にも示される。表３Ｃ（静脈内（ｉ．ｖ．）投与）に示されるように、６時間の時点で測定された化合物６６、１３３～１３５、及び１４７を含む製剤によって誘導される光束及び全光束は、ＭＣ３製剤によって誘導されるものより著しく高かった。表３Ｄに示されるように、６時間の時点で測定された化合物９６、１４８、及び１５１を含む製剤によって誘導される全光束は、ＭＣ３製剤によって誘導されるものより著しく高かった。

【１０６７】

表３Ａ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の投与後のルシフェラーゼの発現

【表７－１】

化合物	6時間での、ＭＣ３と比べた全身Luc光束の増加倍数
1	0.40
2	1.31
3	2.24
4	1.31
5	0.005
6	1.15
16	0.02
18	3.22
19	0.96
20	0.80
24	2.67
25	1.89
26	4.24
27	0.31
28	2.46
29	0.78
30	2.49
31	1.21
32	1.39
33	2.74
34	0.34
35	0.028
36	0.004
48	10.0
49	9.81
50	6.81
51	0.025
53	2.11
54	3.80

【表７－２】

化合物	６時間での、ＭＣ３と比べた全身 Luc 光束の増加倍数
55	1.52
56	0.733
57	0.00056
58	0.00007
59	0.00003
65	3.16
66	0.103
67	2.08
68	3.68
71	0.418
73	0.48
74	1.005
127	0.094
128	4.05
129	0.203
130	4.02
ＭＣ３	1.00

【１０６８】

表３Ｂ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の投与後のルシフェラーゼの発現

【表８】

化合物	i.v. 脂質/ＭＣ３ 0.5mpk、Luc、６時間	i.m. 脂質/ＭＣ３ 0.01mpk、Luc、６時間
108	0.4	14.2
109	0.3	3.6
111	2.6	4.9
168	ND	16.0
169	ND	3.3
170	ND	5.3
173	ND	0.6
174	ND	0.2
175	ND	0.1

ＮＤ＝未決定

【１０６９】

表３Ｃ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）

、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の投与後のルシフェラーゼの発現

【表９】

化合物	6時間 脂質/ＭＣ３ Avg.Luc 発現	AUC (h*p/s)	AUC 脂質/ＭＣ３の増加倍数
66	6.28	6.76E+11	8.20
101	0.019	1.8E+09	0.022
103	0.250	2.4E+10	0.291
131	1.05	9.29E+10	1.13
132	0.187	1.75E+10	0.212
133	4.02	3.62E+11	4.39
134	3.99	3.43E+11	4.16
135	13.6	1.25E+12	15.2
145	0.89	8.1E+10	0.983
146	0.011	1.04E+09	0.013
147	6.68	5.63E+11	6.83
ＭＣ３	1	8.24E+10	1

Ａｖｇ．＝平均；

【１０７０】

表３Ｄ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の静脈内投与後のルシフェラーゼの発現及び脂質クリアランス

【表１０】

化合物	AUC (p/s*h)	脂質/ＭＣ３ AUC	肝臓に残っている用量% 6時間	肝臓に残っている用量% 6時間
148	4.965 E+011	2.6	<1	<1
149	1.057 E+011	0.55		
150	2.704 E+011	1.4	<1	<1
96	1.209 E+012	6.3	<1	<1
151	7.010 E+011	3.7	<1	<1
152	2.855 E+010	0.15		
153	2.697 E+011	1.4	<1	<1
154	5.560 E+010	0.29		
155	1.266 E+011	0.66		
156	1.170 E+011	0.61		
157	2.481 E+011	1.3	<1	<1
158	1.211 E+007	<0.01		
159	1.355 E+008	<0.01		
ＭＣ３	1.909 E+011	1	80	54

【１０７１】

表３Ｅ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の静脈内投与後のルシフェラーゼの発現及び脂質クリアランス

【表１１】

化合物	6時間 BLI 脂質/ＭＣ３	マウス肝臓組織レベル（ng/g）6時間	6時間で残っている用量%	マウス肝臓組織レベル(ng/g) 24時間	24 時間で残っている用量%
98	3.16	24767	26.8	13567	14.7
160	0.29	51.5	0.056	0	0
161	0.12	187	0.203	0	0
162	0.28	261	0.283	0	0
163	3.45	32133	34.8	17900	19.4
164	1.24	35967	39.0	24200	26.2
165	2.12	26900	29.1	11720	12.7
171	2.26	47033	51.0	32800	35.5
172	1.72	16033	17.4	2993	3.24
183	0.031	69.9	0.076	0	0
184	7.46	260	0.282	0	0
185	0.87	31200	33.8	27033	29.3
186	1.13	42.8	0.051	0	0
ＭＣ３		85400	>98	67433	79.7

【１０７２】

表３Ｆ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の静脈内、筋肉内、腫瘍内、及び皮下投与後のルシフェラーゼの発現及び脂質クリアランス

【表１２－１】

Cpd	App. pKa	LogP	新規な脂質/MC3 発現比率、6時間時点（AUC）					
			i.v.	i.m. Luc	i.m. hEPO	s.c. Luc（mpk）		s.c. hEPO 0.5mpk
						0.05	0.5	
7	6.74	14.5	0.88	1.10	-	2.40	2.29	
18	6.56	16.3	3.23	2.01	8.6	2.63	1.88	4.26
19	6.78	16.6	0.96	3.68	-	-	2.13	
20	6.87	16.4	0.80	2.21	-		4.00 (AUC: 4.02)	
23	6.88	17.4	0.04	0.30	-	-	1.02	
24	6.71	16.1	2.67	1.10	-	-	5.79 (AUC: 5.21)	
25	6.68	16.3	1.89	1.46	7.1	-	1.73 (AUC: 1.7)	5.43
27	6.78	15.3	0.31	3.94	-	14.45	4.87	
30	6.75	16.3	2.49	4.69	9.2		6.53 (AUC: 6.38)	
48	6.68	16.6	10.0	0.31	-	-	-	8.09
49	6.52	17.2	9.81	12.99	-	-	-	8.01
60	6.73	15.4	3.37	2.93	11.2	-	1.72	6.59
61	6.70	15.4	2.31	3.51	-	-	0.70	
69	6.95	16.3	0.30	0.27	-	-	0.14	
71	5.88	17.4	0.42	0.08	-	-	-	
72	6.29	15.8	1.52	1.03	-	-	2.18 (AUC: 2.01)	
75	6.67	16.1	3.29	1.22	-	-	3.08 (AUC: 3.05)	
108	7.17	16.5	0.40	14.2	3.7		0.22	
109	6.78	16.7	0.35	3.65	5.3	-	0.49	6.78
110	8.03	16.8	0.19	3.74	1.2		0.78 (AUC: 0.76)	
111	7.13	16.3	2.59	4.88	10.6		1.16	6.40
112	7.78	16.9	0.08	2.93	1.6		1.33 (AUC: 1.19)	
113	6.93	17.2	0.59	1.58	-	-	4.53 (AUC: 4.30)	
122	6.83	15.6	3.23	2.84	10.7		4.12 (AUC: 3.42)	
128	6.56	16.0	4.05	0.99	-	-	0.47	
143	6.47	16.4	0.44	4.05	-	-	-	
156	6.57	16.3	0.60	0.06	-	-	-	
157	6.27	16.7	1.29	0.79	-	-	-	
168	6.90	17.7	0.11	16.0	6.3		0.58	2.36

【表１２－２】

169	7.63	16.9	0.11	3.3	-			
170	6.60	16.3	0.02	5.3	-			
178	6.90	16.7	0.03	7.14	-			
181	6.17	17.3	0.27	0.97	-			
182	6.48	16.3	0.66	6.80	-			
218	6.59	15.7	>0.01	1.77	-			
194	ND	17.4	-	-				
198	7.62	16.4	0	0.52	-			
200	ND	15.1	-	8.11	-			
207	ND	16.0						0
233	ND	16.8	-	0.05	-			0.03
239	ND	16.5	-	0.01	-			

【１０７３】

表３Ｇ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の静脈内、筋肉内、腫瘍内、及び皮下投与後のルシフェラーゼの発現及び脂質クリアランス

【表１３】

化合物	見かけのpKa	LogP	新規な脂質/MC3発現比率、6時間時点				
			i.v.	i.m.Luc	i.m.hEPO	s.c.Luc	
						6時間	AUC
20	6.87	16.4	0.80	2.21	-	4.00	4.02
24	6.71	16.1	2.67	1.10	-	5.79	5.21
25	6.68	16.3	1.89	1.46	7.1	1.73	1.70
30	6.75	16.3	2.49	4.69	9.2	6.53	6.38
72	6.29	15.8	1.52	1.03	-	2.18	2.01
75	6.67	16.1	3.29	1.22	-	3.08	3.05
96	6.60	16.3	6.11	-	-	-	-
98	6.53	16.6	3.16	-	-	-	-
110	8.03	16.8	0.19	3.74	1.2	0.78	0.76
112	7.78	16.9	0.08	2.93	1.6	1.33	1.19
113	6.93	17.2	0.59	1.58	-	4.53	4.30
122	6.83	15.6	3.23	2.84	10.7	4.12	3.42
151	6.59	16.3	3.29	-	-	-	-
163	6.41	16.6	3.45	-	-	-	-
164	6.39	16.6	1.24	-	-	-	-
165	6.50	16.6	2.12	-	-	-	-

【１０７４】

表３Ｈ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の筋肉内投与後のルシフェラーゼの発現

【表１４】

化合物	AUC (p/s*h)	脂質/MC3 AUC
MC3	5.88 E+08	1
143	2.29 E+09	3.89
49	7.54 E+09	12.82
113	1.01 E+09	1.71
61	2.30 E+09	3.91
72	6.48 E+08	1.10
75	1.29 E+09	2.20
71	6.61 E+07	0.11
128	8.59 E+08	1.46
156	3.92 E+07	0.07
157	4.68 E+08	0.80

【１０７５】

表３Ｉ．ＭＣ３を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の筋肉内投与後のｈＥＰＯの発現

【表１５】

化合物	脂質/MC3 6時間時点	脂質/MC3 AUC
48	8.2	7.5
49	11.0	9.9
169	4.6	4.7
170	5.9	5.7
178	10.4	9.3
182	1.6	1.2
194	5.5	6.2
200	2.6	2.7
244	0.4	0.4

【１０７６】

実施例５：様々な器官におけるサンプル製剤によって誘導されるＬｕｃの発現

表１Ａに示されるナノ粒子組成物の有効性は、所与の組成物の投与後の肝臓、肺、脾臓、及び大腿骨における修飾ルシフェラーゼの発現を測定することによってさらに評価した。製剤は、０．５ｍｐｋの投与量でマウス（ｎ＝３）に静脈内投与し、生物発光を６時間後に測定された。標準ＭＣ３製剤及びＰＢＳ対照も試験した。表４において明らかである

ように、ほぼ全ての種の光束は、他の組織と比較して、肝臓においてより高かった。肝臓中の光束は、３、２８、３３、４８、９６及び１３５を含む組成物について最も高く、化合物２、４、６、７、１８、２０、２４～２７、３０～３２、３４、４７、４９、５０、５３～５６、６０、６５、６７、６８、７４、７５、１１１、１１３、１２２、１２８、１３０、１３３、１３４、１４３、１４７～１５１、１５３及び１５７を含む組成物について、ＭＣ３製剤のものと同等であった。肝臓中の光束は、化合物５８、５９、１３７、及び１４１を含む組成物について最も低かった。脾臓中の光束は、化合物４、７、３３、３４、４８、５３、１０８、１２９、１３０、及び１４８を含む組成物について最も高く、化合物９、５９、１２４、及び１４１を含む組成物について最も低かった。同様の結果が、肺及び大腿骨において観察された。

【１０７７】

表４．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の６時間後の様々な器官におけるルシフェラーゼの発現

【表１６－１】

	全光束			
化合物	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
1	4.02E+08	1.72E+06	4.27E+06	7.52E+05
2	4.87E+09	2.52E+07	5.77E+07	3.86E+06
3	1.39E+10	4.76E+07	1.47E+08	7.36E+06
4	5.26E+09	6.22E+07	4.09E+08	n.d.
5	5.84E+07	1.89E+06	1.55E+08	1.22E+06
6	1.09E+09	4.30E+06	3.03E+07	2.15E+06
7	2.49E+09	3.95E+07	4.83E+08	n.d.
8	7.87E+08	4.06E+06	1.51E+08	n.d.
9	4.30E+05	2.56E+04	5.51E+04	2.57E+04
10	3.22E+08	8.85E+05	8.17E+06	5.09E+05
11	8.03E+08	1.35E+07	1.04E+08	n.d.
12	6.84E+08	7.45E+06	6.82E+07	n.d.
13	2.25E+07	2.21E+05	7.09E+05	1.35E+05
14	1.91E+08	4.74E+06	1.92E+08	4.91E+06
15	6.23E+06	6.41E+04	9.01E+05	5.93E+04
16	3.17E+07	4.18E+05	5.43E+06	2.55E+05
17	5.52E+05	9.95E+04	5.58E+06	9.55E+04
18	2.76E+09	1.25E+07	5.15E+07	4.68E+06
19	6.33E+08	5.99E+06	1.77E+07	1.68E+06
20	1.84E+09	2.66E+07	1.43E+08	1.31E+07
22	4.00E+07	4.73E+05	1.57E+06	1.16E+05
23	2.92E+08	1.82E+06	3.08E+07	1.19E+06
24	4.19E+09	1.71E+07	8.78E+07	4.54E+06
25	2.41E+09	1.51E+07	3.11E+07	4.40E+06
26	2.90E+09	1.18E+07	1.56E+07	4.67E+06
27	2.16E+09	6.35E+06	3.78E+06	2.00E+06
28	1.22E+10	2.17E+08	1.80E+08	n.d.
29	5.20E+08	9.83E+05	5.99E+06	9.56E+05
30	2.68E+09	1.02E+07	3.55E+07	6.38E+06
31	5.17E+09	7.55E+06	9.42E+07	n.d.
32	8.52E+09	1.16E+07	1.70E+08	n.d.
33	1.78E+10	2.92E+07	3.77E+08	n.d.
34	2.08E+09	9.49E+06	2.40E+08	n.d.
35	1.63E+08	2.06E+06	1.23E+08	n.d.
36	2.65E+07	5.82E+05	6.14E+07	n.d.
47	4.86E+09	8.71E+06	8.33E+07	n.d.
48	1.08E+10	3.31E+07	3.49E+08	n.d.
49	5.68E+09	2.52E+07	1.87E+08	n.d.
50	6.30E+09	2.81E+07	1.14E+08	n.d.
51	2.49E+07	3.67E+05	2.80E+07	n.d.

【表１６－２】

	全光束			
化合物	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
52	5.86E+08	2.80E+06	8.30E+07	n.d.
53	2.02E+09	2.47E+07	8.54E+08	n.d.
54	5.57E+09	1.12E+07	1.64E+08	n.d.
55	1.92E+09	7.02E+06	2.63E+07	n.d.
56	1.04E+09	4.62E+06	1.98E+08	n.d.
57	9.36E+05	3.18E+04	2.47E+06	n.d.
58	8.71E+04	1.21E+04	2.38E+05	n.d.
59	2.87E+05	4.41E+04	9.68E+04	n.d.
60	1.54E+09	6.25E+06	7.12E+06	n.d.
61	6.37E+08	3.56E+06	1.61E+07	n.d.
65	9.56E+09	3.79E+07	6.57E+07	n.d.
66	5.01E+09	4.20E+06	2.00E+07	n.d.
67	3.60E+09	1.68E+07	2.55E+07	n.d.
68	8.42E+09	3.98E+07	6.69E+07	n.d.
69	2.24E+08	7.34E+05	2.54E+06	n.d.
70	8.55E+08	6.32E+06	2.06E+06	n.d.
71	7.93E+08	4.86E+06	8.04E+06	n.d.
72	7.97E+08	1.05E+07	6.40E+06	n.d.
73	7.93E+08	6.17E+06	9.45E+06	n.d.
74	1.99E+09	6.93E+06	2.26E+07	n.d.
75	1.45E+09	3.92E+06	5.66E+06	n.d.
79	3.15E+06	6.13E+04	6.45E+05	n.d.
80	1.09E+07	8.97E+04	4.71E+06	n.d.
81	2.74E+08	6.23E+06	4.49E+07	n.d.
96	1.56E+10	3.43E+07	3.39E+08	n.d.
101	1.27E+07	1.77E+05	5.60E+06	n.d.
103	8.48E+07	2.06E+05	2.65E+06	n.d.
108	4.63E+08	9.81E+06	7.82E+08	n.d.
109	8.17E+08	6.03E+06	4.81E+07	n.d.
110	2.30E+08	5.76E+06	1.41E+08	n.d.
111	4.83E+09	2.57E+07	2.44E+08	n.d.
112	1.48E+08	1.83E+06	2.75E+07	n.d.
113	1.11E+09	5.55E+06	5.22E+07	n.d.
118	1.72E+08	1.98E+06	2.49E+07	n.d.
122	2.63E+09	2.77E+07	1.56E+07	n.d.
123	2.50E+08	1.78E+06	4.04E+06	n.d.
124	8.46E+06	5.67E+04	8.06E+04	n.d.
126	7.41E+08	2.68E+06	1.87E+07	n.d.
127	1.94E+08	5.26E+06	3.21E+08	n.d.
128	5.98E+09	2.16E+07	7.09E+07	n.d.
129	6.65E+08	9.89E+06	5.09E+08	n.d.

【表１６－３】

	全光束			
化合物	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
130	8.17E+09	5.88E+07	1.35E+09	n.d.
131	3.52E+08	1.45E+07	8.32E+08	n.d.
132	1.49E+08	1.39E+07	3.37E+08	n.d.
133	2.94E+09	3.18E+06	1.77E+07	n.d.
134	1.73E+09	2.82E+06	1.85E+07	n.d.
135	1.65E+10	2.71E+07	1.39E+08	n.d.
136	1.34E+08	8.91E+05	2.77E+07	6.60E+05
137	6.48E+04	1.66E+04	1.32E+05	2.02E+04
138	3.66E+06	9.47E+04	4.04E+06	1.58E+05
139	8.27E+05	5.26E+04	2.10E+06	5.12E+04
140	4.21E+05	2.14E+04	2.22E+05	3.26E+04
141	1.59E+05	3.85E+04	6.29E+04	2.86E+04
143	1.76E+09	3.60E+07	1.42E+08	n.d.
144	3.75E+08	4.81E+06	5.11E+07	2.44E+06
145	5.01E+08	1.36E+07	4.25E+08	n.d.
146	7.24E+06	3.88E+06	5.11E+07	n.d.
147	5.24E+09	6.73E+06	8.57E+07	n.d.
148	4.39E+09	3.27E+07	2.71E+09	n.d.
149	1.11E+09	2.69E+06	2.71E+07	n.d.
150	1.54E+09	2.20E+06	3.43E+07	n.d.
151	4.72E+09	9.20E+06	9.27E+07	n.d.
152	1.43E+08	3.16E+05	6.63E+06	n.d.
153	1.18E+09	6.42E+06	1.42E+08	n.d.
154	3.62E+08	2.89E+06	1.30E+07	n.d.
155	8.58E+08	1.00E+07	2.77E+08	n.d.
156	6.51E+08	1.92E+06	1.82E+07	n.d.
157	2.27E+09	6.70E+06	5.15E+07	n.d.
158	1.99E+05	1.71E+04	1.17E+05	n.d.
159	1.13E+06	2.17E+05	7.24E+05	n.d.
ＭＣ３	2.57E+09	1.27E+07	2.85E+07	2.56E+06

ｎ．ｄ．＝未決定

【１０７８】

実施例６Ａ：筋肉内投与後にサンプル製剤によって誘導される発現

修飾ルシフェラーゼ（Ｌｕｃ）ｍＲＮＡ及びＨ１０　ｍＲＮＡの両方を含むサンプル製剤を調製し、筋肉内投与し、得られた発現及び免疫原性を同時に評価した。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤を調製し、０．００１及び０．０１ｍｐ

ｋの用量で投与した（例えば、０．０００５ｍｐｋの用量の、Ｌｕｃ　ｍＲＮＡを含む製剤及びＨ１０　ｍＲＮＡを含む製剤、または０．００５ｍｐｋの用量の、Ｌｕｃ　ｍＲＮＡを含む製剤及びＨ１０　ｍＲＮＡを含む製剤）。表５Ａに示されるように、化合物２０が、両方の用量レベルで最も高い発現を示した。低用量の化合物２０は、高用量のＭＣ３と同等の発現を示した。他の化合物を含む製剤も、ＭＣ３と比べて、発現の多数倍の増大を示した。

【１０７９】

表５Ａ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の筋肉内投与の６時間後に測定された全光束（ｐ／ｓ）

【表１７】

化合物	0.001mpk 用量	0.01mpk 用量
2	3.55E+06	6.16E+07
3	3.58E+06	4.95E+07
5	9.84E+05	3.55E+06
7	3.65E+06	7.48E+07
8	7.81E+05	3.32E+06
12	8.02E+04	8.90E+05
18	n.d.	8.84E+07
19	3.28E+06	2.96E+07
20	2.59E+07	9.72E+07
23	8.27E+06	2.20E+06
24	3.78E+06	3.97E+07
25	3.53E+06	9.96E+07
26	3.90E+06	6.13E+07
27	2.55E+06	3.17E+07
28	6.73E+05	5.56E+06
29	7.64E+05	1.12E+07
30	2.47E+06	3.77E+07
32	7.37E+05	1.03E+07
35	2.45E+06	8.12E+06
48	4.69E+05	8.78E+06
50	6.56E+05	1.13E+07
57	1.16E+05	2.23E+05
137	7.57E+04	8.09E+04
138	2.72E+05	1.19E+06
140	2.03E+05	6.09E+05
144	2.72E+06	2.18E+07
ＭＣ３	2.76E+06	3.68E+07

ｎ．ｄ．＝未決定

【１０８０】

実施例６Ｂ：筋肉内投与後にサンプル製剤によって誘導される発現

修飾ルシフェラーゼ（Ｌｕｃ）ｍＲＮＡを含むサンプル製剤を調製し、筋肉内投与し、得られた発現及び免疫原性を同時に評価した。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤を調製し、０．０１ｍｐｋの用量で投与した。表５Ｂに示されるように、化合物１０８が、最も高い発現を示した。他の化合物を含む製剤も、ＭＣ３と比べて、発現の多数倍の増大を示した。

【１０８１】

表５Ｂ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の筋肉内投与の６時間後に測定された全光束（ｐ／ｓ）

【表１８】

化合物	0.01mpk 用量
60	9.48E+07
69	8.83E+06
108	4.60E+08
109	1.18E+08
110	1.21E+08
111	1.58E+08
112	9.47E+07
114	3.31E+06
121	1.06E+06
122	9.19E+07
123	1.08E+07
ＭＣ３	3.23E+07

【１０８２】

光束は、静脈内及び筋肉内投与後に測定し、表６中で比較する。光束は、ＭＣ３製剤について測定されたものに対する増加倍数として示される。化合物２０を含む製剤が、筋肉内投与後にＬｕｃ発現の最も高い増加倍数を示した一方、化合物１８及び２６を含む製剤は、静脈内投与後に最も高い増加倍数を示した。特に、表６に含まれる静脈内データは、筋肉内データより高い用量で測定された。

【１０８３】

表６．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の静脈内または筋肉内投与後に測定された相対光束

【表１９】

		MC3に対するLuc発現の増加倍数		
化合物	pKa	静脈内 (0.5mpk用量)	筋肉内 (0.01mpk用量)	筋肉内 (0.001mpk用量)
3	6.72	2.24	1.13	0.51
18	6.56	3.23	2.01	n.d.
20	6.87	0.80	2.21	3.70
26	6.64	4.24	1.39	0.56
29	6.00	1.03	0.25	0.11

ｎ．ｄ．＝未決定

【１０８４】

実施例７：サンプル製剤によって誘導されるサイトカイン生成

哺乳動物の身体内への異物の導入は、自然免疫応答を誘導し、これが、サイトカイン生成を促進する。例えば、治療薬及び／または予防薬を含むナノ粒子組成物に対するこのような免疫応答は望ましくない。従って、ナノ粒子組成物の有効性を評価するために、特定のサイトカインの誘導を測定する。０．５ｍｐｋの投与量での表１Ａに示されるナノ粒子組成物の静脈内投与後のマウスにおける様々なサイトカインの濃度を、６時間の時点で測定した。標準ＭＣ３製剤及びＰＢＳ対照も試験した。表７において明らかであるように、ＩＬ－６誘導が、化合物１、３、９、１９、及び２６を含む組成物について最も高かった一方、ＩＰ－１０誘導は、化合物３、４、７、２０、及び２６を含む組成物について最も高かった。ＩＬ－６誘導は、化合物４、１１、１２、及び２８を含む組成物について最も低かった。ＩＰ－１０誘導は、化合物１０、１１、１２、１３、１５、１７、及び１８を含む組成物について最も低かった。

【１０８５】

表７．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の６時間後サイトカイン誘発

【表２０】

化合物	IL-6	IP-10
1	267.24	687.14
2	70.95	468.86
3	282.88	2052.87
4	13.1375	2253.09
5	94.07	487.16
6	136.18	316.01
7	116.35	4959.16
9	317.45	366.53
10	88.81	138.16
11	0.14	44.84
12	3.88	32.03
13	29.07	126.29
14	75.29	621.49
15	64.65	184.30
16	32.01	206.75
17	138.43	156.41
18	78.76	139.92
19	285.56	1468.94
20	126.83	2468.24
22	90.54	976.50
23	94.00	1015.95
24	163.53	1172.93
25	233.45	1194.13
26	273.56	2330.01
27	161.07	345.56
28	17.47	283.13
29	69.54	1362.81
30	152.51	1638.77
136	28.69	887.91
137	130.82	234.35
138	23.38	172.56
139	23.57	153.36
140	282.82	187.83
141	327.15	1072.04
143	6.245	209.63
144	319.46	4220.55
ＭＣ３	124.42	504.90

【１０８６】

実施例８：サンプル製剤によって誘導される補体活性化

補体活性化は、生物からの病原体のクリアランスを助ける。対象の身体が、ナノ粒子組成物を異物の侵入として認識することが望ましくないため、このような組成物の投与時の低い補体系活性化が好ましい。複合体ｓＣ５ｂ－９は、補体系の活性化のマーカーである。従って、ヒト細胞は、表１Ａに表されるナノ粒子組成物とインビトロで接触させ、ｓＣ５ｂ－９レベルについて評価した。表８は、化合物１、６、９、１８、２４、２５、２９、及び３０を含むナノ粒子組成物についての、生理食塩水と比べたｓＣ５ｂ－９レベルの増加倍数を示す。化合物６及び１８を含む組成物は、生理食塩水と比べてｓＣ５ｂ－９レ

