

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7114465号
(P7114465)

(45)発行日 令和4年8月8日(2022.8.8)

(24)登録日 令和4年7月29日(2022.7.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 295/13 (2006.01)

C 0 7 D 295/13

C S P

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/24

請求項の数 30 (全400頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-532573(P2018-532573)

(73)特許権者 513084469

(86)(22)出願日 平成28年12月22日(2016.12.22)

モデルナティエックス インコーポレイ
テッド(65)公表番号 特表2019-508371(P2019-508371
A)

ModernaTX, Inc.

(43)公表日 平成31年3月28日(2019.3.28)

アメリカ合衆国 02139 マサチュー

(86)国際出願番号 PCT/US2016/068300

セッツ州 ケンブリッジ テクノロジー

(87)国際公開番号 WO2017/112865

スクエア 200

(87)国際公開日 平成29年6月29日(2017.6.29)

(74)代理人 100105957

審査請求日 令和1年12月20日(2019.12.20)

弁理士 恩田 誠

(31)優先権主張番号 62/271,160

(74)代理人 100068755

(32)優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)

弁理士 恩田 博宣

(33)優先権主張国・地域又は機関

(74)代理人 100142907

米国(US)

弁理士 本田 淳

(31)優先権主張番号 62/271,146

(74)代理人 100152489

(32)優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)

弁理士 中村 美樹

最終頁に続く

最終頁に続く

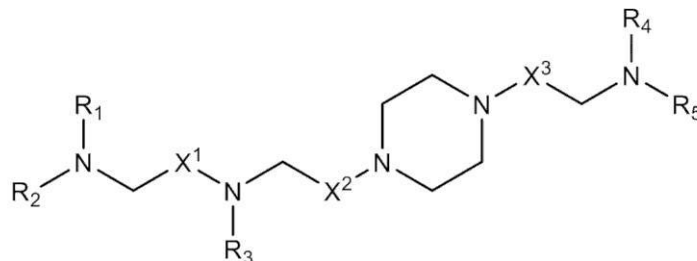
(54)【発明の名称】 薬剤の細胞内送達のための化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia1)

【化1】



10

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が、独立して、C₅~20アルキル、C₅~20アルケニル、-R'₁、-MR'₁、^{*}RR'₁、-YR'₁、および-OR'₁からなる群から選択され、

各Mが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(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-、アリール基、およびヘテロアリール基からなる群から選択され、

20

X¹、X²、およびX³が、独立して、結合、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され、

各Yが、独立して、C₃~6炭素環であり、

各R*が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₂~12アルケニルからなる群から選択され、

各Rが、独立して、C₁~3アルキルおよびC₃~6炭素環からなる群から選択され、

各R'が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され、

10

各R''が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択され、かつ、

i) X¹、X²、およびX³の少なくとも1つが、-CH₂-でないこと、および

ii) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、-R''MR'であること(のうちの少なくとも1つを満たす)の化合物もしくはその塩。

【請求項2】

X²は-C(O)-である、請求項1に記載の化合物もしくはその塩。

【請求項3】

X³は-C(O)-である、請求項1または2に記載の化合物もしくはその塩。

20

【請求項4】

X¹は-CH₂-である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩。

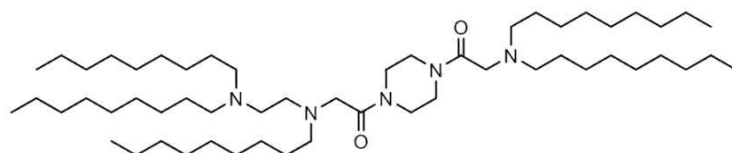
【請求項5】

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が、独立して、C₉アルキルである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩。

【請求項6】

前記化合物は、

【化2】



(化合物4)

30

である、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩。

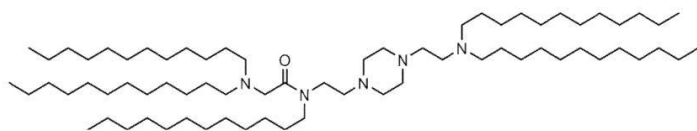
【請求項7】

前記化合物は、

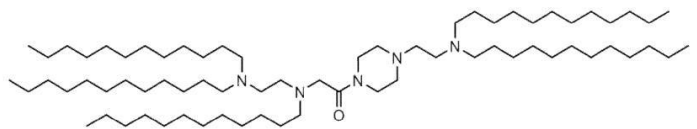
40

50

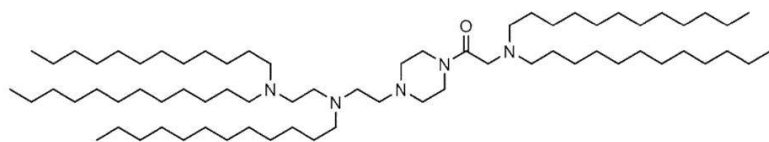
【化 3】



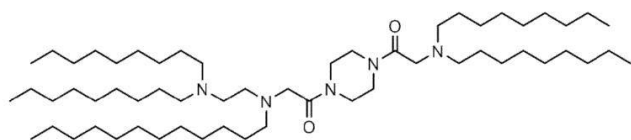
(化合物 1)、



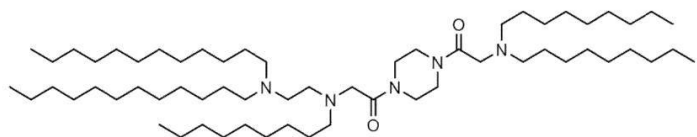
(化合物 2)、



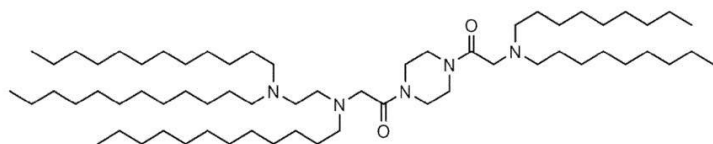
(化合物 3)、



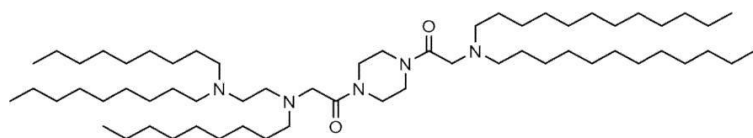
(化合物 5)、



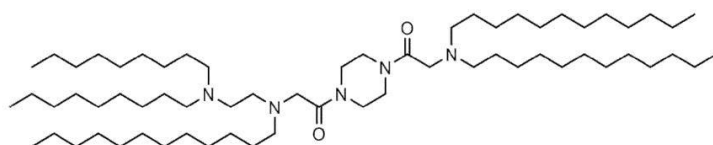
(化合物 6)、



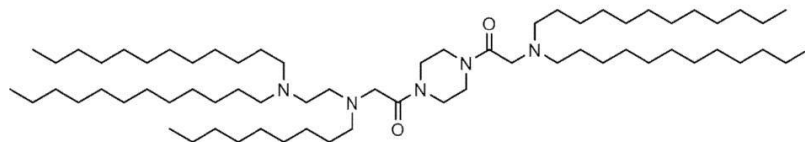
(化合物 7)、



(化合物 8)、



(化合物 9)、



(化合物 10)、

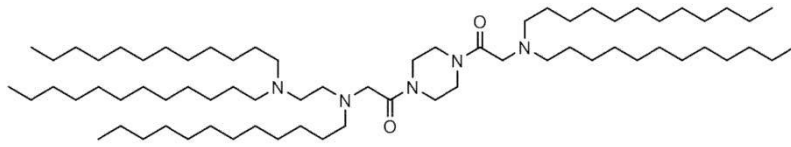
10

20

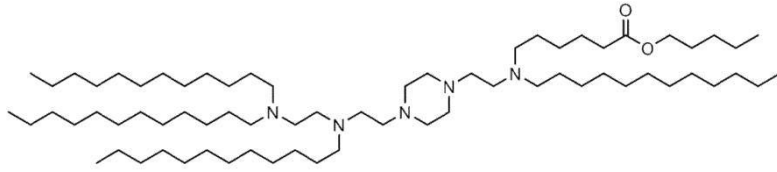
30

40

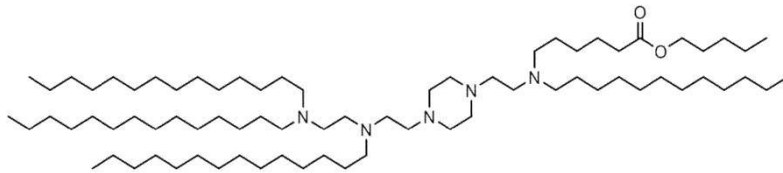
50



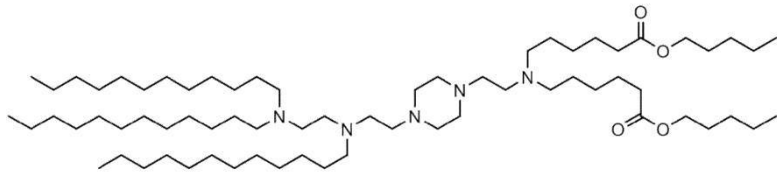
(化合物 1 1)、



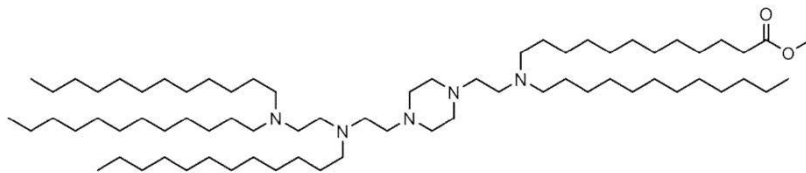
(化合物 1 2)、



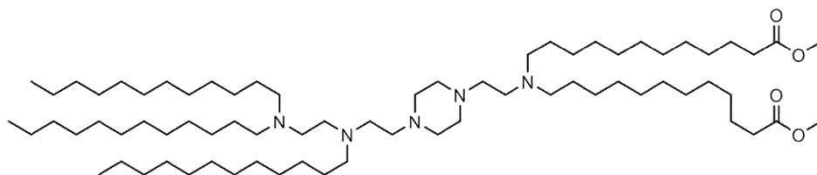
(化合物 1 3)、



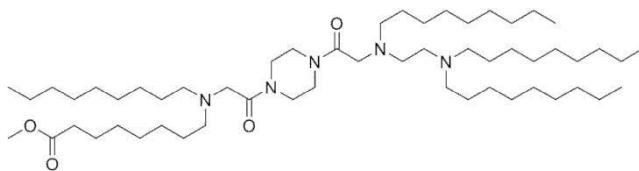
(化合物 1 4)、



(化合物 1 5)、



(化合物 1 6)、



(化合物 4 4)、

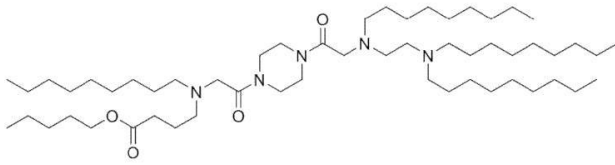
10

20

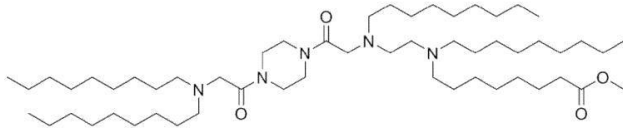
30

40

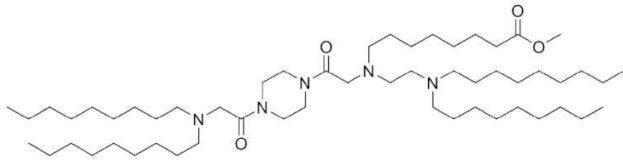
50



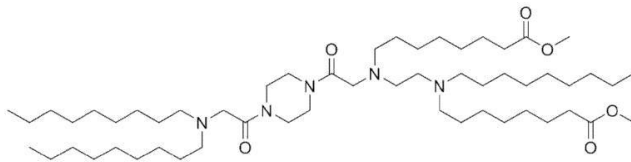
(化合物 4 5)、



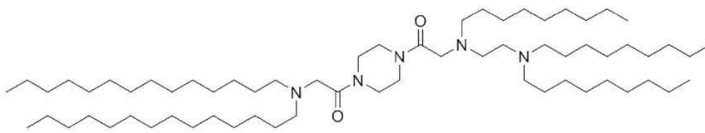
(化合物 4 6)、



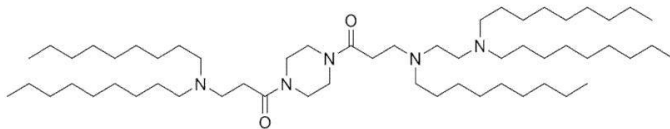
(化合物 4 7)、



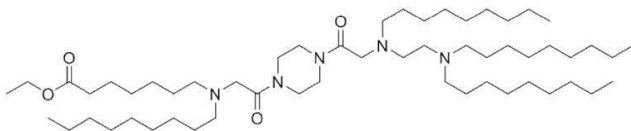
(化合物 4 8)、



(化合物 5 1)、



(化合物 5 2)、



(化合物 5 3)、

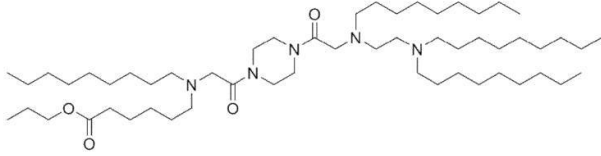
10

20

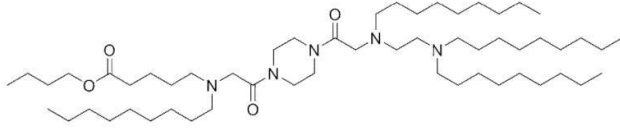
30

40

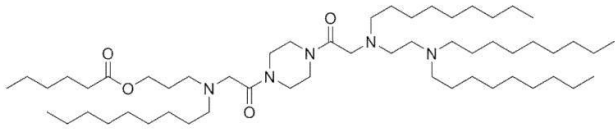
50



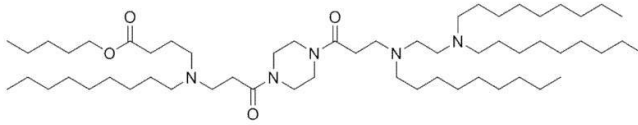
(化合物 5 4)、



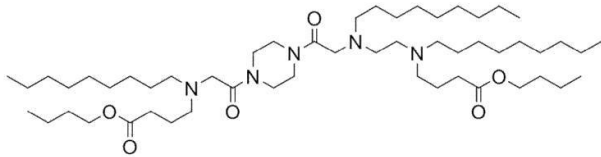
(化合物 5 5)、



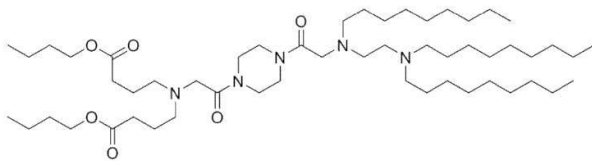
(化合物 5 6)、



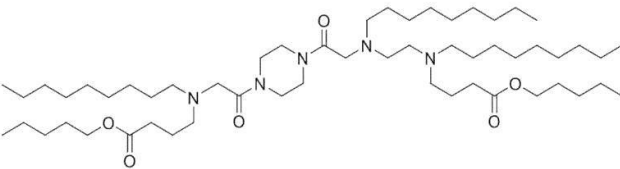
(化合物 6 2)、



(化合物 6 3)、



(化合物 6 4)、



(化合物 7 1)、

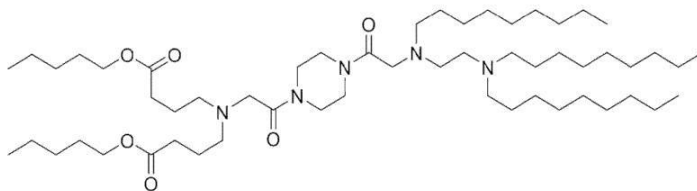
10

20

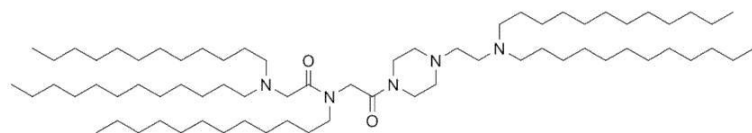
30

40

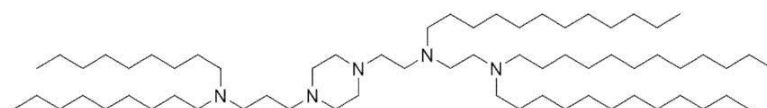
50



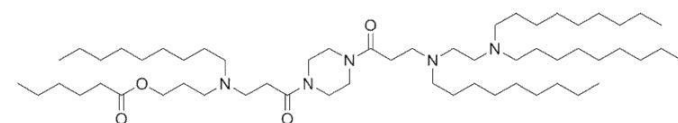
(化合物 7 2)、



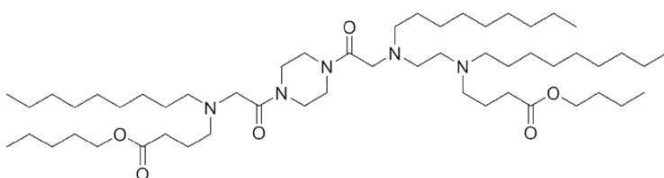
(化合物 7 8)、



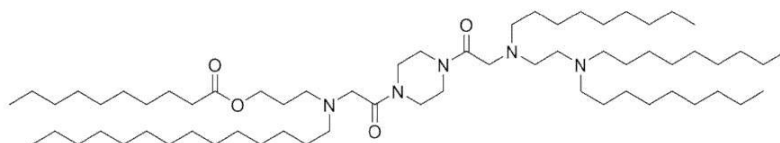
(化合物 7 9)、



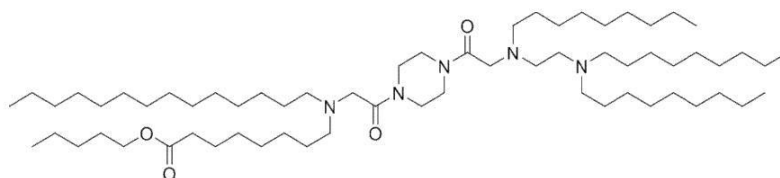
(化合物 8 6)、



(化合物 8 8)、



(化合物 8 9)、



(化合物 9 0)、

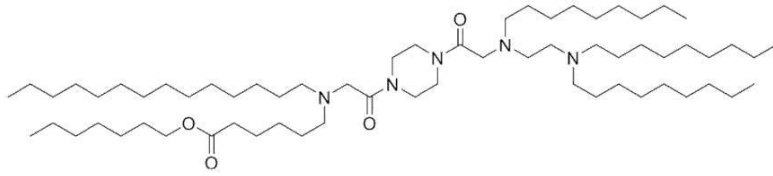
10

20

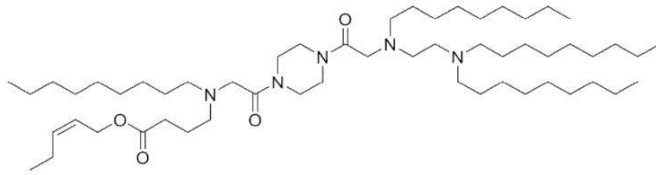
30

40

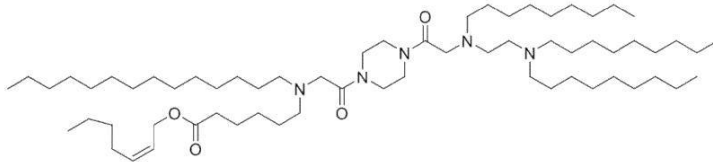
50



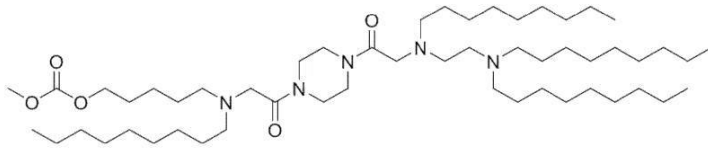
(化合物 91)、



(化合物 107)、



(化合物 108)、または



(化合物 109)

である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその塩からなる脂質成分を含んでなる、ナノ粒子組成物。

【請求項 9】

前記脂質成分はリン脂質をさらに含有する、請求項 8 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 10】

前記リン脂質は、

- 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、

10

20

30

40

50

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 - r a c - (1 - グリセロール) ナ
 トリウム塩 (D O P G)、および
 スフィンゴミエリン、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 に記
 載のナノ粒子組成物。

【請求項 11】

前記リン脂質は D S P C または D O P E である、請求項 10 に記載のナノ粒子組成物。

10

【請求項 12】

前記脂質成分は構造脂質をさらに含有する、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のナ
 ノ粒子組成物。

【請求項 13】

前記構造脂質は、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、および - トコフェロール、ならびにこれらの混合物からなる群から選択され
 る、請求項 12 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 14】

前記構造脂質はコレステロールである、請求項 13 に記載のナノ粒子組成物。

20

【請求項 15】

前記脂質成分は P E G 脂質をさらに含有する、請求項 8 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の
 ナノ粒子組成物。

【請求項 16】

前記 P E G 脂質は、P E G 修飾ホスファチジルエタノールアミン、P E G 修飾ホスファ
 チジン酸、P E G 修飾セラミド、P E G 修飾ジアルキルアミン、P E G 修飾ジアシルグリ
 セロール、および P E G 修飾ジアルキルグリセロール、ならびにこれらの混合物からなる
 群から選択される、請求項 15 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 17】

前記脂質成分は、約 30 mol % ~ 約 60 mol % の前記化合物、約 0 mol % ~ 約 3
 0 mol % の前記リン脂質、約 18.5 mol % ~ 約 48.5 mol % の前記構造脂質、
 および約 0 mol % ~ 約 10 mol % の前記 P E G 脂質からなる、請求項 15 または 16
 に記載のナノ粒子組成物。

30

【請求項 18】

前記脂質成分は、約 35 mol % ~ 約 55 mol % の前記化合物、約 5 mol % ~ 約 2
 5 mol % の前記リン脂質、約 30 mol % ~ 約 40 mol % の前記構造脂質、および約
 0 mol % ~ 約 10 mol % の前記 P E G 脂質からなる、請求項 17 に記載のナノ粒子組
 成物。

【請求項 19】

前記脂質成分は、約 50 mol % の前記化合物、約 10 mol % の前記リン脂質、約 3
 8.5 mol % の前記構造脂質、および約 1.5 mol % の前記 P E G 脂質をからなる、
 請求項 17 に記載のナノ粒子組成物。

40

【請求項 20】

前記ナノ粒子組成物は、治療薬および予防薬のうちの少なくとも 1 つをさらに含有する
 、請求項 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 21】

前記治療薬および予防薬のうちの少なくとも 1 つは核酸である、請求項 20 に記載のナ
 ノ粒子組成物。

【請求項 22】

前記治療薬および予防薬のうちの少なくとも 1 つはリボ核酸 (R N A) である、請求項

50

2 1 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 3】

前記リボ核酸 (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)、メッセンジャー RNA (mRNA)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 4】

前記リボ核酸 (RNA) はメッセンジャー RNA (mRNA) である、請求項 2 3 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 5】

前記メッセンジャー RNA (mRNA) はステムループ、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、および 5' キャップ構造のうちの一つ以上を含んでなる、請求項 2 4 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 6】

前記治療薬および予防薬のうち少なくとも一つの封入効率は少なくとも 80% または少なくとも 90% である、請求項 2 0 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 7】

前記メッセンジャー RNA (mRNA) に対する前記脂質成分の w t / w t 比は約 1 0 : 1 ~ 約 6 0 : 1 である、請求項 2 4 または 2 5 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 8】

前記メッセンジャー RNA (mRNA) に対する前記脂質成分の w t / w t 比は 2 0 : 1 である、請求項 2 7 に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 2 9】

N : P 比は約 5 : 1 ~ 約 8 : 1 である、請求項 2 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物。

【請求項 3 0】

請求項 8 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載のナノ粒子組成物と、その薬学的に許容できる担体とを含有する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、化合物、このような化合物を含む組成物、ならびに哺乳動物細胞または器官において 1 つ以上の治療薬および / または予防薬を送達するか、および / 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に関する。アミノ脂質に加えて、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および / 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、および / または治療薬および / または予防薬を含み得る。

【背景技術】

【0 0 0 2】

小分子薬剤、タンパク質、およ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および低い細胞透過性によって困難になる。したがって、細胞への核酸などの治療薬および / または予防薬の送達を容易にするための方法および組成物を開発する必要性がある。

【0 0 0 3】

脂質含有ナノ粒子組成物、リポソーム、およびリポプレックスは、小分子薬剤、タンパク質、および核酸などの生物学的活性物質のための、細胞および / 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」および / 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)、および / 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。カチオン性および / またはイオン性脂質としては、

10

20

30

40

50

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、および特異性の改善が、依然として不十分である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、化合物および組成物およびそれを含む方法を提供する。

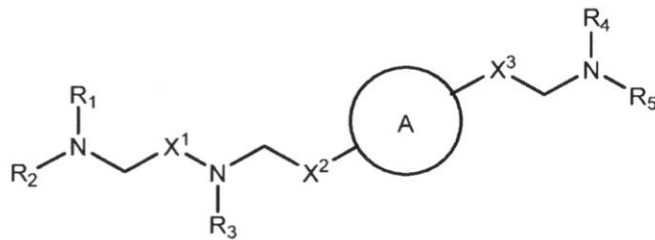
【課題を解決するための手段】

【0005】

一態様において、本開示は、式(I)

【0006】

【化1】



(I)

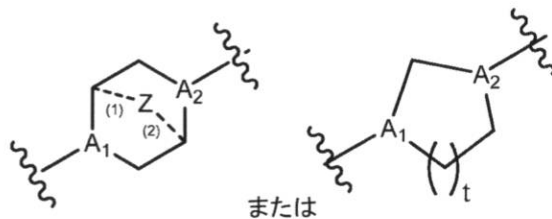
【0007】

(式中、

環Aが、

【0008】

【化2】



【0009】

であり；

tが、1または2であり；

A₁およびA₂がそれぞれ、独立して、CHまたはNから選択され；

Zが、CH₂であるか、または存在せず、ここで、ZがCH₂である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し；Zが存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が、独立して、C₅~20アルキル、C₅~20アルケニル、-R'₁MR'、*MR'、-YR'、および-OR'からなる群から選択され；

各Mが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR')O-、-S(O)₂-、アリー

10

20

30

40

50

ル基、およびヘテロアリアル基からなる群から選択され；

X¹、X²、およびX³が、独立して、結合、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され；

各Yが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R^{*}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₂~12アルケニルからなる群から選択され；

各Rが、独立して、C₁~3アルキルおよびC₃~6炭素環からなる群から選択され；

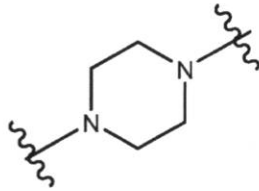
各R'が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R''が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択され、

ここで、環Aが、

【0010】

【化3】



【0011】

である場合、

i) X¹、X²、およびX³の少なくとも1つが、-CH₂-でない；および/または

ii) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、-R''MR'である)で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0012】

式(I)の化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つ以上を含み得る。

ある実施形態において、化合物は、式(Ia1)~(Ia6)：

【0013】

10

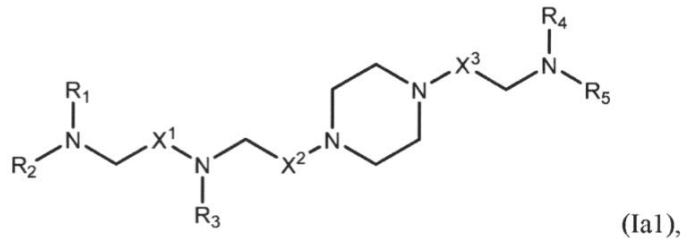
20

30

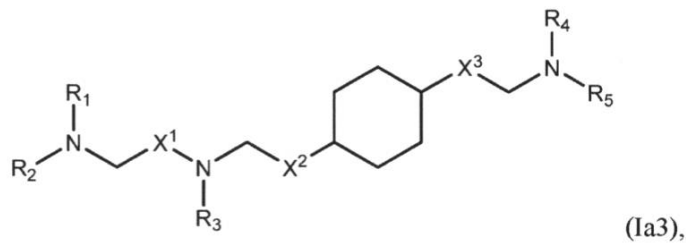
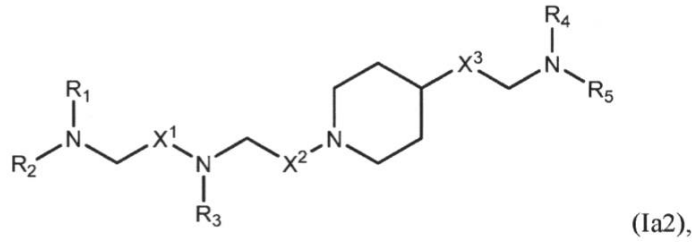
40

50

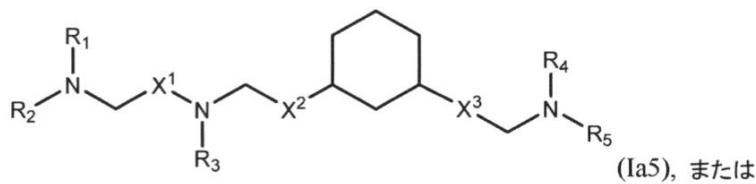
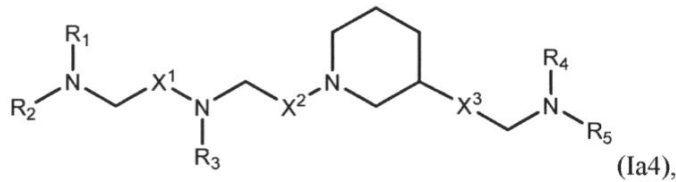
【化4】



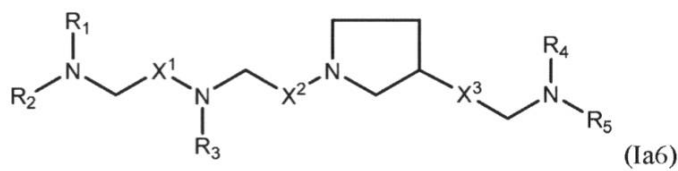
10



20



30



40

【0014】

のいずれかのものである。

ある実施形態において、 X^1 、 X^2 、および X^3 の少なくとも1つが、 $-CH_2-$ でない。例えば、特定の実施形態において、 X^1 が $-CH_2-$ でない。ある実施形態において、 X^1 、 X^2 、および X^3 の少なくとも1つが、 $-C(O)-$ である。ある実施形態において、 X^3 が結合である一方、各 X^1 および X^2 のそれぞれが結合でない。ある実施形態において、 X^1 、 X^2 、および X^3 のいずれも結合でない。

【0015】

ある実施形態において、 R_1 および R_2 が同じである。特定の実施形態において、 R_1

50

、 R_2 、および R_3 が同じである。ある実施形態において、 R_4 および R_5 が同じである。特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が同じである。

【0016】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ である。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の1つ以下が、 $-R''MR'$ である。例えば、 R_1 、 R_2 、および R_3 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ であり得、および/または R_4 および R_5 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ である。特定の実施形態において、少なくとも1つのMが、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、各Mが、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つのMが、 $-OC(O)-$ である。ある実施形態において、各Mが、 $-OC(O)-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_5 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_5 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_7 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R' が、 C_5 アルキルである。特定の実施形態において、各 R' が、 C_5 アルキルである。他の実施形態において、少なくとも1つの R' が、 C_1 アルキルである。特定の実施形態において、各 R' が、 C_1 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R' が、 C_2 アルキルである。特定の実施形態において、各 R' が、 C_2 アルキルである。

10

20

【0017】

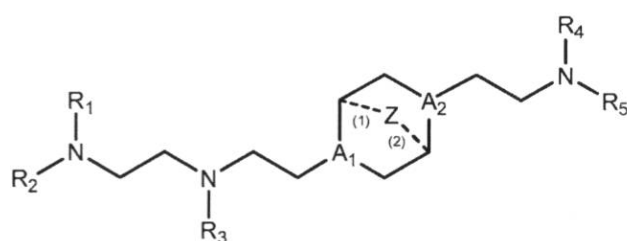
ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つが、 C_{12} アルキルである。特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 のそれぞれが、 C_{12} アルキルである。

【0018】

別の態様において、本開示は、式(II)：

【0019】

【化5】



(II)

30

40

【0020】

(式中、

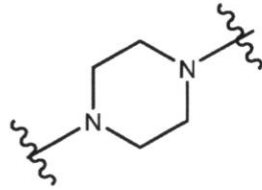
A_1 および A_2 がそれぞれ、独立して、 CH または N から選択され、 A_1 および A_2 の少なくとも1つが N であり；

Z が、 CH_2 であるか、または存在せず、ここで、 Z が CH_2 である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し； Z が存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

50

ここで、環 A が、
【 0 0 2 1 】
【 化 6 】



10

【 0 0 2 2 】

である場合、

i) R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ が同じであり、ここで、R₁ が、C₁₂ アルキル、C₁₈ アルキル、または C₁₈ アルケニルでなく；

ii) R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の 1 つのみが、C₆ ~ 20 アルケニルから選択され；

iii) R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の少なくとも 1 つが、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の少なくとも 1 つの他のものと異なる数の炭素原子を有し；

iv) R₁、R₂、および R₃ が、C₆ ~ 20 アルケニルから選択され、R₄ および R₅ が、C₆ ~ 20 アルキルから選択され；または

v) R₁、R₂、および R₃ が、C₆ ~ 20 アルキルから選択され、R₄ および R₅ が、C₆ ~ 20 アルケニルから選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

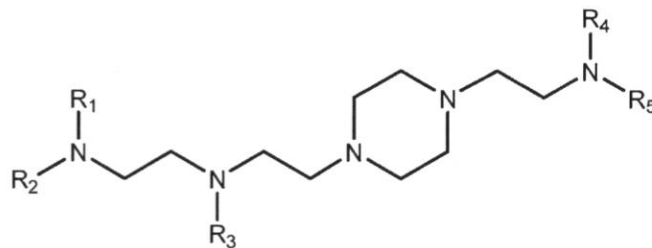
【 0 0 2 3 】

式 (II) の化合物は、該当する場合、以下の特徴の 1 つ以上を含み得る。

ある実施形態において、化合物は、式 (IIa)：

【 0 0 2 4 】

【 化 7 】



(IIa)

40

【 0 0 2 5 】

のものである。

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ が同じであり、C₁₂ アルキル、C₁₈ アルキル、または C₁₈ アルケニルでない。ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ が同じであり、C₉ アルキルまたは C₁₄ アルキルである。

【 0 0 2 6 】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の 1 つのみが、C₆ ~ 2

50

0 アルケニルから選択される。いくつかのこのような実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が、同じ数の炭素原子を有する。ある実施形態において、R₄が、C₅~20アルケニルから選択される。例えば、R₄が、C₁₂アルケニルまたはC₁₈アルケニルであり得る。

【0027】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つの他のものと異なる数の炭素原子を有する。

【0028】

特定の実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、C₆~20アルケニルから選択され、R₄およびR₅が、C₆~20アルキルから選択される。他の実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、C₆~20アルキルから選択され、R₄およびR₅が、C₆~20アルケニルから選択される。ある実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、同じ数の炭素原子を有し、および/またはR₄およびR₅が、同じ数の炭素原子を有する。例えば、R₁、R₂、およびR₃、またはR₄およびR₅が、6、8、9、12、14、または18個の炭素原子を有し得る。ある実施形態において、R₁、R₂、およびR₃、またはR₄およびR₅が、C₁₈アルケニル（例えば、リノレイル）である。ある実施形態において、R₁、R₂、およびR₃、またはR₄およびR₅が、6、8、9、12、または14個の炭素原子を含むアルキル基である。

【0029】

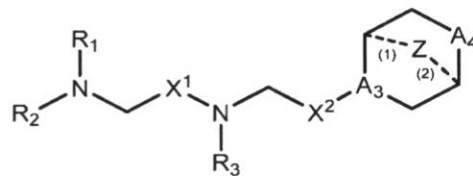
ある実施形態において、R₁が、R₂、R₃、R₄、およびR₅と異なる数の炭素原子を有する。他の実施形態において、R₃が、R₁、R₂、R₄、およびR₅と異なる数の炭素原子を有する。さらなる実施形態において、R₄が、R₁、R₂、R₃、およびR₅と異なる数の炭素原子を有する。

【0030】

別の態様において、本開示は、式(III)：

【0031】

【化8】



(III)

【0032】

(式中、

A₃が、CHまたはNであり；

A₄が、CH₂またはNHであり；A₃およびA₄の少なくとも1つが、NまたはNHであり；

Zが、CH₂であるか、または存在せず、ここで、ZがCH₂である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し；Zが存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；

R₁、R₂、およびR₃が、独立して、C₅~20アルキル、C₅~20アルケニル、-R'₁、-MR'₁、*MR'₁、-YR'₁、および-OR'₁からなる群から選択され；

各Mが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R')-、-N(

10

20

30

40

50

R') C (O) - 、 - C (O) - 、 - C (S) - 、 - C (S) S - 、 - S C (S) - 、 - C H (O H) - 、 - P (O) (O R ') O - 、 - S (O)₂ - 、アリール基、およびヘテロアリール基から選択され；

X¹ および X² が、独立して、- C H₂ - 、 - (C H₂)₂ - 、 - C H R - 、 - C H Y - 、 - C (O) - 、 - C (O) O - 、 - O C (O) - 、 - C (O) - C H₂ - 、 - C H₂ - C (O) - 、 - C (O) O - C H₂ - 、 - O C (O) - C H₂ - 、 - C H₂ - C (O) O - 、 - C H₂ - O C (O) - 、 - C H (O H) - 、 - C (S) - 、および - C H (S H) - からなる群から選択され；

各 Y が、独立して、C₃ ~ 6 炭素環であり；

各 R* が、独立して、C₁ ~ 12 アルキルおよび C₂ ~ 12 アルケニルからなる群から選択され；

各 R が、独立して、C₁ ~ 3 アルキルおよび C₃ ~ 6 炭素環からなる群から選択され；

各 R' が、独立して、C₁ ~ 12 アルキル、C₂ ~ 12 アルケニル、および H からなる群から選択され；

各 R'' が、独立して、C₁ ~ 12 アルキルおよび C₃ ~ 12 アルケニルからなる群から選択される）

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

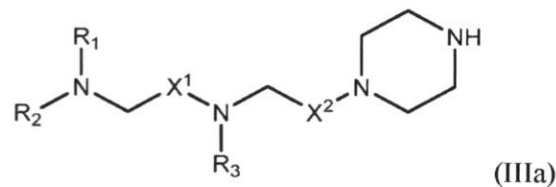
【0033】

式 (I I I) の化合物は、該当する場合、以下の特徴の 1 つ以上を含み得る。

ある実施形態において、化合物は、式 (I I I a) :

【0034】

【化9】



【0035】

のものである。

ある実施形態において、R₁、R₂、および R₃ が、独立して、C₅ ~ 20 アルキルおよび C₅ ~ 20 アルケニルからなる群から選択される。ある実施形態において、R₁、R₂、および R₃ が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、および R₃ が、C₆、C₉、C₁₂、または C₁₄ アルキルである。他の実施形態において、R₁、R₂、および R₃ が、C₁₈ アルケニルである。例えば、R₁、R₂、および R₃ が、リノレイルであり得る。

【0036】

ある実施形態において、X¹ および X² の少なくとも 1 つが、- C H₂ - でない。例えば、特定の実施形態において、X¹ が - C H₂ - でない。ある実施形態において、X¹ および X² の少なくとも 1 つが、- C (O) - である。

【0037】

別の態様において、本開示は、式 (I b) :

【0038】

10

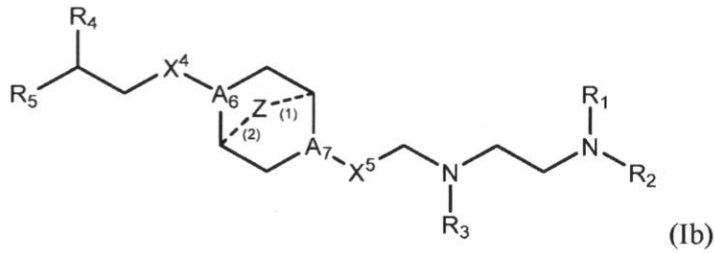
20

30

40

50

【化10】



10

【0039】

(式中、

A₆およびA₇がそれぞれ、独立して、CHまたはNから選択され、ここで、A₆およびA₇の少なくとも1つが、Nであり；

Zが、CH₂であるか、または存在せず、ここで、ZがCH₂である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し；Zが存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；

X₄およびX₅が、独立して、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され；

20

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅がそれぞれ、独立して、C₅~20アルキルおよびC₅~20アルケニル、-R''MR'、*MR''、-YR''、および-OR''からなる群から選択され；

各Mが、独立して、-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、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

30

各Yが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R*が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₂~12アルケニルからなる群から選択され；

各Rが、独立して、C₁~3アルキルおよびC₃~6炭素環からなる群から選択され；

各R'が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R''が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

40

【0040】

式(Ib)の化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つ以上を含み得る。

ある実施形態において、R₁およびR₂が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が同じである。ある実施形態において、R₄およびR₅が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が同じである。

【0041】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、C₉~12アルキルである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅のそれぞれが、独立して、C₉、C₁₂またはC₁₄アルキルである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅のそれぞれが、C₉アルキルである。

50

【0042】

ある実施形態において、A₆がNであり、A₇がNである。ある実施形態において、A₆がCHであり、A₇がNである。

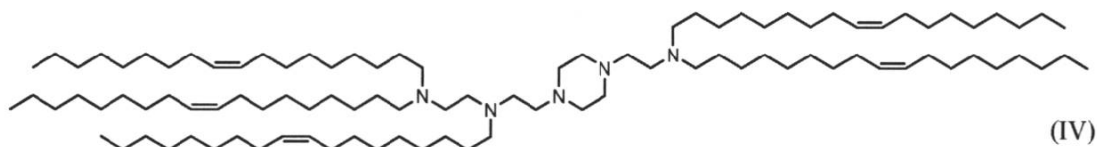
ある実施形態において、X₄が-CH₂-であり、X₅が-C(O)-である。ある実施形態において、X₄およびX₅が、-C(O)-である。

【0043】

一実施形態において、化合物は、式(IV)

【0044】

【化11】



10

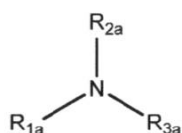
【0045】

で表される。

別の態様において、本開示は、式(17-I)：

【0046】

【化12】



(17-I)

20

30

【0047】

(式中、R_{1a}が-(CH₂)_{n^a}Q^aであり、ここで、Q^aが、複素環、-OR^a、-O(CH₂)_{n^a}N(R^a)₂、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-CX^a₃、-CX^a₂H、-CX^aH₂、-CN、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、および-N(R^a)S(O)₂R^aから選択され、各n^aが、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2a}およびR_{3a}がそれぞれ、独立して、C₃~24アルキル、C₃~24アルケニル、-R^{a*}Y^aR^{a''}、-αR^{a''}、および-αR^{a*}OR^{a''}からなる群から選択され； 40

各Y^aが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R^{a*}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₁~12アルケニルからなる群から選択され；

各X^aが、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

各R^aが、独立して、C₁~3アルキル、C₂~3アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R^{a''}が、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択され；

ここで、R_{2a}が、7個以下の炭素原子を含む)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0048】

50

ある実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ である。特定の実施形態において、 R^a がHである。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が1である。他の実施形態において、 n^a が2である。他の実施形態において、 n^a が3である。他の実施形態において、 n^a が4である。ある実施形態において、 n^a が5である。

【0049】

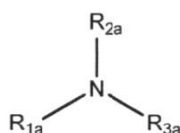
ある実施形態において、 R_{3a} が、7個以下の炭素原子を含む。

別の態様において、本開示は、式(17-I)

【0050】

【化13】

10



(17-I)

【0051】

20

(式中、

R_{1a} が $-(CH_2)_{n^a}Q^a$ であり、ここで、 Q^a が、複素環、 $-OR^a$ 、 $-O(CH_2)_{n^a}N(R^a)_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CX^a_3$ 、 $-CX^a_2H$ 、 $-CX^aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、および $-N(R^a)S(O)_2R^a$ から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

R_{2a} が、 $C_8 \sim 24$ アルケニルからなる群から選択され；

R_{3a} が、 $C_8 \sim 24$ アルキルからなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

30

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0052】

ある実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ である。特定の実施形態において、 R^a がHである。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が1である。他の実施形態において、 n^a が2である。他の実施形態において、 n^a が3である。他の実施形態において、 n^a が4である。ある実施形態において、 n^a が5である。

【0053】

ある実施形態において、 R_{3a} が、9、12、14、または18個の炭素原子を含むアルキルである。

40

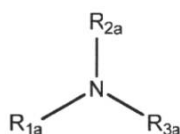
ある実施形態において、 R_{2a} が、 C_{18} アルケニル(例えば、リノレイル)である。

【0054】

さらなる態様において、本開示は、式(17-I)

【0055】

【化14】



(17-I)

10

【0056】

(式中、

R_{1a} が $-(CH_2)_{n^a}Q^a$ であり、ここで、 Q^a が、複素環、 $-OR^a$ 、 $-O(CH_2)_{n^a}N(R^a)_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CX^a_3$ 、 $-CX^a_2H$ 、 $-CX^aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R)C(O)R^a$ 、および $-N(R^a)S(O)_2R^a$ から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

R_{2a} が、 $C_{13} \sim 20$ アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} が、 $C_{8} \sim 20$ アルキルからなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

20

【0057】

ある実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ である。特定の実施形態において、 R^a がHである。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が1である。他の実施形態において、 n^a が2である。他の実施形態において、 n^a が3である。他の実施形態において、 n^a が4である。ある実施形態において、 n^a が5である。

【0058】

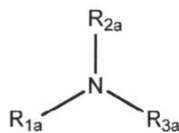
ある実施形態において、 R_{2a} および R_{3a} が同じである。

ある実施形態において、 R_{2a} および/または R_{3a} が C_{14} アルキルである。

さらなる態様において、本開示は、式(17-I)

【0059】

【化15】



(17-I)

40

【0060】

(式中、

R_{1a} が、 $-(CH_2)_{n^a}Q^a$ であり、ここで、 Q^a が $-OR^a$ であり、 R^a が、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択され、 n^a が、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2a} および R_{3a} がそれぞれ、独立して、 $C_{8} \sim 20$ アルケニルからなる群から選択

50

され、
ここで、

i) R^a が、 $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $C_2 \sim 3$ アルケニルからなる群から選択され；または

ii) R_{1a} が $-(CH_2)_2OH$ であり、 R_{2a} および R_{3a} がそれぞれ、1つ以下の二重結合を含む)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0061】

ある実施形態において、 R^a が H である。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

10

ある実施形態において、 n^a が 1 である。他の実施形態において、 n^a が 2 である。他の実施形態において、 n^a が 3 である。他の実施形態において、 n^a が 4 である。ある実施形態において、 n^a が 5 である。

【0062】

特定の実施形態において、 R_{1a} が $-(CH_2)_2OCH_3$ である。他の実施形態において、 R_{1a} が $-(CH_2)_2OH$ である。

ある実施形態において、 R_{2a} が、 C_{18} アルケニル（例えば、リノレイル）である。特定の実施形態において、 R_{3a} が、 C_{18} アルケニル（例えば、リノレイル）である。

【0063】

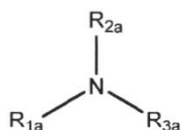
ある実施形態において、 R_{2a} および R_{3a} が同じである。

20

別の態様において、本開示は、式 (17-I)

【0064】

【化16】



(17-I)

30

【0065】

(式中、

R_{1a} が $-(CH_2)_n Q^a$ であり、ここで、 Q^a が、複素環、 $-OR^a$ 、 $-O(CH_2)_n N(R^a)_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CX^a_3$ 、 $-CX^a_2H$ 、 $-CX^aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、および $-N(R^a)S(O)_2R^a$ から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および 5 から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、および I からなる群から選択され；

40

R_{2a} が、 $C_{8 \sim 12}$ アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} が、 $C_{8 \sim 20}$ アルキルからなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および H からなる群から選択される)

の化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0066】

ある実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ である。特定の実施形態において、 R^a が H である。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が 1 である。他の実施形態において、 n^a が 2 である。他の実施形態において、 n^a が 3 である。他の実施形態において、 n^a が 4 である。ある実

50

施形態において、 n^a が5である。

【0067】

特定の実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ であり、 n^a が、2、3、および4から選択される。

ある実施形態において、 R_{2a} が C_9 アルキルである。他の実施形態において、 R_{2a} が C_{12} アルキルである。

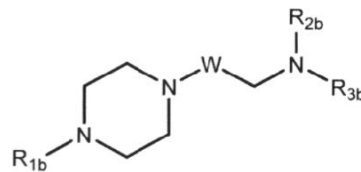
【0068】

ある実施形態において、 R_{2a} および R_{3a} が同じである。

別の態様において、本開示は、式(19-I)、

【0069】

【化17】



(19-I)

【0070】

(式中、

R_{1b} が、H、 $C_1 \sim 5$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ アルケニル、 $-R^{b'}$ 、 $-MR^{b'}$ 、 $C_3 \sim 6$ 炭素環、 $-(CH_2)_n Q^b$ 、および $-(CH_2)_n CH Q^b R^b$ からなる群から選択され、ここで、 Q^b が、複素環、 $-OR^b$ 、 $-O(CH_2)_n N(R^b)_2$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-CX^b_3$ 、 $-CX^b_2H$ 、 $-CX^bH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(O)N(R^b)_2$ 、 $-N(R^b)C(O)R^b$ 、および $-N(R^b)S(O)_2R^b$ から選択され、各 n が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2b} および R_{3b} が、独立して、 $C_1 \sim 20$ アルキル、 $C_2 \sim 20$ アルケニル、 $-R^{b'}$ 、 $-MR^{b'}$ 、 $-Y^b$ 、 $-Y^b$ 、および $-R^b$ からなる群から選択され；

各 M^b が、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{b'})-$ 、 $-N(R^{b'})C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^{b'})O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリール基、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

W が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^b-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-CH(SH)-$ からなる群から選択され；

各 X^b が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

各 Y^b が、独立して、 $C_3 \sim 6$ 炭素環であり；

各 R^{b*} が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_1 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

各 R^b が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ 炭素環、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各 $R^{b'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各 $R^{b''}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_3 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0071】

ある実施形態において、 W が $-CH_2-$ でない。特定のこのような実施形態において、

10

20

30

40

50

Wが - C (O) - である。

ある実施形態において、 R_{2b} および R_{3b} の少なくとも1つが、 $-R^{b'}$ 、 $MR^{b'}$ である。特定の実施形態において、少なくとも1つの $M^{b'}$ が、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つの $R^{b'}$ が、 ζ アルキルである。特定の実施形態において、少なくとも1つの $R^{b'}$ が、 ζ_5 アルキルである。

【0072】

ある実施形態において、 R_{2b} および/または R_{3b} が、 $C_1 \sim 20$ アルキルからなる群から選択される。例えば、 R_{2b} および/または R_{3b} が、9または12個の炭素原子を含むアルキル基であり得る。他の実施形態において、 R_{2b} および/または R_{3b} が、 $C_2 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{2b} および/または R_{3b} が、18個の炭素原子を含むアルケニル基（例えば、リノレイル基）であり得る。特定の

10

【0073】

ある実施形態において、 R_{1b} がHである一方、他の実施形態において、 R_{1b} が、 $C_1 \sim 5$ アルキルから選択される。例えば、 R_{1b} が、 C_1 アルキルであり得る。

特定の実施形態において、 R_{1b} が $-(CH_2)_n Q^b$ である。このような実施形態において、 Q^b が、フェニル基などの複素環である。例えば、 Q^b が、本明細書に記載される1つ以上の置換基を有するフェニル基であり得る。

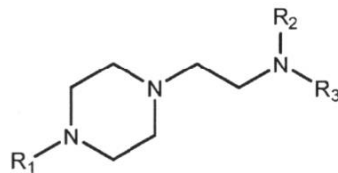
【0074】

式(19 - II) :

20

【0075】

【化18】



(19-II)

30

【0076】

(式中、

R_{1b} が、 $C_6 \sim 20$ アルキルからなる群から選択され；

R_{2b} および R_{3b} が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される)の化合物、またはその塩もしくは異性体も本明細書に開示される。

【0077】

特定の実施形態において、 R_{1b} が C_{12} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{2b} および/または R_{3b} が、 C_{18} アルケニル（例えば、リノレイル）である。

40

【0078】

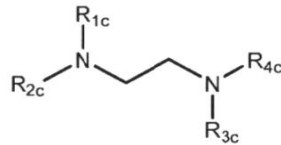
特定の実施形態において、 R_{2b} および R_{3b} が両方ともリノレイルである。

別の態様において、本開示は、式(20 - I) :

【0079】

50

【化19】



(20-I)

10

【0080】

(式中、

R_{1c} が、 $C_3 \sim 6$ 炭素環、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、および $-CQ^c (R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、複素環、 $-OR^c$ 、 $-O(CH_2)_n^c N(R^c)_2$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-CX^c_3$ 、 $-CX^c_2H$ 、 $-CX^cH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)C(O)R^c$ 、および $-N(R^c)S(O)_2R^c$ から選択され、各 n^c が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} が、独立して、 $C_1 \sim 20$ アルキル、 $C_2 \sim 20$ アルケニル、 $-R^c' \backslash MR^c'$ 、 $-R^c^* Y^c R^c'$ 、 $-Y^c R^c'$ 、および $-R^c^* OR^c'$ からなる群から選択され；

20

各 M^c が、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^c')$ 、 $-N(R^c')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、アリーール基、およびヘテロアリーール基からなる群から選択され；

各 X^c が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

各 Y^c が、独立して、 $C_3 \sim 6$ 炭素環であり；

各 R^c^* が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_1 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

各 R^c が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；

30

各 R^c' が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各 R^c'' が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_3 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され、

ここで、

i) R_{1c} が、 $C_3 \sim 6$ 炭素環、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、および $-CQ^c (R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、複素環、 $-O(CH_2)_n^c N(R^c)_2$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-CX^c_3$ 、 $-CX^c_2H$ 、 $-CX^cH_2$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)C(O)R^c$ 、および $-N(R^c)S(O)_2R^c$ から選択され、各 n^c が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；および/または

40

ii) R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} の少なくとも1つが、 $-R^c' \backslash MR^c'$ である) の化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0081】

ある実施形態において、 R_1 が、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、および $-CQ^c (R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、複素環、 $-O(CH_2)_n^c N(R^c)_2$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-CX^c_3$ 、 $-CX^c_2H$ 、 $-CX^cH_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)C(O)R^c$ 、および $-N(R^c)S(O)_2R^c$ から選択され、各 n が、独立して

50

、1、2、3、4、および5から選択される。特定の実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_n C Q^C$ である。ある実施形態において、 n^C が2である。ある実施形態において、 Q^C が $-C(O)OR^C$ であり、ここで、 R^C が、例えば、Hである。

【0082】

ある実施形態において、 R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} の少なくとも1つが、 $-R^C ' ' M^C R^C '$ である。例えば、 R_{2c} 、 R_{3c} 、および/または R_{4c} が、 $-R^C ' ' M^C R^C '$ であり得る。ある実施形態において、少なくとも1つの M^C が、 $-C(O)O-$ である。特定の実施形態において、各 M^C が、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つの $R^C ' '$ が、 ζ または C_7 アルキルである。特定の実施形態において、各 $R^C ' '$ が、 ζ アルキルである。他の実施形態において、各 $R^C ' '$ が、 χ アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの $R^C ' '$ が、 C_5 、 C_7 、または C_9 アルキルである。特定の実施形態において、各 $R^C ' '$ が、 C_5 アルキルである。他の実施形態において、各 $R^C ' '$ が、 C_7 アルキルである。他の実施形態において、各 $R^C ' '$ が、 C_9 アルキルである。ある実施形態において、 $R^C ' '$ が分枝鎖状である。

10

【0083】

ある実施形態において、 R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} が、 $C_5 \sim 20$ アルキルからなる群から選択される。特定の実施形態において、 R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} が、 C_{12} アルキルである。

【0084】

ある実施形態において、 R_{2c} が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルであり得る。

20

ある実施形態において、 R_{3c} が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{3c} が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルであり得る。

【0085】

ある実施形態において、 R_{4c} が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{4c} が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルであり得る。

【0086】

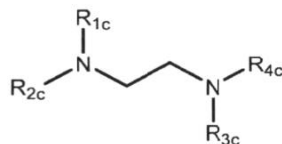
ある実施形態において、 R_{3c} および R_{4c} が同じである。

30

さらに別の態様において、本開示は、式(20-I)：

【0087】

【化20】



(20-I)

40

【0088】

(式中、

R_1 が、 $-(CH_2)_n C Q^C$ 、 $-(CH_2)_n C CH Q^C R^C$ 、 $-CH Q^C R^C$ 、および $-C Q^C (R^C)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^C が、 $-OR^C$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^C)_2$ から選択され、 n^C が、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2c} および R_{3c} が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

R_{4c} が、 $C_{13} \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

50

各 R_c が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および H からなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0089】

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{14} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_{14} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{3c} が、リノレイルであり得る。

【0090】

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{4c} が、リノレイルであり得る。

10

ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{14} アルキルである。ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{2c} が、リノレイルであり得る。

【0091】

ある実施形態において、 R_{3c} および R_{4c} が同じである。

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_n^c Q^c$ である。ある実施形態において、 Q^c が $-OR^c$ である。例えば、 Q^c が $-OH$ であり得る。ある実施形態において、 n^c が、2 または 3 である。

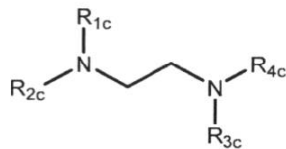
【0092】

本開示は、式 (20-I) :

20

【0093】

【化21】



(20-I)

30

【0094】

(式中、

R_{1c} が、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、および $-CQ^c (R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、 $-OR^c$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^c)_2$ から選択され、 n^c が、1、2、3、4、および 5 から選択され；

R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

各 R_c が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および H からなる群から選択され；

40

ここで、

i) R_{2c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択され、および / または

ii) R_{3c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体も提供する。

【0095】

ある実施形態において、 R_{2c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{2c} が、 C_6 または C_9 アルキルであり得る。

50

ある実施形態において、 R_{3c} が、 $C_{1\sim 11}$ アルキルおよび $C_{2\sim 5}$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{3c} が、 C_6 または C_9 アルキルであり得る。

【0096】

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{12} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルである。

【0097】

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_n^c Q^c$ である。特定の実施形態において、 Q^c が $-OR^c$ である。ある実施形態において、 R^c がHである。ある実施形態において、 n^c が、2または3である。

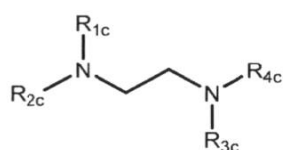
10

【0098】

さらに別の態様において、本開示は、式(20-I)：

【0099】

【化22】



(20-I)

20

【0100】

(式中、

R_{1c} が、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、および $-CQ^c(R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、 $-OR^c$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^c)_2$ から選択され、 n^c が、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2c} が、H、 $C_{12\sim 20}$ アルキル、および $C_6\sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

30

R_{3c} および R_{4c} が、 C_{12} アルキルであり；

各 R^c が、独立して、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{2\sim 3}$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0101】

ある実施形態において、 R_{2c} がHである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルまたはアルケニルである。ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{14} アルキルである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{2c} が、リノレイルであり得る。

【0102】

40

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_n^c Q^c$ である。特定の実施形態において、 Q^c が $-OR^c$ である。例えば、 Q^c がOHであり得る。ある実施形態において、 n^c が、2、3、または4である。

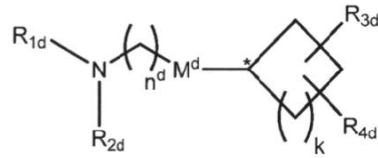
【0103】

別の態様において、本開示は、式(21-I)：

【0104】

50

【化 2 3】



(21-I)

10

【0105】

(式中、

R_{1d} および R_{2d} が、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アルキル、および $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択され；

n_d が、1、2、3、4、および5から選択され；

k が、0、1、2、および3から選択され；

R_{3d} および R_{4d} が、独立して、 $C_1 \sim 20$ アルキル、 $C_2 \sim 20$ アルケニル、 $-R_{d'}$ 、 $-MR_{d'}$ 、 $-R_{d'}^*$ 、 $-Y_{d'}R_{d'}$ 、 $-Y_{d'}$ 、および $-OR_{d'}$ からなる群から選択され；

各 M^d が、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{d'})-$ 、 $-N(R_{d'})C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR_{d'})O-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択されるか、または存在せず；

20

各 $R_{d'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、および H からなる群から選択され；各 $Y_{d'}$ が、独立して、 $C_3 \sim 6$ 炭素環であり；

各 $R_{d'}^*$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_1 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

各 $R_{d'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、および H からなる群から選択され；

各 $R_{d'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_3 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され、

30

ここで、 R_{3d} および R_{4d} が、i) 同じ炭素原子または ii) 隣接する炭素原子のいずれかに結合される)

の化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0106】

ある実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、同じ炭素原子に結合される。例えば、 R_{3d} および R_{4d} が、 C^* に隣接する炭素原子に結合され得る。特定の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、 C^* に隣接する炭素原子に結合されない。

【0107】

他の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、隣接する炭素原子に結合される。特定の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} の一方または両方が、 C^* に隣接する炭素原子に結合される。

40

【0108】

ある実施形態において、 k が 0 である。他の実施形態において、 k が、1、2、または 3 である。

特定の実施形態において、 M^d が存在しない。他の実施形態において、 M^d が、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{d'})-$ 、 $-N(R_{d'})C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR_{d'})O-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択される。特定のこのような実施形態において、 M^d が $-C(O)O-$ である。

50

【0109】

ある実施形態において、 n_d が、1、2、または3である。

ある実施形態において、 R_{1d} および/または R_{2d} が、 C_{1-5} アルキルから選択される。特定の実施形態において、 R_{1d} および/または R_{2d} が、 C_1 アルキルである。

【0110】

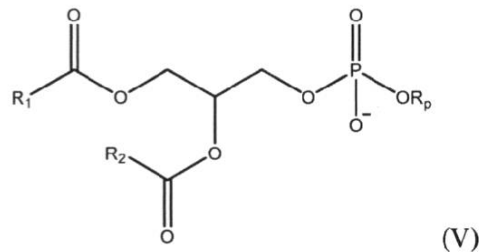
特定の実施形態において、 R_{3d} および/または R_{4d} が、 C_{2-20} アルケニルから選択される。特定の実施形態において、 R_{3d} および/または R_{4d} が、17、18、または19個の炭素原子を含むアルケニル基である。例えば、 R_{3d} および/または R_{4d} が、 C_{18} アルケニル基（例えば、リノレイル）であり得る。

【0111】

さらなる態様において、本開示は、上述される化合物（例えば、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、および(20-I)のうちの一つで表される化合物)を含む脂質成分を含むナノ粒子組成物を特徴とする。ある実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、リン脂質を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物のリン脂質は、リン脂質部分および1つ以上の脂肪酸部分を含み、そのうちの1つ以上が不飽和であり得る。例えば、ナノ粒子組成物は、式(V)

【0112】

【化24】



【0113】

で表される脂質を含んでもよく、式中、 R_p が、リン脂質部分を表し、 R_1 および R_2 が、同じかまたは異なり得る不飽和脂肪酸部分を表す。

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、およ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、アラキジン酸、アラキドン酸、フィタン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、およ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。例えば、特定の実施形態において、リン脂質は、1,2-ジリノレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC: 1,2-dilinoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DMPC: 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-phosphocholine)、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC: 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DPPC: 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1,2-ジウンデカノイル-sn-グリセロ-ホスホコリン(DUPC: 1,2-diund

ecanoyl - sn - glycer o - phosphocholine)、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 - palm
 itoyl - 2 - oleoyl - sn - glycer o - 3 - phosphocholi
 ne)、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 - dioleo
 yl - sn - glycer o - 3 - phosphoethanolamine)、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: 1, 2 - dioleoyl
 - sn - glycer o - 3 - phospho - rac - (1 - glycerol) so
 dium salt)、およびスフィンゴミエリンからなる群から選択される。特定の実
 施形態において、リン脂質は、DOPEである。他の実施形態において、リン脂質は、D
 SPCである。分枝、酸化、環化、およびアルキンを含む、修飾および置換を含む天然種
 を含む非天然種も考えられる。

10

20

【0114】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、構造脂質を含む。特定の実施形
 態において、構造脂質は、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、および - トコフェロールからなる群から選択される。特定の実施形態
 において、構造脂質は、コレステロールである。

【0115】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、PEG脂質を含む。特定の実施
 形態において、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、および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。

30

【0116】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(I
 b)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17 - I)、(1
 9 - I)、(19 - II)、(20 - I) および (21 - I) のうちの1つで表される
 化合物、リン脂質 (不飽和であってもまたは不飽和でなくてもよい)、PEG脂質、およ
 び構造脂質を含む脂質成分を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分
 は、約30mol% ~ 約60mol%の、式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)
 、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17 - I)、(19
 - I)、(19 - II)、(20 - I) および (21 - I) のうちの1つの化合物、約0
 mol% ~ 約30mol%のリン脂質、約18.5mol% ~ 約48.5mol%の構造
 脂質、および約0mol% ~ 約10mol%のPEG脂質を含む。ある実施形態において
 、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約30mol% ~ 約45mol%の、式 (I)、(Ia
 1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(I
 V)、(17 - I)、(19 - I)、(19 - II)、(20 - I) および (21 - I)
 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、および約0mol% ~ 約10mol%のPEG脂質を含む。あ

40

50

る実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約35mol%～約55mol%の、式(I)、(Ia1)～(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)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、および約0mol%～約10mol%のPEG脂質を含む。特定の実施形態において、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、および約1.5mol%のPEG脂質を含む。他の実施形態において、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、および約1.5mol%のPEG脂質を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、リン脂質は、DOPEである一方、他の実施形態において、リン脂質は、DSPCである。特定の実施形態において、構造脂質は、コレステロールである。特定の実施形態において、PEG脂質は、PEG-DMGである。上記のいずれかにおいて、脂質成分の総含量は、100%を超えてはならない。

10

【0117】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、2つ以上のリン脂質、PEG脂質、構造脂質、または他の脂質を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物は、アミノ脂質などのカチオン性および/またはイオン性脂質をさらに含む。特定の実施形態において、カチオン性および/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-ジトリドデシル-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またはMC3)、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-[(3)-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-[(3)-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))、(2S)-2-(8-[(3)-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))、(12Z, 15Z)-N, N-ジメチル-2-ノニルヘンイコサ-12, 15-ジエン-1-アミン、およびN, N-ジメチル-1-{(1S, 2R)-2-オクチルシクロプロピル}ヘプタデカン-8-アミンからなる群から選択される。

20

30

40

【0118】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、治療薬および/または予防薬を含む。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬は、タンパク質、小分子薬剤、細胞毒性剤、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、および/または核酸(デオキシリボ核酸またはリボ核酸など)からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬は、リボ核酸(RNA)である。RNAは、低分子干渉RNA(sRNA)、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)、およびそれらの混合物からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬は、メッセンジャーRNA

50

(mRNA)である。ナノ粒子組成物のRNAは、天然または非天然であり得、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、および/または5'キヤップ構造のうちの1つ以上を含み得る。

【0119】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、1つ以上のRNAなどの2つ以上の治療薬および/または予防薬を含む。治療薬および/または予防薬は、同じかまたは異なるタイプのものであり得る(例えば、2つのmRNA、2つのsiRNA、1つのmRNAおよび1つのsiRNA、1つのmRNAおよび1つの小分子薬剤など)。

【0120】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物の治療薬および/または予防薬の封入効率は、少なくとも50%である。特定の実施形態において、封入効率は、少なくとも80%である。特定の実施形態において、封入効率は、90%を超える。

10

【0121】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物中の治療薬および/または予防薬に対する脂質成分のwt/wt比は、約10:1~約60:1である。特定の実施形態において、wt/wt比は、約20:1である。

【0122】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物のN:P比は、約2:1~約30:1である。特定の実施形態において、N:P比は、約2:1~約8:1である。特定の実施形態において、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。ある実施形態において、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約40nm~約150nmである。特定の実施形態において、平均サイズは、約70nm~約100nmである。一実施形態において、平均サイズは、約80~約100nmであり得る。特定の実施形態において、平均サイズは、約80nmであり得る。他の実施形態において、平均サイズは、約100nmであり得る。

20

【0123】

ナノ粒子組成物の多分散指数は、特定の実施形態において、約0~約0.25である。特定の実施形態において、多分散指数は、約0.10~約0.20である。

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、約-10mV~約+20mVのゼータ電位を有する。

30

【0124】

ある実施形態において、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、および(IV)のうちの1つで表される化合物(例えば、化合物1~109のいずれか)またはそのナノ粒子組成物を、哺乳動物細胞と接触させる際、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLR非依存性である。ある実施形態において、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLR依存性である。ある実施形態において、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、apoE非依存性である。ある実施形態において、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、apoE依存性である。ある実施形態において、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLR-apoE相互作用に非依存性である。ある実施形態において、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLR-apoE相互作用に依存性である。

40

【0125】

ある実施形態において、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、および(IV)のうちの1つで表される化合物(例えば、化合物1~109のいずれか)またはそのナノ粒子組成物を、哺乳動物細胞と接触させて、ポリペプチドを生成する際、ポリペプチドの生成は、異なる組織(例えば、脾臓または腎臓)に由来する細胞より哺乳動物肝細胞においてより高い。

【0126】

50

ある実施形態において、式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、および (IV) のうちの 1 つで表される化合物 (例えば、化合物 1 ~ 109 のいずれか) またはそのナノ粒子組成物を、哺乳動物細胞と接触させて、ポリペプチドを生成する際、ポリペプチドの生成は、実質的に、哺乳動物肝細胞において起こる (例えば、他の細胞、例えば、脾臓細胞または腎細胞におけるポリペプチドの生成はほとんどまたは全くない)。

【0127】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、限定はされないが、1 つ以上の薬学的に許容できる賦形剤、疎水性小分子、治療薬および/または予防薬、炭水化物、ポリマー、透過性促進剤分子、緩衝液、および表面改質剤 (surface altering agent) を含む 1 つ以上の他の成分を含む。

10

【0128】

さらに別の態様において、本開示は、前の態様に記載されるナノ粒子組成物および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を特徴とする。例えば、医薬組成物は、貯蔵および/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、貯蔵および/または輸送のために冷蔵される溶液である。

20

【0129】

さらなる態様において、本開示は、治療薬および/または予防薬 (例えば、mRNA) を、細胞 (例えば、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、および式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I) および (21-I) のうちの 1 つで表される化合物を含む脂質成分と、(ii) 治療薬および/または予防薬とを含むナノ粒子組成物を、対象 (例えば、ヒトなどの哺乳動物) 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、治療薬および/または予防薬は、細胞に送達される。

30

【0130】

別の態様において、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。この方法は、細胞を、(i) リン脂質 (多価不飽和脂質など)、PEG 脂質、構造脂質、および式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I) および (21-I) のうちの 1 つで表される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。

【0131】

さらに別の態様において、本開示は、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。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、および式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I) および (21-I) のうちの 1 つで表される化合物を含む脂質成分と、(ii) 治療薬および/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。ある実施形態において、疾患または障害は、機能不全または異常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、癌および増殖性疾患、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、心血管およ