ベルを若干増加させる一方、化合物１、９、２４、２９、及び３０を含む組成物は、生理食塩水と比べてｓＣ５ｂ－９レベルをわずかに低下させる。

【１０８７】

表８．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与後のｓＣ５ｂ－９レベルの増加倍数

【表２１】

化合物	生理食塩水に対する増加倍数
1	0.82
6	1.39
9	0.92
18	1.28
24	0.81
25	1.02
29	0.93
30	0.94
136	0.69
139	0.73
140	0.75
141	1.81
MC3	0.73

【１０８８】

実施例９：臨床化学及び血液学

様々な脂質を含むナノ粒子組成物のサンプル製剤は、２ｍｐｋの用量でラットに静脈内投与した。様々な臨床マーカーの発現は、投与の４８時間後に評価し、ＭＣ３製剤またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）の投与によって誘導されるものと比較した。

【１０８９】

表９．式（Ｉ）の化合物、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）を含むナノ粒子組成物の投与によって誘導される臨床マーカーのレベル

【表２２】

	濃度				
化合物	アラニンアミノトランスフェラーゼ	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	好中球	リンパ球	単球
3	53.5	87.5	3388.5	12051	2103
24	51.5	90	1790.5	14100	1834
25	52	124.5	1998	15924	2122
30	56	95	3195	10408.5	877
MC３	339	325	4962.5	19976	1429
PBS	55.5	108	920	8004	276

【１０９０】

実施例１０：サンプル製剤によって誘導されるｈＥＰＯの発現

様々な脂質を含むナノ粒子組成物のサンプル製剤は、一般に、まず、インビボでのＬｕｃ発現に従って評価する。いくつかのこのような組成物の活性は、ｈＥＰＯをコードするｍＲＮＡを用いてさらに評価した。化合物６、１８、２５、３０、１０８～１１２、６０、及び１２２、またはＭＣ３を含むナノ粒子組成物は、実施例２に従って調製した。表１０及び上記の１Ｂに示されるように、各組成物は、類似の粒径及び封入効率を有していた。

【１０９１】

表１０．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【表２３】

化合物	製剤	サイズ(nm)	PDI	EE(%)
6	化合物 6:DSPC:Chol:PEG-DMG (50:10:38.5:1.5)	70.5	0.082	97.84
18	化合物 18:DSPC:Chol:PEG-DMG (50:10:38.5:1.5)	78.6	0.095	97.34
MC3	MC3:DSPC:Chol:PEG-DMG (50:10:38.5:1.5)	73.7	0.114	97.22

【１０９２】

０．５ｍｐｋの用量でナノ粒子組成物を静脈内投与されたマウスにおけるｈＥＰＯの発現及びサイトカイン誘導を、３、６、及び２４時間の時点で測定した。得られたｈＥＰＯ及びサイトカインレベルが、表１１Ａにまとめられている。化合物６及び１８を含む組成物は、各時点でＭＣ３製剤より高いｈＥＰＯ濃度を生じた。０．０１ｍｐｋの用量で表１Ｂからのナノ粒子組成物を筋肉内投与されたマウスにおけるｈＥＰＯの発現を、３、６、及び２４時間の時点で測定した。得られたｈＥＰＯレベルが、表１１Ｂにまとめられている。化合物１８、２５、３０、１０８～１１２、６０、及び１２２を含む組成物は、６時間の時点でＭＣ３製剤より高いｈＥＰＯ濃度を生じた（図９も参照されたい）。

【１０９３】

表１１Ａ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ

）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の評価

【表２４】

	hEPO 発現(pg/ml)			サイトカイン発現(pg/ml)	
化合物	3時間	6時間	24時間	IP-10（6時間）	IL-6（6時間）
6	2.31E+06	3.17E+06	1.11E+06	116.66	10.15
18	3.00E+06	3.38E+06	1.80E+06	299.93	10.16
MC3	1.57E+06	1.83E+06	0.81E+06	117.94	19.85

【１０９４】

表１１Ｂ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の評価

【表２５】

化合物	MC3 と比較した、hEPO 濃度の倍数増加
18	8.6
25	7.1
30	9.2
108	3.7
109	5.3
110	1.2
111	10.6
112	1.6
60	11.2
122	10.7
MC3	1

【１０９５】

表１２は、発現及び光束レベルに基づいて、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物を、ＭＣ３を含む組成物と比較している。表１２において明らかであるように、化合物６及び１８は両方とも、ｈＥＰＯ発現及び平均全光束の両方においてＭＣ３より優れている。従って、これらの脂質は、ナノ粒子組成物治療法に有用であり得る。

【１０９６】

表１２．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ

）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の比較
【表２６】

	化合物 6	化合物 18	MC3
平均 hEPO 濃度(pg/ml、6 時間)	3.17×10^{6}	3.38×10^{6}	1.83×10^{6}
MC3 と比較した、hEPO 濃度の倍数増加	1.73	1.85	1
平均全光束(6 時間、ffluc)	7.60×10^{9}	2.13×10^{10}	6.59×10^{9}
MC3 と比較した、平均全光束の倍数増加	1.15	3.23	1

【１０９７】
実施例１１：ラットにおけるサンプル製剤によって誘導されるｈＥＰＯの発現、及び肝臓中の残りの脂質レベル
２．０ｍｐｋの用量でナノ粒子組成物を静脈内投与されたラットにおけるｈＥＰＯの発現及びサイトカイン誘導を、６時間の時点で測定した。
【１０９８】
４８時間の時点で、肝臓組織を脂質の定量のために採取した。予め秤量された組織に、ミリＱ（Ｍｉｌｌｉ－Ｑ）水を加えた（１００ｍｇの組織当たり９００μＬの水）。組織は、均一になるまでオムニ（Ｏｍｎｉ）プローブホモジナイザを用いて均質化した。５０μＬのサンプル及びマトリックス校正標準は、９６ウェルプレート中に等分した。マトリックスブランク及び対照ブランクのための５０μＬのブランクマトリックスを等分した。マトリックスブランクを除いて全てのサンプルに、４００μＬのＩＳスパイク溶液を手作業で加えた。４００μＬの５０：５０のＡＣＮ：ＩＰＡは、マトリックスブランクに手作業で加えた。プレートを覆い、サンプルをボルテックスし、＞３０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。２００μＬのサンプルは、分析のために清浄な９６ウェルプレートに移した。１．２ｍＬ／分（カラム温度５５℃）で１．３分間にわたって、Ｈｉｇｇｉｎｓ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｃｌｉｐｅｕｓ Ｃ８カラム（５μＭ、３０×２．１ｍｍ）、及び７０～９５％または６０～９５％（移動相Ａ：５０：５０：１のH_2O：ＭｅＯＨ：ギ酸中の５ｍＭのギ酸アンモニウム；移動相Ｂ：１００：１のＭｅＯＨ：ギ酸中の５ｍＭのギ酸アンモニウム）のいずれかの勾配を用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣにおいて、サンプルを分析した。検出は、Ｓｃｉｅｘ ＡＰＩ５５００質量分析計を用いてポジティブモードで、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）に基づいて行った。
【１０９９】
表１３．ラットにおける式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の２ｍｐｋ投与の６時間後に誘導されるｈＥＰＯの発現

【表２７】

化合物	hEPO発現(pg/mL)
3	1.74E+07
18	9.96E+06
24	1.44E+07
25	3.05E+07
30	1.63E+07
MC3	1.33E+07

【１１００】

表１４．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むｈＥＰＯナノ粒子組成物の投与の６時間後のサイトカイン誘導

【表２８】

化合物	IP-10(pg/mL)
3	542
18	517.3
24	323.5
25	533.5
30	214.5
MC3	688.3

【１１０１】

表１５．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む組成物を投与した４８時間後のラットにおける肝臓レベル

【表２９】

化合物	48時間後の肝臓における残りの用量%
3	14.2
18	<1
24	<1
25	1.3
30	<1
MC3	74

【１１０２】

０．２ｍｐｋまたは２．０ｍｐｋの用量でナノ粒子組成物を静脈内投与されたラットにおけるｈＥＰＯの発現を、６時間の時点で測定した。表１６は、上述されるように、ＭＣ

３製剤を用いたｈＥＰＯ発現レベルと比較した、様々なナノ粒子組成物を用いたｈＥＰＯ発現レベルの比率、及び投与の４８時間後に測定された肝臓中の脂質レベルをまとめている。表１７及び１８は、化合物２８、３３、５３、及び５４の投与の４８時間後に測定された肝臓及び脾臓中の脂質レベルをまとめている。肝臓及び脾臓レベルは、各群の３匹のラットについて計算された平均値を表す。表１７及び１８に示されるように、１０％未満の化合物２８、３３、５３、及び５４が、４８時間後に肝臓中に残っていた一方、６０％超のＭＣ３が残っていた。

【１１０３】

表１６．４８時間後の肝臓に残っているｈＥＰＯ及び脂質レベルの発現比率

【表３０】

化合物	脂質/MC3 hEPO 濃度比		48 時間後の肝臓に残っている脂質%*
	0.2mpk	2mpk	2mpk
MC3	1	1	87
18	n.d.	0.81	0.018
25	2.41	2.13	1.32
24	1.75	1.01	0.016
30	1.87	1.14	<0.01
3	2.41	1.21	14
26	n.d.	4.95	20
48	5.39	3.84	7.22
49	4.13	3.28	12.6
50	3.41	3.03	15.9

＊３００ｇのラット及び１５ｇの肝臓を想定

【１１０４】

表１７．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む組成物の０．２ｍｐｋ用量の投与の４８時間後のラットにおける肝臓レベル

【表３１】

化合物	肝臓レベル (ng/g)	脾臓レベル (ng/g)
28	49.6	268
33	n.d.	115
53	4810	1181
54	6067	6357
MC3	25033	9440

【１１０５】

表１８．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む組成物の２ｍｐｋ用量の投与の４８時間後のラットにおける肝臓レベル

【表３２】

化合物	肝臓レベル (ng/g)	脾臓レベル (ng/g)
28	665	551
33	103	287
53	47033	201333
54	56100	49367
MC3	285333	129000

【１１０６】

表１９Ａは、０．２及び２ｍｐｋにおける化合物４８、４９、及び５０及びｈＥＰＯｍＲＮＡを含む製剤のラットへの静脈内投与後に測定された、ｈＥＰＯ発現、ＩＰ－１０誘導、肝臓及び脾臓レベル、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）をまとめている。ｈＥＰＯ濃度は、投与の６時間後に測定された一方、サイトカイン誘導及び肝臓及び脾臓レベルは、投与の４８時間後に測定された。ｈＥＰＯ及びＩＰ－１０濃度は、ｐｇ／ｍｌで示される一方、肝臓レベルは、ｎｇ／ｇで示される。ＡＬＴ及びＡＳＴレベルは、国際単位で示される。

【１１０７】

表１９Ａ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つで表される化合物を含む組成物の投与後に測定した、ｈＥＰＯ発現、ＩＰ－１０誘導、及び肝臓レベル

【表３３】

	化合物 48		化合物 49		化合物 50		MC３	
	0.2mpk	2mpk	0.2mpk	2mpk	0.2mpk	2mpk	0.2mpk	2mpk
hEPO 発現 (pg/ml)	4.06E+06	3.57E+07	3.17E+06	3.04E+07	2.62E+06	2.81E+07	7.68E+06	9.29E+06
IP-10 誘導(pg/ml)	134	970	66	932	20	1065	2	596
肝臓レベル(ng/g)	5448	34520	6490	61400	5822	79200	11300	140520
脾臓レベル(ng/g)	0.31	0.21	0.36	0.37	0.22	0.17	0.74	0.65
ALT	59.6	66.0	54.0	77.8	59.2	78.8	63.6	79.6
AST	140.8	131.2	99.4	132.4	143.2	158.4	134.8	139.0

【１１０８】

表１９Ｂ．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（Ｉ

Ｉｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つで表される化合物を含む組成物の投与後に測定した、ｈＥＰＯ発現及び肝臓レベル

【表３４】

脂質	[hEPO] (pg/mL)	脂質/MC3	AUC (pg/mL*h)	脂質/MC3 AUC	24時間後の肝臓に残っている用量%
147	5.45E+06	3.69	7.28E+07	3.94	0.00
184	1.05E+07	7.13	1.41E+08	7.64	0.04
189	3.01E+06	3.01E+06	4.35E+07	2.35	0.00
200	1.72E+06	1.72E+06	2.40E+07	1.30	0.36
232	7024.114	0.83	7.38E+04	<0.01	0.00
233	9.80E+03	0.00664	1.29E+05	0.01	0.07
234	3.56E+06	2.41211	5.17E+07	2.79	0.03
235	1.27E+06	0.86015	1.71E+07	0.93	0.06
237	3.47E+06	2.35174	4.09E+07	2.21	0
243	4.06E+04	0.02755	4.45E+05	0.02	0.05
MC3	1.48E+04		3.46E+07		44

【１１０９】

実施例１２：ラットにおけるサンプル製剤の用量反応

様々な用量のナノ粒子組成物のラットへの静脈内投与によって誘導されるｈＥＰＯの発現は、２、４、６、８、２４、及び４８時間の時点で測定した。図３～６は、それぞれ、様々な用量の化合物２６、１８、２５、及びＭＣ３を含む製剤のラットへの静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ発現をまとめている。４８時間後の肝臓における化合物２６の脂質レベルは、約１９％であった。

【１１１０】

図７は、異なる投与量：０．００５ｍｐｋ、０．０１ｍｐｋ、０．０２５ｍｐｋ、０．０５ｍｐｋ、０．１ｍｐｋ、０．２５ｍｐｋ、０．５ｍｐｋ、１ｍｐｋまたは２ｍｐｋの化合物１８、２５、及び２６及びＭＣ３を含む組成物についての曲線下面積を示す。

【１１１１】

実施例１３：ラットにおけるサンプル製剤の薬物動態

０．２ｍｐｋの用量でナノ粒子組成物を静脈内投与されたラットにおけるｈＥＰＯの発現及び肝臓及び脾臓における脂質レベルは、様々な時点で測定した。化合物１８及び２５は、ＭＣ３との比較のために選択した。脂質は上記の標準ＭＣ３製剤に従って製剤化した。ラットに、単回０．２ｍｐｋ用量を静脈内投与し、投与の０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、及び４８時間後に発現を監視した。

【１１１２】

表２０．ラットにおけるナノ粒子組成物の０．２ｍｐｋ投与の６時間後に誘導されるｈＥＰＯの発現

【表３５】

hEPO発現(pg/mL)	化合物 18	化合物 25	MC3
0.25時間	20227	0	0
0.5時間	20743	19553	42457
1時間	194353	434299	93720
2時間	238107	2042807	524093
4時間	514807	3176560	601307
8時間	915320	2631633	1536833
24時間	412051	869374	703619
48時間	52361	103089	64687

【１１１３】

表２１．ラットにおけるナノ粒子組成物の０．２ｍｐｋ投与の６時間後に誘導される肝臓中の脂質レベル

【表３６】

脂質レベル(ng/g)	化合物 18	化合物 25	MC3
0.25時間	5374	12037	13180
0.5時間	6023	16447	20500
1時間	6053	17900	16777
2時間	2037	11733	25967
4時間	839	6687	24730
8時間	296	2357	32633
24時間	5	199	33000
48時間	5374	12037	13180

【１１１４】

表２２．ラットにおけるナノ粒子組成物の０．２ｍｐｋ投与の６時間後に誘導される脾臓中の脂質レベル

【表３７】

脂質レベル(ng/g)	化合物 18	化合物 25	MC3
0.25時間	1230	4037	4100
0.5時間	2017	6880	6237
1時間	3213	8590	4197
2時間	3070	13733	8613
4時間	3770	20400	11920
8時間	1345	10787	21200
24時間	271	2023	19067
48時間	92	1547	11563

【１１１５】

実施例１４：脂質：治療剤比の最適化

ナノ粒子組成物における脂質成分及び治療薬及び／または予防薬の相対量は、有効性及び忍容性の考慮によって最適化され得る。治療薬及び／または予防薬としてＲＮＡを含む組成物については、Ｎ：Ｐ比が、有用な測定基準として用いられ得る。

【１１１６】
ナノ粒子組成物のＮ：Ｐ比が、発現及び忍容性の両方を決定するため、低いＮ：Ｐ比及び強い発現を有するナノ粒子組成物が望ましい。Ｎ：Ｐ比は、ナノ粒子組成物中のＲＮＡに対する脂質の比率に応じて変化する。従って、ＲＮＡに対する総脂質のｗｔ／ｗｔ比は、約５０ｍｏｌ％の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物、約１０ｍｏｌ％のリン脂質（例えば、ＤＯＰＥまたはＤＳＰＣ）、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質（例えば、コレステロール）、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質（例えば、ＰＥＧ－ＤＭＧ）を含む脂質製剤については、１０：１、１５：１、２０：１、３２：１、４０：１、５０：１、及び６０：１で変化される。Ｎ：Ｐ比は、単一のプロトン化窒素原子を仮定して、各ナノ粒子組成物について計算する。各組成物の封入効率（ＥＥ）、サイズ、及び多分散指数も測定する。

【１１１７】
一般に、より高い総脂質：ＲＮＡ比を有する組成物が、より高い封入効率でより小さい粒子を生じ、これらは両方とも望ましい。しかしながら、このような製剤についてのＮ：Ｐ比は、一般に４を超える。上記のＭＣ３製剤などの当該技術分野における現在の標準は、５．６７のＮ：Ｐ比を有する。従って、Ｎ：Ｐ比、サイズ、及び封入効率の間のバランスを取るべきである。

【１１１８】
様々なＮ：Ｐ比を有するナノ粒子組成物の有効性を調査するために、低（０．０５ｍｇ／ｋｇ）または高（０．５ｍｇ／ｋｇ）用量のナノ粒子組成物を静脈内投与された後のマウスにおけるルシフェラーゼ（Ｌｕｃ）またはヒトエリスロポエチン（ｈＥＰＯ）の発現を調べる。発現されるＬｕｃまたはｈＥＰＯの濃度は、投与の３、６、及び／または２４時間後に測定する。

【１１１９】
実施例１５：式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の含量の最適化
より高い封入効率を有するより小さい粒子が一般に望ましいため、ナノ粒子組成物の脂質成分中の様々な要素の相対量は、これらのパラメーターに応じて最適化される。

【１１２０】
式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物が、最適化のために選択される。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の相対量は、製剤における式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、ま

たは（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物の最適な量を決定するために、リン脂質としてＤＯＰＥまたはＤＳＰＣを含む組成物中で、３０ｍｏｌ％～６０ｍｏｌ％で変化される。製剤は、ＮａｎｏＡｓｓｅｍｂｌｒマイクロ流体ベースシステムにおいて、３：１の、脂質－ｍＲＮＡ溶液中の水対エタノール比及び１２ｍＬ／分の、ｍＲＮＡ溶液への脂質溶液の注入速度で、標準化されたプロセスを用いて調製する。この方法は、ナノ析出及び粒子形成を誘導する。限定はされないが、Ｔ合流管また直接注入を含む別のプロセスを用いて、同じナノ析出を行ってもよい。

【１１２１】

最も高い封入効率で最も小さい粒子を生成する製剤が一般に好ましいが、より大きいまたは小さい粒径が、所与の用途に基づいて（例えば、標的器官の開窓サイズに基づいて）望ましいことがある。組成物はまた、それらのＬｕｃまたはｈＥＰＯ発現レベル及びサイトカインプロファイルについて評価される。

【１１２２】

実施例１６：リン脂質の最適化

ナノ粒子組成物の脂質成分におけるリン脂質の相対量は、製剤をさらに最適化するために変化される。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物は、ナノ粒子組成物に使用するために選択され、ＤＯＰＥ及びＤＳＰＣは、リン脂質として選択される。さらなるリン脂質も評価され得る。ナノ粒子組成物は、０ｍｏｌ％～３０ｍｏｌ％で変化する相対リン脂質含量で調製される。組成物は、それらのサイズ、封入効率、ＬｕｃまたはｈＥＰＯ発現レベル、及びサイトカインプロファイルについて評価される。

【１１２３】

実施例１７：構造脂質の最適化

ナノ粒子組成物の脂質成分における構造脂質の相対量は、製剤をさらに最適化するために変化される。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物は、ナノ粒子組成物に使用するために選択され、コレステロールは、構造脂質として選択される。さらなる構造脂質も評価され得る。ナノ粒子組成物は、１８．５ｍｏｌ％～４８．５ｍｏｌ％で変化する相対構造脂質含量で調製される。組成物は、それらのサイズ、封入効率、ＬｕｃまたはｈＥＰＯ発現レベル、及びサイトカインプロファイルについて評価される。

【１１２４】

実施例１８：ＰＥＧ脂質の最適化

ナノ粒子組成物の脂質成分におけるＰＥＧ脂質の相対量は、製剤をさらに最適化するために変化される。式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物は、ナノ粒子組成物に使用するために選択され、ＰＥＧ－ＤＭＧは、ＰＥＧ脂質として選択される。さらなるＰＥＧ脂質も評価され得る。ナノ粒子組成物は、０ｍｏｌ％～１０ｍｏｌ％で変化する相対ＰＥＧ脂質含量で調製される。組成物は、それらのサイズ、封入効率、ＬｕｃまたはｈＥＰＯ発現レベル、及びサイトカインプロファイルについて評価される。

【１１２５】

ナノ粒子組成物製剤の最適化に有用な例示的な製剤が、表２３に示される。表２３では

、ＰＥＧ脂質は、ＰＥＧ－ＤＭＧ、式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）または（Ｖ－ｂ）のうちの１つの脂質、ＰＥＧ１、またはＰＥＧ２であり得る。

【１１２６】

表２３．例示的な式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤

【表３８】

組成物(mol%)	成分
40:20:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:15:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:10:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:5:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:5:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:20:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:20:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:20:23.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:20:18.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:15:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:15:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:15:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:15:23.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:10:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:10:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:10:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:10:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:5:53.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:5:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:5:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:20:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:20:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:20:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:20:25:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:20:20:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:15:45:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:15:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:15:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:15:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:15:25:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
40:10:50:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
45:10:45:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:0:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
50:10:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
55:10:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質
60:10:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG 脂質

【１１２７】

実施例１９：粒径の最適化

様々な身体器官の開窓サイズは様々であることが多く；例えば、腎臓は、肝臓より小さい開窓サイズを有することが知られている。従って、特定の器官または器官の群への治療薬及び／または予防薬の標的送達（例えば、特異的な送達）は、様々な粒径を有するナノ粒子組成物の投与を必要とし得る。この影響を調べるために、表２３に含まれるものなどの製剤を含むナノ粒子組成物は、Ｎａｎｏａｓｓｅｍｂｌｒ機器を用いて様々な粒径で調製される。ナノ粒子組成物は、ＬｕｃをコードするＲＮＡを含む。続いて、各異なるサイズのナノ粒子組成物は、送達選択性に対する粒径の影響を評価するために、マウスに投与される。２つ以上の器官または器官の群におけるＬｕｃ発現は、各器官における相対的な発現を評価するために、生物発光を用いて測定され得る。

【１１２８】

実施例２０：前処理後の投与

対象へのナノ粒子組成物の投与は、炎症、注入に関連する反応、及び低い忍容性を示す他の望ましくない作用をもたらすことがある。これらの作用は、望ましくない免疫活性に起因し得る。

【１１２９】

有害な作用に対抗するために、ナノ粒子組成物は、対象に１つ以上の物質（例えば、併用薬またはさらなる治療薬及び／または予防薬）と同時投与される。潜在的に有用なさらなる治療薬及び／または予防薬としては、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、抗ヒスタミン、Ｈ１受容体遮断薬、Ｈ２受容体遮断薬、抗炎症性化合物、スタチン、ＢＴＫ阻害剤、Ｓ１Ｐ１アゴニスト、グルココルチコイド受容体調節因子（ＧＲＭ）、及びエストラジオールが挙げられる。非ヒト霊長類は、デキサメタゾン及びアセトアミノフェンから選択される１つ以上のさらなる治療剤で前処理する。さらなる治療剤は、ナノ粒子組成物の投与の２４時間前、１時間前、または２４時間前及び１時間前の両方のいずれかに投与する。サンプルのプロトコルが、表２４にまとめられている。サイトカインプロファイル、炎症、及び他のパラメーターを測定し、比較して、前処理の有効性を評価する。

【１１３０】

表２４．前処理試験用のサンプルプロトコル

【表３９】

群	前処理時間	投与した追加の治療薬(複数可)
1	なし	なし
2	24 時間	デキサメタゾン
3	24 時間	アセトアミノフェン
4	24 時間	デキサメタゾン及びアセトアミノフェン
5	1 時間	デキサメタゾン
6	1 時間	アセトアミノフェン
7	1 時間	デキサメタゾン及びアセトアミノフェン
8	24 時間及び 1 時間	デキサメタゾン
9	24 時間及び 1 時間	アセトアミノフェン
10	24 時間及び 1 時間	デキサメタゾン及びアセトアミノフェン

【１１３１】

例えば、有用な治療処置過程は、１．３ｍｐｋの投与レベルでのナノ粒子組成物の投与の前日及び当日（１時間前）の両方に、さらなる治療薬及び／または予防薬を投与することを含み得る。さらなる治療薬及び／または予防薬は、様々な異なる経路による送達のために製剤化され得る。例えば、デキサメタゾンは、経口で送達され得る。一般に、さらなる治療薬及び／または予防薬は、臨床的に承認されたまたは典型的な投与量レベルで投与される。

【１１３２】
実施例２１：非ヒト霊長類への投与
非ヒト霊長類に対するナノ粒子組成物の忍容性及び有効性は、カニクイザルにおいて評価した。サルに、４週間にわたって週１回、ｈＥＰＯをコードするｍＲＮＡを含む最適化されたナノ粒子組成物を投与した。ｈＥＰＯタンパク質、ｍＲＮＡ、及びサイトカインプロファイルのレベルは、各投与の前並びに２、６、１２、２４、４８、７２、及び１２０時間後に、ＥＬＩＳＡに基づく技術を用いて測定した。
【１１３３】
非ヒト霊長類に対する前処理の効果は、ｈＥＰＯをコードするｍＲＮＡを含む標準ＭＣ３製剤を用いて評価した。試験設計が、表２５にまとめられている。雄のサルに、５ｍｌ／ｋｇ／時の投与速度で、４週間にわたって週１回、ナノ粒子組成物を投与し、メトトレキサートまたはデキサメタゾンのいずれかで前処理した。
【１１３４】
表２５．カニクイザルにおける前処理試験のプロトコル
【表４０】

群	試験材料	用量レベル(mg/kg)	投与した追加の治療薬	用量濃度(mg/ml)	サルの数
1	MC3	0	なし	0	3
2	MC3 中の hEPOmRNA	0.3	なし	0.06	3
3	MC3 中の hEPOmRNA	0.3	メトトレキサート	0.06	3
4	MC3 中の hEPOmRNA	0.3	デキサメタゾン	0.06	3

【１１３５】
前処理試験の結果が、図１に示される。示されるように、前処理なしの場合、最大の発現レベルは、試験の過程で７０％近く減少した。メトトレキサートは、特定の有益な効果を与えなかった。しかしながら、デキサメタゾンの前投与は、前処理を含まない治療過程と比較して、タンパク質発現を増加させた。特に、血漿／血清タンパク質発現の最小の減少が、デキサメタゾンで前処理された動物について経時的に観察された。これらの結果は、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドの前処理が、例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含有するナノ粒子組成物の忍容性及び有効性を向上させることを示唆している。
【１１３６】
非ヒト霊長類に対するナノ粒子組成物の忍容性及び有効性も、化合物１８を含むサンプル製剤を用いて調べた。製剤は、上記の標準ＭＣ３製剤に従って調製し、ｈＥＰＯ ｍＲＮＡを含んでいた。霊長類に、６０分間にわたって静脈内注射によって単回用量の０．０５（群１）、０．３（群２）、または１．０（群３）ｍｐｋを投与した。３匹の霊長類に各用量を投与した。ｈＥＰＯの発現は、投与前並びに投与の２、６、２４、４８、及び９６時間後に測定された（表２６）。T_{max}、C_{max}、及びＡＵＣを含む薬物動態パラメーターも決定し、表２７に示す。表２８は、補体活性化の指標のレベルを含む一方、表２９は、サイトカイン誘導データを含む。
【１１３７】
表２６．非ヒト霊長類にナノ粒子組成物の投与後の様々な時点で測定したｈＥＰＯ発現

【表４１】

hEPO 濃度(pg/ml)	群 1 (0.05mpk)	群 2 (0.3mpk)	群 3 (1.0mpk)
投与前	1000	1000	1000
2 時間	142588	363272	312006
6 時間	379362	341285	502663
24 時間	103055	148789	467598
48 時間	25382	57095	175953
96 時間	2084	6095	24795

【１１３８】

表２７．非ヒト霊長類にナノ粒子組成物の投与後の様々な時点で測定した薬物動態パラメーター

【表４２】

		群 1 (0.05mpk)	群 2 (0.3mpk)	群 3 (1.0mpk)
T_{max} (時間)	平均	6.00	3.33	12.0
	SD	0.00	2.31	10.4
	CV%	0.00	69.3	86.6
C_{max} (pg/ml)	平均	3.79E+05	3.84E+05	5.51E+05
	SD	2.64E+05	2.45E+05	6.24E+04
	CV%	69.7	63.8	11.3
AUC_{all} (hr・pg/ml)	平均	7.72E+06	1.02E+07	2.32E+07
	SD	6.26E+06	7.34E+06	4.20E+06
	CV%	81.1	72.3	18.1

【１１３９】

表２８．非ヒト霊長類にナノ粒子組成物の投与後の様々な時点で測定した補体活性化の指標

【表４３】

	時点	群１ (0.05mpk)	群２ (0.3mpk)	群３ (1.0mpk)
C3a (ng/ml)	投与前	10600	9827	12792
	2時間	19236	42897	75936
	6時間	12385	32436	51996
	24時間	11596	19721	35843
	5日目	11945	16207	19101
Bb断片 (ng/ml)	投与前	1375	1461	1529
	2時間	5341	5356	8849
	6時間	3037	7157	12820
	24時間	1496	3680	8601
	5日目	1273	2400	2834
C5b9 (ng/ml)	投与前	169	157	238
	2時間	1959	393	801
	6時間	786	1333	2928
	24時間	265	614	4798
	5日目	163	405	534

【１１４０】

表２９．非ヒト霊長類にナノ粒子組成物の投与後の様々な時点で測定したサイトカイン誘導

【表４４】

	時点	群１ (0.05mpk)	群２ (0.3mpk)	群３ (1.0mpk)
IFNg (pg/ml)	投与前	18.8	18.8	18.8
	2時間	18.8	18.8	35.8
	6時間	18.8	18.8	38.9
	24時間	18.8	18.8	18.8
	5日目	39.3	18.8	18.8
IFNα (pg/ml)	投与前	18.8	18.8	18.8
	2時間	18.8	18.8	18.8
	6時間	18.8	18.8	18.8
	24時間	18.8	18.8	18.8
	5日目	18.8	18.8	18.8
IL-1b (pg/ml)	投与前	18.8	18.8	18.8
	2時間	18.8	18.8	33.4
	6時間	18.8	18.8	18.8
	24時間	18.8	18.8	18.8
	5日目	18.8	18.8	18.8
IL-6 (pg/ml)	投与前	18.8	18.8	18.8
	2時間	18.8	191	834
	6時間	18.8	33.0	398
	24時間	18.8	18.8	31.4
	5日目	18.8	18.8	18.8
MCP-1 (pg/ml)	投与前	192	168	235
	2時間	342	3018	4221
	6時間	543	2011	3945
	24時間	236	404	1444
	5日目	232	211	225
TNF-α (pg/ml)	投与前	18.8	18.8	18.8
	2時間	18.8	38.2	18.8
	6時間	41.5	32.5	18.8
	24時間	17.6	59.6	46.2
	5日目	63.5	18.8	41.9

【１１４１】

一般に、製剤は、用量－反応効果を有し、ＭＣ３製剤と同様の忍容性を示した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）が、２日目に高用量群において増加し、５日目までにベースラインに戻った。しかしながら、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）レベルは増加しなかった。一般に、より低い用量はより良好な忍容性を示した。高用量は、体温上昇及び猫背の姿勢を誘導し、これは、より高い用量のＭＣ３製剤を投与された霊長類について観察される挙動と類似している。白血球数は、高用量群の動物においてわずかに増加したが、全ての群が、５日目に網状赤血球数の著しい増加を示し、これは、強い薬理学的反応を示している。補体活性化及びサイトカイン放出（ＩＬ－６及びＭＣＰ－１）は用量依存性であり、低用量及び中用量群では２４時間以内に、及び高用量群では５日目までに元に戻る。ｈＥＰＯレベルは、非ヒト霊長類への同等の用量のＭＣ３製

剤の投与後に測定されたものより高かった。

【１１４２】

実施例２２：非ヒト霊長類への投与

非ヒト霊長類に対するナノ粒子組成物の忍容性及び有効性も、化合物１８、２５、２６、及び４８及びＭＣ３を含むサンプル製剤を用いて調べて、これらの化合物が、タンパク質発現について差があるかどうかを決定した。製剤は、上記の標準ＭＣ３製剤に従って調製し、ｈＥＰＯ ｍＲＮＡを含んでいた。表３０は、試験される組成物の詳細を含む一方、表３１は、マウス及びラットにおけるＬｕｃ及びｈＥＰＯ ｍＲＮＡの相対的な発現をまとめている。発現は、投与の６時間後に測定された。

【１１４３】

表３０．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【表４５】

化合物	サイズ (nm)	PDI	EE (%)	pH	オスモル濃度 (mOsm/kg)	ゼータ電位 (mV)
18	102.6	0.230	85.56	7.64	312	-3.53
25	98.8	0.230	87.01	7.60	304	-3.88
26	79.2	0.120	95.60	7.54	305	-3.73
48	70.6	0.176	91.92	7.58	311	-3.61
MC3	106.0	0.220	91.66	7.52	318	-3.64

ｎ．ｄ．＝未決定

【１１４４】

表３１．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含むナノ粒子組成物の比較

【表４６】

	化合物 18	化合物 25	化合物 26	化合物 48	MC3
脂質/MC3 Luc 発現（マウスへの 0.5mpk 用量）	3.23	1.89	4.24	10.0	1
脂質/MC3 hEPO 発現（ラットへの 0.2mpk 用量）	n.d.	2.41	n.d.	5.39	1
脂質/MC3 hEPO 発現（ラットへの 2mpk 用量）	0.81	2.13	4.95	3.84	1
48 時間後に肝臓に残っている%脂質	0.018	1.32	20	11.4	87

ｎ．ｄ．＝未決定

【１１４５】

図２は、ナイーブカニクイザルへの６０分間の注入による０．０１ｍｐｋ用量の静脈内投与後に測定されたｈＥＰＯ ｍＲＮＡ発現を示す。図において明らかであるように、発

現は、試験される全ての製剤について投与の６時間後に最も高く、化合物１８を含む製剤について最も高かった。

【１１４６】

表３２は、非ヒト霊長類への０．０１ｍｐｋ用量の製剤の投与後に測定された薬物動態パラメーターをまとめている。

【１１４７】

表３２．非ヒト霊長類への式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤の投与後に測定された薬物動態パラメーター

【表４７】

脂質	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-t} (hr*ng/mL)			AUC 脂質/MC3 比
	平均	平均	SD	CV%	平均	SD	CV%	
MC3	8	14.1	2.36	16.8	284	97.4	34.2	1.0
化合物 18	8	91	34.7	38.1	1690	1060	63.1	6.0
化合物 25	6	56.9	15.1	26.5	930	249	26.8	3.3
化合物 26	6	28.2	17.7	62.7	365	302	82.7	1.3
化合物 48	6	17.7	9.49	53.6	245	117	47.9	0.9

【１１４８】

実施例２３：非ヒト霊長類への投与

ｈＥＰＯ発現試験の結果は、標準ＭＣ３製剤、及び抗赤血球凝集素（抗ＨＡ）抗体をコードするｍＲＮＡを含む化合物１８を含有するナノ粒子組成物を用いて確認した。カニクイザルに、６０分間にわたって静脈内注射によって、抗ＨＡ抗体をコードするｍＲＮＡを含む化合物１８（表３３を参照；実施例２に従って調製される）を含有する、０．１ｍｐｋまたは０．３ｍｐｋの単回用量のナノ粒子組成物を投与した。

【１１４９】

表３３

【表４８】

脂質	EE (%)	直径 (nm)	PDI
化合物 18	79.3	76.8	0.16

【１１５０】

抗ＨＡ（抗赤血球凝集素）抗体発現の結果が、表３４及び図１１に示される。

【１１５１】

表３４

【表４９】

脂質	用量(mpk)	AUC (μg/mL*h)	AUC 化合物 18/MC3 比
MC3	0.1	77.05	-
化合物 18	0.1	354.3	4.6
MC3	0.3	235.7	-
化合物 18	0.3	1055	4.5

【１１５２】
ＭＣ３対応物に対して、５倍高いタンパク質発現が、化合物１８を含有するナノ粒子組成物で観察され、化合物１８で０．１及び０．３ｍｐｋの間で明らかな用量反応が見られた（例えば、０．３ｍｐｋのＡＵＣは、０．１ｍｐｋ用量のＡＵＣの約３倍である）。
【１１５３】
実施例２４：疾患及び障害を治療する方法
高い忍容性（例えば、低い免疫応答を誘発する）、及び有効性（例えば、治療薬及び／または予防薬の効率的かつ有効な封入及び所望の標的への薬剤の送達を促進する）を有するナノ粒子組成物製剤が、使用のために選択される。ナノ粒子組成物を含む製剤のための治療薬及び／または予防薬は、対象の状態に基づいて使用するために選択される。例えば、血管内皮成長因子Ａ（ＶＥＧＦ－Ａ）をコードするｍＲＮＡが、アテローム性腎血管疾患を治療するために血管新生を促進するために選択され得る一方、アポリポタンパク質Ｂ（ａｐｏＢ）をノックダウンすることが可能なｓｉＲＮＡが、脂質異常症などの代謝性疾患または障害を治療するために選択され得る。
【１１５４】
処理を必要とする対象は、ナノ粒子組成物による処理の１時間以上前に少量のデキサメタゾンで前処理される。ナノ粒子組成物は、好ましくは、対象に静脈内投与されるが、筋肉内、皮内、皮下、鼻腔内、または吸入投与経路も許容される。治療は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの治療薬及び／または予防薬の用量で提供され、対象の必要性に応じて、毎日、毎週、隔週、または毎月繰り返される。
【１１５５】
実施例２５：皮下投与
皮下投与した際のタンパク質発現に対する本開示の脂質の効果を試験した。本開示の脂質、及びルシフェラーゼまたはｈＥＰＯを発現するｍＲＮＡを含有する製剤を雌のＣＤ－１マウスに０．５ｍｐｋで皮下投与した。発現レベルは、注射の３、６及び２４時間後に全身発光イメージング（ＢＬＩ）を介して得、肝臓、脾臓、及び注射部位における発現レベルは、２４時間後にエクスビボで評価した。逆エステルは、例えば、６．５倍で、ＭＣ３を上回ることが分かった（化合物３０）。表３５及び３６、及び図１９及び２７も参照されたい。
【１１５６】
表３５は、上述されるように、皮下投与後にＭＣ３製剤を用いたルシフェラーゼ発現レベルと比較した、本開示の様々なナノ粒子組成物を用いたルシフェラーゼ発現レベル、及び本開示の様々なナノ粒子組成物を用いたルシフェラーゼ発現レベルをまとめている。
【１１５７】
表３６は、上述されるように、皮下投与後にＭＣ３または化合物１８を含有する製剤を用いたｈＥＰＯ発現レベルと比較した、本開示の様々なナノ粒子組成物を用いたｈＥＰＯ発現レベルをまとめている。
【１１５８】
表３５．式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）のうちの１つで表される化合物を含む組成物の皮下投与後に測定されたルシフェラーゼ発現レベル

【表５０】

脂質	AUC (p/s)*h	脂質/MC3 AUC比
20	6.8926E+10	4.02
24	8.9281E+10	5.21
25	2.9156E+10	1.70
30	1.0932E+11	6.38
72	3.4417E+10	2.01
75	5.2262E+10	3.05
110	1.2968E+10	0.76
112	2.0339E+10	1.19
113	7.3721E+10	4.30
122	5.8576E+10	3.42
MC3	1.7127E+10	1

【１１５９】

表３６．ＭＣ３または化合物１８を含む製剤の投与と比べた、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩｅ）、（ＩＩｆ）、（ＩＩｇ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩａ）、（ＶＩＩＩａ）、（ＶＩＩＩｂ）、（ＶＩＩｂ－１）、（ＶＩＩｂ－２）、（ＶＩＩｂ－３）、（ＶＩＩｃ）、（ＶＩＩｄ）、（ＶＩＩＩｃ）、または（ＶＩＩＩｄ）で表される化合物を含む製剤を皮下投与した際のｈＥＰＯの発現

【表５１】

化合物	脂質/MC3比		脂質/化合物18比	
	6時間	AUC	6時間	AUC
18	2.63	1.88	1	1
30	6.53	6.38	1.35	1.27
96			1.98	1.72
98			0.69	0.69
151			0.73	0.71
163			0.99	0.96
164			0.50	0.56
165			0.63	0.64

【１１６０】

実施例２６：非ヒト霊長類における、エンドソーム脱出が改善し、効率及び安全性が持続する新規なアミノ脂質の開発

材料及び方法

ｍＲＮＡ合成：本明細書に記載される実験で使用するｍＲＮＡは、ポリＡ尾部を含む、５’及び３’非翻訳領域（ＵＴＲ）を組み込む直鎖状ＤＮＡテンプレートからのＴ７ポリメラーゼ媒介転写によりインビトロ合成した。ｍＲＮＡを精製し、所望の濃度にてクエン酸緩衝液中で再懸濁させた。ドナーメチル基のＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）をメチル化キャップＲＮＡ（ｃａｐ－０）に加えることで、ｃａｐ－１が得られ、ｍＲＮＡ翻訳効率が増した。

【１１６１】

脂質合成：本明細書に記載される実験で試験した脂質化合物は、実施例１に記載されるように合成した。

【１１６２】
ＬＮＰ製剤の調製：脂質は、５０：１０：３８．５：１．５（イオン性脂質：ＤＳＰＣ：コレステロール：ＰＥＧ脂質）のモル比でエタノール中に溶解させた。脂質混合物は、マイクロ流体ミキサーを用いて、３：１（水性：エタノール）の比で、ｍＲＮＡを含有する６．２５ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ　５）と組み合わせた。製剤を、透析カセット中で少なくとも１８時間、リン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ　７．４）に対して透析した。製剤を、遠心濾過を介して濃縮し、０．２２μｍフィルターを通過させ、使用するまで４℃で保管した。全ての製剤の粒径、ＲＮＡ封入、及びエンドトキシンを試験し、８０ｎｍ～１００ｎｍのサイズ、９０％超の封入、及び＜１ＥＵ／ｍＬのエンドトキシンであることが分かった。ＬＮＰ製剤の見かけのｐＫａは、ＴＮＳアッセイを介して決定した。
【１１６３】
ＴＮＳアッセイ：マスターバッファーストック（１０ｍＭのリン酸ナトリウム、１０ｍＭのホウ酸ナトリウム、１０ｍＭのクエン酸ナトリウム、１５０ｍＭの塩化ナトリウム）を調製し、それを使用して、様々なｐＨ値の緩衝液を作製し、ＬＮＰ製剤の見かけのｐＫａを決定した。水酸化ナトリウム（１Ｍ）及び塩酸（１Ｍ）を用いて、２１個の固有の緩衝液を、マスターバッファーストックから約３～１２のｐＨ値で調製した。次に、ＤＭＳＯ中の３００μＭの６－（ｐ－トルイジノ）－２－ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩（ＴＮＳ試薬）のストックを調製し、ＬＮＰを０．０４ｍｇ／ｍＬのｍＲＮＡの濃度で所望の製剤緩衝液と混合させた。このアッセイは、１×ＰＢＳ及び２０ｍＭのトリスｗ／８％のショ糖緩衝液で検証した。様々なｐＨ値の緩衝液を９６ウェルプレートに、ｐＨごとに３通りで加えた。各ウェルに、０．０４ｍｇ／ｍＬ及び２．０μＬの３００μＭ　ＴＮＳ試薬溶液のｍＲＮＡ濃度で、３．２６μＬのＬＮＰサンプルを加えた。慎重に混合した後、得られた蛍光値をプレートごとに読み取り、蛍光値対緩衝液ｐＨのシグモイドプロットを作成した。この曲線の変曲点の対数は、ＬＮＰ製剤の見かけのｐＫａである。
【１１６４】
インビボ試験
動物へのＬＮＰ投与：リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で希釈したｍＲＮＡ－ＬＮＰを、ヒートランプを用いて動物を３分間穏やかに温めた後、２９ｇ、３／１０ｃｃインスリン注射器（マウス）または２７ｇ、１ｍＬのシリンジ（ラット）を用いて、尾静脈を介して、雌のＣＤ－１雌マウス（体重１８～２２ｇ）及び雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット（体重２２５～２５０ｇ）に静脈内注射した（５ｍＬ／ｋｇ）。
【１１６５】
マウスの全身及びエクスビボ臓器生物発光イメージング：使用直前に１５ｍｇ／ｍＬの濃度に、ＰＢＳ中で希釈した、２００μＬのＸｅｎｏｌｉｇｈｔ　Ｄ－ルシフェリンＫ＋塩を、イメージング時点の１５分前に、ＣＤ－１マウスに腹腔内（ＩＰ）注射した。臓器のエクスビボイメージングは、ルシフェリン投与の２５分以内に完了した。全ての画像は、全光束の関心領域によって定量化した。
【１１６６】
血液採取及びｈＥＰＯの分析。尾静脈を介してマウスまたはラットから血液を採取し、ｈＥＰＯＥＬＩＳＡアッセイを用いて、ｈＥＰＯ濃度を決定した。
【１１６７】
ＮＨＰ試験：非ヒト霊長類試験は、２～４年齢の重さが２～６ｋｇのナイーブカニクイザル（ｃｙｎｏｓ）を用いて実施した。処置無作為化または盲検化方法は、動物試験のいずれにも使用しなかった。サンプルサイズは、資源方程式法によって決定した。注射用に、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中のｍＲＮＡ－ＬＮＰを、末梢静脈に挿入した一時留置カテーテルを用いて６０分静脈内注射によって投与した。
【１１６８】
ＮＨＰサンプルのｈＥＰＯ　ＥＬＩＳＡ：ヒトＥｐｏレベルは、ヒトエリスロポエチンイムノアッセイを用いて測定した。サイトカインレベルは、非ヒト霊長類サイトカインキットを用いて測定した。

【１１６９】
ＮＨＰサンプルのヒトＩｇＧ分析：１０．０μＬのマトリックスアリコートを低タンパク質結合９６ウェルプレートに移した。希釈内部標準溶液の２５．０μＬアリコートを加え、サンプルアリコートをローディング緩衝液で希釈した。ヒトＩｇＧ及びその内部標準は、プロテインＡ磁気ビーズを用いて単離する。洗浄後、捕捉タンパク質を、Ｒａｐｉｇｅｓｔを用いて変性させ、ＤＴＴを用いて還元し、ヨード酢酸を用いてアルキル化し、トリプシンで消化させた。最終抽出物は、陽イオンエレクトロスプレーを用いて、ＭＳ／ＭＳ検出によるＨＰＬＣを介して分析した。線形の１／濃度^{2}の重み付けした最小二乗回帰アルゴリズムを用いて、未知のサンプルを定量化する。

【１１７０】
血清ＡＬＴ及びＡＳＴレベル：モジュラー分析アナライザーを用いて、サンプルを分析した。

【１１７１】
血清Ｃ５ｂ９レベル：Ｃ５ｂ９サンプル分析は、ＥＬＩＳＡ法を用いて行った。使用したキットは、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ社製のヒトＣ５ｂ－９　ＥＬＩＳＡセット及び試薬セットＢであった。試験サンプルは、１／１００希釈して個別に分析した。

【１１７２】
ｍＲＮＡレベルの測定のためのｂＤＮＡ：ｍＲＮＡサンプル分析（ｂＤＮＡ法）は、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ社製のＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ（登録商標）２．０試薬システムキットを用いて行った。試験サンプルは、ＱｕａｎｔｉＧｅｎｅサンプルプロセシングキットを用いて分析前に溶解した（血液サンプル）。１／１００～１／１２５０００に希釈した試験サンプルを重複して分析した。

【１１７３】
ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる脂質の定量化：肝臓サンプルは、１９当量（ｗ／ｖ）の水（ＤＦ＝２０）を加えた後に均質化した。タンパク質が沈殿し、空白のマッチングに調製した校正標準に対して分析した。クロマトグラフ分離及び定量化は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムにより達成した。サンプルを注入し、ＨＰＬＣを介して分離した。陽イオンモードで動作する三連四重極ＭＳ／ＭＳシステムを用いて、シグナル検出を行った。

【１１７４】
代謝物同定：５０ｍＭのリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）中の５０／５０ｖ／ｖの原液血漿（未希釈）／基質溶液からなるインキュベーション混合物（２００μＬの最終インキュベーション体積）中のヒト血漿（２９．０ｍｇのタンパク質／インキュベーション）で、化合物１８（１０μＭ）をインキュベートした。雄及び雌のドナーから血漿を得て、K_2ＥＤＴＡ抗凝固剤を含有していた。基質溶液をヒト血漿に加えることで反応を開始し、６００μＬの停止試薬（アセトニトリル）を加えることで４つの指定された時点（０、３０、６０及び９０分）で反応を停止させた。停止させたインキュベーションサンプルを（例えば、１０℃で、１０，０００×ｇで１０分間）遠心分離し、上清画分をＬＣ－ＭＳ／ＭＳで分析し、化合物１８から形成された代謝物を特徴付けた。追加のインキュベーションを陽性対照プロカイン（５μＭ）で行い、テストシステムの適格性を確立した。サンプルをＬＣ－ＭＳ／ＭＳで分析した。

【１１７５】
エンドソーム脱出効率の定量化のための顕微鏡ベースアッセイ：ホタルルシフェラーゼ化学修飾インビトロ転写ｍＲＮＡ（Ｒｈｏｄ－Ｌｕｃ　ＬＮＰ）を封入する蛍光標識ＬＮＰ（０．１％のローダミンＤＯＰＥ）を使用して、ＬＮＰ取り込みを定量化し、単一分子ＦＩＳＨ（ｓｍＦＩＳＨ）によりサイトゾルｍＲＮＡ分子の数を定量化することができた。ＡＴＣＣ　ＤＭＥＭ培地を用いて、ＨｅＬａ細胞を９６ウェルプレートに播種し、８０％の密集度に到達すると、細胞を細胞質及び核検出標識でインキュベートし、続いて、１００ｕｌ体積の１ウェル当たり２５ｎｇ（ｍＲＮＡ）のＲｈｏｄ－Ｌｕｃ　ＬＮＰでトランスフェクトした。細胞をＬＮＰで４時間インキュベートし、次いで、サンプルを４％のパラホルムアルデヒド中に固定し、共焦点イメージングによるハイコンテントスクリーニ

ングシステム（Ｏｐｅｒａ　Ｐｈｅｎｉｘ　Ｈｉｇｈ－Ｃｏｎｔｅｎｔ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）で画像化した。

【１１７６】

並行して、細胞を非製剤化ルシフェラーゼｍＲＮＡで電気穿孔した。電気穿孔細胞を、ＬＮＰ処理ウェルに隣接するウェルに播種し、プレート全体を同時に固定した。プレートをＬＮＰ取り込みについて画像化した後、サンプルを処理して、ｓｍＦＩＳＨハイブリダイゼーションを行った。プレートを、共焦点イメージングを用いて画像化し、オブジェクト分析を使用して、電気穿孔サンプルをベンチマークとして用いてＬＮＰ処理サンプル中の単一分子サイトゾルｍＲＮＡの数（Ｒ、エンドサイトーシス細胞小器官から放出）を定量化した。エンドサイトーシスマーカーＥＥＡ１（初期エンドソーム）及びＬａｍｐ１（リソソーム）による共染色を使用して、強度ベース分析結果を確認した。

【１１７７】

Ｒｈｏｄ－Ｌｕｃ　ＬＮＰをガラス上に直接堆積し、ＬＮＰ処理細胞に使用したものと同じ取得設定を用いて画像化した。細胞内ＬＮＰ取り込み（細胞１個当たりのＬＮＰの数、Ｌ）は、ローダミンチャネル中の細胞１個当たりの蛍光強度の合計（$Cell_{Int}$）と、ガラス上の単一ＬＮＰオブジェクトの平均蛍光強度（LNP_{Int}）との間の比として算出した。サイトゾルｍＲＮＡの数と内在化ＬＮＰ（Ｒ／Ｌ）の間の比として定義されるエンドソーム脱出比（ＥＥＲ）を使用して、この試験で使用した２つの製剤（化合物１８及びＭＣ３）間のエンドソーム脱出効率を比較した。

【１１７８】

統計分析：多重比較の事後検定による通常の一元配置ＡＮＯＶＡ（単一参照に対して多重条件の比較のためのダネット、または、条件対の比較のためのシダック）を用いて、平均を比較した。台形公式及び算出したｚ値を用いて、曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。全ての検定において、両側Ｐ値＜０．０５は、統計的に有意であると見なされ、＊＜０．０５、＊＊＜０．００５、または＊＊＊＜０．００１として図に示す。プリズム７．０ｂを使用した。