40

50

び腎血管疾患、および代謝性疾患からなる群から選択される。

【0132】

さらなる態様において、本開示は、治療薬および/または予防薬を、哺乳動物器官（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、および式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物を含む脂質成分と、(ii)治療薬および/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、治療薬および/または予防薬は、肝臓などの器官に送達される。

10

【0133】

さらなる態様において、本開示は、標的組織（例えば、肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）への治療薬および/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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物、リン脂質、構造脂質、およびPEG脂質を含む脂質成分と；(ii)治療薬および/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、治療薬および/または予防薬は、標的組織に送達される。ある実施形態において、送達は、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つの化合物の代わりに対照脂質を含む対照組成物と比較して向上される。

20

【0134】

さらに別の態様において、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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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。

30

【0135】

上記の態様の特定の実施形態において、方法において接触される細胞は、哺乳動物中にある。

前の態様のいずれかにおいて、哺乳動物は、例えば、げっ歯類、非ヒト霊長類、またはヒトであり得る。特定の実施形態において、哺乳動物はヒトである。特定の実施形態において、哺乳動物は、LDLR欠損、またはapoE欠損、またはその両方である。特定の実施形態において、哺乳動物は、LDLR欠損でない。特定の実施形態において、哺乳動物は、apoE欠損でない。特定の実施形態において、哺乳動物は、LDLR欠損でもapoE欠損でもない。特定の実施形態において、哺乳動物は、異常なLDLR-apoE相互作用を有する。特定の実施形態において、哺乳動物は、正常なLDLR-apoE相互作用を有する。

40

【0136】

前の態様のいずれかにおいて、治療薬および/または予防薬は、mRNAであり得る。

上記の方法のある実施形態において、治療薬および/または予防薬は、目的の標的組織（例えば、哺乳動物の肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）に特異的に送達され得る。

【0137】

上記の方法のある実施形態において、目的のポリペプチドは、目的の標的細胞または組織（例えば、肝細胞、哺乳動物の肝臓、脾臓、肺、または大腿骨）内で特異的に生成され

50

得、例えば、ポリペプチドの生成は、非標的細胞／組織より標的細胞または組織において著しく高い。

【0138】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、動脈内に、腫瘍内に、または吸入によって投与される。約0.001mg/kg～約10mg/kgの用量の治療薬および／または予防薬（例えば、mRNA）が、特定の実施形態において、哺乳動物に投与される。

【0139】

前の態様のいずれかにおいて、ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達（例えば、送達効率）は、LDLR非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達は、LDLR依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達は、apoE非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達は、apoE依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達は、LDLR-apoE相互作用に非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞への治療薬および／または予防薬の送達は、LDLR-apoE相互作用に依存性である。

10

【0140】

前の態様のいずれかにおいて、ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成（例えば、収量）は、LDLR非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成は、LDLR依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成は、apoE非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成は、apoE依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成は、LDLR-apoE相互作用に非依存性である。ある実施形態において、哺乳動物細胞中の目的のポリペプチドの生成は、LDLR-apoE相互作用に依存性である。

20

【0141】

前の態様において、1つ以上の治療薬および／または予防薬をそれぞれ含む1つ以上のナノ粒子組成物は、組み合わせて使用され得る。ある実施形態において、1つ以上の治療薬および／または予防薬をそれぞれ含む1つ以上のナノ粒子組成物は、同時に、細胞と接触されるか、または哺乳動物細胞もしくは器官に送達され得る。他の実施形態において、1つ以上のナノ粒子組成物は、異なる時点で、細胞と接触されるか、または哺乳動物細胞もしくは器官に送達される。

30

【0142】

前の態様において、1つ以上のさらなる治療薬および／または予防薬または化合物は、治療薬および／または予防薬を含むナノ粒子組成物と組み合わせて使用され得る。ある実施形態において、さらなる治療薬および／または予防薬または化合物は、ナノ粒子組成物と同時またはほぼ同時に（例えば、1時間以内に）投与され得る。他の実施形態において、さらなる治療薬および／または予防薬または化合物は、処置前または処置後治療として、ナノ粒子組成物の前または後（例えば、1時間以上前または後）に投与され得る。ある実施形態において、さらなる治療薬および／または予防薬または化合物は、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: glucocorticoid receptor modulator）、または抗ヒスタミンからなる群から選択される。特定の実施形態において、さらなる治療薬および／または予防薬または化合物は、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受容体拮抗薬、またはH2受容体拮抗薬からなる群から選択される。

40

【0143】

当業者は、図面が、主に、例示のためのものであり、本明細書に記載される本発明の主眼の範囲を限定することは意図されていないことを理解するであろう。図面は、必ずしも

50

縮尺どおりであるとは限らず；ある場合には、本明細書に開示される本発明の主題の様々な態様は、様々な特徴を理解するのを容易にするために、図面において誇張または拡大されて示され得る。図面中、類似の参照符号は、一般に、類似の特徴（例えば、機能的に類似のおよび/または構造的に類似の要素）を指す。

【0144】

特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面を含むこの特許または特許出願公報のコピーが、要請に応じて、および必要な料金の支払いによって、特許庁によって提供される。

【0145】

上記のおよびさらなる特徴は、添付の図面とともに解釈されると、以下の詳細な説明からより明らかに理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0146】

【図1】経時的な、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与後の、マウス（全身）におけるルシフェラーゼ発現レベルを比較する一対のグラフである。

【図2】本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与の3時間後の時点でのルシフェラーゼ発現レベルをまとめたグラフである。全光束値は、投与の3時間後に、生体発光イメージング（BLI: body luminescent imaging）によって取得した。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図3】本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与の6時間後の時点でのルシフェラーゼ発現レベルをまとめたグラフである。全光束値は、投与の6時間後に、BLIによって取得した。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図4】本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与の24時間後の時点でのルシフェラーゼ発現レベルをまとめたグラフである。全光束値は、投与の24時間後に、BLIによって取得した。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図5】本開示の化合物を含むナノ粒子組成物の投与の6時間後のマウス肝臓におけるルシフェラーゼの発現レベルをまとめたグラフである。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図6】本開示の化合物を含むナノ粒子組成物の投与の6時間後のマウス肺におけるルシフェラーゼの発現レベルをまとめたグラフである。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図7】本開示の化合物を含むナノ粒子組成物の投与の6時間後のマウス脾臓におけるルシフェラーゼの発現レベルをまとめたグラフである。この図において、番号1～12は、それぞれ化合物42～52およびMC3を含有する組成物を指す。

【図8】KL22と比較して本開示の化合物を投与されたラットにおけるhEPO発現レベルを示す一対のグラフであり、これは、KL22およびその鎖長誘導体（マウスにおける向上したタンパク質発現を以前に示している）が、ラットにおいてhEPOを発現しないことを示す。PBS（リン酸緩衝生理食塩水）が、対照として使用される。グラフAは、2mpk、静脈内（i.v.）投与での、化合物23、化合物11、KL22、およびMC3を含有するナノ粒子組成物の投与後のhEPO濃度を比較する。化合物11 LNPは、MC3と同等のhEPO発現およびKL22と比較して向上した忍容性（tolerability）を示した。グラフBは、0.2、0.5および1mpkの用量で化合物20、KL22、およびMC3を用いた用量反応試験の結果を示す。KL22および化合物23は、2mg/kgの用量で毒性であることが示された。グラフAにおいて、番号1～5は、以下のもの：1：化合物23、2：化合物11、3：KL22；4：MC3；5：PBSを含有する組成物を指す。グラフBにおいて、番号1～9は、以下のもの：1：化合物20、0.2mpk；2：化合物20、0.5mpk；3：化合物20、1mpk

10

20

30

40

50

k ; 4 : K L 2 2、0 . 2 m p k ; 5 : K L 2 2、0 . 5 m p k ; 6 : K L 2 2、1 m p k ; 7 : M C 3、0 . 2 m p k ; 8 : M C 3、0 . 5 m p k ; 9 : M C 3、1 m p k ; 1 0 : P B S を含有する組成物を指す。

【図 9】LDLr 非依存性脂質としての化合物 1 1 の性能を示す一対のグラフである。グラフ A は、LDLr - / - ノックアウトおよび野生型マウスに対する 0 . 0 5 m p k、0 . 2 5 m p k、および 0 . 5 m p k の投与量での化合物 1 1 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を示す棒グラフである。グラフ B は、0 . 5 m p k の K L 2 2、または 0 . 5 および 1 m p k の化合物 1 1 とともに、対照 mRNA、すなわち、非翻訳因子 IX (「NT - F I X : n o n - t r a n s l a t i n g F a c t o r I X」) およびマウスにおける LDL 受容体をコードする mRNA を含む様々な組成物の投与後の LDLr ノックアウトマウスにおける LDL - c レベルを示す。マウスにおける LDL - c レベルは、化合物 1 1 を含有するナノ粒子組成物により低下することが分かった。

10

【図 1 0】M C 3 を含有する組成物と比較した、化合物 4 を含有するナノ粒子組成物の投与の最大で約 5 0 時間後の非ヒト霊長類における h E P O レベルを示すグラフである。化合物 4 L N P は、M C 3 と比較して h E P O の 3 倍の発現を示し、これは、より高次の種に変化する LDLr 非依存性脂質としての化合物 4 を証明している。

【図 1 1】化合物 4 および M C 3 を含有するナノ粒子組成物の投与後に、緑色蛍光タンパク質 (G F P : g r e e n f l u o r e s c e n t p r o t e i n) を発現する mRNA を用いたマウス肝臓免疫組織化学 (I H C : i m m u n o h i s t o c h e m i s t r y) の結果を比較する一対の画像である。グラフ A は、0 . 5 m p k の用量での静脈内投与の 6 時間後の、M C 3 L N P における G F P mRNA の投与後の C D - 1 マウス肝臓細胞を示す。M C 3 L N P 組成物からの G F P mRNA タンパク質発現が、肝細胞およびクッパー細胞の両方において観察された。グラフ B は、0 . 5 m p k の用量での静脈内投与の 8 時間後の、化合物 4 L N P における G F P mRNA の投与後の LDLr ノックアウトマウス肝臓細胞を示す。M C 3 と対照的に、化合物 4 を含有する L N P は、クッパー細胞においてより少ないタンパク質発現を示すようである。

20

【図 1 2】M C 3 と比較した、本開示の化合物を投与された C D - 1 マウスにおける h E P O 発現レベルを示す一連のグラフである。P B S が、対照として使用される。グラフ A は、ナノ粒子組成物の投与の 3 時間後の h E P O 濃度を示す。グラフ B は、ナノ粒子組成物の投与の 6 時間後の h E P O 濃度を示す。グラフ C は、ナノ粒子組成物の投与の 2 4 時間後の h E P O 濃度を示す。グラフ A ~ C において、番号 1 ~ 1 4 は、以下のもの : 1 : 化合物 7 3、2 : 化合物 8 0、3 : 化合物 7 0 ; 4 : 化合物 8 1 ; 5 : 化合物 6 9 ; 6 : 化合物 8 2 ; 7 : 化合物 8 3 ; 8 : 化合物 6 2 ; 9 : 化合物 8 4 ; 1 0 : 化合物 8 5 ; 1 1 : 化合物 8 6 ; 1 2 : 化合物 8 7 ; 1 3 : M C 3 ; 1 4 : P B S を含有する組成物を指す。

30

【図 1 3】M C 3 を含有する組成物と比較した、本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与の最大で約 2 5 時間後の C D - 1 マウスにおける h E P O レベル (p g / m L) を示すグラフである。番号 1 ~ 1 3 は、以下のもの : 1 : 化合物 7 3、2 : 化合物 8 0、3 : 化合物 7 0 ; 4 : 化合物 8 1 ; 5 : 化合物 6 9 ; 6 : 化合物 8 2 ; 7 : 化合物 8 3 ; 8 : 化合物 6 2 ; 9 : 化合物 8 4 ; 1 0 : 化合物 8 5 ; 1 1 : 化合物 8 6 ; 1 2 : 化合物 8 7 ; 1 3 : M C 3 を含有する組成物を指す。

40

【図 1 4】M C 3 と比較した、および治療を全く受けたことがないマウス (治療未経験被験体) と比較した、本開示の化合物を投与された C D - 1 マウスの脾臓における活性化 B 細胞のパーセンテージを示す一対のグラフである。P B S が、対照として使用される。グラフ A は、C D 1 9 + 細胞のパーセンテージを示す。グラフ B は、C D 1 9 + C D 6 9 + C D 8 6 + 細胞のパーセンテージを示す。番号 1 ~ 1 3 は、以下のものを含有する組成物を指す : 1 : 化合物 7 3、2 : 化合物 8 0、3 : 化合物 7 0 ; 4 : 化合物 8 1 ; 5 : 化合物 6 9 ; 6 : 化合物 8 2 ; 7 : 化合物 8 3 ; 8 : 化合物 6 2 ; 9 : 化合物 8 4 ; 1 0 : 化合物 8 5 ; 1 1 : 化合物 8 6 ; 1 2 : 化合物 8 7 ; 1 3 : M C 3 ; 1 4 : P B S ; 1 5 :

50

治療未経験対象。

【図15】0.5 mpkの用量でのCD-1マウスに対する本開示の化合物を含有するナノ粒子組成物の投与の6時間後の時点でのルシフェラーゼ発現レベルをまとめたグラフである。全光束値は、投与の6時間後に、生体発光イメージング(BLI)によって所得した。この図において、番号1~7および10は、それぞれ化合物4~10およびMC3を含有する組成物を指す。

【図16】化合物4を含有する脂質組成物中のeGFP RNAの静脈内投与の30分~24時間後の時点でのLDLRノックアウトマウスの肝臓におけるGFPレベルを示すグラフである。肝臓GFPレベルは、IHCによって決定した。四角形のマーカーは、0.1 mpkの用量の組成物の投与後のGFP陽性細胞の数を表す。円形のマーカーは、0.5 mpkの用量の組成物の投与後のGFP陽性細胞の数を表す。

10

【図17】0.5 mpkの用量でのマウスに対するLuc mRNAおよび化合物4を含有する組成物の投与後のルシフェラーゼ(「Luc」)発現のApoE依存性を示す一対のグラフである。Luc mRNAおよびMC3を含有する組成物の投与後の発現が、比較のために示される。グラフAは、投与の6時間後の肝臓における全光束を示す。野生型マウスに対するApoEノックアウトマウスの肝臓におけるLuc発現の変化%(すなわち、(WT平均発現 - KO平均発現) / WT平均発現] * 100%)は、化合物4について91.9%であり、MC3について97.5%であった。グラフBは、投与の6時間後の脾臓における全光束を示す。野生型マウスに対するApoEノックアウトマウスの脾臓における発現の変化%は、化合物4について4.34%であり、MC3について72.2%

20

番号1~4は、以下のもの: 1: ApoEノックアウトマウスに投与される、化合物4を含有する組成物; 2: 野生型マウスに投与される、化合物4を含有する組成物; 3: ApoEノックアウトマウスに投与される、MC3を含有する組成物; 4: 野生型マウスに投与される、MC3を含有する組成物を指す。

【図18】肝臓酵素に対する化合物4を含有する組成物の効果を示す一対のグラフである。この組成物は、0.1 mpkおよび1 mpkでラットに投与した。MC3の効果が、比較のために示される。PBSが、対照として使用される。グラフAは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT: aspartate aminotransferase)に対する効果を示す。グラフBは、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT: alanine aminotransferase)に対する効果を示す。

30

【図19】化合物4を含有する組成物による免疫細胞活性化を示す一連のグラフである。MC3の効果が、比較のために示される。PBS(リン酸緩衝生理食塩水)が、対照として使用される。この組成物は、0.1 mpkまたは1 mpkでラットに投与した。グラフAは、好中球の活性化に対する効果を示す。グラフBは、リンパ球の活性化に対する効果を示す。グラフCは、単球の活性化に対する効果を示す。グラフA~C中の番号1~5は、以下のもの: 1: 化合物4、0.1 mpk; 2: 化合物4、1 mpk; 3: MC3、0.1 mpk; 4: MC3、1 mpk; 5: PBSを指す。

【図20】SQT mRNAおよび本明細書に開示される脂質を含む様々なナノ粒子組成物の静脈内投与後の異なる時点でFLAG IHCによって決定されるマウス肝臓におけるステフィンA四重変異体-トレーシー(SQT: Stefin A Quadruple Mutant - Tracy)タンパク質の発現を示すグラフである。図中の番号1~11は、以下のもの: 1: 0時間、PBS; 2: 0時間、化合物4; 3: 0.5時間、化合物4; 4: 4時間、化合物4; 5: 8時間、化合物4; 6: 24時間、化合物4; 7: 0時間、MC3; 8: 0.5時間、MC3; 9: 4時間、MC3; 10: 8時間、MC3; 11: 24時間、MC3を指す。

40

【発明を実施するための形態】

【0147】

本開示は、新規な脂質、およ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、治療薬および/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、治療薬および/または予防薬を、哺乳動物器官に送達する方法、哺乳動物細胞内で目的のポリペ

50

プチドを生成する方法、および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。治療薬および/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、治療薬および/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、治療薬および/または予防薬は、細胞または器官に送達される。

脂質

本開示は、中心のピペラジン部分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および/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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)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およ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)およ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。

10

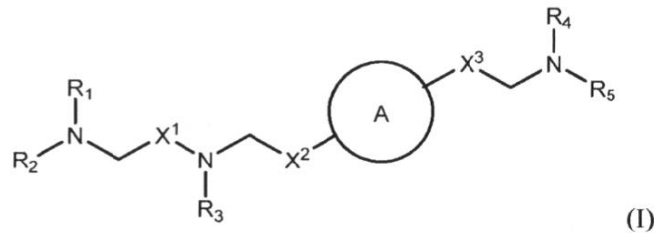
【0148】

脂質は、式(I)

20

【0149】

【化25】



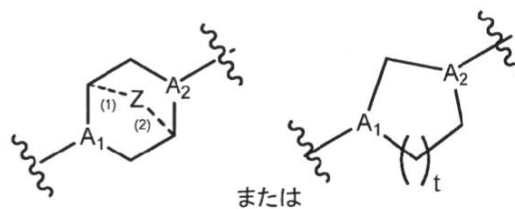
30

【0150】

(式中、
環Aが、

【0151】

【化26】



40

【0152】

であり；

tが、1または2であり；

50

A₁およびA₂がそれぞれ、独立して、CHまたはNから選択され；

Zが、CH₂であるか、または存在せず、ここで、ZがCH₂である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し；Zが存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が、独立して、C₅~20アルキル、C₅~20アルケニル、-R''MR'、*RR''、-YR''、およびOR''からなる群から選択され；

各Mが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(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-、アリール基、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

10

X¹、X²、およびX³が、独立して、結合、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され；

各Yが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R*が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₂~12アルケニルからなる群から選択され；

各Rが、独立して、C₁~3アルキルおよびC₃~6炭素環からなる群から選択され；

20

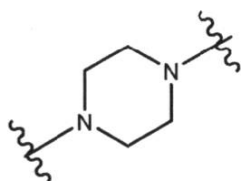
各R'が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R''が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択され、

ここで、環Aが、

【0153】

【化27】



30

【0154】

である場合、

i) X¹、X²、およびX³の少なくとも1つが、-CH₂-でない；および/または

40

ii) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、-R''MR'である)の化合物、またはその塩もしくは異性体であり得る。

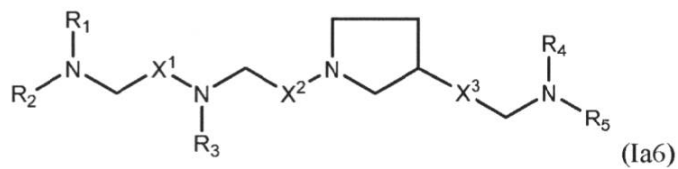
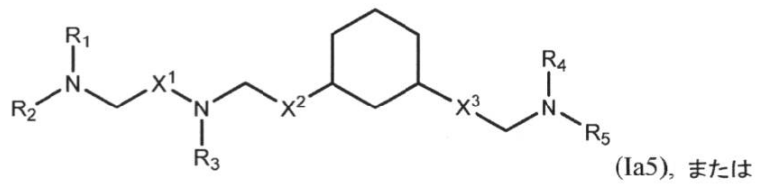
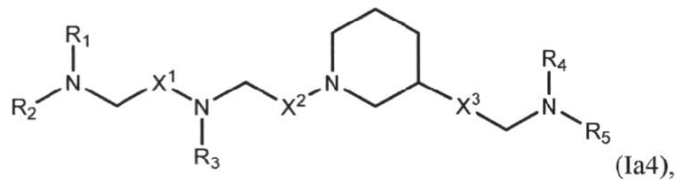
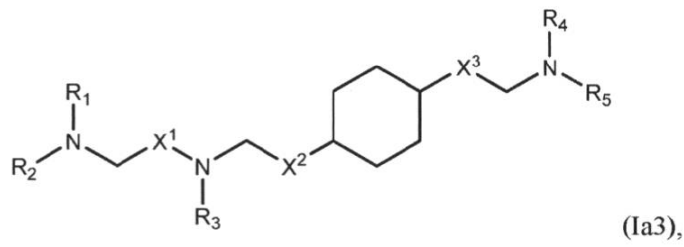
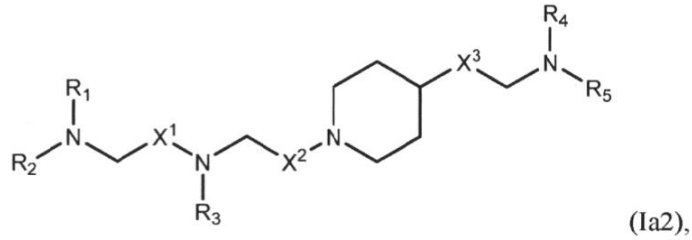
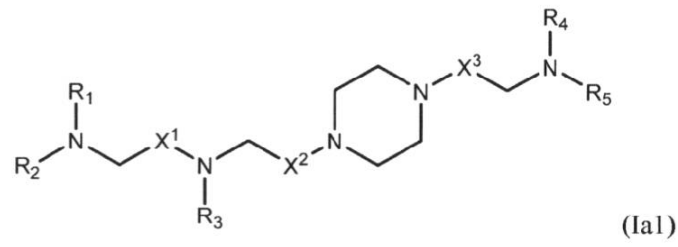
【0155】

ある実施形態において、化合物は、式(Ia1)~(Ia6)：

【0156】

50

【化 2 8】



【0157】

のいずれかのものである。

式(I)または(Ia1)~(Ia6)のいずれかの化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つ以上を含む。

【0158】

ある実施形態において、環Aが、

【0159】

10

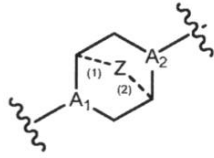
20

30

40

50

【化 2 9】



10

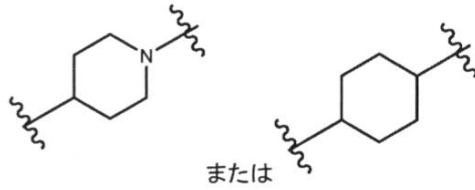
【0 1 6 0】

である。

ある実施形態において、環 A が、

【0 1 6 1】

【化 3 0】



20

【0 1 6 2】

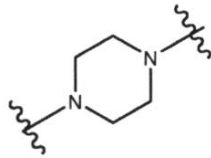
である。

ある実施形態において、環 A が、

【0 1 6 3】

【化 3 1】

30



【0 1 6 4】

である。

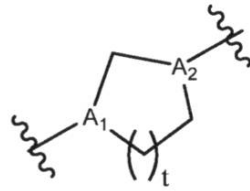
ある実施形態において、環 A が、

【0 1 6 5】

40

50

【化32】



10

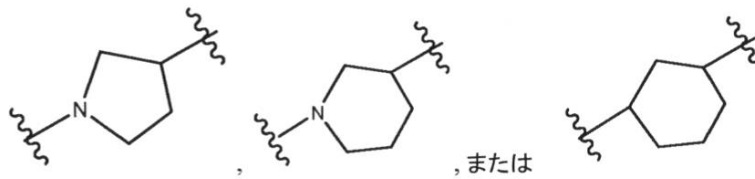
【0166】

である。

ある実施形態において、環Aが、

【0167】

【化33】



20

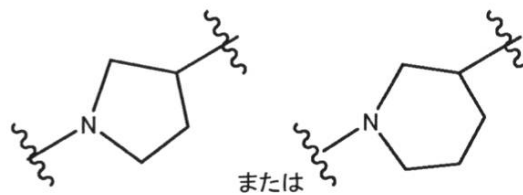
【0168】

である。

ある実施形態において、環Aが、

【0169】

【化34】



30

【0170】

であり、式中、環、ここで、N原子が、X²と連結される。

40

ある実施形態において、ZがCH₂である。

ある実施形態において、Zが存在しない。

【0171】

ある実施形態において、A₁およびA₂の少なくとも1つがNである。ある実施形態において、A₁およびA₂のそれぞれがNである。ある実施形態において、A₁およびA₂のそれぞれがCHである。

【0172】

ある実施形態において、A₁がNであり、A₂がCHである。ある実施形態において、A₁がCHであり、A₂がNである。ある実施形態において、X¹、X²、およびX³の少なくとも1つが、-CH₂-でな

50

い。例えば、特定の実施形態において、 X^1 が $-CH_2-$ でない。ある実施形態において、 X^1 、 X^2 、および X^3 の少なくとも1つが、 $-C(O)-$ である。

【0173】

ある実施形態において、 X^2 が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-OC(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 、または $-CH_2-OC(O)-$ である。

【0174】

ある実施形態において、 X^3 が、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)O-CH_2-$ 、 $-OC(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)O-$ 、または $-CH_2-OC(O)-$ である。他の実施形態において、 X^3 が $-CH_2-$ である。

10

【0175】

ある実施形態において、 X^3 が、結合または $-(CH_2)_2-$ である。

ある実施形態において、 R_1 および R_2 が同じである。特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 が同じである。ある実施形態において、 R_4 および R_5 が同じである。特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が同じである。

【0176】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ である。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の1つ以下が、 $-R''MR'$ である。例えば、 R_1 、 R_2 、および R_3 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ であり得、および/または R_4 および R_5 の少なくとも1つが、 $-R''MR'$ である。特定の実施形態において、少なくとも1つのMが、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、各Mが、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つのMが、 $-OC(O)-$ である。ある実施形態において、各Mが、 $-OC(O)-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つのMが、 $-OC(O)O-$ である。ある実施形態において、各Mが、 $-OC(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_3 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_3 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_4 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_4 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_6 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_6 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_7 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_7 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_5 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_5 アルキルである。他の実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_1 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_1 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R'' が、 C_2 アルキルである。特定の実施形態において、各 R'' が、 C_2 アルキルである。

20

30

【0177】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つが、 C_{12} アルキルである。特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 のそれぞれが、 C_{12} アルキルである。

40

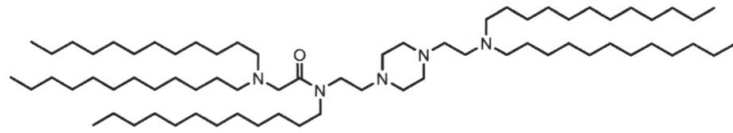
【0178】

特定の実施形態において、化合物は、

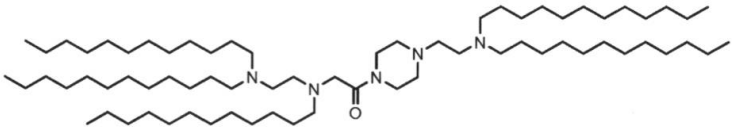
【0179】

50

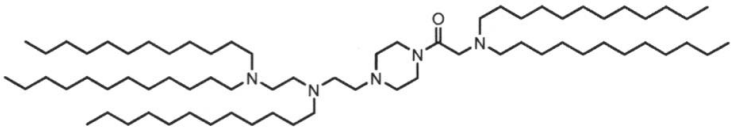
【化 3 5】



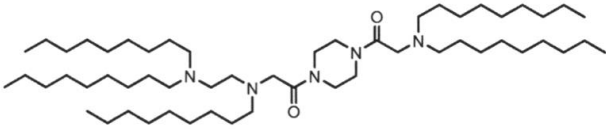
(化合物 1),



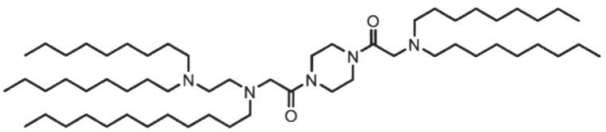
(化合物 2),



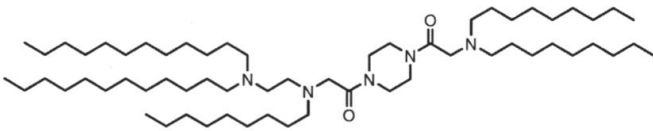
(化合物 3),



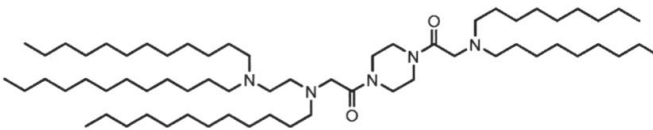
(化合物 4),



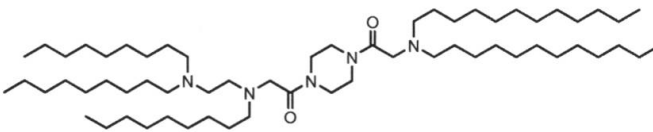
(化合物 5),



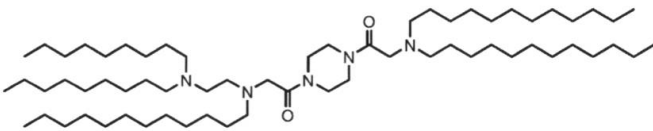
(化合物 6),



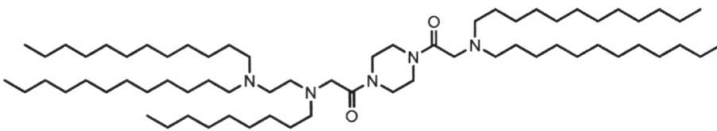
(化合物 7),



(化合物 8),



(化合物 9),



(化合物 10),

【 0 1 8 0 】

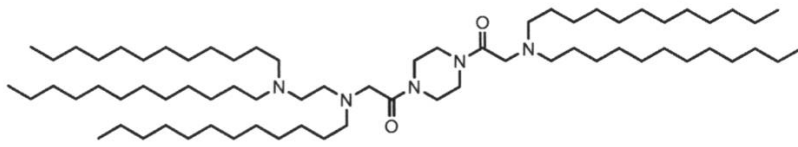
10

20

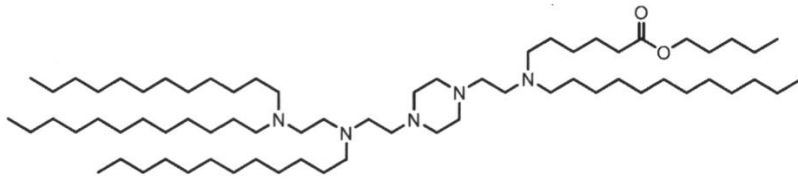
30

40

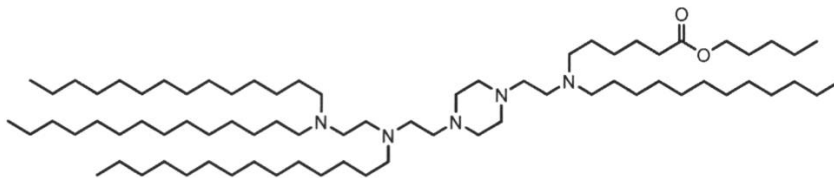
50



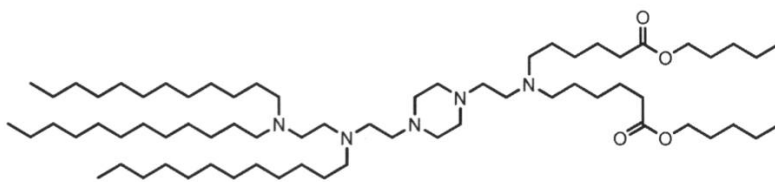
(化合物 11),



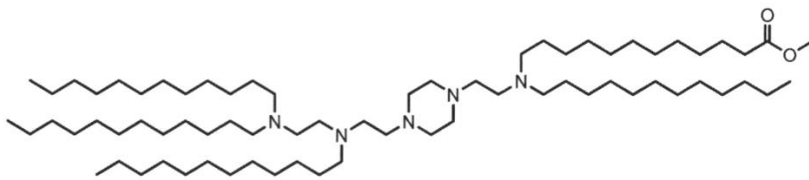
(化合物 12),



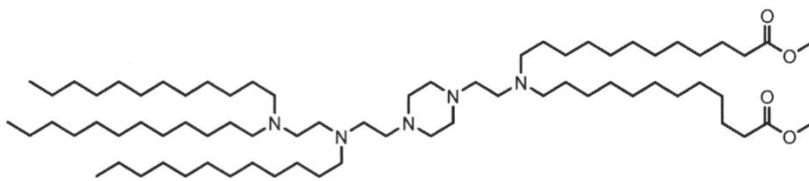
(化合物 13),



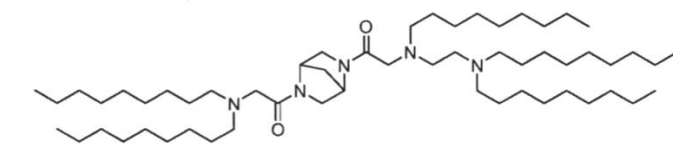
(化合物 14),



(化合物 15),



(化合物 16),



(化合物 42),

【 0 1 8 1 】

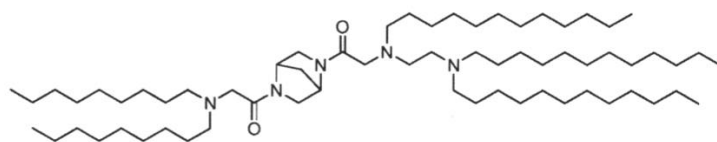
10

20

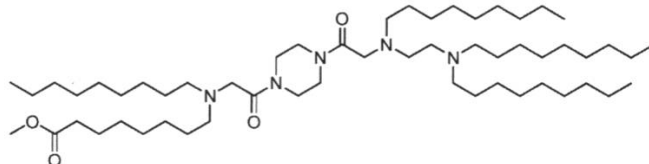
30

40

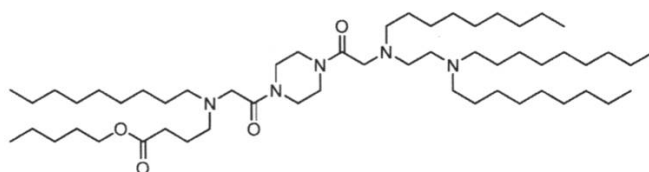
50



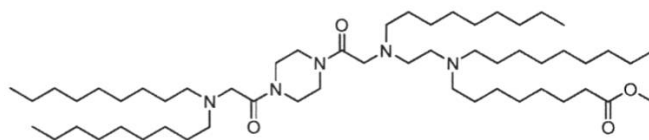
(化合物 43),



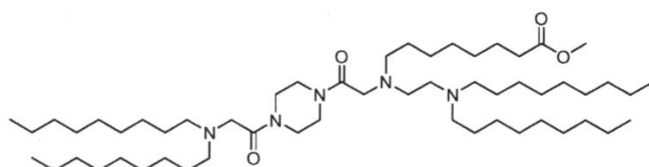
(化合物 44),



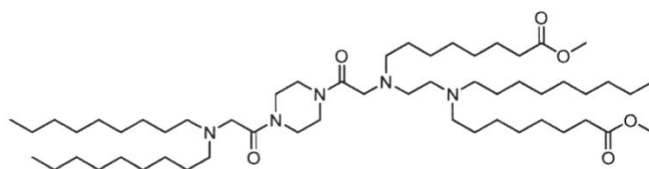
(化合物 45),



(化合物 46),



(化合物 47),



(化合物 48),

【 0 1 8 2 】

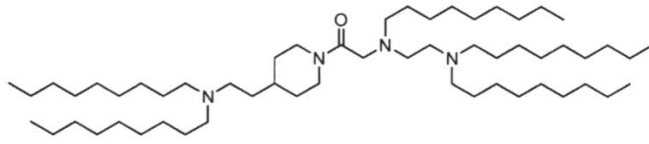
10

20

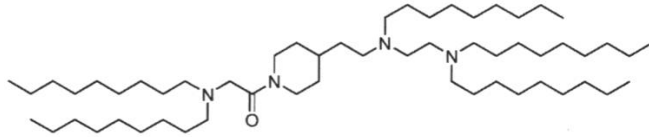
30

40

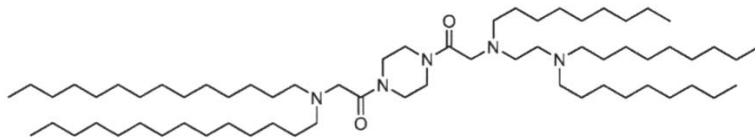
50



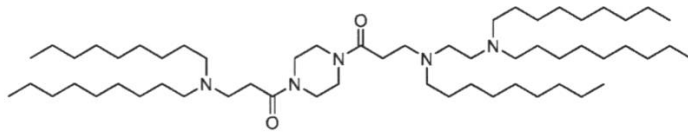
(化合物 49),



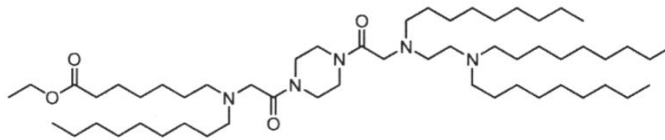
(化合物 50),



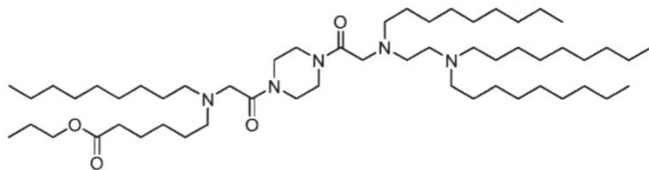
(化合物 51),



(化合物 52),



(化合物 53),



(化合物 54),

【 0 1 8 3 】

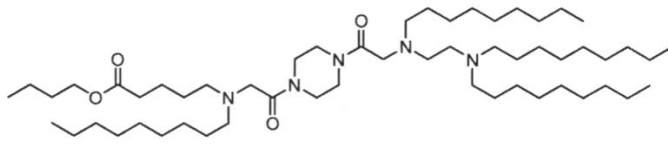
10

20

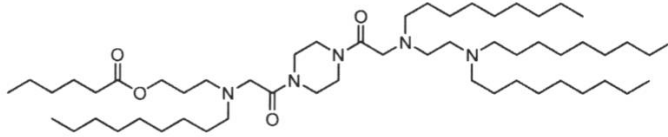
30

40

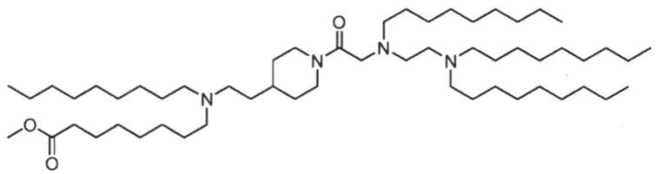
50



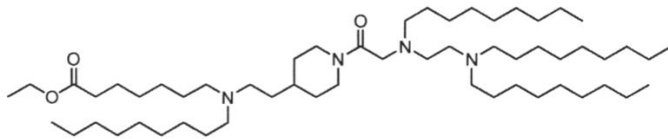
(化合物 55),



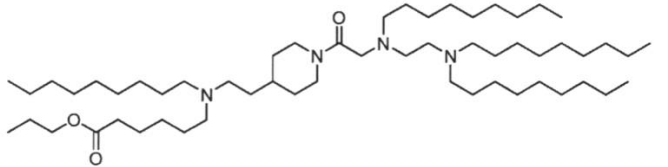
(化合物 56),



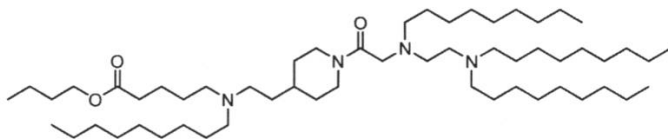
(化合物 57),



(化合物 58),



(化合物 59),



(化合物 60),

【 0 1 8 4 】

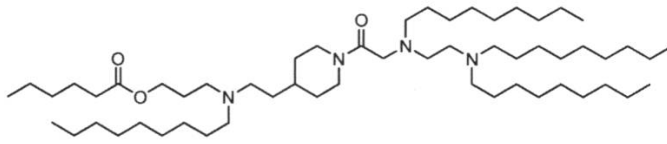
10

20

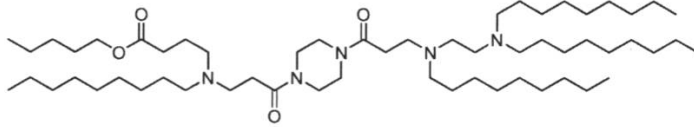
30

40

50

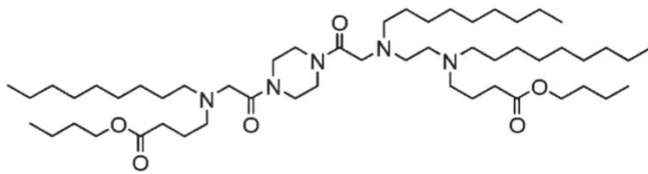


(化合物 61),



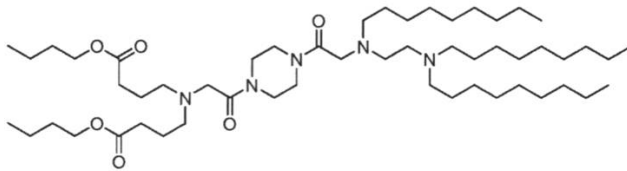
10

(化合物 62),

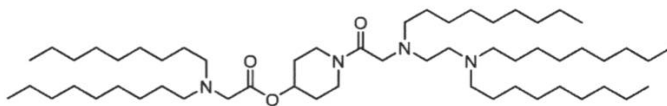


(化合物 63),

20

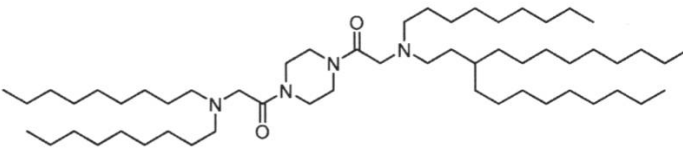


(化合物 64),



(化合物 65),

30

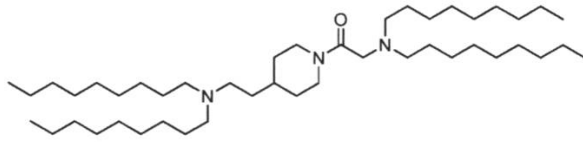


(化合物 66),

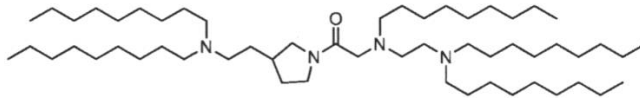
40

【 0 1 8 5 】

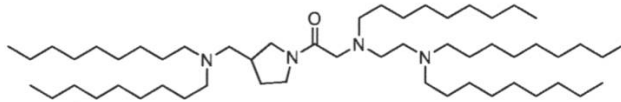
50



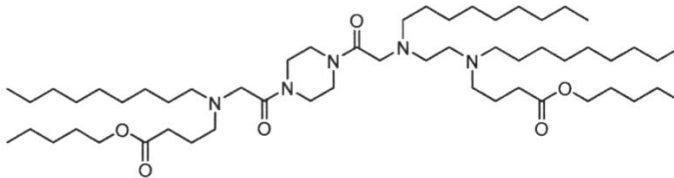
(化合物 68),



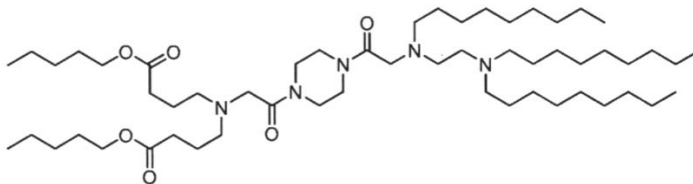
(化合物 69),



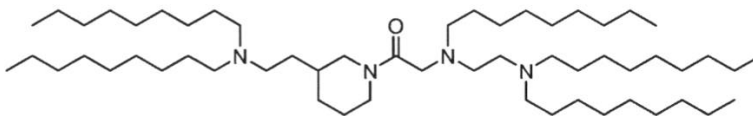
(化合物 70),



(化合物 71),



(化合物 72),



(化合物 73),

【 0 1 8 6 】

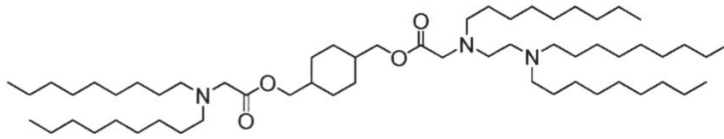
10

20

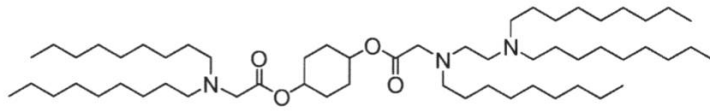
30

40

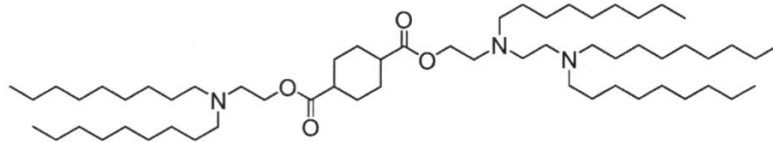
50



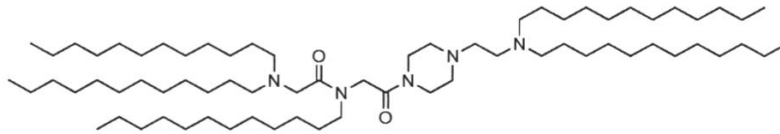
(化合物 74),



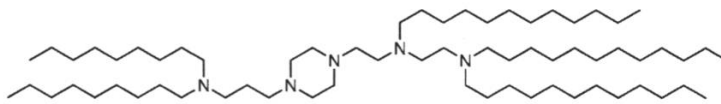
(化合物 75),



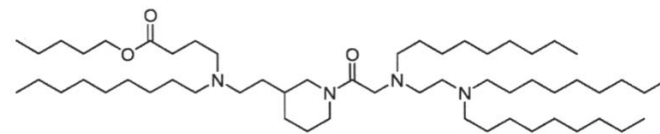
(化合物 76),



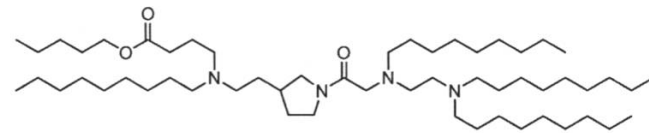
(化合物 78),



(化合物 79)



(化合物 80),



(化合物 81),

【 0 1 8 7 】

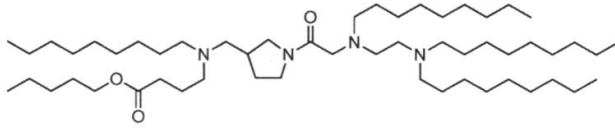
10

20

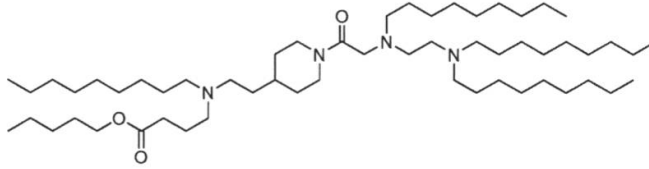
30

40

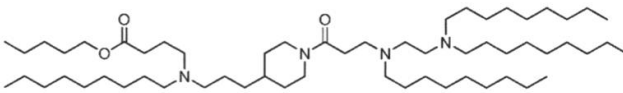
50



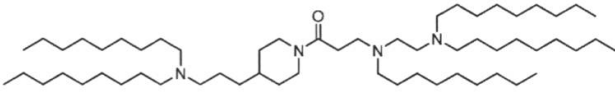
(化合物 82),



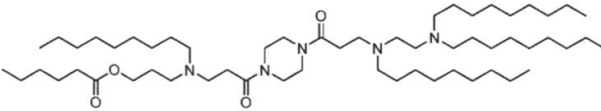
(化合物 83),



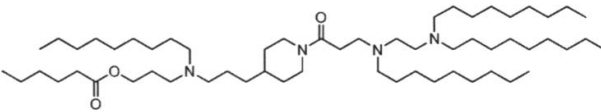
(化合物 84),



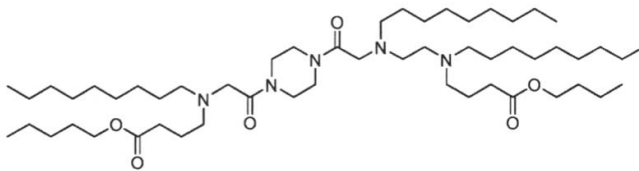
(化合物 85),



(化合物 86),



(化合物 87),



(化合物 88),

【 0 1 8 8 】

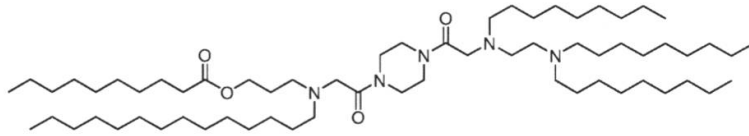
10

20

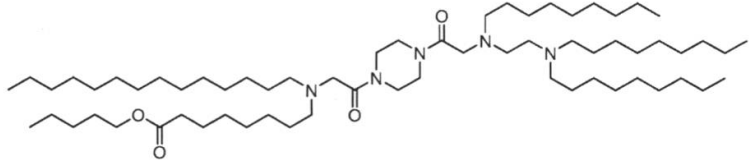
30

40

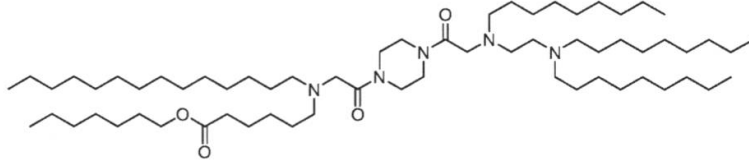
50



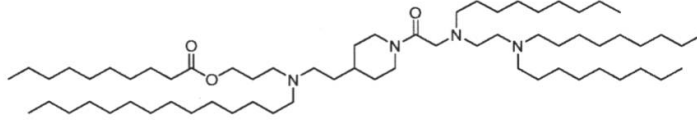
(化合物 89),



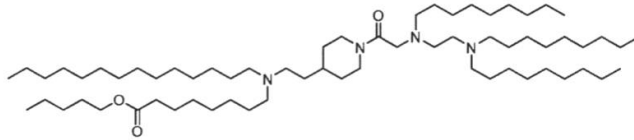
(化合物 90),



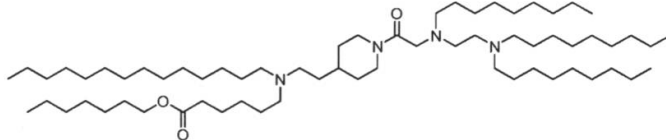
(化合物 91),



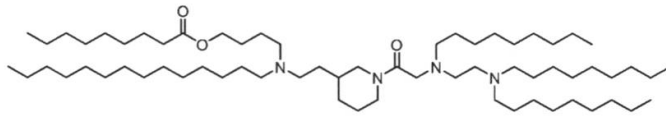
(化合物 92),



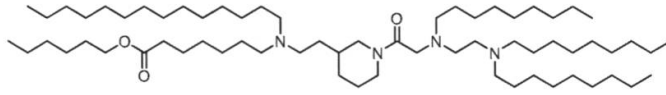
(化合物 93),



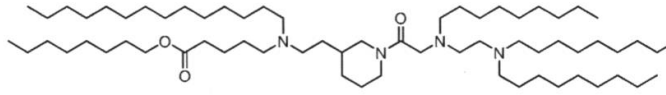
(化合物 94),



(化合物 95),



(化合物 96),



(化合物 97),

【 0 1 8 9 】

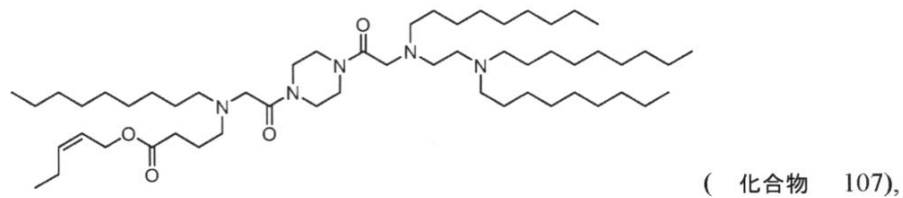
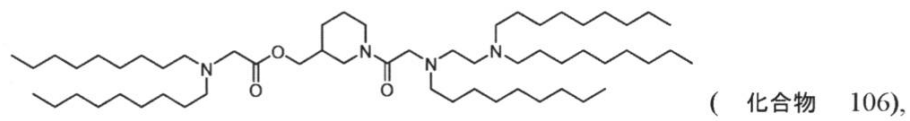
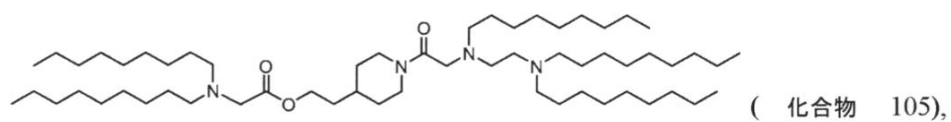
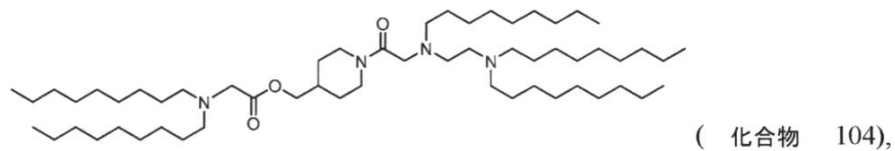
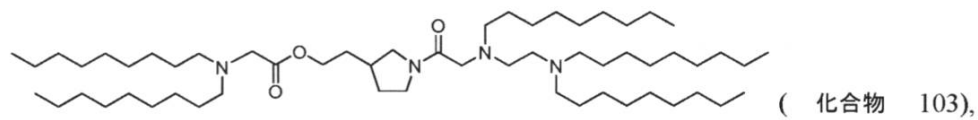
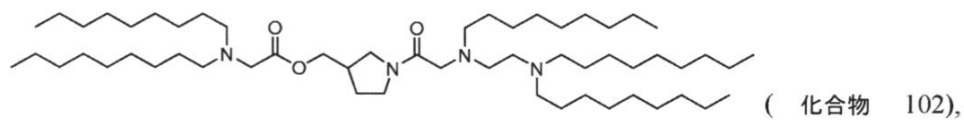
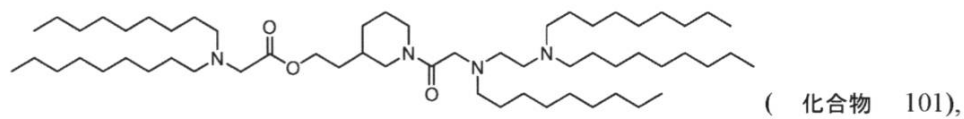
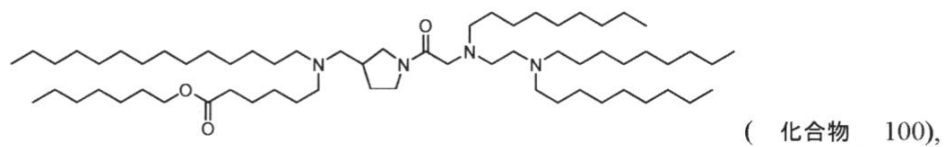
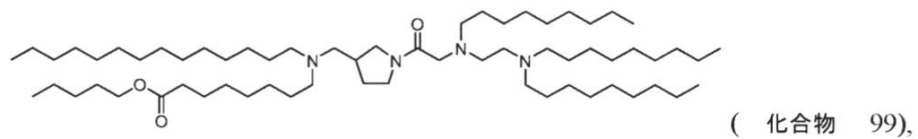
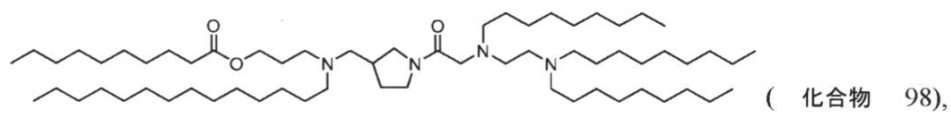
10

20

30

40

50



10

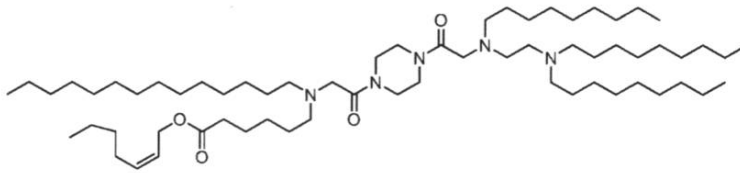
20

30

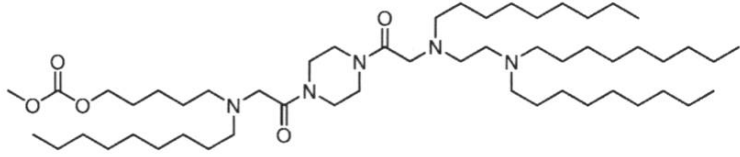
40

【 0 1 9 0 】

50



(化合物 108), および



(化合物 109)

10

【 0 1 9 1 】

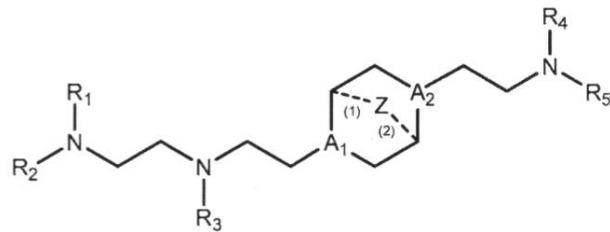
からなる群から選択される。

他の実施形態において、脂質は、式 (I I)

【 0 1 9 2 】

【 化 3 6 】

20



(II)

【 0 1 9 3 】

(式中、

A_1 および A_2 がそれぞれ、独立して、 CH または N から選択され、 A_1 および A_2 の少なくとも1つが N であり；

Z が、 CH_2 であるか、または存在せず、ここで、 Z が CH_2 である場合、破線 (1) および (2) はそれぞれ、単結合を表し； Z が存在しない場合、破線 (1) および (2) は両方とも存在せず；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

ここで、環 A が、

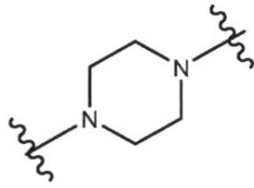
【 0 1 9 4 】

30

40

50

【化37】



10

【0195】

である場合、

i) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅が同じであり、ここで、R₁が、C₁₂アルキル、C₁₈アルキル、またはC₁₈アルケニルでなく；

ii) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の1つのみが、C₆~20アルケニルから選択され；

iii) R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つが、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅の少なくとも1つの他のものと異なる数の炭素原子を有し；

iv) R₁、R₂、およびR₃が、C₆~20アルケニルから選択され、R₄およびR₅が、C₆~20アルキルから選択され；または

v) R₁、R₂、およびR₃が、C₆~20アルキルから選択され、R₄およびR₅が、C₆~20アルケニルから選択される)

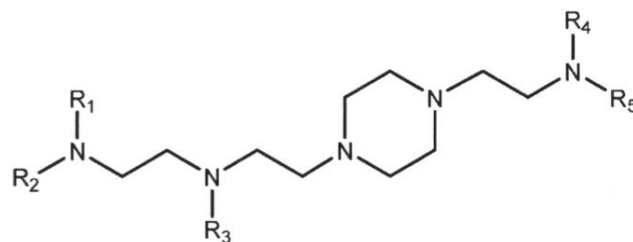
で表されるか、またはその塩もしくは異性体である。

【0196】

ある実施形態において、化合物は、式(IIa)：

【0197】

【化38】



(IIa)

30

【0198】

のものである。

式(II)または(IIa)の化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つ以上を含む。

【0199】

ある実施形態において、ZがCH₂である。

ある実施形態において、Zが存在しない。

ある実施形態において、A₁およびA₂の少なくとも1つがNである。

【0200】

ある実施形態において、A₁およびA₂のそれぞれがNである。

ある実施形態において、A₁およびA₂のそれぞれがCHである。

ある実施形態において、A₁がNであり、A₂がCHである。

【0201】

50

ある実施形態において、 A_1 がCHであり、 A_2 がNである。

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が同じであり、 C_{12} アルキル、 C_{18} アルキル、または C_{18} アルケニルでない。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が同じであり、 C_9 アルキルまたは C_{14} アルキルである。

【0202】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の1つのみが、 $C_6 \sim 20$ アルケニルから選択される。いくつかのこのような実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 が、同じ数の炭素原子を有する。ある実施形態において、 R_4 が、 $C_5 \sim 20$ アルケニルから選択される。例えば、 R_4 が、 C_{12} アルケニルまたは C_{18} アルケニルであり得る。

10

【0203】

ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つが、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 の少なくとも1つの他のものと異なる数の炭素原子を有する。

【0204】

特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 が、 $C_6 \sim 20$ アルケニルから選択され、 R_4 および R_5 が、 $C_6 \sim 20$ アルキルから選択される。他の実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 が、 $C_6 \sim 20$ アルキルから選択され、 R_4 および R_5 が、 $C_6 \sim 20$ アルケニルから選択される。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 が、同じ数の炭素原子を有し、および/または R_4 および R_5 が、同じ数の炭素原子を有する。例えば、 R_1 、 R_2 、および R_3 、または R_4 および R_5 が、6、8、9、12、14、または18個の炭素原子を有し得る。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 、または R_4 および R_5 が、 C_{18} アルケニル（例えば、リノレイル）である。ある実施形態において、 R_1 、 R_2 、および R_3 、または R_4 および R_5 が、6、8、9、12、または14個の炭素原子を含むアルキル基である。

20

【0205】

ある実施形態において、 R_1 が、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 と異なる数の炭素原子を有する。他の実施形態において、 R_3 が、 R_1 、 R_2 、 R_4 、および R_5 と異なる数の炭素原子を有する。さらなる実施形態において、 R_4 が、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_5 と異なる数の炭素原子を有する。

30

【0206】

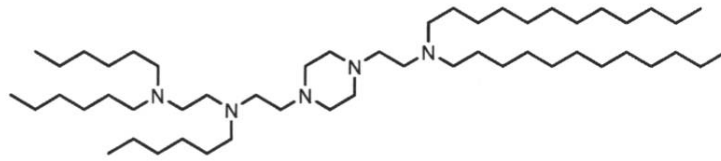
ある実施形態において、化合物は、

【0207】

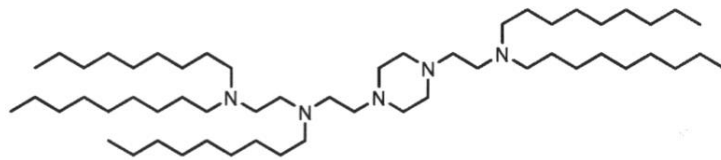
40

50

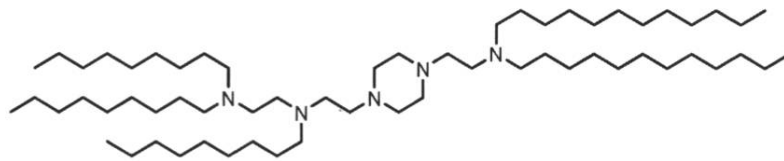
【化 3 9】



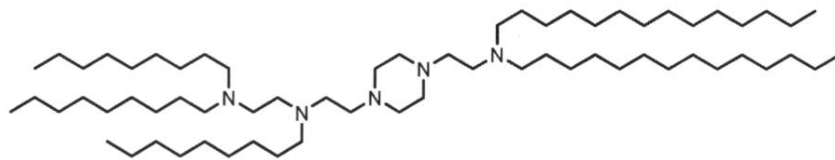
(化合物 17),



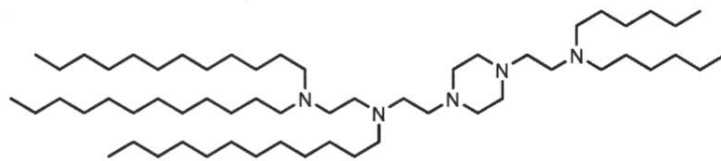
(化合物 18),



(化合物 19),



(化合物 20),



(化合物 21),

【 0 2 0 8】

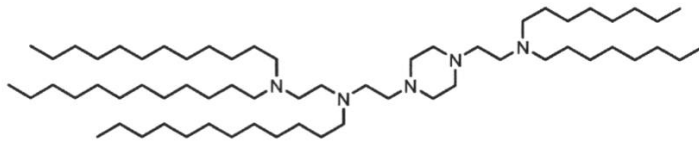
10

20

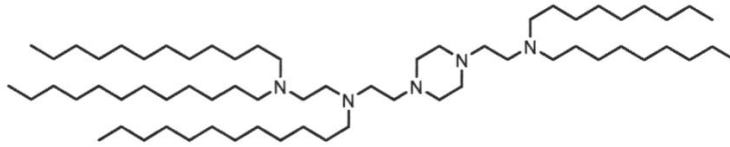
30

40

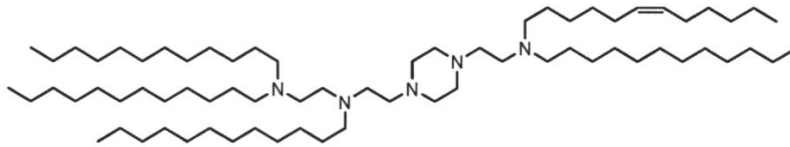
50



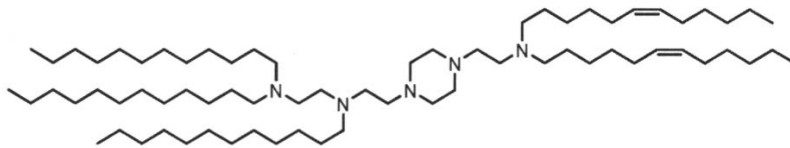
(化合物 22),



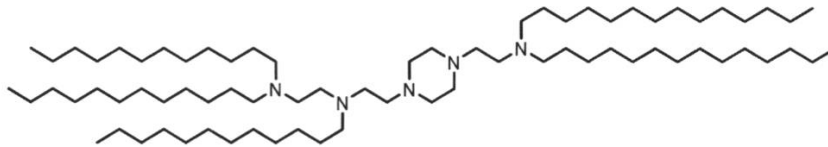
(化合物 23),



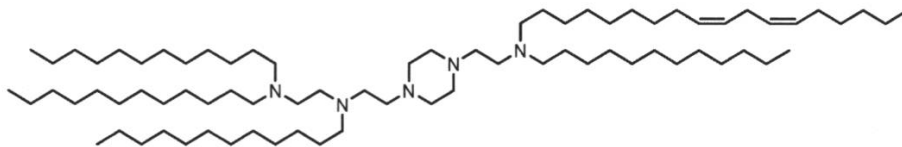
(化合物 24),



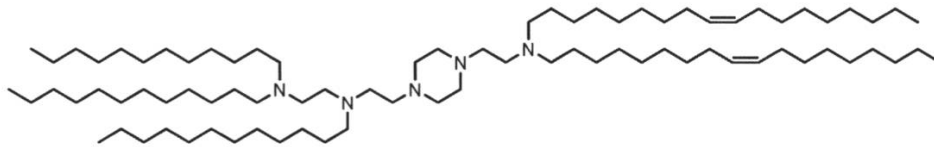
(化合物 25),



(化合物 26),



(化合物 27),



(化合物 28),

【 0 2 0 9 】

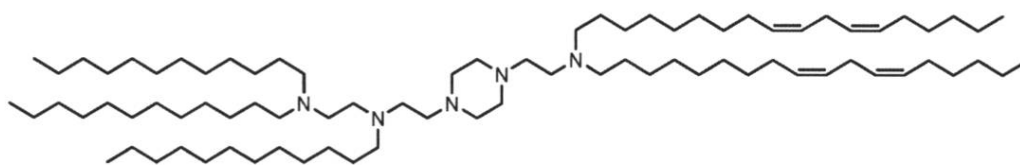
10

20

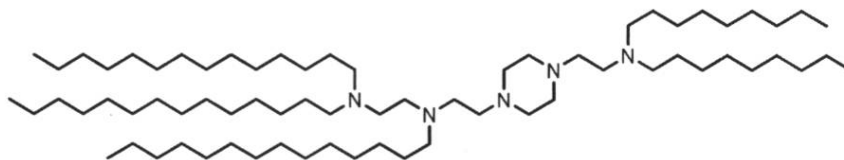
30

40

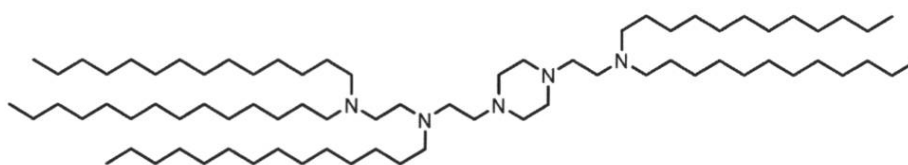
50



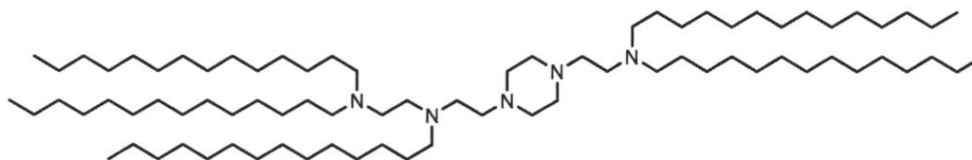
(化合物 29),



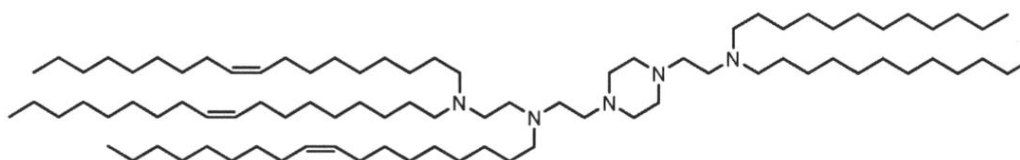
(化合物 30),



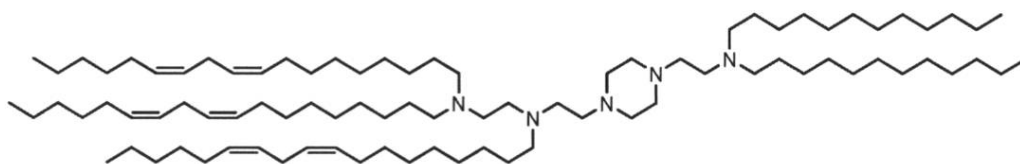
(化合物 31),



(化合物 32),



(化合物 33), および



(化合物 34).