【１１７９】

脂質尾部の最適化

広範な化学空間の初期スクリーニングによりエタノールアミンがアミノ脂質頭部基として同定され、ｍＲＮＡ封入を効率的に駆動し、優れた物理化学的特性を有するＬＮＰを提供することができた。エタノールアミン頭部基をジ－リノール酸脂質尾部（化合物２８１）と組み合わせることで、高封入のルシフェラーゼｍＲＮＡ、小粒径、及び低多分散指数を有するＬＮＰが生成された。化合物２８１を有するＬＮＰは、ｓｉＲＮＡ送達に最適であることが示されている範囲で、表面ｐＫａ（粒子の見かけの値）を有した（それらの各々の内容全体は、それら全体を参照により本明細書に援用されるＳｅｍｐｌｅ，Ｓ．Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２０１０．２８，１７２－１７６，Ｊａｙａｒａｍａｎ，Ｍ．，ｅｔ　ａｌ．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１２，５１，８５２９－８５３３を参照されたい）。新しいアミノ脂質の効率を評価するため、新規な化合物を用いたＬＮＰを、ルシフェラーゼｍＲＮＡをレポーターとして使用して、マウス中でインビボ試験した。ＭＣ３　ＬＮＰは、各実験において対照として含まれ、実験ごとにＬＮＰを比較することができた。また、ルシフェラーゼ活性の測定によりタンパク質生体内分布を決定することができた。０．５ｍｇ／ｋｇ（ｍＲＮＡ用量）の化合物２８１ベースＬＮＰをマウスに静脈内送達することで、ＭＣ３　ＬＮＰ対照の２倍未満のルシフェラーゼ活性が得られた（図２９Ａ）。全身イメージングにより、大部分のタンパク質発現が肝臓内に局在されることが示された。脂質は、肝臓組織由来のＭＣ３と同様のクリアランスを有し、元の用量の６６％は、投与の２４時間後にマウスの肝臓組織に残っていた（表３７）。

【１１８０】

組織クリアランスに対する脂質尾部中のエステル結合の効果を試験した（化合物１３８及び１３６）。エステル結合は、エステラーゼによるインビボ代謝を惹起することが以前

に報告されている（その内容は、その全体を参照により本明細書に援用されるＦｕｋａｍｉ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．２０１２，２７，４６６－４７７を参照されたい）。この戦略は、ＭＣ３ベース脂質構造における脂質クリアランスを改善することが示されている（その内容は、その全体を参照により本明細書に援用されるＭａｉｅｒ　Ｍ．Ａ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１３，２１，１５７０－１５７８を参照されたい）。最初に、脂質の化学安定性は、室温及び３７℃でのエタノール安定性を測定することによって評価した（表３９）。１％未満の純度変化が、試験した全ての脂質について観察された。化合物１３８で形成されたＬＮＰは大きく、表面ｐＫａ＞７であった。迅速な組織クリアランスがこれらのＬＮＰで観察され、脂質は２４時間で検出されなかった（表３７）。１つのエステル官能基（化合物１３６）の除去により、物理化学的特性が改善し、ＬＮＰ表面ｐＫａが低いＬＮＰが得られた。

【１１８１】

タンパク質発現の改善は、分枝鎖エステルを導入した場合に観察された（化合物６）。ＭＣ３　ＬＮＰと同等の発現が観察されたが、クリアランス比は、化合物１３８及び１３６のものよりもゆっくりであった（６７％の脂質が残っていた、表３７）。リノール酸尾部を一級エステル含有脂質尾部（化合物１８）に置換することで、発現が増加し（ＭＣ３よりも３倍高い）、及び最適な組織クリアランス（脂質は２４時間で検出されなかった、表３７）が得られた。発現をさらに増加させるため、追加の分枝鎖エステルを導入した（化合物２９）が、表面ｐＫａを６．００に低下させ、かつ、ルシフェラーゼ活性の低下をもたらした。さらに、化合物は、大幅に遅い組織クリアランスであり、２４時間で６８％が残っていた。

【１１８２】

化合物１４は、アルコール官能性がジメチルアミンで置換された１つの代表的な例である。これは、化合物１８のものに匹敵する物理化学的特性を有するが、送達効率を完全に損失したＬＮＰを生成した（図２９Ａ）。

【１１８３】

脂質尾部と構造活性との関係、具体的には、一級エステルの位置、及び送達効率並びに組織クリアランスに対するその効果（化合物１８、化合物２５及び２６と比較、表３７）をさらに調査した。マウスでは、ルシフェラーゼｍＲＮＡを用いて、化合物２５及び化合物２６を０．５ｍｇ／ｋｇ用量で静脈内送達した後のＭＣ３と比較して、より高い発現が観察され、化合物２６が、一連のうちで最も高いルシフェラーゼ活性をもたらした（図２９Ａ）。同様の結果は、ヒトエリスロポエチン（ｈＥＰＯ）をコードするｍＲＮＡを用いたＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにおいて得られた（図２９Ｃ）。ラット試験の終了時（投与４８時間後）の肝臓における親アミノ脂質レベルを決定する場合、クリアランスは、一級エステルが窒素に近づくにつれて減少することが分かった（＜１％の化合物１８、化合物２５及び２０％の化合物２６、表３７）。化合物１８及び化合物２５は、送達効率と薬物動態の良好なバランスをもたらした。

【１１８４】

理論に束縛されることを望むものではないが、アミノ脂質の複数の構造モチーフ、例えば、脂質尾部におけるエステルの表面電荷、構造、及び位置、及び頭部基の構造は、ｍＲＮＡ含有脂質ナノ粒子の効率的なインビボ性能に重要であることが分かった。高レベルのタンパク質発現を可能にした脂質は、迅速な組織クリアランスを示し、慢性的な治療指標を支援する毒性プロファイルが得られた。粒子の表面ｐＫａの変動が観察され、発現の効率で追跡した。６．６の平均値が最適であると判断した。しかしながら、化合物１４は、低レベルのルシフェラーゼ発現を示したため、最適なｐＫａ範囲は、効率的な送達のための唯一の要件ではなかった（表３７）。一級エステルの導入は、ＭＣ３ベースシリーズで観察されたものと同様に、迅速なインビボ組織クリアランスを示す脂質を提供した。化合物１８による代謝物同定試験は、脂質の代謝における第１工程として、一級エステルの加水分解を示した。この加水分解を効率的にするため、エステルの立体及び電子をバランスさせる必要があった。より多く置換されたエステル（化合物２９）、及び求電子性が低い

エステル（化合物２６）は各々、遅い肝臓クリアランスを示した。エタノールアミン頭部基、１つの脂質尾部におけるＣ８位置の一級エステル、及び第２の脂質尾部における二次エステルの組み合わせは、インビボの脂質クリアランス及びタンパク質発現の良好なバランスをもたらすように見えた。

【１１８５】

薬物動態試験

化合物１８及び化合物２５をＭＣ３と比較したラット薬物動態試験を行った（図２９Ｂ）。４８時間でまだ高濃度で存在するＭＣ３とは対照的に、化合物１８及び化合物２５は、２４時間までに肝臓組織から効率的に除去された。化合物１８は、化合物２５よりも速く肝臓組織から除去され、それぞれ、５．８時間対６．９時間の肝臓組織半減期であった（完全なＰＫパラメーターについて、表４０を参照されたい）。この速いクリアランスは、ＭＣ３の＞５０時間半減期とは際立って対照的であった。また、化合物１８及び化合物２５のインビボでの好ましい脂質分解も脾臓及び血漿で観察された（表４０）。

【１１８６】

治療指標のためのＭＣ３ベースＬＮＰ中のｍＲＮＡの繰り返し投与は、測定された半減期に基づいて、組織中のＭＣ３の蓄積をもたらすことが予想された。従って、化合物１８の好ましい単回用量薬物動態が週１回投与で維持されたかどうか調査した。多数のマウス組織からのＭＣ３及び化合物１８のクリアランスは、１日目、８日目、及び１５日目の０．０５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡの投与後に測定された（図３０Ａ）。ＭＣ３　ＬＮＰを投与後、脂質は、肝臓、脾臓、血漿、腎臓、心臓、及び肺で検出され、肝臓及び脾臓が、最も高い濃度を含有した（図３０Ａ、組織の完全なパネルについては、図３５Ａを参照されたい）。ＭＣ３の蓄積は、各投与後に観察された。肝臓及び脾臓は、最も高いレベルの化合物１８を有したが、しかしながら、ＭＣ３よりも大幅に低いレベルであった。また、化合物１８は、血漿、肺、及び腎臓で検出されたが、心臓で検出されなかった（図３５Ａ）。化合物１８ベースＬＮＰ（図３０Ｂ）における一定レベルの発現（０．５ｍｇ／ｋｇのｈＥＰＯ　ｍＲＮＡをマウスに静脈内送達した場合に観察された）は、繰り返し投与の可能性を示した。

【１１８７】

化合物１８を用いたインビトロ代謝物同定試験も行った。これらの試験により、化合物１８の代謝の初期工程が、化合物１６６への一級エステル加水分解であったことが示された（表４１及び４２）。マウスの肝臓組織からの親化合物１８及び一次代謝産物の化合物１６６の消失は、０．２５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡの投与後の１日目、８日目、及び１５日目に測定した。図３０Ｃに見られるように、親化合物１８及びその代謝物である化合物１６６の両方の迅速なクリアランスが観察された。

【１１８８】

非ヒト霊長類における発現

ＮＨＰは、げっ歯類よりもＬＮＰベース系に対する臨床応答により厳密に近似する（ＤｅＲｏｓａ，Ｆ．，Ｇｕｉｌｄ，Ｂ．，Ｋａｒｖｅ，Ｓ．，Ｓｍｉｔｈ，Ｌ．，Ｌｏｖｅ，Ｋ．，Ｄｏｒｋｉｎ，Ｊ．Ｒ．，ｅｔ．ａｌ．．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｉｎ ａ ｈｅｍｏｐｈｉｌｉａ Ｂ ｍｏｄｅｌ ｕｓｉｎｇ ａ ｂｉｏｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｍＲＮＡ ｌｉｖｅｒ ｄｅｐｏｔ ｓｙｓｔｅｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２０１６，２３，６９９－７０７、それらの内容は、それら全体を参照により本明細書に援用される）。げっ歯類から非ヒト霊長類（ＮＨＰ）へと所見を転換するために、脂質をＮＨＰ中で試験した。この目的のため、化合物１８を含有するＬＮＰによるマウス及びラット中で観察された発現の改善が、単回用量後にＮＨＰにおいても達成することができたかどうか評価した。図３１は、２つの異なる積荷ｍＲＮＡで達成された結果を示す。ｈＥＰＯをコードするｍＲＮＡの０．０１ｍｇ／ｋｇの用量を、６０分の静脈内注射を介して送達した。ＭＣ３　ＬＮＰ対照と比べて、５倍高いｈＥＰＯタンパク質の暴露が観察された（図３１Ａ）。同様に、抗ヒトＩｇＧインフルエンザＡ抗体をコードする第２の積荷ｍＲＮＡを用いて、５倍の発現増加、及び透明な用量反応が、ＭＣ３　ＬＮＰと比較して観

察された（図３１Ｂ及び図３６）。別の試験では、単回用量後のＮＨＰにおける脂質組織蓄積を評価した。げっ歯類の結果と一貫して、ＭＣ３残基は、投与した１２時間後に多数の組織で見られ、肝臓及び脾臓で最も高いレベルが検出された。これに対し、化合物１８は、大幅に低いレベルで存在した（図３５Ｂ）。これらの予備データは、ＮＨＰにおける化合物１８の送達効率及び迅速な消失が改善された転換を示す。

【１１８９】

実験は、異種転換性を示す。種を超えた多数の発現及び薬物動態（ＰＫ）試験によりマウス、ラット及び非ヒト霊長類において同様のプロファイルが示された。霊長類におけるｍＲＮＡを含有する化合物１８ベースＬＮＰの静脈内送達により多数のタンパク質の効率的な発現がもたらされ（図３１Ａ及び３１Ｂ）、げっ歯類で観察されたように、ＭＣ３に比べて同様に発現が改善された。さらに、組織からの脂質の迅速なクリアランスもＮＨＰにおいて観察された。５週間の投与にわたって化合物１８　ＬＮＰによる効率的な発現が示された（図３１Ｃ）。

【１１９０】

非ヒト霊長類における毒物学試験

霊長類の反復用量実験において本開示のＬＮＰが提供する発現レベルを評価した。化合物１８ベースＬＮＰ中のｈＥＰＯ　ｍＲＮＡの０．２ｍｇ／ｋｇ用量を、週１回で５週間、カニクイザル（ｎ＝４）に６０分の静脈内注射を介して送達した。げっ歯類における観察と一致して、実験の過程にわたって一貫した暴露が観察された（図３１Ｃ）。

【１１９１】

次に、化合物１８ベースＬＮＰのインビボでの忍容性及び安全性を試験した。Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラット及びカニクイザルの両方における化合物１８ベースＬＮＰ完全な毒物学評価を、各種において３回投与レベルで毎週投与した標準の１ヵ月試験を用いて行った。ラットには、０．０５、０．５、及び２ｍｇ／ｋｇを投与し、非ヒト霊長類には、０．１、０．３、及び１ｍｇ／ｋｇを投与した。ＭＣ３ベースＬＮＰ系と関連するＬＮＰ関連毒性は、一般的に、免疫学的（サイトカイン及び補体活性化）及び肝損傷と関連する。ラットでは、化合物１８による不利な所見はなかった。図３２及び３３は、肝臓障害の２つの指標である、アラニントランスフェラーゼ（ＡＬＴ、図３２Ａ）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ、図３２Ｂ）の３０日目のレベルを強調している。ＰＢＳ対照に比べて、任意の用量レベルでいずれの酵素もわずかに上昇し、このトレンドは、測定された全ての臨床化学、血液学、及び免疫学的マーカーに対して一貫している。これは、ｍＲＮＡを含有するＭＣ３ベースＬＮＰの毒性プロファイルとは際立って対照的であり、ここで、０．３ｍｇ／ｋｇ用量で、ｍＲＮＡ、ＡＬＴ及びＡＳＴは上昇し、病理学により壊死のエビデンスが示された（図３７）（その内容は、その全体を参照により本明細書に援用されるＳｅｄｉｃ，Ｍ．，Ｓｅｎｎ，Ｊ．Ｊ．，Ｌｙｎｎ，Ａ．，Ｌａｓｋａ，Ｍ．，Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．，Ｐｌａｔｚ，Ｓ．Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．Ｓａｆｅｔｙ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｌｉｐｉｄ　Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ－Ｆｏｒｍｕｌａｔｅｄ　Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｍＲＮＡ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ　Ｒａｔ　ａｎｄ　Ｃｙｎｏｍｏｌｏｇｕｓ　Ｍｏｎｋｅｙ．Ｖｅｔ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１７，５５，３４１－３５４．）。

【１１９２】

カニクイザルも全ての用量レベルでわずかな所見が示された。各用量後のｍＲＮＡレベルの循環の測定は、実験の過程にわたって一貫した暴露を示した（図３７）。３０日目での１ｍｇ／ｋｇ用量のＡＬＴ（図３２Ｃ）及びＡＳＴ（図３２Ｄ）レベルは、対照と同じレベルであった。補体及びサイトカインを含む、免疫活性化のマーカーのわずかな上昇が観察された。図３３Ａに示されるように、用量１または用量５後の末端補体活性化産物であるＣ５ｂ９レベルの著しい変化は観察されなかった。図３３Ｂは、単球走化性タンパク質（ＭＣＰ－１）に対して観察された、ベースラインをわずかに超える変動を示す。

【１１９３】

新規なアミノ脂質シリーズの最適化により、ＭＣ３と比較して、ラット及び非ヒト霊長

類における忍容性の大幅な改善がもたらされ、これは、一部は、代謝プロファイルの改善によるものである。最大で２ｍｇ／ｋｇ及び１ｍｇ／ｋｇ用量でそれぞれ投与したラット及びカニクイザルの両方において、肝臓障害または補体活性化の兆候は、毎週投与の５週間後に検出されなかった。これらのデータは、本開示のｍＲＮＡ含有脂質ナノ粒子の繰り返し投与が、毒性のいずれの兆候もなくＬＮＰレベルの循環の持続をもたらすことを示す。

【１１９４】

エンドソーム脱出効率の評価

送達効率、特に、取り込み及び／またはエンドソーム脱出の改善を、例えば、ＭＣ３と比べて調査した。化合物１８ベースＬＮＰによるＡｐｏＥノックアウトマウス及びＬＤＬｒノックアウトマウスにおける発現試験は、発現のほとんど完全な損失を示し、このアミノ脂質シリーズが、ＭＣ３と同様の取り込み機序を有し、ＡｐｏＥ媒介性のＬＤＬｒ依存的に機能することを示した（図３８）。（その内容は、その全体を参照により本明細書に援用されるＡｋｉｎｃ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２０１０，１８，１３５７－１３６４を参照されたい）。エンドソーム脱出効率のより良い理解を得るために、インビトロ細胞ベースアッセイを、ローダミン標識ＬＮＰを用いて開発し、細胞取り込み及び単一分子蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を定量化し、細胞内区画から放出されたｍＲＮＡを検出した。図３４に見られるように、化合物１８ベースＬＮＰで処理された細胞は、ＭＣ３ベースＬＮＰで処理された細胞と比較して、大幅に少量のオルガネラ凝集ｍＲＮＡ（赤色）を有する。同時に、単一分子サイトゾルｍＲＮＡオブジェクトの密度は、化合物１８ベースＬＮＰ処理細胞で高い。２つのＬＮＰ製剤のエンドソーム脱出効率を定量的に比較するため、単一細胞レベルでのサイトゾルｍＲＮＡの数と内在化ＬＮＰの数との間の比を計算した（表３８）。結果は、ＬＮＰ中のＭＣ３と比較して、化合物１８の効率の６倍の増加を示す（それぞれ、０．７６及び０．１３の比）。

【１１９５】

細胞によって取り込まれる２％未満のｓｉＲＮＡベースＬＮＰがそれらの積荷をサイトゾルに放出することが以前に推定された。（その内容は、その全体を参照により本明細書に援用されるＧｉｌｌｅｒｏｎ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．２０１３．３１，６３８－６４６を参照されたい）。単一分子蛍光顕微鏡検査法を用いて、エンドソーム脱出効率（細胞１個当たりの、サイトゾルｍＲＮＡの数と、内在化ＬＮＰの数との間の比として算出）は、インビトロ系で定量化した。化合物１８の効率は、ＭＣ３と比較して、６倍の増加を示した（それぞれ、０．７６及び０．１３の比）。これらの製剤は、粒子当たりおよそ５個のｍＲＮＡ分子を封入するため、本明細書で報告されたエンドソーム脱出比は、それぞれ、化合物１８及びＭＣ３の１５％及び２．５％のエンドソーム脱出効率に転換する。

【１１９６】

試験の結果を表３７～４２にまとめる。表３７は、ナノ粒子の物理化学的特性を示す。エンドソーム脱出効率を表３８に提示する。脂質純度を表３９にまとめる。表４０は、マウス薬物動態パラメーターを示す。ヒト肝細胞またはヒト血漿でインキュベートした化合物１８の代謝プロファイリング及び特徴付けの結果を、それぞれ、表４１及び４２にまとめる。

【１１９７】

表３７．脂質ナノ粒子物理化学的特徴及び脂質組織クリアランス[a]

【表５２】

化合物番号	封入%	サイズ (nM)	PDI[b]	pK_a	マウスの肝臓組織に残っている用量%、24時間[c]	ラットの肝臓組織に残っている用量%、48時間[d]
281	96.9±1.2	93.8±5.6	0.14±0.05	6.79±0.37	66±22	N.T.
138	91.8±0.9	179.4±4.2	0.14±0.05	7.39±0.07	0±	N.T.
136	90.9±0.9	140.4±2.4	0.11±0.05	6.95±0.13	0±	N.T.
6	97.6±1.2	73.1±2.1	0.07±0.05	6.32±0.05	67±9.8	N.T.
18	97.5±0.2	86.2±1.7	0.04±0.06	6.56±0.13	0	0.02[e]
29	97.0±0.6	66.8±1.1	0.11±0.03	6.00±0.24	68±9.2	N.T.
14	95.2±0.5	130.1±3.5	0.15±0.07	6.58±0.11	N.T.	N.T.
25	95.8±1.0	85.8±1.0	0.10±0.05	6.68±0.29	N.T.	1.3[e]
26	97.4±0.2	91.9±1.5	0.16±0.03	6.64±0.14	N.T.	20±4.0[f]
MC3	97.3±1.9	85.6±4.5	0.11±0.04	6.30±0.03	71±27	61[e]

[a]Ｎ．Ｔ．＝試験せず、±ＳＤ　一回のアッセイ実行以内。[b]多分散指数。[c]０．５ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡをボーラス投与した２４時間後のＣＤ－１マウス肝臓における元の脂質用量のパーセント、ｎ＝５±Ｓ．Ｄ．[d]２ｍｇ／ｋｇのｍＲＮＡをボーラス投与した４８時間後のＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラット肝臓における元の脂質用量のパーセント。[e]ｎ＝２。[f]ｎ＝３±Ｓ．Ｄ．

【１１９８】

表３８．エンドソーム脱出効率[a]

【表５３】

条件	細胞１個当たりのサイトゾルmRNA数	細胞１個当たりのLNP数	サイトゾルmRNA/LNP
エレクトロポレーション	570±19	N.A.	N.A.
MC3	550±19[b]	4230±378[b]	0.130
化合物18	717±28[c]	947±71[c]	0.758

[a]Ｎ．Ａ．＝該当なし。[b]分析した細胞数＝１４３９±ＳＥＭ。[c]分析した細胞数＝１４１２±ＳＥＭ。

【１１９９】

表３９：脂質純度

【表５４】

	脂質純度(%)		
化合物番号	t=0	t=96時間、25℃	t=96時間、37℃
281	95.17	95.15	96.47
138	97.59	98.64	97.82
136	91.81	93.17	93.86
6	93.80	93.21	94.29
18	94.37	94.71	95.01
29	97.017	97.67	98.10
14	92.08	92.07	91.90
25	95.58	96.23	96.13
26	98.64	97.38	95.72

【１２００】

表４０．マウス薬物動態パラメーター

【表５５】

組織	脂質	HL(hr)	Tmax(hr)	Cmax(ng/mL)		AUCall(hr*ng/mL)	
				平均	SE	平均	SE
血漿	MC3	8.4	0.5	28,900	2350	69,100	84.2
	化合物18	1.2	0.5	44,200	3520	61,800	6520
	化合物25	2.3	0.5	37,500	2540	35,400	1470
肝臓	MC3	52.5*	24	33,000	2940	1,410,000	114,000
	化合物18	5.8	1	6050	91.3	16,900	1930
	化合物25	6.9	1	17,900	608	89,200	5780
脾臓	MC3	33.3*	8	21,200	5380	787,000	61,000
	化合物18	10.6	4	3770	847	39,400	2750
	化合物25	15.2	4	20,400	4170	259,000	7050
*=2個の末端データポイント推定							

【１２０１】

検証されていないプログラム（Ｐｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）、バージョン７．０（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ Ｃｏｒｐ．，Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ））を用いて、個々の血漿及び組織濃度データのＰＫ分析を行った。動態パラメーターは、ノンコンパートメントモデル（血漿（２００～２０２）、均一な重み付け、スパースサンプリングによる血管外投与）を用いて推定した。ＡＵＣは、線形台形公式を用いて計算した。

【１２０２】

全ての導出パラメーターは、小数点第一位で報告されるピーク濃度までの時間（Ｔｍａｘ）及び半減期（ＨＬ）を除いて、３桁の有効数字で報告される。さらなる統計分析は、血漿濃度データまたは導出薬物動態パラメーターで行わなかった。

【１２０３】

表４１：ヒト肝細胞（１百万個の細胞／ｍＬ）で最大２４０分間インキュベートした化合物１８（１０μＭ）の代謝物プロファイリング及び特徴付けデータ

【表５６】

化合物番号	提案された生体内変化	0分	60分	120分	240分
166	17炭素鎖上のエステル加水分解	ND	+	+	+
18	-	+	+	+	+

＋：検出；ＮＤ：非検出

【１２０４】

表４２：ヒト血漿（２９．０ｍｇのタンパク質／インキュベーション）で最大９０分間インキュベートした化合物１８（１０μＭ）の代謝物プロファイリング及び特徴付けデータ

【表５７】

化合物番号	提案された生体内変化	0分	30分	60分	90分
166	17炭素鎖上のエステル加水分解	ND	+	+	+
18	-	+	+	+	+

＋：検出；ＮＤ：非検出

【１２０５】

ラット忍容性

Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットに本開示のナノ粒子を、５ｍｐｋの静脈内ボーラスを介して投与した。ナノ粒子は、２：１比で、広域中和インフルエンザ抗体をコードする２つのｍＲＮＡを含有した。得られた臨床観察を以下の表４３にまとめる。

【１２０６】

表４３：ラット忍容性

【表５８】

脂質	直径	PDI	%EE	臨床観察
化合物18	80nm	0.19	91	20分-耳と足が紅潮
化合物301 N/P 5.8	69nm	0.24	96	20分-耳と足が紅潮 4時間-軽度の立毛、活性低下の一時的な兆候 24時間-3匹のうち1匹の死亡が分かった
化合物301 N/P 3	68nm	0.09	86	20分-耳と足が紅潮 4時間-軽度の立毛、活性低下の一時的な兆候

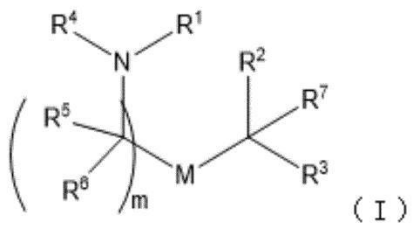
ナノ粒子は、以下のように製剤化した：５０：１０：３８：２のモル％比における脂質／ＤＳＰＣ／ＰＥＧ１

【１２０７】

例示的な実施形態

実施形態１．式（Ｉ）の化合物：

【化５８４】



（Ｉ）

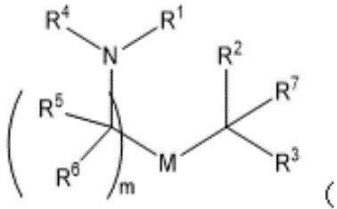
またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、

式中：

Ｒ１は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”

Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
Ｒ^{4}は、水素、Ｃ$_{3-6}$炭素環、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｑ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨＱＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{o}$Ｃ（Ｒ^{12}）$_{2}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n-o}$Ｑ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ、及び非置換Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－ＯＲ、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{8}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（ＯＲ）Ｃ（＝ＣＨＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；
各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；
Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；
Ｒ^{12}は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{2-3}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、
及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；
各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される、化合物、またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体。
【１２０８】
実施形態２．式（Ｉ）の化合物：

【化５８５】



（Ｉ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、

式中：

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{5-30}$アルキル、Ｃ$_{5-20}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{2-14}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ^{2}及びＲ^{3}は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

Ｒ^{4}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲ、ここで、Ｑは、炭素環、複素環、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＣＸ$_{3}$、－ＣＸ$_{2}$Ｈ、－ＣＸＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＲ^{9}）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、及び－Ｃ（Ｒ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲから選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

各Ｒ^{5}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ^{6}は独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ$_{1-13}$アルキルまたはＣ$_{2-13}$アルケニルであり；

Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｒ^{9}は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$炭素環及び複素環からなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキル－アリール、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{1-18}$アルキル、Ｃ$_{2-18}$アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、

及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ$_{3-15}$アルキル及びＣ$_{3-15}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒ＊は独立して、Ｃ$_{1-12}$アルキル及びＣ$_{2-12}$アルケニルからなる群から選択され；

各Ｙは独立して、Ｃ$_{3-6}$炭素環であり；

各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び

ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される、化合物、またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体。

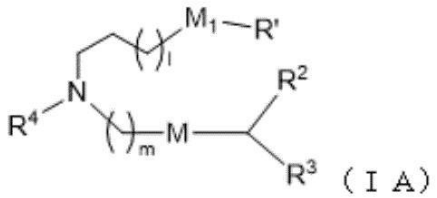
【１２０９】

実施形態３．Ｒ^{4}が、Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、Ｑが、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２１０】

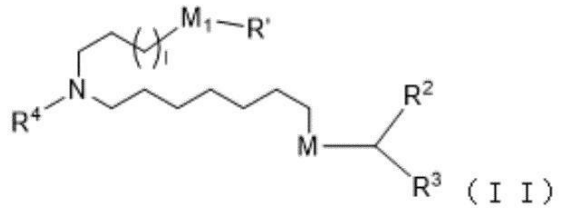
実施形態４．Ｒ^{4}が、Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、Ｑが、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$である、

先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２１１】
実施形態５．化合物が、式（ＩＡ）：
【化５８６】



（ＩＡ）

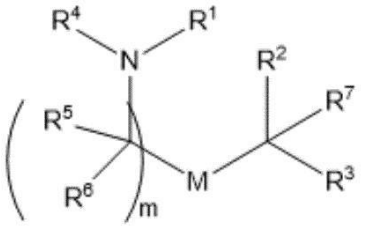
またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
ｌが、１、２、３、４、及び５から選択され；
ｍが、５、６、７、８、及び９から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；
R^4が、Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、ここで、Ｑは、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；
Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及び
R^2及びR^3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２１２】
実施形態６．化合物が、式（ＩＩ）：
【化５８７】



（ＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
ｌが、１、２、３、４、及び５から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；
R^4が、Ｃ（Ｏ）ＮＱＲであり、Ｑが、－（CH_2）$_n$Ｎ（Ｒ）$_2$、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；
Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され；及び
R^2及びR^3が独立して、Ｈ、C_{1-1}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２１３】
実施形態７．式（Ｉ）の化合物：

【化５８８】



（Ｉ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、

式中：

Ｒ[1]は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

Ｒ[2]及びＲ[3]は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ[2]及びＲ[3]は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

Ｒ[4]は、－（ＣＨ２）ｎＱ、－（ＣＨ２）ｎＣＨＱＲ、－（ＣＨ２）ｏＣ（Ｒ[12]）２（ＣＨ２）ｎ－ｏＱ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）２、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ）２であり、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

各Ｒ[5]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ[6]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；

Ｒ[7]は、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｒ[12]は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、及びＣ２－３アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－アリール、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ１－１８アルキル、Ｃ２－１８アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’，（ＣＨ２）ｑＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、

及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ３－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ２－１２アルケニルからなる群から選択され；

各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；

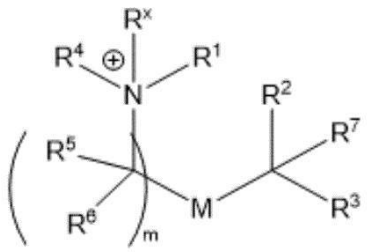
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び

ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される、化合物、またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体。

【１２１４】

実施形態８．式（ＩＩＩ）の化合物：

【化５８９】



（ＩＩＩ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、

式中：

Ｒ[1]は、Ｃ５－３０アルキル、Ｃ５－２０アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；

Ｒ[2]及びＲ[3]は独立して、Ｈ、Ｃ１－１４アルキル、Ｃ２－１４アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはＲ[2]及びＲ[3]は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；

Ｒ[4]は、－（ＣＨ２）ｎＱ、－（ＣＨ２）ｎＣＨＱＲ、－（ＣＨ２）ｏＣ（Ｒ[12]）２（ＣＨ２）ｎ－ｏＱ、－ＣＨＱＲ、－ＣＱ（Ｒ）２、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＱＲからなる群から選択され、ここで、Ｑは、－（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ）２であり、各ｏは独立して、１、２、３、及び４から選択され、及び各ｎは独立して、１、２、３、４、及び５から選択され；

Ｒ[x]は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、－（ＣＨ２）ｒＯＨ、及び－（ＣＨ２）ｒＮＲ２からなる群から選択され、式中、ｒは、１、２、３、４、５、及び６から選択され；

各Ｒ[5]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ[6]は独立して、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、Ｃ１－１３アルキルまたはＣ２－１３アルケニルであり；

Ｒ[7]は、Ｃ１－３アルキル、Ｃ２－３アルケニル、及びＨからなる群から選択され；

Ｒ[8]は、Ｃ３－６炭素環及び複素環からなる群から選択され；

Ｒ[9]は、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１－６アルキル、－ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ）２、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ３－６炭素環及び複素環からなる群から選択され；

Ｒ[12]は、Ｈ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、及びＣ２－３アルケニルからなる群から選択され；

各Ｒは独立して、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－３アルキル－アリール、Ｃ２－３アルケニル、（ＣＨ２）ｑＯＲ＊、及びＨからなる群から選択され、

及び各ｑは独立して、１、２、及び３から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ[1]－１８アルキル、Ｃ２－１８アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；

各Ｒ’は独立して、Ｃ[8]－１５アルキル及びＣ３－１５アルケニルからなる群から選択され；

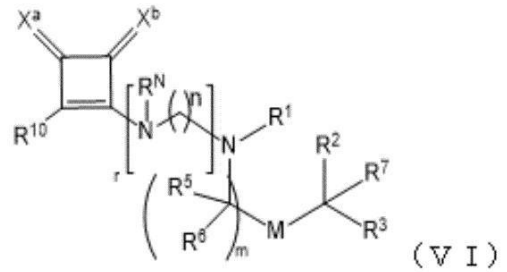
各Ｒ＊は独立して、Ｃ１－１２アルキル及びＣ２－１２アルケニルからなる群から選択され；

各Ｙは独立して、Ｃ３－６炭素環であり；

各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；及び

ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択される、化合物、ま

たはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体。
【１２１５】
実施形態９．式（ＶＩ）の化合物：
【化５９０】



（ＶＩ）

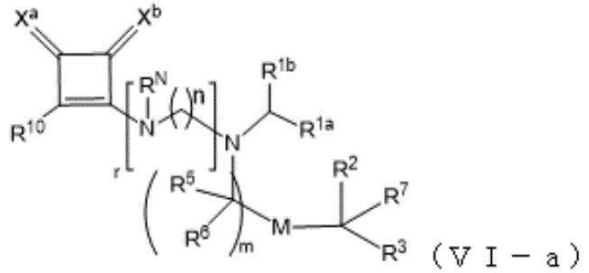
またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
R^1は、C_{5-30}アルキル、C_{5-20}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’からなる群から選択され；
R^2及びR^3は独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成し；
各R^5は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各R^6は独立して、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
Ｍ及びＭ’は独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｓ）－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ－Ｓ－、アリール基、及びヘテロアリール基から選択され、ここで、Ｍ”は、結合、C_{1-13}アルキルまたはC_{2-13}アルケニルであり；
R^7は、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒは独立して、Ｈ、C_{1-3}アルキル、及びC_{2-3}アルケニルからなる群から選択され；
R^Nは、ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；
各Ｒ’は独立して、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及びＨからなる群から選択され；
各Ｒ’は独立して、C_{3-15}アルキル及びC_{3-15}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｒ＊は独立して、C_{1-12}アルキル及びC_{2-12}アルケニルからなる群から選択され；
各Ｙは独立して、C_{3-6}炭素環であり；
各Ｘは独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩからなる群から選択され；
X^a及びX^bは各々独立して、ＯまたはＳであり；
R^{10}は、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｒ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）ＯＲ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{p1}$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{s1}$ＯＲ、－Ｎ（（ＣＨ$_2$）$_s$ＯＲ）$_2$、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_2$）$_{t1}$－炭素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_2$）$_{t1}$－複素環、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_2$）$_{t1}$－アリール、－Ｎ（Ｒ）（ＣＨ$_2$）$_{t1}$－ヘテロアリール、炭素環、複素環、アリール及びヘテロアリールからなる群

から選択され；
ｍは、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３から選択され；
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０から選択され；
ｒは、０または１であり；
t^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；
p^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；
q^1は、１、２、３、４、及び５から選択され；及び
s^1は、１、２、３、４、及び５から選択される、化合物、またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体。

【１２１６】

実施形態１０．化合物が、式（ＶＩ－ａ）：

【化５９１】



（ＶＩ－ａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
R^{1a}及びR^{1b}が独立して、C_{1-14}アルキル及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択され；及び
R^2及びR^3が独立して、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ’、－ＹＲ’、及び－Ｒ＊ＯＲ’からなる群から選択され、またはR^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２１７】

実施形態１１．R^{1a}が、C_4アルキル、C_4アルケニル、C_5アルキル、C_5アルケニル、C_6アルキル、C_6アルケニル、C_7アルキル、C_7アルケニル、C_9アルキル、C_9アルケニル、C_{11}アルキル、C_{11}アルケニル、C_{17}アルキル、C_{17}アルケニル、C_{18}アルキル、及びC_{18}アルケニルから選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２１８】

実施形態１２．R^{1b}が、C_{1-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２１９】

実施形態１３．R^{1b}が、C_{2-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２２０】

実施形態１４．R^{1b}が、C_{3-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

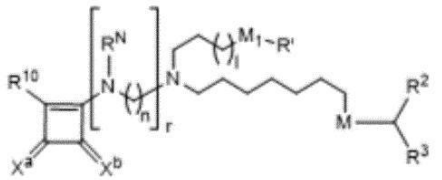
【１２２１】

実施形態１５．R^{1b}が、C_{1-8}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２２２】

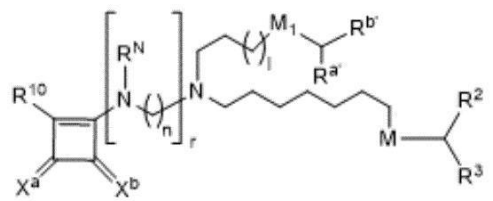
実施形態１６．R^{1b}が、C_{1-5}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２２３】
実施形態１７．R^{1b}が、C_{1-3}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２４】
実施形態１８．R^{1b}が、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル及びC_5アルキルから選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２５】
実施形態１９．R^{1b}が、C_2アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２６】
実施形態２０．R^{1b}が、C_3アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２７】
実施形態２１．mが、５、７、または９である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２８】
実施形態２２．mが、７である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２２９】
実施形態２３．R^1が、－（CHR^5R^6）$_m$－M－$CR^2R^3R^7$とは異なる、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３０】
実施形態２４．R^7が、Hである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３１】
実施形態２５．R^7が、C_{1-3}アルキルから選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３２】
実施形態２６．化合物が、式（ＶＩＩ）：
【化５９２】



（ＶＩＩ）、

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
lが、１、２、３、４、及び５から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；及び
R^2及びR^3が独立して、Ｈ、C_{1-14}アルキル、及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３３】
実施形態２７．化合物が、式（ＶＩＩＩ）：
【化５９３】



（ＶＩＩＩ）、

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
ｌが、１、２、３、４、及び５から選択され；
M_1が、結合またはＭ’であり；及び
$R^{a'}$及び$R^{b'}$が独立して、C_{1-14}アルキル及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択され；及び
R^2及びR^3が独立して、C_{1-14}アルキル及びC_{2-14}アルケニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３４】
実施形態２８．$R^{a'}$が、C_4アルキル、C_4アルケニル、C_5アルキル、C_5アルケニル、C_6アルキル、C_6アルケニル、C_7アルキル、C_7アルケニル、C_9アルキル、C_9アルケニル、C_{11}アルキル、C_{11}アルケニル、C_{17}アルキル、C_{17}アルケニル、C_{18}アルキル、及びC_{18}アルケニルから選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３５】
実施形態２９．$R^{b'}$が、C_{1-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３６】
実施形態３０．$R^{b'}$が、C_{2-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３７】
実施形態３１．$R^{b'}$が、C_{3-14}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３８】
実施形態３２．$R^{b'}$が、C_{1-8}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２３９】
実施形態３３．$R^{b'}$が、C_{1-5}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４０】
実施形態３４．$R^{b'}$が、C_{1-3}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４１】
実施形態３５．$R^{b'}$が、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、C_4アルキル及びC_5アルキルから選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４２】
実施形態３６．$R^{b'}$が、C_2アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４３】
実施形態３７．$R^{b'}$が、C_3アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４４】
実施形態３８．ｌが、１、３、または５である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４５】
実施形態３９．M_1が、存在しない、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４６】
実施形態４０．M_1が、Ｍ’である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２４７】
実施形態４１．Ｍ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－

Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、ここで、Ｍ”が、C_{1-4}アルキルまたはC_{2-4}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２４８】

実施形態４２．Ｍ’が、アリール基またはヘテロアリール基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２４９】

実施形態４３．Ｍ’が、フェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５０】

実施形態４４．Ｍ及びＭ’が独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５１】

実施形態４５．Ｍ及びＭ’の少なくとも１つが、－Ｓ－Ｓ－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５２】

実施形態４６．Ｍ及びＭ’の一方が、－Ｓ－Ｓ－であり、他方が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－または－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５３】

実施形態４７．Ｍ及びＭ’の少なくとも１つが、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５４】

実施形態４８．Ｍ及びＭ’の少なくとも１つが、－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５５】

実施形態４９．Ｍが、－ＯＣ（Ｏ）－であり、Ｍ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５６】

実施形態５０．Ｍが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、Ｍ’が、－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５７】

実施形態５１．Ｍ及びＭ’が各々、－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５８】

実施形態５２．Ｍ及びＭ’が各々、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２５９】

実施形態５３．Ｍが、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６０】

実施形態５４．Ｍが、－ＯＣ（Ｏ）－である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６１】

実施形態５５．Ｍが、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、ここで、Ｍ”が、C_{1-6}アルキルまたはC_{2-6}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６２】

実施形態５６．Ｍが、－ＯＣ（Ｏ）－Ｍ”－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、ここで、Ｍ”が、C_{1-4}アルキルまたはC_{2-4}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６３】

実施形態５７．Ｍが、アリール基またはヘテロアリール基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６４】

実施形態５８．Ｍが、フェニル、オキサゾール、及びチアゾールからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６５】

実施形態５９．Ｒ’が、C_{1-18}アルキル、C_{2-18}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、または－ＹＲ”である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６６】

実施形態６０．R^2及びR^3が独立して、C_{3-14}アルキルまたはC_{3-14}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６７】

実施形態６１．R^1が、C_{5-20}アルキル及びC_{5-20}アルケニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６８】

実施形態６２．R^1が、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－Ｒ”Ｍ’Ｒ’から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２６９】

実施形態６３．R^1が、C_{5-20}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７０】

実施形態６４．R^1が、C_6アルキル、C_8アルキル、C_9アルキル、C_{14}アルキル、またはC_{18}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７１】

実施形態６５．R^1が、C_{5-20}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７２】

実施形態６６．R^1が、C_{18}アルケニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７３】

実施形態６７．R^1が、リノレイルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７４】

実施形態６８．R^1が、－Ｒ”Ｍ’Ｒ’である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７５】

実施形態６９．Ｒ’が、－Ｒ＊ＹＲ”及び－ＹＲ”から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７６】

実施形態７０．Ｙが、シクロプロピル基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７７】

実施形態７１．Ｙに隣接するＲ”が、C_1アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７８】

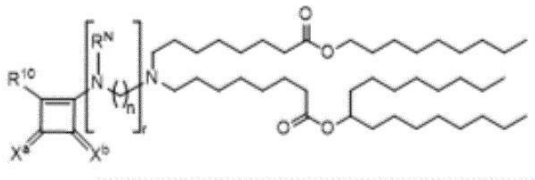
実施形態７２．Ｒ’が、C_4アルキル、C_4アルケニル、C_5アルキル、C_5アルケニル、C_6アルキル、C_6アルケニル、C_7アルキル、C_7アルケニル、C_9アルキル、C_9アルケニル、C_{11}アルキル、C_{11}アルケニル、C_{17}アルキル、C_{17}アルケニル、C_{18}アルキル、及びC_{18}アルケニルから選択され、これらの各々が、直鎖または分枝鎖のいずれかである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２７９】
実施形態７３．Ｒ’が、直鎖である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８０】
実施形態７４．Ｒ’が、分枝鎖である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８１】
実施形態７５．Ｒ”が、C_3アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８２】
実施形態７６．Ｒ”が、C_5アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８３】
実施形態７７．Ｒ”が、C_7アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８４】
実施形態７８．R^1が、ヒドロキシルで置換されたC_{5-20}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８５】
実施形態７９．R^1が、－Ｒ＊ＹＲ”及び－ＹＲ”から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８６】
実施形態８０．Ｙが、シクロプロピル基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８７】
実施形態８１．Ｒ＊が、C_8アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８８】
実施形態８２．Ｒ＊が、アミノ、C_1－C_6アルキルアミノ、及びC_1－C_6ジアルキルアミノからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されたC_{1-12}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２８９】
実施形態８３．Ｒ”が、C_{3-12}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９０】
実施形態８４．Ｒ”が、C_8アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９１】
実施形態８５．各R^5が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９２】
実施形態８６．少なくとも１つのR^5が、ヒドロキシルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９３】
実施形態８７．各R^6が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９４】
実施形態８８．少なくとも１つのR^6が、ヒドロキシルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９５】
実施形態８９．R^2及びR^3が独立して、C_{1-14}アルキル、C_{2-14}アルケニル、－Ｒ＊ＹＲ”、－ＹＲ”、及び－＊ＲＯＲ”からなる群から選択され、またはR^2及びR^3が、それらが結合される原子と一緒に、複素環または炭素環を形成する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１２９６】
実施形態９０．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、同じである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９７】
実施形態９１．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{8}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９８】
実施形態９２．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{2}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１２９９】
実施形態９３．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{3}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３００】
実施形態９４．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{4}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０１】
実施形態９５．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{5}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０２】
実施形態９６．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{6}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０３】
実施形態９７．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、Ｃ$_{7}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０４】
実施形態９８．Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、異なる、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０５】
実施形態９９．Ｒ^{2}が、Ｃ$_{8}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０６】
実施形態１００．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０７】
実施形態１０１．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{2}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０８】
実施形態１０２．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{3}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３０９】
実施形態１０３．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{4}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１０】
実施形態１０４．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{5}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１１】
実施形態１０５．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{6}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１２】
実施形態１０６．Ｒ^{3}が、Ｃ$_{7}$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３１３】
実施形態１０７．R^3が、C_9アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１４】
実施形態１０８．R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、複素環を形成する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１５】
実施形態１０９．R^2及びR^3は、それらが結合される原子と一緒に、炭素環を形成する、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１６】
実施形態１１０．炭素環が、C_6炭素環である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１７】
実施形態１１１．炭素環が、フェニル基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１８】
実施形態１１２．炭素環が、シクロヘキシル基である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３１９】
実施形態１１３．R^2及びR^3によって形成される複素環または炭素環が、それらが結合される原子と一緒に、１つ以上のアルキル基で置換される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２０】
実施形態１１４．R^2が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２１】
実施形態１１５．R^5及びR^6の少なくとも１つの発生が、メチルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２２】
実施形態１１６．R^2が、C_8アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２３】
実施形態１１７．R^3が、C_5アルキル、C_6アルキル、またはC_7アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２４】
実施形態１１８．R^3が、C_8アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２５】
実施形態１１９．R^3が、C_9アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２６】
実施形態１２０．各R^5が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２７】
実施形態１２１．各R^6が、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。
【１３２８】
実施形態１２２．化合物が、式（ＶＩＩａ）：

【化５９４】



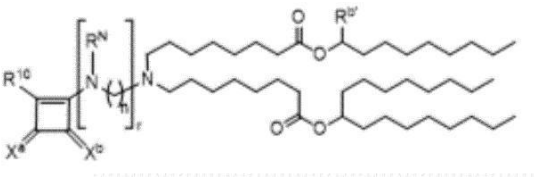
（ＶＩＩａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３２９】

実施形態１２３．化合物が、式（ＶＩＩＩａ）：

【化５９５】



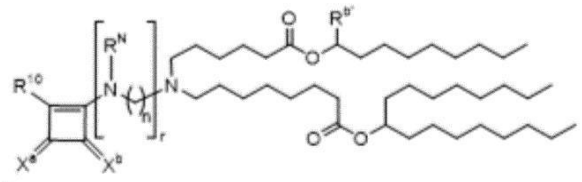
（ＶＩＩＩａ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３０】

実施形態１２４．化合物が、式（ＶＩＩＩｂ）：

【化５９６】



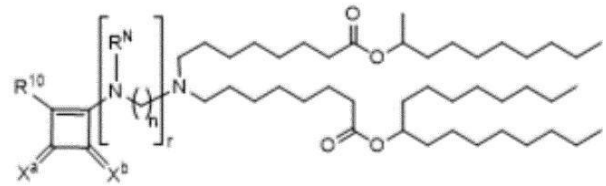
（ＶＩＩＩｂ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３１】

実施形態１２５．化合物が、式（ＶＩＩｂ－１）：

【化５９７】



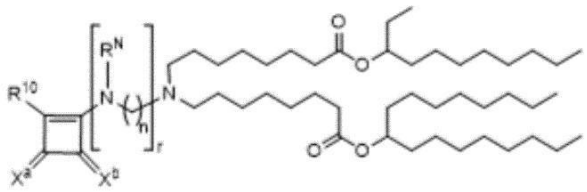
（ＶＩＩｂ－１）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３２】

実施形態１２６．化合物が、式（ＶＩＩｂ－２）：

【化５９８】



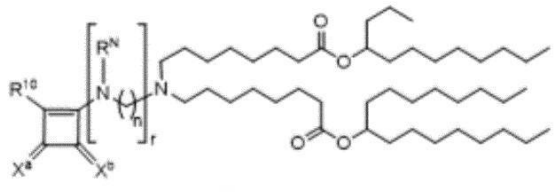
（ＶＩＩｂ－２）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３３】

実施形態１２７．化合物が、式（ＶＩＩｂ－３）：

【化５９９】



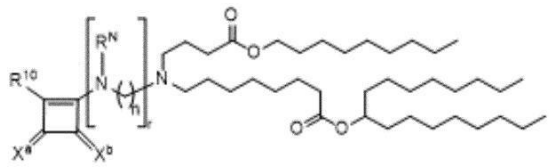
（ＶＩＩｂ－３）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

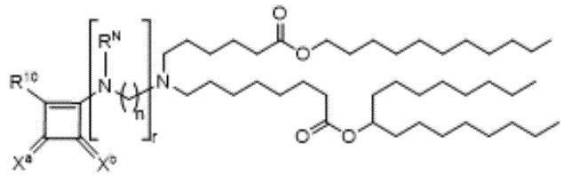
【１３３４】

実施形態１２８．化合物が、式（ＶＩＩｃ）または（ＶＩＩｄ）：

【化６００】



（ＶＩＩｃ）、



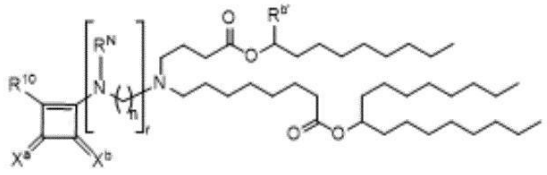
（ＶＩＩｄ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

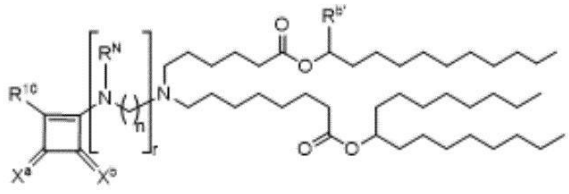
【１３３５】

実施形態１２９．化合物が、式（ＶＩＩＩｃ）または（ＶＩＩＩｄ）：

【化６０１】



（ＶＩＩＩｃ）、



（ＶＩＩＩｄ）

またはそのＮオキシド、またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３６】

実施形態１３０．ｒが、０である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３７】

実施形態１３１．ｒが、１である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３８】

実施形態１３２．ｎが、２、３、または４である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３３９】

実施形態１３３．ｎが、２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４０】

実施形態１３４．ｎが、４である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４１】

実施形態１３５．ｎが、３ではない、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４２】

実施形態１３６．R^Nが、C_{1-3}アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４３】

実施形態１３７．R^Nが、C_1アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４４】

実施形態１３８．R^Nは、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４５】

実施形態１３９．X^aが、Ｏである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４６】

実施形態１４０．X^aが、Ｓである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４７】

実施形態１４１．X^bが、Ｏである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４８】

実施形態１４２．X^bが、Ｓである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３４９】

実施形態１４３．R^{10}が、Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{p1}$Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_{s1}$ＯＲ、－Ｎ（（ＣＨ$_2$）$_{s1}$ＯＲ）$_2$、及び複素環からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５０】

実施形態１４４．R^{10}が、－ＮＨ（CH_2）$_{t1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{p1}$Ｏ（CH_2）$_{q1}$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＨ（CH_2）$_{s1}$ＯＲ、－Ｎ（（CH_2）$_{s1}$ＯＲ）$_2$、及び複素環からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５１】

実施形態１４５．R^{10}が、－Ｎ（Ｒ）－炭素環、－Ｎ（Ｒ）－複素環、－Ｎ（Ｒ）－アリール、及び－Ｎ（Ｒ）－ヘテロアリールからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５２】

実施形態１４６．R^{10}が、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－炭素環、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－複素環、－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－アリール、及び－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－ヘテロアリールからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５３】

実施形態１４７．R^{10}が、－Ｎ（Ｒ）－複素環または－Ｎ（Ｒ）（CH_2）$_{t1}$－複素環である場合、複素環が、テトラヒドロピランまたはオキセタンである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５４】