【 0 2 1 0 】

からなる群から選択される。

他の実施形態において、化合物は、式 (I I I)

【 0 2 1 1 】

10

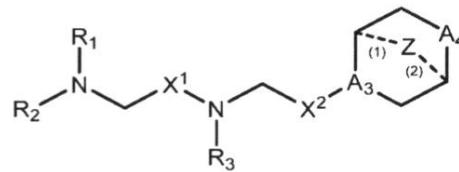
20

30

40

50

【化40】



(III)

10

【0212】

(式中、

A₃が、CHまたはNであり；A₄が、CH₂またはNHであり；A₃およびA₄の少なくとも1つが、NまたはNHであり；Zが、CH₂であるか、または存在せず、ここで、ZがCH₂である場合、破線(1)および(2)はそれぞれ、単結合を表し；Zが存在しない場合、破線(1)および(2)は両方とも存在せず；R₁、R₂、およびR₃が、独立して、C₅~20アルキル、C₅~20アルケニル、
-R''MR'、*RR''、-YR''、および-OR''からなる群から選択され；

20

各Mが、独立して、-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、およびヘテロアリール基から選択され；X¹およびX²が、独立して、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され；

30

各Yが、独立して、C₃~6炭素環であり；各R*が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₂~12アルケニルからなる群から選択され；各Rが、独立して、C₁~3アルキルおよびC₃~6炭素環からなる群から選択され；各R'が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；各R''が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択される)

で表されるか、またはその塩もしくは異性体である。

【0213】

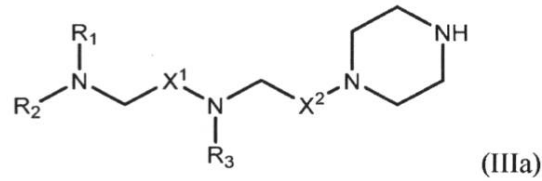
40

ある実施形態において、化合物は、式(IIIa)：

【0214】

50

【化 4 1】



10

【0215】

のものである。

式(III)または(IIIa)の化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つ以上を含む。

【0216】

ある実施形態において、ZがCH₂である。

ある実施形態において、Zが存在しない。

ある実施形態において、A₃およびA₄の少なくとも1つが、NまたはNHである。

【0217】

ある実施形態において、A₃がNであり、A₄がNHである。

ある実施形態において、A₃がNであり、A₄がCH₂である。

ある実施形態において、A₃がCHであり、A₄がNHである。

20

【0218】

ある実施形態において、X¹およびX²の少なくとも1つが、-CH₂-でない。例えば、特定の実施形態において、X¹が-CH₂-でない。ある実施形態において、X¹およびX²の少なくとも1つが、-C(O)-である。

【0219】

ある実施形態において、X²が、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、または-CH₂-OC(O)-である。

30

【0220】

ある実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、独立して、C₅~20アルキルおよびC₅~20アルケニルからなる群から選択される。ある実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、C₆、C₉、C₁₂、またはC₁₄アルキルである。他の実施形態において、R₁、R₂、およびR₃が、C₁₈アルケニルである。例えば、R₁、R₂、およびR₃が、リノレイルであり得る。

【0221】

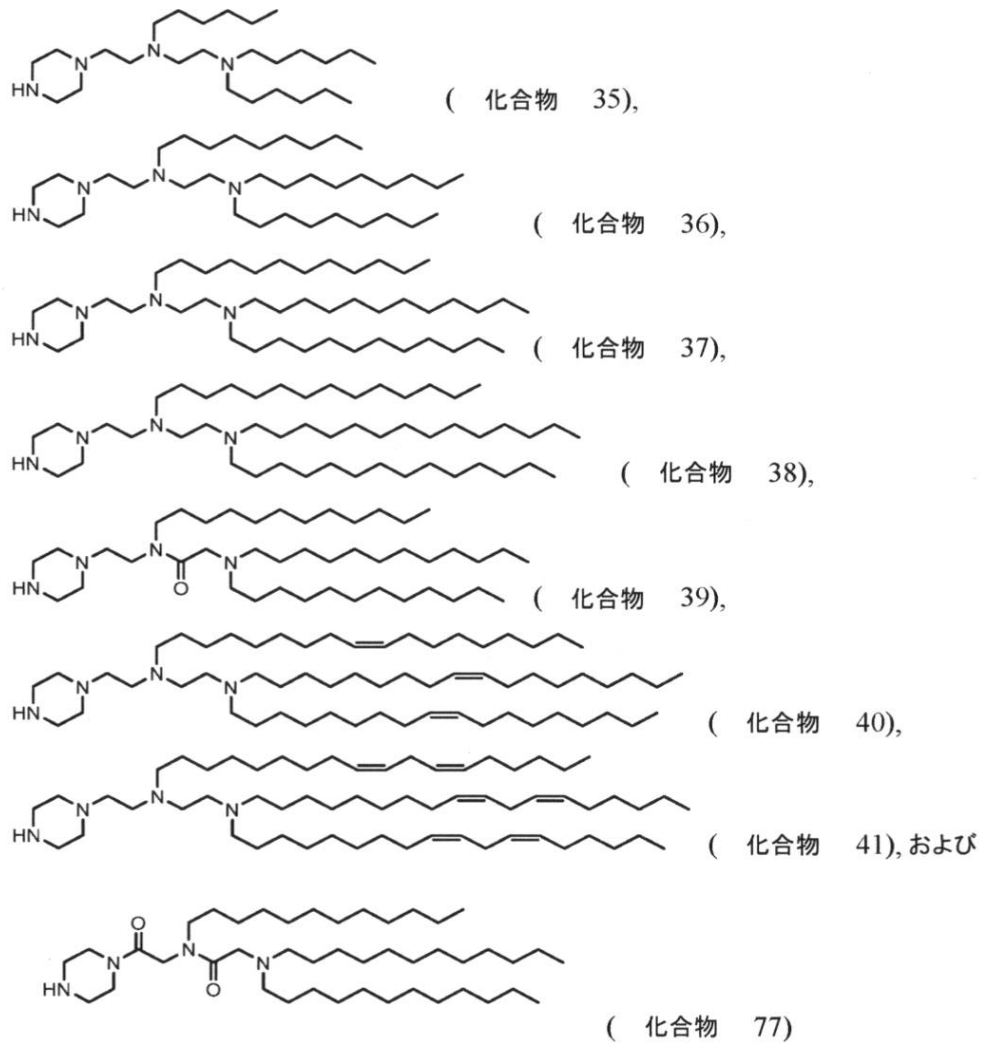
ある実施形態において、化合物は、

40

【0222】

50

【化 4 2】



10

20

30

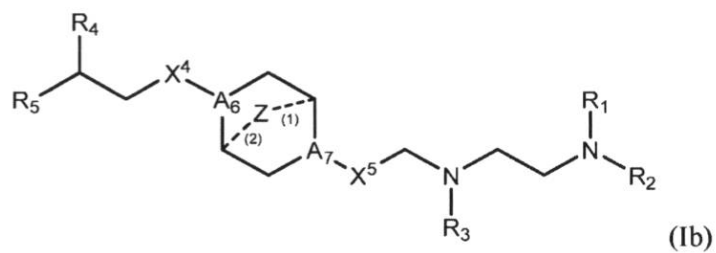
【0 2 2 3】

からなる群から選択される。

別の態様において、本開示は、式 (I b) :

【0 2 2 4】

【化 4 3】



40

【0 2 2 5】

(式中、

50

A₆ および A₇ がそれぞれ、独立して、CH または N から選択され、ここで、A₆ および A₇ の少なくとも1つが、N であり；

Z が、CH₂ であるか、または存在せず、ここで、Z が CH₂ である場合、破線 (1) および (2) はそれぞれ、単結合を表し；Z が存在しない場合、破線 (1) および (2) は両方とも存在せず；

X⁴ および X⁵ が、独立して、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)O-CH₂-、-OC(O)-CH₂-、-CH₂-C(O)O-、-CH₂-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および -CH(SH)- からなる群から選択され；

R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ がそれぞれ、独立して、C₅ ~ 20 アルキル、C₅ ~ 20 アルケニル、-R''MR'、*RR''、-YR''、および OR'' からなる群から選択され；

各 M が、独立して、-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、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

各 Y が、独立して、C₃ ~ 6 炭素環であり；

各 R* が、独立して、C₁ ~ 12 アルキルおよび C₂ ~ 12 アルケニルからなる群から選択され；

各 R が、独立して、C₁ ~ 3 アルキルおよび C₃ ~ 6 炭素環からなる群から選択され；

各 R' が、独立して、C₁ ~ 12 アルキル、C₂ ~ 12 アルケニル、および H からなる群から選択され；

各 R'' が、独立して、C₁ ~ 12 アルキルおよび C₃ ~ 12 アルケニルからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0226】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ がそれぞれ、独立して、C₆ ~ 20 アルキルおよび C₆ ~ 20 アルケニルからなる群から選択される。

ある実施形態において、R₁ および R₂ が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、および R₃ が同じである。ある実施形態において、R₄ および R₅ が同じである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ が同じである。

【0227】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の少なくとも1つが、C₉ ~ 12 アルキルである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ のそれぞれが、独立して、C₉、C₁₂ または C₁₄ アルキルである。特定の実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ のそれぞれが、C₉ アルキルである。

【0228】

ある実施形態において、A₆ が N であり、A₇ が N である。ある実施形態において、A₆ が CH であり、A₇ が N である。

ある実施形態において、X⁴ が -CH₂- であり、X⁵ が -C(O)- である。ある実施形態において、X⁴ および X⁵ が、-C(O)- である。

【0229】

ある実施形態において、A₆ が N であり、A₇ が N である場合、X⁴ および X⁵ の少なくとも1つが、-CH₂- でなく、例えば、X⁴ および X⁵ の少なくとも1つが、-C(O)- である。ある実施形態において、A₆ が N であり、A₇ が N である場合、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の少なくとも1つが、-R''MR' である。

【0230】

ある実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ の少なくとも1つが、-R''MR' でない。

10

20

30

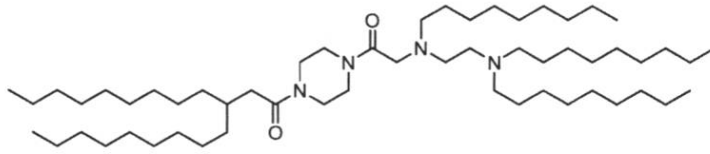
40

50

ある実施形態において、化合物は、

【0231】

【化44】



(化合物 67)

10

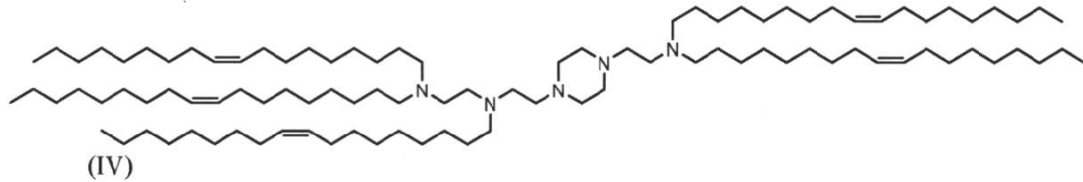
【0232】

である。

一実施形態において、化合物は、式(IV)

【0233】

【化45】



20

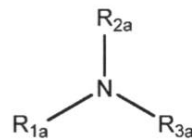
【0234】

で表される。

別の態様において、本開示は、式(17-I)

【0235】

【化46】



(17-I)

30

40

【0236】

(式中、 R_{1a} が $-(CH_2)_{n_a}Q_a$ であり、ここで、 Q_a が、複素環、 $-OR_a$ 、 $-O(CH_2)_{n_a}N(R_a)_2$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-CX_a_3$ 、 $-CX_a_2H$ 、 $-CX_aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-N(R_a)C(O)R_a$ 、および $-N(R_a)S(O)_2R_a$ から選択され、各 n_a が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2a} および R_{3a} がそれぞれ、独立して、 $C_3 \sim 24$ アルキル、 $C_3 \sim 24$ アルケニル、 $-Ra^*YaRa''$ 、 $-\alpha Ra''$ 、および $-Ra^*ORa''$ からなる群から選択され；

各 Y_a が、独立して、 $C_3 \sim 6$ 炭素環であり；

50

各 R_{a}^* が、独立して、 $C_{1} \sim 12$ アルキルおよび $C_{1} \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、および I からなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、 $C_{1} \sim 3$ アルキル、 $C_{2} \sim 3$ アルケニル、および H からなる群から選択され；

各 $R^{a'}$ が、 $C_{1} \sim 12$ アルキルおよび $C_{3} \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

ここで、 R_{2a} が、7 個以下の炭素原子を含む）

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0237】

ある実施形態において、 Q^a が $-OR^a$ である。特定の実施形態において、 R^a が H である。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

10

ある実施形態において、 n^a が 1 である。他の実施形態において、 n^a が 2 である。他の実施形態において、 n^a が 3 である。他の実施形態において、 n^a が 4 である。ある実施形態において、 n^a が 5 である。

【0238】

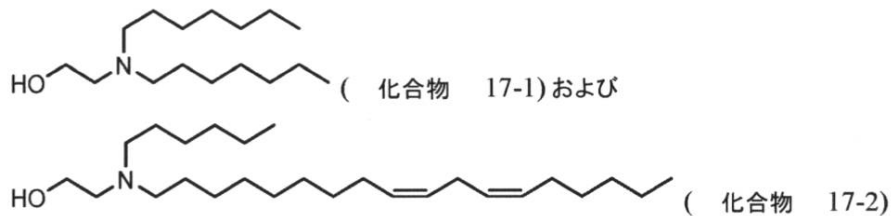
ある実施形態において、 R_{3a} が、7 個以下の炭素原子を含む。

ある実施形態において、化合物は、

【0239】

【化47】

20



【0240】

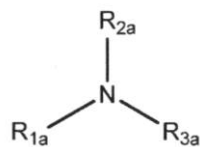
からなる群から選択される。

30

別の態様において、本開示は、式 (17-I)

【0241】

【化48】



(17-I)

40

【0242】

(式中、

R_{1a} が $-(CH_2)_{n^a}Q^a$ であり、ここで、 Q^a が、複素環、 $-OR^a$ 、 $-O(C H_2)_{n^a}N(R^a)_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CX^a_3$ 、 $-CX^a_2H$ 、 $-CX^aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、および $-N(R^a)S(O)_2R^a$ から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および 5 から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、および I からなる群から選択され；

R_{2a} が、 $C_8 \sim 24$ アルケニルからなる群から選択され；

50

R_{3a}が、C₈～24アルキルからなる群から選択され；
各Rが、独立して、C₁～3アルキル、C₂～3アルケニル、およびHからなる群から
選択される)
で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0243】

ある実施形態において、Q^aが-O R^aである。特定の実施形態において、R^aがHである。他の実施形態において、R^aが-CH₃である。

ある実施形態において、n^aが1である。他の実施形態において、n^aが2である。他の実施形態において、n^aが3である。他の実施形態において、n^aが4である。ある実施形態において、n^aが5である。

10

【0244】

ある実施形態において、R_{3a}が、9、12、14、または18個の炭素原子を含むアルキルである。

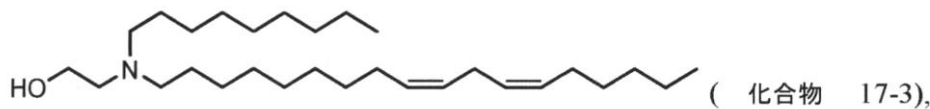
ある実施形態において、R_{2a}が、C₁₈アルケニル（例えば、リノレイル）である。

【0245】

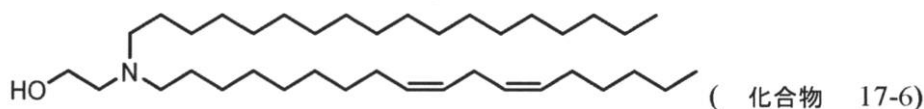
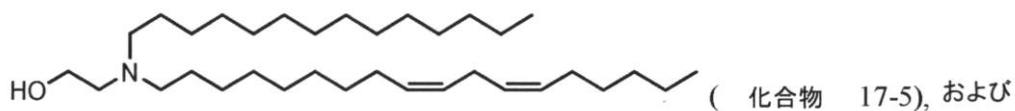
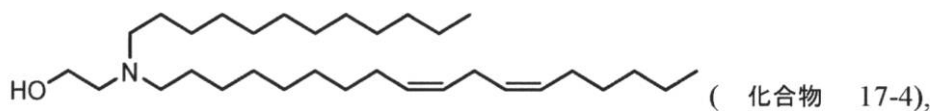
ある実施形態において、化合物は、

【0246】

【化49】



20



30

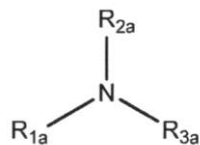
【0247】

からなる群から選択される。

さらなる態様において、本開示は、式(17-I)

【0248】

【化50】



(17-I)

40

【0249】

(式中、

R_{1a}が-(CH₂)_{n^a}Q^aであり、ここで、Q^aが、複素環、-OR^a、-O(C H₂)_{n^a}N(R^a)₂、-C(O)OR^a、-OC(O)R^a、-CX^a₃、-CX^a

50

2H 、 $-\text{CX}^a\text{H}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、および $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

R_{2a} が、 $\text{C}_{13} \sim 20$ アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} が、 $\text{C}_{8} \sim 20$ アルキルからなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0250】

ある実施形態において、 Q^a が $-\text{OR}^a$ である。特定の実施形態において、 R^a がHである。他の実施形態において、 R^a が $-\text{CH}_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が1である。他の実施形態において、 n^a が2である。他の実施形態において、 n^a が3である。他の実施形態において、 n^a が4である。ある実施形態において、 n^a が5である。

【0251】

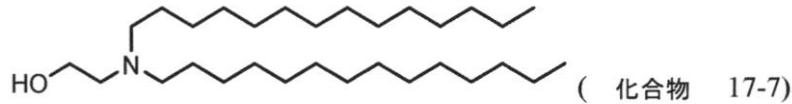
ある実施形態において、 R_{2a} および R_{3a} が同じである。

ある実施形態において、 R_{2a} および/または R_{3a} が C_{14} アルキルである。

ある実施形態において、化合物は、

【0252】

【化51】



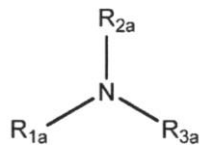
【0253】

である。

さらなる態様において、本開示は、式(17-I)

【0254】

【化52】



(17-I)

【0255】

(式中、

R_{1a} が、 $-(\text{CH}_2)_{n^a}\text{Q}^a$ であり、ここで、 Q^a が $-\text{OR}^a$ であり、 R^a が、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択され、 n^a が、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2a} および R_{3a} がそれぞれ、独立して、 $\text{C}_8 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され、

ここで、

10

20

30

40

50

i) R^a が、 $C_1 \sim 3$ アルキルおよび $C_2 \sim 3$ アルケニルからなる群から選択され；または

ii) R_{1a} が $-(CH_2)_2OH$ であり、 R_{2a} および R_{3a} がそれぞれ、1 つ以下の二重結合を含む)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0256】

ある実施形態において、 R^a が H である。他の実施形態において、 R^a が $-CH_3$ である。

ある実施形態において、 n^a が 1 である。他の実施形態において、 n^a が 2 である。他の実施形態において、 n^a が 3 である。他の実施形態において、 n^a が 4 である。ある実施形態において、 n^a が 5 である。

10

【0257】

特定の実施形態において、 R_{1a} が $-(CH_2)_2OCH_3$ である。他の実施形態において、 R_{1a} が $-(CH_2)_2OH$ である。

ある実施形態において、 R_{2a} が、 C_{18} アルケニル (例えば、リノレイル) である。特定の実施形態において、 R_{3a} が、 C_{18} アルケニル (例えば、リノレイル) である。

【0258】

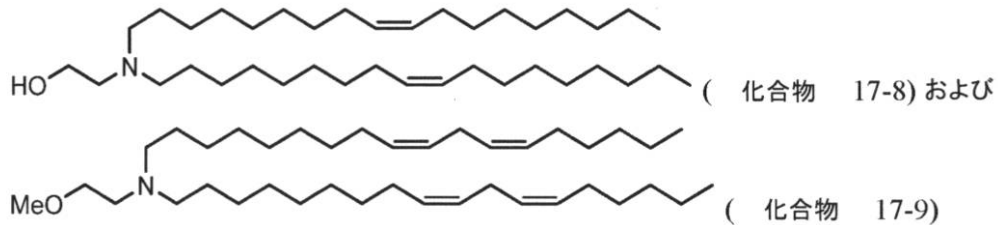
ある実施形態において、 R_{2a} および R_{3a} が同じである。

ある実施形態において、化合物は、

【0259】

【化53】

20



30

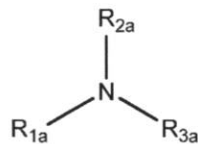
【0260】

からなる群から選択される。

別の態様において、本開示は、式 (17-I)

【0261】

【化54】



(17-I)

40

【0262】

(式中、

R_1 が $-(CH_2)_n Q^a$ であり、ここで、 Q^a が、複素環、 $-OR^a$ 、 $-O(CH_2)_n N(R^a)_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CX^a_3$ 、 $-CX^a_2H$ 、 $-CX^aH_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C$

50

(O) R^a、および - N(R^a)S(O)₂R^a から選択され、各 n^a が、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

各 X^a が、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

R_{2a} が、C₈ ~ 1₂ アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} が、C₈ ~ 2₀ アルキルからなる群から選択され；

各 R^a が、独立して、C₁ ~ 3 アルキル、C₂ ~ 3 アルケニル、およびHからなる群から選択される)

の化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0263】

ある実施形態において、Q^a が - OR^a である。特定の実施形態において、R^a がHである。他の実施形態において、R^a が - CH₃ である。

10

ある実施形態において、n^a が1である。他の実施形態において、n^a が2である。他の実施形態において、n^a が3である。他の実施形態において、n^a が4である。ある実施形態において、n^a が5である。

【0264】

特定の実施形態において、Q^a が - OR^a であり、n^a が、2、3、および4から選択される。

ある実施形態において、R_{2a} がC₉ アルキルである。他の実施形態において、R_{2a} がC₁₂ アルキルである。

【0265】

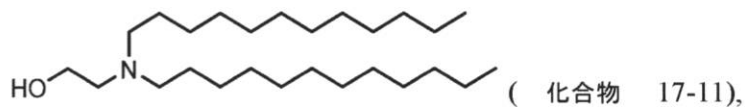
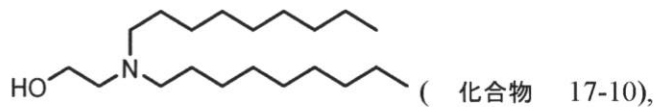
20

ある実施形態において、R_{2a} およびR_{3a} が同じである。

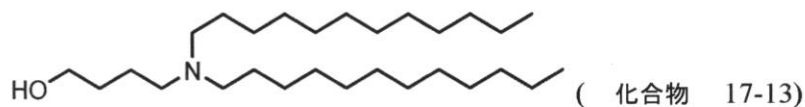
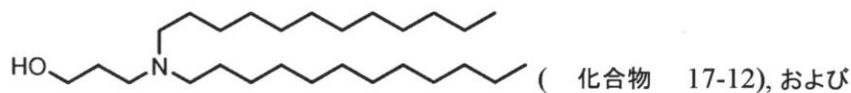
ある実施形態において、化合物は、

【0266】

【化55】



30



40

【0267】

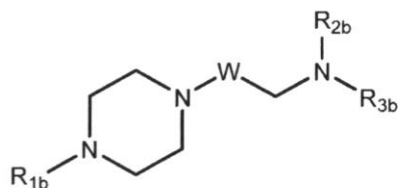
からなる群から選択される。

別の態様において、本開示は、式(19-I)、

【0268】

50

【化56】



(19-I)

10

【0269】

(式中、

R_{1b}が、H、C₁~5アルキル、C₂~5アルケニル、-R^{b'}₁M^{b'}、C₃~6炭素環、-(CH₂)_nQ^b、および-(CH₂)_nCHQ^bR^bからなる群から選択され、ここで、Q^bが、複素環、-OR^b、-O(CH₂)_nN(R^b)₂、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-CX^b₃、-CX^b₂H、-CX^bH₂、-CN、-N(R^b)₂、-C(O)N(R^b)₂、-N(R^b)C(O)R^b、および-N(R^b)S(O)₂R^bから選択され、各nが、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

20

R_{2b}およびR_{3b}が、独立して、C₁~20アルキル、C₂~20アルケニル、-R^{b'}₁M^{b'}、-R^{b*}₁Y^{b'}、-Y^{b'}、および-R^{b*}₁OR^{b'}からなる群から選択され；

各M^bが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{b'})-、-N(R^{b'})C(O)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR^{b'})O-、-S(O)₂-、アリール基、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

Wが、-CH₂-、-CHR^b-、-C(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-、および-CH(SH)-からなる群から選択され；

30

各X^bが、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

各Y^bが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R^{b*}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₁~12アルケニルからなる群から選択され；

各R^bが、独立して、C₁~3アルキル、C₃~6炭素環、C₂~3アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R^{b'}が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R^{b''}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択される)

40

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体を提供する。

【0270】

ある実施形態において、Wが-CH₂-でなく、例えば、Wが-C(O)-である。

ある実施形態において、R_{2b}およびR_{3b}の少なくとも1つが、-R^{b'}₁M^{b'}である。特定の実施形態において、少なくとも1つのM^bが、-C(O)O-である。ある実施形態において、少なくとも1つのR^{b''}が、C₁アルキルである。特定の実施形態において、少なくとも1つのR^{b'}が、C₅アルキルである。

【0271】

ある実施形態において、R_{2b}および/またはR_{3b}が、C₁~20アルキルからなる群から選択される。例えば、R_{2b}および/またはR_{3b}が、9または12個の炭素原子

50

を含むアルキル基であり得る。他の実施形態において、 R_{2b} および/または R_{3b} が、 $C_{2} \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{2b} および/または R_{3b} が、18個の炭素原子を含むアルケニル基（例えば、リノレイル基）であり得る。特定の
実施形態において、 R_{2b} および R_{3b} が同じである。

【0272】

ある実施形態において、 R_{1b} がHである一方、他の実施形態において、 R_{1b} が、 $C_{1} \sim 5$ アルキルから選択される。例えば、 R_{1b} が、 C_{1} アルキルであり得る。

特定の実施形態において、 R_{1b} が $-(CH_2)_n Q^b$ である。このような実施形態において、 Q^b が、フェニル基などの複素環である。例えば、 Q^b が、本明細書に記載される1つ以上の置換基を有するフェニル基であり得る。

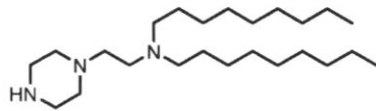
10

【0273】

特定の実施形態において、化合物は、

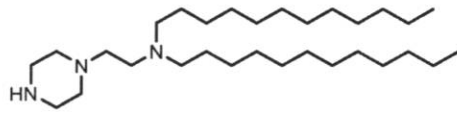
【0274】

【化57】

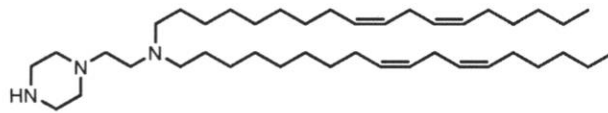


(化合物 19-1),

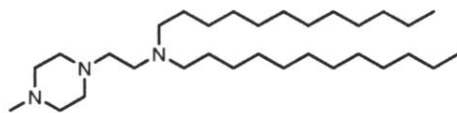
20



(化合物 19-2),

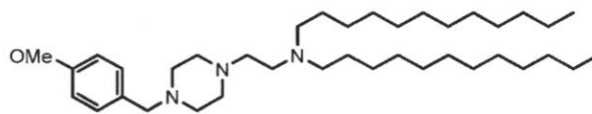


(化合物 19-3),



(化合物 19-4), および

30



(化合物 19-5)

【0275】

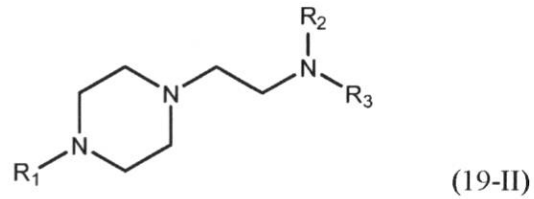
からなる群から選択される。

他の実施形態において、脂質は、式(19-II)

【0276】

40

【化58】



10

【0277】

(式中、

R_{1b}が、C₆~20アルキルからなる群から選択され；R_{2b}およびR_{3b}が、独立して、C₆~20アルケニルからなる群から選択される)の化合物、またはその塩もしくは異性体である。

【0278】

特定の実施形態において、R_{1b}がC₁₂アルキルである。ある実施形態において、R_{2b}および/またはR_{3b}が、C₁₈アルケニル(例えば、リノレイル)である。

20

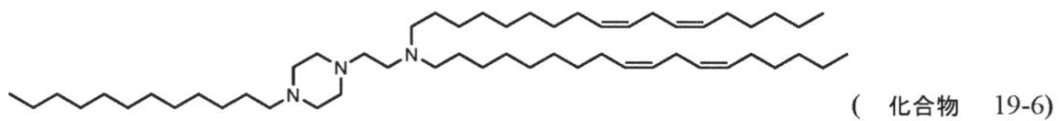
【0279】

特定の実施形態において、R_{2b}およびR_{3b}が両方ともリノレイルである。

一実施形態において、化合物は、

【0280】

【化59】



30

【0281】

である。

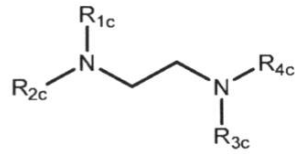
別の態様において、脂質は、式(20-I),

【0282】

40

50

【化60】



(20-I)

10

【0283】

(式中、

R_{1c}が、C₃~6炭素環、-(CH₂)_{n^c}Q^c、-(CH₂)_{n^c}CHQ^cR^c、-CHQ^cR^c、および-CQ^c(R^c)₂からなる群から選択され、ここで、Q^cが、複素環、-OR^c、-O(CH₂)_{n^c}N(R^c)₂、-C(O)OR^c、-OC(O)R^c、-CX^c₃、-CX^c₂H、-CX^cH₂、-CN、-N(R^c)₂、-C(O)N(R^c)₂、-N(R^c)C(O)R^c、および-N(R^c)S(O)₂R^cから選択され、各n^cが、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2c}、R_{3c}、およびR_{4c}が、独立して、C₁~20アルキル、C₂~20アルケニル、-R^{c'}'MR^{c'}、-R^{c*}Y^cR^{c'}'、-YR^{c'}'、および-R^{c*}OR^{c'}'からなる群から選択され；

20

各M^cが、独立して、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{c'})-、-N(R^{c'})C(O)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR^{c'})O-、-S(O)₂-、アリール基、およびヘテロアリール基からなる群から選択され；

各X^cが、独立して、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され；

各Y^cが、独立して、C₃~6炭素環であり；

各R^{c*}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₁~12アルケニルからなる群から選択され；

30

各R^cが、独立して、C₁~3アルキル、C₂~3アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R^{c'}が、独立して、C₁~12アルキル、C₂~12アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各R^{c''}が、独立して、C₁~12アルキルおよびC₃~12アルケニルからなる群から選択され、

ここで、

i) R_{1c}が、C₃~6炭素環、-(CH₂)_{n^c}Q^c、-(CH₂)_{n^c}CHQ^cR^c、-CHQ^cR^c、および-CQ^c(R^c)₂からなる群から選択され、ここで、Q^cが、複素環、-O(CH₂)_{n^c}N(R^c)₂、-C(O)OR^c、-OC(O)R^c、-CX^c₃、-CX^c₂H、-CX^cH₂、-C(O)N(R^c)₂、-N(R^c)C(O)R^c、および-N(R^c)S(O)₂R^cから選択され、各n^cが、独立して、1、2、3、4、および5から選択され；および/または

40

ii) R_{2c}、R_{3c}、およびR_{4c}の少なくとも1つが、-R^{c'}'MR^{c'}である)の化合物、またはその塩もしくは異性体であり得る。

【0284】

ある実施形態において、R_{1c}が、-(CH₂)_{n^c}Q^c、-(CH₂)_{n^c}CHQ^cR^c、-CHQ^cR^c、および-CQ^c(R^c)₂からなる群から選択され、ここで、Q^cが、複素環、-O(CH₂)_{n^c}N(R^c)₂、-C(O)OR^c、-OC(O)R^c、-CX^c₃、-CX^c₂H、-CX^cH₂、-CN、-C(O)N(R^c)₂、-N(R^c)

50

R^C) $C(O)R^C$ 、および $-N(R^C)S(O)_2R^C$ から選択され、各 n が、独立して、1、2、3、4、および5から選択される。特定の実施形態において、 R_1^C が $-(CH_2)_n^C Q^C$ である。ある実施形態において、 n^C が2である。ある実施形態において、 Q^C が $-C(O)OR^C$ であり、ここで、 R^C が、例えば、Hである。

【0285】

ある実施形態において、 R_2^C 、 R_3^C 、および R_4^C の少なくとも1つが、 $-R^C-M^C R^C$ である。例えば、 R_2^C 、 R_3^C 、および/または R_4^C が、 $-R^C-M^C R^C$ であり得る。ある実施形態において、少なくとも1つの M^C が、 $-C(O)O-$ である。特定の実施形態において、各 M^C が、 $-C(O)O-$ である。ある実施形態において、少なくとも1つの R^C が、 C_5 または C_7 アルキルである。特定の実施形態において、各 R^C が、 C_5 アルキルである。他の実施形態において、各 R^C が、 C_7 アルキルである。ある実施形態において、少なくとも1つの R^C が、 C_5 、 C_7 、または C_9 アルキルである。特定の実施形態において、各 R^C が、 C_5 アルキルである。他の実施形態において、各 R^C が、 C_7 アルキルである。他の実施形態において、各 R^C が、 C_9 アルキルである。ある実施形態において、 R^C が分枝鎖状である。

10

【0286】

ある実施形態において、 R_2^C 、 R_3^C 、および R_4^C が、 $C_5 \sim 20$ アルキルからなる群から選択される。特定の実施形態において、 R_2^C 、 R_3^C 、および R_4^C が、 C_{12} アルキルである。

【0287】

ある実施形態において、 R_2^C が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_2^C が、 C_{12} アルキルであり得る。

20

ある実施形態において、 R_3^C が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_3^C が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルであり得る。

【0288】

ある実施形態において、 R_4^C が、 $C_5 \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_4^C が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルであり得る。

【0289】

ある実施形態において、 R_3^C および R_4^C が同じである。

30

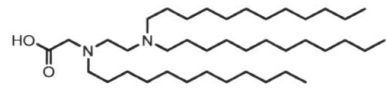
ある実施形態において、化合物は、

【0290】

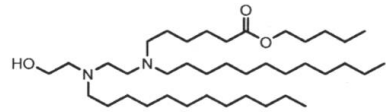
40

50

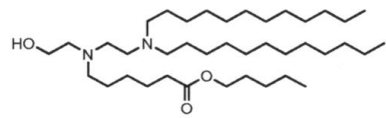
【化 6 1】



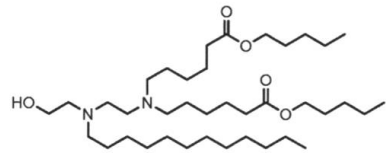
(化合物 20-1),



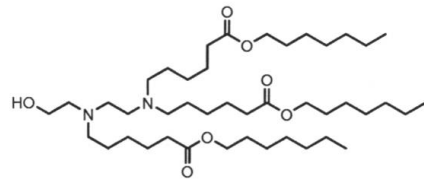
(化合物 20-2),



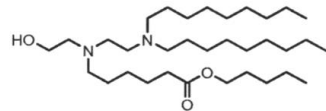
(化合物 20-3),



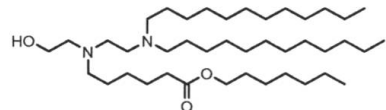
(化合物 20-4),



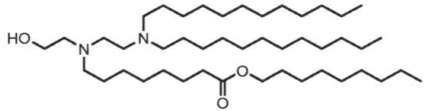
(化合物 20-5),



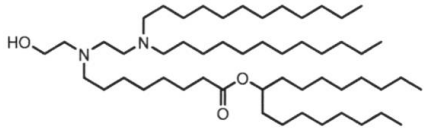
(化合物 20-6),



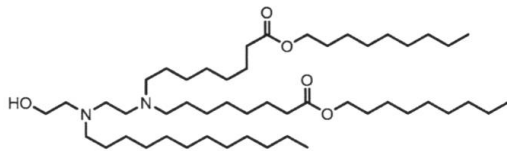
(化合物 20-7),



(化合物 20-8),



(化合物 20-9), および



(化合物 20-10)

【 0 2 9 1】

からなる群から選択される。

他の実施形態において、脂質は、式(20-I)

【 0 2 9 2】

10

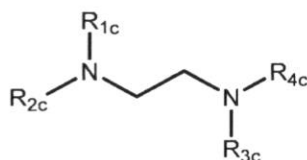
20

30

40

50

【化 6 2】



(20-I)

10

【0293】

(式中、

R_{1c} が、 $-(CH_2)_{n^c}Q^c$ 、 $-(CH_2)_{n^c}CHQ^cR^c$ 、 $-CHQ^cR^c$ 、および $-CQ^c(R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、 $-OR^c$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^c)_2$ から選択され、 n^c が、1、2、3、4、および5から選択され； R_{2c} および R_{3c} が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

R_{4c} が、 $C_{13} \sim 20$ アルキルおよび $C_5 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

各 R^c が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

20

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体である。

【0294】

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{14} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_{14} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{3c} が、リノレイルであり得る。

【0295】

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{4c} が、リノレイルであり得る。

30

ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{14} アルキルである。ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{2c} が、リノレイルであり得る。

【0296】

ある実施形態において、 R_{3c} および R_{4c} が同じである。

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_{n^c}Q^c$ である。ある実施形態において、 Q^c が $-OR^c$ である。例えば、 Q^c が $-OH$ であり得る。ある実施形態において、 n^c が、2または3である。

【0297】

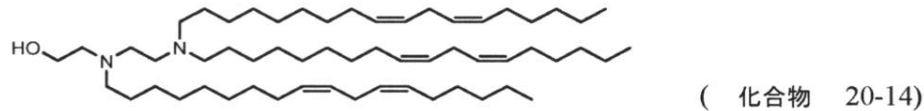
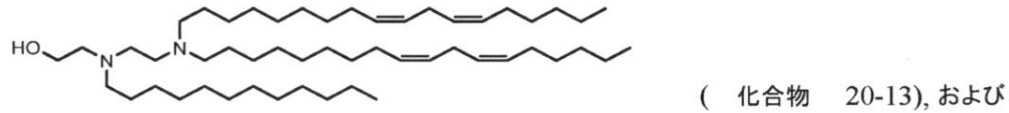
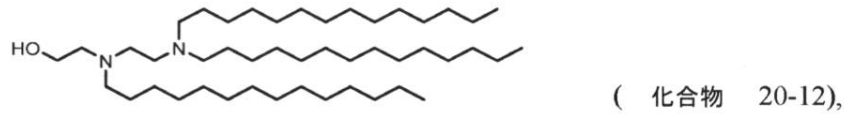
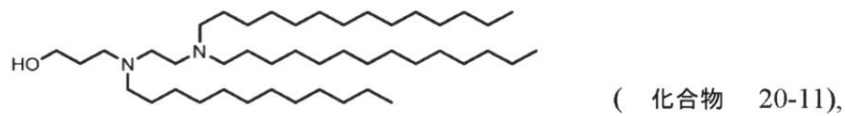
ある実施形態において、化合物は、

40

【0298】

50

【化 6 3】



10

【 0 2 9 9 】

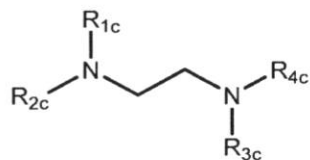
からなる群から選択される。

20

他の実施形態において、脂質は、式 (2 0 - I)

【 0 3 0 0 】

【化 6 4】



(20-I)

30

【 0 3 0 1 】

(式中、

R_{1c} が、 $-(CH_2)_{n^c}Q^c$ 、 $-(CH_2)_{n^c}CHQ^cR^c$ 、 $-CHQ^cR^c$ 、
 および $-CQ^c(R^c)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^c が、 $-OR^c$ 、 $-CN$ 、
 および $-N(R^c)_2$ から選択され、 n^c が、1、2、3、4、および5から選択され；

R_{2c} 、 R_{3c} 、および R_{4c} が、独立して、 $C_6 \sim 20$ アルキルおよび $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

40

各 R^c が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、および H からなる群から選択され；

ここで、

i) R_{2c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択され、
 および / または

ii) R_{3c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体である。

【 0 3 0 2 】

ある実施形態において、 R_{2c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルから

50

なる群から選択される。例えば、 R_{2c} が、 C_6 または C_9 アルキルであり得る。

ある実施形態において、 R_{3c} が、 $C_1 \sim 11$ アルキルおよび $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択される。例えば、 R_{3c} が、 C_6 または C_9 アルキルであり得る。

【0303】

ある実施形態において、 R_{3c} が、 C_{12} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルである。

ある実施形態において、 R_{4c} が、 C_6 、 C_9 、または C_{12} アルキルである。

【0304】

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_n^c Q^c$ である。特定の実施形態において、 Q^c が $-OR^c$ である。ある実施形態において、 R^c がHである。ある実施形態において、 n^c が、2または3である。

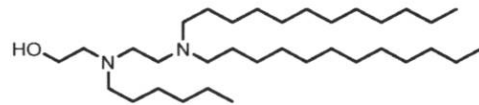
10

【0305】

ある実施形態において、化合物は、

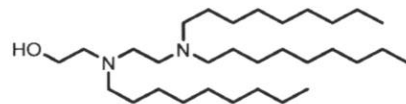
【0306】

【化65】

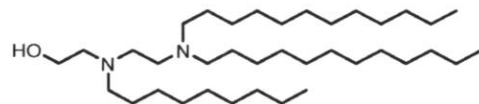


(化合物 20-15),

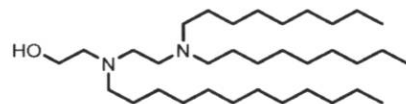
20



(化合物 20-16),



(化合物 20-17), および



(化合物 20-18)

30

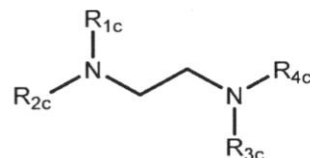
【0307】

からなる群から選択される。

他の実施形態において、脂質は、式(20-I)

【0308】

【化66】



(20-I)

40

【0309】

(式中、

R_{1c} が、 $-(CH_2)_n^c Q^c$ 、 $-(CH_2)_n^c CHQ^c R^c$ 、 $-CHQ^c R^c$ 、

50

および $-CQ^C(R^C)_2$ からなる群から選択され、ここで、 Q^C が、 $-OR^C$ 、 $-CN$ 、および $-N(R^C)_2$ から選択され、 n^C が、1、2、3、4、および5から選択され； R_{2c} が、H、 $C_{12} \sim 20$ アルキル、および $C_6 \sim 20$ アルケニルからなる群から選択され；

R_{3c} および R_{4c} が、 C_{12} アルキルであり；

各 R^C が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_2 \sim 3$ アルケニル、およびHからなる群から選択される)

で表される化合物、またはその塩もしくは異性体である。

【0310】

ある実施形態において、 R_{2c} がHである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{12} アルキルまたはアルケニルである。ある実施形態において、 R_{2c} が、 C_{14} アルキルである。他の実施形態において、 R_{2c} が、 C_{18} アルケニルである。例えば、 R_{2c} が、リノレイルであり得る。

10

【0311】

ある実施形態において、 R_{1c} が $-(CH_2)_{n^C}Q^C$ である。特定の実施形態において、 Q^C が $-OR^C$ である。例えば、 Q^C がOHであり得る。ある実施形態において、 n^C が、2、3、または4である。

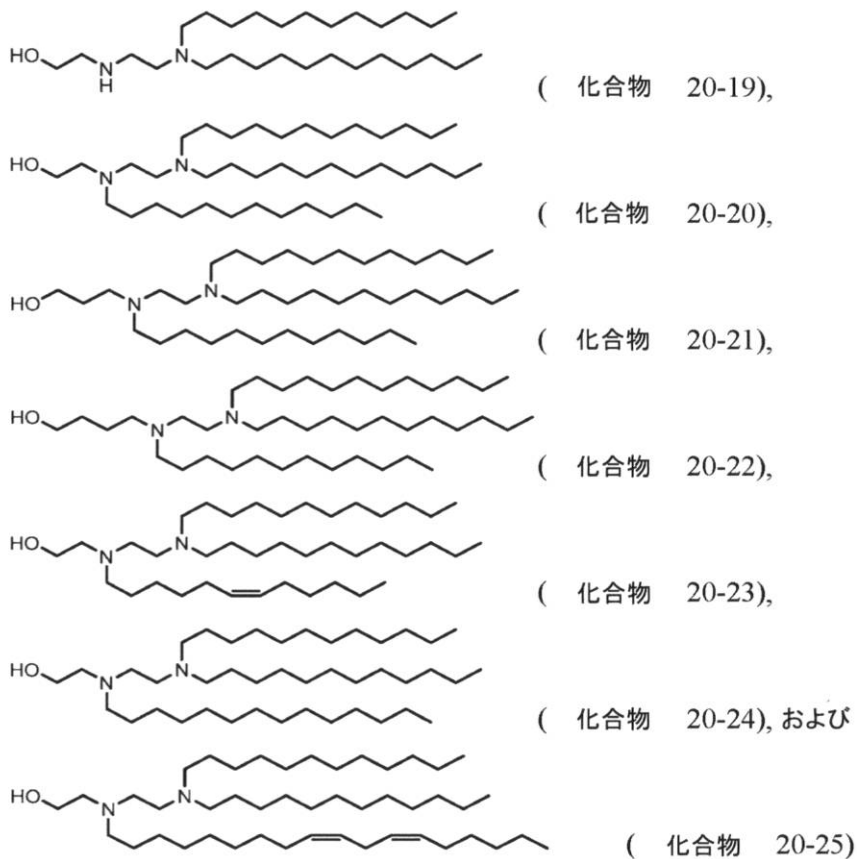
【0312】

ある実施形態において、化合物は、

【0313】

20

【化67】



30

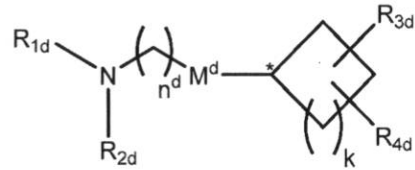
40

【0314】

からなる群から選択される。

50

別の態様において、脂質は、式(21-I)
 【0315】
 【化68】



(21-I)

10

【0316】

(式中、

R_{1d} および R_{2d} が、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アルキル、および $C_2 \sim 5$ アルケニルからなる群から選択され；

n^d が、1、2、3、4、および5から選択され；

k が、0、1、2、および3から選択され；

R_{3d} および R_{4d} が、独立して、 $C_1 \sim 20$ アルキル、 $C_2 \sim 20$ アルケニル、 $-R^{d'}$ 、 $-MR^{d'}$ 、 $-R^{d*}Y^{d'}R^{d''}$ 、 $-Y^{d'}R^{d''}$ 、および $-R^{d*}OR^{d''}$ からなる群から選択され；

各 M^d が、独立して、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{d'})-$ 、 $-N(R^{d'})C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^{d'})O-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択されるか、または存在せず；

各 $R^{d'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；各 $Y^{d'}$ が、独立して、 $C_3 \sim 6$ 炭素環であり；

各 R^{d*} が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_1 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され；

各 $R^{d'}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、およびHからなる群から選択され；

各 $R^{d''}$ が、独立して、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_3 \sim 12$ アルケニルからなる群から選択され、

ここで、 R_{3d} および R_{4d} が、i) 同じ炭素原子またはii) 隣接する炭素原子のいずれかに結合される)

の化合物、またはその塩もしくは異性体であり得る。

【0317】

ある実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、同じ炭素原子に結合される。例えば、 R_{3d} および R_{4d} が、 C^* に隣接する炭素原子に結合され得る。特定の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、 C^* に隣接する炭素原子に結合されない。

【0318】

他の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} が、隣接する炭素原子に結合される。特定の実施形態において、 R_{3d} および R_{4d} の一方または両方が、 C^* に隣接する炭素原子に結合される。

【0319】

ある実施形態において、 k が0である。他の実施形態において、 k が、1、2、または3である。

20

30

40

50

特定の実施形態において、 M^d が存在しない。他の実施形態において、 M^d が、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^d')$ 、 $-N(R^d')C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-P(O)(OR^d')O-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択される。特定のこのような実施形態において、 M^d が $-C(O)O-$ である。

【0320】

ある実施形態において、 n^d が、1、2、または3である。

ある実施形態において、 R_{1d} および/または R_{2d} が、 C_{1-5} アルキルから選択される。特定の実施形態において、 R_{1d} および/または R_{2d} が、 C_1 アルキルである。

【0321】

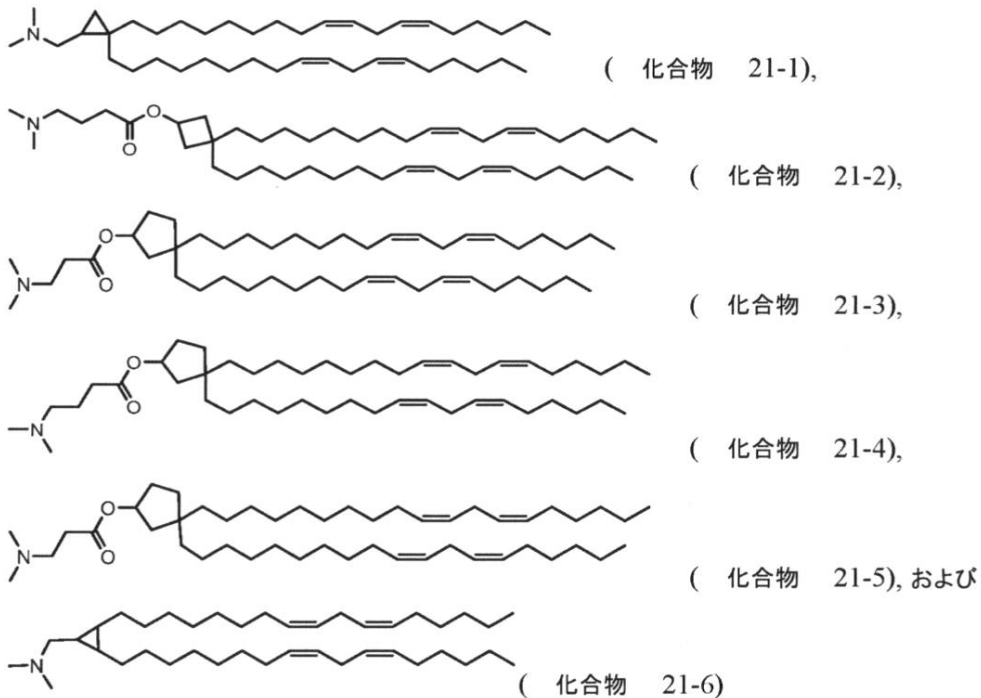
特定の実施形態において、 R_{3d} および/または R_{4d} が、 C_{2-20} アルケニルから選択される。特定の実施形態において、 R_{3d} および/または R_{4d} が、17、18、または19個の炭素原子を含むアルケニル基である。例えば、 R_{3d} および/または R_{4d} が、 C_{18} アルケニル基（例えば、リノレイル）であり得る。

【0322】

特定の実施形態において、化合物は、

【0323】

【化69】



【0324】

からなる群から選択される。

本明細書において使用される際、「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。例えば、「 C_{1-24} アルキル」という表記は、1~24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、非置換および置換アルキル基の両方

10

20

30

40

50

を指す。

【0325】

本明細書において使用される際、「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）および少なくとも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。「C₂~24アルケニル」という表記は、2~24個の炭素原子および少なくとも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、C₁₈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C₁₈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、非置換および置換の両方を指す。

10

【0326】

本明細書において使用される際、「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、または12員環であり得る。「C₃~6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、および1,2-ジヒドロナフチル基が挙げられる。特に規定されない限り、本明細書に記載される炭素環は、非置換および置換炭素環の両方を指す。本明細書において使用される際の「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、非置換およ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。

20

【0327】

本明細書において使用される際、「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、または12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、およびイソキノリル基が挙げられる。複素環は、任意に置換され得る。

30

【0328】

本明細書において使用される際、「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、およびヘテロアリール基からなる群から選択され得る。本明細書において使用される際、「アリール基」は、1つ以上の芳香環を含む炭素環式基である。アリール基の例としては、フェニルおよびナフチル基が挙げられる。本明細書において使用される際、「ヘテロアリール基」は、1つ以上の芳香環を含む複素環式基である。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、およびチアゾリルが挙げられる。アリールおよびヘテロアリール基は、任意に置換され得る。例えば、各M、M^b、M^c、またはM^dは、独立して、フェニル、オキ

40

50

サゾール、およびチアゾールからなる非限定的な群から選択され得る。上式中、各M、M^b、M^c、またはM^dは、独立して、上記の生分解性基の一覧から選択され得る。

【0329】

アルキル、アルケニル、およびシクリル（例えば、カルボシクリルおよびヘテロシクリル）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、およ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、 $-C(OR)_2R''''$ 、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、 $-S(O)_2OH$ ）、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、 $-N_3$ ）、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、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)_2NRH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N(H)S(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2H$ 、または $-N(H)S(O)_2H$ ）、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、アルキル基、およびアルケニ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。ある実施形態において、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、 $C_5 \sim 20$ アルキル基は、1、2、3、4、5、6つ、またはそれ以上の本明細書に定義される置換基でさらに置換され得る。

【0330】

式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される脂質のアミン部分は、生理学的pHでプロトン化され得る。したがって、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、両性イオン性、すなわち、正電荷および負電荷の両方を有する中性分子であり得る。

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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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。ある実施形態において、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、 $1\mu m$ 以下（例えば、 $1\mu m$ 、 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、およびリポプレックスを含む。ある実施形態において、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。特定の実施形態において、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、互いに官能化お

よび/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。

【0331】

ナノ粒子組成物は、本明細書に記載される式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物などの少なくとも1つの脂質を含む脂質成分を含む。例えば、ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、化合物1~88、化合物17-1~17-13、化合物19-1~19-6、化合物20-1~20-25および化合物21-1~21-6のうちの1つを含む脂質成分を含み得る。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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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。

10

カチオン性/イオン性脂質

ナノ粒子組成物は、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される脂質に加えて、1つ以上のカチオン性および/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。カチオン性および/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-ジトリドデシル-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(DLinDMA)、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-[(3)-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-[(3)-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))、(2S)-2-(8-[(3)-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))、

20

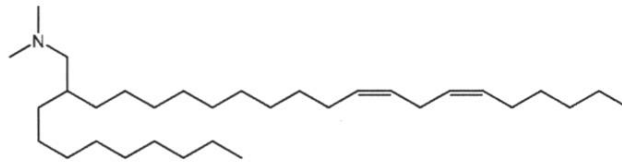
30

【0332】

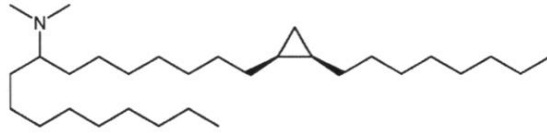
40

50

【化 7 0】



(すなわち、(12Z, 15Z)-N,N-ジメチル1-2-ノニルヘニコサ-12,15-ジエン-1-アミン)および



(すなわち、N,N-ジメチル-1-[(1S,2R)-2-オクチルシクロプロピル]ヘプタデカン-8-アミン)

10

【 0 3 3 3】

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。本明細書に開示される製剤および方法に好適なさらなるカチオン性および/またはイオン性脂質としては、国際公開第2015199952号パンフレット、国際公開第2016176330号パンフレット、および国際公開第2015011633号パンフレット(これらのそれぞれの全内容は、全体が参照により本明細書に援用される)に記載されるものが挙げられる。

20

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化脂質と呼ばれ得る。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、およ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-DSPER脂質であり得る。

30

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、 β -トコフェロール、およびそれらの混合物からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、構造脂質は、コレステロールである。ある実施形態において、構造脂質としては、コレステロールおよびコルチコステロイド(プレドニゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、およびヒドロコルチゾンなど)、またはそれらの組合せが挙げられる。

40

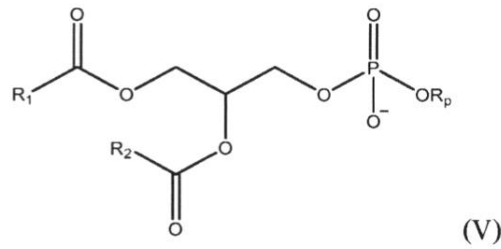
リン脂質

ナノ粒子組成物の脂質成分は、1つ以上の(多価)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、リン脂質部分および1つ以上の脂肪酸部分を含み得る。例えば、リン脂質は、式(V)

【 0 3 3 4】

50

【化 7 1】



10

【 0 3 3 5】

(式中、 R_p が、リン脂質部分を表し、 R_1 および R_2 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、およ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、およ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、およびアルキンを含む、修飾およ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。

20

【 0 3 3 6】

本明細書に記載される組成物およ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(C16LysoPC)、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(ME16.0PE)、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

30

40

50

) ナトリウム塩 (DOPG)、およ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。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物は、DSPCを含む。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物は、DOPEを含む。ある実施形態において、ナノ粒子組成物は、DSPCおよびDOPEの両方を含む。

補助剤

ある実施形態において、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: Glucopyranosyl Lipid Adjuvant)、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、および Pam3CSK4 をさらに含み得る。

10

治療薬

ナノ粒子組成物は、1つ以上の治療薬および/または予防薬を含み得る。本開示は、治療薬および/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、治療薬および/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、および/または治療薬および/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。

【0337】

治療薬および/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。治療薬および/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また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。ある実施形態において、治療薬および/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。本明細書に記載され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、ドキシソルピシン、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、およ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、ピンブラスチン、シトシンアラビノシド、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、およびヌクレオシド類似体、例えば、メトトレキサートおよびプリンおよびピリミジン類似体)、抗感染薬、局所麻酔薬 (例えば、ジブカインおよびクロルプロマジン)、 α -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、およびラベタロール)、降圧薬 (例えば、クロニジンおよびヒドララジン)、抗鬱薬 (例えば、イミプラミン、アミトリプチリン、およびドキシペミン)、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、およびプロメタジン)、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、およびセフォキシチン)、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、およびアムホテリシン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、およびイメージング剤が挙げられる。

20

30

40

【0338】

ある実施形態において、治療薬および/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、および/または別の治療薬および/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、エトボシド、テニボシド、ビンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、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

50

マイシン（CC-1065）、およ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、ホスフェート、コバルト、イットリウム90、サマリウム153、およびプラセオジウムが挙げられる。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、およ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および製剤を含み、感染症に由来する抗原および/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、および/またはネオエピトープをコードするmRNAを含み得る化合物および製剤も含む。免疫応答を引き起こす化合物は、

10

ある実施形態において、ワクチンおよび/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）、（Ia1）～（Ia6）、（Ib）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IV）、（17-I）、（19-I）、（19-II）、（20-I）および（21-I）のうちの1つ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。他の治療薬および/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、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびシス-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、ダウノルピシン（以前はダウノマイシン）およびドキシソルピシン）、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）、プレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（AMC））、および抗有糸分裂剤（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、タキソールおよびマイタンシノイド）が挙げられる。

【0339】

他の実施形態において、治療薬および/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、およびコレラワクチンが挙げられる。

ポリヌクレオチドおよび核酸

ある実施形態において、治療薬および/または予防薬は、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および/または物質を含む。本開示にしたが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。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬は、RNAである。本明細書に記載される組成物および方法に有用な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）、およびそれらの混合物からなる群から選択され得る。特定の実施形態において、RNAは、mRNAである。

10

20

30

40

50

【0340】

特定の実施形態において、治療薬および/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。ある実施形態において、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。

【0341】

他の実施形態において、治療薬および/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。ある実施形態において、siRNAは、免疫調節siRNAであり得る。

10

【0342】

ある実施形態において、治療薬および/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に関連する構築物および機構は、従来分野において周知である。

20

【0343】

本開示の化合物および方法に有用または好適な核酸およ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、および3'-安定化領域を含む。ある実施形態において、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。ある実施形態において、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、および/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、および/またはコード領域、5'-UTR、3'-UTR、またはキャップ領域は、改変ヌクレオチド、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）、および/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。

30

【0344】

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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、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。

40

50

【0345】

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ベプチドの例としては、限定はされないが、カルノシンおよびアンセリンが挙げられる。

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。別の実施形態において、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。別の実施形態において、長さは、少なくとも40ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも45ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも55ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも50ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも60ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも80ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも90ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも100ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも120ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも140ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも160ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも180ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも200ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも250ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも300ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも350ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも400ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも450ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも500ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも600ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも700ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも800ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも900ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1000ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1100ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1200ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1300ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1400ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1500ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1600ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも1800ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも2000ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも2500ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも3000ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも4000ヌクレオチドである。別の実施形態において、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。

【0346】

核酸およ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。一実施形態において、(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尾部および(上記のa、b、c、またはd)の任意の組合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。

【0347】

核酸およびポリヌクレオチドは、向上した安定性および/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

10

20

30

40

50

の効率性、ポリヌクレオチドの細胞内貯留、および/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。

【0348】

ポリヌクレオチドおよび核酸は、天然または非天然であり得る。ポリヌクレオチドおよび核酸は、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、またはそれらの組合せを含み得る。本明細書に記載のナノ粒子組成物に有用な核酸およ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。特定の実施形態において、改変（例えば、1つ以上の改変）は、核酸塩基、糖、およ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）、ロッキング核酸（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。

10

【0349】

ポリヌクレオチドおよび核酸は、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、または組合せ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。

20

【0350】

異なる糖改変および/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が、ポリヌクレオチドの任意の位置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。ある実施形態において、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%、および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。

30

40

【0351】

ポリヌクレオチドは、最小で0%および最大で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、

50

改変ウラシルまたはシトシンを含有し得る。ある実施形態において、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。

10

【0352】

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、および/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。

【0353】

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、およびベクター）を任意に含み得る。ある実施形態において、核酸は、1つ以上の改変ヌクレオチ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。

20

【0354】

ある実施形態において、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、国際公開第2002/098443号パンフレット、国際公開第2003/051401号パンフレット、国際公開第2008/052770号パンフレット、国際公開第2009127230号パンフレット、国際公開第2006122828号パンフレット、国際公開第2008/083949号パンフレット、国際公開第2010088927号パンフレット、国際公開第2010/037539号パンフレット、国際公開第2004/004743号パンフレット、国際公開第2005/016376号パンフレット、国際公開第2006/024518号パンフレット、国際公開第2007/095976号パンフレット、国際公開第2008/014979号パンフレット、国際公開第2008/077592号パンフレット、国際公開第2009/030481号パンフレット、国際公開第2009/095226号パンフレット、国際公開第2011069586号パンフレット、国際公開第2011026641号パンフレット、国際公開第2011/144358号パンフレット、国際公開第2012019780号パンフレット、国際公開第2012013326号パンフレット、国際公開第2012089338号パンフレット、国際公開第2012113513号パンフレット、国際公開第2012116811号パンフレット、国際公開第2012116810号パンフレット、国際公開第2013113502号パンフレット、国際公開第2013113501号パンフレット、国際公開第2013113736号パンフレット、国際公開第2013143698号パンフレット、国際公開第2013143699号パンフレット、国際公開第2013143700号パンフレット、国際公開第2013/120626号パンフレット、国際公開第2013120627号パンフレット、国際公開第2013120628号パンフレット、国際公開第2013120629号パンフレット、国際公開第2013174409号パンフレット、国際公開第2014127917号パンフレット、国際公開第2015/024669号パンフレット、国際公開第2015/024668号パンフレット、国際公開第2015/024667号パンフレット、国際公開第2015/024665号パンフレット、国際公開第2015/024666号パンフレット、国際公開第2015/024664号パンフレット、国際公開第2015101415号パンフレット、国際

30

40

50

公開第 2015101414 号パンフレット、国際公開第 2015024667 号パンフレット、国際公開第 2015062738 号パンフレット、国際公開第 2015101416 号パンフレット（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。

核酸塩基改変

改変ヌクレオチドおよびヌクレオチドは、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、およびシトシン）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、および/またはチオ置換；1 つ以上の縮合環または開環；酸化；および/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。

10

【0355】

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、ヌクレオチドおよび/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、水素結合供与体およ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およびアデニン、シトシン、またはウラシル間の塩基対形成である。

20

【0356】

ある実施形態において、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およびヌクレオチドとしては、プソイドウリジン（ P ）、ピリジン - 4 - オンリボヌクレオチド、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（ h^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 - プロモ - ウラシル）、3 - メチル - ウラシル（ m^3U ）、5 - メトキシ - ウラシル（ m^5U ）、ウラシル 5 - オキシ酢酸（ cm^5U ）、ウラシル 5 - オキシ酢酸メチルエステル（ mcm^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（ $\text{mcm}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、5 - アミノメチル - 2 - チオ - ウラシル（ $\text{nm}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、5 - メチルアミノメチル - ウラシル（ nm^5U ）、5 - メチルアミノメチル - 2 - チオ - ウラシル（ $\text{nm}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、5 - メチルアミノメチル - 2 - セレノ - ウラシル（ $\text{nm}^5\text{se}^2\text{U}$ ）、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（ $\text{cmnm}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、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（ m^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（ $\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、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 ）、1 - エチル - プソイドウリジン（ Et^1 ）、5 - メチル - 2 - チオ - ウラシル（ $\text{m}^5\text{s}^2\text{U}$ ）、1 - メチル - 4 - チオ - プソイドウリジン（ m^1s^4 ）、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 ）、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

30

40

50

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、N 1 - 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 (a c p³ U)、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 (a c p³)、5 - (イソペンテニルアミノメチル) ウラシル (i n m⁵ U)、5 - (イソペンテニルアミノメチル) - 2 - チオ - ウラシル (i n m⁵ s² U)、5 , 2' - O - ジメチル - ウリジン (m⁵ U m)、2 - チオ - 2' - O - メチル - ウリジン (s² U m)、5 - メトキシカルボニルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン (m c m⁵ U m)、5 - カルバモイルメチル - 2' - O - メチル - ウリジン (n c m⁵ U m)、5 - カルボキシメチルアミノメチル - 2' - O - メチル - ウリジン (c m n m⁵ U m)、3 , 2' - O - ジメチル - ウリジン (m³ U m)、および 5 - (イソペンテニルアミノメチル) - 2' - O - メチル - ウリジン (i n m⁵ U m)、1 - チオ - ウラシル、デオキシチミジン、5 - (2 - カルボメトキシピニル) - 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、および 5 - [3 - (1 - E - プロベニルアミノ)] ウラシルが挙げられる。

【0357】

ある実施形態において、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およ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 (m³ C)、N 4 - アセチル - シトシン (a c⁴ C)、5 - ホルミル - シトシン (f⁵ C)、N 4 - メチル - シトシン (m⁴ C)、5 - メチル - シトシン (m⁵ C)、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 (h m⁵ C)、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 (s² C)、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 (k² C)、5 , 2' - O - ジメチル - シチジン (m⁵ C m)、N 4 - アセチル - 2' - O - メチル - シチジン (a c⁴ C m)、N 4 , 2' - O - ジメチル - シチジン (m⁴ C m)、5 - ホルミル - 2' - O - メチル - シチジン (f⁵ C m)、N 4 , N 4 , 2' - O - トリメチル - シチジン (m⁴ 2 C m)、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、および 5 - (2 - アジドエチル) - シトシンが挙げられる。

【0358】

ある実施形態において、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およ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 (m¹ A)、2 - メチル - アデニン (m² A)、N 6 - メチル - アデニン (m⁶ A)、2 - メチルチオ - N 6 - メチル - アデニン (m s² m⁶ A)、N 6 - イソペンテニル - アデニン (i⁶ A)、2 - メチルチオ - N 6 - イソペンテニル - アデニン (m s² i⁶ A)、N 6 - (シス - ヒドロキシイソペンテニル) アデニン (i o⁶ A)、2 - メチルチオ - N 6 - (シス - ヒドロキシイソペンテニル) アデニン (m s² i o⁶ A)、N 6 - グリシニルカルバモイル - アデニン (g⁶ A)、N 6 - トレオニルカルバモイル - アデニン (t⁶ A)、N 6 - メチル - N 6 - トレオニルカルバモイル - アデニン (m⁶ t⁶ A)

、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 (pentaoxanonadecyl)) - アデニン、2、8 - ジメチル - アデニン、N6 - ホルミル - アデニン、および N6 - ヒドロキシメチル - アデニンが挙げられる。

10

【0359】

ある実施形態において、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およ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)、ワイプトシン (yW)、ペルオキシワイプトシン (o2yW)、ヒドロキシワイプトシン (OHyW)、不完全修飾型 (undermodified) ヒドロキシワイプトシン (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、および O - 6 - メチル - グアニンが挙げられる。

20

30

【0360】

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。別の実施形態において、核酸塩基は、例えば、塩基の天然およ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、アデニンおよびグアニンの 6 - メチルおよび他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの 2 - プロピルおよび他のアルキル誘導体、2 - チオウラシル、2 - チオチミンおよび 2 - チオシトシン、5 - プロピニルウラシルおよびシトシン、6 - アゾウラシル、シトシンおよびチミン、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 - プロモ)、8 - アミノ、8 - チオール、8 - チオアルキル、8 - ヒドロキシおよび他の 8 - 置換アデニンおよびグアニン、5 - ハロ、特に、5 - プロモ、5 - トリフルオロメチルおよび他の 5 - 置換ウラシルおよびシトシン、7 - メチルグアニンおよび 7 - メチルアデニン、8 - アザグアニンおよび 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 -

40

50

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、代表的な塩基および/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。

糖における改変

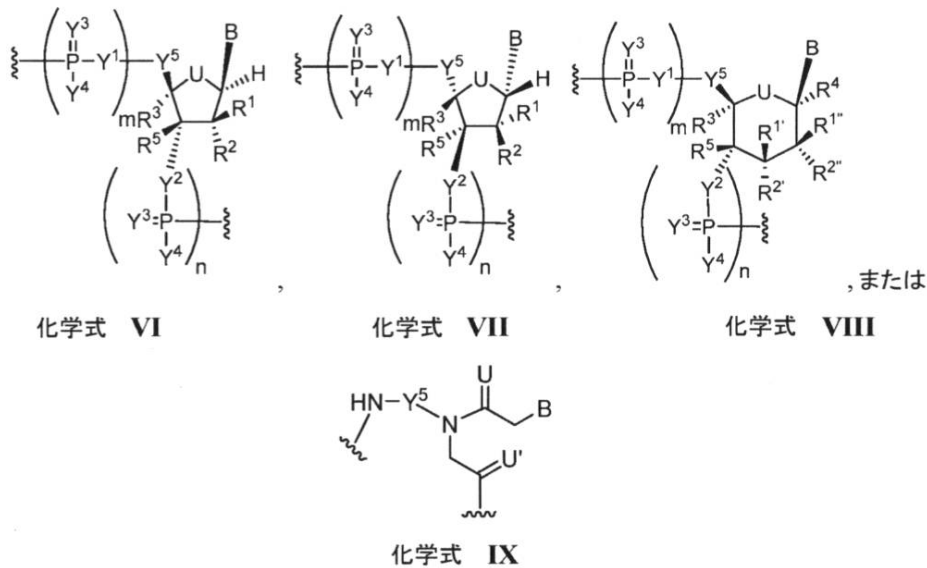
ヌクレオシドは、核酸塩基と組み合わせて、糖分子(例えば、5-炭素または6-炭素糖、例えば、ペントース、リボース、アラビノース、キシロース、グルコース、ガラクトース、またはそれらのデオキシ誘導体)を含む一方、ヌクレオチドは、ヌクレオシドおよびリン酸基または改変基(例えば、ボラノリン酸、チオホスフェート、セレノホスフェート、ホスホネート、アルキル基、アミデート、およびグリセロール)を含有するヌクレオシドである。ヌクレオシドまたはヌクレオチドは、標準種、例えば、標準核酸塩基、糖、および、ヌクレオチドの場合、リン酸基を含むヌクレオシドまたはヌクレオチドであり得、または1つ以上の改変成分を含む改変ヌクレ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