実施形態１４８．R^{10}が、ＯＨである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５５】

実施形態１４９．Ｑが、－ＮＨR^8であり、R^8が、プリンである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５６】

実施形態１５０．R^{10}が、モルホリニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５７】

実施形態１５１．t^1が、２、３、または４である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５８】

実施形態１５２．p^1が、２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３５９】

実施形態１５３．q^1が、２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６０】

実施形態１５４．s^1が、２である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６１】

実施形態１５５．各Ｒが、ＨまたはC_1－C_3アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６２】

実施形態１５６．各Ｒが、C_1アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６３】

実施形態１５７．各Ｒが、C_2アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６４】

実施形態１５８．各Ｒが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６５】

実施形態１５９．１つのＲが、Ｈであり、１つのＲが、C_1－C_3アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６６】

実施形態１６０．１つのＲが、Ｈであり、１つのＲが、C_1アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６７】

実施形態１６１．１つのＲが、Ｈであり、１つのＲが、Ｃ$_2$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６８】

実施形態１６２．各Ｒが、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３６９】

実施形態１６３．１つのＲが、Ｈであり、１つのＲが、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７０】

実施形態１６４．Ｒ^{10}が、複素環である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７１】

実施形態１６５．Ｒ^{10}が、モルホリニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７２】

実施形態１６６．Ｒ^{10}が、メチルピペラジニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７３】

実施形態１６７．Ｒ^{10}が、－Ｎ（Ｒ）－複素環である、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７４】

実施形態１６８．Ｒが、Ｈである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７５】

実施形態１６９．Ｒ^{10}が、－ＮＨ－テトラヒドロピラニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７６】

実施形態１７０．Ｒ^{10}が、－ＮＨ－オキセタニルである、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７７】

実施形態１７１．化合物１６９、１８２、２５１、２８０、２９０～２９６、３０１、３０９、３１３、３１７、３２１、及び３２６から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７８】

実施形態１７２．化合物３４０～３４６から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３７９】

実施形態１７３．化合物３４７～３５０から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３８０】

実施形態１７４．化合物３５１～３５５から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３８１】

実施形態１７５．化合物３７０～３７７から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

【１３８２】

実施形態１７６．化合物３５６～３５８から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

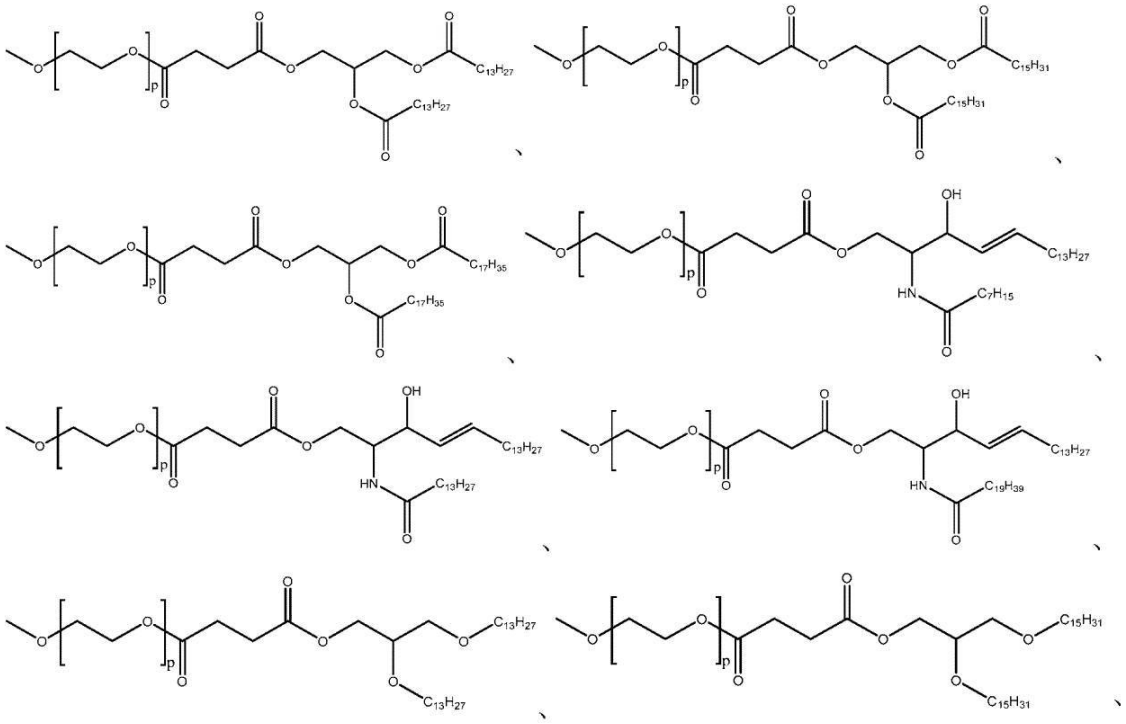
【１３８３】

実施形態１７７．化合物３４０～４００から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物。

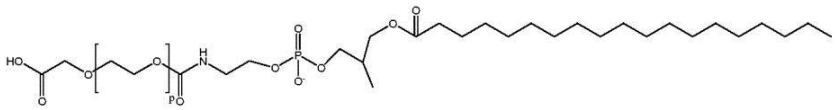
【１３８４】
実施形態１７８．先行実施形態のいずれか１項に記載の化合物を含む脂質成分を含む、ナノ粒子組成物。
【１３８５】
実施形態１７９．脂質成分が、リン脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３８６】
実施形態１８０．リン脂質が、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０　ジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン，１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、ジステアロイル－ホスファチジル－エタノールアミン（ＤＳＰＥ）、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＰＰＥ）、ジミリストイルホスホエタノールアミン（ＤＭＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルエタノールアミン（ＳＯＰＥ）、１－ステアロイル－２－オレオイル－ホスファチジルコリン（ＳＯＰＣ）、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３８７】
実施形態１８１．リン脂質が、ＤＯＰＥである、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３８８】
実施形態１８２．リン脂質が、ＤＳＰＣである、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３８９】
実施形態１８３．脂質成分が、構造脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９０】
実施形態１８４．構造脂質が、コレステロール、フェコステロール、シトステロール、エルゴステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール、トマチジン、ウルソール酸、α－トコフェロール、及びそれらの混合物からなる群から選択さ

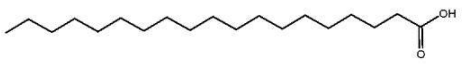
れる、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９１】
実施形態１８５．構造脂質が、コレステロールである、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９２】
実施形態１８６．脂質成分が、ＰＥＧ脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９３】
実施形態１８７．ＰＥＧ脂質が、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９４】
実施形態１８８．ＰＥＧ脂質が、約１０００Ｄａ～約２０ｋＤａのサイズを有するＰＥＧ部分を含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９５】
実施形態１８９．ＰＥＧ脂質が、

【化６０２】

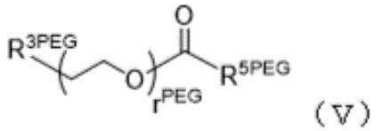


、または





から選択され；
式中、ｐが、１～４０である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１３９６】
実施形態１９０．ＰＥＧ脂質が、式（Ｖ）の化合物：
【化６０３】



（Ｖ）

またはその塩もしくは異性体であり、
式中：
R^{3PEG}が、－ＯＲ^{O}であり；
R^{O}が、水素、Ｃ$_{1-5}$アルキルまたは酸素保護基；
r^{PEG}が、１～１００の整数であり；
R^{5PEG}が、Ｃ$_{10-40}$アルキル、Ｃ$_{10-40}$アルケニル、またはＣ$_{10-40}$アルキ

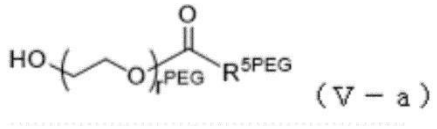
ニルであり；及びR^{5PEG}の任意の１つ以上のメチレン基が独立して、C_{3-10}カルボシクリレン、４～１０員のヘテロシクリレン、C_{6-10}アリーレン、４～１０員のヘテロアリーレン、－Ｎ（R^N）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮR^N）－、－Ｃ（＝ＮR^N）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（＝ＮR^N）－、－ＮR^NＣ（＝ＮR^N）Ｎ（R^N）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（R^N）－、－ＮR^NＣ（Ｓ）－、－ＮR^NＣ（Ｓ）Ｎ（R^N）－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＯＳ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－ＯＳ（Ｏ）Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^N）－、または－Ｎ（R^N）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ－と置換され；及び

R^Nの各例が独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または窒素保護基である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１３９７】

実施形態１９１．ＰＥＧ脂質が、式（Ｖ－ａ）の化合物：

【化６０４】



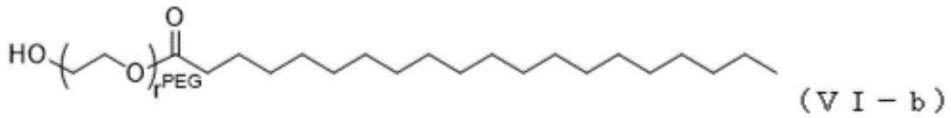
（Ｖ－ａ）

またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１３９８】

実施形態１９２．ＰＥＧ脂質が、式（ＶＩ－ｂ）の化合物：

【化６０５】



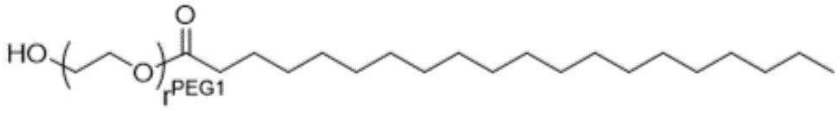
（ＶＩ－ｂ）

またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１３９９】

実施形態１９３．ＰＥＧ脂質が、下式を有する化合物：

【化６０６】



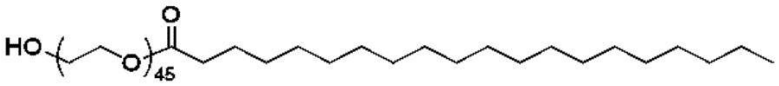
（ＰＥＧ１）

またはその塩もしくは異性体であり、式中、r^{PEG1}が、４０～５０の整数である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４００】

実施形態１９４．ＰＥＧ脂質が、下式を有する化合物：

【化６０７】



またはその塩もしくは異性体である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０１】

実施形態１９５．脂質成分が、３－（ジドデシルアミノ）－Ｎ１，Ｎ１，４－トリドデシル－１－ピペラジンエタンアミン（ＫＬ１０）、Ｎ１－［２－（ジドデシルアミノ）エチル］－Ｎ１，Ｎ４，Ｎ４－トリドデシル－１，４－ピペラジンジエタンアミン（ＫＬ２２）、１４，２５－ジトリデシル－１５，１８，２１，２４－テトラアザ－オクタトリアコンタン（ＫＬ２５）、１，２－ジリノレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンプロパン（ＤＬｉｎ－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－ジメチルアミノメチル－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－Ｋ－ＤＭＡ）、ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－イル　４－（ジメチルアミノ）ブタノエート（ＤＬｉｎ－ＭＣ３－ＤＭＡ）、２，２－ジリノレイル－４－（２－ジメチルアミノエチル）－［１，３］－ジオキソラン（ＤＬｉｎ－ＫＣ２－ＤＭＡ）、１，２－ジオレイルオキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンプロパン（ＤＯＤＭＡ）、２－（｛８－［（３β）－コレスタ－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ）、（２Ｒ）－２－（｛８－［（３β）－コレスタ－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｒ））、及び（２Ｓ）－２－（｛８－［（３β）－コレスタ－５－エン－３－イルオキシ］オクチル｝オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イルオキシ］プロパン－１－アミン（オクチル－ＣＬｉｎＤＭＡ（２Ｓ））からなる群から選択されるカチオン性及び／またはイオン性脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０２】

実施形態１９６．脂質成分が、リン脂質、構造脂質、及びＰＥＧ脂質をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０３】

実施形態１９７．脂質成分が、約３０ｍｏｌ％～約６０ｍｏｌ％の前記化合物、約０ｍｏｌ％～約３０ｍｏｌ％のリン脂質、約１８．５ｍｏｌ％～約４８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約０ｍｏｌ％～約１０ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０４】

実施形態１９８．脂質成分が、約５０ｍｏｌ％の前記化合物、約１０ｍｏｌ％のリン脂質、約３８．５ｍｏｌ％の構造脂質、及び約１．５ｍｏｌ％のＰＥＧ脂質を含、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０５】

実施形態１９９．治療薬及び／または予防薬をさらに含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０６】

実施形態２００．治療薬及び／または予防薬が、ワクチンまたは免疫応答を誘発することが可能な化合物である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０７】

実施形態２０１．治療薬及び／または予防薬が、核酸である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０８】

実施形態２０２．治療薬及び／または予防薬が、リボ核酸（ＲＮＡ）である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４０９】

実施形態２０３．ＲＮＡが、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、小ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１０】

実施形態２０４．ＲＮＡが、ｍＲＮＡである、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１１】

実施形態２０５．ｍＲＮＡが、ステムループ、鎖終止ヌクレオシド、ポリＡ配列、ポリアデニル化シグナル、及び／または５’キャップ構造の１つ以上を含む、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１２】

実施形態２０６．治療薬及び／または予防薬の封入効率が、少なくとも５０％である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１３】

実施形態２０７．治療薬及び／または予防薬の封入効率が、少なくとも８０％である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１４】

実施形態２０８．治療薬及び／または予防薬の封入効率が、少なくとも９０％である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１５】

実施形態２０９．治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分のｗｔ／ｗｔ比が、約１０：１～約６０：１である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１６】

実施形態２１０．治療薬及び／または予防薬に対する脂質成分のｗｔ／ｗｔ比が、約２０：１である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１７】

実施形態２１１．Ｎ：Ｐ比が、約２：１～約３０：１である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１８】

実施形態２１２．Ｎ：Ｐ比が、約５．６７：１である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４１９】

実施形態２１３．ナノ粒子組成物の平均サイズが、約７０ｎｍ～約１００ｎｍである、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４２０】

実施形態２１４．ナノ粒子組成物の多分散指数が、約０．１０～約０．２０である、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４２１】

実施形態２１５．ナノ粒子組成物が、約－１０ｍＶ～約＋２０ｍＶのゼータ電位を有する、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４２２】

実施形態２１６．ナノ粒子が、約６．６の表面ｐＫａを有する、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４２３】

実施形態２１７．ナノ粒子が、約１５％のエンドソーム脱出効率を有する、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。

【１４２４】
実施形態２１８．先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【１４２５】
実施形態２１９．治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物細胞に送達する方法であって、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物を対象に投与することを含み、前記投与が、細胞を、ナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬が、細胞に送達される、方法。
【１４２６】
実施形態２２０．哺乳動物細胞が、哺乳動物内である、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４２７】
実施形態２２１．哺乳動物が、ヒトである、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４２８】
実施形態２２２．ナノ粒子組成物が、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、鼻腔内に、または吸入によって投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４２９】
実施形態２２３．約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量の前記治療薬及び／または前記予防薬が、哺乳動物に投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４３０】
実施形態２２４．哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法であって、細胞を、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物と接触させることを含み、治療薬及び／または予防薬が、ｍＲＮＡであり、ｍＲＮＡが、目的のポリペプチドをコードし、それによって、ｍＲＮＡが、細胞内で翻訳されて、目的のポリペプチドを生成することが可能である、方法。
【１４３１】
実施形態２２５．哺乳動物細胞が、哺乳動物内である、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４３２】
実施形態２２６．哺乳動物が、ヒトである、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４３３】
実施形態２２７．ナノ粒子組成物が、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、鼻腔内に、または吸入によって投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４３４】
実施形態２２８．約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量の前記治療薬及び／または前記予防薬が、哺乳動物に投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４３５】
実施形態２２９．疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物における前記疾患または前記障害の治療方法であって、哺乳動物に、治療有効量の先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物に投与することを含む、方法。
【１４３６】
実施形態２３０．疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物における前記疾患または前記障害の治療に使用される、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１４３７】
実施形態２３１．疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物における前記疾患または前記障害の治療のための薬剤として使用される、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物。
【１４３８】

実施形態２３２．疾患または障害の治療を必要とする哺乳動物における前記疾患または前記障害の治療のための薬剤の製造における、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物の使用。

【１４３９】

実施形態２３３．疾患または障害が、機能不全または異常なタンパク質またはポリペプチド活性によって特徴付けられる、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４０】

実施形態２３４．疾患または障害が、炎症性疾患、癌及び増殖性疾患、遺伝性疾患、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患、心血管系及び腎血管疾患、並びに代謝性疾患からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４１】

実施形態２３５．哺乳動物が、ヒトである、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４２】

実施形態２３６．ナノ粒子組成物が、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、鼻腔内に、または吸入によって投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４３】

実施形態２３７．ナノ粒子組成物が、皮下投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４４】

実施形態２３８．約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量の治療薬及び／または予防薬が、哺乳動物に投与されるかまたは、薬剤が、０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの治療薬及び／または予防薬を含む、先行実施形態のいずれか１項に記載で使用される方法、使用、またはナノ粒子組成物。

【１４４５】

実施形態２３９．治療薬及び／または予防薬を、哺乳動物の器官に特異的に送達する方法であって、先行実施形態のいずれか１項に記載のナノ粒子組成物を哺乳動物に投与することを含み、前記投与が、前記哺乳動物の器官を、ナノ粒子組成物と接触させることを含み、それによって、治療薬及び／または予防薬が、器官に送達される、前記方法。

【１４４６】

実施形態２４０．哺乳動物が、ヒトである、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

【１４４７】

実施形態２４１．ナノ粒子組成物が、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、鼻腔内に、または吸入によって投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

【１４４８】

実施形態２４２．約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量の治療薬及び／または予防薬が、哺乳動物に投与される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

【１４４９】

実施形態２４３．接触または投与工程の前に、前記哺乳動物を、１つ以上のさらなる化合物で前処理することをさらに含み、前処理が、前記１つ以上のさらなる化合物を、前記哺乳動物に投与することを含む、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

【１４５０】

実施形態２４４．前記哺乳動物が、前記接触工程または前記投与工程前の２週間以内、１週間以内、２４時間以内に前処理される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

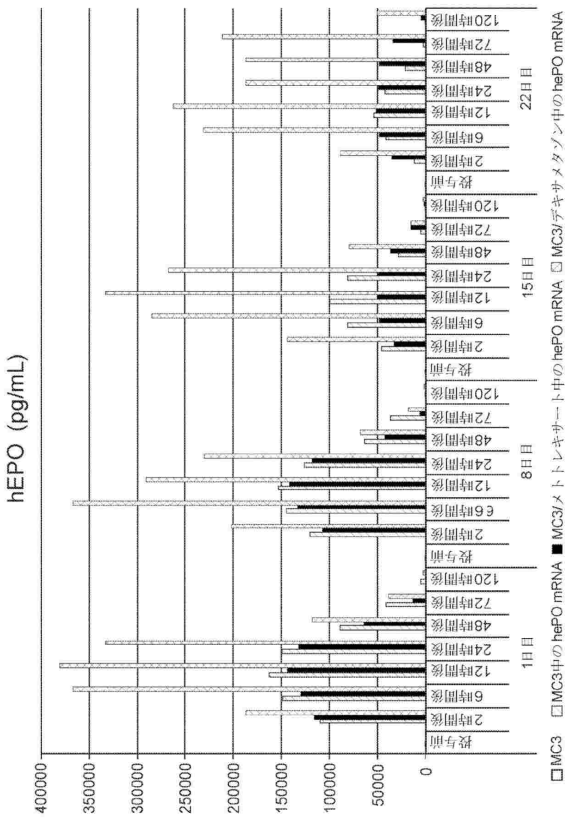
【１４５１】

実施形態２４５．前記哺乳動物が、前記接触工程または前記投与工程の約１時間前に前処理される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。

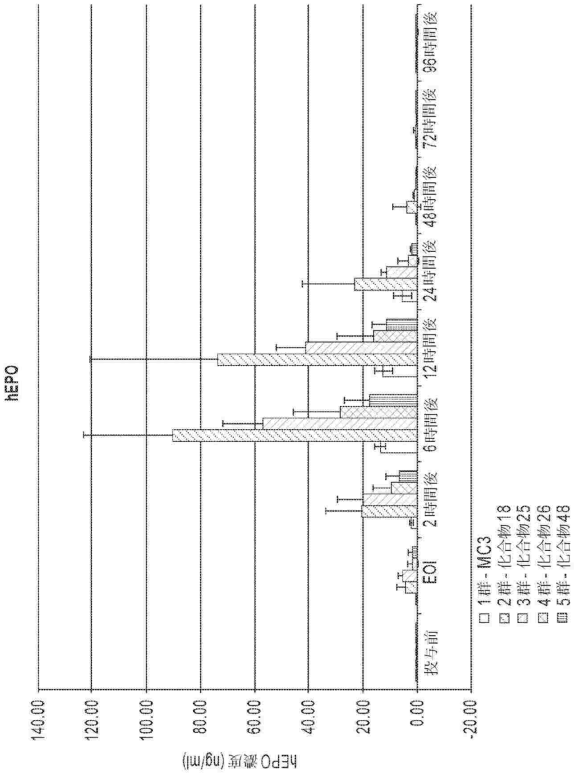
【１４５２】
実施形態２４６．前記１つ以上のさらなる化合物が、抗炎症性化合物、ステロイド、スタチン、エストラジオール、ＢＴＫ阻害剤、Ｓ１Ｐ１アゴニスト、グルココルチコイド受容体調節因子（ＧＲＭ）、及び抗ヒスタミンからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４５３】
実施形態２４７．前記１つ以上のさらなる化合物が、デキサメタゾン、メトトレキサート、アセトアミノフェン、Ｈ１受容体遮断薬、及びＨ２受容体遮断薬からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか１項に記載の方法。
【１４５４】
均等物
本開示が、その詳細な説明とともに説明されてきたが、上記の説明は、添付の特許請求の範囲によって規定される本開示の範囲を例示することが意図され、限定するものではないことが理解されるべきである。他の態様、利点、及び改変が、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

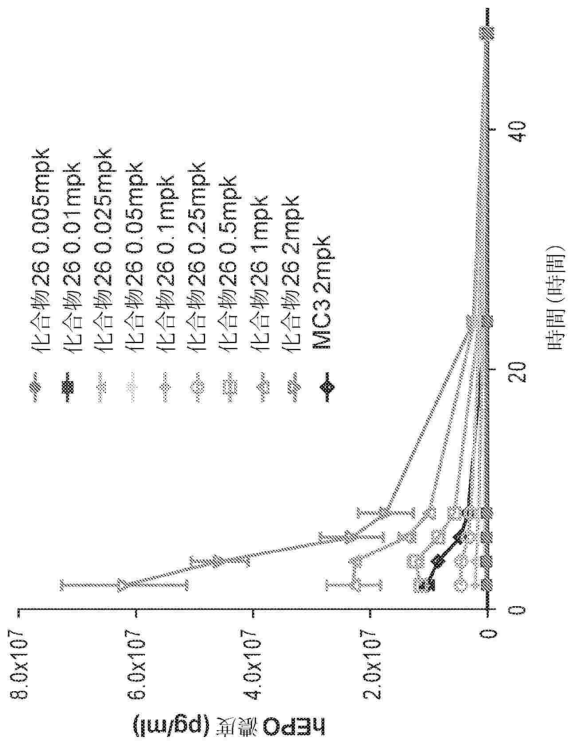
【図１】


hEPO (pg/mL)
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
投与前
2時間後
6時間後
12時間後
24時間後
48時間後
72時間後
120時間後
1日目
8日目
15日目
22日目
□MC3 □MC3中のhePO mRNA ■MC3/メトトレキサート中のhePO mRNA □MC3/デキサメタゾン中のhePO mRNA

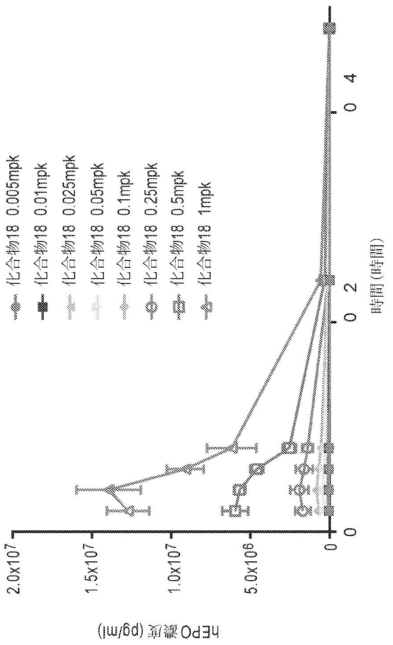
【図２】


hEPO
140.00
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
-20.00
hEPO 濃度 (ng/ml)
投与前
EOI
2時間後
6時間後
12時間後
24時間後
48時間後
72時間後
96時間後
□ 1群 - MC3
▨ 2群 - 化合物18
□ 3群 - 化合物25
□ 4群 - 化合物26
▨ 5群 - 化合物48

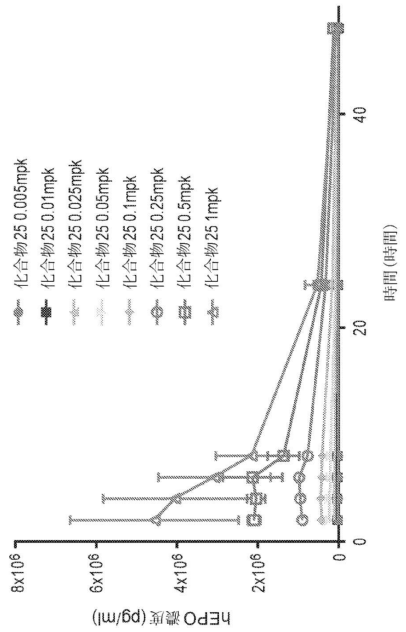
【図３】


化合物26 0.005mpk
化合物26 0.01mpk
化合物26 0.025mpk
化合物26 0.05mpk
化合物26 0.1mpk
化合物26 0.25mpk
化合物26 0.5mpk
化合物26 1mpk
化合物26 2mpk
MC3 2mpk
8.0x10^7
6.0x10^7
4.0x10^7
2.0x10^7
0
0
20
40
hEPO 濃度 (pg/ml)
時間 (時間)

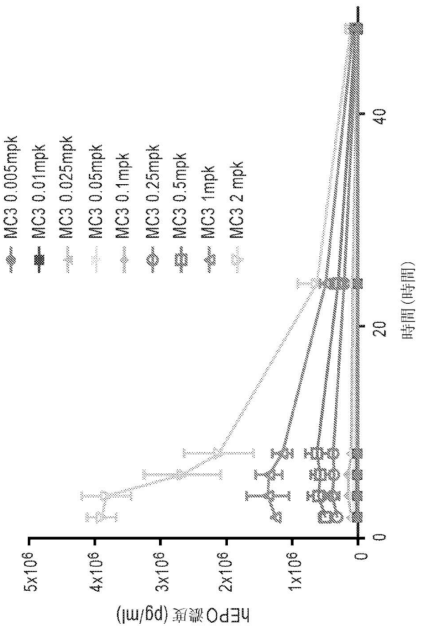
【図４】


化合物18 0.005mpk
化合物18 0.01mpk
化合物18 0.025mpk
化合物18 0.05mpk
化合物18 0.1mpk
化合物18 0.25mpk
化合物18 0.5mpk
化合物18 1mpk
2.0x10^7
1.5x10^7
1.0x10^7
5.0x10^6
0
0
2
4
hEPO 濃度 (pg/ml)
時間 (時間)

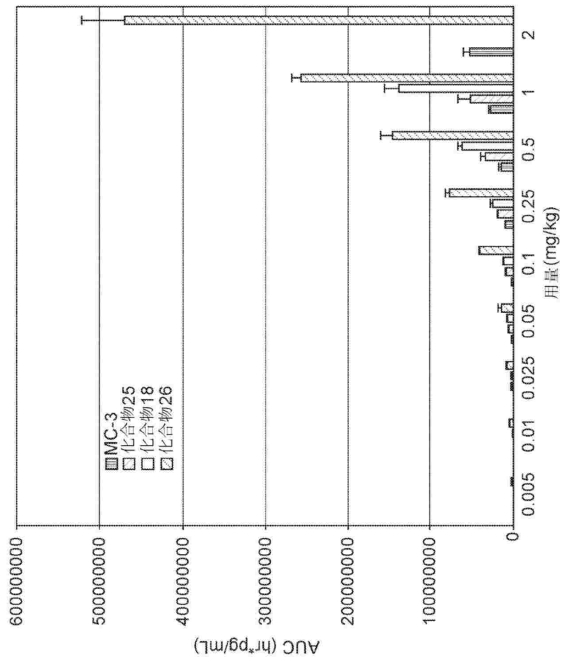
【図５】


化合物25 0.005mpk
化合物25 0.01mpk
化合物25 0.025mpk
化合物25 0.05mpk
化合物25 0.1mpk
化合物25 0.25mpk
化合物25 0.5mpk
化合物25 1mpk
hEPO濃度 (pg/ml)
時間 (時間)

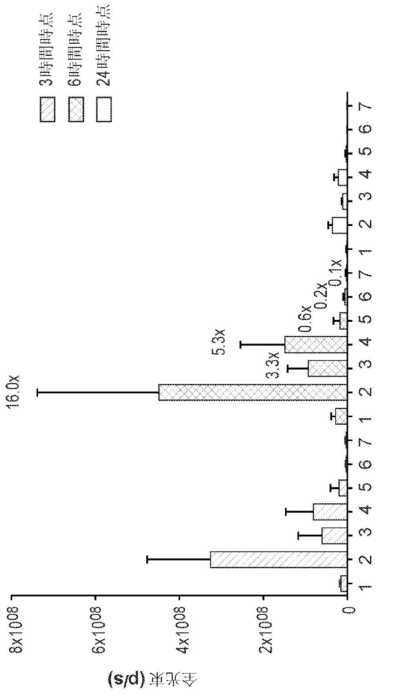
【図６】


MC3 0.005mpk
MC3 0.01mpk
MC3 0.025mpk
MC3 0.05mpk
MC3 0.1mpk
MC3 0.25mpk
MC3 0.5mpk
MC3 1mpk
MC3 2 mpk
hEPO濃度 (pg/ml)
時間 (時間)

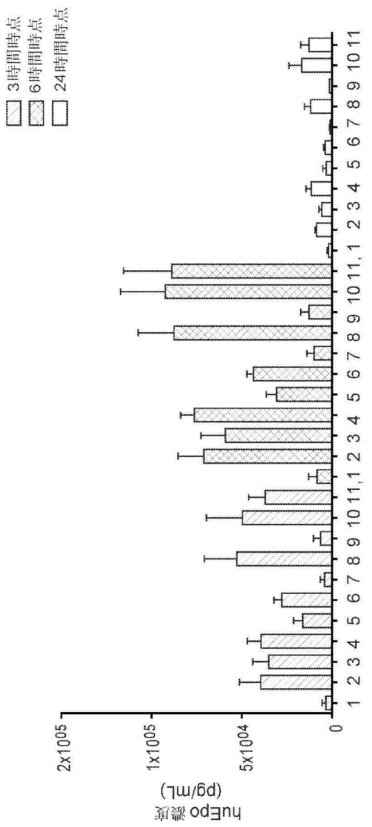
【図７】


MC-3
化合物25
化合物18
化合物26
AUC (hr*pg/mL)
用量 (mg/kg)

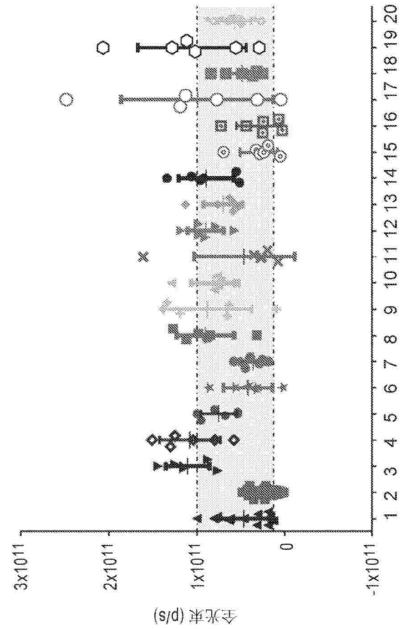
【図８】


3時間時点
6時間時点
24時間時点
16.0x
5.3x
3.3x
0.6x
0.2x
0.1x
全光束 (p/s)