10

【0361】

【化72】

20



30

【0362】

を含む。式VI、VII、VIIIおよびIXのそれぞれにおいて、

mおよびnのそれぞれが、独立して、0~5の整数であり、

UおよびU'のそれぞれが、独立して、O、S、N(R^U)_nU、またはC(R^U)_nUであり、ここで、n_U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；

R¹、R²、R^{1'}、R^{2'}、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵のそれぞれが、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シアル

50

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^3 と、 R^1 、 R^1' 、 R^2 、 R^2' 、または R^5 の1つ以上との組合せ（例えば、 R^1 および R^3 の組合せ、 R^1' および R^3 の組合せ、 R^2 および R^3 の組合せ、 R^2' および R^3 の組合せ、または R^5 および R^3 の組合せ）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あって、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^5 と、 R^1 、 R^1' 、 R^2 、または R^2' の1つ以上との組合せ（例えば、 R^1 および R^5 の組合せ、 R^1' および R^5 の組合せ、 R^2 および R^5 の組合せ、または R^2' および R^5 の組合せ）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あって、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^4 と、 R^1 、 R^1' 、 R^2 、 R^2' 、 R^3 、または R^5 の1つ以上との組合せが、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あって、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' および m'' のそれぞれが、独立して、 $0 \sim 3$ （例えば、 $0 \sim 2$ 、 $0 \sim 1$ 、 $1 \sim 3$ 、または $1 \sim 2$ ）の整数であり；

10

Y^1 、 Y^2 、および Y^3 のそれぞれが、独立して、 O 、 S 、 Se 、 $-NRN^1-$ 、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、 RN^1 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ールであるか、または存在せず；

20

各 Y^4 が、独立して、 H 、ヒドロキシ、チオール、ポラニル、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；

30

B が、修飾または非修飾のいずれかの核酸塩基である。ある実施形態において、 $2'$ -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 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチル）；任意に置換される $C_1 \sim 6$ 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 $C_6 \sim 10$ アリーールオキシ；任意に置換される $C_3 \sim 8$ シクロアルキル；任意に置換される $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、任意に置換される $C_1 \sim 12$ （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)、 $-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$ （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、 $0 \sim 20$ （例えば、 $0 \sim 4$ 、 $0 \sim 8$ 、 $0 \sim 10$ 、 $0 \sim 16$ 、 $1 \sim 4$ 、 $1 \sim 8$ 、 $1 \sim 10$ 、 $1 \sim 16$ 、 $1 \sim 20$ 、 $2 \sim 4$ 、 $2 \sim 8$ 、 $2 \sim 10$ 、 $2 \sim 16$ 、 $2 \sim 20$ 、 $4 \sim 8$ 、 $4 \sim 10$ 、 $4 \sim 16$ 、および $4 \sim 20$ ）の整数である）；「ロックド」核酸(LNA)（ここで、 $2'$ -ヒドロキシが、 $C_1 \sim 6$ アルキレンまたは $C_1 \sim 6$ 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；および本明細書に定義されるアミノ酸が挙げられる。

40

【0363】

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

50

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、およびモルホリノ (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、トリシクロおよび「ロックされていない (unlocked)」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、 $\text{-L-トレオフラノシル-(3' 2')}$ で置換される)、およびペプチド核酸 (PNA、ここで、2-アミノ-エチル-グリシン結合が、リボースおよびホスホジエステル骨格を置換する) が挙げられる。

10

【0364】

ある実施形態において、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。したがって、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。

【0365】

ある実施形態において、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。

20

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」および「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。

【0366】

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 (wholesale) 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、およ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)、および炭素 (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。

30

【0367】

改変ヌクレオチドおよびヌクレオチドは、ボラン部分 (BH₃)、硫黄 (チオ)、メチル、エチル、および/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 ()、ベータ () またはガンマ () 位置) における2つの非架橋酸素が、硫黄 (チオ) およびメトキシで置換され得る。

【0368】

ホスフェート部分 (例えば、 -チオリン酸) の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およびDNAに安定性 (例えば、エキソヌクレアーゼおよ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および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。

40

【0369】

リン原子を含有しないヌクレオシド間結合を含む、本開示にしたが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。

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: internal rib

50

osome entry site) 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。本開示にしたがって使用され得る 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: picornavirus)、ペストウイルス (CFV: pestivirus)、ポリオウイルス (PV: poliovirus)、脳心筋炎ウイルス (ECMV: encephalomyocarditis virus)、口蹄疫ウイルス (FMDV: foot-and-mouth disease virus)、C 型肝炎ウイルス (HCV: hepatitis C virus)、ブタコレラウイルス (CSFV: classical swine fever virus)、マウス白血病ウイルス (MLV: murine leukemia virus)、サル免疫不全ウイルス (SIV: simian immunodeficiency virus) またはコオロギ麻痺ウイルス (CrPV: cricket paralysis virus) に由来するものが挙げられる。

10

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: Cap Binding Protein) 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およ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を補助する。

20

【0370】

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' 末端の末端および/または末端前 (antiterminal) 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および切断による 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。

30

【0371】

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、ニューイングランドバイオラボ (New England Biolabs) (マサチューセッツ州イプスウィッチ (Ipswich, MA)) 製のワクシニアキャッピング酵素 (Vaccinia Capping Enzyme) が、製造業者の指示にしたがって、5' - 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。5' - メチル - ホスホネートおよびセレノ - 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。

40

【0372】

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' 末端および/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。

【0373】

5' - キャップ構造としては、国際特許公開番号国際公開第 2008127688 号パン

50

フレット、国際公開第2008016473号パンフレット、および国際公開第2011015347号パンフレット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。

【0374】

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。

【0375】

例えば、アンチリバースキャップ類似体（ARCA: Anti-Reverse Cap Analog）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-メチル基ならびに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、7mG-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-および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。

【0376】

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、7mGm-ppp-G）。

【0377】

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号明細書（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。

【0378】

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、および/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および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、コア(Kore)ら著、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー(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およびキャップ類似体の合成方法を参照）。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/プロモフェノキシエチル類似体である。

【0379】

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、翻訳能力の低下および細胞安定性の低下をもたらし得る。

【0380】

改変ポリヌクレオチドはまた、より真正な(authentic)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。本明細書において使用される際、「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

10

20

30

40

50

、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、および/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、および/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（*Vaccinia Virus Capping Enzyme*）および組み換え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、およ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')N1mpNp(キャップ1)、7mG(5')-ppp(5')N1mpN2mp(キャップ2)、および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。

【0381】

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。

【0382】

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、および2-アジド-グアノシンが挙げられる。

【0383】

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'位および/または3'位における修飾、メチレン部分(CH₂)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。

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通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、コドン最適化の前および/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。

【0384】

米国仮特許出願第61/775,509号明細書の表21、ならびに米国仮特許出願第61/829,372号明細書の表21および表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）の開始および

終止部位の一覧である。表 2 1 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およ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)。

【0385】

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、および/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。

5' - UTR、3' - UTR、および翻訳エンハンサーエレメント (TEE: translation enhancer element)

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。

【0386】

一態様において、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 種についてパネック (Panek) ら (ヌクレイック・アシッド・リサーチ (Nucleic Acids Research)、2013、1~10) によって既に示されている。

【0387】

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 (チャペル (Chappel) ら著、米国科学アカデミー紀要 (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))。

【0388】

別の非限定的な例では、TEE は、米国特許出願公開第 2009/0226470 号明細書および同第 2013/0177581 号明細書、国際特許公開番号国際公開第 2009/075886 号パンフレット、国際公開第 2012/009644 号パンフレット、および国際公開第 1999/024595 号パンフレット、米国特許第 6,310,197 号明細書および同第 6,849,405 号明細書に開示されており、これらのそれぞれに開示される TEE 配列は、参照により本明細書に援用される。

【0389】

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)、HC V - 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 号明細書、米国特許出願公開第 2007/0048776 号明細書および同第 2011/0124100 号明細書および国際特許公開番号国際公開第 2007/025008 号パンフレットおよび国際公開第 2001/055369 号パンフレット (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、チャペル (Chappel) ら (米国科学アカデミー紀要 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1

10

20

30

40

50

01:9590~9594、2004)によって、および Zhou (Zhou)ら (PNA S 102:6273~6278、2005)によって、ならびに米国特許出願公開第2007/0048776号明細書および同第2011/0124100号明細書および国際特許公開番号国際公開第2007/025008号パンフレット(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。

【0390】

「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、および/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号明細書、同第6,849,405号明細書、同第7,456,273号明細書、同第7,183,395号明細書、米国特許出願公開第20090/226470号明細書、同第2007/0048776号明細書、同第2011/0124100号明細書、同第2009/0093049号明細書、同第2013/0177581号明細書、国際特許公開番号国際公開第2009/075886号パンフレット、国際公開第2007/025008号パンフレット、国際公開第2012/009644号パンフレット、国際公開第2001/055371号パンフレット、国際公開第1999/024595号パンフレット、ならびに欧州特許第2610341号明細書および同第2610340号明細書を参照(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。したがって、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、および/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。

【0391】

ポリヌクレオチド(例えば、mRNA)は、国際特許公開番号国際公開第1999/024595号パンフレット、国際公開第2012/009644号パンフレット、国際公開第2009/075886号パンフレット、国際公開第2007/025008号パンフレット、国際公開第1999/024595号パンフレット、欧州特許出願公開第2610341号明細書および同第2610340号明細書、米国特許第6,310,197号明細書、同第6,849,405号明細書、同第7,456,273号明細書、同第7,183,395号明細書、ならびに米国特許出願公開第2009/0226470号明細書、同第2011/0124100号明細書、同第2007/0048776号明細書、同第2009/0093049号明細書、および同第2013/0177581号明細書(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。

【0392】

ポリヌクレオチド(例えば、mRNA)は、米国特許出願公開第2009/0226470号明細書、同第2007/0048776号明細書、同第2013/0177581号明細書および同第2011/0124100号明細書、国際特許公開番号国際公開第1999/024595号パンフレット、国際公開第2012/009644号パンフレット、国際公開第2009/075886号パンフレットおよび国際公開第2007/025008号パンフレット、欧州特許出願公開第2610341号明細書および同第2610340号明細書、米国特許第6,310,197号明細書、同第6,849,405号明細書、同第7,456,273号明細書、同第7,183,395号明細書(これらの

10

20

30

40

50

それぞれの T E E 配列は、参照により本明細書に援用される) に記載される T E E と少なくとも 5 0 %、少なくとも 5 5 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % または少なくとも 9 9 % の同一性を有する少なくとも 1 つの T E E を含み得る。

【 0 3 9 3 】

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 T E E 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 T E E 配列は、同じかまたは異なる T E E 配列であり得る。T E E 配列は、1 回、2 回、または 3 回超反復される、A B A B A B、A A B B A A B B A A B B、または A B C A B C A B C、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 T E E 配列を表す。

【 0 3 9 4 】

ある場合には、5' - UTR は、2 つの T E E 配列を隔てるスペーサを含み得る。非限定的な例として、スペーサは、15 ヌクレオチドスペーサおよび / または当該技術分野において公知の他のスペーサであり得る。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 T E E 配列 - スペーサモジュールを含み得る。

【 0 3 9 5 】

他の場合には、2 つの T E E 配列を隔てるスペーサは、限定はされないが、miR 配列 (例えば、miR 結合部位および 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 T E E 配列を隔てるのに使用される各スペーサは、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。

【 0 3 9 6 】

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 T E E は、米国特許出願公開第 2009 / 0226470 号明細書、同第 2007 / 0048776 号明細書、同第 2013 / 0177581 号明細書および同第 2011 / 0124100 号明細書、国際特許公開番号国際公開第 1999 / 024595 号パンフレット、国際公開第 2012 / 009644 号パンフレット、国際公開第 2009 / 075886 号パンフレットおよび国際公開第 2007 / 025008 号パンフレット、欧州特許出願公開第 2610341 号明細書および同第 2610340 号明細書、ならびに米国特許第 6,310,197 号明細書、同第 6,849,405 号明細書、同第 7,456,273 号明細書、および同第 7,183,395 号明細書 (これらのそれぞれの T E E 配列は、参照により本明細書に援用される) に開示される T E E 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。別の実施形態において、本開示のポリヌクレオチド (例えば、mRNA) の 5' - UTR における T E E は、米国特許出願公開第 2009 / 0226470 号明細書、同第 2007 / 0048776 号明細書、同第 2013 / 0177581 号明細書および同第 2011 / 0124100 号明細書、国際特許公開番号国

10

20

30

40

50

際公開第1999/024595号パンフレット、国際公開第2012/009644号パンフレット、国際公開第2009/075886号パンフレットおよび国際公開第2007/025008号パンフレット、欧州特許出願公開第2610341号明細書および2610340号明細書、ならびに米国特許第6,310,197号明細書、同第6,849,405号明細書、同第7,456,273号明細書、および同第7,183,395号明細書（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。

【0397】

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、チャペル（Chappell）ら（米国科学アカデミー紀要（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）101:9590~9594、2004）および Zhou（Zhou）ら（PNAS 102:6273~6278、2005）、ウェレンシーク（Wellensiek）ら（「ヒトキャップ非依存性翻訳促進エレメントのゲノムワイドプロファイリング（Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements）」、ネイチャー・メソッズ（Nature Methods）、2013; DOI:10.1038/NMETH.2522）によって開示される補足表1および補足表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%超を含み得る。別の実施形態において、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、チャペル（Chappell）ら（米国科学アカデミー紀要（Proc. Natl. Acad. Sci. USA）101:9590~9594、2004）および Zhou（Zhou）ら（PNAS 102:6273~6278、2005）、ウェレンシーク（Wellensiek）ら（「ヒトキャップ非依存性翻訳促進エレメントのゲノムワイドプロファイリング（Genome-wide profiling of human cap-independent translation-enhancing elements）」、ネイチャー・メソッズ（Nature Methods）、2013; DOI:10.1038/NMETH.2522）によって開示される補足表1および補足表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。

【0398】

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号明細書および国際特許公開番号国際公開第2001/055369号パンフレット（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。

【0399】

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号明細書および同第2011/0124100号明細書および国際特許公開番号国際公開第2007/025008号パンフレットおよび国際公開第2012/009644号パンフレット（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。

【0400】

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

10

20

30

40

50

れる T E E は、米国特許第 7, 456, 273 号明細書および同第 7, 183, 395 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0093049 号明細書、および国際公開番号国際公開第 2001/055371 号パンフレット（これらのそれぞれの T E E 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 号明細書および同第 7, 183, 395 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0093049 号明細書、および国際公開番号国際公開第 2001/055371 号パンフレット（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。

【0401】

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 T E E は、米国特許第 7, 456, 273 号明細書および同第 7, 183, 395 号明細書、米国特許出願公開第 2009/0093049 号明細書、および国際公開番号国際公開第 2001/055371 号パンフレット（これらのそれぞれの T E E 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。

【0402】

本明細書に記載される少なくとも 1 つの T E E 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、ベクター系およびポリヌクレオチドベクターは、米国特許第 7, 456, 273 号明細書および同第 7, 183, 395 号明細書、米国特許出願公開第 2007/0048776 号明細書、同第 2009/0093049 号明細書および同第 2011/0124100 号明細書、ならびに国際特許公開番号国際公開第 2007/025008 号パンフレットおよび国際公開第 2001/055371 号パンフレット（これらのそれぞれの T E E 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。

【0403】

本明細書に記載される T E E は、ポリヌクレオチド（例えば、mRNA）の 5' - UTR および/または 3' - UTR に位置し得る。3' - UTR に位置する T E E は、5' - UTR に位置するか、および/または 5' - UTR への組み込みについて記載される T E E と同じかおよび/または異なり得る。

【0404】

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 T E E 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 T E E 配列は、同じかまたは異なる T E E 配列であり得る。T E E 配列は、1 回、2 回、または 3 回超反復される、A B A B A B、A A B B A A B B A A B B、または A B C A B C A B C、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 T E E 配列を表す。

【0405】

ある場合には、3' - UTR は、2 つの T E E 配列を隔てるスペースを含み得る。非限定的な例として、スペースは、15 ヌクレオチドスペースおよび/または当該技術分野において公知の他のスペースであり得る。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 T E E 配列 - スペースモジュールを含み得る。

10

20

30

40

50

【0406】

他の場合には、2つのTEE配列を隔てるスペースは、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結合部位および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スは、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。

【0407】

さらに他の場合には、miR配列および/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、翻訳を増加および/または減少させ得る（例えば、ケデ(Kedde)ら著、「p27-3'UTRにおけるプミリオ誘導のRNA構造スイッチは、miR-221およびmiR-22接近性を制御する(A Pumilio-induced RNA structure switch in p27-3'UTR controls miR-221 and miR-22 accessibility)」. ネイチャー・セル・バイオロジー(Nature Cell Biology). 2010を参照)。

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、国際特許公開番号国際公開第2013/103659号パンフレット（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。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、国際特許公開番号国際公開第2012/019780号パンフレットおよび国際公開第201502667号パンフレット（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CAAAGGCUCUUUCAGAGCCACCA（配列番号2）を含む。

【0408】

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。

【0409】

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。

【0410】

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)の付加を防止および/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、国際特許公開番号国際公開第2013/103659号パンフレットを参照）。

【0411】

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、および

10

20

30

40

50

当該技術分野において公知であるか、および/または本明細書に記載される他の改変ヌクレオチ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。

【0412】

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、および/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領域の前および/または後にあり得る。ヒストンステムループおよびポリ-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チドを含み得る。

【0413】

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および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、および/または当該技術分野において公知のものを含み得る。

10

【0414】

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。

【0415】

いくつかの場合には、保存ステムループ領域は、本明細書に記載されるmiR配列を含んでもよく、TEE配列も含み得る。

ある場合には、miR配列および/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、翻訳を増加および/または減少させ得る(例えば、カデ(Kedde)ら著、「p27-3'UTRにおけるプミリオ誘導のRNA構造スイッチは、miR-221およびmiR-22接近性を制御する(A Pumilio-induced RNA structure switch in p27-3'UTR controls miR-221 and miR-22 accessibility)」.ネイチャー・セル・バイオロジー(Nature Cell Biology).2010(全体が参照により本明細書に援用される)を参照)。

20

【0416】

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およびポリ-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およびポリ-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、国際特許公開番号国際公開第2013/120497号パンフレット、国際公開第2013/120629号パンフレット、国際公開第2013/120500号パンフレット、国際公開第2013/120627号パンフレット、国際公開第2013/120498号パンフレット、国際公開第2013/120626号パンフレット、国際公開第2013/120499号パンフレットおよび国際公開第2013/120628号パンフレット(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およびポリ-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、国際特許公開番号国際公開第2013/120499号パンフレットおよび国際公開第2013/120628号パンフレット(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およびポリ-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、国際特許公開番号国際公開第2013/120497号パンフレットおよび国際公開第2013/120629号パンフレット(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およびポリ-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、国際特許公開番号国際公開第2013/120500号パンフレットおよび国際公開第2013/120627号パンフレット(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

30

40

50

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およびポリ - 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、国際特許公開番号国際公開第 2 0 1 3 / 1 2 0 4 9 8 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 3 / 1 2 0 6 2 6 号パンフレット（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。

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 配列および/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。

【0417】

RNA プロセッシングの間、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。

【0418】

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。

一般に、本開示のポリヌクレオチドのポリ - A 領域の長さは、少なくとも 30 ヌクレオチド長である。別の実施形態において、ポリ - A 領域は、少なくとも 35 ヌクレオチド長である。別の実施形態において、長さは、少なくとも 40 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 45 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 55 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 60 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 70 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 80 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 90 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 100 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 120 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 140 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 160 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 180 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 200 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 250 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 300 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 350 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 400 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 450 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 500 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 600 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 700 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 800 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 900 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1000 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1100 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1200 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1300 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1400 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1500 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1600 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1700 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1800 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 1900 ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも 2000

10

20

30

40

50

ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも2500ヌクレオチドである。別の実施形態において、長さは、少なくとも3000ヌクレオチドである。

【0419】

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。

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。

【0420】

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)の特定の特性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性(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、さらなる特性より長さが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。

10

【0421】

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)の操作結合部位および/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)およ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およびその類似体の結合親和性を増加させ得る。

20

【0422】

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)と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、および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。

30

【0423】

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。

40

【0424】

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。

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およびRNAの両方においてグ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。この実施形態において、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、タンパク質産生および半減期を含む他のパラメータ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

50

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。

【0425】

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。

【0426】

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。

【0427】

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、国際特許公開番号国際公開第2013/103659号パンフレット（そのポリ-A領域およびポリ-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、本開示のポリヌクレオチドに使用され得る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。

【0428】

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)の付加を防止および/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、国際特許公開番号国際公開第2013/103659号パンフレットを参照）。

【0429】

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、および当該技術分野において公知であるか、および/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。

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'および/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、および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、および2',3'-ジデオキシチミンが挙げられる。

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。

【0430】

ナノ粒子組成物は、1つ以上の透過性促進剤（permeability enhancer）分子、炭水化物、ポリマー、表面改質剤（surface altering agent）、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号明細書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）および多糖類（例えば、グリコーゲンおよびその誘導体および類似体）を含み得る。

【0431】

ポリマーが、ナノ粒子組成物に含まれてもよく、および/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、生分解性および/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、およ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、ポリエチレンおよびポリプロピレン、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)ならびにそれらのコポリマーおよび混合物、ポリジオキサノンおよびそのコポリマー、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)、およびポリグリセロールが挙げられる。

【0432】

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、およびポロキサマー)、粘液溶解剤(例えば、アセチルシステイン、オオヨモギ、プロメライン、パパイン、クサギ属の木(clerodendrum)、プロムヘキシン、カルボシステイン、エブラジノン、メスナ、アンブロキシソール、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 4、ドルナーゼアルファ、ネルテネキシン、お

10

20

30

40

50

よびエルドステイン)、およびDNases(例えば、rhDNase)が挙げられる。表面改質剤は、ナノ粒子内に、および/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。

【0433】

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、および膜透過に有用な官能基およびコンジュゲートは、当該技術分野において周知である。

10

【0434】

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でき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、およ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、香料、および芳香剤などの賦形剤も含まれ得る。薬学的に許容できる賦形剤は、当該技術分野において周知である(例えば、「レミントンの薬学の科学および実施(Remington's The Science and Practice of Pharmacy)」、第21版、A.R.ジェンナロ(A.R. Gennaro)著;リップニコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス(Lippincott, Williams & Wilkins)、メリーランド州バルチモア(Baltimore, MD)、2006を参照)。

20

【0435】

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、および/またはそれらの組合せが挙げられる。造粒剤および分散剤は、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、セルロースおよび木製品、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)(クロスポリドン)、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、および/またはそれらの組合せからなる非限定的な一覧から選択され得る。

30

【0436】

表面活性剤および/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、キサント、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、およびレシチン)、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]およびビーガム(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、およ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、およびカルボキシビニル

40

50

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、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、およびソルトール(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)F 68、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、および/またはそれらの組合せが挙げられる。

【0437】

結合剤は、デンプン(例えば、トウモロコシデンプンおよ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);天然および合成ゴム(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(isapohlusk)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))、およ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;およびそれらの組合せ、または任意の他の好適な結合剤であり得る。

【0438】

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、および/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、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、および/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、および/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、プロノポール、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、および/またはチメロサルが挙げられる。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、および/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、および/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、および/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(GLYDANT PLUS)(登録商標)、フェノニップ(PHENONIP)(登録商標)、メチルパラベン、ジャーナル(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)、および/またはユーキシル(EUXYL)(登録商標)が挙げられる。

10

【0439】

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、グルピオン酸カルシウム、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、ラクトピオン酸カルシウム、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、等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、および/またはそれらの組合せが挙げられる。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、およびそれらの組合せからなる非限定的な群から選択され得る。

20

30

【0440】

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、パパス、ベルガモット、クロスグリの種子、ルリチサ、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、オレングラフィー、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、および小麦胚芽油なら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、および/またはそれらの組合せが挙

40

50

げられる。

製剤

ナノ粒子組成物は、脂質成分および1つ以上のさらなる成分、例えば、治療薬および/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、および/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、要素の特定の組合せの有効性および毒性に応じて、特定の用途または標的のために選択され得る。

【0441】

ナノ粒子組成物の脂質成分は、例えば、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される脂質、リン脂質(不飽和脂質、例えば、DOPEまたはDSPCなど)、PEG脂質、およ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。

10

【0442】

ある実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される脂質、リン脂質、PEG脂質、および構造脂質を含む。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約30mol%~約60mol%の式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物、約0mol%~約30mol%のリン脂質、約18.5mol%~約48.5mol%の構造脂質、および約0mol%~約10mol%のPEG脂質を含み、ただし、総mol%は100%を超えない。ある実施形態において、ナノ粒子組成物の脂質成分は、約35mol%~約55mol%の式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物、約5mol%~約25mol%のリン脂質、約30mol%~約40mol%の構造脂質、および約0mol%~約10mol%のPEG脂質を含む。特定の実施形態において、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、および約1.5mol%のPEG脂質を含む。他の実施形態において、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、および約1.5mol%のPEG脂質を含む。ある実施形態において、リン脂質は、DOPEまたはDSPCであり得る。他の実施形態において、PEG脂質は、PEG-DMGであり得、および/または構造脂質は、コレステロールであり得る。

20

30

【0443】

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などの治療薬および/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および/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、治療薬および/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、および/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。特定の実施形態において、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

40

50

うに設計され得る。特定の実施形態において、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。

【0444】

ナノ粒子組成物中の治療薬および/または予防薬の量は、ナノ粒子組成物のサイズ、組成、所望の標的および/または用途、または他の特性ならびに治療薬および/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、および他の特性に左右され得る。ナノ粒子組成物中の治療薬および/または予防薬および他の要素（例えば、脂質）の相対量も変化し得る。ある実施形態において、ナノ粒子組成物中の治療薬および/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、および60:1であり得る。例えば、治療薬および/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。特定の実施形態において、wt/wt比は、約20:1である。ナノ粒子組成物中の治療薬および/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。

10

【0445】

ある実施形態において、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、およびそれらの量は、特定のN:P比をもたらし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比が好適である。1つ以上のRNA、脂質、およびそれらの量は、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比をもたらしように選択され得る。特定の実施形態において、N:P比は、約2:1~約8:1であり得る。他の実施形態において、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。

20

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および条件に応じて変化し得る。

30

【0446】

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およ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。ゼータサイザーナノZS（Zetasizer Nano ZS）（マルバーン・インスツルメンツ社、英国ウスターシャー州マルバーン（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、およびゼータ電位を決定するのに使用され得る。

40

【0447】

ナノ粒子組成物の平均サイズは、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、1

50

30 nm、135 nm、140 nm、145 nm、または150 nmであり得る。ある実施形態において、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約50 nm～約100 nm、約50 nm～約90 nm、約50 nm～約80 nm、約50 nm～約70 nm、約50 nm～約60 nm、約60 nm～約100 nm、約60 nm～約90 nm、約60 nm～約80 nm、約60 nm～約70 nm、約70 nm～約100 nm、約70 nm～約90 nm、約70 nm～約80 nm、約80 nm～約100 nm、約80 nm～約90 nm、または約90 nm～約100 nmであり得る。特定の実施形態において、ナノ粒子組成物の平均サイズは、約70 nm～約100 nmであり得る。ある実施形態において、平均サイズは、約80 nmであり得る。他の実施形態において、平均サイズは、約100 nmであり得る。

【0448】

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。ある実施形態において、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。

【0449】

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、およ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。ある実施形態において、ナノ粒子組成物のゼータ電位は、約-10 mV～約+20 mV、約-10 mV～約+15 mV、約-10 mV～約+10 mV、約-10 mV～約+5 mV、約-10 mV～約0 mV、約-10 mV～約-5 mV、約-5 mV～約+20 mV、約-5 mV～約+15 mV、約-5 mV～約+10 mV、約-5 mV～約+5 mV、約-5 mV～約0 mV、約0 mV～約+20 mV、約0 mV～約+15 mV、約0 mV～約+10 mV、約0 mV～約+5 mV、約+5 mV～約+20 mV、約+5 mV～約+15 mV、または約+5 mV～約+10 mVであり得る。

【0450】

治療薬および/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および/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および後のナノ粒子組成物を含有する溶液中の治療薬および/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および/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、治療薬および/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。ある実施形態において、封入効率は、少なくとも80%であり得る。特定の実施形態において、封入効率は、少なくとも90%であり得る。

【0451】

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。

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

10

20

30

40

50

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および/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できる賦形剤または補助成分をさらに含み得る。医薬組成物および薬剤の製剤化および製造についての一般的な指針は、例えば、「レミントンの薬学の科学および実施 (Remington's The Science and Practice of Pharmacy)」、第21版、A. R. ジェンナロ (A. R. Gennaro); リップニコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス (Lippincott, Williams & Wilkins)、メリーランド州バルチモア (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、従来の賦形剤および補助成分が、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合せが、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。

10

【0452】

ある実施形態において、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 (pharmaceutical convention) の50%、60%、70%、80%、90%、またはそれ以上を構成し得る。ある実施形態において、薬学的に許容できる賦形剤は、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。ある実施形態において、賦形剤は、ヒトへの使用および獣医学用途のために承認されている。ある実施形態において、賦形剤は、米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration) によって承認されている。ある実施形態において、賦形剤は、医薬品グレードである。ある実施形態において、賦形剤は、米国薬局方 (USP: United States Pharmacopoeia)、欧州薬局方 (EP: European Pharmacopoeia)、英国薬局方 (British Pharmacopoeia)、および/または国際薬局方 (International Pharmacopoeia) の基準を満たしている。

20

【0453】

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できる賦形剤、および/または任意のさらなる成分の相対量は、治療対象の属性 (identity)、サイズ、および/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。

30

【0454】

特定の実施形態において、本開示のナノ粒子組成物および/または医薬組成物は、貯蔵および/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) ~ (IV) 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、貯蔵および/または輸送のために冷蔵される溶液である。特定の実施形態において、本開示はまた、ナノ粒子組成物および/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)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I) および (21-I) のいずれかの化合物

40

50

を含むナノ粒子組成物および/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および/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。一実施形態において、製剤は、約4で少なくとも4週間安定される。特定の実施形態において、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、およびスクロースの1つ以上から選択される薬学的に許容できる担体とを含む。特定の実施形態において、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、生理食塩水およびスクロースを含み、例えば、約-20での貯蔵および/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およびPBSを含み、例えば、約4以下での貯蔵および/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」、および「安定した」は、所与の製造、調製、輸送、貯蔵および/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变化(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および/または医薬組成物の耐性を指す。

10

20

【0455】

1つ以上のナノ粒子組成物を含むナノ粒子組成物および/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)への治療薬および/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およ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および/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、およびウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウス、および/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。

30

【0456】

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、賦形剤および/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、成形および/または包装する工程とを含む。

40

【0457】

本開示に係る医薬組成物は、単一単位用量、および/または複数の単一単位用量として、調製、包装、および/または大量販売され得る。本明細書において使用される際、「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、および/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。

50

【0458】

医薬組成物は、様々な投与経路およ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、マイクロエマルジョン、ナノ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤）、注射形態、固体剤形（例えば、カプセル、錠剤、丸剤、粉剤、および顆粒剤）、局所および/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、およびパッチ剤）、懸濁液、粉剤、および他の形態で調製され得る。

【0459】

経口およ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、薬学的に許容できる乳剤、マイクロエマルジョン、ナノ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、および/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、可溶化剤および乳化剤、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、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、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およびソルビタンの脂肪酸エステル、およ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、さらなる治療薬および/または予防薬、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味料、および/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において、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、および/またはそれらの組合せなどの可溶化剤と混合される。

【0460】

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、および/または懸濁化剤を用いて、公知の技術にしたが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および/または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、および/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および溶媒の中でも、水、リンゲル液、U.S.P.、およ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。

【0461】

注射用製剤は、例えば、細菌捕捉フィルタを介したる過によって、および/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。

【0462】

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、結晶サイズおよ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およ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）およびポリ（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ジョン中に薬剤を閉じ込めることによって調製される。

【0463】

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、直腸または腔腔において溶解し、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。

【0464】

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、およ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できる賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび/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、およびケイ酸）、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、およびアカシア）、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、および炭酸ナトリウム）、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、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ケイ酸塩）、および潤滑剤（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）、およびそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

10

【0465】

類似のタイプの固体組成物が、ラクトースまたは乳糖なら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、軟質およ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、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよ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およ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、ポリマー物質およ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なら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、軟質およ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。

20

【0466】

組成物の局所および/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、および/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、薬学的に許容できる賦形剤および/または任意の必要な防腐剤および/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および/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、および/または化合物をポリマーマトリックスおよび/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。

30

【0467】

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号明細書；同第5,190,521号明細書；同第5,328,483号明細書；同第5,527,288号明細書；同第4,270,537号明細書；同第5,015,235号明細書；同第5,141,496号明細書；および同第5,417,662号明細書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公開国際公開第99/34850号パンフレット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およ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および/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号明細書；同

40

50

第5, 599, 302号明細書; 同第5, 334, 144号明細書; 同第5, 993, 412号明細書; 同第5, 649, 912号明細書; 同第5, 569, 189号明細書; 同第5, 704, 911号明細書; 同第5, 383, 851号明細書; 同第5, 893, 397号明細書; 同第5, 466, 220号明細書; 同第5, 339, 163号明細書; 同第5, 312, 335号明細書; 同第5, 503, 627号明細書; 同第5, 064, 413号明細書; 同第5, 520, 639号明細書; 同第4, 596, 556号明細書; 同第4, 790, 824号明細書; 同第4, 941, 880号明細書; 同第4, 940, 460号明細書; およびPCT公開国際公開第97/37705号パンフレットおよび国際公開第97/13537号パンフレットに記載されている。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 (ballistic) 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 (mantoux) 法に使用され得る。

10

【0468】

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、軟膏および/またはペーストなどの水中油型および/または油中水型エマルジョン、および/または溶液および/または懸濁液などの液体および/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。

【0469】

20

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、および/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、および/または密閉容器内で低沸点推進剤に溶解および/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。

【0470】

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、液体の非イオン性および/または固体のアニオン性界面活性剤および/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。

30

【0471】

肺送達のために製剤化される医薬組成物は、溶液および/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および/または希アルコール性溶液および/または懸濁液として調製、包装、および/または販売され得、好都合には、任意の噴霧および/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、および/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。

40

【0472】

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。

【0473】

経鼻投与に好適な製剤は、例えば、わずかに約0.1%(wt/wt)程度から100%

50

(w t / w t) 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、および/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および/またはトローチ剤の形態であってもよく、例えば、0.1%~20%(w t / w t)の活性成分を含んでもよく、残りが、経口溶解性および/または分解性組成物ならびに、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、粉末および/またはエアロゾル化および/または霧化溶液および/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、および/またはエアロゾル化製剤は、分散されると、約0.1nm~約200nmの範囲の平均粒径および/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。

10

【0474】

医薬組成物は、眼投与に好適な製剤として調製、包装、および/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%(w t / w t)の溶液および/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、および/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、微結晶形態および/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。点耳薬および/または点眼薬は、本開示の範囲内であると考えられる。

細胞内でポリペプチドを生成する方法

20

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。

【0475】

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、インピボ、エクスピボ、培養下、またはインピトロで行われ得る。細胞と接触されるナノ粒子組成物の量、および/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、ナノ粒子組成物およびその中のmRNAの物理化学的特性(例えば、サイズ、電荷、および化学組成)、およ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、および免疫応答指標が挙げられる。

30

【0476】

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、および/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、および/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。

【0477】

40

ある実施形態において、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、細胞内に接触および/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。他の実施形態において、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。

【0478】

特定の実施形態において、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

50

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、およ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。

【0479】

ある実施形態において、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および第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および/または第2の組成物と繰り返し再接触され得る。

【0480】

ある実施形態において、哺乳動物細胞内で目的のポリペプチドを生成する方法は、細胞を、(i)リン脂質、構造脂質、PEG脂質、および本明細書に記載される式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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と接触させることを含み、それによって、mRNAは、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できる。

治療剤を細胞および器官に送達する方法

本開示は、治療薬および/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。細胞への治療薬および/または予防薬の送達は、治療薬および/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。治療薬および/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、および/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(quester)し得る。

【0481】

ある実施形態において、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、目的の治療薬および/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、治療薬および/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。ある実施形態において、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 1 g 当たり治療薬および/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す得る。特定の実施形態において、目的の組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、大腿骨、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、および腫瘍組織（例えば、腫瘍内投与によって）からなる群から選択される。

【0482】

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る得る。mRNA は、脂質、炭水化物、または他の生物学的部分の合成およ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および/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、ラクダ化抗体およびその断片、ヒト化抗体およびその断片、およびその多価形態；単一特異性ま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 (diabodies)、三重特異性抗体 (tribodies)、または四重特異性抗体 (tetrabodies)；およびアプタマー、受容体、および融合タンパク質が挙げられる。

【0483】

ある実施形態において、リガンドは、細胞標的の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。一実施形態において、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 (avidity) および特異性を高めることができる。

【0484】

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、および/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、炎症および炎症性疾患、骨髄の治療のために）、47（例えば、腸粘膜標的化のために）、および VLA-4 NCAM-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）に關与する任意の受容体が、本明細書に記載される方法および組成物における使用に利用され得る。

【0485】

標的化細胞としては、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、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、および腫瘍細胞が挙げられる。

【0486】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、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 (a p o E) 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受容体 (L D L R : l o w - d e n s i t y l i p o p r o t e i n r e c e p t o r) などの受容体と結合することが知られている。例えば、アキンク A . (A k i n c , A .) ら著、モレキュラー・セラピー (M o l . T h e r .) 2 0 1 0 、 1 8 、 1 3 5 7 ~ 1 3 6 4 およびドン Y . (D o n g , Y .) ら著、P N A S 2 0 1 4 、 1 1 1 、 3 9 5 5 ~ 3 9 6 0 (これらのそれぞれの内容は、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。したがって、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 a p o E を獲得することができるため、治療薬および/または予防薬 (例えば、R N A) を、L D L R を含む肝細胞に、標的化して送達することができる。

10

【 0 4 8 7 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I) 、 (I a 1) ~ (I a 6) 、 (I b) 、 (I I) 、 (I I a) 、 (I I I) 、 (I I I a) 、 および (I V) のうちの 1 つの化合物、またはこの化合物を含むナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R のレベルおよび/または活性に依存性であり得、またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R 依存性である。例えば、細胞が L D L R 欠損である (例えば、異常な L D L R 活性および/または異常に低いレベルの L D L R を有する) 場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと比較して減少し得る。

20

【 0 4 8 8 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I) 、 (I a 1) ~ (I a 6) 、 (I b) 、 (I I) 、 (I I a) 、 (I I I) 、 (I I I a) 、 および (I V) のうちの 1 つの化合物、またはこの化合物を含むナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R のレベルおよび/または活性に非依存性であり得、またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R 非依存性である。例えば、細胞が L D L R 欠損である (例えば、異常な L D L R 活性および/または異常に低いレベルの L D L R を有する) 場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと実質的に同じである。

【 0 4 8 9 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I) 、 (I a 1) ~ (I a 6) 、 (I b) 、 (I I) 、 (I I a) 、 (I I I) 、 (I I I a) 、 および (I V) のうちの 1 つの化合物、またはこの化合物を含むナノ粒子組成物の細胞取り込みは、a p o E のレベルおよび/または活性に依存性であり得、またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、a p o E 依存性である。例えば、細胞が a p o E 欠損である (例えば、異常な a p o E 活性および/または異常に低いレベルの a p o E を有する) 場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと比較して減少し得る。

30

【 0 4 9 0 】

特定の実施形態において、本明細書に記載される式 (I) 、 (I a 1) ~ (I a 6) 、 (I b) 、 (I I) 、 (I I a) 、 (I I I) 、 (I I I a) 、 および (I V) のうちの 1 つの化合物、またはこの化合物を含むナノ粒子組成物の細胞取り込みは、a p o E のレベルおよび/または活性に非依存性であり得、またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、a p o E 非依存性である。例えば、細胞が a p o E 欠損である (例えば、異常な a p o E 活性および/または異常に低いレベルの a p o E を有する) 場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと実質的に同じである。

40

【 0 4 9 1 】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R 依存性および a p o E 依存性の両方であり得る。

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、L D L R および a p o E の相互作用に依存性であり得る。例えば、L D L R および a p o E の相互作用が異常である (例えば、異常に低いレベルの下流シグナル伝達を

50

引き起こす)場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと比較して減少し得る。

【0492】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLR非依存性およびapoE非依存性の両方であり得る。

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、LDLRおよびapoEの相互作用に非依存性であり得る。例えば、LDLRおよびapoEの相互作用が異常である(例えば、異常に低いレベルの下流シグナル伝達を引き起こす)場合、化合物またはナノ粒子組成物の細胞取り込みは、正常細胞による取り込みと実質的に同じである。

10

【0493】

特定の実施形態において、apoEは、apoE3である。

ある実施形態において、治療薬および/または予防薬を、哺乳動物細胞に送達する方法は、(i)リン脂質、構造脂質、PEG脂質、および本明細書に記載される式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つの化合物を含む脂質成分と; (ii)治療薬および/または予防薬(例えば、mRNA)とを含むナノ粒子組成物を、対象に投与することを含み、ここで、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、治療薬および/または予防薬は、細胞に送達される。

20

【0494】

さらなる実施形態において、治療薬および/または予防薬を、哺乳動物器官に特異的に送達する方法は、(i)リン脂質、構造脂質、PEG脂質、および本明細書に記載される式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIA)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つの化合物を含む脂質成分と; (ii)治療薬および/または予防薬(例えば、mRNA)とを含むナノ粒子組成物を、哺乳動物に投与することを含み、ここで、投与は、哺乳動物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、治療薬および/または予防薬は、器官に送達される。

【0495】

特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬の送達効率は、LDLR非依存性またはapoE非依存性、またはその両方である。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬の送達効率は、LDLR依存性またはapoE依存性、またはその両方である。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬の送達効率は、LDLR-apoE相互作用に非依存性である。特定の実施形態において、治療薬および/または予防薬の送達効率は、LDLR-apoE相互作用に依存性である。

30

疾患およ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ることができる。翻訳は急速に起こり得るため、この方法および組成物は、敗血症、脳卒中、およ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および/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。

40

【0496】

組成物が投与され得る原因の機能不全または異常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、および/または病態としては、限定はされないが、希

50

少疾患、感染症（ワクチンおよび治療薬の両方として）、癌および増殖性疾患、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、心血管および腎血管疾患、ならびに代謝性疾患が挙げられる。複数の疾患、障害、および/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: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator）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）、（Ia1）～（Ia6）、（Ib）、
 10
 （II）、（IIa）、（III）、（IIa）、（IV）、（17-I）、（19-I）、（19-II）、（20-I）および（21-I）のうちの1つで表される脂質、リン脂質（任意に不飽和である）、PEG脂質、およ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、および/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。

【0497】

ある実施形態において、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は、（i）リン脂質、構造脂質、PEG脂質、および本明細書に記載される式（I）、（Ia1）～（Ia6）、（Ib）、（II）、（IIa）、（III）、（IIa）、（IV）、（17-I）、（19-I）、（19-II）、または（20-I）の化合物を含む脂質成分と；（ii）治療薬および/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ことを含む。
 20

【0498】

本開示は、1つ以上の治療薬および/または予防薬を含むナノ粒子組成物、およ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。治療薬および予防薬という用語は、本開示の特徴およ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、および/または病態の予防、治療、診断、またはイメージング、および/または任意の他の目的に有効な任意の適度な量およ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、および全般的な状態；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、投与の容易さおよ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および治療される障害が何であるか；用いられる1つ以上の治療薬および/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、および食習慣；投与時間、投与経路、およ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；およ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。
 30
 40

【0499】

1つ以上の治療薬および/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。ある実施形態において、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、および/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、および/または吸入に
 50

よって；経口スプレーおよび／または粉末、経鼻スプレー、および／またはエアロゾルとして、および／または門脈カテーテルを介して投与される。ある実施形態において、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、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つ以上の治療薬および／または予防薬を含むナノ粒子組成物の性質（例えば、血流およ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。

【0500】

特定の実施形態において、本開示に係る組成物は、所与の用量で、約0.0001 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.001 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.005 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.05 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約1 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約2 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約5 mg/kg ~ 約10 mg/kg、約0.0001 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.001 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.005 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.05 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約1 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約2 mg/kg ~ 約5 mg/kg、約0.0001 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.001 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.005 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.05 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約1 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約2 mg/kg ~ 約2.5 mg/kg、約0.0001 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.001 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.005 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.05 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約1 mg/kg、約0.0001 mg/kg ~ 約0.25 mg/kg、約0.001 mg/kg ~ 約0.25 mg/kg、約0.005 mg/kg ~ 約0.25 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約0.25 mg/kg、約0.05 mg/kg ~ 約0.25 mg/kg、または約0.1 mg/kg ~ 約0.25 mg/kgの治療薬および／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、1 mg/kg (mpk)の用量は、対象の体重1 kg当たり1 mgの治療薬および／または予防薬を提供する。特定の実施形態において、約0.001 mg/kg ~ 約10 mg/kgの用量の、ナノ粒子組成物の治療薬および／または予防薬（例えば、mRNA）が投与され得る。他の実施形態において、約0.005 mg/kg ~ 約2.5 mg/kgの用量の治療薬および／または予防薬が投与され得る。特定の実施形態において、約0.1 mg/kg ~ 約1 mg/kgの用量が投与され得る。他の実施形態において、約0.05 mg/kg ~ 約0.25 mg/kgの用量が投与され得る。用量は、mRNA発現および／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。特定の実施形態において、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。ある実施形態において、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。

【0501】

1つ以上の治療薬および／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、および／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

10

20

30

40

50

範囲内である。例えば、1つ以上の異なる治療薬および/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および/または時間スケジュールで投与される。ある実施形態において、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および/または調節し、それらの排泄を阻害し、および/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られた、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。

【0502】

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。ある実施形態において、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。

10

【0503】

併用レジメンに用いるための治療法（治療薬または手順）の特定の組合せは、所望の治療薬および/または手順の適合性なら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

20

【0504】

ナノ粒子組成物は、組成物の有効性および/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: glucocorticoid receptor modulator）、または抗ヒスタミンであり得る。ある実施形態において、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受容体拮抗薬、またはH2受容体拮抗薬と組み合わせて使用され得る。特定の実施形態において、必要とする対象を治療し、または治療薬および/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受容体拮抗薬、またはH2受容体拮抗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。

30

【0505】

本明細書に記載されるいずれかの方法または使用において、特定の実施形態において、それを必要とする対象は、LDLR欠損またはapoE欠損またはその両方である。特定の実施形態において、それを必要とする対象は、LDLR欠損でなく、または正常なLDLRレベルおよび/または活性を有する。特定の実施形態において、それを必要とする対象は、apoE欠損でなく、または正常なapoEレベルおよび/または活性を有する。特定の実施形態において、それを必要とする対象は、LDLRおよびapoEの異常な相互作用を有する。特定の実施形態において、それを必要とする対象は、LDLRおよびapoEの正常な相互作用を有する。

40

【0506】

約、およそ：本明細書において使用される際、目的の1つ以上の値に適用される際の「

50

およそ」および「約」という用語は、記載される参照値と類似の値を指す。特定の実施形態において、「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%、またはそれ以下の値の両方向（超または未満）以内の値の範囲を指す。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。

【0507】

化合物：本明細書において使用される際、「化合物」という用語は、示される構造のあらゆる異性体およ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、トリチウムおよ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、溶媒和物およ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。

【0508】

接触させる：本明細書において使用される際、「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、哺乳動物細胞およびナノ粒子に、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ピボおよびエクスピ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、ナノ粒子組成物および哺乳動物内に配置された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、および皮下）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。

【0509】

送達する：本明細書において使用される際、「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、治療薬および/または予防薬を対象に送達することは、治療薬および/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。

【0510】

向上した送達：本明細書において使用される際、「向上した送達」という用語は、目的の標的組織への対照ナノ粒子（例えば、MC3、KC2、またはDLi nDMA）による治療薬および/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および/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、組織内の治療薬および/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および/または予防薬の量を、前記組織内の総治療薬および/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。

【0511】

特異的送達：本明細書において使用される際、「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

10

20

30

40

50

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および/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、組織内の治療薬および/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および/または予防薬の量を、前記組織内の総治療薬および/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。例えば、腎血管標的については、治療薬および/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倍多い治療薬および/または予防薬が腎臓に送達される場合、治療薬および/または予防薬は、肝臓および脾臓と比較して、哺乳動物の腎臓に特異的に提供される。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。

10

【0512】

封入効率：本明細書において使用される際、「封入効率」は、ナノ粒子組成物の調製に使用される治療薬および/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および/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の治療薬および/または予防薬のうち97mgの治療薬および/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。本明細書において使用される際、「封入」は、完全な、実質的な、または部分的な包接(partial enclosure)、閉じ込め(confinement)、包囲(surrounding)、または包み込み(encasement)を指し得る。

20

【0513】

発現：本明細書において使用される際、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、および/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。

【0514】

インビトロ：本明細書において使用される際、「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。

30

【0515】

インビボ：本明細書において使用される際、「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。

エクスピボ：本明細書において使用される際、「エクスピボ」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。エクスピボ事象は、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。

40

【0516】

異性体：本明細書において使用される際、「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および/または二重結合を含んでもよく、したがって、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)ならびに鏡像異性体およ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および立体異性体混合物およびそれ

50

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。

【0517】

脂質成分：本明細書において使用される際、「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。

【0518】

リンカー：本明細書において使用される際、「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、ポラノリン酸、チオホスフェート、セレノホスフェート、およびホスホネート）、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およびポ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。

10

【0519】

投与の方法：本明細書において使用される際、「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への送達を標的化する（例えば、特異的に送達する）ように選択され得る。

【0520】

修飾：本明細書において使用される際、「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。

20

【0521】

N：P比：本明細書において使用される際、「N：P比」は、例えば、脂質成分および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。

【0522】

ナノ粒子組成物：本明細書において使用される際、「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：lipid nanoparticle）、リポソーム（例えば、脂質小胞）、およびリポブックスを包含する。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。

30

【0523】

天然に存在する：本明細書において使用される際、「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。

患者：本明細書において使用される際、「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。

40

【0524】

PEG脂質：本明細書において使用される際、「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。

薬学的に許容できる：「薬学的に許容できる」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、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当なりスク・ベネフィット比に見合う、化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すために用いられる。

【0525】

50

薬学的に許容できる賦形剤：本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる賦形剤」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、活性化化合物を懸濁、複合体化（complexing）、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、およ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：ブ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、アルファでんぷん、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、および本明細書に開示される他の種が挙げられる。

【0526】

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合物が、本開示の範囲に含まれることが留意される。

【0527】

「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（crystal packing arrangement）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、光学および電気特性、安定性および溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の要因により、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。

【0528】

薬学的に許容できる塩：組成物は、1つ以上の化合物の塩も含み得る。塩は、薬学的に許容できる塩であり得る。本明細書において使用される際、「薬学的に許容できる塩」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。薬学的に許容できる塩の例としては、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、エタンズルホン酸塩、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-エタンズルホン酸塩、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、メタンズルホン酸塩、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

10

20

30

40

50

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、ならびに非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオン（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できる塩は、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できる塩は、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

10

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る；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適である。好適な塩の一覧は、「レミントンの薬学の科学（Remington's Pharmaceutical Sciences」、第17版、マック・パブリッシング・カンパニー（Mack Publishing Company）、ペンシルベニア州イーストン（Easton, Pa.）、1985、p. 1418、「製剤用塩：特性、選択、および使用（Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use）、P. H. スタール（P. H. Stahl）およびC. G. ワームス（C. G. Wermuth）（編）、ワイリー - VCH（Wiley - VCH）、2008、およびバーゲ（Berger）ら著、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス（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。

【0529】

リン脂質：本明細書において使用される際、「リン脂質」は、ホスフェート部分および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1つ以上の要素の送達を可能にする。

30

【0530】

多分散指数：本明細書において使用される際、「多分散指数」は、系の粒度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、狭い粒度分布を示す。

ポリペプチド：本明細書において使用される際、「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。

【0531】

RNA：本明細書において使用される際、「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および/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、および/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、およ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。

40

50

【0532】

単一単位用量：本明細書において使用される際、「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。

【0533】

分割用量：本明細書において使用される際、「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。

1日総用量：本明細書において使用される際、「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。

【0534】

サイズ：本明細書において使用される際、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。

対象：本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、および/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、およびヒトなどの哺乳動物）および/または植物が挙げられる。

【0535】

標的細胞：本明細書において使用される際、「標的細胞」は、任意の1つ以上の目的の細胞を指す。細胞は、インピトロ、インピボ、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、好適には哺乳動物、より好適にはヒト、最適には患者であり得る。

【0536】

標的組織：本明細書において使用される際、「標的組織」は、治療薬および/または予防薬の送達、所望の生物学および/または薬理学的効果をもたらす任意の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、およ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、所望の生物学および/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、肝臓および脾臓を含み得る。

【0537】

治療薬および/または予防薬：「治療薬」という用語は、対象に投与されると、治療および/または診断効果を有する、および/または所望の生物学および/または薬理学的効果を引き起こす任意の薬剤を指す。「予防薬」という用語は、対象に投与されると、予防効果を有する任意の薬剤を指す。治療薬および/または予防薬は、「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、および核酸が挙げられる。

【0538】

治療有効量：本明細書において使用される際、「治療有効量」という用語は、感染症、疾患、障害、および/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、および/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、および/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、治療薬、診断剤、予防薬など）の量を意味する。

【0539】

トランスフェクション：本明細書において使用される際、「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、インピトロ、エクスピボ、またはインピボで行われ得る。

【0540】

治療する：本明細書において使用される際、「治療する」という用語は、特定の感染症

10

20

30

40

50

、疾患、障害、および/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、および/またはその発生率の低下を指す。例えば、癌を「治療する」ことは、腫瘍の生存、成長、および/または広がり阻害を指し得る。治療は、疾患、障害、および/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、および/または病態の兆候を示していない対象および/または疾患、障害、および/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。

【0541】

ゼータ電位：本明細書において使用される際、「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。

当業者は、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。

【0542】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「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。本明細書において使用される際、「A、B、またはCのうち1つ以上」、「1つ以上のA、B、またはC」、「A、B、およびCのうち1つ以上」、「1つ以上のA、B、およびC」、「A、B、およびCから選択される」、「A、B、およびCからなる群から選択される」などの表現は、特に規定されない限り、同義的に使用され、全て、A、B、および/またはCからなる群からの選択、すなわち、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合せを指す。

【0543】

「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。したがって、「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)」および「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。

【0544】

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、または文脈およ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。

【0545】

10

20

30

40

50

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できる塩にさらに転化することが望ましいことがある。

【0546】

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およ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。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、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、スミスM.B.(Smith, M.B.)、マーチJ.(March, J.)著、「マーチ最新有機化学：反応、機構、および構造(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)」、第5版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons): New York, 2001; グリーンT.W.(Greene, T.W.)、ワッツP.G.M.(Wuts, P.G.M.)著、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、第3版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons): ニューヨーク(New York)、1999; R.ラロック(R. La rock)著、「総合有機変換(Comprehensive Organic Transformations)」、VCHパブリッシャー(VCH Publishers)(1989); L.フィーザー(L. Fieser)およびM.フィーザー(M. Fieser)著、「フィーザーおよびフィーザーの有機合成用試薬(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)」、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)(1994); およびL.パケット(L. Paquette)編、「有機合成用試薬百科事典(Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(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。

【0547】

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1~3に示される手順にしたがって、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、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅)は、本明細書に定義されるとおりであり、例えば、R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅がそれぞれ、独立して、アルキルである。当業者は、本明細書に記載される反応シーケンスおよび合成スキーム中、保護基の導入およ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。

【0548】

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。保護基の一覧およびこれらの基をどのように導入および除去するかは、グリーンT.W.(Greene, T.W.)、ワッツP.G.M.(Wuts, P.G.M.)著、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、第3版、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons): ニューヨーク(New York)、1999に見出される。

【0549】

好適な保護基としては、限定はされないが、以下のものが挙げられる：

ヒドロキシル部分については：TBS、ベンジル、THP、Ac；

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；

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；

ジオールについては：Ac(x2)TBS(x2)、または一緒になる場合、アセトニド；

チオールについては：Ac；

ベンズイミダゾールについては：SEM、ベンジル、PMB、DMB；

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。

10

【0550】

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。

【0551】

20

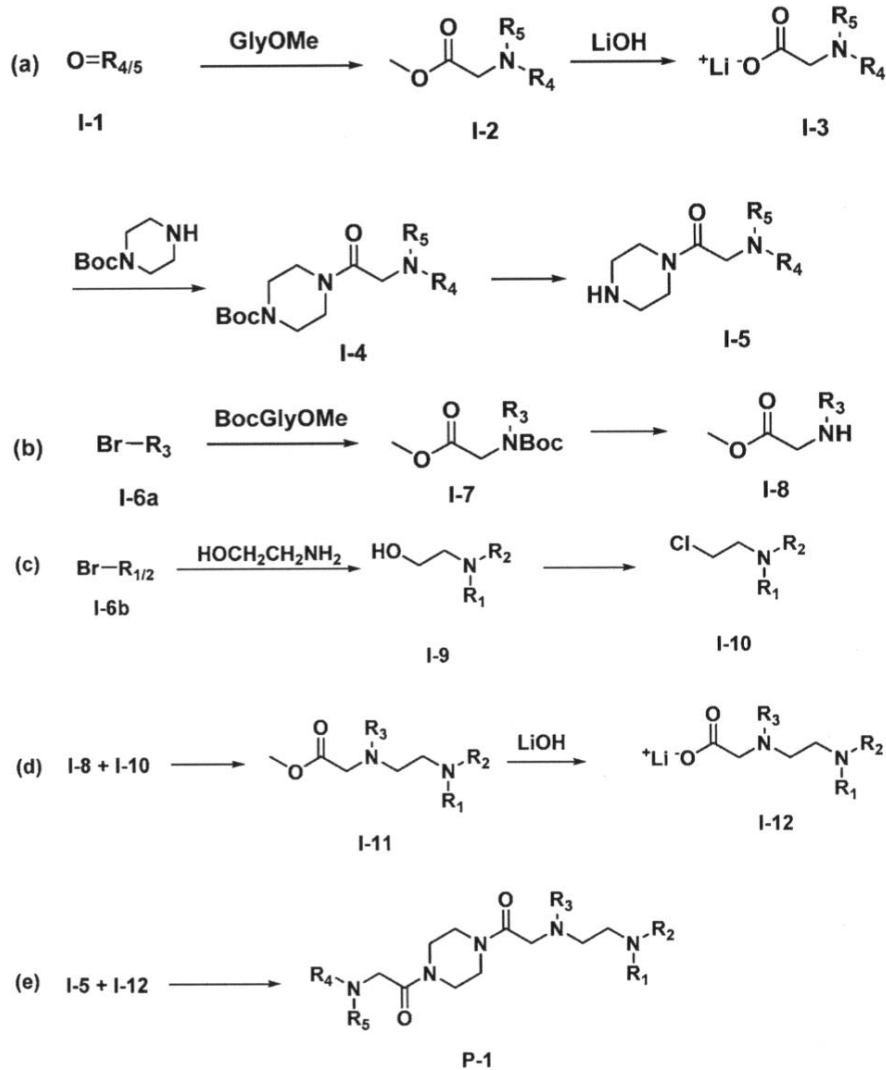
30

40

50

【化 7 3】

スキーム1



10

20

30

【 0 5 5 2】

上記のスキーム1は、本開示の脂質の合成のための11工程手順を示す。(a)アルデヒド(I-1)が、適切な溶媒、例えばAcOH中で、還元剤、例えば NaBH(OAc)_3 、および塩基、例えば NEt_3 の存在下で、グリシンメチルエステル塩酸塩と反応されて、メチルジアルキルグリシネート(I-2)が得られる。この反応は、有機溶媒、例えばジクロロエタン中で行われ得る。メチルジアルキルグリシネート(I-2)が、例えばTHF中で、水酸化リチウムを用いて加水分解されて、それぞれのリチウムアルキルグリシネート(I-3)が生成される。例えばTHF中の(I-3)の溶液が、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、およびカップリング剤、例えばプロピルホスホン酸無水物の存在下で、1-tert-ブチル-ピペラジンと反応されて、tert-ブチル4-(アルキル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I-4)が形成され、次に、それが、例えばトリフルオロ酢酸(TFA)を用いて脱保護されて、2-(アルキル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(I-5)が得られる。この反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中に行われ得る。(b)プロモアルカン

40

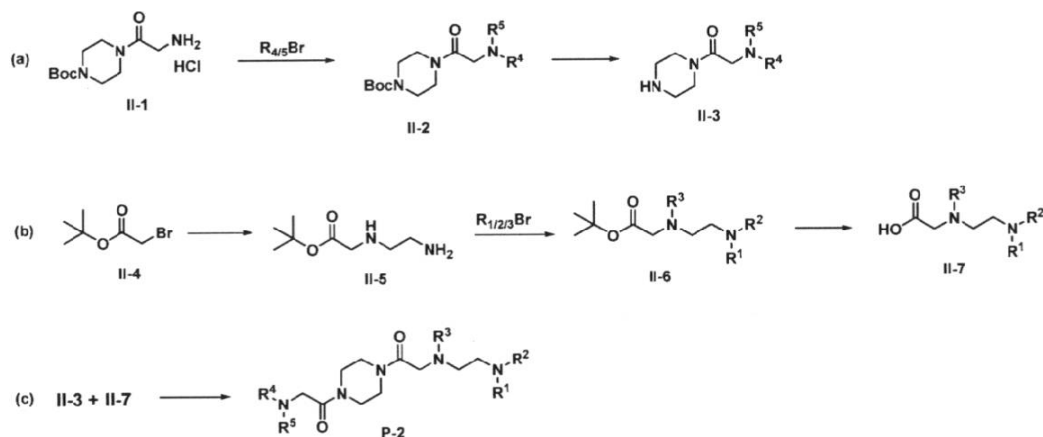
50

(I - 6) が、強塩基、例えば NaH の存在下で、および適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF) 中で、tert - ブチル - メチルアルキルグリシネートと反応されて、メチル N - (tert - ブチル) - N - アルキルグリシネート (I - 7) が形成され、次に、それが、例えば TFA を用いて脱保護されて、メチルアルキルグリシネート (I - 8) が得られる。脱保護反応は、有機溶媒、例えばジクロロメタン中で行われ得る。(c) プロモアルカン (I - 6) が、適切な溶媒 (例えばアセトニトリル) 中で、アルカリ性条件 (例えば K_2CO_3) 下で、および触媒、例えば KI の存在下で、エタノール - 1 - アミンと反応されて、2 - (ジアルキルアミノ) エタノール (I - 9) が形成され、それが、塩基、例えばトリエチルアミン、および適切な溶媒、例えば DCM の存在下で、好適な試薬、例えばメシルクロリドを用いて、N - (2 - クロロエチル) - N - アルキルアルカン - 1 - アミン (I - 10) に転化される。(d) (b) にしたがって得られるメチルアルキルグリシネート (I - 8)、および (c) にしたがって得られる N - (2 - クロロエチル) - N - アルキルアルカン - 1 - アミン (I - 10) が、適切な溶媒 (例えばアセトニトリル) 中で、塩基、例えば K_2CO_3 および求核触媒、例えば KI の存在下で結合されて、メチルグリシネート中間体 (I - 11) が形成され、次に、それが、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF) 中で、水酸化リチウムを用いて加水分解されて、リチウムグリシネート化合物 (I - 12) が得られる。(e) (a) にしたがって得られる 2 - (アルキル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (I - 5) および (d) にしたがって得られる化合物 (I - 12) が、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、およびカップリング剤、例えばプロピルホスホン酸無水物の存在下で、反応されて、生成物 (P - 1) が得られる。この反応は、有機溶媒、例えば THF 中で行われ得る。

【0553】

【化74】

スキーム2



【0554】

上記のスキーム2は、本開示の脂質の合成のための6工程手順を示す。(a) 市販の tert - ブチル 4 - グリシルピペラジン - 1 - カルボキシレート塩酸塩 (II - 1) が、適切な溶媒、例えばシクロペンチルメチルエーテル/アセトニトリル中で、塩基、例えば K_2CO_3 および求核触媒、例えば KI の存在下で、プロモアルカンと反応され、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いて脱保護されて、2 - (ジアルキルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンが得られる。脱保護工程は、有機溶媒、例えばジクロロメタン (DCM) 中に行われ得る。(b) tert - ブチル 2 - プロモアセテート (II - 4) が、適切な溶媒、例えば DCM 中で、1, 2 - ジアミノエタンと反応されて、tert - ブチル (2 - アミノエチル) グリシネート (II - 5) が得られ、それが

10

20

30

40

50

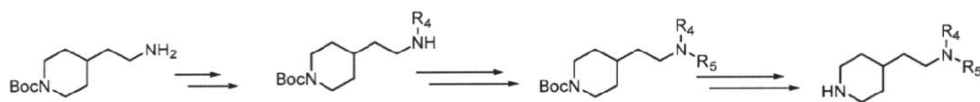
、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中で、塩基、例えば K_2CO_3 および求核触媒、例えばKIの存在下で、プロモアルカンと結合されて、tert-ブチルN-(2-(ジアルキルアミノ)エチル)-N-アルキルグリシネート(II-6)が得られる。例えばTFAを用いたII-6の脱保護により、対応するグリシン化合物(II-7)が得られる。(c)塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、およびカップリング剤、例えばプロピルホスホン酸無水物との存在下における、(a)にしたがって得られる(II-3)と、(b)にしたがって得られる(II-7)との反応により、生成物(P-2)が得られる。この反応は、有機溶媒、例えば2-メチルテトラヒドロフラン中で行われ得る。

【0555】

【化75】

10

スキーム3



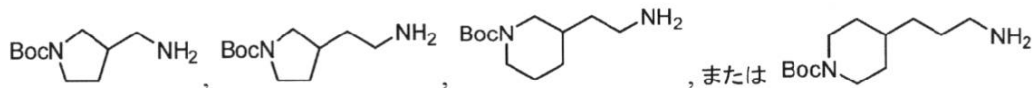
20

【0556】

上記のスキーム3に示されるように、本開示の特定の化合物の合成のための中間体が、tert-ブチル4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートのアミノ基をアルキル化することによって得られる。同様の反応が、

【0557】

【化76】



30

【0558】

などの様々な出発材料を用いて行われ得る。

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。

【0559】

全ての引用資料、例えば、本明細書で引用される参考文献、刊行物、データベース、データベースエントリ、および技術は、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。刊行物および特許文献の引用は、いずれも関連する先行技術であると承認することを意図されておらず、その内容または日付について承認するものでもない。本発明は、明細書として記載されているが、当業者は、本発明が、様々な実施形態で実施され得ること、および上記の説明および以下の実施例が、例示のためのものであり、以下に続く特許請求の範囲を限定するものではないことを認識するであろう。

【実施例】

40

50

【0560】

実施例1：式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物の合成

A. 一般的な考慮事項

使用される全ての溶媒および試薬は、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。¹H NMRスペクトルは、ブルカー・ウルトラシールド(Bruker Ultrashield) 300MHz機器またはバリアン・ユニティー・イノバ(Varian Unity Inova) 400MHz機器を用いて、300Kで、CDCl₃中で記録した。化学シフトが、¹H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ゴールド・フラッシュ・カートリッジ(ISCO RediSep Rf Gold Flash Cartridges)(粒径:20~40μm)を用いて、ISCOコンビフラッシュRf+ルーメン・インスツルメンツ(ISCO Combiflash Rf+Lumen Instruments)において行った。逆相クロマトグラフィーは、RediSep RfゴールドC18ハイ・パフォーマンス(RediSep Rf Gold C18 High Performance)カラムを用いて、ISCOコンビフラッシュRf+ルーメン・インスツルメンツ(ISCO Combiflash Rf+Lumen Instruments)において行った。DADおよびELSDを備えたウォーターズ・アクイティUPLC(Waters Acquity UPLC)機器ならびにZORBAXラピッド・レゾリューション・ハイ・デフィニション(ZORBAX Rapid Resolution High Definition)(RRHD)SB-C18 LCカラム、2.1mm、50mm、1.8μm、および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、ウォーターズSQD(Waters SQD)質量分析計(米国マサチューセッツ州ミルフォード(Milford, MA, USA))およ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。

【0561】

化合物12および19の合成について記載される手順は、一般に、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)で表される化合物の合成に適用可能である。

【0562】

以下の略語が本明細書において用いられる：

rt：室温

MeOH：メタノール

DCM：ジクロロメタン

DCE：ジクロロエタン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

MeCN：アセトニトリル

THF：テトラヒドロフラン

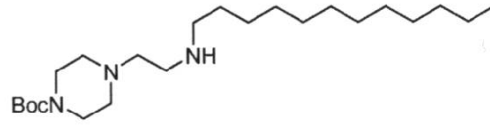
EDC·HCl：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

B. 化合物1：2-(ジドデシルアミノ)-N-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-ドデシルアセトアミド

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (ドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 6 3 】

【 化 7 7 】



化学式: $C_{23}H_{47}N_3O_2$

分子量 : 397.65

10

【 0 5 6 4 】

化合物 18 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - (ドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (60 mL) 中の、1 - ブロモドデカン (3.3 g、13.1 mmol)、4 - (2 - アミノエチル) - 1 - boc - ピペラジン (3.0 g、13.1 mmol)、 K_2CO_3 (3.62 g、26.2 mmol)、および KI (217 mg、1.31 mmol) から合成した。収率 (1.42 g、27%)。

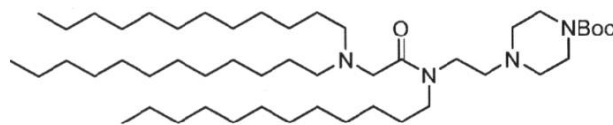
UPLC / ELSD : RT = 1.18 分。MS (ES) : $C_{23}H_{47}N_3O_2$ についての m/z (MH⁺) 398.56。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.45 (br. m, 4H) ; 2.75 (br. m, 2H) ; 2.65 (br. m, 2H) ; 2.55 (br. m, 2H) ; 2.42 (br. m, 4H) ; 1.60 - 1.22 (br. m, 29H) ; 0.91 (br. m, 3H)。

工程 2 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (ジドデシルアミノ) - N - ドデシルアセトアミド) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 6 5 】

【 化 7 8 】



化学式: $C_{49}H_{98}N_4O_3$

分子量 : 791.35

30

【 0 5 6 6 】

化合物 11 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (ジドデシルアミノ) - N - ドデシルアセトアミド) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、THF (2 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.25 mmol)、リチウムジドデシルグリシン (0.10 g、0.25 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (50% の EtOAc 溶液、0.45 mL、0.75 mmol)、および i -Pr₂EtN (0.044 mL、0.25 mmol) から合成した。収率 (0.12 g、63%)。

UPLC / ELSD : RT = 3.36 分。MS (ES) : $C_{49}H_{98}N_4O_3$ についての m/z (MH⁺) 792.082。