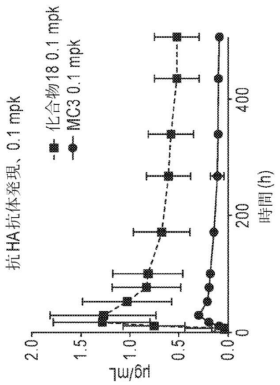
【図９】



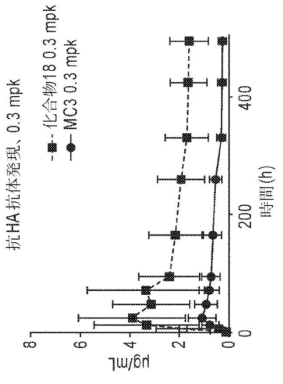
【図１０】



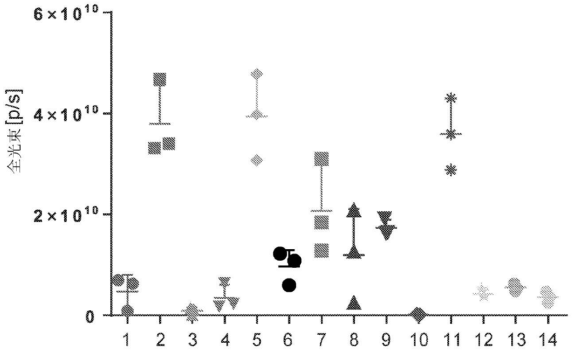
【図１１Ａ】



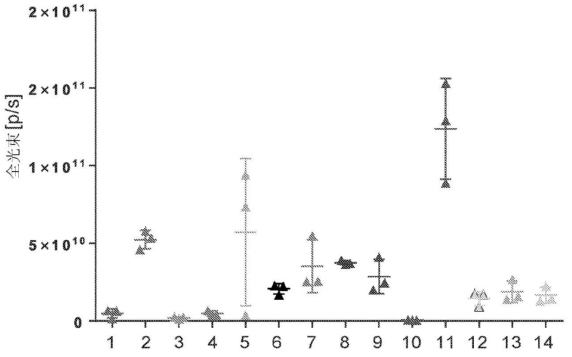
【図１１Ｂ】



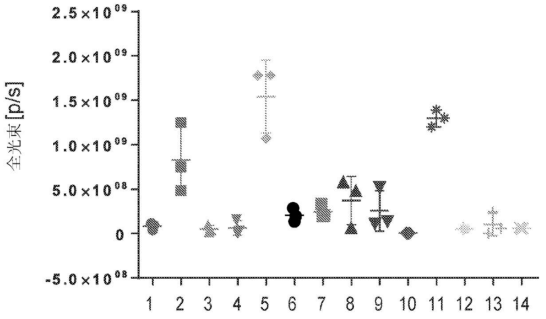
【図１２Ａ】



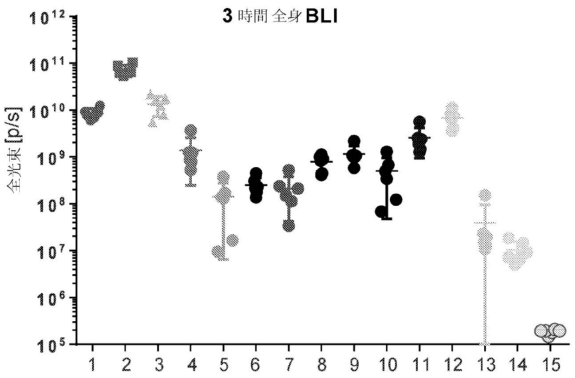
【図１２Ｂ】



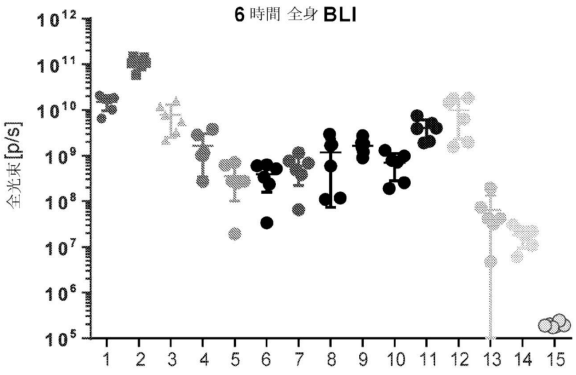
【図１２Ｃ】



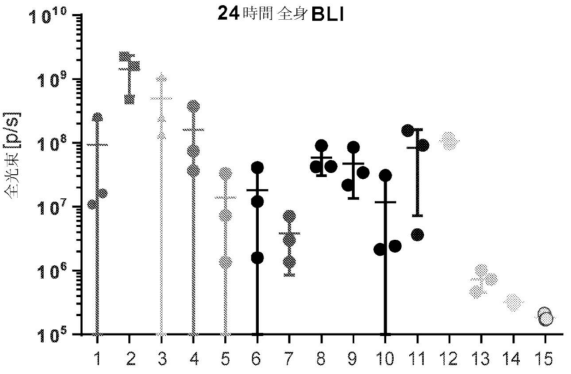
【図１３Ａ】



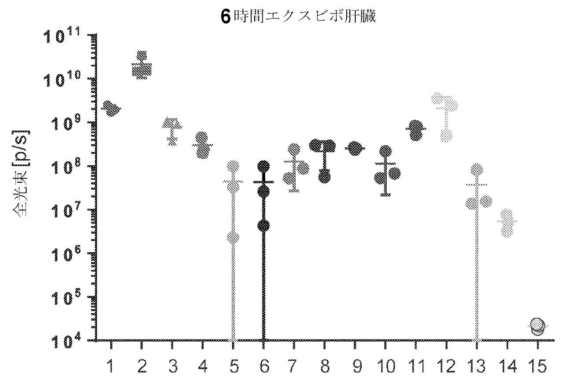
【図１３Ｂ】



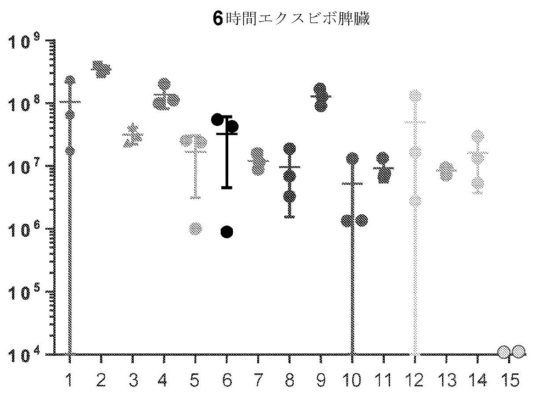
【図１３Ｃ】



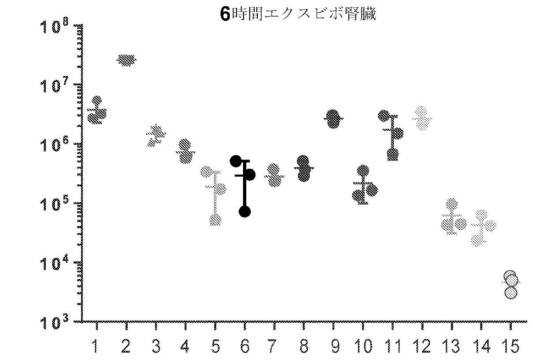
【図１４Ａ】



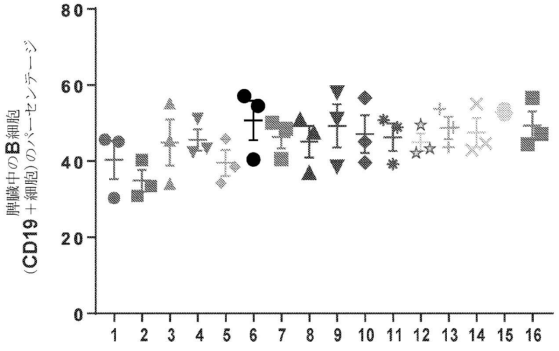
【図１４Ｂ】



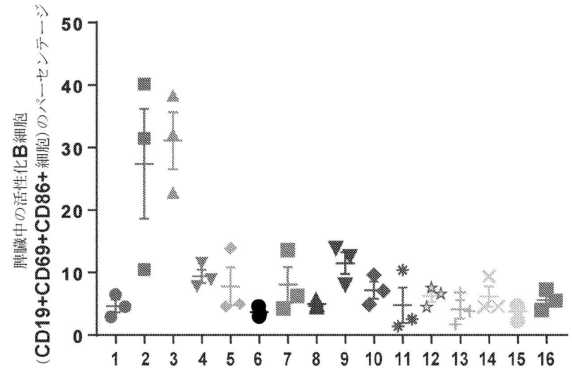
【図１４Ｃ】



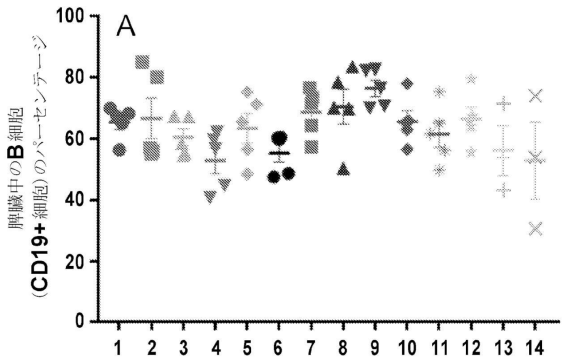
【図１５Ａ】



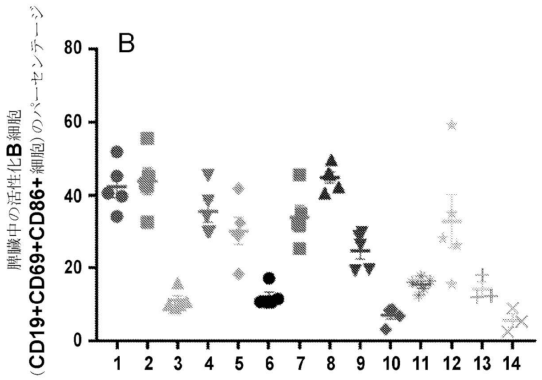
【図１５Ｂ】



【図１６Ａ】



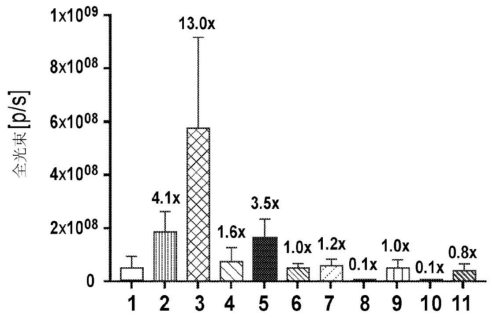
【図１６Ｂ】



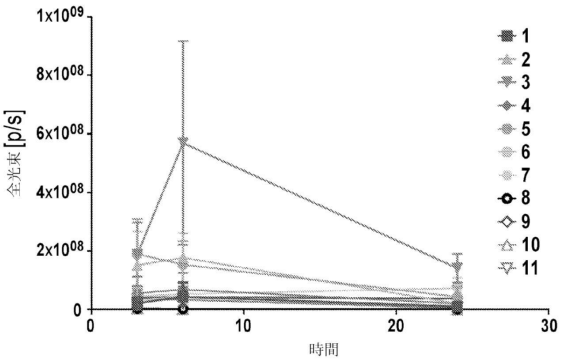
【図１７】



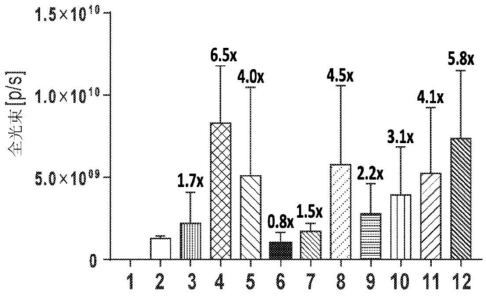
【図１８Ａ】



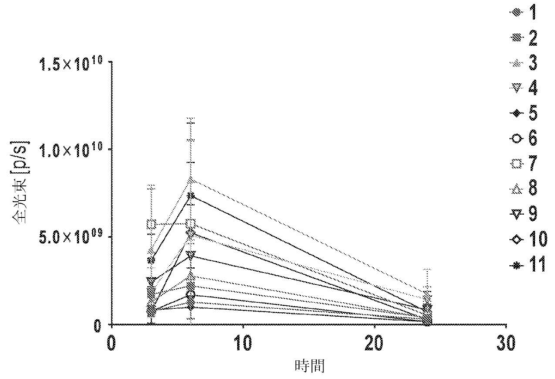
【図１８Ｂ】



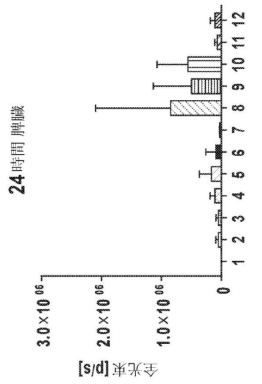
【図１９Ａ】



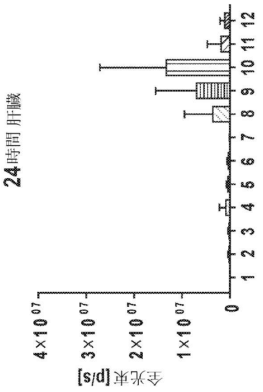
【図１９Ｂ】



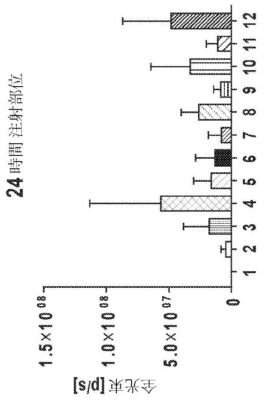
【図２０Ａ】



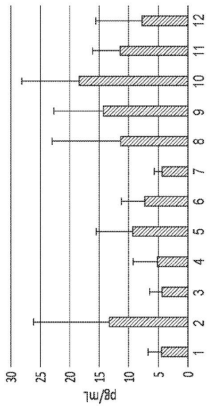
【図２０Ｂ】



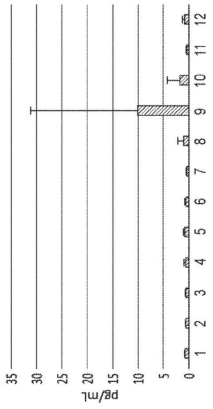
【図２０Ｃ】



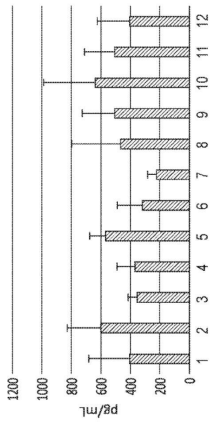
【図２１Ａ】



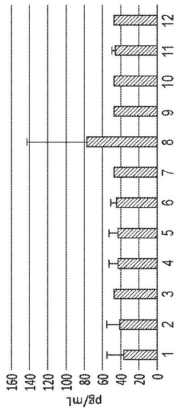
【図２１Ｂ】



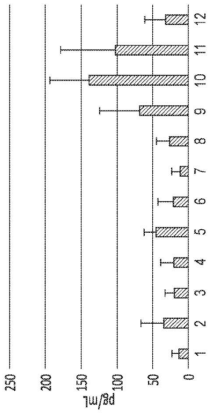
【図２１Ｃ】



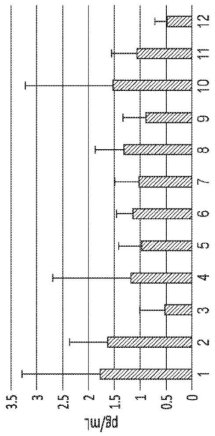
【図２１Ｄ】



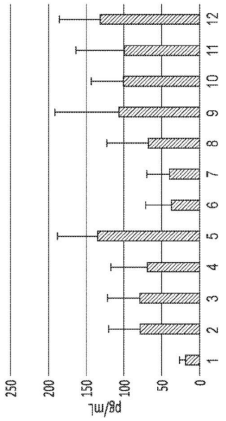
【図２１Ｅ】



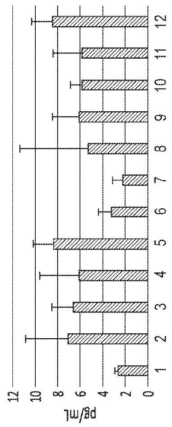
【図２１Ｆ】



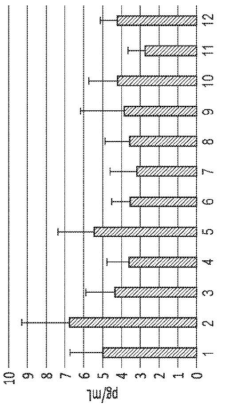
【図２１Ｇ】



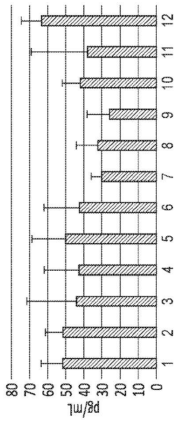
【図２１Ｈ】



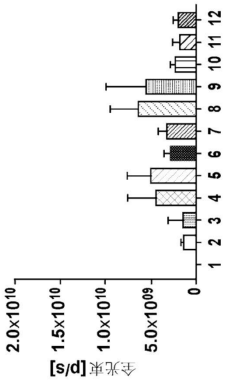
【図２１Ｉ】



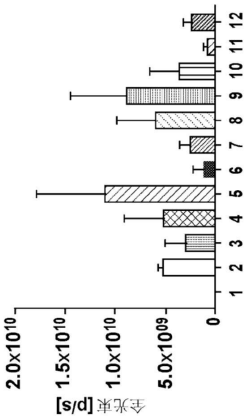
【図２１Ｊ】



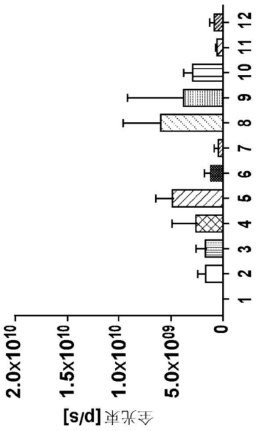
【図２２Ａ】



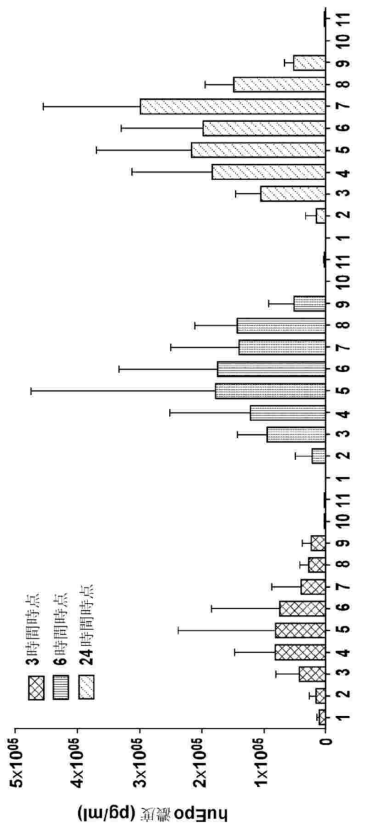
【図２２Ｂ】



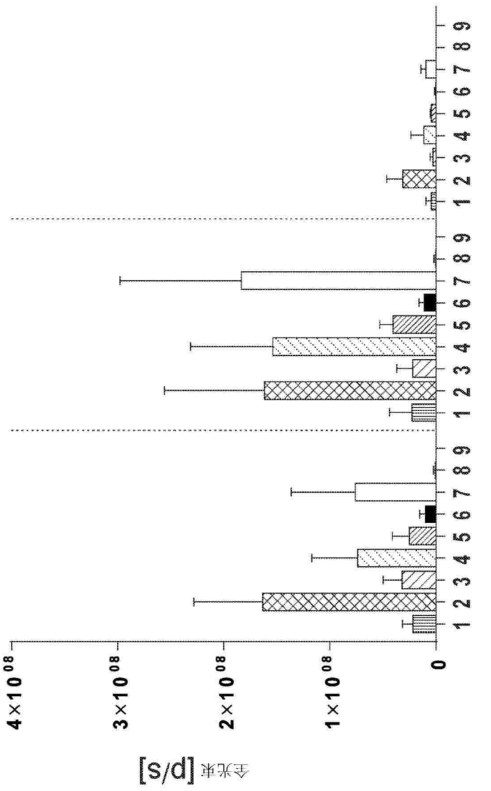
【図２２Ｃ】



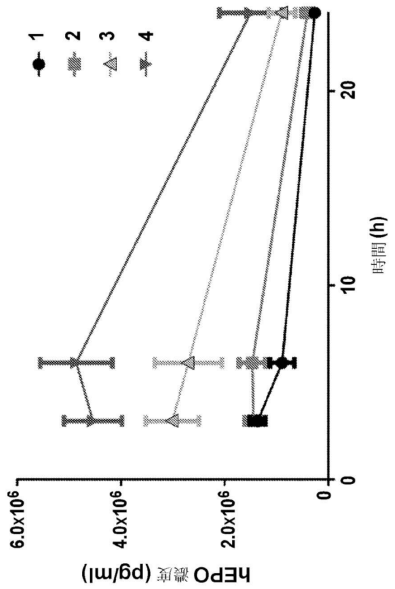
【図２３】



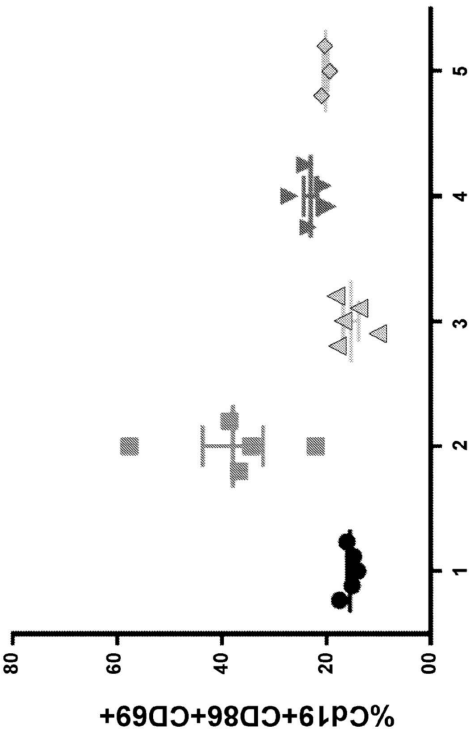
【図２４】



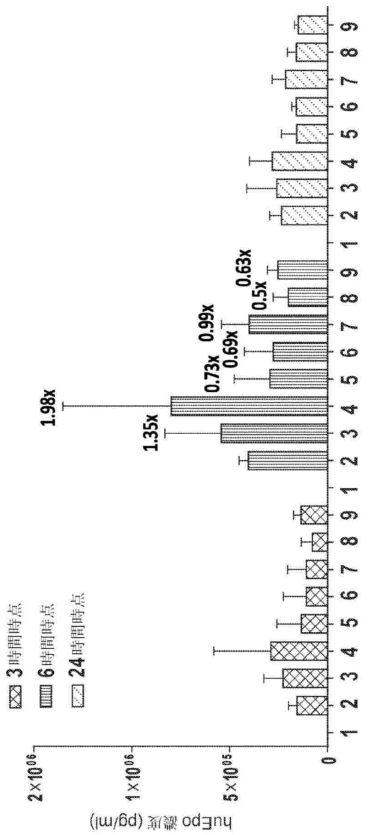
【図２５】



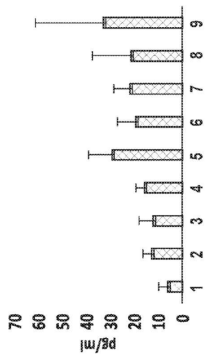
【図２６】



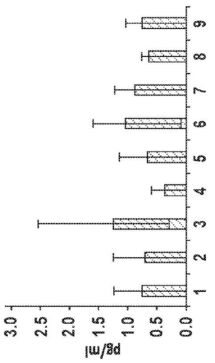
【図２７】



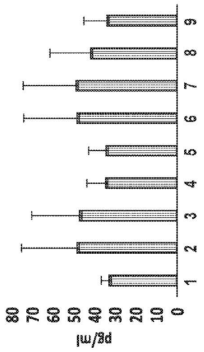
【図２８Ａ】



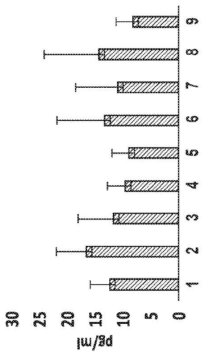
【図２８Ｂ】



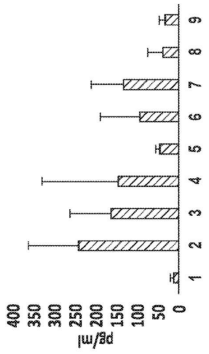
【図２８Ｃ】



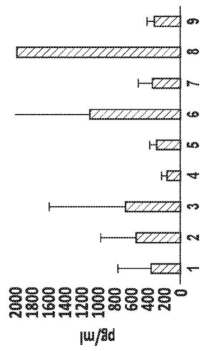
【図２８Ｄ】



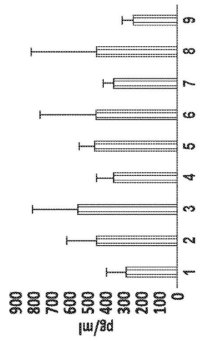
【図２８Ｅ】



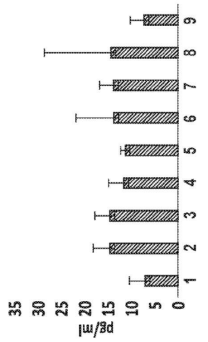
【図２８Ｆ】



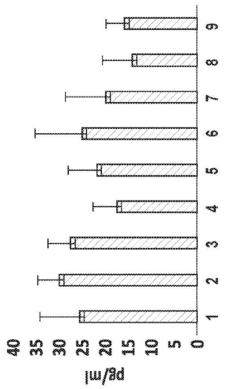
【図２８Ｇ】



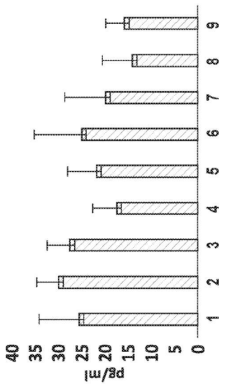
【図２８Ｈ】



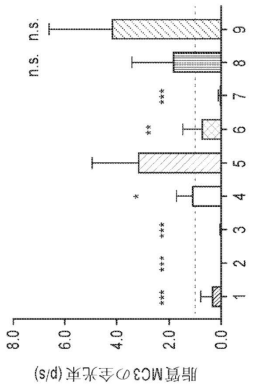
【図２８Ｉ】



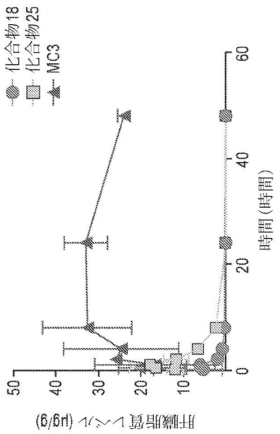
【図２８Ｊ】



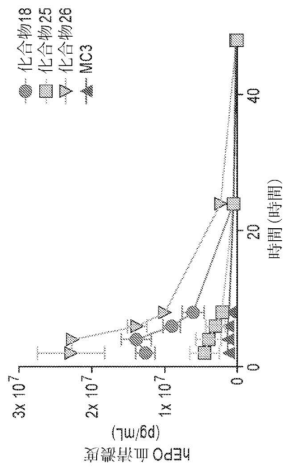
【図２９Ａ】



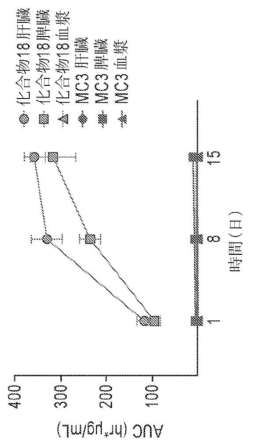
【図２９Ｂ】



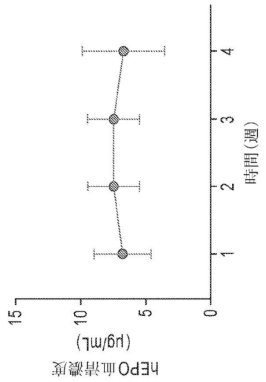
【図２９Ｃ】



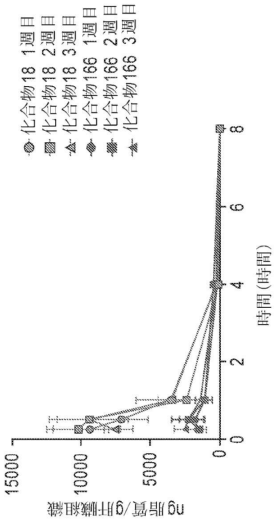
【図３０Ａ】



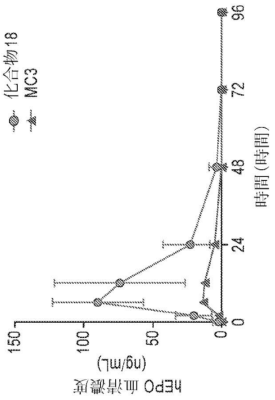
【図３０Ｂ】



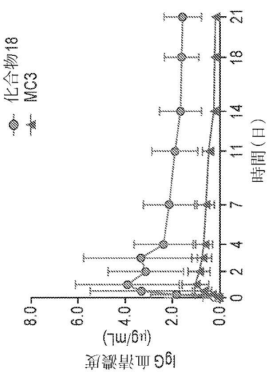
【図３０Ｃ】



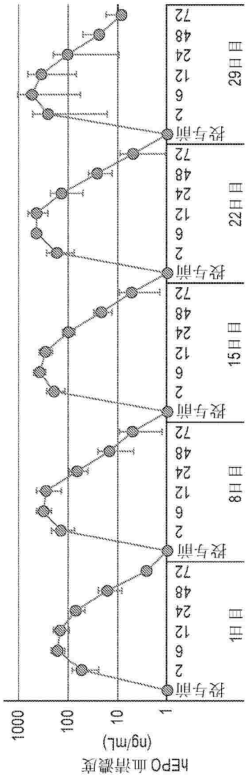
【図３１Ａ】



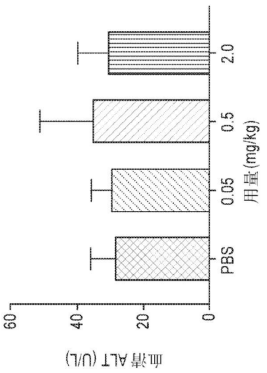
【図３１Ｂ】



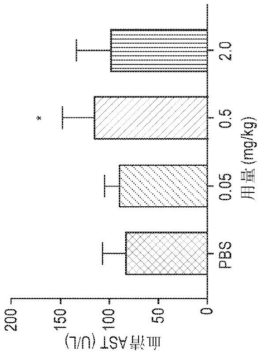
【図３１Ｃ】



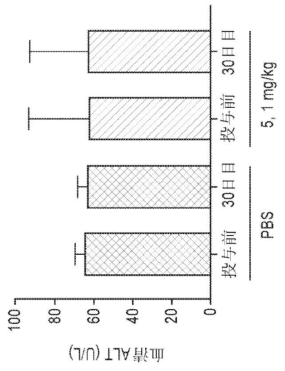
【図３２Ａ】



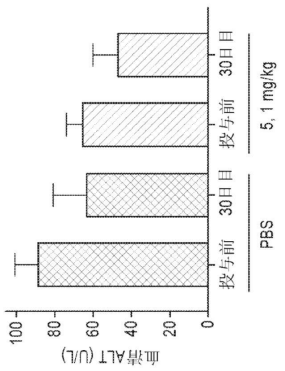
【図３２Ｂ】



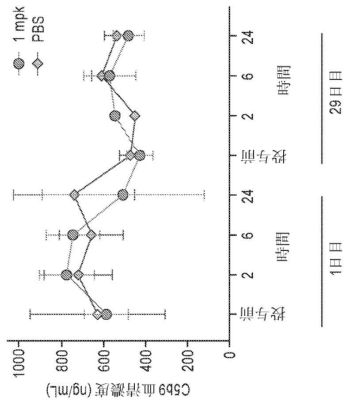
【図３２Ｃ】



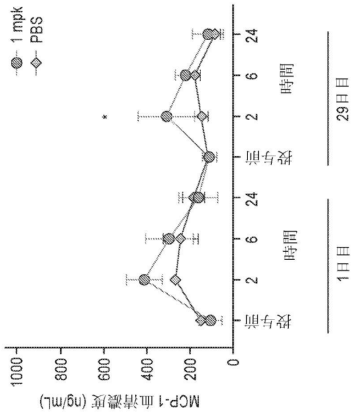
【図３２Ｄ】



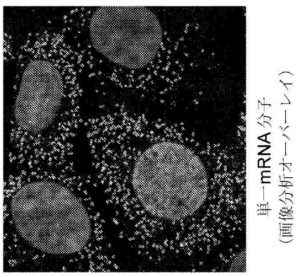
【図３３Ａ】



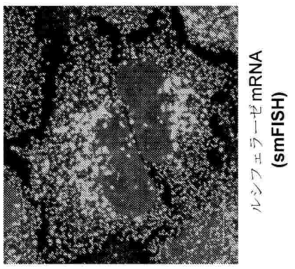
【図３３Ｂ】



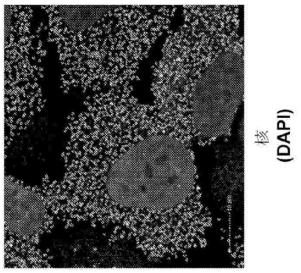
【図３４Ａ】



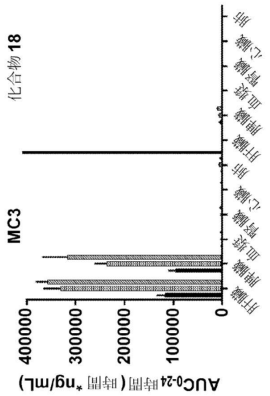
【図３４Ｂ】



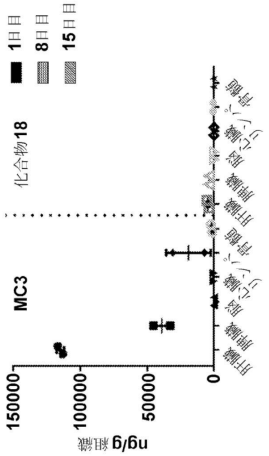
【図３４Ｃ】



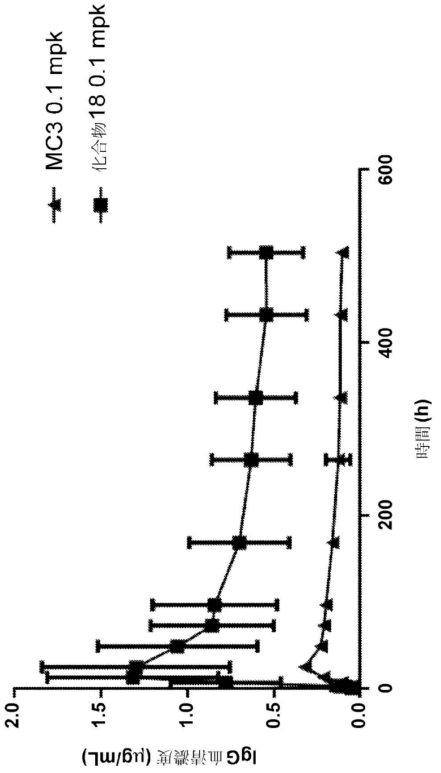
【図３５Ａ】



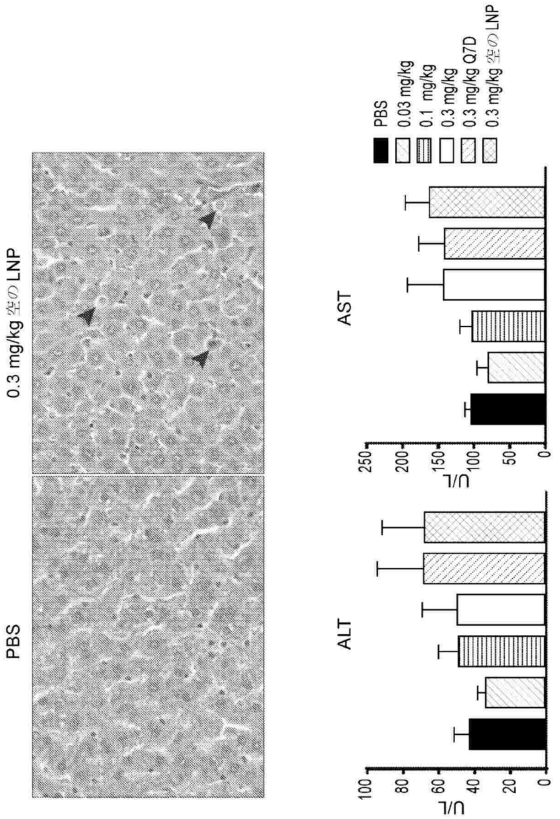
【図３５Ｂ】



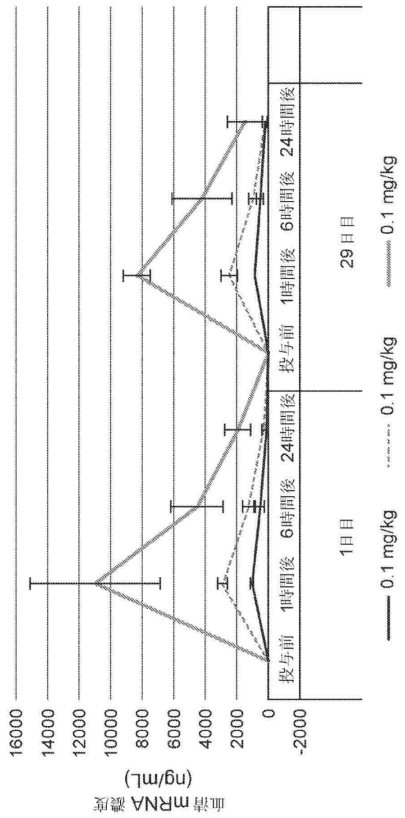
【図３６】



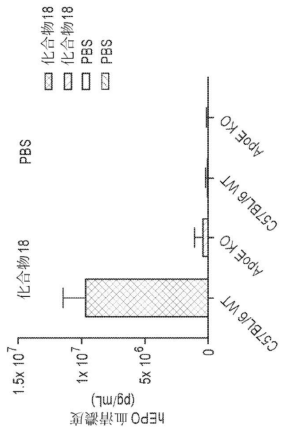
【図３７】



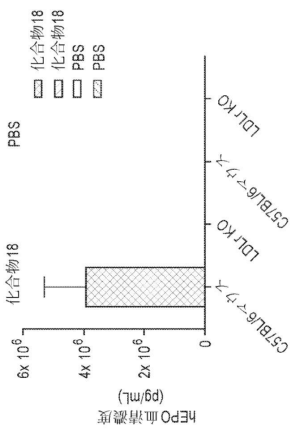
【図３８】



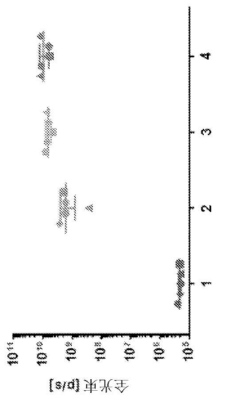
【図３９Ａ】



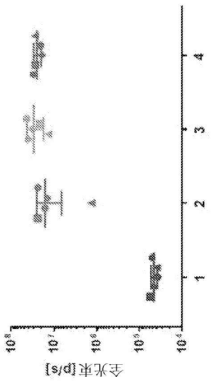
【図３９Ｂ】



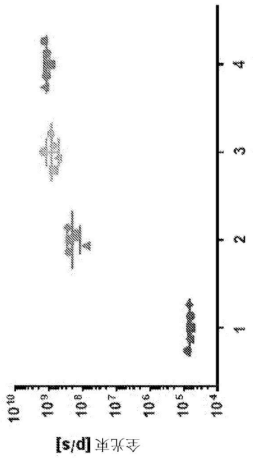
【図４０Ａ】



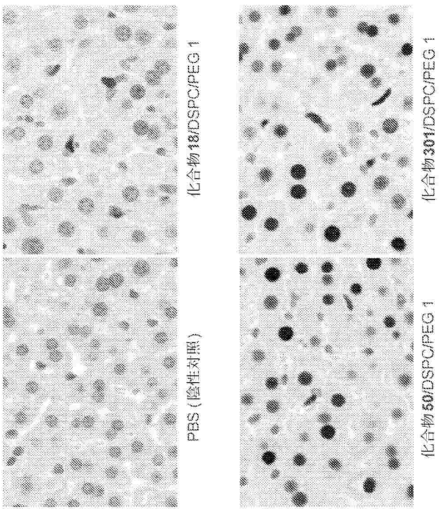
【図４０Ｂ】



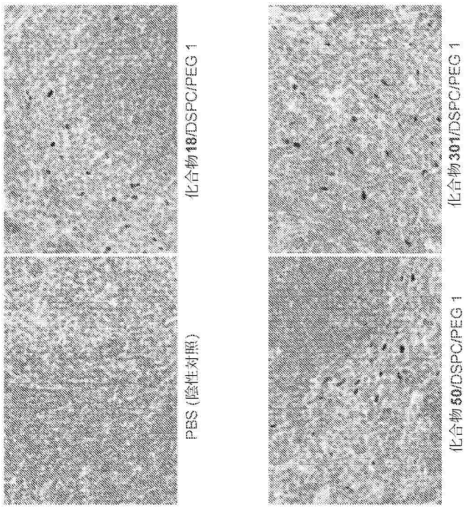
【図４０Ｃ】



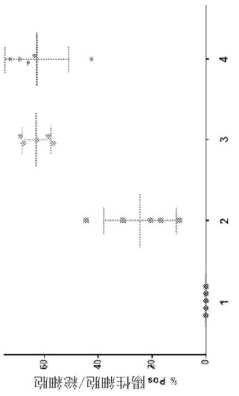
【図４１】



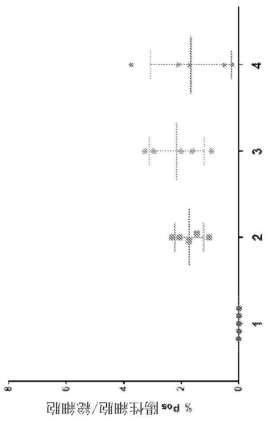
【図４２】



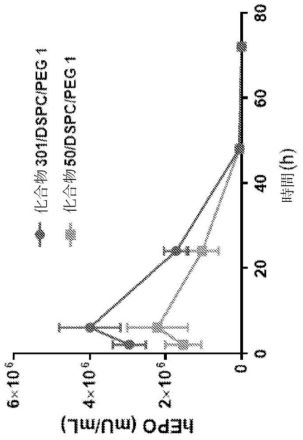
【図４３Ａ】



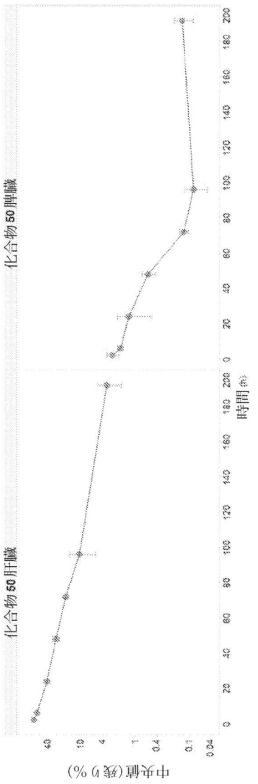
【図４３Ｂ】



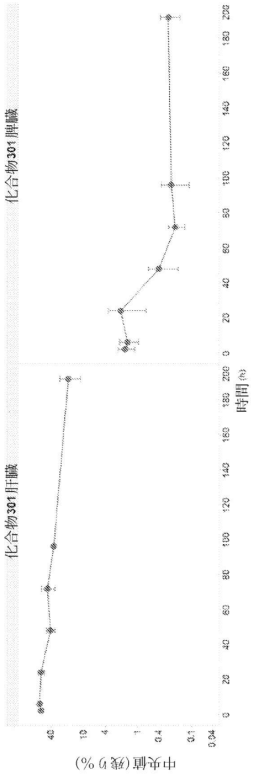
【図４４】



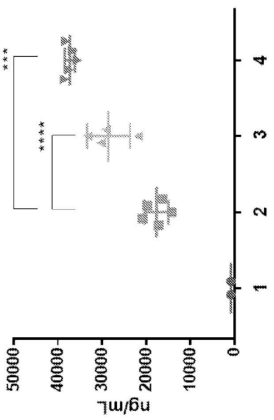
【図４５Ａ】



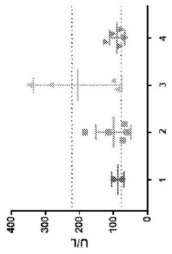
【図４５Ｂ】



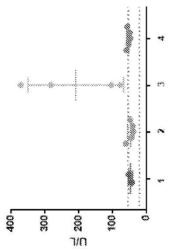
【図４６】



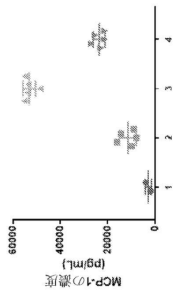
【図４７Ａ】



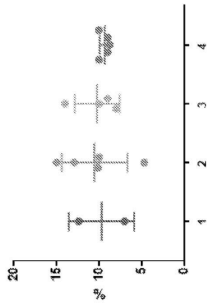
【図４７Ｂ】



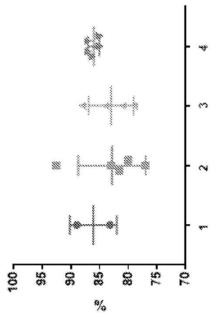
【図４７Ｃ】



【図４７Ｄ】



【図４７Ｅ】



【配列表】

0007410135000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 47/28 (2006.01)		A61K	47/28	
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61K 39/00 (2006.01)		A61K	39/00	G
A61K 31/7088(2006.01)		A61K	31/7088	
A61K 31/56 (2006.01)		A61K	31/56	
C11B 11/00 (2006.01)		C11B	11/00	
C07F 9/09 (2006.01)		C07F	9/09	U
B82Y 5/00 (2011.01)		B82Y	5/00	
B82Y 40/00 (2011.01)		B82Y	40/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 ベネナート、ケリー イー.
アメリカ合衆国 ０１７７６ マサチューセッツ州 サドベリー リンカーン ロード ４１５
(72)発明者 コーネバイス、マーク
アメリカ合衆国 ０２４７４ マサチューセッツ州 アーリントン ロナルド ロード １５
(72)発明者 ヘネシー、エドワード
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州 ケンブリッジ テクノロジー スクエア ２００
モデルナティエックス インコーポレイテッド内

審査官 宮田 透

(56)参考文献
国際公開第２０１７／０４９２４５（WO，A２）
国際公開第２０１７／２０１３３２（WO，A１）
国際公開第２０１７／２０１３３３（WO，A１）
特表２０１７－５２２３７６（ＪＰ，A）
国際公開第２０１８／０８１４８０（WO，A１）
国際公開第２０１３／０８６３７３（WO，A１）
国際公開第２０１７／０７５５３１（WO，A１）
特表２０１８－５２１０５２（ＪＰ，A）
国際公開第２０１７／１１７５２８（WO，A１）
国際公開第２０１８／１７０３０６（WO，A１）
国際公開第２０１９／０８９８２８（WO，A１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ、Ｃ０７Ｄ、Ｃ０７Ｆ、Ｃ１１Ｂ、Ａ６１Ｋ、Ｂ８２Ｙ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）