工程 3 : 2 - (ジドデシルアミノ) - N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル

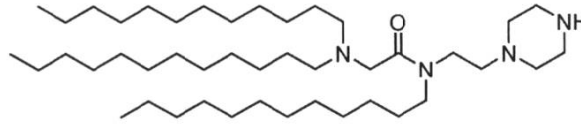
40

50

) エチル) アセトアミド

【0567】

【化79】



化学式: $C_{44}H_{90}N_4O$

分子量 : 691.23

10

【0568】

化合物11のための工程4と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)-N-ドデシル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)アセトアミドは、0.25 mLのDCM中の、tert-ブチル4-(2-(2-(ジドデシルアミノ)-N-ドデシルアセトアミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.12 g、0.16 mmol)およびTFA(0.25 mL、3.2 mmol)から合成した。

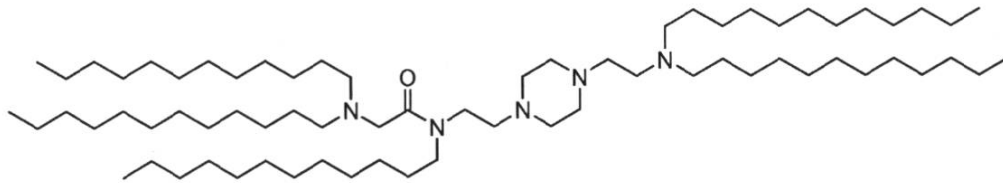
UPLC/ELSD: RT = 3.06分。MS(ES): $C_{44}H_{90}N_4O$ についてのm/z(MH⁺) 692.984。

20

工程4: 化合物1: 2-(ジドデシルアミノ)-N-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-ドデシルアセトアミド

【0569】

【化80】



化学式: $C_{70}H_{143}N_5O$

分子量 : 1070.95

30

【0570】

化合物18のための工程6と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)-N-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-ドデシルアセトアミドは、0.5 mLのMeCN中の、2-(ジドデシルアミノ)-N-ドデシル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)アセトアミド(65 mg、0.094 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(42 mg、0.10 mmol)、 K_2CO_3 (13 mg、0.094 mmol)およびKI(2 mg、0.0094 mmol)から合成して、58%の収率で58.5 mgを得た。

40

UPLC/ELSD: RT = 3.75分。MS(ES): $C_{70}H_{143}N_5O$ についてのm/z(MH⁺) 1072.585。

1H NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.82 - 3.23 (br. m., 8H); 3.04 - 2.90 (br. m., 2H); 2.47 (m, 18H); 1.24 (m, 100H); 0.96 (m, 15H)。

C. 化合物2: 2-(2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)-1-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

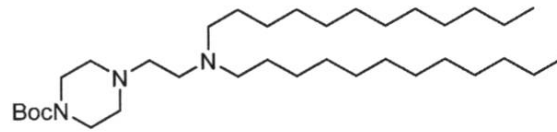
工程1: tert-ブチル4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カ

50

ルボキシレート

【0571】

【化81】



化学式: $C_{35}H_{71}N_3O_2$

分子量 : 565.97

10

【0572】

10 mLのMeCN中の、1-ブロモドデカン(1.1 mL、4.6 mmol)と、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン(1.0 g、4.4 mmol)と、 K_2CO_3 (0.61 g、4.4 mmol)との混合物は、室温で12時間攪拌させた。この後、反応物は、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(1%の NH_4OH を含むDCM中0~20%のMeOHによって精製して、tert-ブチル4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(450 mg、0.80 mmol、18%)を得た。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.87分。MS(ES): $C_{35}H_{71}N_3O_2$ についてのm/z (MH⁺) 566.655。

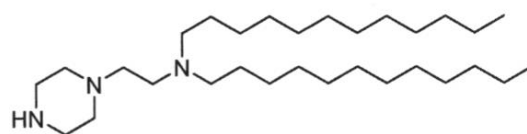
¹H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.40(m, 4H); 2.56(m, 2H); 2.40(m, 10H); 1.44(s, 9H); 1.40-1.24(m, 40H); 0.86(t, 6H)。

工程2: N-ドデシル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ドデカン-1-アミン

【0573】

【化82】

30



化学式: $C_{30}H_{63}N_3$

分子量 : 465.86

【0574】

化合物18のための工程5と同じ方法で、N-ドデシル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ドデカン-1-アミンは、6 mLのDCM中の、tert-ブチル4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.92 g、1.63 mmol)、TFA(6.2 mL、82 mmol)から合成して、65%の収率で490 mgを得た。

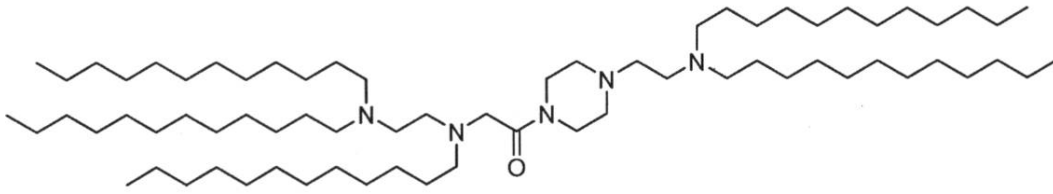
40

UPLC/ELSD: RT = 2.10分。MS(ES): $C_{30}H_{63}N_3$ についてのm/z (MH⁺) 466.379。

¹H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 2.88(t, 4H); 2.61(m, 2H); 2.45(m, 10H); 1.43-1.24(m, 40H); 0.86(t, 6H)。

50

工程 3 : 化合物 2 : 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) -
1 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン
【 0 5 7 5 】
【 化 8 3 】



化学式: $C_{70}H_{143}N_5O$

分子量 : 1070.95

10

【 0 5 7 6 】

化合物 1 1 のための工程 1 1 と同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) - 1 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンは、0.5 mL の THF 中の、N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン (32 mg、0.069 mmol)、N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (43 mg、0.069 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (50% の EtOAc 溶液、0.12 mL、0.21 mmol) および $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.024 mL、0.14 mmol) から合成して、17.7 mg (17%) を得た。

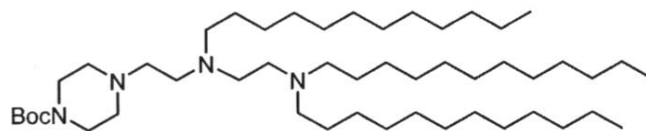
UPLC : RT = 3.90 分。MS (ES) : $C_{70}H_{143}N_5O$ についての m/z (MH^+) 1071.475。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.65 (m, 2 H) ; 3.57 (m, 2 H) ; 3.26 (s, 2 H) ; 2.33 - 2.57 (m, 22 H) ; 1.24 - 1.39 (m, 100 H) ; 0.88 (t, 15 H) 。

D. 化合物 3 : 2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン
工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 7 7 】

【 化 8 4 】



化学式: $C_{49}H_{100}N_4O_2$

分子量 : 777.37

40

【 0 5 7 8 】

化合物 1 8 のための工程 4 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、THF (15 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (700 mg、1.76 mmol)、N - (2 - ク

50

口口エチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (8 0 6 m g 、 1 . 9 3 m m o l) 、
K₂CO₃ (4 8 6 m g 、 3 . 5 2 m m o l) 、 および K I (2 9 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) から合成した。収率 (6 8 3 m g 、 5 0 %) 。

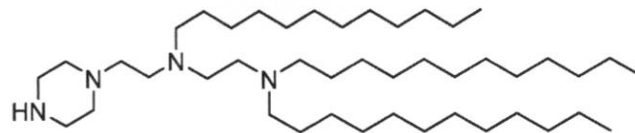
UPLC/ELSD : RT = 3 . 3 5 分。MS (ES) : C₄₉H₁₀₀N₄O₂ についての m / z (MH⁺) 7 7 8 . 1 6 。

¹H - NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l₃) : p p m 3 . 4 4 (t , 4 H) ; 3 . 1 1 - 2 . 8 6 (b r . m , 4 H) ; 2 . 7 8 - 2 . 3 2 (b r . m , 1 4 H) ; 1 . 8 0 - 1 . 0 5 (b r . m , 6 9 H) ; 0 . 9 1 (t , 9 H) 。

工程 2 : N¹ , N¹ , N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 5 7 9 】

【 化 8 5 】



化学式: C₄₄H₉₂N₄

分子量 : 677.25

【 0 5 8 0 】

化合物 1 8 のための工程 5 と同じ方法で、N¹ , N¹ , N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミンは、DCM (3 . 4 m L) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (6 8 3 m g 、 0 . 8 7 9 m m o l) 、 および TFA (3 . 4 m L 、 4 3 . 9 m m o l) から合成した。収率 (5 9 5 m g 、 9 9 %) 。

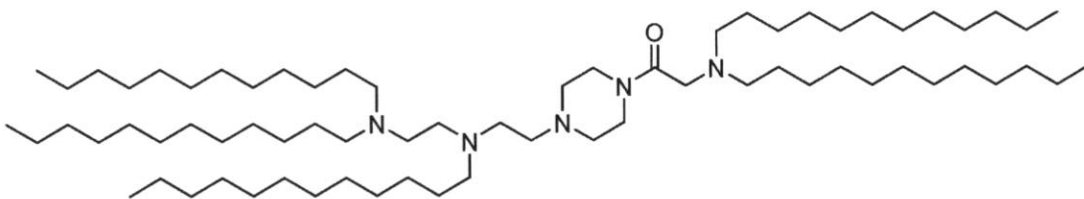
UPLC/ELSD : RT = 2 . 9 4 分。MS (ES) : C₄₄H₉₂N₄ についての m / z (MH⁺) 6 7 8 . 1 6 。

工程 3 : 化合物 3 :

2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【 0 5 8 1 】

【 化 8 6 】



化学式: C₇₀H₁₄₃N₅O

分子量 : 1070.95

【 0 5 8 2 】

化合物 1 1 のための工程 1 1 と同じ方法で、2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン -

1 - イル) エタン - 1 - オンは、0.5 mL の THF 中の、N1, N1, N2 - トリドデシル - N2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (50 mg、0.074 mmol)、リチウムジドデシルグリシン (33 mg、0.078 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (EtOAc 中 50%、0.13 mL、0.22 mmol) および $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.026 mL) から合成して、33.9 mg (43%) を得た。

UPLC: RT = 3.90 分。MS (ES): $\text{C}_{70}\text{H}_{143}\text{N}_5\text{O}$ についての m/z (MH^+) 1071.475。

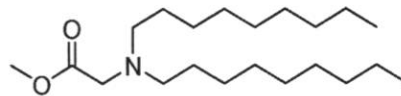
^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : ppm 3.65 (m, 2H); 3.57 (m, 2H); 3.26 (s, 2H); 2.33 - 2.57 (m, 22H); 1.24 - 1.39 (m, 100H); 0.88 (t, 15H)。

E. 化合物 4: 2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

工程 1: メチルジノニルグリシネート

【0583】

【化87】



化学式: $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_2$

分子量 : 341.58

【0584】

化合物 11 のための工程 1 と同じ方法で、メチルジノニルグリシネートは、DCE (50 mL) 中の、グリシンメチルエステル塩酸塩 (5.0 g、39.8 mmol)、トリエチルアミン (8.3 mL、59.7 mmol)、95% のノナナール (15.0 g、99.6 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (21.1 g、99.6 mmol)、および酢酸 (5.7 mL、99.6 mmol) から合成した。収率 (3.5 g、26%)。

UPLC / ELSD: RT = 1.82 分。MS (ES): $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ についての m/z (MH^+) 343.62。

^1H - NMR (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 3.72 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 2.57 (t, 4H); 1.46 (br. m, 4H); 1.29 (br. m, 24H); 0.90 (t, 6H)。

工程 2: リチウムジノニルグリシネート

【0585】

10

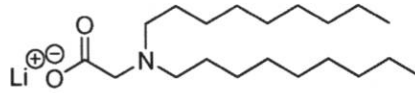
20

30

40

50

【化 8 8】

化学式: $C_{20}H_{40}LiNO_2$

分子量 : 333.49

10

【0586】

化合物 11 のための工程 2 と同じ方法で、リチウムジノニルグリシネートは、THF (50 mL) 中の、メチルジノニルグリシネート (3.5 g、10.2 mmol) および 1 M の LiOH (50 mL、50 mmol) から合成した。収率 (3.0 g、88%)。UPLC/ELSD: RT = 1.71 分。MS (ES): $C_{20}H_{41}NO_2$ についての m/z (MH^+) 328.37。

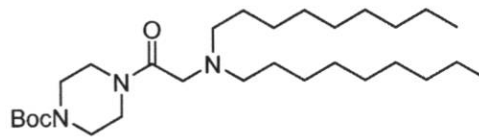
1H -NMR (300 MHz、 CD_3OD) : ppm 3.13 (s, 2H); 2.59 (t, 4H); 1.51 (br. m, 4H); 1.32 (br. m, 24H); 0.92 (t, 6H)。

20

工程 3 : tert - ブチル 4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0587】

【化 8 9】

化学式: $C_{29}H_{57}N_3O_3$

分子量 : 495.79

30

【0588】

化合物 11 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、リチウムジノニルグリシネート (2.0 g、6.00 mmol)、1 - boc - ピペラジン (1.23 g、6.58 mmol)、i - Pr₂EtN (2.3 mL、13.2 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (50% の EtOAc 溶液、10.7 mL、17.9 mmol) から合成した。収率 (824 mg、28%)。

40

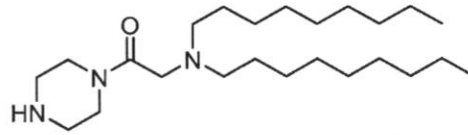
UPLC/ELSD: RT = 2.19 分。MS (ES): $C_{29}H_{57}N_3O_3$ についての m/z (MH^+) 496.72。

工程 4 : 2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0589】

50

【化90】

化学式: $C_{24}H_{49}N_3O$

分子量 : 395.68

10

【0590】

化合物11のための工程4と同じ方法で、2-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、DCM(6.4mL)中の、tert-ブチル4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(824mg、1.66mmol)およびTFA(6.4mL、83.1mmol)から合成した。収率(246mg、37%)。

UPLC/ELSD: RT=1.25分。MS(ES): $C_{24}H_{49}N_3O$ についてのm/z(MH⁺)396.68。

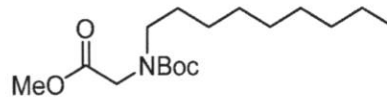
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.63(br.m, 4H); 3.28(s, 2H); 2.89(br.m, 4H); 2.48(t, 4H); 1.45(br.m, 4H); 1.28(br.m, 24H); 0.90(t, 6H)。

20

工程5: メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ノニルグリシネート

【0591】

【化91】

化学式: $C_{17}H_{33}NO_4$

分子量 : 315.45

30

【0592】

化合物11のための工程5と同じ方法で、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ノニルグリシネートは、DMF(100mL)中の、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンメチルエステル(7.7g、40.7mmol)およびNaH(60%、1.71g、42.7mmol)から合成した。収率(3.32g、26%)。

40

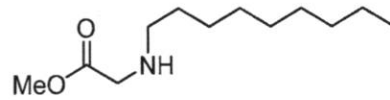
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.02-3.84(br.m, 2H); 3.75(s, 3H); 3.26(br.m, 2H); 1.65-1.39(br.m, 11H); 1.28(br.m, 12H); 0.90(t, 3H)。

工程6: メチルノニルグリシネート

【0593】

50

【化92】

化学式: $C_{12}H_{25}NO_2$

分子量 : 215.34

10

【0594】

化合物11のための工程6と同じ方法で、メチルノニルグリシネートは、DCM(16 mL)中の、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ノニルグリシネート(3.32 g、10.5 mmol)およびTFA(16 mL、210 mmol)から合成した。収率(2.23 g、98%)。

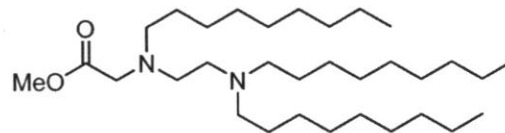
1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.75(s, 3H); 3.44(s, 2H); 2.61(t, 2H); 1.69(br. m, 1H); 1.51(br. m, 2H); 1.28(br. m, 12H); 0.90(t, 3H)。

工程7:メチルN-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネート

20

【0595】

【化93】

化学式: $C_{32}H_{66}N_2O_2$

分子量 : 510.89

30

【0596】

化合物11のための工程9と同じ方法で、メチルN-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネートは、MeCN(13 mL)中の、メチルノニルグリシネート(449 mg、2.08 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン(830 mg、2.50 mmol)、 K_2CO_3 (576 mg、4.16 mmol)、およびKI(35 mg、0.208 mmol)から合成した。収率(958 mg、90%)。

UPLC/ELSD: RT=3.11分。MS(ES): $C_{32}H_{66}N_2O_2$ についてのm/z(MH^+)511.97。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.72(s, 3H); 3.42(s, 2H); 2.95-2.15(br. m, 10H); 1.85-1.00(br. m, 42H); 0.90(t, 9H)。

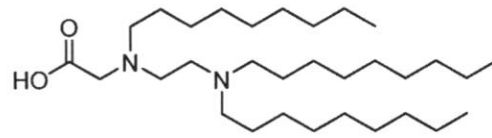
工程8:N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン

40

【0597】

50

【化94】

化学式: $C_{31}H_{64}N_2O_2$

分子量 : 496.87

10

【0598】

化合物11のための工程10と同じ方法で、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシンは、THF(10mL)中の、メチルN-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネート(958mg、1.88mmol)、および1MのLiOH(10mL、10mmol)から合成した。収率(514mg、55%)。

UPLC/ELSD: RT=2.75分。MS(ES): $C_{31}H_{64}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)497.95。

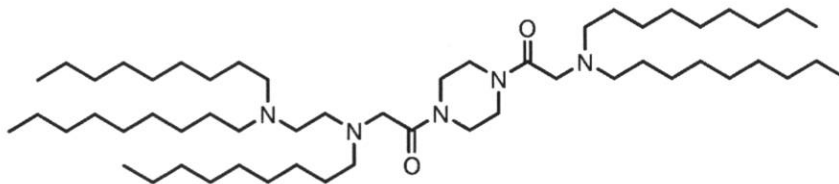
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.92(br.m, 6H); 3.14(br.m, 6H); 1.77(br.m, 6H); 1.45-1.13(br.m, 36H); 0.90(t, 9H)。

20

工程9: 化合物4: 2-(ジノニルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0599】

【化95】

化学式: $C_{55}H_{111}N_5O_2$

分子量 : 874.53

30

【0600】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジノニルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、2-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(61.5mg、0.155mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(85mg、0.171mmol)、i-Pr₂EtN(60μL、0.342mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(50%のEtOAc溶液、0.278mL、0.466mmol)から合成した。収率(38mg、28%)。

40

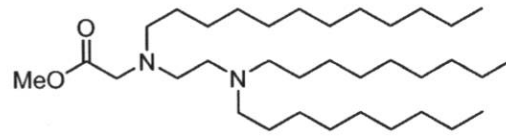
UPLC/ELSD: RT=3.13分。MS(ES): $C_{55}H_{111}N_5O_2$ についてのm/z(MH⁺)875.76。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.82-3.49(br.m, 8H); 3.33(s, 2H); 3.27(s, 2H); 2.68-2.18(br.m, 14H); 1.82-1.02(br.m, 70H); 0.90(t, 15H)。

F. 化合物5: 2-(ジノニルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

50

工程 1 : メチル N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート
 【 0 6 0 1 】
 【 化 9 6 】



化学式: $C_{35}H_{72}N_2O_2$

分子量 : 552.97

10

【 0 6 0 2 】

化合物 1 1 のための工程 9 と同じ方法で、メチル N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネートは、MeCN (1 3 mL) 中の、メチルドデシルグリシネート (5 3 5 mg 、 2 . 0 8 mmol) 、 N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (8 3 0 mg 、 2 . 5 0 mmol) 、 K_2CO_3 (5 7 6 mg 、 4 . 1 6 mmol) 、 および KI (3 5 mg 、 0 . 2 0 8 mmol) から合成した。収率 (3 8 5 mg 、 3 4 %) 。

20

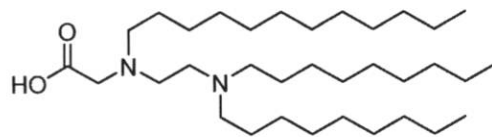
UPLC / ELS D : RT = 3 . 3 4 分。MS (ES) : $C_{35}H_{72}N_2O_2$ についての m / z (MH⁺) 5 5 3 . 9 6 。

¹H - NMR (3 0 0 MHz 、 CDCl₃) : ppm 3 . 7 2 (s , 3 H) ; 3 . 4 1 (s , 2 H) ; 2 . 9 0 - 2 . 2 0 (br . m , 1 0 H) ; 1 . 8 5 - 1 . 0 5 (br . m , 4 8 H) ; 0 . 9 0 (t , 9 H) 。

工程 2 : N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン

【 0 6 0 3 】

【 化 9 7 】



化学式: $C_{34}H_{70}N_2O_2$

分子量 : 538.95

30

【 0 6 0 4 】

化合物 1 1 のための工程 1 0 と同じ方法で、N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシンは、THF (3 . 5 mL) 中の、メチル N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート (3 8 5 mg 、 0 . 6 9 6 mmol) 、 および 1 M の LiOH (3 . 5 mL 、 3 . 5 mmol) から合成した。収率 (2 2 5 mg 、 6 0 %) 。

40

UPLC / ELS D : RT = 3 . 1 3 分。MS (ES) : $C_{34}H_{70}N_2O_2$ についての m / z (MH⁺) 5 3 9 . 9 3 。

¹H - NMR (3 0 0 MHz 、 CDCl₃) : ppm 3 . 7 3 (s , 2 H) ; 3 . 6 2 - 3 . 3 9 (br . m , 4 H) ; 3 . 0 9 (br . m , 6 H) ; 1 . 7 6 (br . m , 6 H) ; 1 . 2 8 (br , 4 2 H) ; 0 . 9 0 (t , 9 H) 。

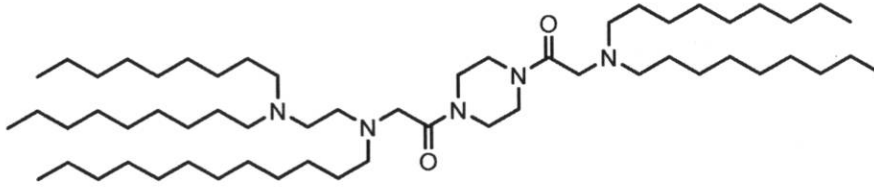
工程 3 : 化合物 5 :

50

2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0605】

【化98】



化学式: $C_{58}H_{117}N_5O_2$

分子量 : 916.61

10

【0606】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジノニルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、2-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(62mg、0.155mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシン(92mg、0.171mmol)、i-Pr₂EtN(60μL、0.342mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(50%のEtOAc溶液、0.278mL、0.466mmol)から合成した。収率(38mg、26%)。UPLC/ELSD: RT=3.32分。MS(ES): C₅₈H₁₁₇N₅O₂についてのm/z(MH⁺)917.67。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 3.86-3.45(br.m, 8H); 3.33(s, 2H); 3.28(s, 2H); 2.73-2.27(br.m, 14H); 1.86-1.00(76H); 0.91(t, 15H)。

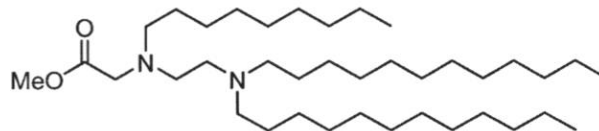
G. 化合物6:

2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ-1-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

工程1: メチルN-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネート

【0607】

【化99】



化学式: $C_{38}H_{78}N_2O_2$

分子量 : 595.05

40

【0608】

化合物11のための工程9と同じ方法で、メチルN-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネートは、MeCN(10mL)中の、メチルノニルグリシネート(355mg、1.65mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(825mg、1.98mmol)、K₂CO₃(457mg、3.30mmol)、およびKI(27mg、0.165mmol)から合成した。収率(460mg、47%)。

50

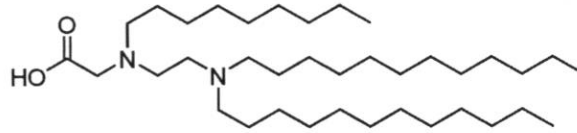
UPLC/ELSD: RT = 3.62分。MS(ES): C₃₈H₇₈N₂O₂についてのm/z (MH⁺) 596.03。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : ppm 3.72 (s, 3H); 3.42 (s, 2H); 2.80 - 2.24 (br.m, 10H); 1.56 - 1.00 (br.m, 54H); 0.90 (t, 9H)。

工程2: N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン

【0609】

【化100】



化学式: C₃₇H₇₆N₂O₂

分子量 : 581.03

10

【0610】

化合物11のための工程10と同じ方法で、N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシンは、THF (3.9 mL) 中の、メチルN-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシネート (460 mg, 0.773 mmol)、および1 MのLiOH (3.9 mL, 3.9 mmol) から合成した。収率 (323 mg, 72%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.37分。MS(ES): C₃₇H₇₆N₂O₂についてのm/z (MH⁺) 582.00。

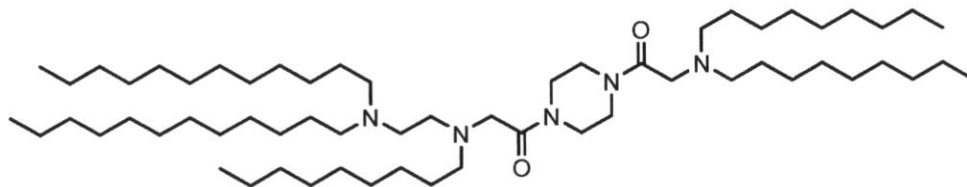
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : ppm 4.17 (s, 2H); 4.00 (br.m, 2H); 3.84 (br.m, 2H); 3.34 (br.m, 2H); 3.18 (br.m, 4H); 1.82 (br.m, 6H); 1.27 (br.m, 48H); 0.91 (t, 9H)。

工程3: 化合物6:

2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0611】

【化101】



化学式: C₆₁H₁₂₃N₅O₂

分子量 : 958.69

40

【0612】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、2-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン (62 mg, 0.155 mmol)、N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-

50

ノニルグリシン (99 mg、0.171 mmol)、*i*-Pr₂EtN (60 μL、0.342 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (50%のEtOAc溶液、0.278 mL、0.466 mmol) から合成した。収率 (45 mg、30%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.46分。MS (ES): C₆₁H₁₂₃N₅O₂ についての *m/z* (MH⁺) 959.98。

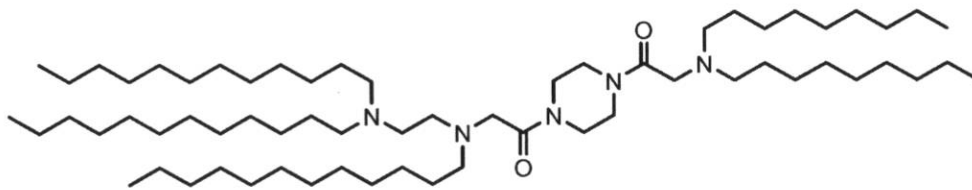
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.81 - 3.49 (br. m, 8H); 3.33 (s, 2H); 3.27 (s, 2H); 2.70 - 2.25 (br. m, 14H); 1.90 - 1.00 (br. m, 82H); 0.90 (t, 15H)。

H. 化合物 7 :

2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) - 1 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0613】

【化102】



化学式: C₆₄H₁₂₉N₅O₂

分子量 : 1000.77

【0614】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) - 1 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンは、2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (62 mg、0.155 mmol)、N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (107 mg、0.171 mmol)、*i*-Pr₂EtN (60 μL、0.342 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (50%のEtOAc溶液、0.278 mL、0.466 mmol) から合成した。収率 (34 mg、20%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.60分。MS (ES): C₆₄H₁₂₉N₅O₂ についての *m/z* (MH⁺) 1001.97。

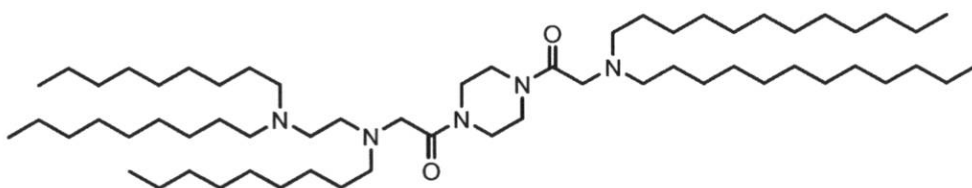
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.85 - 2.18 (br. m, 26H); 1.91 - 1.00 (br. m, 88H); 0.90 (t, 15H)。

I. 化合物 8 :

2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0615】

【化103】



化学式: C₆₁H₁₂₃N₅O₂

分子量 : 958.69

10

20

30

40

50

【0616】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、2-(ジドデシルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(202mg、0.421mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(230mg、0.463mmol)、i-Pr₂EtN(0.162mL、0.926mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(50%のEtOAc溶液、0.752mL、1.26mmol)から合成した。収率(148mg、37%)。

UPLC/ELSD: RT=3.41分。MS(ES): C₆₁H₁₂₃N₅O₂についてのm/z(MH⁺)959.74。

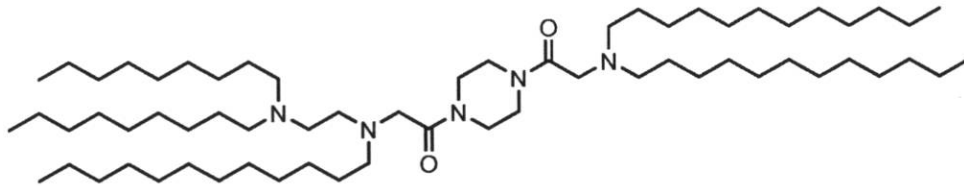
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.82-3.49(br.m, 8H); 3.33(s, 2H); 3.27(s, 2H); 2.66-2.30(br.m, 14H); 1.85-1.02(br.m, 82H)、0.90(t, 15H)。

J. 化合物9:

2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0617】

【化104】



化学式: C₆₄H₁₂₉N₅O₂

分子量 : 1000.77

【0618】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンは、(76mg、0.157mmol)、(93mg、0.173mmol)、i-Pr₂EtN(60μL、0.342mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(50%のEtOAc溶液、0.278mL、0.466mmol)から合成した。収率(59mg、37%)。

UPLC/ELSD: RT=3.57分。MS(ES): C₆₄H₁₂₉N₅O₂についてのm/z(MH⁺)1001.65。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.95-2.23(br.m, 26H); 2.05-1.00(br.m, 88H); 0.90(t, 15H)。

K. 化合物10:

2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0619】

10

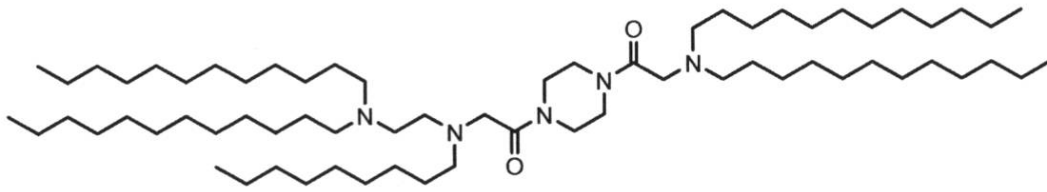
20

30

40

50

【化105】

化学式: $C_{67}H_{135}N_5O_2$

分子量 : 1042.85

10

【0620】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(76mg、0.157mmol)、N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(101mg、0.173mmol)、*i*-Pr₂EtN(60μL、0.342mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(50%のEtOAc溶液、0.278mL、0.466mmol)から合成した。収率(56mg、34%)。UPLC/ELSD: RT=3.72分。MS(ES): C₆₇H₁₃₅N₅O₂についてのm/z(MH⁺)1043.88。

20

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.95-2.15(br.m, 26H); 1.90-1.05(br.m, 94H); 0.90(t, 15H)。

L. 化合物11:

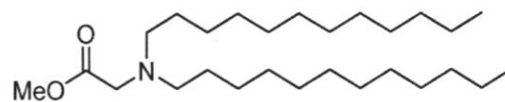
2-(ジドデシルアミノ)-1-(4-(N-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

工程1: メチルジドデシルグリシネート

【0621】

【化106】

30

化学式: $C_{27}H_{55}NO_2$

分子量 : 425.74

【0622】

DCE(50mL)中のグリシンメチルエステル塩酸塩(5.0g、39.8mmol)およびトリエチルアミン(8.3mL、59.7mmol)の溶液は、室温で15分間攪拌させた。DCE(50mL)中の92%のドデカノール(20.0g、99.6mmol)を加え、混合物は、0℃に冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(21.1g、99.6mmol)および酢酸(5.7mL、99.6mmol)を加え、反応物は、室温に戻させ、16時間攪拌させた。反応物は、飽和炭酸水素ナトリウムのゆっくりとした添加によってクエンチし、DCMで抽出した。組み合わせられた抽出物は、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~30%のEtOAc/ヘキサン)による精製により、メチルジドデシルグリシネート(7.7g、45%)を得た。

40

50

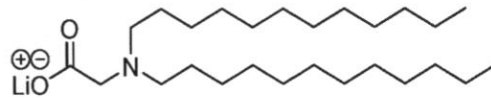
UPLC/ELSD: RT = 2.82分。MS(ES): C₂₇H₅₅NO₂についての m/z (MH⁺) 426.69。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : ppm 3.72 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 2.57 (t, 4H); 1.46 (m, 4H); 1.28 (br.m, 36H); 0.91 (t, 6H)。

工程2: リチウムジドデシルグリシネート

【0623】

【化107】



化学式: C₂₆H₅₂LiNO₂

分子量 : 417.65

10

【0624】

THF (100 mL) および 1 M の LiOH (90.4 mL, 90.4 mmol) 中のメチルジドデシルグリシネート (7.7 g, 18.1 mmol) の溶液は、65 °C で 16 時間攪拌させた。反応物は、室温に冷まし、白色の粉末になるまで濃縮した。この粉末は、水中で懸濁させ、ろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、リチウムジドデシルグリシネート (7.0 g, 93%) を得た。

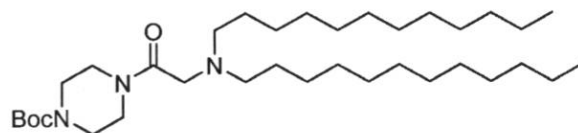
UPLC/ELSD: RT = 2.74分。MS(ES): C₂₆H₅₃NO₂についての m/z (MH⁺) 412.83。

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) : ppm 3.14 (s, 2H); 2.60 (t, 4H); 1.51 (m, 4H); 1.31 (br.m, 36H); 0.92 (t, 6H)。

工程3: tert-ブチル4-(ジドデシルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0625】

【化108】



化学式: C₃₅H₆₉N₃O₃

分子量 : 579.96

20

30

【0626】

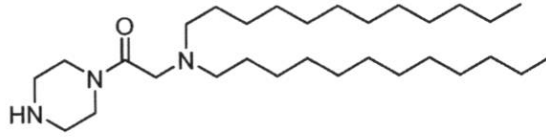
THF (24 mL) 中のリチウムジドデシルグリシネート (2.0 g, 4.79 mmol)、1-boc-ピペラジン (978 mg, 5.25 mmol)、i-Pr₂EtN (1.84 mL, 10.5 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (50%の EtOAc 溶液、8.53 mL, 14.3 mmol) の溶液は、室温で 48 時間攪拌させた。反応物は、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物は、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の MeOH / DCM) による精製により、tert-ブチル4-(ジドデシルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート (983 mg, 35%) を得た。

40

50

UPLC/ELSD: RT = 3.06分。MS(ES): C₃₅H₆₉N₃O₃についてのm/z(MH⁺) 581.02。

工程4: 2-(ジドデシルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン
【0627】
【化109】



化学式: C₃₀H₆₁N₃O

分子量 : 479.84

10

【0628】

DCM(6.5mL)中のtert-ブチル4-(ジドデシルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(983mg、1.69mmol)の0の溶液に、TFA(6.5mL、84.7mmol)を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、16時間攪拌させた。反応混合物は、減圧下で濃縮し、粗材料は、CHCl₃に溶解させた。溶液は、5%のNa₂CO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、2-(ジドデシルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(163mg、20%)を得た。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.07分。MS(ES): C₃₀H₆₁N₃Oについてのm/z(MH⁺) 480.89。

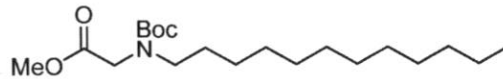
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 3.67(br.m, 4H); 3.32(s, 2H); 2.92(br.m, 4H); 2.53(br.m, 4H); 1.48(br.m, 4H); 1.28(br.m, 36H); 0.91(t, 6H)。

工程5: メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ドデシルグリシネート

【0629】

【化110】

30



化学式: C₂₀H₃₉NO₄

分子量 : 357.54

40

【0630】

DMF(100mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンメチルエステル(7.7g、40.7mmol)の0の溶液は、NaH(60%、1.71g、42.7mmol)で処理し、混合物は、30分間攪拌させた。溶液を室温に戻してから、1-ブロモドデカン(15.2g、61.0mmol)を加えた。反応物は、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物は、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~20%のEtOAc/ヘキサン)による精製により、メチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ドデシルグリシネート(4.03g、28%)を得た。

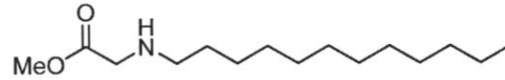
50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 4.01 - 3.84 (br. m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.27 (br. m, 2H); 1.67 - 1.39 (br. m, 11H); 1.28 (br. m, 18H); 0.90 (t, 3H).

工程6: メチルドデシルグリシネート

【0631】

【化111】



化学式: $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

分子量 : 257.42

10

【0632】

DCM (17 mL) 中のメチルN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-ドデシルグリシネート (4.03 g, 11.3 mmol) の0 の溶液に、TFA (17 mL, 226 mmol) を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、6時間攪拌させた。反応混合物は、減圧下で濃縮し、粗材料は、DCMに溶解させた。溶液は、10%のNaOH、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、メチルドデシルグリシネート (2.84 g, 98%) を得た。

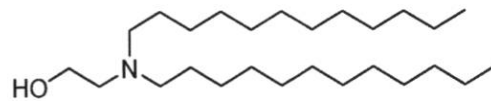
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.75 (s, 3H); 3.44 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.70 (br, 1H); 1.51 (m, 2H); 1.29 (br. m, 18H); 0.90 (t, 3H).

工程7: 2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール

【0633】

【化112】



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{55}\text{NO}$

分子量 : 397.73

30

【0634】

化合物18のための工程1と同じ方法で、2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オールは、MeCN (84 mL) 中の、1-プロモドデカン (10 g, 40.1 mmol)、エタノールアミン (1.10 mL, 18.2 mmol)、 K_2CO_3 (11.1 g, 80.1 mmol)、およびKI (302 mg, 1.82 mmol) から合成した。収率 (3.87 g, 53%)。

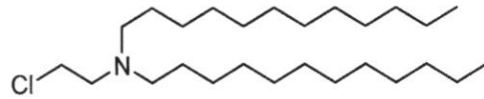
40

UPLC/ELSD: RT = 2.69分。MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{55}\text{NO}$ についてのm/z (MH⁺) 398.56。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.57 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.49 (br. m, 4H); 1.48 (br. m, 4H); 1.29 (br. m, 36H); 0.91 (t, 6H).

50

工程 8 : N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン
 【 0 6 3 5 】
 【 化 1 1 3 】



化学式: $C_{26}H_{54}ClN$

分子量 : 416.18

10

【 0 6 3 6 】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミンは、DCM (50 mL) 中の、2 - (ジドデシルアミノ) エタン - 1 - オール (3 . 87 g、9 . 73 mmol)、トリエチルアミン (1 . 76 mL、12 . 6 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0 . 941 mL、12 . 2 mmol) から合成した。収率 (1 . 92 g、47%)。

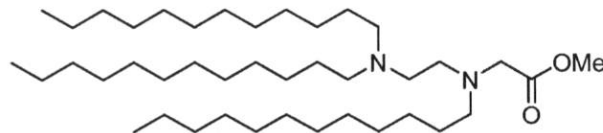
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3 . 51 (t , 2 H) ; 2 . 78 (t , 2 H) ; 2 . 47 (br . m , 4 H) ; 1 . 44 (br . m , 4 H) ; 1 . 28 (br . m , 36 H) ; 0 . 90 (t , 6 H) .

20

工程 9 : メチル N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート

【 0 6 3 7 】

【 化 1 1 4 】



化学式: $C_{41}H_{84}N_2O_2$

分子量 : 637.14

30

【 0 6 3 8 】

MeCN (10 mL) 中のメチルドデシルグリシネート (425 mg、1 . 65 mmol) の溶液に、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (825 mg、1 . 98 mmol)、 K_2CO_3 (457 mg、3 . 30 mmol)、および KI (27 mg、0 . 165 mmol) を加えた。反応物は、82 で 72 時間攪拌させた。反応混合物は、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20% の MeOH / DCM) による精製により、メチル N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート (652 mg、62%) を得た。

40

UPLC / ELSD : RT = 3 . 77 分。MS (ES) : $C_{41}H_{84}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 638 . 18。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3 . 72 (s , 3 H) ; 3 . 41 (s , 2 H) ; 2 . 90 - 2 . 20 (br . m , 10 H) ; 1 . 60 - 1 . 00 (br . m , 60 H) ; 0 . 90 (t , 9 H) .

工程 10 : N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン

50

【0639】

【化115】

化学式: $C_{40}H_{82}N_2O_2$

分子量 : 623.11

10

【0640】

THF (6 mL) および 1 M の LiOH (5 mL、5 mmol) 中のメチル N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート (652 mg、1.02 mmol) の溶液は、65 で 16 時間攪拌させた。反応物は、室温に冷まし、10% の HCl で酸性化した。混合物は、クロロホルムで抽出し、有機物は、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20% の MeOH / DCM) による精製により、N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (153 mg、24%) を得た。

20

UPLC / ELSD : RT = 3.60 分。MS (ES) : $C_{40}H_{82}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 624.07。

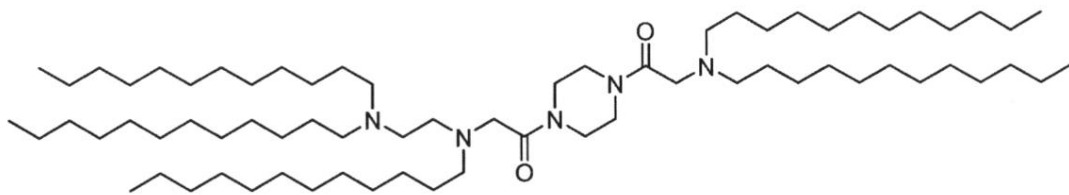
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.02 - 3.40 (br. m, 6H); 3.16 (br. m, 6H); 1.78 (br. m, 6H); 1.46 - 1.01 (br. m, 54H); 0.90 (t, 9H)。

工程 11 : 化合物 11 : 2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0641】

【化116】

30

化学式: $C_{70}H_{141}N_5O_2$

分子量 : 1084.93

40

【0642】

THF (4 mL) 中の N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (212 mg、0.340 mmol) および 2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (163 mg、0.340 mmol) の溶液に、i-Pr₂EtN (0.119 mL、0.680 mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物 (50% の EtOAc 溶液、0.606 mL、1.02 mmol) を加えた。反応物は、室温で一晩攪拌させた。反応混合物は、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物は、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% [DCM、20% の MeOH、1% の NH_4OH] / MeOH) による精製により、2 - (ジドデシルアミノ) - 1 - (4 - (N - (

50

2 - (ジドデシルアミノ)エチル) - N - ドデシルグリシル)ピペラジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン (148 mg、37%)を得た。

UPLC/ELSD: RT = 3.81分。MS (ES): C₇₀H₁₄₁N₅O₂ についての m/z (MH⁺) 1086.94。

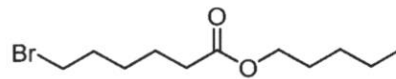
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.00 - 2.20 (br. m, 26 H); 1.77 (br. m, 6 H); 1.54 - 1.02 (br. m, 94 H); 0.90 (t, 15 H)。

M. 化合物 12: ペンチル 6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)(ドデシル)アミノ)ヘキサノエート

工程 1: ペンチル 6 - ブロモヘキサノエート

【0643】

【化117】



化学式: C₁₁H₂₁BrO₂

分子量 : 265.19

【0644】

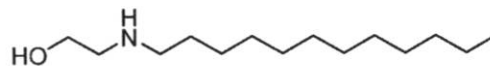
26 mL の DCM 中の 6 - ブロモヘキサノ酸 (2 g、10.3 mmol) およびペンタン - 1 - オール (2.2 mL、20.5 mmol) の溶液に、EDC · HCl (1.97 g、10.3 mmol) および DMA P (0.26 g、2.1 mmol) を加えた。溶液は、室温で一晩攪拌させた。その後、反応物は、水の添加によってクエンチした。混合物は、DCM で 3 回抽出した。有機物は、プールし、飽和 NaHCO₃、10% のクエン酸および塩水で洗浄した。次に、有機物は、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサノ中 0 ~ 30% の EtOAc) によって精製して、所望の生成物 (2.3 g、8.67 mmol) を得た。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm 4.06 (t, 2 H); 3.39 (t, 2 H); 2.30 (t, 2 H); 1.84 (m, 2 H); 1.62 (m, 4 H); 1.46 (m, 2 H); 1.31 (m, 4 H); 0.88 (t, 3 H)。

工程 2: 2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オール

【0645】

【化118】



化学式: C₁₄H₃₁NO

分子量 : 229.41

【0646】

メチルドデシルグリシネート (3.4 g、13.2 mmol) は、N₂ 雰囲気下で 2 mL の THF に溶解させ、反応フラスコは、氷浴中で冷却させた。この溶液に、LiAlH₄ (0.55 g、14.5 mmol) をゆっくりと加えた。反応物は、同じ温度で 1 時間

攪拌させた。この後、反応物は、0.55 mLのH₂O、0.55 mLの10%のNaOH、次に、1.65 mLのH₂Oのその後の添加によってクエンチした。次に、反応物は、ろ過し、ろ液は、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー（1%のNaOHを含むDCM中0~20%のMeOH）によって精製して、所望のアルコール（1.9 g、8.28 mmol、63%の収率）を得た。

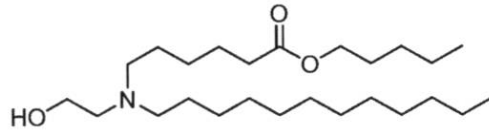
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm 3.63 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 1.48 (m, 2H); 2.14 (m, 18H); 0.88 (t, 3H).

工程3：ペンチル6 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

【0647】

【化119】

10



化学式: C₂₅H₅₁NO₃

分子量 : 413.69

20

【0648】

化合物18のための工程1と同じ方法で、ペンチル6 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエートは、10 mLのTHF中のペンチル6 - プロモヘキサノエート(0.87 g、3.27 mmol)、2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オール(0.50 g、2.18 mmol)、K₂CO₃(0.60 g、4.36 mmol)およびKI(36 mg、0.22 mmol)から合成して、0.30 gの所望の生成物(33%)を得た。

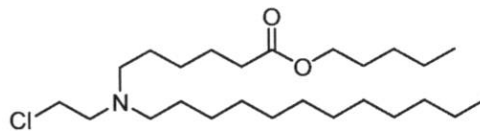
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm 4.04 (t, 2H); 3.51 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.42 (m, 4H); 2.28 (t, 2H); 1.60 (m, 4H); 1.42 (m, 4H); 1.30 - 1.24 (m, 24); 0.87 (m, 6H).

30

工程4：ペンチル6 - ((2 - クロロエチル)(ドデシル)アミノ)ヘキサノエート

【0649】

【化120】



化学式: C₂₅H₅₀ClNO₂

分子量 : 432.13

40

【0650】

化合物18のための工程2と同じ方法で、ペンチル6 - ((2 - クロロエチル)(ドデシル)アミノ)ヘキサノエートは、2 mLのDCM中の、ペンチル6 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート(300 mg、0.73 mmol)、メタン

50

. 13 mL、1.3 mmol) から合成して、285 mg の所望の生成物 (66%) を得た。

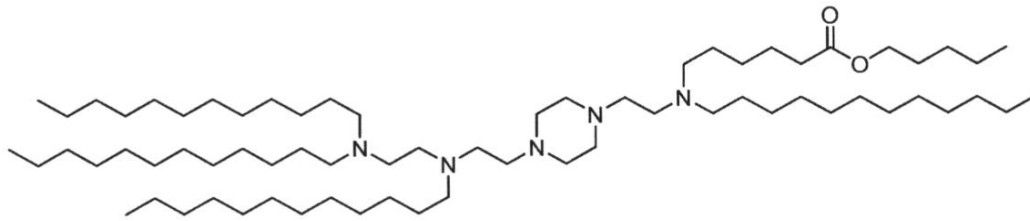
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : ppm 4.04 (t, 2H); 3.45 (t, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.43 (m, 4H); 2.28 (t, 2H); 1.65 - 1.59 (m, 4H); 1.31 - 1.24 (m, 32H); 0.88 (m, 6H) .

工程5：化合物12：ペンチル6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) (ドデシル)アミノ)ヘキサノエート

【0651】

【化121】

10



化学式: $\text{C}_{69}\text{H}_{141}\text{N}_5\text{O}_2$

分子量 : 1072.92

20

【0652】

化合物18のための工程6と同じ方法で、ペンチル6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) (ドデシル)アミノ)ヘキサノエートは、1 mLのMeCN中の、ペンチル6 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル)アミノ)ヘキサノエート (75 mg、0.17 mmol)、 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ - トリドデシル - N^2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)エタン - 1, 2 - ジアミン (107 mg、0.16 mmol)、 K_2CO_3 (23 mg、0.17 mmol) およびKI (2.7 mg、0.1 mmol) から合成して、99 mg の所望の生成物 (58%) を得た。

UPLC: RT = 3.53分。MS (ES) : $\text{C}_{69}\text{H}_{141}\text{N}_5\text{O}_2$ についてのm/z (MH⁺) 1073.325。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : ppm 4.03 (t, 2H); 2.56 - 2.37 (br. m., 30H); 2.27 (t, 2H); 1.61 (m, 4H); 1.40 - 1.23 (br. m.; 90H); 0.87 (m, 15H) .

N. 化合物13：ペンチル6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジテトラデシルアミノ)エチル) (テトラデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) (ドデシル)アミノ)ヘキサノエート

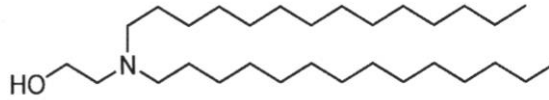
工程1：2 - (ジテトラデシルアミノ)エタン - 1 - オール

【0653】

30

40

【化 1 2 2】

化学式: $C_{30}H_{63}NO$

分子量 : 453.84

10

【0 6 5 4】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、2 - (ジテトラデシルアミノ) エタン - 1 - オールは、MeCN (165 mL) 中の、1 - プロモテトラデカン (21.6 mL、72.8 mmol)、エタノールアミン (2 mL、33.1 mmol)、 K_2CO_3 (20 g、145.5 mmol)、および KI (549 mg、3.31 mmol) から合成した。収率 (12 g、81%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.30 分。MS (ES): $C_{30}H_{63}NO$ についての m/z (MH^+) 454.46。

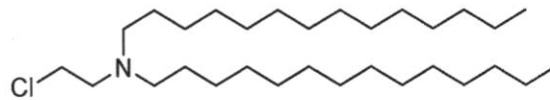
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.54 (br. m, 2H); 2.59 (br. m, 2H); 2.46 (br. m, 4H); 1.56 - 1.17 (br. m, 48H); 0.90 (br. m, 6H)。

20

工程 2 : N - (2 - クロロエチル) - N - テトラデシルテトラデカン - 1 - アミン

【0 6 5 5】

【化 1 2 3】

化学式: $C_{30}H_{62}ClN$

分子量 : 472.28

30

【0 6 5 6】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、N - (2 - クロロエチル) - N - テトラデシルテトラデカン - 1 - アミンは、DCM (110 mL) 中の、2 - (ジテトラデシルアミノ) エタン - 1 - オール (10 g、22.0 mmol)、トリエチルアミン (4.0 mL、28.6 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (2.75 mL、27.5 mmol) から合成した。粗材料は、精製せずに次の工程に持ち越した。収率 (10.2 g、98%)。

40

UPLC/ELSD: RT = 3.37 分。MS (ES): $C_{30}H_{62}ClN$ についての m/z (MH^+) 472.45。

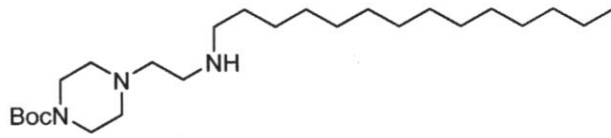
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.27 - 2.20 (br. m, 8H); 1.96 - 1.17 (br. m, 48H); 0.90 (br. m, 6H)。

工程 3 : tert - ブチル 4 - (2 - (テトラデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0 6 5 7】

50

【化124】

化学式: $C_{25}H_{51}N_3O_2$

分子量 : 425.70

10

【0658】

化合物18のための工程3と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-(テトラデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、MeCN(60mL)中の、1-ブロモテトラデカン(3.63g、13.1mmol)、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン(3.0g、13.1mmol)、 K_2CO_3 (3.62g、26.2mmol)、およびKI(217mg、1.31mmol)から合成した。収率(1.42g、27%)。

UPLC/ELSD: RT=1.58分。MS(ES): $C_{25}H_{51}N_3O_2$ についてのm/z(MH⁺)426.61。

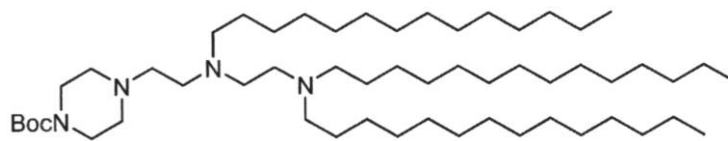
20

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.45(t, 4H); 2.75(t, 2H); 2.65(t, 2H); 2.54(t, 2H); 2.42(t, 4H); 1.61-1.41(br. m, 11H); 1.40-1.20(br. m, 22H); 0.90(t, 3H)。

工程4: tert-ブチル4-(2-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)(テトラデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0659】

【化125】

化学式: $C_{55}H_{112}N_4O_2$

分子量 : 861.53

30

【0660】

化合物18のための工程4と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-(2-(2-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)(テトラデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、THF(15mL)中の、tert-ブチル4-(2-(テトラデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(700mg、1.64mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-テトラデシルテトラデカン-1-アミン(1.01g、2.14mmol)、 K_2CO_3 (455mg、3.29mmol)、およびKI(27mg、0.164mmol)から合成した。収率(740mg、52%)。

40

UPLC/ELSD: RT=3.81分。MS(ES): $C_{55}H_{112}N_4O_2$ についてのm/z(MH⁺)862.47。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.45(br. m, 4H); 3.10-2.83(br. m, 4H); 2.74-2.34(br. m, 14H); 1

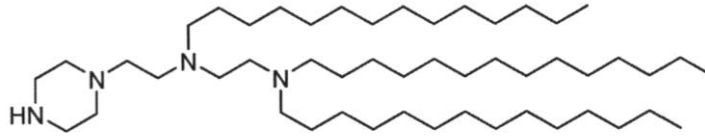
50

. 75 - 1.20 (br. m, 81H); 0.91 (t, 9H).

工程5: N¹ - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

【0661】

【化126】



化学式: C₅₀H₁₀₄N₄

分子量 : 761.41

10

【0662】

化合物18のための工程5と同じ方法で、N¹ - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、DCM (3.3 mL) 中の、tert - ブチル 4 - ((2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) (テトラデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (740 mg、0.859 mmol)、および TFA (3.3 mL、42.9 mmol) から合成した。収率 (661 mg、99%)。

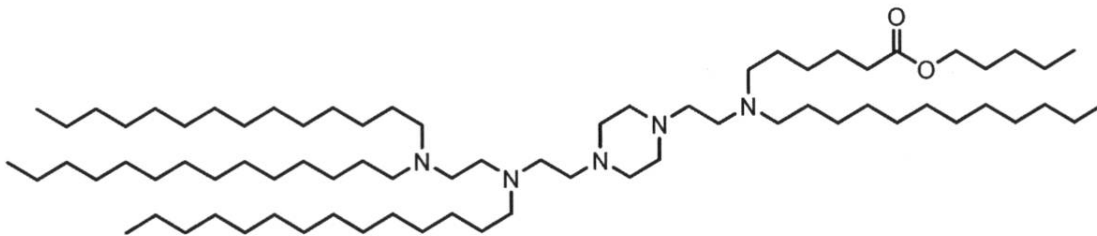
UPLC/ELSD: RT = 3.38分。MS (ES): C₅₀H₁₀₄N₄ についての m/z (MH⁺) 762.42。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 2.92 (t, 4H); 2.70 - 2.30 (br. m, 18H); 1.46 (br. m, 6H); 1.37 - 1.20 (br. m, 66H); 0.90 (t, 9H)。

工程6: 化合物13: ペンチル 6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) (テトラデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ドデシル) アミノ) ヘキサノエート

【0663】

【化127】



化学式: C₇₅H₁₅₃N₅O₂

分子量 : 1157.08

40

【0664】

化合物18のための工程6と同じ方法で、ペンチル 6 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) (テトラデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ドデシル) アミノ) ヘキサノエートは、THF (2 mL) 中の、N¹ - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン (66 mg、0.087 mmol)、ペンチル 6 - ((2 - クロロエ

50

チル) (ドデシル) アミノ) ヘキサノエート (42 mg、0.095 mmol) K_2CO_3 (24 mg、0.17 mmol)、および KI (2 mg、0.012 mmol) から合成した。収率 (38 mg、38%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.81 分。MS (ES): $C_{75}H_{153}N_5O_2$ についての m/z (MH^+) 1157.70。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (m, 2H); 3.16 - 2.15 (br. m, 32H); 1.65 (br. m, 4H); 1.54 - 1.00 (br. m, 100H); 0.91 (br. m, 15H)。

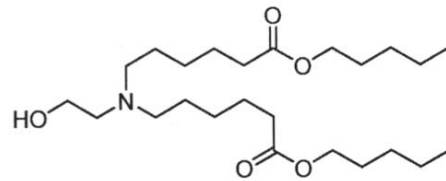
O. 化合物 14: ジペンチル 6, 6' - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アザンジイル) ジヘキサノエート

10

工程 1: ジペンチル 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

【0665】

【化128】



化学式: $C_{24}H_{47}NO_5$

分子量 : 429.64

20

【0666】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、ジペンチル 6, 6' - ((2 - ヒドロキシエチル) アザンジイル) ジヘキサノエートは、4 mL の MeCN 中の、ペンチル 6 - プロモヘキサノエート (0.50 g、1.89 mmol)、エタノールアミン (0.052 mL、0.86 mmol)、 K_2CO_3 (0.52 g、3.77 mmol) および KI (14 mg、0.098 mmol) から合成して、234 mg (55%) を得た。

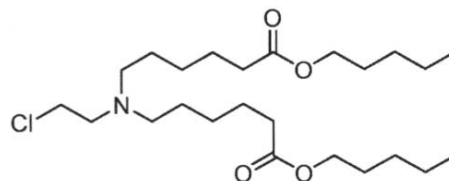
30

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 4H); 3.62 (m, 2H); 2.68 - 2.56 (br. m., 6H); 2.33 (t, 4H); 1.64 - 1.54 (m, 13H); 1.35 (m, 12H); 0.93 (t, 6H)。

工程 2: ジペンチル 6, 6' - ((2 - クロロエチル) アザンジイル) ジヘキサノエート

【0667】

【化129】



化学式: $C_{24}H_{46}ClNO_4$

分子量 : 448.09

40

【0668】

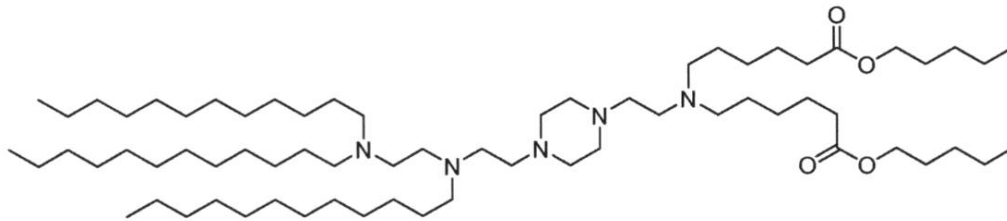
50

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、ジペンチル 6, 6' - ((2 - クロロエチル)アザンジイル)ジヘキサノエートは、1.5 mL の DCM 中のジペンチル 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 (124 mg、0.29 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.025 mL、0.32 mmol) およびトリエチルアミン (0.060 mL、0.44 mmol) から合成して、84 mg (65%) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : ppm 4.04 (t, 4H); 3.46 (t, 2H); 2.73 (t, 2H); 2.43 (t, 4H); 2.28 (t, 4H); 1.60 (m, 8H); 1.40 (m, 4H); 1.29 (m, 12H); 0.89 (t, 6H) .

工程 3 : 化合物 14 : ジペンチル 6, 6' - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)アザンジイル)ジヘキサノエート

【0669】

【化130】



化学式: $\text{C}_{68}\text{H}_{137}\text{N}_5\text{O}_4$

分子量 : 1088.88

【0670】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、ジペンチル 6, 6' - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)アザンジイル)ジヘキサノエートは、1 mL の MeCN 中の、 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ - トリドデシル - N^2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)エタン - 1, 2 - ジアミン (105 mg、0.16 mmol)、ジペンチル 6, 6' - ((2 - クロロエチル)アザンジイル)ジヘキサノエート (84 mg、0.19 mmol) および K_2CO_3 (22 mg、0.16 mmol) から合成した。収率 (53 mg、0.049 mmol、30%) .

UPLC : RT = 3.47 分。MS (ES) : $\text{C}_{68}\text{H}_{137}\text{N}_5\text{O}_4$ についての m/z (MH^+) 1089.53 .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : ppm 4.04 (t, 4H); 2.89 - 2.98 (m, 4H); 2.39 - 2.68 (m, 26H); 2.27 (t, 4H); 1.57 - 1.71 (m, 10H); 1.35 (m, 4H); 1.28 - 1.35 (m, 74H); 0.90 (m, 15H) .

P . 化合物 15 : メチル 12 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) (ドデシル)アミノ)ドデカノエート

工程 1 : メチル 12 - プロモドデカノエート

【0671】

10

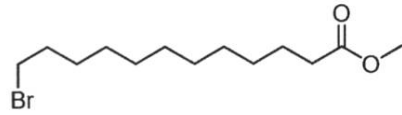
20

30

40

50

【化131】

化学式: $C_{13}H_{25}BrO_2$

分子量 : 293.25

10

【0672】

THF (7 mL) 中の 12 - ブロモドデカン酸 (2.5 g、8.95 mmol) の溶液に、メタノール (7.2 mL、179 mmol) を加えた。硫酸 (0.50 mL、8.95 mmol) を滴下して加え、反応物は、65 で 2 時間攪拌させた。反応混合物は、5% の $NaHCO_3$ および塩水で洗浄した。有機層は、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20% の 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 (2.40 g、92%) を得た。

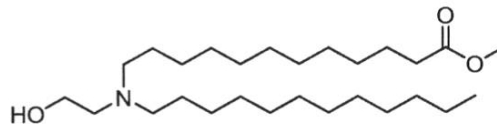
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.44 (t, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.88 (br. m, 2H); 1.64 (br. m, 2H); 1.45 (br. m, 2H); 1.31 (br. m, 12H).

20

工程 2 : 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

【0673】

【化132】

化学式: $C_{27}H_{55}NO_3$

分子量 : 441.74

30

【0674】

MeCN (5 mL) 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 (413 mg、1.51 mmol) の溶液に、1 - ブロモドデカン (452 mg、1.81 mmol)、 K_2CO_3 (418 mg、3.02 mmol)、および KI (25 mg、0.151 mmol) を加えた。反応物は、82 で 16 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、 H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% [DCM、20% の MeOH、1% の NH_4OH] / 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 (409 mg、61%) を得た。

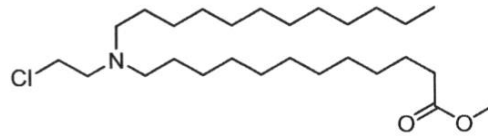
40

UPLC / ELSD : RT = 2.39 分。MS (ES) : $C_{27}H_{55}NO_3$ についての m/z (MH^+) 442.60。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : 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).

50

工程 3 : メチル 12 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル) アミノ) ドデカノエート
 【 0 6 7 5 】
 【 化 1 3 3 】



化学式: $C_{27}H_{54}ClNO_2$

分子量 : 460.18

10

【 0 6 7 6 】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、メチル 12 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル) アミノ) ドデカノエートは、DCM (5 mL) 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 (409 mg、0.926 mmol)、トリエチルアミン (0.168 mL、1.20 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.090 mL、1.16 mmol) から合成した。収率 (307 mg、72%)。
 UPLC / ELSD : RT = 4.30 分。MS (ES) : $C_{27}H_{54}ClNO_2$ についての m/z (MH^+) 460.80。

20

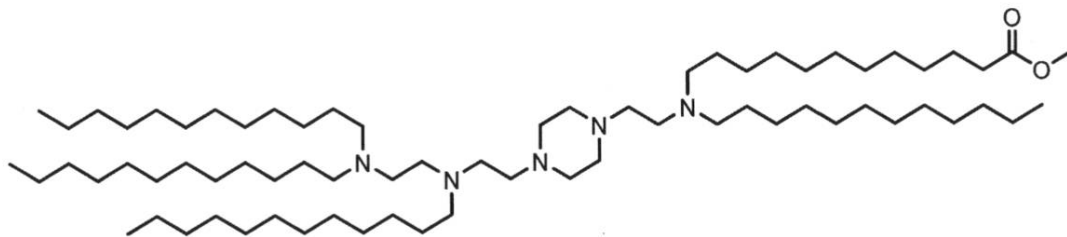
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.59 (s , 3 H) ; 3.42 (br . m , 2 H) ; 2.70 (br . m , 2 H) ; 2.38 (br . m , 4 H) ; 2.30 (t , 2 H) ; 1.55 (m , 2 H) ; 1.36 (br . m , 4 H) ; 1.27 - 0.96 (br . m , 32 H) ; 0.81 (t , 3 H) .

工程 4 : 化合物 15 : メチル 12 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ドデシル) アミノ) ドデカノエート

【 0 6 7 7 】

【 化 1 3 4 】

30



化学式: $C_{71}H_{145}N_5O_2$

分子量 : 1100.97

40

【 0 6 7 8 】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、メチル 12 - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (ドデシル) アミノ) ドデカノエートは、THF (5 mL) 中の、 N^1, N^1, N^2 -トリドデシル - N^2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.221 mmol)、メチル 12 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル) アミノ) ドデカノエート (134 mg、0.266 mmol) K_2CO_3 (61 mg、0.443 mmol)、および KI (4 mg、0.024 mmol) から合成した

50

。収率 (32 mg、15%)。

UPLC/ELSD: RT = 4.83分。MS (ES): C₇₁H₁₄₅N₅O₂ についての m/z (MH⁺) 1102.11。

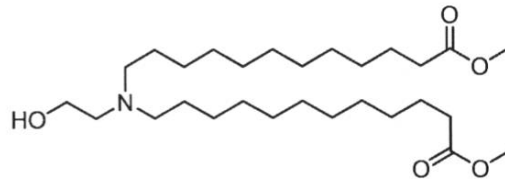
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.69 (s, 3H); 2.75 - 2.24 (br. m, 32H); 1.64 (m, 2H); 1.52 - 1.00 (br. m, 96H); 0.90 (t, 12H)。

Q. 化合物 16: ジメチル 12, 12' - ((2 - (4 - (2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)アザンジイル)ジドデカノエート

工程 1: ジメチル 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

【0679】

【化135】



化学式: C₂₈H₅₅NO₅

分子量 : 485.75

【0680】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、ジメチル 12, 12' - ((2 - ヒドロキシエチル)アザンジイル)ジドデカノエートは、MeCN (11 mL) 中の、メチル 12 - ブロモドデカノエート (1.5 g、5.12 mmol)、エタノールアミン (0.310 mL、5.12 mmol)、K₂CO₃ (1.42 g、10.2 mmol)、および KI (85 mg、0.512 mmol) から合成した。収率 (563 mg、45%)。

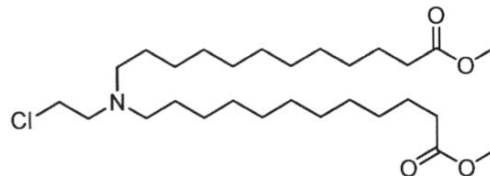
UPLC/ELSD: RT = 1.81分。MS (ES): C₂₈H₅₅NO₅ についての m/z (MH⁺) 486.63。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : 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)。

工程 2: ジメチル 12, 12' - ((2 - クロロエチル)アザンジイル)ジドデカノエート

【0681】

【化136】



化学式: C₂₈H₅₄ClNO₄

分子量 : 504.19

【0682】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、ジメチル 12, 12' - ((2 - クロロエチル)アザンジイル)ジドデカノエートは、DCM (5.5 mL) 中の、ジメチル 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(518mg、1.07mmol)、トリエチルアミン(0.193mL、1.39mmol)、およびメタンサルホニルクロリド(0.103mL、1.33mmol)から合成した。収率(376mg、70%)。

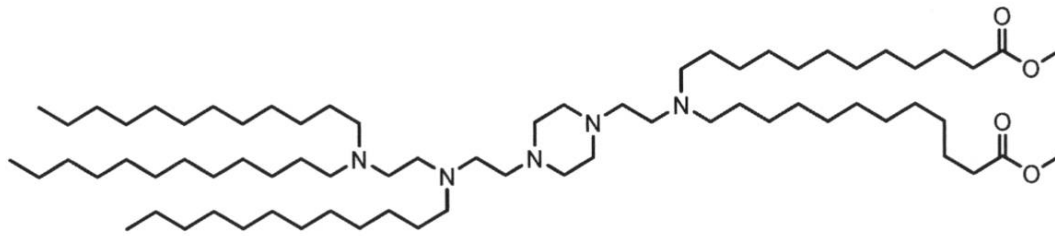
UPLC/ELSD: RT=2.17分。MS(ES): C₂₈H₅₄ClNO₄についてのm/z(MH⁺)504.75。

工程3: 化合物16: ジメチル12, 12'-((2-(4-(2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アザンジイル)ジドデカノエート

【0683】

【化137】

10



化学式: C₇₂H₁₄₅N₅O₄

分子量 : 1144.98

20

【0684】

化合物18のための工程6と同じ方法で、ジメチル12, 12'-((2-(4-(2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)アザンジイル)ジドデカノエートは、THF(5mL)中の、N¹, N¹, N²-トリドデシル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミン(150mg、0.221mmol)、ジメチル12, 12'-((2-クロロエチル)アザンジイル)ジドデカノエート(134mg、0.266mmol) K₂CO₃(61mg、0.443mmol)、およびKI(4mg、0.024mmol)から合成した。収率(32mg、15%)。

UPLC/ELSD: RT=3.46分。MS(ES): C₇₂H₁₄₅N₅O₄についてのm/z(MH⁺)1146.07。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.69(s, 6H); 2.75-2.24(br. m, 34H); 1.64(m, 4H); 1.52-1.00(br. m, 92H); 0.90(t, 9H)。

R: 化合物17: N¹-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリヘキシルエタン-1, 2-ジアミン

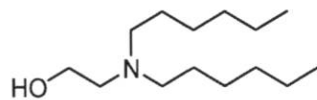
工程1: 2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オール

【0685】

【化138】

30

40



化学式: C₁₄H₃₁NO

分子量 : 229.41

50

【0686】

化合物18のための工程1と同じ方法で、2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オールは、MeCN(380mL)中の、1-ブロモヘキサン(5g、82mmol)、エタノールアミン(11.5mL、82mmol)、K₂CO₃(22.7g、164mmol)、およびKI(1.36g、8.2mmol)から合成した。収率(2.58g、14%)。

UPLC/ELSD: RT=0.41分。MS(ES): C₁₄H₃₁NOについてのm/z(MH⁺)229.95。

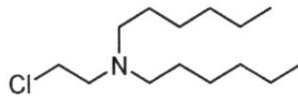
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.62(t, 2H); 2.70(t, 2H)、2.57(t, 4H); 1.50(br.m, 4H); 1.30(br, 12H); 0.91(t, 6H)。

10

工程2: N-(2-クロロエチル)-N-ヘキシルヘキサン-1-アミン

【0687】

【化139】



化学式: C₁₄H₃₀ClN

分子量: 247.85

20

【0688】

化合物18のための工程2と同じ方法で、N-(2-クロロエチル)-N-ヘキシルヘキサン-1-アミンは、DCM(56mL)中の、2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オール(2.50g、10.9mmol)、トリエチルアミン(2.0mL、14.2mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(1.0mL、13.6mmol)から合成した。収率(1.93g、71%)。

UPLC/ELSD: RT=0.42分。MS(ES): C₁₄H₃₀ClNについてのm/z(MH⁺)247.86。

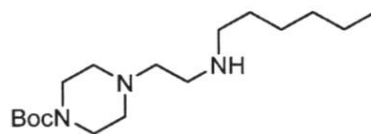
30

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.50(t, 2H); 2.77(t, 2H); 2.51(t, 4H); 1.42(br.m, 4H); 1.27(br, 12H); 0.89(t, 6H)。

工程3: tert-ブチル4-(2-(ヘキシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0689】

【化140】



化学式: C₁₇H₃₅N₃O₂

分子量: 313.49

40

【0690】

化合物18のための工程3と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-(ヘキシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、1-ブロモヘキサン(1.44g、

50

8.72 mmol)、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン(2.0 g、8.72 mmol)、 K_2CO_3 (2.4 g、17.4 mmol)、およびKI(145 mg、0.872 mmol)から合成した。収率(446 mg、16%)。

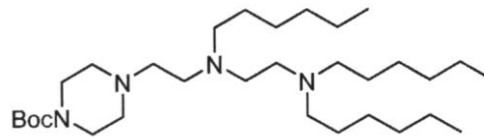
1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.44(br.m, 4H); 2.75(br.m, 2H); 2.65(br.m, 2H); 2.54(br.m, 2H); 2.42(br.m, 4H); 1.60-1.43(br.m, 11H); 1.40-1.05(br.m, 6H); 0.91(br.m, 3H)。

工程4: tert-ブチル4-(2-((2-(ジヘキシルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0691】

【化141】

10



化学式: $C_{31}H_{64}N_4O_2$

分子量 : 524.88

20

【0692】

化合物18のための工程4と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-((2-(ジヘキシルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、THF(5 mL)中の、tert-ブチル4-(2-(ヘキシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250 mg、0.797 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ヘキシルヘキサン-1-アミン(217 mg、0.877 mmol)、 K_2CO_3 (220 mg、1.59 mmol)、およびKI(13 mg、0.0797 mmol)から合成した。収率308 mg、74%)。

UPLC/ELSD: RT=1.40分。MS(ES): $C_{31}H_{64}N_4O_2$ についてのm/z(MH⁺)525.83。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.45(br.m, 4H); 3.15-2.15(br.m, 18H); 1.85-1.00(br.m, 33H); 0.91(9H)。

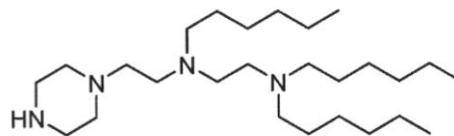
工程5: N¹, N¹, N²-トリヘキシル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1,2-ジアミン

【0693】

【化142】

30

40



化学式: $C_{26}H_{56}N_4$

分子量 : 424.76

【0694】

化合物18のための工程5と同じ方法で、N¹, N¹, N²-トリヘキシル-N²-(

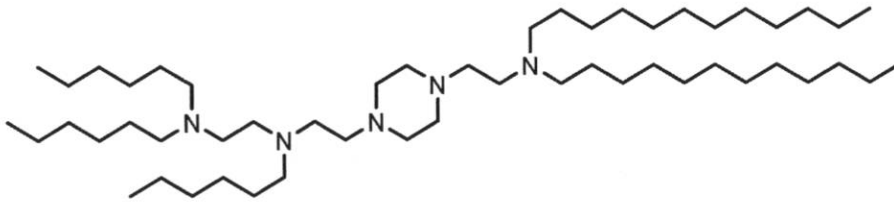
50

2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミンは、DCM (2.5 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジヘキシルアミノ) エチル) (ヘキシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (308 mg、0.587 mmol)、および TFA (2.25 mL、29.3 mmol) から合成した。収率 (220 mg、88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 2.92 (br. m, 4H); 2.70 - 2.20 (br. m, 18H)、1.54 - 1.22 (br. m, 24H); 0.91 (br. m, 9H)。

工程 6 : 化合物 17 : N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ - トリヘキシルエタン - 1, 2 - ジアミン
【0695】
【化143】

10



化学式 $\text{C}_{52}\text{H}_{109}\text{N}_5$

分子量 : 804.48

20

【0696】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、 N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ - トリヘキシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (6 mL) 中の、 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ - トリヘキシル - N^2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (110 mg、0.259 mmol)、 N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (162 mg、0.388 mmol)、 K_2CO_3 (72 mg、0.518 mmol)、および KI (5 mg、0.0259 mmol) から合成した。収率 (81 mg、39%)。UPLC/ELSD : RT = 2.79 分。MS (ES) : $\text{C}_{52}\text{H}_{109}\text{N}_5$ についての m/z (MH^+) 806.30。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 3.05 - 2.10 (br. m, 30H); 1.80 - 1.05 (br. m, 64H); 0.91 (br. m, 15H)。

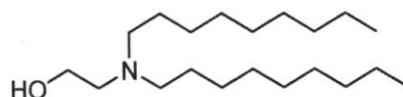
S : 化合物 18 : N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ - トリノニルエタン - 1, 2 - ジアミン

工程 1 : 2 - (ジノニルアミノ) エタン - 1 - オール

【0697】

【化144】

40



化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NO}$

分子量 : 313.57

50

【0698】

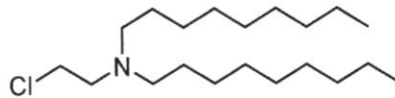
MeCN (84 mL) 中の 1-ブロモノナン (8.31 g, 40.1 mmol) の溶液に、エタノールアミン (1.10 mL, 18.2 mmol)、K₂CO₃ (11.1 g, 80.1 mmol)、および KI (302 mg, 1.82 mmol) を加えた。反応物は、82 で 48 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わせられた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の MeOH / DCM) による精製により、2-(ジノニルアミノ)エタン-1-オール (4.06 g, 71%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : ppm 3.57 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.49 (br. m, 4H); 1.48 (br. m, 4H); 1.29 (br. m, 24H); 0.91 (t, 6H).

工程2: N-(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン

【0699】

【化145】



化学式: C₂₀H₄₂ClN

分子量 : 332.01

【0700】

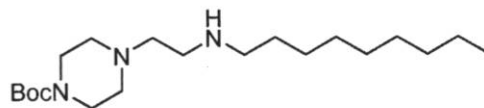
DCM (65 mL) 中の 2-(ジノニルアミノ)エタン-1-オール (4.06 g, 12.9 mmol) およびトリエチルアミン (2.35 mL, 16.8 mmol) の溶液に、DCM (5 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (1.25 mL, 16.18 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、16 時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCM で抽出した。有機層は、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~10% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、N-(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン (2.58 g, 60%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : ppm 3.51 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.47 (br. m, 4H); 1.44 (br. m, 4H); 1.28 (br. m, 24H); 0.90 (t, 6H).

工程3: tert-ブチル 4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0701】

【化146】



化学式: C₂₀H₄₁N₃O₂

分子量 : 355.57

10

20

30

40

50

【0702】

MeCN (44 mL) 中の 1-ブロモノナン (1.81 g、8.72 mmol) の溶液に、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン (2.0 g、8.72 mmol)、K₂CO₃ (2.4 g、17.4 mmol)、および KI (145 mg、0.872 mmol) を加えた。反応物は、65 で 16 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わされた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の MeOH / DCM) による精製により、tert-ブチル 4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (775 mg、25%) を得た。

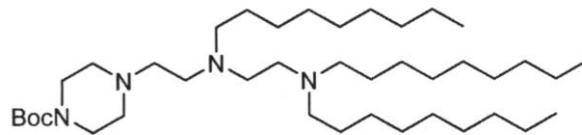
UPLC / ELSD : RT = 0.47 分。MS (ES) : C₂₀H₄₁N₃O₂ についての m/z (MH⁺) 356.41。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.44 (br. m, 4H); 2.74 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.53 (t, 2H); 2.41 (br. m, 4H); 1.48 (br. m, 9H); 1.30 (br. m, 14H); 0.90 (t, 3H)。

工程 4 : tert-ブチル 4-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0703】

【化147】



化学式: C₄₀H₈₂N₄O₂

分子量 : 651.12

【0704】

THF (9 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.41 mmol) の溶液に、N-(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン (514 mg、1.55 mmol)、K₂CO₃ (390 mg、2.82 mmol)、および KI (23 mg、0.141 mmol) を加えた。反応物は、65 で 72 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わされた抽出物は、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~15% の MeOH / DCM) による精製により、tert-ブチル 4-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (763 mg、83%) を得た。

UPLC / ELSD : RT = 2.61 分。MS (ES) : C₄₀H₈₂N₄O₂ についての m/z (MH⁺) 651.91。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.45 (br. m, 4H); 2.75 - 2.30 (br. m, 18H); 1.55 - 1.20 (br. m, 51H); 0.91 (br. m, 9H)。

工程 5 : N¹, N¹, N²-トリノニル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1,2-ジアミン

【0705】

10

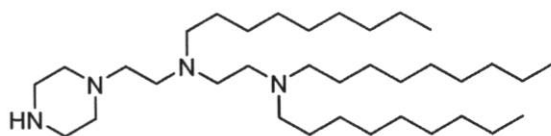
20

30

40

50

【化148】

化学式: C₃₅H₇₄N₄

分子量 : 551.01

10

【0706】

DCM (4.5 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (763 mg、1.17 mmol) の 0 の溶液に、TFA (4.5 mL、58.5 mmol) を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、16時間撪拌させた。反応混合物は、減圧下で濃縮し、粗材料は、CHCl₃に溶解させた。溶液は、5%のNa₂CO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% [DCM、20%のMeOH、1%のNH₄OH] / MeOH) による精製により、N¹, N¹, N² - トリノニル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (218 mg、34%) を得た。UPLC/ELSD: RT = 1.81分。MS (ES) : C₃₅H₇₄N₄ についての m/z (MH⁺) 551.78。

20

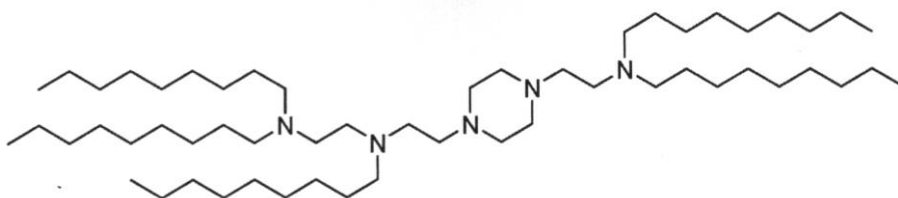
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 2.91 (br. m, 4H) ; 2.70 - 2.35 (br. m, 18H) ; 1.46 (br. m, 6H) ; 1.29 (br. m, 36H) ; 0.91 (br. m, 9H)

工程6 : 化合物18 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリノニルエタン - 1, 2 - ジアミン

【0707】

【化149】

30

化学式: C₅₅H₁₁₅N₅

分子量 : 846.56

40

【0708】

THF (4 mL) 中の N¹, N¹, N² - トリノニル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (74 mg、0.134 mmol) および N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (58 mg、0.175 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (37 mg、0.269 mmol)、および KI (3 mg、0.0134 mmol) を加えた。反応物は、65 で48時間撪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わされた抽出物は、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO C18 フラッシュクロマトグラフィー (50 ~ 100% [MeCN 0.1%のTFA] / [H₂O

50

0.1%のTFA]による精製により、所望の生成物をTFA塩として得た。この塩は、CHCl₃に溶解させ、溶液は、5%のNa₂CO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N¹-(2-(4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリノニルエタン-1, 2-ジアミン(66 mg、58%)を得た。

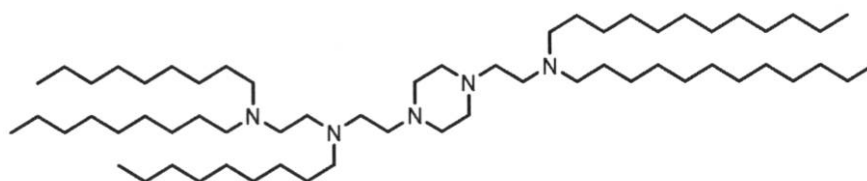
UPLC/ELSD: RT=2.91分。MS(ES): C₅₅H₁₁₅N₅についてのm/z(MH⁺)847.30。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.10-2.25(br.m, 30H); 1.90-1.35(br.m, 10H); 1.29(br.m, 60H); 0.91(br.m, 15H)。

T: 化合物19: N¹-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリノニルエタン-1, 2-ジアミン

【0709】

【化150】



化学式: C₆₁H₁₂₇N₅

分子量: 930.72

【0710】

化合物18のための工程6と同じ方法で、N¹-(2-(4-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリノニルエタン-1, 2-ジアミンは、THF(3 mL)中の、N¹, N¹, N²-トリノニル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミン(70 mg、0.127 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(79 mg、0.191 mmol)、K₂CO₃(35 mg、0.254 mmol)、およびKI(2 mg、0.0127 mmol)から合成した。収率(52 mg、44%)。

UPLC/ELSD: RT=3.35分。MS(ES): C₆₁H₁₂₇N₅についてのm/z(MH⁺)931.61。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 2.70(br.m, 30H); 1.56-1.02(br.m, 82H); 0.90(t, 15H)。

U: 化合物20: N¹-(2-(4-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリノニルエタン-1, 2-ジアミン

【0711】

10

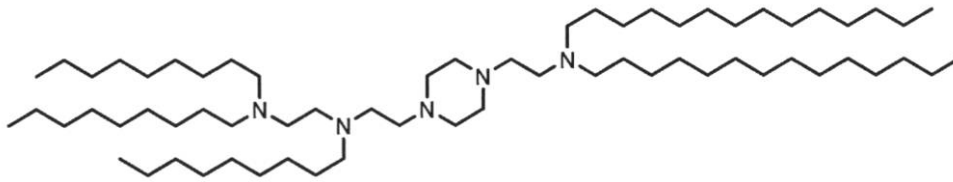
20

30

40

50

【化151】

化学式: $C_{65}H_{135}N_5$

分子量: 986.83

10

【0712】

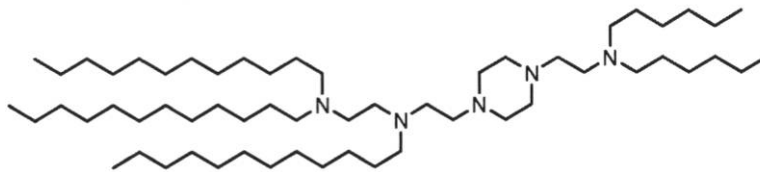
化合物18のための工程6と同じ方法で、 N^1 -(2-(4-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)- N^1, N^2, N^2 -トリノニルエタン-1,2-ジアミンは、THF(2 mL)中の、 N^1, N^1, N^2 -トリノニル- N^2 -(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1,2-ジアミン(74 mg、0.134 mmol)、 N -(2-クロロエチル)- N -テトラデシルテトラデカン-1-アミン(95 mg、0.201 mmol)、 K_2CO_3 (37 mg、0.269 mmol)、およびKI(3 mg、0.0134 mmol)から合成した。収率(50 mg、38%)

20

UPLC/ELSD: RT=3.55分。MS(ES): $C_{65}H_{135}N_5$ についての m/z (MH^+) 987.87。 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$): ppm 3.20-2.25(br.m, 30H); 1.85-1.00(br.m, 90H); 0.91(t, 15H)。V: 化合物21: N^1 -(2-(4-(2-(ジヘキシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)- N^1, N^2, N^2 -トリドデシルエタン-1,2-ジアミン

【0713】

【化152】

化学式: $C_{58}H_{121}N_5$

分子量: 888.64

30

【0714】

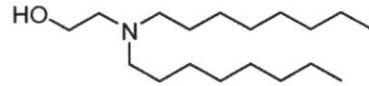
化合物18のための工程6と同じ方法で、 N^1 -(2-(4-(2-(ジヘキシルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)- N^1, N^2, N^2 -トリドデシルエタン-1,2-ジアミンは、THF(2 mL)中の、 N^1, N^1, N^2 -トリドデシル- N^2 -(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1,2-ジアミン(67 mg、0.099 mmol)、 N -(2-クロロエチル)- N -ヘキシルヘキサン-1-アミン(32 mg、0.129 mmol)、 K_2CO_3 (28 mg、0.198 mmol)、およびKI(2 mg、0.0099 mmol)から合成した。収率(30 mg、34%)

40

UPLC/ELSD: RT=3.24分。MS(ES): $C_{58}H_{121}N_5$ についての m/z (MH^+) 890.58。 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$): ppm 3.15-2.20(br.m

50

, 3.0 H); 1.85 - 1.00 (br. m, 7.6 H); 0.91 (br. m, 1.5 H).
 W: 化合物 22: N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジオクチルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン
 工程 1: 2 - (ジオクチルアミノ)エタン - 1 - オール
 【0715】
 【化153】



化学式: C₁₈H₃₉NO

分子量 : 285.52

10

【0716】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、化合物は、200 mL の MeCN 中の、エタノールアミン (5 g、82 mmol)、1 - プロモオクタン (14 mL、82 mmol)、および K₂CO₃ (11 g、82 mmol) から合成した。収率 (3.13 g、11 mmol、13%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.78 分。MS (ES): C₁₈H₃₉NO についての m/z (MH⁺) 286.22。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.54 (m, 2H); 2.60 - 2.47 (m, 6H); 1.44 (m, 4H); 1.26 (m, 21H); 0.86 (t, 6H)。

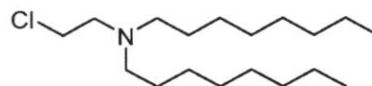
工程 2: N - (2 - クロロエチル) - N - オクチルオクタン - 1 - アミン

【0717】

【化154】

20

30



化学式: C₁₈H₃₈ClN

分子量 : 303.96

【0718】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、N - (2 - クロロエチル) - N - オクチルオクタン - 1 - アミンは、30 mL の DCM 中の、2 - (ジオクチルアミノ)エタン - 1 - オール (3.13 g、11 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.85 mL、11 mmol) および Et₃N (1.5 mL、11 mmol) から合成した。収率 (1.55 g、5.1 mmol、46%)。

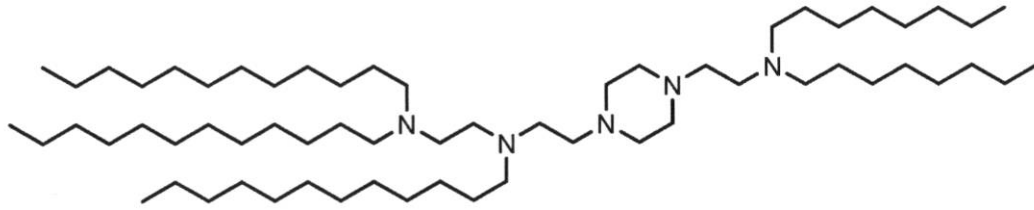
UPLC/ELSD: RT = 3.86 分。MS (ES): C₁₈H₃₈ClN についての m/z (MH⁺) 304.43。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.48 (2, 2H); 2.75 (t, 2H); 2.43 (t, 4H); 1.40 - 1.25 (m, 24H); 0.86 (t, 6H)。

40

50

工程 3 : 化合物 22 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジオクチルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン
 【 0719 】
 【 化 155 】



化学式 : C₆₂H₁₂₉N₅

分子量 : 944.75

10

【 0720 】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジオクチルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (5 mL) 中の、N¹, N¹, N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.221 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - オクチルオクタン - 1 - アミン 54 (81 mg、0.266 mmol)、K₂CO₃ (61 mg、0.443 mmol)、および KI (4 mg、0.024 mmol) から合成した。収率 (200 mg、96%)。UPLC / ELSD : RT = 3.41 分。MS (ES) : C₆₂H₁₂₉N₅ についての m/z (MH⁺) 945.96。

20

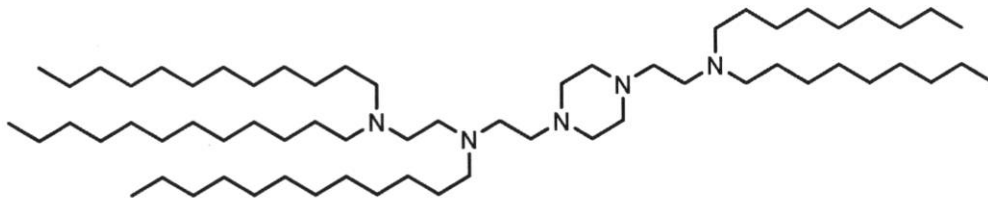
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 2.76 - 2.10 (br. m, 30H) ; 1.56 - 1.00 (br. m, 84H) ; 0.90 (t, 15H) .

X : 化合物 23 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

30

【 0721 】

【 化 156 】



化学式 : C₆₄H₁₃₃N₅

分子量 : 972.80

40

【 0722 】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (13 mL) 中の、N¹, N¹, N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (595 mg、0.879 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (350 mg、0.879 mmol) から合成した。収率 (200 mg、96%)。UPLC / ELSD : RT = 3.41 分。MS (ES) : C₆₄H₁₃₃N₅ についての m/z (MH⁺) 973.80。

50

g、1.05 mmol)、 K_2CO_3 (243 mg、1.76 mmol)、およびKI (15 mg、0.0879 mmol) から合成した。収率 (534 mg、62%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.50分。MS (ES): $C_{64}H_{133}N_5$ についての m/z (MH⁺) 973.60。

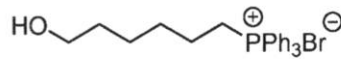
¹H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 2.70 - 2.30 (br. m, 30H); 1.56 - 1.37 (br. m, 10H); 1.28 (br. m, 78H); 0.90 (t, 15H)。

Y: 化合物 24: (Z)-N¹-(2-(4-(2-(ドデカ-6-エン-1-イル(ドデシル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミン

工程 1: (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド

【0723】

【化157】



化学式: $C_{24}H_{28}BrOP$

分子量 : 443.36

10

20

【0724】

6-プロモ-1-ヘキサノール (4.89 g、27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7.87 g、30 mmol) および 50 mL の MeCN は、丸底フラスコ中で組み合わせた。フラスコに凝縮器を装着し、加熱マントルに入れ、反応物は、82 で 48 時間攪拌させた。その後、反応物は、室温に冷まし、溶液は、カニューレで 200 mL の Et_2O に入れたところ、白色の沈殿物が生じた。固体は、沈降させ、溶媒は、デカントして取り除いた。20 mL の DCM を加えて、固体を溶解させ、次に、100 mL の Et_2O をゆっくりと加えて、白色の沈殿物を得た。次に、溶媒は、減圧下で除去して、清浄な (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド (9.4 g、21.2 mmol、78% の収率で) を得た。

¹H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 7.80 (m, 15H); 3.80 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 1.68 (m, 4H); 1.52 (m, 4H)。

工程 2: (Z)-ドデカ-6-エン-1-オール

【0725】

【化158】



化学式: $C_{12}H_{24}O$

分子量 : 184.32

30

40

【0726】

25 mL の THF 中の (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド (3.0 g、6.77 mmol) の溶液は、-78 のドライアイス/アセトン浴中で冷却させた。冷却後、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M) (5.7 mL、14.2 mmol) を滴下して加えた。1時間後、さらなる 10 mL の THF および n-BuLi (1.

50

35 mL)を加え、攪拌は、同じ温度で1時間続けた。この後、1-ヘキサナール(1.6 mL、13.5 mmol)を加え、反応物は、室温に温め、3時間攪拌した。この後、反応物は、過剰な飽和NH₄Clの添加によってクエンチした。溶液は、EtOAcで3回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%のEtOAc)によって精製して、所望の生成物を透明な油(0.76 g、4.1 mmol、61%)として得た。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.34(m, 2H); 3.62(t, 2H); 2.01(m, 4H); 1.56(m, 2H); 1.35-1.27(m, 11H); 0.87(t, 3H) .

工程3 : (Z)-ドデカ-6-エン-1-イルメタンシルホネート

【0727】

【化159】



化学式: C₁₃H₂₆O₃S

分子量 : 262.41

【0728】

20 mLのDCM中の(Z)-ドデカ-6-エン-1-オール(1.81 g、9.3 mmol)の0.5 Mの溶液に、Et₃N(1.7 mL、12.1 mmol)およびメタンシルホニルクロリド(0.80 mL、10.2 mmol)を加えた。反応物は、ゆっくりと室温に温め、一晚攪拌した。反応物は、水の添加によってクエンチし、混合物は、DCMで2回抽出した。有機物は、プールし、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%のEtOAc)によって精製して、清浄な所望の生成物(2.2 g、8.4 mmol、90%)を得た。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.34(m, 2H); 4.20(t, 2H); 2.98(s, 3H); 2.01(m, 4H); 1.74(m, 2H); 1.38-1.27(m, 10H); 0.87(t, 3H) .

工程4 : (Z)-1-ブロモドデカ-6-エン

【0729】

【化160】



化学式: C₁₂H₂₃Br

分子量 : 247.22

【0730】

丸底フラスコ中で、N₂下で、(Z)-ドデカ-6-エン-1-イルメタンシルホネート(2.2 g、8.3 mmol)は、40 mLのEt₂Oに溶解させた。MgBr₂·Et₂O(6.5 g、25 mmol)を加え、反応物は、48時間攪拌させた。この後、反応物は、氷の添加によってクエンチした。次に、混合物は、Et₂Oで3回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材

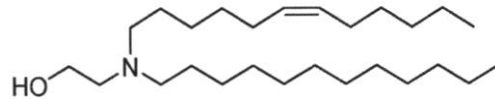
料は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%のEtOAc）によって精製して、所望の生成物（1.8g、7.28mmol、88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ）：ppm 5.34（m, 2H）；3.39（t, 2H）；2.01 - 1.84（m, 6H）；1.28（m, 10H）；0.87（t, 3H）。

工程5：（Z）-2-（ドデカ-6-エン-1-イル（ドデシル）アミノ）エタン-1-オール

【0731】

【化161】



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{NO}$

分子量：395.72

10

【0732】

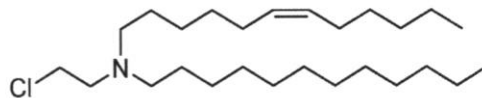
化合物18のための工程1と同じ方法で、（Z）-2-（ドデカ-6-エン-1-イル（ドデシル）アミノ）エタン-1-オールは、5mLのMeCN中の、（Z）-1-プロモドデカ-6-エン（0.25g、1.0mmol）、2-（ドデシルアミノ）エタン-1-オール（0.23g、1.0mmol）、 K_2CO_3 （0.14g、1.0mmol）およびKI（2mg、0.01mmol）から合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ）：ppm 5.34（m, 2H）；3.65（br.m., 2H）；2.64（br.m., 6H）；2.00（m, 4H）；1.55（m, 6H）；1.24（m, 26H）；0.86（t, 6H）。

工程6：（Z）-N-（2-クロロエチル）-N-ドデシルドデカ-6-エン-1-アミン

【0733】

【化162】



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{ClN}$

分子量：414.16

20

30

【0734】

化合物18のための工程2と同じ方法で、（Z）-N-（2-クロロエチル）-N-ドデシルドデカ-6-エン-1-アミンは、0.5mLのDCM中の、（Z）-2-（ドデカ-6-エン-1-イル（ドデシル）アミノ）エタン-1-オール（35mg、0.088mmol）、メタンスルホニルクロリド（0.008mL、0.097mmol）およびトリエチルアミン（0.018mL、0.13mmol）から合成した。収率（17.3mg、47%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ）：ppm 5.34（m, 2H）；3.47（t, 2H）；2.74（t, 2H）；2.43（t, 4H）；2.0（m, 4H）；1.24（m, 32H）；0.86（t, 6H）。

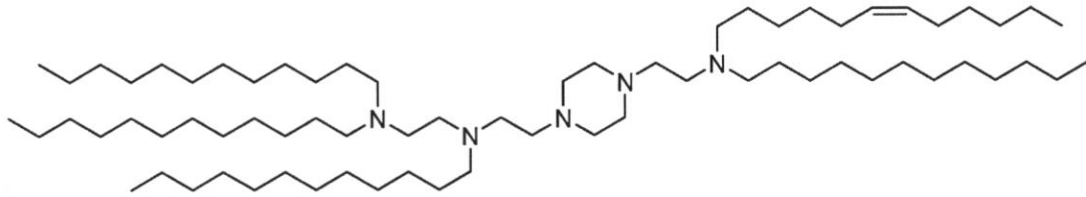
工程7：化合物24：（Z）-N¹-（2-（4-（2-（ドデカ-6-エン-1-イル（ドデシル）アミノ）エチル）ピペラジン-1-イル）エチル）-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミン

40

50

【 0 7 3 5 】

【 化 1 6 3 】

化学式: $C_{70}H_{143}N_5$

分子量 : 1054.95

10

【 0 7 3 6 】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、(Z) - N¹ - (2 - (4 - (2 - (ドデカ - 6 - エン - 1 - イル (ドデシル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、0.5 mL の DCM 中の、N¹, N¹, N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (27 mg、0.040 mmol) および (Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカ - 6 - エン - 1 - アミン (17.3 mg、0.042 mmol)、K₂CO₃ (6 mg、0.040 mmol) から合成した。収率 (24 mg、0.023 mmol、57%)。

20

UPLC : RT = 3.78 分。MS (ES) : C₇₀H₁₄₃N₅ についての m/z (MH⁺) 1056.376。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm 5.36 (m, 2H) ; 2.53 - 2.35 (m, 30H) ; 2.00 (m, 4H) ; 1.39 - 1.24 (m, 92H) ; 0.86 (m, 15H)。

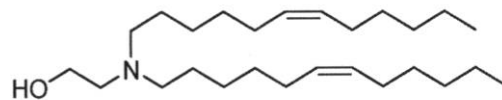
Z : 化合物 25 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジ ((Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

30

工程 1 : 2 - (ジ ((Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール

【 0 7 3 7 】

【 化 1 6 4 】

化学式: $C_{26}H_{51}NO$

分子量 : 393.70

40

【 0 7 3 8 】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、2 - (ジ ((Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オールは、5 mL の DCM 中の、エタノールアミン (60 mg、1.0 mmol)、(Z) - 1 - プロモドデカ - 6 - エン (0.51 g、2.1 mmol) および K₂CO₃ (0.14 g、1.0 mmol) から合成した。収率 (0.22 g、0.56 mmol、56%)。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm 5.34 (m, 4H) ; 3.59

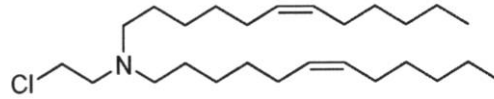
50

(m, 2H); 2.65 - 2.53 (m, 6H); 2.00 (m, 9H); 1.49 (m, 4H); 1.23 (m, 20H); 0.86 (t, 6H).

工程2: (Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)ドデカ-6-エン-1-アミン

【0739】

【化165】



化学式: $C_{26}H_{50}ClN$

分子量 : 412.14

10

【0740】

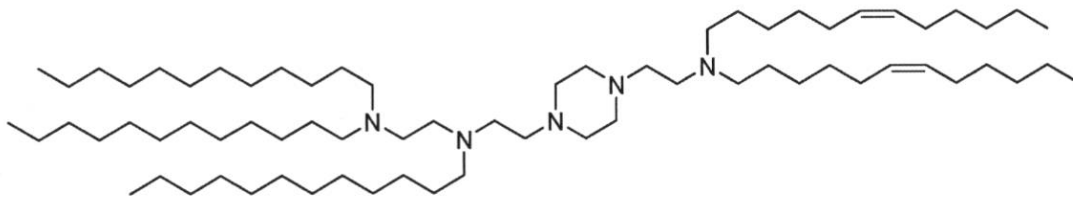
化合物18のための工程2と同じ方法で、(Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)ドデカ-6-エン-1-アミンは、3 mLのDCM中の、2-(ジ((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール (0.22 g、0.56 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.047 mL、0.61 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL、0.84 mmol) から合成した。(収率 (150 mg、0.36 mmol、65%))。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.34 (m, 4H); 3.47 (t, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.43 (t, 4H); 2.00 (m, 8H); 1.41 - 1.27 (m, 24H); 0.87 (m, 6H).

工程3: 化合物25: N¹-(2-(4-(2-(ジ((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミン

【0741】

【化166】



化学式: $C_{70}H_{141}N_5$

分子量 : 1052.93

30

40

【0742】

化合物18のための工程6と同じ方法で、N¹-(2-(4-(2-(ジ((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミンは、1 mLのMeCN中の、(Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((Z)-ドデカ-6-エン-1-イル)ドデカ-6-エン-1-アミン (56 mg、0.14 mmol)、N¹, N¹, N²-トリドデシル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミン (84 mg、0.12 mmol) および K_2CO_3 (17 mg、0.12 mmol) から合成した。

50

収率 (41.9 mg、0.040 mmol、33%)。

UPLC : RT = 3.74 分。MS (ES) : C₇₀H₁₄₁N₅ についての m/z (MH⁺) 1053.564。

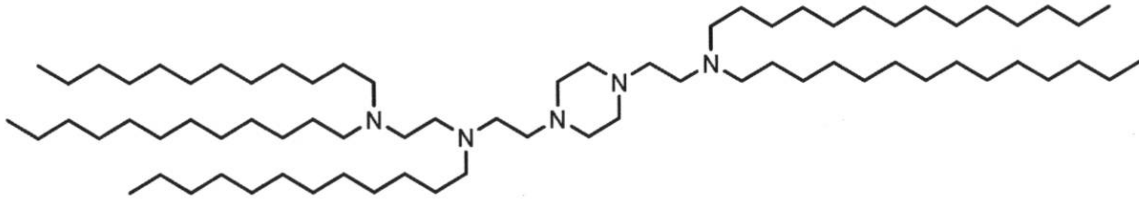
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm 5.33 (m, 4 H) ; 2.55 - 2.35 (br. m, 30 H) ; 1.98 (m, 8 H) ; 1.32 - 1.24 (m, 84 H) ; 0.86 (m, 15 H) 。

AA : 化合物 26 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

【 0743】

【 化 167】

10



化学式: C₇₄H₁₅₃N₅

分子量 : 1113.07

20

【 0744】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (4 mL) 中の、N¹, N¹, N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (75 mg、0.111 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - テトラデシルテトラデカン - 1 - アミン (58 mg、0.122 mmol)、K₂CO₃ (31 mg、0.221 mmol)、および KI (3 mg、0.0181 mmol) から合成した。収率 (17 mg、7%)。

30

UPLC / ELSD : RT = 3.88 分。MS (ES) : C₇₄H₁₅₃N₅ についての m/z (MH⁺) 1113.59。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.15 - 2.00 (br. m, 30 H) ; 1.75 - 0.90 (br. m, 108 H) ; 0.81 (t, 15 H) 。

AB : 化合物 27 : N¹, N¹, N² - トリドデシル - N² - (2 - (4 - (2 - (ドデシル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン

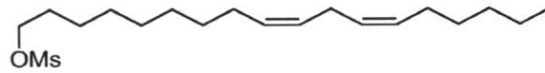
工程 1 : (6 Z, 9 Z) - 18 - (メチルスルホニル) オクタデカ - 6, 9 - ジエン

【 0745】

40

50

【化168】

化学式: $C_{19}H_{36}O_3S$

分子量 : 344.55

10

【0746】

DCM (50 mL) 中のリノレイルアルコール (10 mL、31.2 mmol) およびトリエチルアミン (5.68 mL、40.5 mmol) の溶液に、DCM (20 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (2.66 mL、34.3 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、4時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCMで抽出した。有機層は、飽和 $NaHCO_3$ 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0~40%のEtOAc/ヘキサン) による精製により、(6Z, 9Z)-18-(メチルスルホニル)オクタデカ-6,9-ジエン (10.0 g、93%) を得た。

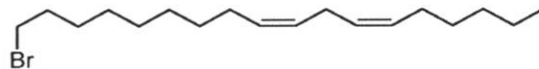
20

^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.35 (m, 4H); 4.22 (t, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.77 (t, 2H); 2.04 (q, 4H); 1.74 (m, 2H); 1.30 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H).

工程2: (6Z, 9Z)-18-ブロモオクタデカ-6,9-ジエン

【0747】

【化169】

化学式: $C_{18}H_{33}Br$

分子量 : 329.37

30

【0748】

ジエチルエーテル (372 mL) 中の (6Z, 9Z)-18-(メチルスルホニル)オクタデカ-6,9-ジエン (10.0 g、29.0 mmol) の溶液に、マグネシウムブロミドエチルエーテレート (22.5 g、87.1 mmol) を加えた。反応物は、室温で16時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。組み合わされた有機層は、1%の K_2CO_3 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(6Z, 9Z)-18-ブロモオクタデカ-6,9-ジエン (8.9 g、93%) を得た。

40

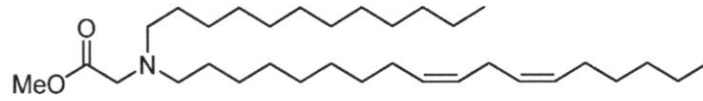
^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.36 (m, 4H); 3.41 (t, 2H); 2.77 (t, 2H); 2.05 (q, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.48 - 1.22 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H).

50

工程 3 : メチル N - ドデシル - N - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) グリシネート

【 0 7 4 9 】

【 化 1 7 0 】



化学式: $C_{33}H_{63}NO_2$

分子量 : 505.87

10

【 0 7 5 0 】

8.5 mL の DMF 中のメチルドデシルグリシネート・HCl (1 g、3.4 mmol) の溶液に、(Z)-1-ブロモオクタデカ-9-エン (1.68 g、5.1 mmol) および K_2CO_3 (1.4 g、10.2 mmol) を加えた。次に、反応物は、85 で 12 時間攪拌させた。その後、反応物は、室温に冷まし、過剰な H_2O の添加によってクエンチした。混合物は、EtOAc で 3 回抽出した。有機物は、プールし、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 10 % の EtOAc) によって精製して、所望の生成物 (0.87 g、1.72 mmol、50 %) を得た。

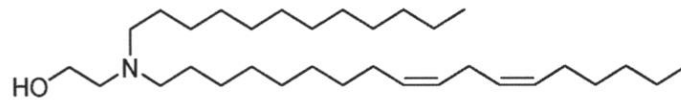
20

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.33 (m, 4H); 3.68 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.52 (m, 4H); 2.02 (m, 4H); 1.23 (m, 38H); 0.86 (m, 6H) .

工程 4 : 2 - (ドデシル ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール

【 0 7 5 1 】

【 化 1 7 1 】



化学式: $C_{32}H_{63}NO$

分子量 : 477.86

40

【 0 7 5 2 】

THF (10 mL) 中のメチル N - ドデシル - N - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) グリシネート (980 mg、1.94 mmol) の 0 の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (184 mg、4.85 mmol) を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、3 時間攪拌させた。混合物は、水 (0.184 mL)、10 % の NaOH (0.552 mL) および水 (0.184 mL) の段階的な添加によってクエンチした。反応混合物は、ろ過し、THF で洗浄し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100 % [DCM、20 % の MeOH、1 % の NH_4OH] / MeOH) による精製により、2 - (ドデシル ((9 Z , 1 2 Z) - オク

50

タデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール (660 mg、71 %) を得た。

UPLC / ELSD : RT = 3.13 分。MS (ES) : C₃₂H₆₃NO についての m/z (MH⁺) 478.52。

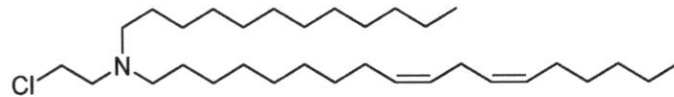
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.39 (br. m, 4 H) ; 3.56 (br. m, 2 H) ; 2.80 (br. m, 2 H) ; 2.61 (br. m, 2 H) ; 2.48 (br. m, 4 H) ; 2.09 (br. m, 4 H) ; 1.57 - 1.17 (br. m, 38 H) ; 0.91 (br. m, 6 H) .

工程 5 : (9 Z , 12 Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルオクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - アミン

【 0753 】

【 化 172 】

10



化学式: C₃₂H₆₂ClN

分子量 : 496.31

20

【 0754 】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、(9 Z , 12 Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルオクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - アミンは、DCM (7 mL) 中の、2 - (ドデシル (9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール (660 mg、1.38 mmol)、トリエチルアミン (0.249 mL、1.80 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド (0.172 mL、1.73 mmol) から合成した。収率 (123 mg、18 %)。

UPLC / ELSD : RT = 3.23 分。MS (ES) : C₃₂H₆₂ClN についての m/z (MH⁺) 496.72。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.29 (br. m, 4 H) ; 3.43 (br. m, 2 H) ; 2.71 (br. m, 4 H) ; 2.38 (br. m, 4 H) ; 1.98 (br. m, 4 H) ; 1.45 - 1.07 (br. m, 38 H) ; 0.82 (br. m, 6 H) .

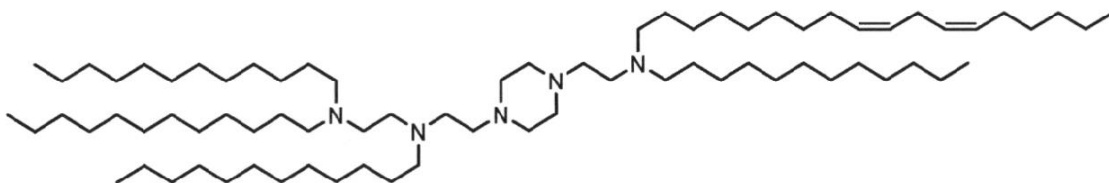
工程 6 : 化合物 27 : N1 , N1 , N2 - トリドデシル - N2 - (2 - (4 - (2 - (ドデシル (9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0755 】

【 化 173 】

30

40



化学式: C₇₆H₁₅₃N₅

分子量: 1137.10

50

【0756】

化合物18のための工程6と同じ方法で、N¹, N¹, N²-トリドデシル-N²-(2-(4-(2-(ドデシル(9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミンは、THF(2mL)中の、N¹, N¹, N²-トリドデシル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミン(67mg、0.099mmol)、(9Z, 12Z)-N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルオクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミン(64mg、0.129mmol) K₂CO₃(28mg、0.198mmol)、およびKI(2mg、0.012mmol)から合成した。収率(48mg、43%)。

UPLC/ELSD: RT=3.90分。MS(ES): C₇₆H₁₅₃N₅についてのm/z(MH⁺)1137.95。

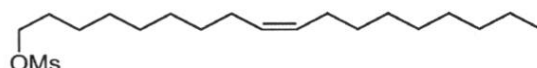
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 5.48-5.29(m, 4H); 3.15-2.15(br. m, 32H); 2.07(br. m, 4H); 1.83-1.00(br. m, 98H); 0.91(br. m, 15H)。

AC: 化合物28: N¹-(2-(4-(2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミン

工程1: (Z)-1-(メチルスルホニル)オクタデカ-9-エン

【0757】

【化174】



化学式: C₁₉H₃₈O₃S

分子量: 346.57

【0758】

化合物27のための工程1と同じ方法で、(Z)-1-(メチルスルホニル)オクタデカ-9-エンは、DCM(50mL)中の、オレイルアルコール(10mL、31.7mmol)、トリエチルアミン(5.74mL、41.2mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(2.70mL、34.9mmol)から合成した。収率(8.55g、78%)。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 5.33(m, 2H); 4.20(t, 2H); 2.98(s, 3H); 2.00(m, 4H); 1.73(m, 2H); 1.44-1.16(br. m, 22H); 0.87(t, 3H)。

工程2: (Z)-1-プロモオクタデカ-9-エン

【0759】

10

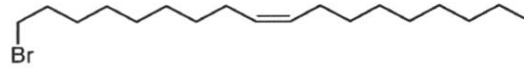
20

30

40

50

【化175】

化学式: $C_{18}H_{35}Br$

分子量 : 331.38

10

【0760】

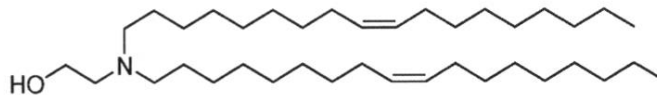
化合物27のための工程2と同じ方法で、(Z)-1-プロモオクタデカ-9-エンは、ジエチルエーテル(317 mL)中の、(Z)-1-(メチルスルホニル)オクタデカ-9-エン(8.55 g、24.7 mmol)、およびマグネシウムプロミドエチルエーテレート(19.1 g、74.1 mmol)から合成した。収率(7.42 g、91%)。
 1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.35(m, 2H); 3.41(t, 2H); 2.01(m, 4H); 1.85(m, 2H); 1.48-1.14(br. m, 22H); 0.88(t, 3H)。

工程3: 2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール

20

【0761】

【化176】

化学式: $C_{38}H_{75}NO$

分子量 : 562.02

30

【0762】

化合物18のための工程1と同じ方法で、2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オールは、MeCN(32 mL)中の、(Z)-1-プロモオクタデカ-9-エン(5 g、15.1 mmol)、エタノールアミン、(0.414 mL、6.86 mmol)、 K_2CO_3 (4.17 g、30.2 mmol)、およびKI(114 mg、0.686 mmol)から合成した。収率(3.2 g、83%)。
 UPLC/ELSD: RT=7.325分。MS(ES): $C_{38}H_{75}NO$ についての m/z (MH^+) 562.60。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.34(m, 4H); 3.53(t, 2H); 2.58(t, 2H); 2.45(t, 4H); 2.01(m, 8H); 1.44(m, 4H); 1.38-1.18(br. m, 44H); 0.88(t, 6H)。

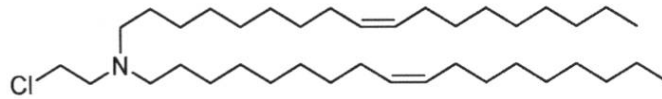
40

工程4: (Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)オクタデカ-9-エン-1-アミン

【0763】

50

【化177】

化学式: $C_{38}H_{74}ClN$

分子量 : 580.47

10

【0764】

化合物18のための工程2と同じ方法で、(Z)-N-(2-クロロエチル)-N-(Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)オクタデカ-9-エン-1-アミンは、DCM(15 mL)中の、2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール(1.64 g、2.92 mmol)トリエチルアミン(0.529 mL、3.79 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(0.282 mL、3.65 mmol)から合成した。収率(1.47 g、87%)。

UPLC/ELSD: RT=3.75分。MS(ES): $C_{38}H_{74}ClN$ についての m/z (MH^+) 580.64。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.35(m, 4H); 3.48(br. m, 2H); 2.77(br. m, 2H); 2.45(br. m, 4H); 2.02(br. m, 8H); 1.62-1.05(br. m, 48H); 0.89(t, 6H)。

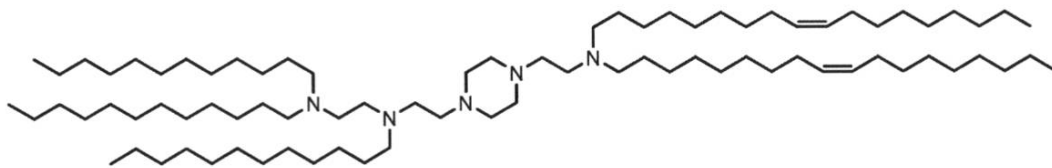
20

工程5: 化合物28: N¹-(2-(4-(2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミン

【0765】

【化178】

30

化学式: $C_{82}H_{165}N_5$

分子量 : 1221.26

【0766】

化合物18のための工程6と同じ方法で、N¹-(2-(4-(2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N¹, N², N²-トリドデシルエタン-1, 2-ジアミンは、THF(1.5 mL)中の、N¹, N¹, N²-トリドデシル-N²-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)エタン-1, 2-ジアミン(75 mg、0.111 mmol)、(Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)オクタデカ-9-エン-1-アミン(71 mg、0.122 mmol) K_2CO_3 (31 mg、0.222 mmol)、およびKI(3 mg、0.018 mmol)から合成した。収率(20 mg、15%)。

40

UPLC/ELSD: RT=4.05分。MS(ES): $C_{82}H_{165}N_5$ についての

50

m/z (MH^+) 1221.72。

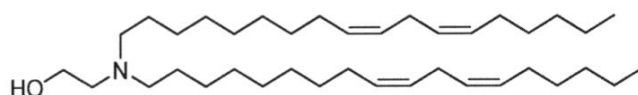
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.29 - 5.14 (br. m, 4H); 2.95 - 2.00 (br. m, 30H); 1.96 - 1.77 (br. m, 8H); 1.60 - 0.85 (br. m, 108H); 0.76 (br. m, 15H).
AD: 化合物 29 : N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N^1 , N^2 , N^2 - トリドデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

工程 1 : 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

【0767】

【化179】

10



化学式: $C_{38}H_{71}NO$

分子量 : 557.99

20

【0768】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、2 - (ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オールは、 $MeCN$ (26 mL) 中の、(6Z, 9Z) - 18 - プロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン (4 g, 12.1 mmol)、エタノールアミン、(0.334 mL, 5.52 mmol)、 K_2CO_3 (3.36 g, 24.3 mmol)、および KI (92 mg, 0.552 mmol) から合成した。収率 (1.9 g, 62%)。

UPLC/ELSD : RT = 6.80 分。MS (ES) : $C_{38}H_{71}NO$ についての m/z (MH^+) 557.94。

30

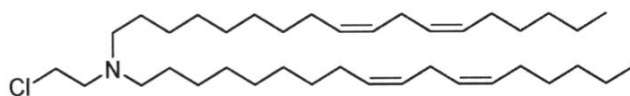
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.35 (m, 8H); 3.52 (t, 2H); 2.77 (t, 4H); 2.57 (t, 2H); 2.43 (t, 4H); 2.04 (q, 8H); 1.48 - 1.18 (br. m, 36H); 0.89 (t, 6H)。

工程 2 : (9Z, 12Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン

【0769】

【化180】

40



化学式: $C_{38}H_{70}ClN$

分子量 : 576.44

【0770】

化合物 18 のための工程 2 と同じ方法で、(9Z, 12Z) - N - (2 - クロロエチル)

50

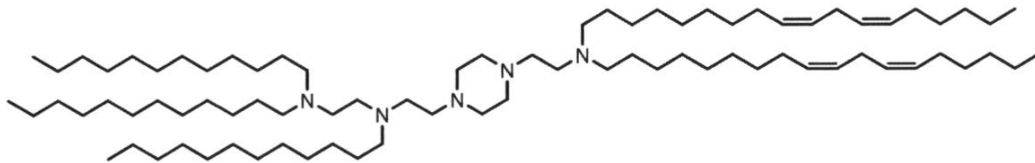
) - N - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - アミンは、DCM (2 mL) 中の、2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール (2 5 0 mg 、 0 . 4 5 mmol) 、 トリエチルアミン (8 1 μ L 、 0 . 5 8 mmol) 、 およびメタンスルホニルクロリド (3 8 μ L 、 0 . 4 9 mmol) から合成した。収率 (1 3 4 mg 、 5 2 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz 、 CDCl_3) : ppm 5 . 3 6 (m , 8 H) ; 3 . 4 9 (t , 2 H) ; 2 . 7 8 (m , 6 H) ; 2 . 4 5 (t , 4 H) ; 2 . 0 5 (q , 8 H) ; 1 . 4 8 - 1 . 1 8 (br . m , 3 6 H) ; 0 . 8 9 (t , 6 H) 。

工程 3 : 化合物 2 9 : N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N^1 , N^2 , N^2 - トリドデシルエタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 7 7 1 】

【 化 1 8 1 】



化学式: $\text{C}_{82}\text{H}_{161}\text{N}_5$

分子量 : 1217.23

【 0 7 7 2 】

化合物 1 8 のための工程 6 と同じ方法で、 N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N^1 , N^2 , N^2 - トリドデシルエタン - 1 , 2 - ジアミンは、THF (3 mL) 中の、 N^1 , N^1 , N^2 - トリドデシル - N^2 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (7 5 mg 、 0 . 1 1 1 mmol) 、 (9 Z , 1 2 Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - アミン (7 1 mg 、 0 . 1 2 2) K_2CO_3 (3 1 mg 、 0 . 2 2 2 mmol) 、 および KI (3 mg 、 0 . 0 1 8 mmol) から合成した。収率 (2 0 mg 、 1 5 %)

UPLC / ELSD : RT = 3 . 9 7 分。MS (ES) : $\text{C}_{82}\text{H}_{161}\text{N}_5$ についての m/z (MH^+) 1 2 1 7 . 9 5 。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz 、 CDCl_3) : ppm 5 . 4 8 - 5 . 2 8 (m , 1 2 H) ; 3 . 3 0 - 2 . 2 0 (br . m , 3 6 H) ; 2 . 1 7 - 1 . 9 2 (br . m , 1 2 H) ; 1 . 9 0 - 1 . 0 0 (br . m , 9 4 H) ; 0 . 8 7 (br . m , 1 5 H) 。

AE : 化合物 3 0 : N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N^1 , N^2 , N^2 - トリテトラデシルエタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 7 7 3 】

10

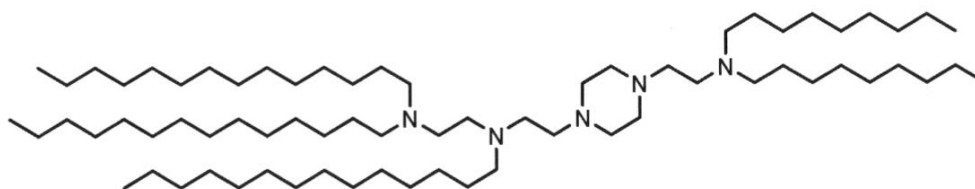
20

30

40

50

【化182】

化学式: $C_{70}H_{145}N_5$

分子量: 1056.97

10

【0774】

化合物18のための工程6と同じ方法で、 N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N^1, N^2, N^2 - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (4 mL) 中の、 N^1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N^1, N^2, N^2 - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.197 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (79 mg、0.236 mmol)、 K_2CO_3 (54 mg、0.394 mmol)、およびKI (3 mg、0.0134 mmol) から合成した。収率 (50 mg、24%)。UPLC/ELSD: RT = 3.79分。MS (ES): $C_{70}H_{145}N_5$ についての m/z (MH^+) 1057.74。

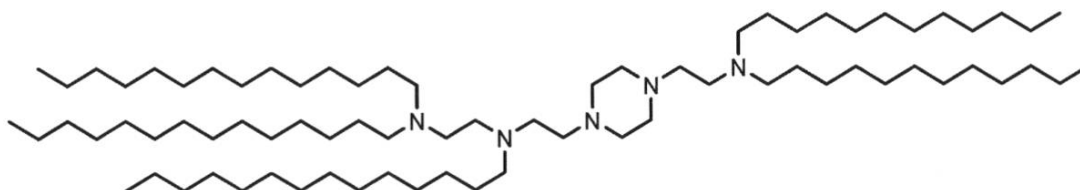
20

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.15 - 2.20 (br. m, 30H); 1.90 - 1.00 (br. m, 100H); 0.90 (t, 15H)。

AF: 化合物31: N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N^1, N^2, N^2 - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

【0775】

【化183】

化学式: $C_{76}H_{157}N_5$

分子量: 1141.13

30

【0776】

化合物18のための工程6と同じ方法で、 N^1 - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N^1, N^2, N^2 - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (4 mL) 中の、 N^1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - N^1, N^2, N^2 - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.197 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (98 mg、0.236 mmol)、 K_2CO_3 (54 mg、0.394 mmol)、およびKI (3 mg、0.0134 mmol) から合成した。収率 (42 mg、19%)。

40

UPLC/ELSD: RT = 3.98分。MS (ES): $C_{76}H_{157}N_5$ についての m/z (MH^+) 1142.14。

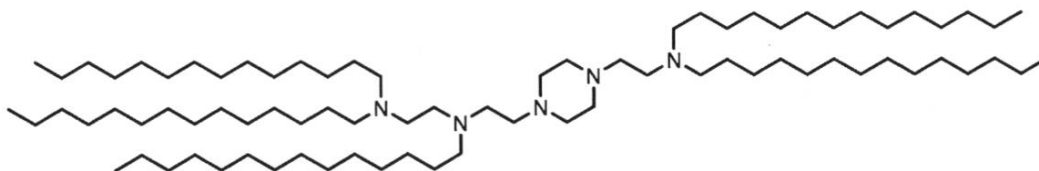
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.20 - 2.20 (br. m

50

, 3.0 H) ; 1.90 - 1.00 (br.m, 112 H) ; 0.90 (t, 15 H) .
 AG : 化合物 32 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン

【0777】

【化184】



化学式: C₈₀H₁₆₅N₅

分子量 : 1197.24

10

【0778】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (4 mL) 中の、N¹ - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリテトラデシルエタン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.197 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - テトラデシルテトラデカン - 1 - アミン (130 mg、0.276 mmol)、K₂CO₃ (54 mg、0.394 mmol)、および KI (3 mg、0.0134 mmol) から合成した。収率 (17 mg、7%)。

UPLC / ELS D : RT = 4.11 分。MS (ES) : C₈₀H₁₆₅N₅ についての m/z (MH⁺) 1198.32。

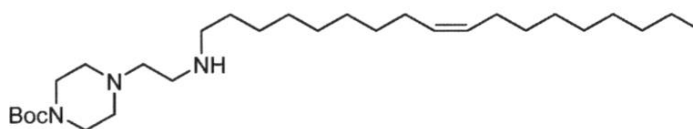
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.20 - 2.15 (br.m, 30 H) ; 1.90 - 1.00 (br.m, 120 H) ; 0.90 (t, 15 H) .

AH : 化合物 33 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミン

工程 1 : tert - ブチル (Z) - 4 - (2 - (オクタデカ - 9 - エン - 1 - イルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0779】

【化185】



化学式: C₂₉H₅₇N₃O₂

分子量 : 479.79

40

【0780】

化合物 18 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル (Z) - 4 - (2 - (オク

50

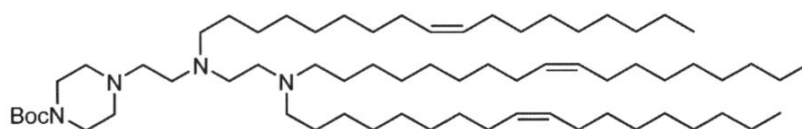
タデカ - 9 - エン - 1 - イルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (30 mL) 中の、(Z) - 1 - ブロモオクタデカ - 9 - エン (1.95 g、11.8 mmol)、4 - (2 - アミノエチル) - 1 - boc - ピペラジン (1.35 g、5.89 mmol)、K₂CO₃ (1.60 g、11.8 mmol)、および KI (98 mg、0.689 mmol) から合成した。収率 (790 mg、28%)。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.32 (m, 2H); 3.45 (br, 4H); 2.75 (t, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.57 (t, 2H); 2.40 (br, 4H); 2.09 (br, 4H); 1.48 (br.m, 11H); 1.41 - 1.10 (br, 22H); 0.89 (t, 3H)。

工程 2 : tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル)アミノ)エチル)((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0781】

【化186】



化学式: C₆₇H₁₃₀N₄O₂

分子量 : 1023.80

【0782】

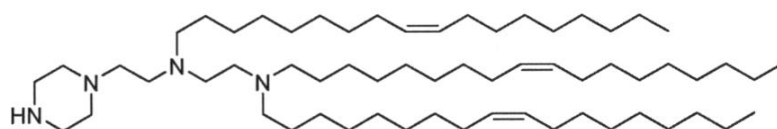
化合物 18 のための工程 4 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル)アミノ)エチル)((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル)アミノ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、THF (6 mL) 中の、tert - ブチル (Z) - 4 - (2 - (オクタデカ - 9 - エン - 1 - イルアミノ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (573 mg、1.19 mmol)、(Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル)オクタデカ - 9 - エン - 1 - アミン (693 mg、1.19 mmol)、K₂CO₃ (329 mg、2.38 mmol)、および KI (20 mg、0.119 mmol) から合成した。収率 (918 mg、75%)。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.37 (m, 6H); 3.45 (br.m, 4H); 2.72 - 2.18 (br.m, 18H); 2.04 (br.m, 12H); 1.65 - 1.05 (br.m, 81H) 0.91 (br.m, 9H)。

工程 3 : N¹, N¹, N² - トリ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)エタン - 1, 2 - ジアミン

【0783】

【化187】



化学式: C₆₂H₁₂₂N₄

分子量 : 923.69

【0784】

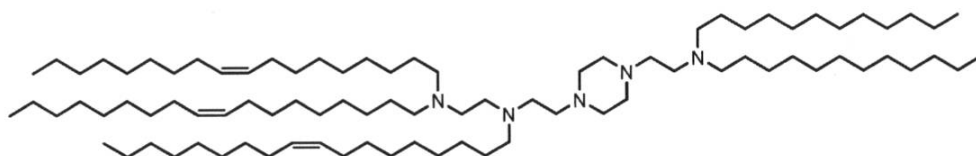
化合物 18 のための工程 5 と同じ方法で、N¹, N¹, N² - トリ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミンは、DCM (3.3 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) アミノ) エチル) ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (740 mg、0.859 mmol)、および TFA (3.3 mL、42.9 mmol) から合成した。収率 (115 mg、14%)。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.36 (m, 6H) ; 2.91 (br, 4H) ; 2.74 - 2.34 (br. m, 18H) ; 2.03 (br. m, 12H) ; 1.54 - 1.04 (br. m, 72H) ; 0.90 (br. m, 9H) .

工程 4 : 化合物 33 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミン

【 0785】

【 化 188】



化学式: C₈₈H₁₇₅N₅

分子量: 1303.40

【 0786】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミンは、THF (1.5 mL) 中の、N¹, N¹, N² - トリ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン (58 mg、0.063 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (31 mg、0.075 mmol)、K₂CO₃ (17 mg、0.13 mmol)、および KI (1 mg、0.006 mmol) から合成した。収率 (30 mg、37%)。

UPLC / ELSD : RT = 4.16 分。MS (ES) : C₈₈H₁₇₅N₅ についての m / z (MH⁺) 1304.03。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.36 - 5.24 (br. m, 6H) ; 2.66 - 2.08 (br. m, 30H) ; 2.04 - 1.82 (br. m, 12H) ; 1.57 - 0.87 (br. m, 112H) ; 0.81 (br. m, 15H) .

AI : 化合物 34 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミン

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0787】

10

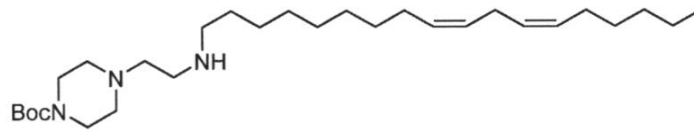
20

30

40

50

【化189】

化学式: $C_{29}H_{55}N_3O_2$

分子量 : 477.78

10

【0788】

化合物18のための工程3と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、MeCN(44 mL)中の、(6Z, 9Z)-18-プロモオクタデカ-6, 9-ジエン(3.0 g、9.11 mmol)、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン(2.09 g、9.11 mmol)、 K_2CO_3 (2.52 g、18.22 mmol)、およびKI(151 mg、0.911 mmol)から合成した。収率(1.20 g、27%)。

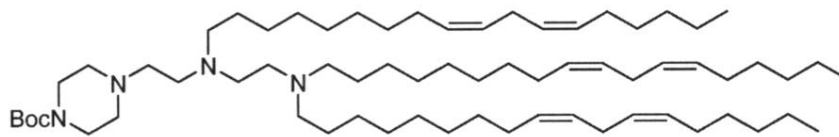
1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.35(m, 4H); 3.42(t, 4H); 2.77(t, 2H); 2.73(t, 2H); 2.62(t, 2H); 2.51(t, 2H); 2.38(t, 4H); 2.04(q, 4H); 1.60-1.20(br. m, 27H); 0.89(t, 3H)。

20

工程2: tert-ブチル4-(2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0789】

【化190】

化学式: $C_{67}H_{124}N_4O_2$

分子量 : 1017.76

30

【0790】

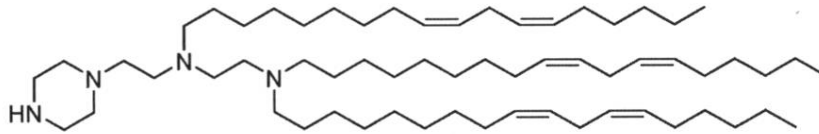
化合物18のための工程4と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、THF(8 mL)中の、tert-ブチル4-(2-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(600 mg、1.26 mmol)、(9Z, 12Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)オクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミン(796 mg、1.38 mmol)、 K_2CO_3 (347 mg、2.51 mmol)、およびKI(21 mg、0.126 mmol)から合成した。収率(793 mg、62%)。

40

UPLC/ELSD: RT=3.95分。MS(ES): $C_{67}H_{124}N_4O_2$ についてのm/z(MH⁺) 1018.19。

50

工程 3 : N¹, N¹, N² - トリ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン
 【 0 7 9 1 】
 【 化 1 9 1 】



化学式: C₆₂H₁₁₆N₄

分子量 : 917.64

10

【 0 7 9 2 】

化合物 1 8 のための工程 5 と同じ方法で、N¹, N¹, N² - トリ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミンは、DCM (3 . 0 m L) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (7 9 3 m g 、 0 . 7 7 9 m m o l) 、および T F A (3 . 0 m L 、 3 9 . 0 m m o l) から合成した。収率 (3 7 4 m g 、 5 2 %) 。

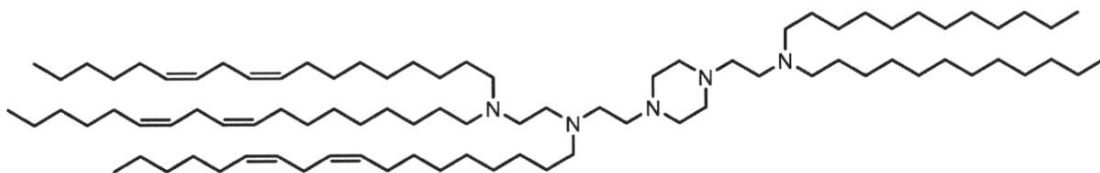
U P L C / E L S D : R T = 3 . 6 8 分。M S (E S) : C₆₂H₁₁₆N₄ についての m / z (M H ⁺) 9 1 8 . 8 4 。

¹ H - N M R (3 0 0 M H z 、 C D C l₃) : p p m 5 . 3 6 (m , 1 2 H) ; 4 . 1 2 (m , 6 H) ; 3 . 3 0 - 2 . 5 5 (2 2 H) ; 2 . 0 4 (q , 1 2 H) ; 1 . 8 0 - 1 . 0 0 (b r . m , 5 4 H) ; 0 . 8 9 (t , 9 H) 。

工程 4 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 7 9 3 】

【 化 1 9 2 】



化学式: C₈₈H₁₆₉N₅

分子量 : 1297.36

40

【 0 7 9 4 】

化合物 1 8 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミンは、T H F (3 m L) 中の、N¹, N¹, N² - トリ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (7 5 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) 、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシル

50

ドデカン - 1 - アミン (37 mg、0.090) K₂CO₃ (23 mg、0.163 mmol)、および KI (2 mg、0.012 mmol) から合成した。収率 (20 mg、15%)。

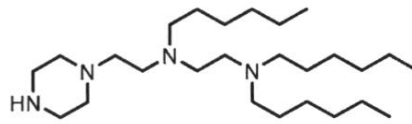
UPLC / ELSD : RT = 4.00 分。MS (ES) : C₈₈H₁₆₉N₅ についての m/z (MH⁺) 1297.88。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.48 - 5.28 (br、12 H) ; 3.30 - 2.20 (br.m、36 H) ; 2.17 - 1.92 (br.m、12 H) ; 1.90 - 1.00 (br.m、94 H) ; 0.87 (br.m、15 H) 。
AJ : 化合物 35 : N¹ , N¹ , N² - トリヘキシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 35 は、化合物 17 のための工程 1 ~ 5 にしたがって合成した。

【 0795 】

【 化 193 】



化学式: C₂₆H₅₆N₄

分子量 : 424.76

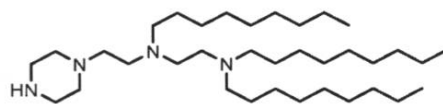
【 0796 】

AK : 化合物 36 : N¹ , N¹ , N² - トリノニル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 36 は、化合物 18 について概説される工程 1 ~ 5 にしたがって合成した。

【 0797 】

【 化 194 】



化学式: C₃₅H₇₄N₄

分子量 : 551.01

【 0798 】

AL : 化合物 37 : N¹ , N¹ , N² - トリドデシル - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 37 は、化合物 3 のための工程 1 および 2 にしたがって合成した。

【 0799 】

10

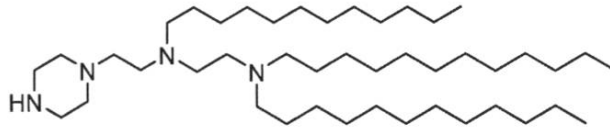
20

30

40

50

【化 1 9 5】

化学式: $C_{44}H_{92}N_4$

分子量 : 677.25

10

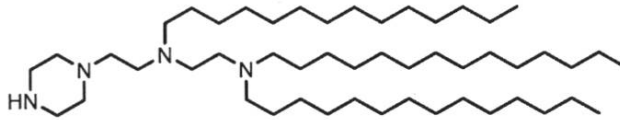
【0 8 0 0】

AM : 化合物 3 8 : N¹ - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹ , N² , N² - トリテトラデシルエタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 3 8 は、化合物 1 3 のための工程 1 ~ 5 にしたがって合成した。

【0 8 0 1】

【化 1 9 6】

化学式: $C_{50}H_{104}N_4$

分子量 : 761.41

20

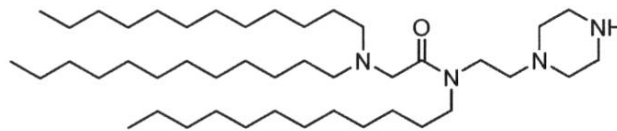
【0 8 0 2】

AN : 化合物 3 9 : 2 - (ジドデシルアミノ) - N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) アセトアミド

化合物 3 9 は、化合物 1 のための工程 1 ~ 3 にしたがって合成した。

【0 8 0 3】

【化 1 9 7】

化学式: $C_{44}H_{90}N_4O$

分子量 : 691.23

40

【0 8 0 4】

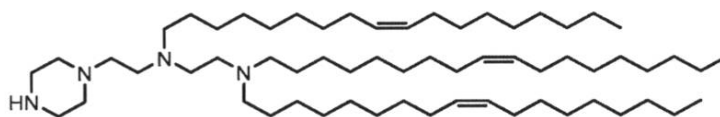
AO : 化合物 4 0 : N¹ , N¹ , N² - トリ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 4 0 は、化合物 3 3 のための工程 1 ~ 3 にしたがって合成した。

【0 8 0 5】

50

【化198】

化学式: $C_{62}H_{122}N_4$

分子量 : 923.69

10

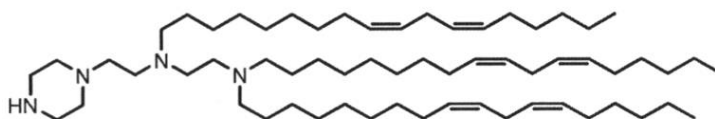
【0806】

AP : 化合物 41 : N¹, N¹, N² - トリ ((Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

化合物 41 は、化合物 34 のための工程 1 ~ 3 にしたがって合成した。

【0807】

【化199】



化学式:

分子量:

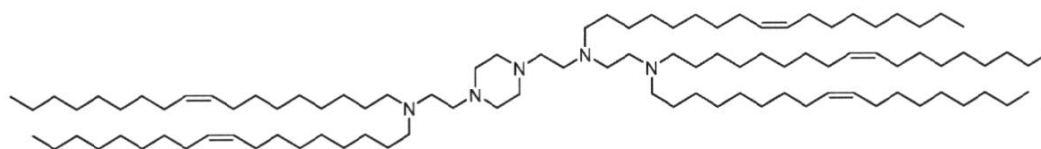
20

【0808】

AQ : 式 (IV) で表される化合物 : N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミン

【0809】

【化200】

化学式: $C_{100}H_{195}N_5$

分子量 : 1467.70

40

【0810】

化合物 18 のための工程 6 と同じ方法で、N¹ - (2 - (4 - (2 - (ジ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N¹, N², N² - トリ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) エタン - 1 , 2 - ジアミンは、THF (1 . 5 mL) 中の、N¹, N¹, N² - トリ ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) - N² - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン (75 mg , 0 . 0812 mmol)、(Z) - N - (2 - クロロエチル) -

50

N - ((Z) - オクタデカ - 9 - エン - 1 - イル) オクタデカ - 9 - エン - 1 - アミン (57 mg、0.0974 mmol) K_2CO_3 (22 mg、0.162 mmol)、および KI (2 mg、0.012 mmol) から合成した。収率 (30 mg、25%)

UPLC/ELSD: RT = 4.41分。MS (ES) : $C_{100}H_{195}N_5$ についての m/z (MH^+) 1469.08。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5.40 - 5.27 (br. m, 10H) ; 3.18 - 2.22 (br. m, 30H) ; 2.06 - 1.89 (m, 20H) ; 1.80 - 0.97 (br. m, 120H) ; 0.88 (t, 15H) .

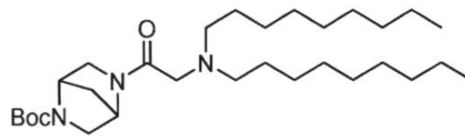
AR: 化合物 42 : 2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (5 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) エタン - 1 - オン

10

工程 1 : tert - ブチル 5 - (ジノニルグリシル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

【 0811】

【 化 201】



化学式: $C_{30}H_{57}N_3O_3$

分子量 : 507.80

20

【 0812】

化合物 11 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 5 - (ジノニルグリシル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレートは、THF (15 mL) 中の、リチウムジノニルグリシネート (500 mg、1.50 mmol)、tert - ブチル 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (357 mg、1.80 mmol)、 iPr_2EtN (628 μ L、3.60 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、2.68 mL、4.50 mmol) から合成した。収率 (710 mg、78%)。

30

UPLC/ELSD: RT = 0.87分。MS (ES) : $C_{30}H_{57}N_3O_3$ についての m/z (MH^+) 508.44。

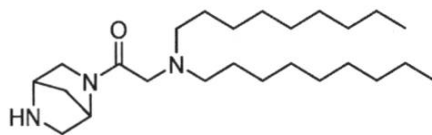
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.98 - 4.46 (br. m, 2H) ; 4.30 - 3.15 (br. m, 10H) ; 2.14 - 1.60 (br. m, 6H) ; 1.49 (s, 9H) ; 1.40 - 1.00 (br. m, 24H) ; 0.89 (t, 6H) .

工程 2 : 1 - (2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - (ジノニルアミノ) エタン - 1 - オン

40

【 0813】

【化202】

化学式: $C_{25}H_{49}N_3O$

分子量 : 407.69

10

【0814】

化合物11のための工程4と同じ方法で、1-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジノニルアミノ)エタン-1-オンは、DCM(5mL)中の、tert-ブチル5-(ジノニルグリシル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(710mg、1.40mmol)およびTFA(5.4mL、70mmol)から合成した。収率(446mg、78%)

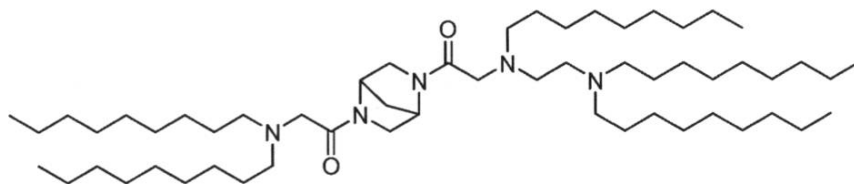
UPLC/ELSD: RT=0.67分。MS(ES): $C_{25}H_{49}N_3O$ についてのm/z(MH⁺)408.64。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.90-3.00(br.m, 8H); 2.49(br.m, 4H); 1.79(br.m, 2H); 1.58-1.08(br.m, 28H); 0.90(t, 6H)。

工程3: 2-(ジノニルアミノ)-1-(5-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン

【0815】

【化203】

化学式: $C_{56}H_{111}N_5O_2$

分子量 : 886.54

30

【0816】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(ジノニルアミノ)-1-(5-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オンは、THF(20mL)中の、1-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(ジノニルアミノ)エタン-1-オン(100mg、0.25mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(134mg、0.27mmol)、iPr₂EtN(94μL、0.54mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、438μL、0.74mmol)から合成した。収率(50mg、23%)。

UPLC/ELSD: RT=3.60分。MS(ES): $C_{56}H_{111}N_5O_2$ についてのm/z(MH⁺)887.12。

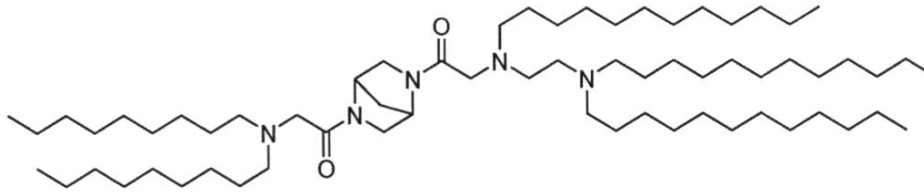
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 5.15-2.28(br.m, 26H); 2.16-1.00(br.m, 70H); 0.90(t, 15H)。

50

AS : 化合物 43 : 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) - 1 - (5 - (ジノニルグリシル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エタン - 1 - オン 3

【 0 8 1 7 】

【 化 2 0 4 】



化学式: $C_{65}H_{129}N_5O_2$

分子量 : 1012.78

10

【 0 8 1 8 】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) - 1 - (5 - (ジノニルグリシル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エタン - 1 - オンは、THF (20 mL) 中の、1 - (2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - (ジノニルアミノ) エタン - 1 - オン (100 mg、0.25 mmol)、N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (168 mg、0.27 mmol)、 iPr_2EtN (94 μ L、0.54 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、438 μ L、0.74 mmol) から合成した。収率 (150 mg、60%)。

UPLC / ELSD : RT = 3.60 分。MS (ES) : $C_{65}H_{129}N_5O_2$ についての m / z (MH⁺) 1013.24。

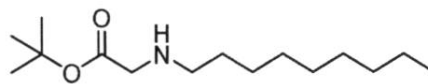
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.15 - 2.26 (br. m , 24 H) ; 2.13 - 1.09 (br. m , 90 H) ; 0.90 (t , 15 H)。

AT : 化合物 44 : メチル 8 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) オクタノエート

工程 1 : tert - ブチルノニルグリシネート

【 0 8 1 9 】

【 化 2 0 5 】



化学式: $C_{15}H_{31}NO_2$

分子量 : 257.42

20

30

40

【 0 8 2 0 】

MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチルグリシン (3.0 g、23 mmol) と、1 - プロモノン (2.4 g、11.5 mmol) との混合物に、 K_2CO_3 (3.2 g、23 mmol) および KI (190 mg、1.1 mmol) を加え、混合物は、82 で 24 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトプラグに通してろ過した。MeCN は、ヘキサンで 3 回抽出し、組み合わされた抽出物

50

は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー（0～15%のMeOH/DCM）による精製により、tert-ブチルノニルグリシネートを、無色油（848mg、29%）として得た。

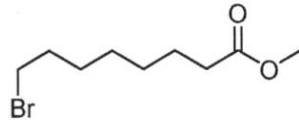
$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ）：ppm 3.31（s，2H）；2.60（t，2H）；1.82-1.63（br，1H）；1.56-1.20（br.m，23H）；0.90（t，3H）。

工程2：メチル8-ブロモオクタノエート

【0821】

【化206】

10



化学式: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_2$

分子量：237.14

【0822】

化合物15のための工程1と同じ方法で、メチル8-ブロモオクタノエートは、THF（20mL）中の、8-ブロモオクタン酸（5.0g、22mmol）、メタノール（20mL、450mmol）、および H_2SO_4 （1.2mL、22mmol）から合成した。収率（5.0g、95%）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz、 CDCl_3 ）：ppm 3.69（s，3H）；3.42（t，2H）；2.33（t，2H）；1.88（quint，2H）；1.65（quint，2H）；1.54-1.27（br.m，6H）。

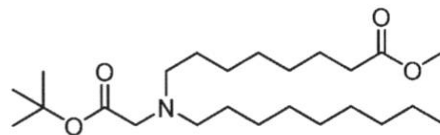
工程3：メチル8-（（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）（ノニル）アミノ）オクタノエート

【0823】

【化207】

20

30



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{NO}_4$

分子量：413.64

40

【0824】

MeCN（12mL）中の、tert-ブチルノニルグリシネート（300mg、1.17mmol）と、メチル8-ブロモオクタノエート（290mg、1.22mmol）との混合物に、 K_2CO_3 （341mg、2.45mmol）およびKI（19mg、0.12mmol）を加え、混合物は、82で12時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトプラグに通してろ過した。MeCNは、ヘキサンの3回抽出し、組み合わされた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー（0～10%のEtOAc/ヘキサン）による精製により、メチル8-（（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）（ノニル）アミノ）オクタノ

50

エート (353 mg、73%) を得た。

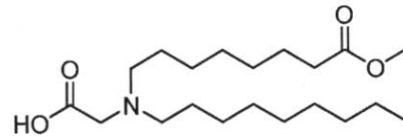
UPLC/ELSD: RT = 1.60分。MS (ES): C₂₄H₄₇NO₄ についての m/z (MH⁺) 414.51。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.23 (s, 2H); 2.57 (t, 4H); 2.32 (t, 2H); 1.70 - 1.18 (br. m, 33H); 0.90 (t, 3H)。

工程4: N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)-N-ノニルグリシン

【0825】

【化208】



化学式: C₂₀H₃₉NO₄

分子量 : 357.54

10

【0826】

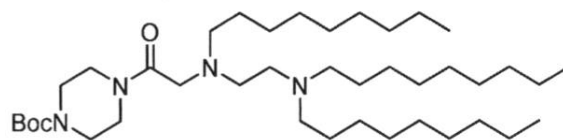
DCM (4 mL) 中のメチル 8-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート (353 mg、0.85 mmol) の溶液に、TFA (3.3 mL、43 mmol) を加え、溶液は、室温で4時間攪拌させた。溶液は、減圧下で濃縮し、DCMに取り込み、5%のNa₂CO₃および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)-N-ノニルグリシン (305 mg、99%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.49 (s, 2H); 3.06 (t, 4H); 2.32 (t, 2H); 1.79 - 1.14 (br. m, 24H); 0.90 (t, 3H)。

工程5: tert-ブチル 4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0827】

【化209】



化学式: C₄₀H₈₀N₄O₃

分子量 : 665.11

20

30

40

【0828】

THF (20 mL) 中の N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン (1.0 g、2.0 mmol) および 1-boc-ピペラジン (412 mg、2.2 mmol) の溶液に、iPr₂EtN (773 μL、4.4 mmol) および T3P (50% の EtOAc 溶液、3.6 mL、6.0 mmol) を加え、溶液は、室温で12時間攪拌させた。反応物は、水でクエンチし、EtOAcで3回抽出した。組み合わされた有機物は、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシ

50

リカフラッシュクロマトグラフィー（0～20%のMeOH/DCM）による精製により、tert-ブチル4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(961mg、72%)を得た。

UPLC/ELSD: RT=3.27分。MS(ES): C₄₀H₈₀N₄O₃についてのm/z(MH⁺)665.79。

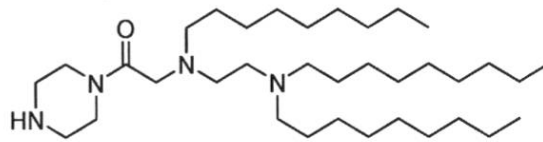
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.43-2.90(br.m, 20H); 2.04-0.99(br.m, 51H); 0.90(t, 9H)。

工程6: 2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0829】

【化210】

10



化学式: C₃₅H₇₂N₄O

分子量 : 564.99

20

【0830】

DCM(6mL)中のtert-ブチル4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-カルボキシレート(961mg、1.44mmol)の溶液に、TFA(5.5mL、72mmol)を加え、溶液は、4時間攪拌させた。溶液は、減圧下で濃縮し、DCMに取り込み、5%のNa₂CO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(743mg、91%)を得た。

UPLC/ELSD: RT=2.14分。MS(ES): C₃₅H₇₂N₄Oについてのm/z(MH⁺)565.82。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.59(br, 4H); 3.36(br, 2H); 2.99-2.03(br.m, 14H); 1.74-1.01(br.m, 42H); 0.90(t, 9H)。

工程7: メチル8-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

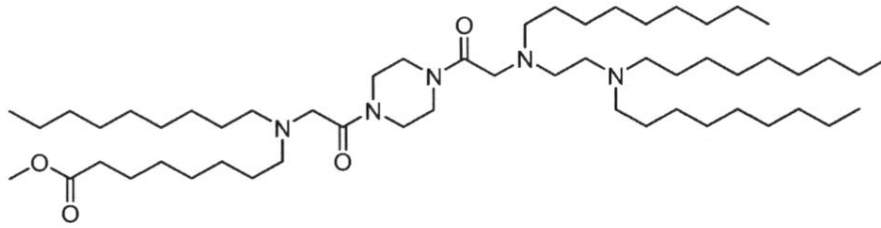
【0831】

30

40

50

【化 2 1 1】

化学式: C₅₅H₁₀₉N₅O₄

分子量 : 904.51

10

【0 8 3 2】

THF (25 mL) 中の N - (8 - メトキシ - 8 - オキソオクチル) - N - ノニルグリシン (100 mg、0.28 mmol) および 2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル) (ノニル)アミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン (174 mg、0.31 mmol) の溶液に、iPr₂EtN (107 μL、0.62 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、0.50 mL、0.84 mmol) を加え)、反応物は、室温で一晩攪拌させた。反応混合物は、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物は、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% の DCM / [DCM 20% の MeOH 1% の NH₄OH]) による精製により、メチル 8 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ)エチル) - N - ノニルグリシル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル)アミノ)オクタノエート (121 mg、48%) を得た。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.88 分。MS (ES): C₅₅H₁₀₉N₅O₄ についての m/z (MH⁺) 905。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.64 - 3.36 (br. m, 11 H); 3.18 (s, 2 H); 3.13 (s, 2 H); 2.54 - 2.09 (br. m, 16 H); 1.55 - 0.88 (br. m, 66 H); 0.76 (t, 12 H)。

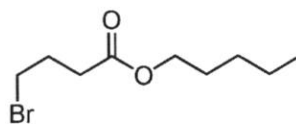
30

AU: 化合物 45: ペンチル 4 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ)エチル) - N - ノニルグリシル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル)アミノ)ブタノエート

工程 1: ペンチル 4 - プロモブタノエート

【0 8 3 3】

【化 2 1 2】

化学式: C₉H₁₇BrO₂

分子量 : 237.14

40

【0 8 3 4】

化合物 15 のための工程 1 と同じ方法で、ペンチル 4 - プロモブタノエートは、THF (20 mL) 中の、4 - プロモブタン酸 (2.0 g、12 mmol)、ペンタノール (1

50

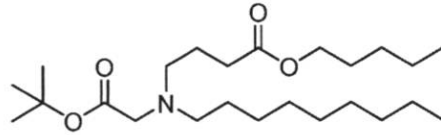
. 7 mL、15.6 mmol)、およびH₂SO₄ (0.65 mL、12 mmol) から合成した。収率 (1.26 g、44%)。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.10 (t, 2H); 3.49 (t, 2H); 2.52 (t, 2H); 2.20 (quint, 2H); 1.65 (quint, 2H); 1.35 (m, 4H); 0.93 (t, 3H)。

工程2: ペンチル 4 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【0835】

【化213】



化学式: C₂₄H₄₇NO₄

分子量 : 413.64

10

【0836】

化合物 44 のための工程 3 と同じ方法で、ペンチル 4 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、MeCN (12 mL) 中の、tert - ブチルノニルグリシネート (300 mg、1.17 mmol) およびペンチル 4 - プロモブタノエート (290 mg、1.22 mmol) から合成し、K₂CO₃ (341 mg、2.45 mmol) およびKI (19 mg、0.12 mmol) を加えた。収率 (343 mg、71%)。

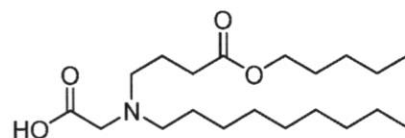
UPLC/ELSD: RT = 1.81 分。MS (ES): C₂₄H₄₇NO₄ についての m/z (MH⁺) 415。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.23 (s, 2H); 2.60 (br. m, 4H); 2.37 (t, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.52 - 1.20 (br. m, 27H); 0.90 (m, 6H)。

工程3: N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシン

【0837】

【化214】



化学式: C₂₀H₃₉NO₄

分子量 : 357.54

20

30

40

【0838】

化合物 44 のための工程 4 と同じ方法で、N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシンは、DCM (4 mL) 中の、ペンチル 4 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート (343 mg、0.83 mmol) およびTFA (3.17 mL、41.5 mmol) から合成した。収

50

率 (296 mg、99%)。

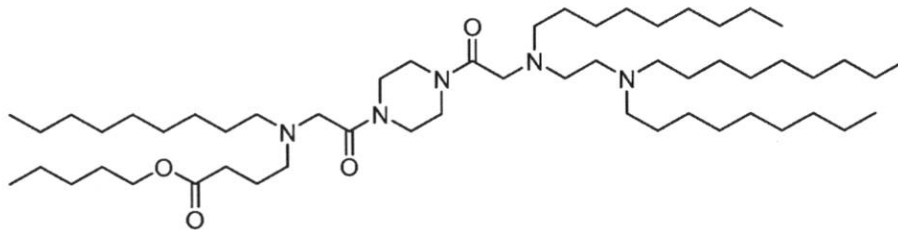
UPLC/ELSD: RT = 1.29分。MS (ES): C₂₀H₃₉NO₄ についての m/z (MH⁺) 358。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.43 (br, 2H); 2.94 (br, 4H); 2.41 (t, 2H); 1.98 (br. m, 2H); 1.74 - 1.54 (br. m, 4H); 1.40 - 1.16 (br. m, 16H); 0.91 (m, 6H)。

工程4: ペンチル 4 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) プタノエート

【0839】

【化215】



化学式: C₅₅H₁₀₉N₅O₄

分子量 : 904.51

【0840】

化合物44のための工程7と同じ方法で、ペンチル 4 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) プタノエートは、THF (25 mL) 中の、N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシン (100 mg、0.28 mmol)、2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (174 mg、0.31 mmol)、iPr₂EtN (107 μL、0.62 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、0.50 mL、0.84 mmol) から合成した。収率 (121 mg、48%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.01分。MS (ES): C₅₅H₁₀₉N₅O₄ についての m/z (MH⁺) 905。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.93 (t, 2H); 3.61 - 3.31 (br. m, 8H); 3.17 (m, 4H); 2.55 - 2.08 (br. m, 16H); 1.71 - 0.90 (br. m, 64H); 0.75 (m, 15H)。

AV: 化合物46: メチル 8 - ((2 - ((2 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) エチル) (ノニル) アミノ) オクタノエート

工程1: 2 - (ノニルアミノ) エタン - 1 - オール

【0841】

10

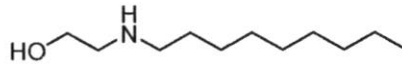
20

30

40

50

【化216】

化学式: C₁₁H₂₅NO

分子量 : 187.33

10

【0842】

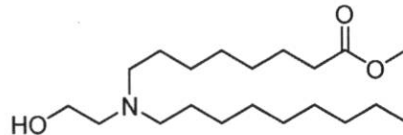
MeCN (150 mL) 中の、エタノールアミン (4.4 mL、72 mmol) と、1-ブロモノナン (3.0 g、14.5 mmol) との混合物に、K₂CO₃ (4.0 g、29 mmol) および KI (240 mg、1.5 mmol) を加え、混合物は、82 °C で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトのパッド上でろ過した。MeCN は、ヘキサンで 3 回抽出し、組み合わされたヘキサンは、濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% の DCM / [DCM 20% の MeOH 1% の NH₄OH]) による精製により、2-(ノニルアミノ)エタン-1-オール (1.0 g、38%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.66 (t, 2H); 2.80 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.96 (br. m, 2H); 1.50 (br. m, 2H); 1.28 (br. m, 12H); 0.90 (t, 3H).

工程2: メチル 8 - ((2-ヒドロキシエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

【0843】

【化217】

化学式: C₂₀H₄₁NO₃

分子量 : 343.55

30

【0844】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、メチル 8 - ((2-ヒドロキシエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエートは、MeCN (30 mL) 中の、2-(ノニルアミノ)エタン-1-オール (500 mg、2.67 mmol)、メチル 8-ブロモオクタノエート (665 mg、2.8 mmol)、K₂CO₃ (780 mg、5.6 mmol)、および KI (44 mg、0.27 mmol) から合成した。収率 (578 mg、63%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.01 分。MS (ES): C₂₀H₄₁NO₃ についての m/z (MH⁺) 344.31。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.59 (t, 2H); 2.65 (br, 2H); 2.51 (t, 4H); 2.32 (t, 2H); 1.65 (br. m, 2H); 1.49 (br. m, 4H); 1.30 (br. m, 18H); 0.90 (t, 3H)。

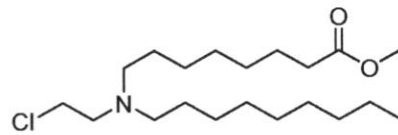
工程3: メチル 8 - ((2-クロロエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

【0845】

40

50

【化218】

化学式: $C_{20}H_{40}ClNO_2$

分子量 : 362.00

10

【0846】

化合物18のための工程2と同じ方法で、メチル8-((2-クロロエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエートは、DCM(10mL)中の、メチル8-((2-ヒドロキシエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート(578mg、1.68mmol)、メタン
スルホニルクロリド(163 μ L、2.10mmol)およびトリメチルアミン(305
 μ L、2.20mmol)から合成した。収率(418mg、69%)。

UPLC/ELSD: RT=1.21分。MS(ES): $C_{20}H_{40}ClNO_2$ についてのm/z(MH⁺)363。

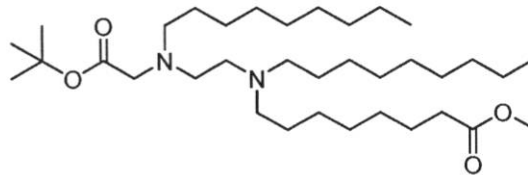
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 3.69(br, 3H); 3.51(br, 2H)、2.78(br.m, 2H); 2.47(br.m, 4H); 2.33(t, 2H); 1.72-1.20(br.m, 24H); 0.91(t, 3H)。

20

工程4:メチル8-((2-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

【0847】

【化219】

化学式: $C_{35}H_{70}N_2O_4$

分子量 : 582.96

30

【0848】

MeCN(10mL)中の、tert-ブチルノニルグリシネート(218mg、0.85mmol)と、メチル8-((2-クロロエチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート(337mg、0.93mmol)との混合物に、K₂CO₃(236mg、1.69mmol)およびKI(14mg、0.08mmol)を加え、混合物は、82で12時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトのパッドに通してろ過した。混合物は、ヘキサンで3回抽出し、組み合わせられたヘキサンは、濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~10%のMeOH/DCM)による精製により、メチル8-((2-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート(283mg、57%)を得た。

40

UPLC/ELSD: RT=2.92分。MS(ES): $C_{35}H_{70}N_2O_4$ についてのm/z(MH⁺)584。

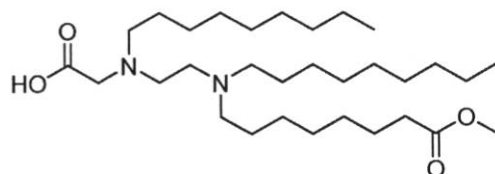
50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.28 (s, 2H); 2.80 - 2.20 (br. m, 12H); 1.85 - 1.10 (br. m, 47H); 0.91 (t, 6H).

工程5: N-(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)-N-ノニルグリシン

【0849】

【化220】



化学式: $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_4$

分子量 : 526.85

10

【0850】

化合物44のための工程4と同じ方法で、N-(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)-N-ノニルグリシンは、DCM(2 mL)中の、メチル8-((2-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート(283 mg、0.49 mmol)およびTFA(1.86 mL、24.3 mmol)から合成した。収率(255 mg、99%)。

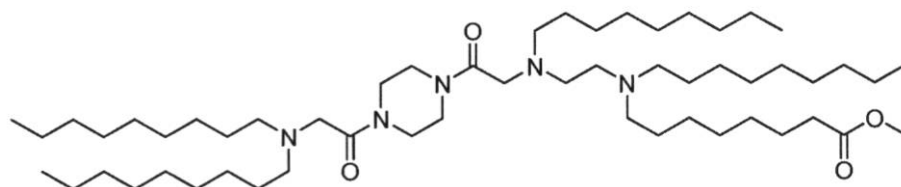
UPLC/ELSD: RT=2.18分。MS(ES): $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_4$ についてのm/z (MH^+) 528。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.69 (s, 3H)、3.26 (s, 2H)、2.79 (br. m, 8H)、2.59 (t, 2H)、2.33 (t, 2H)、1.76 - 1.08 (br. m, 38H); 0.90 (t, 6H).

工程6: メチル8-((2-((2-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

【0851】

【化221】



化学式: $\text{C}_{55}\text{H}_{109}\text{N}_5\text{O}_4$

分子量 : 904.51

40

【0852】

化合物11のための工程11と同じ方法で、メチル8-((2-((2-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエートは、2-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(75 mg、0.20 mmol)、N-(2-((8-メト

50

キシ - 8 - オキソオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) - N - ノニルグリシン (150 mg、0.28 mmol)、 iPr_2EtN (88 μL 、0.50 mmol) および T3P (50% の EtOAc 溶液、409 μL 、0.69 mmol) から合成した。収率 (57 mg、32%)。

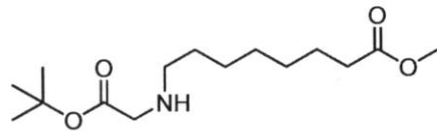
UPLC/ELSD: RT = 2.88 分。MS (ES): $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についての m/z (MH^+) 905。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.82 - 2.87 (br. m, 27H); 2.64 (m, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.80 - 1.15 (br. m, 66H); 0.90 (t, 12H)。

AW: 化合物 47: メチル 8 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (2 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) オクタノエート
 工程 1: メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) アミノ) オクタノエート

【0853】

【化222】



化学式: $C_{15}H_{29}NO_4$

分子量 : 287.40

【0854】

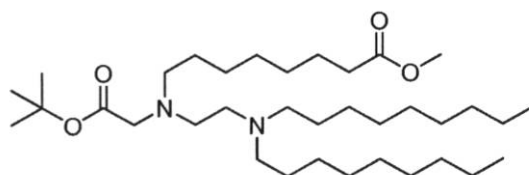
化合物 44 のための工程 1 と同じ方法で、メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) アミノ) オクタノエートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチルグリシン (2.0 g、12 mmol)、メチル 8 - プロモオクタノエート (2.8 g、12 mmol)、 K_2CO_3 (3.3 g、24 mmol)、および KI (198 mg、1.2 mmol) から合成した。収率 (1.16 g、34%)。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.69 (s, 3H); 3.33 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 2.32 (s, 2H); 2.16 - 1.80 (br, 1H); 1.72 - 1.42 (br. m, 13H); 1.34 (br. m, 6H)。

工程 2: メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (2 - (ジノニルアミノ) エチル) アミノ) オクタノエート

【0855】

【化223】



化学式: $C_{35}H_{70}N_2O_4$

分子量 : 582.96

10

20

30

40

50

【0856】

化合物46のための工程4と同じ方法で、メチル8-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(2-(ジニルアミノ)エチル)アミノ)オクタノエートは、MeCN(10mL)中の、メチル8-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)アミノ)オクタノエート(300mg、1.0mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ニルノナン-1-アミン(381mg、1.15mmol)、K₂CO₃(320mg、2.3mmol)、およびKI(17mg、0.10mmol)から合成した。収率(285mg、47%)。

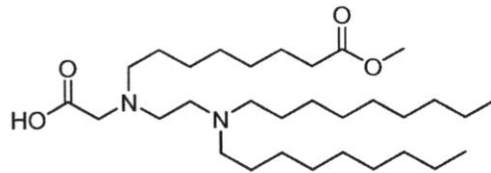
UPLC/ELSD: RT=2.89分。MS(ES): C₃₅H₇₀N₂O₄についてのm/z(MH⁺)584。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.69(s, 3H); 3.29(s, 2H); 3.10(br. m, 8H); 2.59(t, 2H); 2.32(t, 2H); 1.82(br. m, 4H); 1.74-1.16(br. m, 43H); 0.91(t, 6H)。

工程3: N-(2-(ジニルアミノ)エチル)-N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)グリシン

【0857】

【化224】



化学式: C₃₁H₆₂N₂O₄

分子量 : 526.85

【0858】

化合物46のための工程5と同じ方法で、N-(2-(ジニルアミノ)エチル)-N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)グリシンは、DCM(2mL)中の、メチル8-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(2-(ジニルアミノ)エチル)アミノ)オクタノエート(285mg、0.50mmol)、およびTFA(1.87mL、24.4mmol)から合成した。収率(254mg、98%)。

UPLC/ELSD: RT=2.16分。MS(ES): C₃₁H₆₂N₂O₄についてのm/z(MH⁺)528。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.69(s, 3H); 3.25(s, 2H); 2.90-2.72(br. m, 8H); 2.59(t, 2H); 2.32(t, 2H); 1.66(br. m, 6H); 1.48(br. m, 2H); 1.40-1.20(br. m, 30H); 0.91(t, 6H)。

工程4: メチル8-((2-(ジニルアミノ)エチル)(2-(4-(ジニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)オクタノエート

【0859】

10

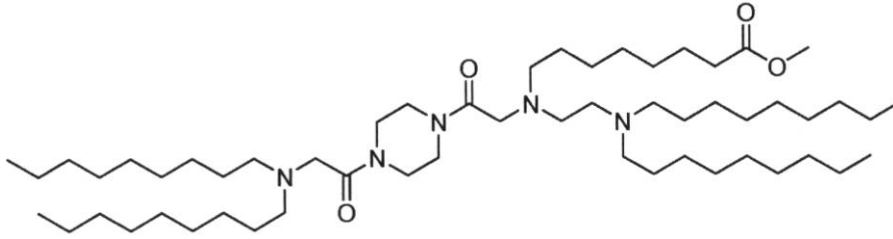
20

30

40

50

【化 2 2 5】

化学式: $C_{55}H_{109}N_5O_4$

分子量 : 904.51

10

【0860】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、メチル 8 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (2 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) アミノ) オクタノエートは、2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (75 mg、0.20 mmol)、N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - (8 - メトキシ - 8 - オキシオクチル) グリシン (150 mg、0.28 mmol)、 iPr_2EtN (88 μ L、0.50 mmol) および T3P (50% の EtOAc 溶液、409 μ L、0.69 mmol) から合成した。収率 (80 mg、39%)。

UPLC / ELSD : RT = 2.87 分。MS (ES) : $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についての m/z (MH^+) 905。

20

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.81 - 2.21 (br. m, 31H) ; 1.89 - 1.05 (br. m, 66H) ; 0.90 (t, 12H) .

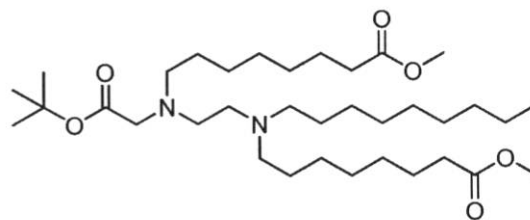
AX : 化合物 48 : メチル 8 - ((2 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) (2 - ((8 - メトキシ - 8 - オキシオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) アミノ) オクタノエート

工程 1 : メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (2 - ((8 - メトキシ - 8 - オキシオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) アミノ) オクタノエート

【0861】

30

【化 2 2 6】

化学式: $C_{35}H_{68}N_2O_6$

分子量 : 612.94

40

【0862】

化合物 46 のための工程 4 と同じ方法で、メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (2 - ((8 - メトキシ - 8 - オキシオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) アミノ) オクタノエートは、MeCN (4 mL) 中の、メチル 8 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) アミノ) オクタノエート (65 mg、0.23 mmol)、メチル 8 - ((2 - クロロエチル) (ノニル) アミノ) オクタノエート (86 mg、0.24 mmol)、 K_2CO_3 (69 mg、0.50 mmol)、および KI (4 mg、0.02 mmol) から合成した。収率 (60 mg、43%)。

50

UPLC/ELSD: RT = 2.42分。MS(ES): C₃₅H₆₈N₂O₆についてのm/z (MH⁺) 614。

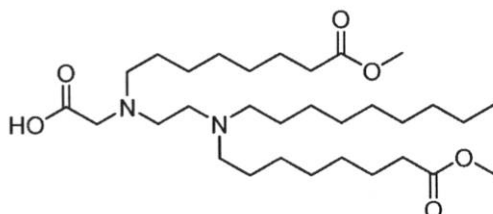
¹H-NMR (300MHz、CDCl₃) : ppm 3.66 (s, 6H); 3.25 (s, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.54 (m, 4H); 2.38 (m, 4H); 2.28 (t, 4H); 1.61 (m, 4H); 1.54 - 1.10 (br.m, 39H); 0.87 (t, 3H)。

工程2: N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)-N-(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)グリシン

【0863】

【化227】

10



化学式: C₃₁H₆₀N₂O₆

分子量 : 556.83

20

【0864】

化合物46のための工程5と同じ方法で、N-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)-N-(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)グリシンは、DCM(1mL)中の、メチル8-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)アミノ)オクタノエート(60mg、0.10mmol)、およびTFA(0.37mL、4.9mmol)から合成した。収率(54mg、99%)。

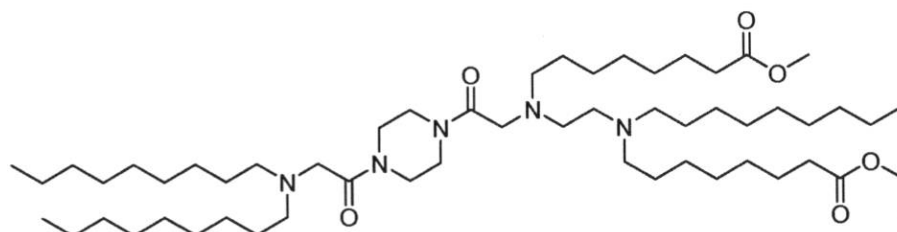
¹H-NMR (300MHz、CDCl₃) : ppm 3.60 (s, 6H); 3.15 (s, 2H); 2.72 (br.m, 8H); 2.50 (t, 2H); 2.22 (t, 4H); 1.70 - 1.05 (br.m, 34H); 0.81 (t, 3H)。

30

工程3: メチル8-((2-(4-(ジノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(2-((8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)アミノ)オクタノエート

【0865】

【化228】



化学式: C₅₅H₁₀₇N₅O₆

分子量 : 934.49

40

【0866】

50

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、メチル 8 - ((2 - (4 - (ジノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (2 - ((8 - メトキシ - 8 - オキソオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) アミノ) オクタノエートは、2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (26 mg、0.07 mmol)、N - (8 - メトキシ - 8 - オキソオクチル) - N - (2 - ((8 - メトキシ - 8 - オキソオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) グリシン (54 mg、0.10 mmol)、*i*Pr₂EtN (30 μL、0.17 mmol) および T3P (50% の EtOAc 溶液、140 μL、0.24 mmol) から合成した。収率 (20 mg、27%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.56 分。MS (ES) : C₅₅H₁₀₇N₅O₆ についての m/z (MH⁺) 935。

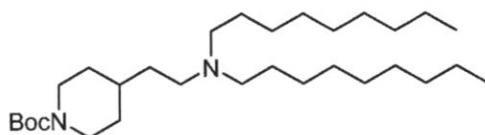
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.70 - 3.00 (br. m, 18 H) ; 2.55 - 2.05 (br. m, 18 H) ; 1.70 - 0.95 (br. m, 62 H) ; 0.76 (t, 9 H) .

AY: 化合物 49: 2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

工程 1: tert-ブチル 4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0867】

【化229】



化学式: C₃₀H₆₀N₂O₂

分子量 : 480.82

【0868】

MeCN (100 mL) 中の、tert-ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.50 g、6.6 mmol) と、1 - ブロモノナン (1.36 g、6.57 mmol) との混合物に、K₂CO₃ (1.83 g、13.1 mmol) および KI (109 mg、0.66 mmol) を加え、混合物は、82 で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトのパッド上でろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% の DCM / [DCM 20% の MeOH 1% の NH₄OH]) による精製により、tert-ブチル 4 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (602 mg、19%) を得た。

UPLC/ELSD: RT = 2.41 分。MS (ES) : C₃₀H₆₀N₂O₂ についての m/z (MH⁺) 482。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.20 - 2.26 (br. m, 10 H) ; 1.77 - 1.10 (br. m, 44 H) ; 0.91 (t, 6 H) .

工程 2: N - ノニル - N - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) ノナン - 1 - アミン

【0869】

10

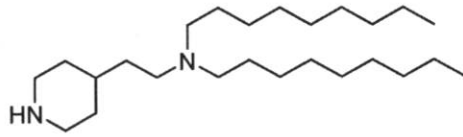
20

30

40

50

【化230】

化学式: $C_{25}H_{52}N_2$

分子量 : 380.71

10

【0870】

化合物11のための工程4と同じ方法で、N-ノニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ノナン-1-アミンは、DCM(5mL)中の、tert-ブチル4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(602mg、1.25mmol)およびTFA(4.8mL、63mmol)から合成した。収率(406mg、85%)。

UPLC/ELSD: RT=1.27分。MS(ES): $C_{25}H_{52}N_2$ についてのm/z(MH⁺)382。

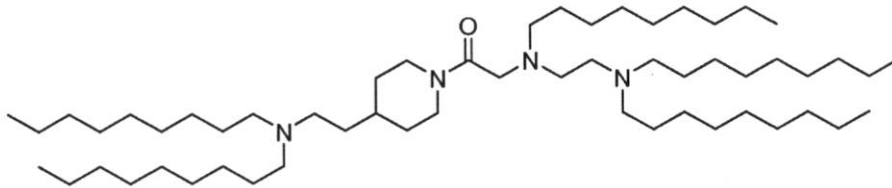
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.15(br.m, 2H); 2.65(br.m, 2H); 2.42(br.m, 6H); 1.83-1.04(br.m, 35H); 0.90(t, 6H)。

20

工程3: 2-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

【0871】

【化231】

化学式: $C_{56}H_{114}N_4O$

分子量 : 859.56

30

【0872】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンは、THF(10mL)中の、N-ノニル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ノナン-1-アミン(200mg、0.53mmol)、N-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(287mg、0.58mmol)、iPr₂EtN(201μL、1.2mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、938μL、1.6mmol)から合成した。収率(90mg、20%)。

40

UPLC/ELSD: RT=3.26分。MS(ES): $C_{56}H_{114}N_4O$ についてのm/z(MH⁺)860。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.62-4.09(br.m, 2H); 3.55-2.21(br.m, 20H); 1.94-1.00(br.m,

50

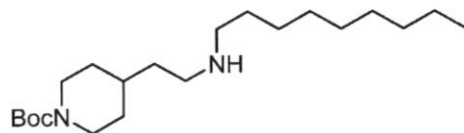
7.7 H) ; 0.91 (t, 15 H) .

A Z : 化合物 50 : 2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル) (ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (ノニルアミノ)エチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0873】

【化232】



化学式: $C_{21}H_{42}N_2O_2$

分子量 : 354.58

10

【0874】

化合物 49 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニルアミノ)エチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - アミノエチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.50 g、6.6 mmol)、1 - プロモノナン (1.36 g、6.57 mmol)、 K_2CO_3 (1.83 g、13.1 mmol)、および KI (109 mg、0.66 mmol) から合成した。収率 (288 mg、13%)。

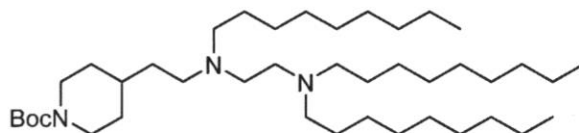
UPLC / ELS D : RT = 1.23 分。MS (ES) : $C_{21}H_{42}N_2O_2$ についての m/z (MH⁺) 356。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (br. m, 2 H) ; 2.67 (br. m, 6 H) ; 1.80 - 0.98 (br. m, 30 H) ; 0.90 (t, 3 H) .

工程 2 : tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル) (ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0875】

【化233】



化学式: $C_{41}H_{83}N_3O_2$

分子量 : 650.13

40

【0876】

MeCN (20 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニルアミノ)エチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (288 mg、0.81 mmol) と、N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (297 mg、0.89 mmol) との混合

50

物に、 K_2CO_3 (249 mg、1.79 mmol)、および KI (13 mg、0.08 mmol) を加え、混合物は、82 で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンですすぎながら、セライトのパッド上でろ過し、濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~100% の DCM / [DCM 20% の MeOH 1% の NH_4OH]) による精製により、tert-ブチル 4-(2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (216 mg、41%) を得た。

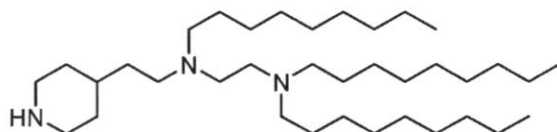
UPLC/ELSD: RT = 2.72 分。MS (ES): $C_{41}H_{83}N_3O_2$ についての m/z (MH^+) 651。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (br, 2H); 2.83 - 2.29 (br. m, 14H); 1.75 - 1.00 (br. m, 58H); 0.90 (t, 9H)。

工程 3: N1, N1, N2 - トリノニル - N2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミン

【0877】

【化234】



化学式: $C_{36}H_{75}N_3$

分子量: 550.02

【0878】

化合物 44 のための工程 6 と同じ方法で、N1, N1, N2 - トリノニル - N2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) エタン - 1, 2 - ジアミンは、DCM (2 mL) 中の、tert-ブチル 4-(2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (216 mg、0.33 mmol) および TFA (1.27 mL、16.6 mmol) から合成した。収率 (178 mg、97%)。UPLC/ELSD: RT = 1.84 分。MS (ES): $C_{36}H_{75}N_3$ についての m/z (MH^+) 551。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.08 (br. m, 2H); 2.70 - 2.25 (br. m, 14H); 2.0 (br, 1H); 1.80 - 1.02 (br. m, 49H); 0.90 (t, 9H)。

工程 4: 2 - (ジノニルアミノ) - 1 - (4 - (2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0879】

10

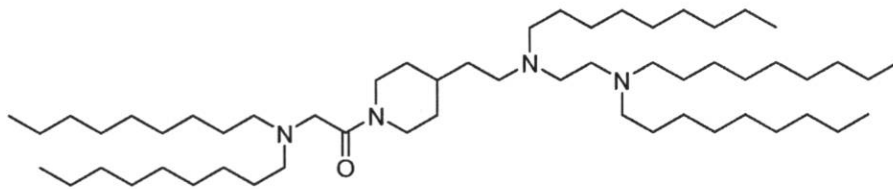
20

30

40

50

【化235】

化学式: $C_{56}H_{114}N_4O$

分子量 : 859.56

10

【0880】

化合物44のための工程7と同じ方法で、2-(ジノニルアミノ)-1-(4-(2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンは、THF(6 mL)中の、ジノニルグリシン(96 mg、0.29 mmol)、 N^1, N^1, N^2 -トリノニル- N^2 -(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)エタン-1,2-ジアミン(178 mg、0.32 mmol)、 iPr_2EtN (112 μ L、0.65 mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、525 μ L、0.88 mmol)から合成した。収率(121 mg、48%)。

20

UPLC/ELSD: RT=2.96分。MS(ES): $C_{56}H_{114}N_4O$ についてのm/z(MH⁺)860。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.63-4.08(br.m, 4H); 3.34-2.25(br.m, 18H); 1.90-1.01(br.m, 77H); 0.91(t, 15H)。

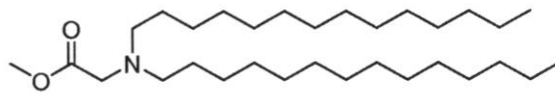
BA: 化合物51: 2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ-1-(4-(ジテトラデシルグリシル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

工程1: メチルジテトラデシルグリシネート

【0881】

【化236】

30

化学式: $C_{31}H_{63}NO_2$

分子量 : 481.85

40

【0882】

化合物11からの工程1と同じ方法で、メチル3-(ジテトラデシルアミノ)プロパノエートは、DCE(22 mL)中の、グリシンメチルエステル塩酸塩(564 mg、4.49 mmol)、テトラデカナール(2.1 g、9.89 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.1 g、9.89 mmol)、酢酸(0.6 mL、9.89 mmol)、トリメチルアミン(0.93 mL、6.74 mmol)から合成した。収率(1.93 g、89%)。

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.72(s, 3H); 3.34(s, 2H); 1.56(t, 4H); 1.60-1.03(br.m, 48H); 0

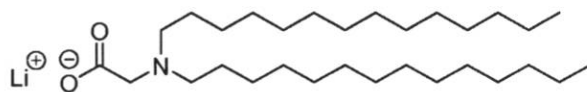
50

. 9 1 (t , 6 H) .

工程 2 : リチウムジテトラデシルグリシネート

【 0 8 8 3 】

【 化 2 3 7 】



化学式: $C_{30}H_{60}LiNO_2$

分子量 : 473.76

10

【 0 8 8 4 】

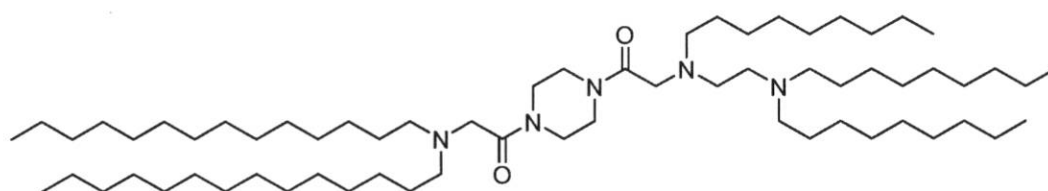
化合物 11 からの工程 2 と同じ方法で、リチウムジテトラデシルグリシネートは、THF (20 mL) 中の、メチルジテトラデシルグリシネート (1.93 g、4.0 mmol) および 1 M の LiOH (20 mL、20 mmol) から合成した。収率 (1.81 g、97%) 。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.17 (s , 2 H) ; 2.64 (t , 4 H) ; 1.52 (br . m , 4 H) ; 1.31 (br . m , 44 H) ; 0.93 (t , 6 H) .

工程 3 : 2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (4 - (ジテトラデシルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【 0 8 8 5 】

【 化 2 3 8 】



化学式: $C_{65}H_{131}N_5O_2$

分子量 : 1014.80

30

【 0 8 8 6 】

化合物 44 のための工程 7 と同じ方法で、2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (4 - (ジテトラデシルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンは、THF (4 mL) 中の、リチウムジテトラデシルグリシネート (126 mg、0.26 mmol)、2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (134 mg、0.24 mmol)、 iPr_2EtN (91 μ L、0.52 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、424 μ L、0.71 mmol) から合成した。

UPLC / ELS D : RT = 3.64 分。MS (ES) : $C_{65}H_{131}N_5O_2$ についての m/z (MH^+) 1016。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.84 - 2.34 (br . m , 26 H) ; 1.88 - 0.99 (br . m , 90 H) ; 0.90 (t , 15 H) .

40

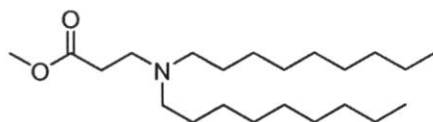
50

BB : 化合物 52 : 3 - (ジノニルアミノ) - 1 - (4 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル) (ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オン

工程 1 : メチル 3 - (ジノニルアミノ)プロパノエート

【0887】

【化239】



化学式: $C_{22}H_{45}NO_2$

分子量 : 355.61

10

【0888】

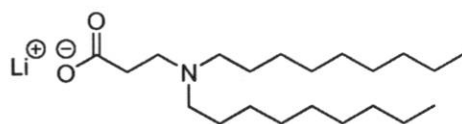
MeCN (100 mL) 中の、メチル 3 - アミノプロパノエート塩酸塩 (2.0 g、14 mmol) と、1 - ブロモノナン (2.7 mL、14 mmol) との混合物に、 K_2CO_3 (4.0 g、29 mmol) および KI (238 mg、1.4 mmol) を加え、混合物は、82 で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、ヘキサンで洗浄しながら、セライトのパッド上でろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 10% の MeOH / DCM) による精製により、メチル 3 - (ジノニルアミノ)プロパノエート (663 mg、13%) を得た。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.69 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 2.41 (br. m, 6H); 1.70 - 1.10 (br. m, 28H); 0.90 (t, 6H).

工程 2 : リチウム 3 - (ジノニルアミノ)プロパノエート

【0889】

【化240】



化学式: $C_{21}H_{42}LiNO_2$

分子量 : 347.51

20

30

40

【0890】

化合物 11 からの工程 2 と同じ方法で、リチウム 3 - (ジノニルアミノ)プロパノエートは、THF (10 mL) 中の、メチル 3 - (ジノニルアミノ)プロパノエート (663 mg、1.86 mmol) および 1 M の LiOH (9.32 mL、9.32 mmol) から合成した。収率 (636 mg、99%)。

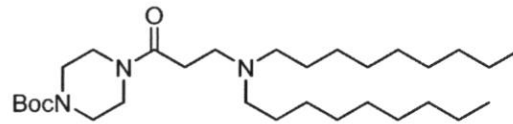
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 2.94 - 1.65 (br. m, 8H); 1.65 - 1.04 (br. m, 28H); 0.90 (t, 6H).

tert - ブチル 4 - (3 - (ジノニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0891】

50

【化241】

化学式: $C_{30}H_{59}N_3O_3$

分子量 : 509.82

10

【0892】

化合物11のための工程3と同じ方法で、tert-ブチル4-(3-(ジニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、THF(20 mL)中の、リチウム3-(ジニルアミノ)プロパノエート(636 mg、1.83 mmol)、1-boc-ピペラジン(388 mg、2.08 mmol)、 iPr_2EtN (726 μ L、4.17 mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、3.4 mL、5.68 mmol)から合成した。収率(839 mg、87%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.26分。MS(ES): $C_{30}H_{59}N_3O_3$ についてのm/z (MH^+) 511。

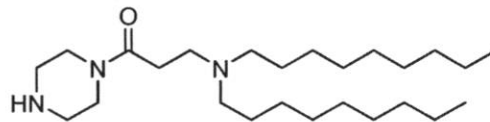
20

1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.71 - 2.21 (br. m, 16H); 1.92 - 0.98 (br. m, 37H); 0.90 (t, 6H)。

工程3: 3-(ジニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

【0893】

【化242】

化学式: $C_{25}H_{51}N_3O$

分子量 : 409.70

30

【0894】

化合物11のための工程4と同じ方法で、3-(ジニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンは、DCM(7 mL)中の、tert-ブチル4-(3-(ジニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(839 mg、1.65 mmol)、およびTFA(6.3 mL、83 mmol)から合成した。収率(501 mg、74%)。

40

UPLC/ELSD: RT = 1.19分。MS(ES): $C_{25}H_{51}N_3O$ についてのm/z (MH^+) 411。

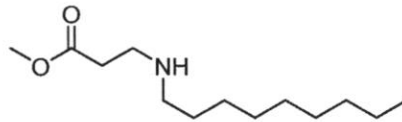
1H -NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.61 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 2.86 (br. m, 6H); 2.46 (br. m, 6H); 1.80 (br, 1H); 1.56 - 1.08 (br. m, 28H); 0.90 (t, 6H)。

工程4: メチル3-(ニルアミノ)プロパノエート

【0895】

50

【化 2 4 3】

化学式: $C_{13}H_{27}NO_2$

分子量 : 229.36

10

【0 8 9 6】

化合物 5 2 のための工程 1 と同じ方法で、メチル 3 - (ノニルアミノ) プロパノエートは、MeCN (1 0 0 mL) 中の、メチル 3 - アミノプロパノエート塩酸塩 (2 . 0 g 、 1 4 mmol) 、 1 - ブロモノナン (2 . 7 mL 、 1 4 mmol) 、 K_2CO_3 (4 . 0 g 、 2 9 mmol) および KI (2 3 8 mg 、 1 . 4 mmol) から合成した。収率 (3 0 0 mg 、 9 %)

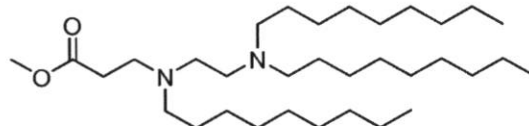
1H -NMR (3 0 0 MHz 、 $CDCl_3$) : ppm 3 . 7 0 (s , 3 H) ; 2 . 9 1 (t , 2 H) ; 2 . 6 0 (br . m , 4 H) ; 1 . 9 0 (br , 1 H) ; 1 . 5 8 - 1 . 0 2 (br . m , 1 4 H) ; 0 . 9 0 (t , 3 H) .

20

工程 5 : メチル 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノエート

【0 8 9 7】

【化 2 4 4】

化学式: $C_{33}H_{68}N_2O_2$

分子量 : 524.92

30

【0 8 9 8】

化合物 1 0 から工程 9 と同じ方法で、メチル 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノエートは、MeCN (2 0 mL) 中の、メチル 3 - (ノニルアミノ) プロパノエート (3 0 0 mg 、 1 . 3 1 mmol) 、 N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (4 7 8 mg 、 1 . 4 4 mmol) 、 K_2CO_3 (4 0 0 mg 、 2 . 8 8 mmol) 、 および KI (2 2 mg 、 0 . 1 3 mmol) から合成した。収率 (3 4 8 mg 、 5 1 %) 。

40

UPLC/ELSD : RT = 2 . 6 6 分。MS (ES) : $C_{33}H_{68}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 5 2 6 。

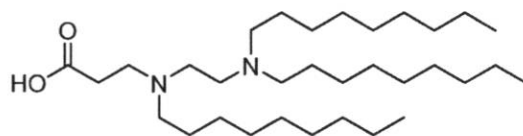
1H -NMR (3 0 0 MHz 、 $CDCl_3$) : ppm 3 . 6 9 (s , 3 H) ; 2 . 8 2 (t , 2 H) ; 2 . 4 4 (br . m , 1 2 H) ; 1 . 8 5 - 1 . 0 5 (br . m , 4 2 H) ; 0 . 9 0 (t , 9 H) .

工程 6 : 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパン酸

【0 8 9 9】

50

【化245】

化学式: $C_{32}H_{66}N_2O_2$

分子量 : 510.89

10

【0900】

化合物10からの工程10と同じ方法で、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸は、THF(3.3mL)中の、メチル3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノエート(348mg、0.66mmol)および1MのLiOH(3.3mL、3.3mmol)から合成した。収率(338mg、99%)。

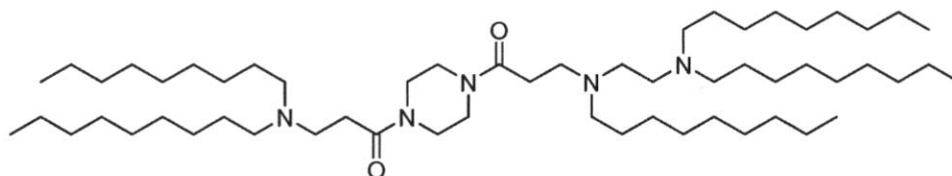
UPLC/ELSD: RT=2.29分。MS(ES): $C_{32}H_{66}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)512。

工程7: 3-(ジノニルアミノ)-1-(4-(3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

20

【0901】

【化246】

化学式: $C_{57}H_{115}N_5O_2$

分子量 : 902.58

30

【0902】

化合物11のための工程11と同じ方法で、3-(ジノニルアミノ)-1-(4-(3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンは、THF(10mL)中の、3-(ジノニルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(298mg、0.73mmol)、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸(338mg、0.68mmol)、iPr₂EtN(254μL、1.46mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、1.18mL、1.98mmol)から合成した。収率(218mg、37%)。

40

UPLC/ELSD: RT=2.89分。MS(ES): $C_{57}H_{115}N_5O_2$ についてのm/z(MH⁺)903。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.65(br.m, 4H); 3.50(br.m, 4H); 2.82(br.m, 4H); 2.66-2.30(br.m, 18H); 1.61-1.02(br.m, 70H); 0.90(t, 15H)。

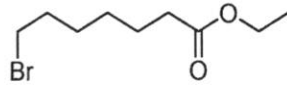
BC: 化合物53: エチル7-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエート

50

工程 1 : エチル 7 - ブロモヘプタノエート

【 0 9 0 3 】

【 化 2 4 7 】



化学式: $C_9H_{17}BrO_2$

分子量 : 237.14

10

【 0 9 0 4 】

化合物 15 のための工程 1 と同じ方法で、エチル 7 - ブロモヘプタノエートは、THF (6 mL) 中の、7 - ブロモヘプタン酸 (1.0 g、4.8 mmol)、エタノール (5.6 mL、96 mmol)、および H_2SO_4 (0.25 mL、4.8 mmol) から合成した。収率 (911 mg、80%)。

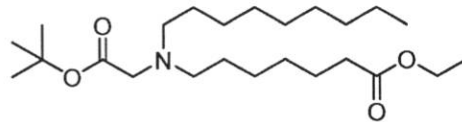
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.15 (q, 2H); 3.42 (t, 2H); 2.33 (t, 2H); 1.87 (m, 2H); 1.66 (m, 2H); 1.57 - 1.14 (br. m, 7H)。

20

工程 2 : エチル 7 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ヘプタノエート

【 0 9 0 5 】

【 化 2 4 8 】



化学式: $C_{24}H_{47}NO_4$

分子量 : 413.64

30

【 0 9 0 6 】

化合物 44 のための工程 3 と同じ方法で、エチル 7 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ヘプタノエートは、MeCN (10 mL) 中の、tert - ブチルノニルグリシネート (250 mg、0.97 mmol)、エチル 7 - ブロモヘプタノエート (253 mg、1.07 mmol)、 K_2CO_3 (270 mg、1.94 mmol)、および KI (16 mg、0.10 mmol) から合成した。収率 (298 mg、74%)。

40

UPLC / ELS D : RT = 1.60 分。MS (ES) : $C_{24}H_{47}NO_4$ についての m/z (MH^+) 414.68。

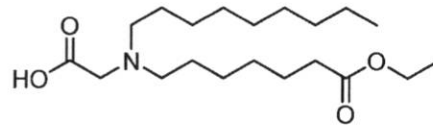
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.14 (q, 2H); 3.23 (s, 2H); 2.57 (t, 4H); 2.31 (t, 2H); 1.74 - 1.12 (br. m, 34H); 0.90 (t, 3H)。

工程 3 : N - (7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル) - N - ノニルグリシン

【 0 9 0 7 】

50

【化249】

化学式: $C_{20}H_{39}NO_4$

分子量 : 357.54

10

【0908】

化合物44のための工程4と同じ方法で、N-(7-エトキシ-7-オキソヘプチル)-N-ノニルグリシンは、DCM(3mL)中の、エチル7-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエート(298mg、0.72mmol)、およびTFA(2.8mL、36mmol)から合成した。収率(244mg、95%)。

UPLC/ELSD: RT=1.07分。MS(ES): $C_{20}H_{39}NO_4$ についてのm/z(MH⁺)358.50。

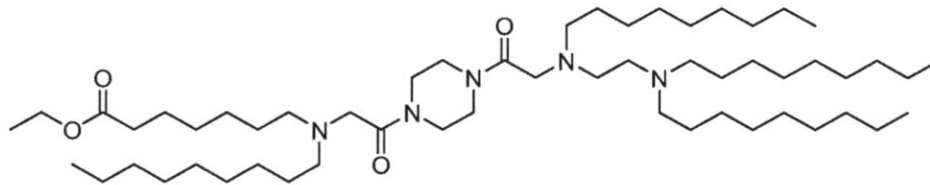
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.15(q, 2H); 3.46(br, 2H); 3.01(br, 4H); 2.31(t, 2H); 1.86-1.10(br.m, 25H); 0.91(t, 3H)。

20

工程4: エチル7-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエート

【0909】

【化250】

化学式: $C_{55}H_{109}N_5O_4$

分子量 : 904.51

30

【0910】

化合物44のための工程7と同じ方法で、エチル7-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエートは、THF(10mL)中の、N-(7-エトキシ-7-オキソヘプチル)-N-ノニルグリシン(111mg、0.31mmol)、2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(160mg、0.28mmol)、iPr₂EtN(109μL、0.62mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、0.51mL、0.81mmol)から合成した。収率(70mg、27%)。

40

UPLC/ELSD: RT=2.88分。MS(ES): $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についてのm/z(MH⁺)905.33。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.00(q, 2H); 3.65-3.34(br.m, 8H); 3.19(s, 2H); 3.13(s, 2H); 2.

50

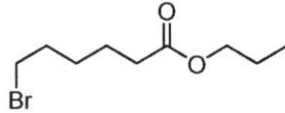
5.0 - 2.10 (br. m, 16 H); 1.65 - 0.90 (br. m, 67 H); 0.75 (t, 12 H).

BD: 化合物 54: プロピル 6 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエート

工程 1: プロピル 6 - ブロモヘキサノエート

【0911】

【化251】



化学式: $C_9H_{17}BrO_2$

分子量 : 237.14

10

【0912】

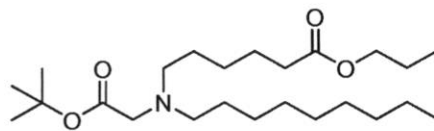
化合物 15 のための工程 1 と同じ方法で、プロピル 6 - ブロモヘキサノエートは、THF (5 mL) 中の、6 - ブロモヘキサン酸 (1.0 g, 5.1 mmol)、1 - プロパノール (1.5 g, 26 mmol)、および H_2SO_4 (0.27 mL, 5.1 mmol) から合成した。収率 (1.14 g, 94%)。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 4.05 (t, 2 H); 3.43 (t, 2 H); 2.34 (t, 2 H); 1.90 (m, 2 H); 1.68 (m, 4 H); 1.50 (m, 2 H); 0.96 (t, 3 H)。

工程 2: プロピル 6 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエート

【0913】

【化252】



化学式: $C_{24}H_{47}NO_4$

分子量 : 413.64

20

30

【0914】

化合物 44 のための工程 3 と同じ方法で、プロピル 6 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエートは、MeCN (10 mL) 中の、tert - ブチルノニルグリシネート (250 mg, 0.97 mmol)、プロピル 6 - ブロモヘキサノエート (253 mg, 1.07 mmol)、 K_2CO_3 (270 mg, 1.94 mmol)、および KI (16 mg, 0.10 mmol) から合成した。収率 (258 mg, 64%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.62 分。MS (ES): $C_{24}H_{47}NO_4$ についての m/z (MH^+) 414.59。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 4.05 (t, 2 H); 3.2

40

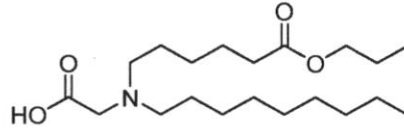
50

3 (s , 2 H) ; 2 . 5 8 (b r . m , 4 H) ; 2 . 3 3 (t , 2 H) ; 1 . 7 5 - 1 . 1 5 (b r . m , 3 1 H) ; 0 . 9 1 (m , 6 H) .

工程 3 : N - ノニル - N - (6 - オキソ - 6 - プロポキシヘキシル) グリシン

【 0 9 1 5 】

【 化 2 5 3 】



化学式: $C_{20}H_{39}NO_4$

分子量 : 357.54

10

【 0 9 1 6 】

化合物 4 4 のための工程 4 と同じ方法で、N - ノニル - N - (6 - オキソ - 6 - プロポキシヘキシル) グリシンは、DCM (3 mL) 中の、プロピル 6 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエート (2 5 8 mg 、 0 . 6 2 mmol) 、および TFA (2 . 4 mL 、 3 1 mmol) から合成した。収率 (2 2 3 mg 、 9 9 %) 。

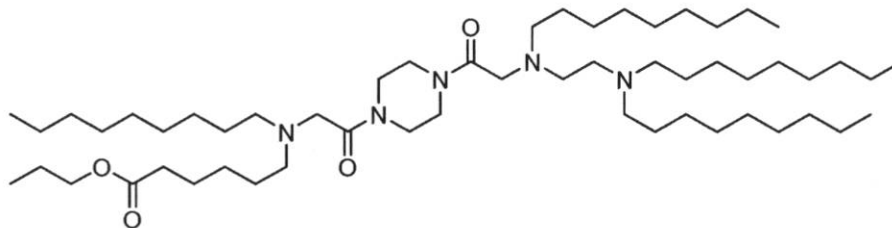
UPLC / ELS D : RT = 1 . 1 3 分。MS (ES) : $C_{20}H_{39}NO_4$ についての m/z (MH⁺) 3 5 8 . 5 0 。

¹H - NMR (3 0 0 MHz 、 CDCl₃) : ppm 4 . 0 9 (t , 2 H) ; 3 . 3 4 (s , 2 H) ; 2 . 8 7 (b r . m , 4 H) ; 2 . 3 6 (t , 2 H) ; 1 . 7 7 - 1 . 1 0 (b r . m , 2 2 H) ; 0 . 9 2 (m , 6 H) .

工程 4 : プロピル 6 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエート

【 0 9 1 7 】

【 化 2 5 4 】



化学式: $C_{55}H_{109}N_5O_4$

分子量 : 904.51

20

30

40

【 0 9 1 8 】

化合物 4 4 のための工程 7 と同じ方法で、プロピル 6 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエートは、THF (1 0 mL) 中の、N - ノニル - N - (6 - オキソ - 6 - プロポキシヘキシル) グリシン (1 1 1 mg 、 0 . 3 1 mmol) 、 2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (ピペラジン -

50

1 - イル) エタン - 1 - オン (160 mg、0.28 mmol)、 iPr_2EtN (109 μ L、0.62 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、0.51 mL、0.81 mmol) から合成した。収率 (72 mg、28%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.91 分。MS (ES): $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についての m/z (MH^+) 905.33。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.09 (t, 2H); 3.78 - 3.46 (br. m, 8H); 3.34 (s, 2H); 3.28 (s, 2H); 2.68 - 2.24 (br. m, 16H); 1.85 - 1.10 (br. m, 64H); 0.92 (m, 15H)。

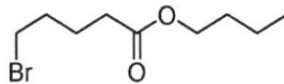
BE: 化合物 55: ブチル 5 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ペンタノエート

10

工程 1: ブチル 5 - プロモペンタノエート

【0919】

【化255】



化学式: $C_9H_{17}BrO_2$

分子量 : 237.14

20

【0920】

化合物 15 のための工程 1 と同じ方法で、ブチル 5 - プロモペンタノエートは、THF (7 mL) 中の、5 - プロモペンタン酸 (1.47 g、8.1 mmol)、1 - ブタノール (0.50 g、6.8 mmol)、および H_2SO_4 (0.36 mL、6.8 mmol) から合成した。収率 (1.42 g、0.89%)。

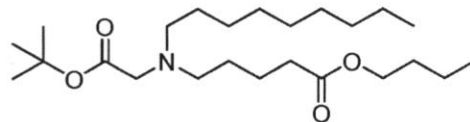
30

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.10 (t, 2H); 4.34 (t, 2H); 2.36 (t, 2H); 1.93 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 0.96 (t, 3H)。

工程 2: ブチル 5 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ペンタノエート

【0921】

【化256】



化学式: $C_{24}H_{47}NO_4$

分子量 : 413.64

40

【0922】

化合物 44 のための工程 3 と同じ方法で、ブチル 5 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ペンタノエートは、MeCN (10 mL) 中の

50

、tert-ブチルノニルグリシネート(250 mg、0.97 mmol)、ブチル5-プロモペンタノエート(253 mg、1.07 mmol)、K₂CO₃(270 mg、1.94 mmol)、およびKI(16 mg、0.10 mmol)から合成した。収率(284 mg、71%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.67分。MS(ES): C₂₄H₄₇NO₄についてのm/z(MH⁺) 414.59。

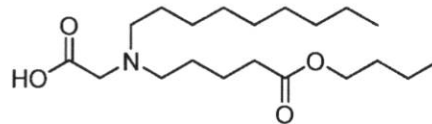
¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 4.09(t, 2H); 3.23(s, 2H); 2.58(m, 4H); 2.34(t, 2H); 1.74-1.20(br. m, 31H); 0.93(m, 6H)。

工程3: N-(5-ブトキシ-5-オキソペンチル)-N-ノニルグリシン

【0923】

【化257】

10



化学式: C₂₀H₃₉NO₄

分子量 : 357.54

20

【0924】

化合物44のための工程4と同じ方法で、N-(5-ブトキシ-5-オキソペンチル)-N-ノニルグリシンは、DCM(3 mL)中の、ブチル5-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ペンタノエート(284 mg、0.69 mmol)、およびTFA(2.6 mL、34 mmol)から合成した。収率(245 mg、99%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.09分。MS(ES): C₂₀H₃₉NO₄についてのm/z(MH⁺) 358.50。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 4.05(t, 2H); 3.48(s, 2H); 3.03(br. m, 4H); 2.34(t, 2H); 1.85-1.15(br. m, 22H); 0.93(m, 6H)。

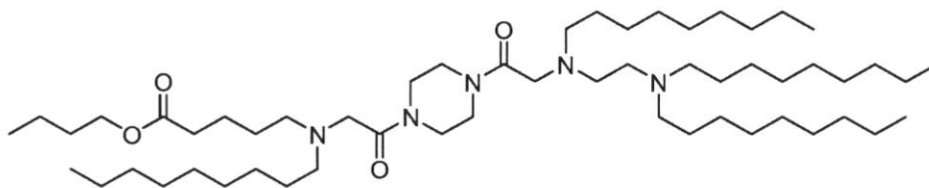
工程4: ブチル5-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)ペンタノエート

【0925】

【化258】

30

40



化学式: C₅₅H₁₀₉N₅O₄

分子量 : 904.51

50

【0926】

化合物44のための工程7と同じ方法で、ブチル5 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) ペンタノエートは、THF (10 mL) 中の、N - (5 - ブトキシ - 5 - オキソペンチル) - N - ノニルグリシン (111 mg、0.31 mmol)、2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (160 mg、0.28 mmol)、 iPr_2EtN (109 μ L、0.62 mmol)、およびT3P (50%のEtOAc溶液、0.51 mL、0.81 mmol) から合成した。収率 (92 mg、36%)。

UPLC / ELSD : RT = 2.88分。MS (ES) : $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についてのm/z (MH⁺) 905.33。

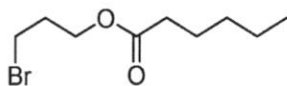
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.90 (t, 2H) ; 3.65 - 3.35 (br. m, 8H) ; 3.19 (s, 2H) ; 3.13 (t, 2H) ; 2.52 - 2.06 (br. m, 16H) ; 1.65 - 0.95 (br. m, 64H) ; 0.77 (m, 15H) .

BF : 化合物56 : 3 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエート

工程1 : 3 - ブロモプロピルヘキサノエート

【0927】

【化259】



化学式: $C_9H_{17}BrO_2$

分子量 : 237.14

【0928】

化合物15のための工程1と同じ方法で、3 - ブロモプロピルヘキサノエートは、THF (10 mL) 中の、3 - ブロモプロパン - 1 - オール (0.87 mL、9.6 mmol)、ヘキサン酸 (1.0 mL、8.0 mmol)、およびH₂SO₄ (1.0 mL、8.0 mmol) から合成した。収率 (823 mg、44%)。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.23 (t, 2H) ; 3.49 (t, 2H)、2.33 (t, 2H) ; 2.20 (m, 2H) ; 1.65 (m, 2H) ; 1.34 (m, 4H)、0.91 (t, 3H) .

工程2 : 3 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエート

【0929】

10

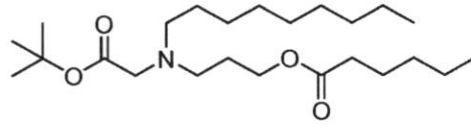
20

30

40

50

【化260】

化学式: $C_{24}H_{47}NO_4$

分子量 : 413.64

10

【0930】

化合物44のための工程3と同じ方法で、3-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエートは、MeCN(10mL)中の、tert-ブチルノニルグリシネート(250mg、0.97mmol)、3-プロモプロピルヘキサノエート(253mg、1.07mmol)、 K_2CO_3 (270mg、1.94mmol)、およびKI(16mg、0.10mmol)から合成した。収率(335mg、83%)。

UPLC/ELSD: RT=1.78分。MS(ES): $C_{24}H_{47}NO_4$ についての m/z (MH⁺) 414.59。

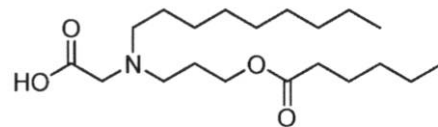
20

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.14(t, 2H); 3.23(s, 2H); 2.68(t, 2H); 2.58(t, 2H); 2.30(t, 2H); 1.79(m, 2H); 1.64(m, 2H); 1.55-1.20(br. m, 27H); 0.91(m, 6H)。

工程3: N-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)-N-ノニルグリシン

【0931】

【化261】

化学式: $C_{20}H_{39}NO_4$

分子量 : 357.54

30

【0932】

化合物44のための工程4と同じ方法で、N-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)-N-ノニルグリシンは、DCM(4mL)中の、3-((2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート(335mg、0.81mmol)、およびTFA(3.1mL、40mmol)から合成した。収率(284mg、98%)。

40

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.11(t, 2H); 3.17(s, 2H); 2.68(br. m, 4H); 2.30(t, 2H); 1.87(m, 2H); 1.63(m, 2H); 1.48(m, 2H); 1.28(br. m, 16H); 0.91(m, 6H)。

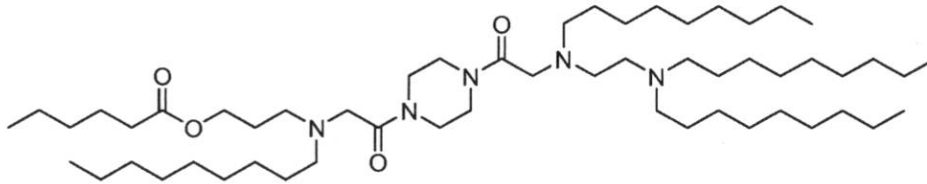
工程4: 3-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリ

50

シル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサ
ノエート

【0933】

【化262】



化学式: $C_{55}H_{109}N_5O_4$

分子量 : 904.51

10

【0934】

化合物44のための工程7と同じ方法で、3 - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニル
アミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル)
(ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエートは、THF (10 mL) 中の、N - (3 - (ヘキサ
ノイルオキシ) プロピル) - N - ノニルグリシン (111 mg、0.31 mmol)、2 - ((2 - (ジノニルア
ミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (160 mg、0.28 mmol)、
iPr₂EtN (109 μL、0.62 mmol)、およびT3P (50%のEtOAc溶液、0.51 mL、0.81 mmol) から合成した。収率 (55 mg、21%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.94分。MS (ES): $C_{55}H_{109}N_5O_4$ についてのm/z (MH⁺) 905.25。

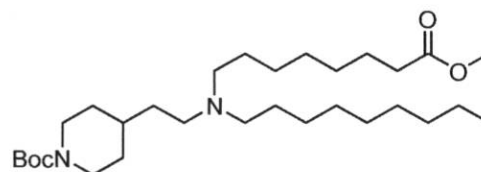
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.01 (t, 2H); 3.77 - 3.43 (br. m, 8H)、3.23 (m, 4H); 2.64 - 2.15 (m, 16H); 1.70 (m, 2H); 1.54 (m, 2H); 1.50 - 0.96 (br. m, 60H); 0.81 (m, 15H)。

BG: 化合物57: メチル8 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) オクタノエート

工程1: tert - ブチル4 - ((8 - メトキシ - 8 - オキシオクチル) (ノニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0935】

【化263】



化学式: $C_{30}H_{58}N_2O_4$

分子量 : 510.80

20

30

40

50

【0936】

MeCN (10 mL) 中の、tert-ブチル 4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (239 mg, 0.67 mmol) と、メチル 8-ブロモオクタノエート (192 mg, 0.81 mmol) との混合物に、K₂CO₃ (188 mg, 1.35 mmol) および KI (11 mg, 0.07 mmol) を加え、混合物は、82 で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、EtOAc ですすぎながら、セライトのパッド上でろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~80% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、tert-ブチル 4-(2-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (241 mg, 70%) を得た。

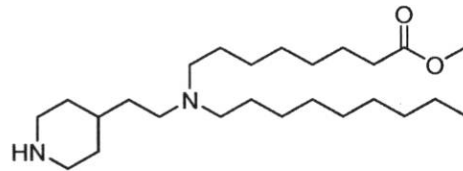
UPLC/ELSD: RT = 1.87 分。MS (ES): C₃₀H₅₈N₂O₄ についての m/z (MH⁺) 512.76。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 4.07 (br. m, 2H); 3.69 (s, 3H); 2.70 (m, 2H); 2.37 (br. m, 8H); 1.75 - 1.00 (br. m, 40H); 0.90 (t, 3H)。

工程 2: メチル 8-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)オクタノエート

【0937】

【化 264】



化学式: C₂₅H₅₀N₂O₂

分子量 : 410.69

【0938】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、メチル 8-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)オクタノエートは、DCM (2 mL) 中の、tert-ブチル 4-(2-(8-メトキシ-8-オキソオクチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (241 mg, 0.47 mmol)、および TFA (1.8 mL, 2.4 mmol) から合成した。収率 (193 mg, 99%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 3.69 (s, 3H); 3.08 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.49 - 2.24 (br. m, 8H); 2.06 (br, 1H); 1.78 - 1.02 (br. m, 31H); 0.90 (t, 3H)。

工程 3: メチル 8-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエート

【0939】

10

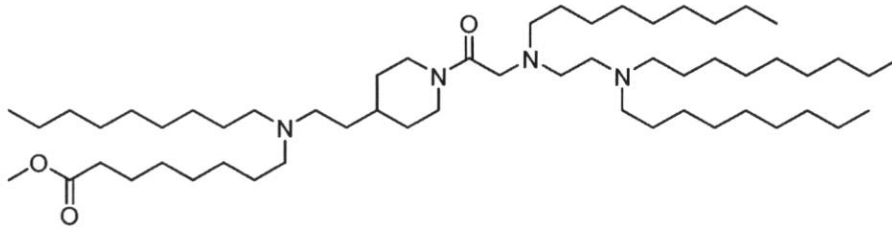
20

30

40

50

【化265】

化学式: $C_{56}H_{112}N_4O_3$

分子量 : 889.54

10

【0940】

化合物11のための工程11と同じ方法で、メチル8-((2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)オクタノエートは、THF(10mL)中の、メチル8-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)オクタノエート(141mg、0.34mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(188mg、0.38mmol)、 iPr_2EtN (132 μ L、0.76mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、614 μ L、1.03mmol)から合成した。収率(70mg、23%)。

20

UPLC/ELSD: RT=2.97分。MS(ES): $C_{56}H_{112}N_4O_3$ についてのm/z(MH⁺)890.24。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.64-4.09(br.m, 2H); 3.69(s, 3H); 3.42-2.83(br.m, 3H); 2.69-2.24(br.m, 19H); 1.81-0.99(br.m, 73H); 0.90(t, 12H)。

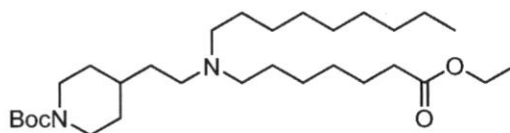
BH: 化合物58: エチル7-((2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエート

30

工程1: tert-ブチル4-(2-((7-エトキシ-7-オキソヘプチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0941】

【化266】

化学式: $C_{30}H_{58}N_2O_4$

分子量 : 510.80

40

【0942】

化合物57のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-((7-エトキシ-7-オキソヘプチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレー

50

トは、MeCN (10 mL) 中の、tert-ブチル 4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (239 mg、0.67 mmol)、エチル 7-ブromoヘプタノエート (192 mg、0.81 mmol)、K₂CO₃ (188 mg、1.35 mmol) および KI (11 mg、0.07 mmol) から合成した。収率 (247 mg、72%)。

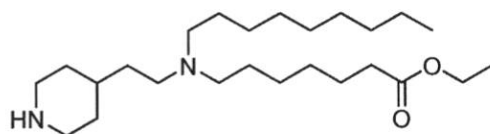
UPLC/ELSD: RT = 1.91 分。MS (ES): C₃₀H₅₈N₂O₄ についての m/z (MH⁺) 511.62。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.12 (br. m, 4H); 2.80 - 2.15 (br. m, 10H); 1.75 - 1.00 (br. m, 41H); 0.90 (t, 3H)。

工程 2: エチル 7-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ヘプタノエート

【0943】

【化267】



化学式: C₂₅H₅₀N₂O₂

分子量 : 410.69

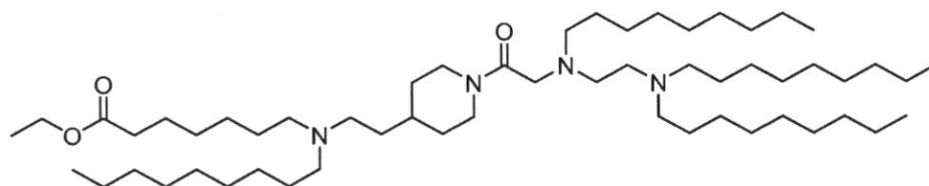
【0944】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、エチル 7-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ヘプタノエートは、DCM (2 mL) 中の、tert-ブチル 4-(2-(7-エトキシ-7-オキソヘプチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (247 mg、0.48 mmol)、および TFA (1.9 mL、24 mmol) から合成した。収率 (194 mg、98%)。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.14 (t, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.52 - 2.24 (br. m, 8H); 2.12 (br, 1H); 1.77 - 1.05 (br. m, 32H); 0.90 (t, 3H)。
エチル 7-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエート

【0945】

【化268】



化学式: C₅₆H₁₁₂N₄O₃

分子量 : 889.54

【0946】

10

20

30

40

50

化合物11のための工程11と同じ方法で、エチル7-((2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ヘプタノエートは、THF(10mL)中の、エチル7-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ヘプタノエート(141mg、0.34mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(188mg、0.38mmol)、iPr₂EtN(132μL、0.76mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、614μL、1.03mmol)から合成した。収率(42mg、14%)。

UPLC/ELSD: RT=3.00分。MS(ES): C₅₆H₁₁₂N₄O₃についてのm/z(MH⁺)890.32。

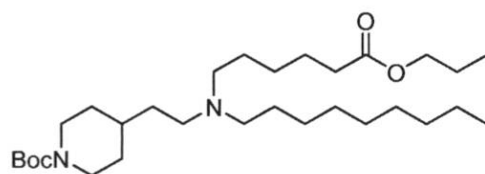
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.55-3.95(br.m, 4H); 3.38-2.72(br.m, 4H); 2.66-2.10(br.m, 18H); 1.72-0.91(br.m, 74H); 0.81(t, 12H)。

BI: 化合物59: プロピル6-((2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ヘキサノエート

工程1: tert-ブチル4-(2-(ノニル(6-オキソ-6-プロポキシヘキシル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0947】

【化269】



化学式: C₃₀H₅₈N₂O₄

分子量: 510.80

【0948】

化合物57のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-(ノニル(6-オキソ-6-プロポキシヘキシル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(10mL)中の、tert-ブチル4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(239mg、0.67mmol)、プロピル6-プロモヘキサノエート(192mg、0.81mmol)、K₂CO₃(188mg、1.35mmol)およびKI(11mg、0.07mmol)から合成した。収率(240mg、70%)。

UPLC/ELSD: RT=1.93分。MS(ES): C₃₀H₅₈N₂O₄についてのm/z(MH⁺)511.78。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.05(br.m, 4H); 2.80-2.20(br.m, 10H); 1.85-1.04(br.m, 38H); 0.92(t, 6H)。

工程2: プロピル6-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ヘキサノエート

【0949】

10

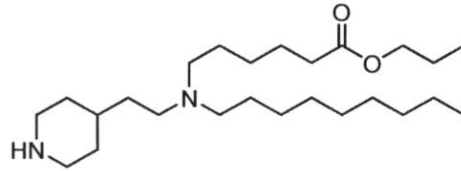
20

30

40

50

【化 2 7 0】

化学式: $C_{25}H_{50}N_2O_2$

分子量 : 410.69

10

【0 9 5 0】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、プロピル 6 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサノエートは、DCM (2 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニル (6 - オキシ - 6 - プロポキシヘキシル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (240 mg、0.47 mmol)、および TFA (1.8 mL、23 mmol) から合成した。収率 (183 mg、95%)。

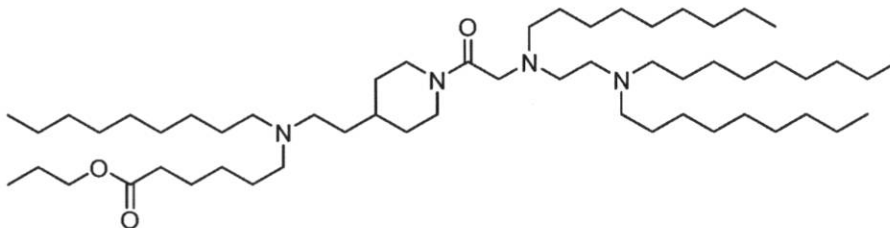
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.04 (t, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.35 (br. m, 8H); 1.95 (br, 1H); 1.75 - 1.00 (br. m, 29H); 0.92 (m, 6H)。

20

工程 3 : プロピル 6 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエート

【0 9 5 1】

【化 2 7 1】

化学式: $C_{56}H_{112}N_4O_3$

分子量 : 889.54

30

【0 9 5 2】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、プロピル 6 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ヘキサノエートは、THF (10 mL) 中の、プロピル 6 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサノエート (141 mg、0.34 mmol)、N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシン (188 mg、0.38 mmol)、 iPr_2EtN (132 μ L、0.76 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、614 μ L、1.03 mmol) から合成した。収率 (67 mg、22%)。

40

UPLC / ELSD : RT = 3.02 分。MS (ES) : $C_{56}H_{112}N_4O_3$ についての m/z (MH^+) 890.32。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.65 - 4.13 (br. m

50

, 2 H) ; 4 . 0 5 (t , 2 H) ; 3 . 5 0 - 2 . 8 1 (b r . m , 4 H) ; 2 . 6 9 - 2 . 1 8 (b r . m , 1 8 H) ; 1 . 9 8 - 1 . 0 2 (b r . m , 7 1 H) ; 0 . 9 2 (b r . m , 1 5 H) .

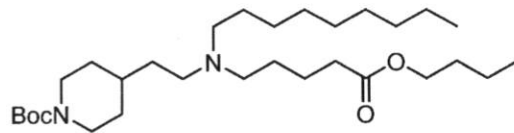
B J : 化合物 6 0 : プチル 5 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ペンタノエート

工程 1 : tert - プチル 4 - (2 - ((5 - ブトキシ - 5 - オキソペンチル) (ノニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 9 5 3 】

【 化 2 7 2 】

10



化学式: $C_{30}H_{58}N_2O_4$

分子量 : 510.80

20

【 0 9 5 4 】

化合物 5 7 のための工程 1 と同じ方法で、tert - プチル 4 - (2 - ((5 - ブトキシ - 5 - オキソペンチル) (ノニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (1 0 mL) 中の、tert - プチル 4 - (2 - (ノニルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 3 9 mg 、 0 . 6 7 mmol) 、プチル 5 - ブロモペンタノエート (1 9 2 mg 、 0 . 8 1 mmol) 、 K_2CO_3 (1 8 8 mg 、 1 . 3 5 mmol) および KI (1 1 mg 、 0 . 0 7 mmol) から合成した。収率 (2 1 1 mg 、 6 1 %) 。

30

UPLC / ELS D : RT = 1 . 9 5 分。MS (ES) : $C_{30}H_{58}N_2O_4$ についての m/z (MH⁺) 5 1 1 . 7 8 。

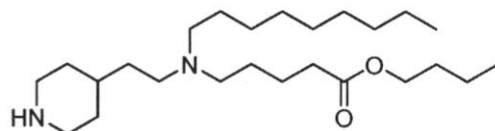
¹H - NMR (3 0 0 MHz 、 CDCl₃) : ppm 4 . 0 9 (b r . m , 4 H) ; 2 . 7 0 (b r . m , 2 H) ; 2 . 3 8 (b r . m , 8 H) ; 1 . 7 3 - 1 . 0 2 (b r . m , 3 8 H) ; 0 . 9 3 (b r . m , 6 H) .

工程 2 : プチル 5 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ペンタノエート

【 0 9 5 5 】

【 化 2 7 3 】

40



化学式: $C_{25}H_{50}N_2O_2$

分子量 : 410.69

50

【0956】

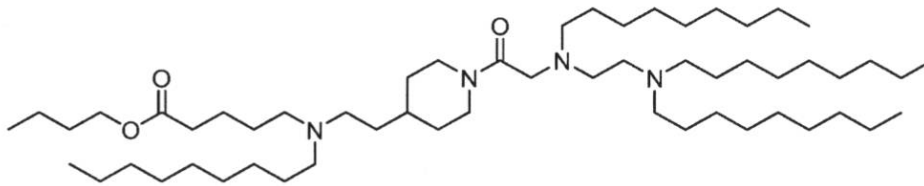
化合物11のための工程4と同じ方法で、ブチル5-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ペンタノエートは、DCM(2mL)中の、tert-ブチル4-(2-(5-プトキシ-5-オキソペンチル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(211mg、0.41mmol)、およびTFA(1.6mL、21mmol)から合成した。収率(169mg、99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : ppm 4.09(t, 2H); 3.07(m, 2H); 2.60(m, 2H); 2.37(br. m, 8H); 1.83(br, 1H); 1.76-1.04(br. m, 29H); 0.93(br. m, 6H)。

工程3: ブチル5-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ペンタノエート

【0957】

【化274】



化学式: $\text{C}_{56}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_3$

分子量 : 889.54

【0958】

化合物11のための工程11と同じ方法で、ブチル5-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ペンタノエートは、THF(10mL)中の、ブチル5-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ペンタノエート(141mg、0.34mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(188mg、0.38mmol)、 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (132 μL 、0.76mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、614 μL 、1.03mmol)から合成した。収率(46mg、15%)。

UPLC/ELSD: RT=3.03分。MS(ES): $\text{C}_{56}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_3$ についてのm/z(MH⁺) 890.32。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : ppm 4.62-4.13(br. m, 2H); 4.09(t, 2H); 3.41-2.84(br. m, 4H); 2.72-2.25(br. m, 18H); 1.82-1.02(br. m, 71H); 0.91(br. m, 15H)。

BK: 化合物61: 3-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート

工程1: tert-ブチル4-(2-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0959】

10

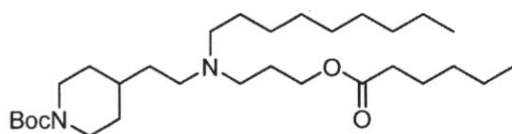
20

30

40

50

【化275】

化学式: $C_{30}H_{58}N_2O_4$

分子量 : 510.80

10

【0960】

化合物57のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル4-(2-((3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(10mL)中の、tert-ブチル4-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(239mg、0.67mmol)、3-ブロモプロピルヘキサノエート(192mg、0.81mmol)、 K_2CO_3 (188mg、1.35mmol)およびKI(11mg、0.07mmol)から合成した。収率(195mg、57%)。

20

UPLC/ELSD: RT=1.97分。MS(ES): $C_{30}H_{58}N_2O_4$ についてのm/z(MH⁺)511.86。

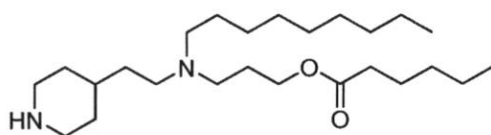
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.11(br.m, 4H); 2.69(m, 2H); 2.56-2.22(br.m, 8H); 1.76(m, 2H); 1.65(m, 4H); 1.55-1.05(br.m, 32H); 0.91(m, 6H)。

工程2: 3-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【0961】

【化276】

30

化学式: $C_{25}H_{50}N_2O_2$

分子量 : 410.69

40

【0962】

化合物11のための工程4と同じ方法で、3-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)プロピルヘキサノエートは、DCM(2mL)中の、tert-ブチル4-(2-((3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(195mg、0.38mmol)、およびTFA(1.5mL、19mmol)から合成した。収率(149mg、95%)。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.12(t, 2H); 3.08(m, 2H); 2.70-2.22(br.m, 10H); 2.07(br, 1H); 1.70(br.m, 6H); 1.48-1.00(br.m, 23H); 0.91(m

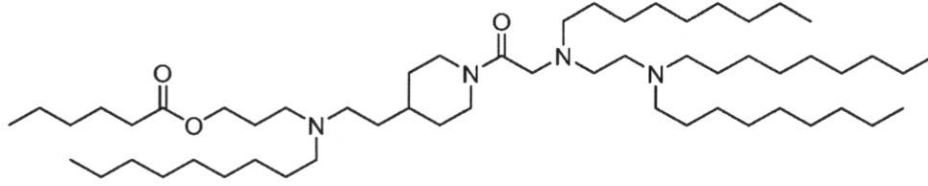
50

, 6 H) .

工程 3 : 3 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエート

【 0 9 6 3 】

【 化 2 7 7 】



化学式: $C_{56}H_{112}N_4O_3$

分子量 : 889.54

10

【 0 9 6 4 】

化合物 1 1 のための工程 1 1 と同じ方法で、3 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエートは、THF (1 0 m L) 中の、3 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) プロピルヘキサノエート (1 4 1 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 、 N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシン (1 8 8 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 iPr_2EtN (1 3 2 μL 、 0 . 7 6 m m o l) 、 および T 3 P (5 0 % の EtOAc 溶液、 6 1 4 μL 、 1 . 0 3 m m o l) から合成した。収率 (6 4 m g 、 2 1 %) 。

UPLC / ELSD : RT = 3 . 0 2 分。MS (ES) : $C_{56}H_{112}N_4O_3$ についての m/z (MH^+) 8 9 0 . 4 1 。

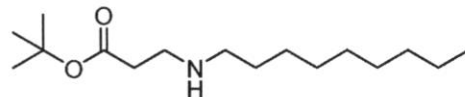
1H -NMR (3 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : ppm 4 . 6 7 (br . m , 4 H) ; 3 . 4 2 - 2 . 8 1 (br . m , 3 H) ; 2 . 7 3 - 2 . 2 3 (br . m , 1 9 H) ; 1 . 8 7 - 1 . 0 0 (br . m , 7 1 H) ; 0 . 9 0 (t , 1 5 H) 。

BL : 化合物 6 2 : ペンチル 4 - ((3 - (4 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (ノニル) アミノ) プタノエート

工程 1 : tert - ブチル 3 - (ノニルアミノ) プロパノエート

【 0 9 6 5 】

【 化 2 7 8 】



化学式: $C_{16}H_{33}NO_2$

分子量 : 271.45

40

【 0 9 6 6 】

化合物 4 4 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - (ノニルアミノ) プロパノエートは、MeCN (2 0 0 m L) 中の、tert - ブチル 3 - アミノプロパノエー

50

ト塩酸塩 (2.8 g、15 mmol)、1-ブロモノナン (3.2 g、15 mmol)、 K_2CO_3 (4.3 g、31 mmol)、およびKI (256 mg、1.54 mmol) から合成した。収率 (1.74 g、42%)。

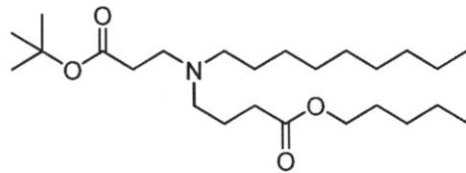
^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 2.86 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.46 (t, 2H); 1.65 (br, 1H); 1.47 (br. m, 11H); 1.29 (br. m, 12H); 0.90 (t, 3H)。

工程2: ペンチル4-((3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)ブタノエート

【0967】

【化279】

10



化学式: $C_{25}H_{49}NO_4$

分子量 : 427.67

20

【0968】

化合物44のための工程3と同じ方法で、ペンチル4-((3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)ブタノエートは、MeCN (30 mL) 中の、tert-ブチル3-(ノニルアミノ)プロパノエート (750 mg、2.76 mmol)、ペンチル4-ブロモブタノエート (786 mg、3.31 mmol)、 K_2CO_3 (764 mg、5.52 mmol)、およびKI (46 mg、0.28 mmol) から合成した。収率 (934 mg、79%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.82分。MS(ES): $C_{25}H_{49}NO_4$ についての m/z (MH^+) 428.62。

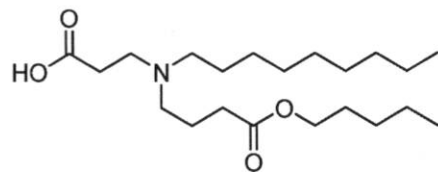
30

^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.50 - 2.28 (br. m, 8H); 1.76 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.50 - 1.14 (br. m, 27H); 0.91 (m, 6H)。

工程3: 3-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)プロパン酸

【0969】

【化280】



化学式: $C_{21}H_{41}NO_4$

分子量 : 371.56

40

【0970】

化合物44のための工程4と同じ方法で、3-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)プロパン酸は、DCM (10 mL) 中の、ペンチル4-((3

50

- (tert - ブトキシ) - 3 - オキソプロピル) (ノニル) アミノ) ブタノエート (934 mg、2.18 mmol)、および TFA (8.4 mL、109 mmol) から合成した。収率 (793 mg、98%)。

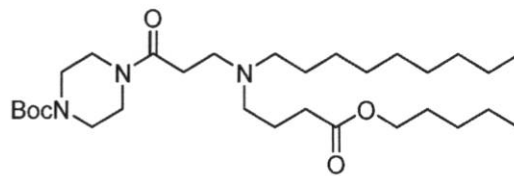
UPLC/ELSD: RT = 1.23 分。MS (ES): C₂₁H₄₁NO₄ についての m/z (MH⁺) 372.52。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.10 (t, 2H); 2.88 (t, 2H); 2.70 (br. m, 4H); 2.52 (t, 2H); 2.38 (t, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.73 - 1.49 (br. m, 4H); 1.47 - 1.17 (br. m, 16H); 0.92 (m, 6H)。

工程 4: tert - ブチル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0971】

【化281】



化学式: C₃₀H₅₇N₃O₅

分子量 : 539.80

【0972】

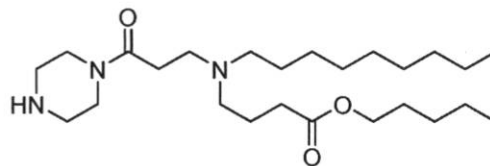
化合物 11 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロパン酸 (793 mg、2.13 mmol)、1 - boc - ピペラジン (477 mg、2.56 mmol)、iPr₂EtN (0.82 mL、4.7 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、3.8 mL、6.4 mmol) から合成した。収率 (1.15 g、99%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.86 分。MS (ES): C₃₀H₅₇N₃O₅ についての m/z (MH⁺) 540.65。

工程 5: ペンチル 4 - (ノニル (3 - オキソ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロピル) アミノ) ブタノエート

【0973】

【化282】



化学式: C₂₅H₄₉N₃O₃

分子量 : 439.69

【0974】

10

20

30

40

50

化合物 44 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4 - (ノニル (3 - オキソ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロピル) アミノ) ブタノエートは、DCM (10 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.15 g、2.13 mmol)、および TFA (8.2 mL、106 mmol) から合成した。収率 (901 mg、96%)。

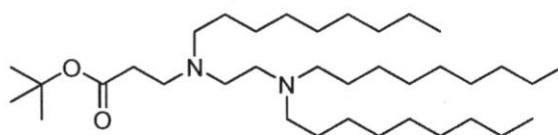
UPLC / ELSD : RT = 0.75 分。MS (ES) : C₂₅H₄₉N₃O₃ についての m/z (MH⁺) 440.47。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.08 (t, 2H) ; 3.70 - 3.40 (br. m, 4H) ; 2.88 (br. m, 6H) ; 2.57 (br. m, 6H) ; 2.36 (t, 2H) ; 1.83 (m, 2H) ; 1.64 (m, 2H) ; 1.49 (m, 2H) ; 1.41 - 1.18 (br. m, 17H) ; 0.91 (m, 6H)。

工程 6 : tert - ブチル 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノエート

【 0975 】

【 化 283 】



化学式: C₃₆H₇₄N₂O₂

分子量 : 567.00

【 0976 】

化合物 46 のための工程 4 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノエートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチル 3 - (ノニルアミノ) プロパノエート (1.13 mg、4.14 mol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ノニルノナン - 1 - アミン (1.65 g、4.97 mmol)、K₂CO₃ (1.15 g、8.33 mmol)、および KI (138 mg、0.83 mmol) から合成した。収率 (1.41 g、60%)。

UPLC / ELSD : RT = 2.90 分。MS (ES) : C₃₆H₇₄N₂O₂ についての m/z (MH⁺) 567.79。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 2.78 (t, 2H) ; 2.69 - 2.29 (br. m, 12H) ; 1.55 - 1.15 (br. m, 51H) ; 0.90 (t, 9H)。

工程 7 : 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパン酸

【 0977 】

10

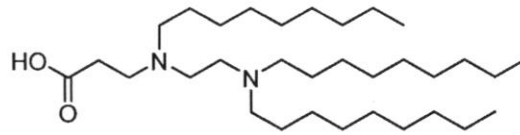
20

30

40

50

【化284】

化学式: $C_{32}H_{66}N_2O_2$

分子量 : 510.89

10

【0978】

化合物44のための工程4と同じ方法で、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸は、DCM(10mL)中の、tert-ブチル3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノエート(1.41g、2.49mmol)、およびTFA(9.6mL、124mmol)から合成した。収率(924mg、73%)。

UPLC/ELSD: RT=2.26分。MS(ES): $C_{32}H_{66}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)511.78。

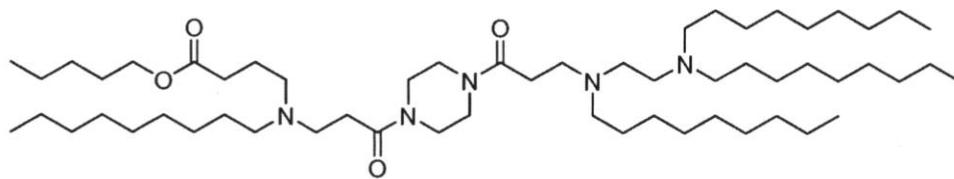
20

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 2.76(br.m, 6H); 2.61(br.m, 6H); 2.47(t, 2H); 1.52(br.m, 6H); 1.40-1.10(br.m, 36H); 0.90(t, 9H)。

工程8:ペンチル4-((3-(4-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)ブタノエート

【0979】

【化285】

化学式: $C_{57}H_{113}N_5O_4$

分子量 : 932.56

30

【0980】

化合物11のための工程11と同じ方法で、ペンチル4-((3-(4-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)ブタノエートは、THF(20mL)中の、ペンチル4-(ノニル(3-オキソ-3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)ブタノエート(268mg、0.61mmol)、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸(343mg、0.67mmol)、iPr₂EtN(234μL、1.34mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、1.09mL、1.83mmol)から合成した。収率(243mg、43%)。

UPLC/ELSD: RT=2.26分。MS(ES): $C_{57}H_{113}N_5O_4$ につい

40

での m/z (MH^+) 933.10。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 4.07 (t, 2H); 3.72 - 3.40 (br. m, 8H); 2.81 (m, 4H); 2.66 - 2.28 (br. m, 20H); 1.77 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.54 - 1.08 (br. m, 60H); 0.90 (t, 15H)。

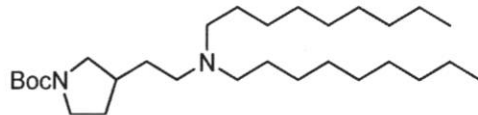
BM: 化合物 69: 2 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (3 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

工程 1: tert - ブチル 3 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【0981】

【化286】

10



化学式: $C_{29}H_{58}N_2O_2$

分子量 : 466.80

20

【0982】

化合物 49 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチル 3 - (2 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.25 g、5.47 mmol)、1 - プロモノナン (1.13 g、5.47 mmol)、 K_2CO_3 (757 mg、5.47 mmol)、および KI (91 mg、0.55 mmol) から合成した。収率 (710 mg、28%)。

UPLC / ELSD: RT = 2.23 分。MS (ES): $C_{29}H_{58}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 467.74。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.67 - 3.34 (br. m, 2H); 3.34 - 2.75 (br. m, 2H); 2.52 - 1.89 (br. m, 8H); 1.70 - 1.03 (br. m, 40H); 0.90 (t, 6H)。

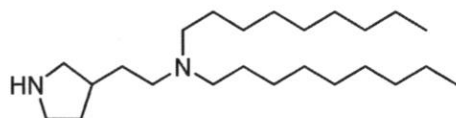
工程 2: N - ノニル - N - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) ノナン - 1 - アミン

【0983】

【化287】

30

40



化学式: $C_{24}H_{50}N_2$

分子量 : 366.68

50

【0984】

化合物11のための工程4と同じ方法で、N-ノニル-N-(2-(ピロリジン-3-イル)エチル)ノナン-1-アミンは、DCM(6mL)中の、tert-ブチル3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(710mg、1.52mmol)、およびTFA(5.8mL、76mmol)から合成した。収率(541mg、97%)。

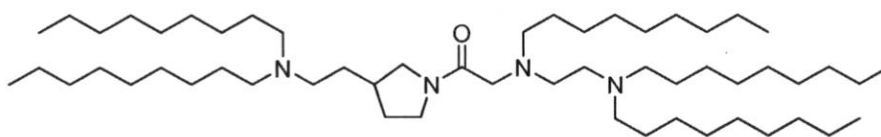
UPLC/ELSD: RT=1.23分。MS(ES): C₂₄H₅₀N₂についてのm/z(MH⁺)367.70。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.32-1.90(br.m, 11H); 1.66-1.14(br.m, 33H); 0.90(t, 6H)。

工程3: 2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン

【0985】

【化288】



化学式: C₅₅H₁₁₂N₄O

分子量 : 845.53

【0986】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オンは、THF(10mL)中の、N-ノニル-N-(2-(ピロリジン-3-イル)エチル)ノナン-1-アミン(250mg、0.68mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(308mg、0.62mmol)、iPr₂EtN(0.24mL、1.4mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、1.1mL、1.9mmol)から合成した。収率(100mg、19%)。

UPLC/ELSD: RT=3.17分。MS(ES): C₅₅H₁₁₂N₄Oについてのm/z(MH⁺)846.20。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.82-2.90(br.m, 6H); 2.74-1.94(br.m, 16H); 1.83-1.00(br.m, 75H); 0.90(t, 15H)。

BN: 化合物70: 2-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン

工程1: tert-ブチル3-(2-(ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0987】

10

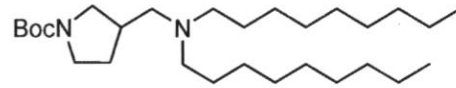
20

30

40

50

【化289】

化学式: $C_{28}H_{56}N_2O_2$

分子量 : 452.77

10

【0988】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル3-((ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(100mL)中の、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.0g、10.0mmol)、1-ブロモノナン(2.07g、10.0mmol)、 K_2CO_3 (1.39g、10.0mmol)、およびKI(166mg、1.00mmol)から合成した。収率(1.16g、26%)。

20

UPLC/ELSD: RT=2.17分。MS(ES): $C_{29}H_{58}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)453.72。

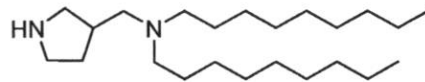
¹H-NMR(300MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.72-2.90(br.m, 4H); 2.36(br.m, 6H); 2.04-1.04(br.m, 40H); 0.90(t, 6H)。

工程2: N-ノニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)ノナン-1-アミン

【0989】

【化290】

30

化学式: $C_{23}H_{48}N_2$

分子量 : 352.65

40

【0990】

化合物11のための工程4と同じ方法で、N-ノニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)ノナン-1-アミンは、DCM(10mL)中の、tert-ブチル3-((ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.16g、2.56mmol)、およびTFA(9.8mL、128mmol)から合成した。収率(900mg、99%)。

UPLC/ELSD: RT=1.17分。MS(ES): $C_{23}H_{48}N_2$ についてのm/z(MH⁺)353.66。

¹H-NMR(300MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.33-2.23(br.m, 10H); 1.99(br, 1H); 1.65-1.00(br.m, 31H); 0.

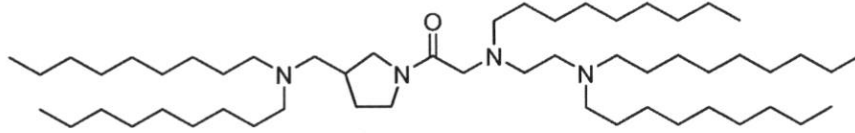
50

90 (t, 6H).

工程3: 2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ) - 1 - (3 - ((ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン

【0991】

【化291】



化学式: $C_{54}H_{110}N_4O$

分子量 : 831.50

10

【0992】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ) - 1 - (3 - ((ジノニルアミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル)エタン - 1 -オンは、N - ノニル - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル)ノナン - 1 - アミン(200mg、0.57mmol)、N - (2 - (ジノニルアミノ)エチル) - N - ノニルグリシン(256mg、0.52mmol)、 iPr_2EtN (0.198mL、1.14mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、0.92mL、1.56mmol)から合成した。収率(114mg、27%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.22分。MS(ES): $C_{54}H_{110}N_4O$ についてのm/z(MH⁺) 832.26。

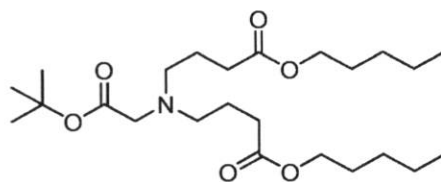
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 3.79 - 2.96(br.m, 6H); 2.75 - 2.18(br.m, 16H); 2.12 - 1.01(br.m, 73H); 0.90(t, 15H)。

BO: 化合物72: ジペンチル4,4' - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ)エチル) - N - ノニルグリシル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル)アザンジイル)ジブチレート

工程1: ジペンチル4,4' - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル)アザンジイル)ジブチレート

【0993】

【化292】



化学式: $C_{24}H_{45}NO_6$

分子量 : 443.63

40

【0994】

50

MeCN (30 mL) 中の、tert-ブチルグリシン (200 mg、1.52 mmol) と、ペンチル 4-プロモブタノエート (759 mg、3.2 mmol) との混合物に、K₂CO₃ (637 mg、4.6 mmol) および KI (51 mg、0.30 mmol) を加え、混合物は、82 で 12 時間攪拌させた。懸濁液は、室温に冷まし、EtOAc ですすぎながら、セライトのパッド上でろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、ジペンチル 4, 4' - ((2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル) アザンジイル) ジブチレート (230 mg、34%) を得た。

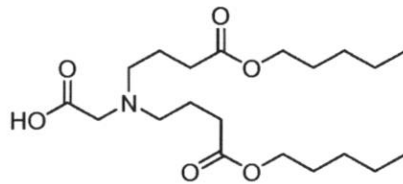
UPLC / ELSD : RT = 1.54 分。MS (ES) : C₂₄H₄₅NO₆ についての m/z (MH⁺) 444.61。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.07 (t, 4H) ; 3.22 (s, 2H) ; 2.63 (t, 4H) ; 2.36 (t, 4H) ; 1.77 (m, 4H) ; 1.64 (m, 4H) ; 1.47 (s, 9H) ; 1.35 (br. m, 8H) ; 0.93 (t, 6H) .

工程 2 : ビス (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシン

【0995】

【化293】



化学式: C₂₀H₃₇NO₆

分子量 : 387.52

【0996】

化合物 44 のための工程 4 と同じ方法で、ビス (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシンは、DCM (2 mL) 中の、ジペンチル 4, 4' - ((2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル) アザンジイル) ジブチレート (230 mg、0.52 mmol)、および TFA (2 mL、26 mmol) から合成した。収率 (200 mg、99%)。

UPLC / ELSD : RT = 0.80 分。MS (ES) : C₂₀H₃₇NO₆ についての m/z (MH⁺) 388.51。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.05 (t, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 2.58 (m, 4H) ; 2.32 (t, 4H) ; 1.80 (br. m, 4H) ; 1.63 (br. m, 4H) ; 1.32 (br. m, 8H) ; 0.92 (t, 6H) .

工程 3 : ジペンチル 4, 4' - ((2 - (4 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アザンジイル) ジブチレート

【0997】

10

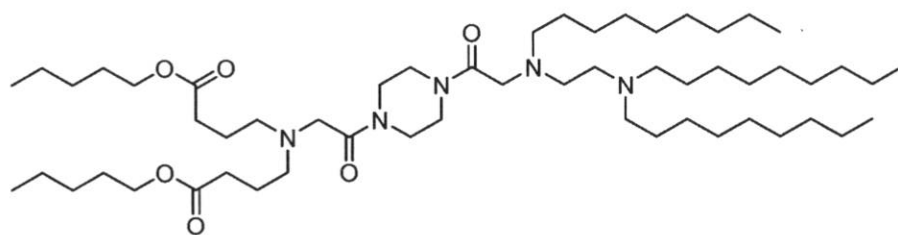
20

30

40

50

【化294】

化学式: $C_{55}H_{107}N_5O_6$

分子量 : 934.49

10

【0998】

化合物44のための工程7と同じ方法で、ジペンチル4,4'-((2-(4-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アザンジイル)ジブチレートは、THF(10mL)中の、ビス(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)グリシン(200mg、0.52mmol)、2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(265mg、0.47mmol)、 iPr_2EtN (180 μ L、1.03mmol)およびT3P(50%のEtOAc溶液、838 μ L、1.41mmol)から合成した。収率(250mg、57%)。

20

UPLC/ELSD: RT=2.85分。MS(ES): $C_{55}H_{107}N_5O_6$ についてのm/z(MH⁺)935.26。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.08(t, 4H); 3.78-3.46(br.m, 8H); 3.34(br.m, 4H); 2.72-2.24(br.m, 18H); 1.78(m, 4H); 1.64(m, 4H); 1.50-1.16(br.m, 50H); 0.91(m, 15H)。

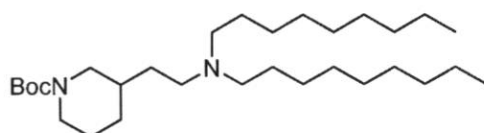
BP: 化合物73: 2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

30

工程1: tert-ブチル3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0999】

【化295】

化学式: $C_{30}H_{60}N_2O_2$

分子量 : 480.82

40

【1000】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(50mL)中の、tert-ブチル3-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00g、

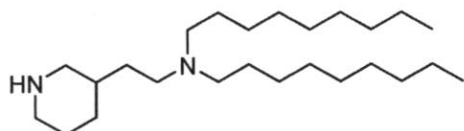
50

4.38 mmol)、1-ブロモノナン(907 mg、4.38 mmol)、 K_2CO_3 (610 mg、4.38 mmol)、およびKI(73 mg、0.44 mmol)から合成した。収率(514 mg、24%)。 ^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.12 - 2.24 (br. m, 10H); 1.92 - 1.00 (br. m, 44H); 0.90 (t, 6H)。

N-ノニル-N-(2-(ピペリジン-3-イル)エチル)ノナン-1-アミン

【1001】

【化296】



化学式: $C_{25}H_{52}N_2$

分子量 : 380.71

10

【1002】

化合物11のための工程4と同じ方法で、N-ノニル-N-(2-(ピペリジン-3-イル)エチル)ノナン-1-アミンは、DCM(4 mL)中の、tert-ブチル3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(514 mg、1.07 mmol)、およびTFA(4.1 mL、53 mmol)から合成した。収率(378 mg、93%)。

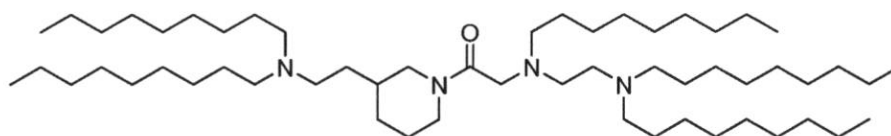
UPLC/ELSD: RT = 1.27分。MS(ES): $C_{25}H_{52}N_2$ についてのm/z (MH⁺) 381.62。

^1H-NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.12 - 1.95 (br. m, 11H); 1.93 - 0.98 (br. m, 35H); 0.90 (t, 6H)。

2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン

【1003】

【化297】



化学式: $C_{56}H_{114}N_4O$

分子量 : 859.56

20

30

40

【1004】

化合物11のための工程11と同じ方法で、2-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンは、THF(10 mL)中の、N-ノニル-N-(2-(ピペリジ

50

ン - 3 - イル) エチル) ノナン - 1 - アミン (2 5 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシン (2 9 7 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 、 iPr_2EtN (0 . 2 3 m L 、 1 . 3 m m o l) 、 および T 3 P (5 0 % の EtOAc 溶液、 1 . 0 6 m L 、 1 . 8 m m o l) から合成した。収率 (1 3 6 m g 、 2 7 %) 。 UPLC / ELS D : RT = 3 . 2 2 分。MS (ES) : $C_{56}H_{114}N_4O$ についての m/z (MH^+) 8 6 0 . 3 9 。

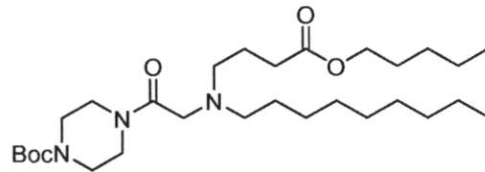
1H -NMR (3 0 0 MHz 、 $CDCl_3$) : ppm 4 . 5 6 - 4 . 0 1 (br . m , 2 H) ; 3 . 4 8 - 2 . 2 0 (br . m , 2 0 H) 、 1 . 9 9 - 1 . 0 0 (br . m , 7 7 H) ; 0 . 9 0 (t . 1 5 H) 。

BQ : 化合物 7 1 : ペンチル 4 - (ノニル (2 - (4 - (N - ノニル - N - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) プチル) アミノ) エチル) グリシル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) ブタノエート

工程 1 : tert - ブチル 4 - (N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) プチル) グリシル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 1 0 0 5 】

【 化 2 9 8 】



化学式: $C_{29}H_{55}N_3O_5$

分子量 : 525.78

【 1 0 0 6 】

化合物 1 1 のための工程 3 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) プチル) グリシル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、THF (1 5 m L) 中の、N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) プチル) グリシン (4 8 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l) 、 1 - boc - ピペラジン (2 7 5 m g 、 1 . 4 8 m m o l) 、 iPr_2EtN (5 . 1 4 μ L 、 2 . 9 5 m m o l) および T 3 P (5 0 % の EtOAc 溶液、 2 . 4 0 m L 、 4 . 0 3 m m o l) から合成した。収率 (7 0 0 m g 、 9 9 %) 。

UPLC / ELS D : RT = 1 . 9 0 分。MS (ES) : $C_{29}H_{55}N_3O_5$ についての m/z (MH^+) 5 2 6 . 7 9 。

1H -NMR (3 0 0 MHz 、 $CDCl_3$) : ppm 4 . 0 8 (t , 2 H) ; 3 . 7 0 - 3 . 1 0 (br . m , 1 4 H) ; 2 . 4 5 (t , 2 H) ; 2 . 1 3 (br . m , 2 H) ; 2 . 0 0 - 1 . 0 0 (br . m , 2 9 H) ; 0 . 9 1 (br . m , 6 H) 。

工程 2 : ペンチル 4 - (ノニル (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) ブタノエート

【 1 0 0 7 】

10

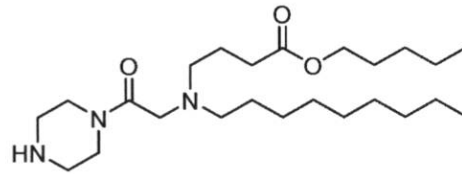
20

30

40

50

【化 2 9 9】

化学式: $C_{24}H_{47}N_3O_3$

分子量 : 425.66

10

【1008】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4 - (ノニル (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) ブタノエートは、DCM (5 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (N - ノニル - N - (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) グリシル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (700 mg、1.33 mmol)、および TFA (5.1 mL、66.6 mmol) から合成した。収率 (560 mg、99%)。UPLC/ELSD: RT = 0.77 分。MS (ES): $C_{24}H_{47}N_3O_3$ についての m/z (MH⁺) 426.65。

20

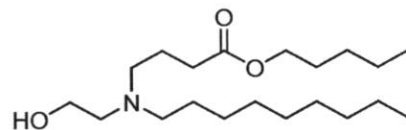
¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.07 (t, 2H); 3.59 (br. m, 4H); 3.28 (s, 2H); 2.86 (br. m, 4H); 2.50 (br. m, 4H); 2.33 (t, 2H); 2.05 (br, 1H); 1.77 (m, 2H); 1.63 (m, 2H); 1.30 (br. m, 18H); 0.91 (m, 6H)。

工程 3 : ペンチル 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【1009】

【化 3 0 0】

30

化学式: $C_{20}H_{41}NO_3$

分子量 : 343.55

40

【1010】

化合物 18 のための工程 1 と同じ方法で、ペンチル 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、MeCN (40 mL) 中の、2 - (ノニルアミノ) エタン - 1 - オール (350 mg、1.87 mmol)、ペンチル 4 - ブロモブタノエート (487 mg、2.06 mmol)、K₂CO₃ (572 mg、4.11 mmol)、および KI (31 mg、0.19 mmol) から合成した。収率 (427 mg、66%)。UPLC/ELSD: RT = 1.25 分。MS (ES): $C_{20}H_{41}NO_3$ についての m/z (MH⁺) 344.55。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.09 (t, 2H); 3.61 (t, 2H); 2.67 (t, 2H); 2.56 (m, 4H); 2.36 (t, 2H)

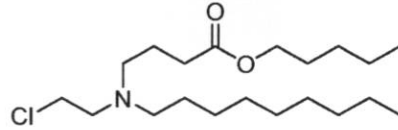
50

; 1.85 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.49 (m, 2H); 1.42 - 1.18 (br. m, 16H); 0.91 (m, 6H).

工程4：ペンチル4 - ((2 - クロロエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【1011】

【化301】



化学式: $C_{20}H_{40}ClNO_2$

分子量 : 362.00

10

【1012】

化合物18のための工程2と同じ方法で、ペンチル4 - ((2 - クロロエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、DCM (8 mL) 中の、ペンチル4 - ((2 - ヒドロキシエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート (427 mg、1.27 mmol)、メタンスルホンルクロリド (120 μ L、1.55 mmol)、およびトリエチルアミン (225 μ L、1.62 mmol) から合成した。収率 (448 mg、99%)。

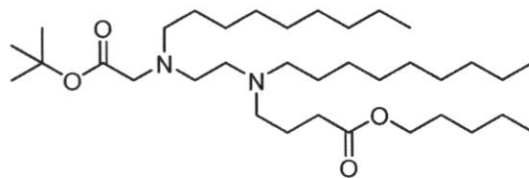
UPLC/ELSD: RT = 1.52分。MS (ES): $C_{20}H_{40}ClNO_2$ についての m/z (MH⁺) 362.51。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.07 - 3.71 (br. m, 4H); 3.45 - 2.76 (br. m, 6H); 2.30 (br. m, 2H); 2.24 - 1.05 (br. m, 22H); 0.82 (br. m, 6H)。

工程5：ペンチル4 - ((2 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【1013】

【化302】



化学式: $C_{35}H_{70}N_2O_4$

分子量 : 582.96

40

【1014】

化合物46のための工程4と同じ方法で、ペンチル4 - ((2 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) (ノニル) アミノ) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、MeCN (30 mL) 中の、tert - ブチルノニルグリシネート (338 mg、1.31 mmol)、ペンチル4 - ((2 - クロロエチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート (527 mg、1.46 mmol)、K₂CO₃ (402 mg、2.89 mmol)

50

1)、およびKI(22mg、0.13mmol)から合成した。収率(200mg、26%)。

UPLC/ELSD: RT=3.03分。MS(ES): C₃₅H₇₀N₂O₄についてのm/z(MH⁺)583.95。

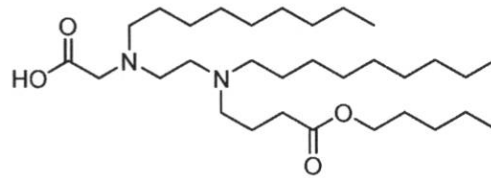
¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.07(t, 2H); 3.27(s, 2H); 2.76-2.24(br.m, 12H); 1.85-1.10(br.m, 45H); 0.90(m, 9H)。

工程6: N-ノニル-N-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)グリシン

【1015】

【化303】

10



化学式: C₃₁H₆₂N₂O₄

分子量 : 526.85

20

【1016】

化合物46のための工程5と同じ方法で、N-ノニル-N-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)グリシンは、DCM(2mL)中の、ペンチル4-(2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)(ノニル)アミノ)エチル(ノニル)アミノ)ブタノエート(200mg、0.34mmol)、およびTFA(1.31mL、17.2mmol)から合成した。収率(160mg、89%)。

UPLC/ELSD: RT=2.39分。MS(ES): C₃₁H₆₂N₂O₄についてのm/z(MH⁺)527.77。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.09(t, 2H); 3.27(s, 2H); 2.94-2.74(br.m, 6H); 2.61(t, 2H); 2.37(m, 2H); 2.15-1.90(br.m, 2H); 1.80-1.05(br.m, 36H); 0.90(m, 9H)。

工程7: ペンチル4-(ノニル(2-(4-(N-ノニル-N-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)グリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)ブタノエート

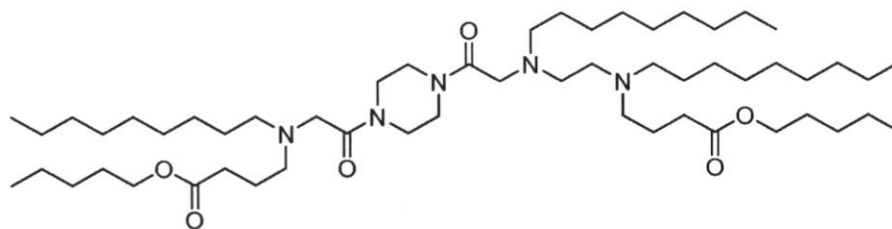
【1017】

30

40

50

【化304】

化学式: $C_{55}H_{107}N_5O_6$

分子量 : 934.49

10

【1018】

化合物11のための工程11と同じ方法で、ペンチル4-(ノニル(2-(4-(N-ノニル-N-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)グリシル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)ブタノエートは、ペンチル4-(ノニル(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)ブタノエート(142 mg、0.33 mmol)、N-ノニル-N-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)グリシン(160 mg、0.30 mmol)、 iPr_2EtN (116 μL 、0.67 mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、542 μL 、0.91 mmol)から合成した。収率(53 mg、19%)。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.79分。MS(ES): $C_{55}H_{107}N_5O_6$ についてのm/z (MH⁺) 935.34。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 4.08(t, 4H); 3.78-3.53(br. m, 8H); 3.32(br. m, 4H); 2.76-2.24(br. m, 18H); 1.87-1.10(br. m, 58H); 0.91(br. m, 15H)。

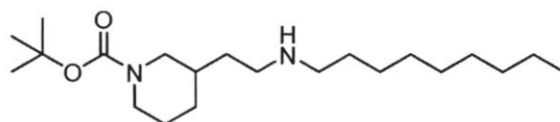
30

BR: 化合物80: ペンチル4-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-3-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ブタノエート

工程1: tert-ブチル3-(2-(ノニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1019】

【化305】

化学式: $C_{21}H_{42}N_2O_2$

分子量 : 354.58

40

【1020】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル3-(2-(ノニルアミノ

50

) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (50 mL) 中の、tert - ブチル 3 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、4.38 mmol)、1 - ブロモノナン (907 mg、4.38 mmol)、K₂CO₃ (610 mg、4.38 mmol)、および KI (73 mg、0.44 mmol) から合成した。収率 (474 mg、31%)。

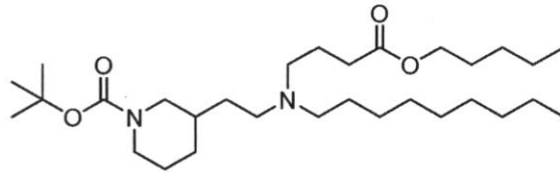
UPLC/ELSD: RT = 1.23 分。MS (ES): C₂₁H₄₂N₂O₂ についての m/z (MH⁺) 355.58。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.88 (br, 2H); 3.00 - 2.43 (br.m, 6H); 1.92 - 0.97 (br.m, 30H)、0.90 (t, 3H)。

工程 2: tert - ブチル 3 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1021】

【化306】



化学式: C₃₀H₅₈N₂O₄

分子量 : 510.80

【1022】

化合物 57 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (15 mL) 中の、tert - ブチル 3 - (2 - (ノニルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (474 mg、1.34 mmol)、ペンチル 4 - ブロモブタノエート (380 mg、1.6 mmol)、K₂CO₃ (223 mg、1.60 mmol) および KI (44 mg、0.27 mmol) から合成した。収率 (492 mg、72%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.09 分。MS (ES): C₃₀H₅₈N₂O₄ についての m/z (MH⁺) 511.70。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.90 (br.m, 2H); 2.87 - 2.22 (br.m, 10H); 1.91 - 1.00 (br.m, 38H); 0.91 (m, 6H)。

工程 3: ペンチル 4 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) ブタノエート

【1023】

10

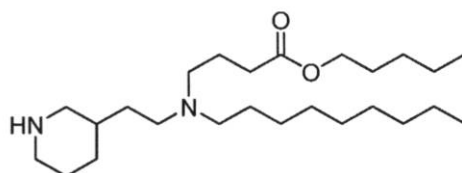
20

30

40

50

【化307】

化学式: $C_{25}H_{50}N_2O_2$

分子量 : 410.69

10

【1024】

化合物11のための工程4と同じ方法で、ペンチル4-(ノニル(2-(ピペリジン-3-イル)エチル)アミノ)ブタノエートは、DCM(4mL)中の、tert-ブチル3-(2-(ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(492mg、0.96mmol)、およびTFA(3.7mL、48mmol)から合成した。収率(390mg、99%)。

UPLC/ELSD: RT=0.85分。MS(ES): $C_{25}H_{50}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)411.72。

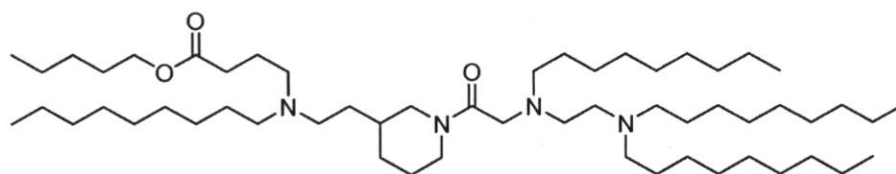
20

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.08(t, 2H); 3.03(br.m, 2H); 2.66-2.18(br.m, 10H); 2.18-0.98(br.m, 30H); 0.91(m, 6H)。

工程4: ペンチル4-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-3-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ブタノエート

【1025】

【化308】

化学式: $C_{56}H_{112}N_4O_3$

分子量 : 889.54

30

【1026】

化合物11のための工程11と同じ方法で、ペンチル4-(2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-3-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ブタノエートは、ペンチル4-(ノニル(2-(ピペリジン-3-イル)エチル)アミノ)ブタノエート(250mg、0.61mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(275mg、0.55mmol)、iPr₂EtN(0.21mL、1.2mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、0.98mL、1.7mmol)から合成した。収率(96mg、20%)。

40

UPLC/ELSD: RT=3.08分。MS(ES): $C_{56}H_{112}N_4O_3$ についてのm/z(MH⁺)890.32。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.55-4.01(br.m, 4H); 3.48-2.21(br.m, 22H); 1.95-1.00(br.m,

50

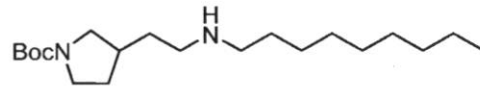
7.1 H) ; 0.90 (m, 15 H) .

BS : 化合物 81 : ペンチル 4 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

工程 1 : tert - ブチル 3 - (2 - (ノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【 1027 】

【 化 309 】



化学式: $C_{20}H_{40}N_2O_2$

分子量 : 340.55

10

【 1028 】

化合物 49 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - (2 - (ノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチル 3 - (2 - アミノエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.25 g、5.47 mmol)、1 - プロモノナン (1.13 g、5.47 mmol)、 K_2CO_3 (757 mg、5.47 mmol)、および KI (91 mg、0.55 mmol) から合成した。収率 (420 mg、23%)。

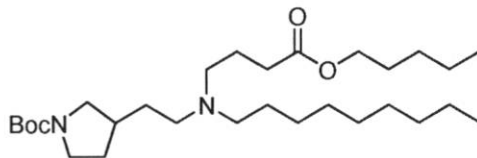
UPLC / ELSD : RT = 1.08 分。MS (ES) : $C_{20}H_{40}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 341.52。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.68 - 1.91 (br. m, 9 H) ; 1.71 - 1.12 (br. m, 28 H) ; 0.90 (t, 3 H) .

工程 2 : tert - ブチル 3 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【 1029 】

【 化 310 】



化学式: $C_{29}H_{56}N_2O_4$

分子量 : 496.78

40

【 1030 】

化合物 57 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 3 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートは、tert - ブチル 3 - (2 - (ノニルアミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (420 mg、1.23 mmol)、ペンチル 4 - プロモブタノエート (3

50

21 mg、1.36 mmol)、 K_2CO_3 (187 mg、1.36 mmol)、および KI (41 mg、0.25 mmol) から合成した。収率 (390 mg、64%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.98 分。MS (ES): $C_{29}H_{56}N_2O_4$ についての m/z (MH^+) 497.67。

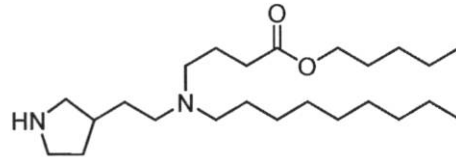
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.50 (br. m, 2H); 3.34 - 2.76 (br. m, 2H); 2.52 - 1.87 (br. m, 10H); 1.87 - 1.02 (br. m, 34H); 0.91 (t, 6H)。

工程 3: ペンチル 4 - (ノニル (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) ブタノエート

【1031】

【化311】

10



化学式: $C_{24}H_{48}N_2O_2$

分子量 : 396.66

20

【1032】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4 - (ノニル (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) ブタノエートは、DCM (3 mL) 中の、tert-ブチル 3 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) プチル) アミノ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (390 mg、0.79 mmol)、および TFA (3.0 mL、40 mmol) から合成した。収率 (298 mg、96%)。

UPLC/ELSD: RT = 0.81 分。MS (ES): $C_{24}H_{48}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 397.62。

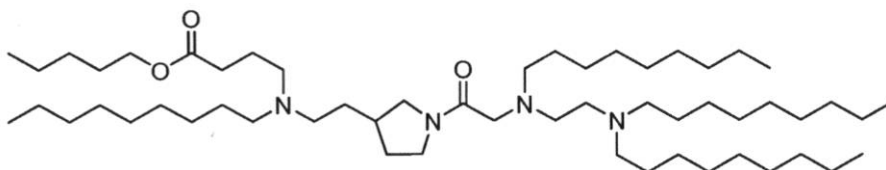
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.20 - 2.82 (br. m, 4H); 2.58 - 2.24 (br. m, 8H); 2.11 - 1.11 (br. m, 28H); 0.91 (m, 6H)。

工程 4: ペンチル 4 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【1033】

【化312】

30



化学式: $C_{55}H_{110}N_4O_3$

分子量 : 875.51

40

【1034】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、ペンチル 4 - ((2 - (1 - (N - (2 -

50

(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピロリジン-3-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ブタノエートは、THF(10 mL)中の、ペンチル4-(ノニル(2-(ピロリジン-3-イル)エチル)アミノ)ブタノエート(202 mg、0.51 mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(230 mg、0.46 mmol)、 iPr_2EtN (0.177 mL、1.0 mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、0.82 mL、1.4 mmol)から合成した。収率(109 mg、27%)。

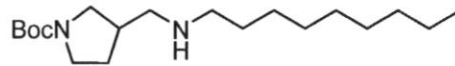
UPLC/ELSD: RT=3.06分。MS(ES): $C_{55}H_{110}N_4O_3$ についてのm/z (MH⁺) 876.30。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 4.08(t, 2H); 3.83-2.85(br. m, 7H); 2.78-1.88(br. m, 19H); 1.83-1.14(br. m, 67H); 0.90(m, 15H)。

BT: 化合物82: ペンチル4-(((1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピロリジン-3-イル)メチル)(ノニル)アミノ)ブタノエート
工程1: tert-ブチル3-((ノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【1035】

【化313】



化学式: $C_{19}H_{38}N_2O_2$

分子量 : 326.53

【1036】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル3-((ノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(100 mL)中の、tert-ブチル3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、10.0 mmol)、1-ブロモノナン(2.07 g、10.0 mmol)、 K_2CO_3 (1.39 g、10.0 mmol)、およびKI(166 mg、1.00 mmol)から合成した。収率(1.53 g、47%)。

UPLC/ELSD: RT=0.92分。MS(ES): $C_{19}H_{38}N_2O_2$ についてのm/z (MH⁺) 327.54。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 3.69-1.79(br. m, 9H); 1.74-1.13(br. m, 26H); 0.89(t, 3H)。

工程2: tert-ブチル3-((ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【1037】

10

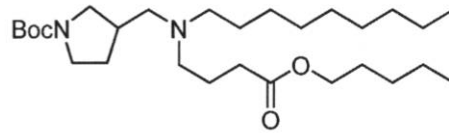
20

30

40

50

【化 3 1 4】

化学式: $C_{28}H_{54}N_2O_4$

分子量 : 482.75

10

【1038】

化合物 57 のための工程 1 と同じ方法で、tert-ブチル 3-((ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、tert-ブチル 3-((ノニルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.53 mmol)、ペンチル 4-ブトモブタノエート (400 mg、1.68 mmol)、 K_2CO_3 (423 mg、3.07 mmol)、および KI (51 mg、0.31 mmol) から合成した。収率 (233 mg、32%)。

20

UPLC/ELSD: RT = 1.85 分。MS (ES): $C_{28}H_{54}N_2O_4$ についての m/z (MH⁺) 483.65。

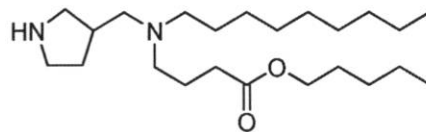
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.59 - 2.91 (br. m, 4H); 2.49 - 1.83 (br. m, 10H); 1.83 - 1.13 (br. m, 32H); 0.91 (m, 6H)。

工程 3: ペンチル 4-(ノニル(ピロリジン-3-イルメチル)アミノ)ブタノエート

【1039】

【化 3 1 5】

30

化学式: $C_{23}H_{46}N_2O_2$

分子量 : 382.63

【1040】

化合物 11 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4-(ノニル(ピロリジン-3-イルメチル)アミノ)ブタノエートは、DCM (2 mL) 中の、tert-ブチル 3-((ノニル(4-オキソ-4-(ペンチルオキシ)ブチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (233 mg、0.48 mmol)、および TFA (1.84 mL、24 mmol) から合成した。収率 (179 mg、97%)。

40

UPLC/ELSD: RT = 0.70 分。MS (ES): $C_{23}H_{46}N_2O_2$ についての m/z (MH⁺) 383.51。

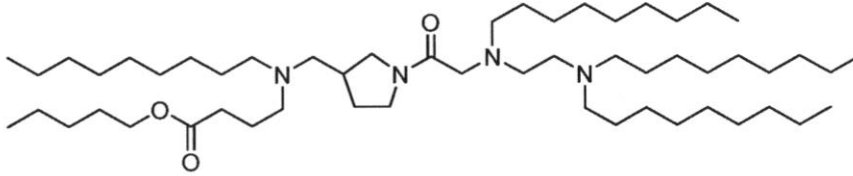
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.11 - 2.81 (br. m, 3H); 2.67 - 1.51 (br. m, 16H); 1.51 - 1.03 (br. m, 19H); 0.91 (m, 6H)。

50

工程 4 : ペンチル 4 - (((1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【 1 0 4 1 】

【 化 3 1 6 】



化学式: $C_{54}H_{108}N_4O_3$

分子量 : 861.48

10

【 1 0 4 2 】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、ペンチル 4 - (((1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、ペンチル 4 - (ノニル (ピロリジン - 3 - イルメチル) アミノ) ブタノエート (179 mg、0.47 mmol)、N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシン (211 mg、0.43 mmol)、 iPr_2EtN (163 μL 、0.95 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、0.76 mL、1.1 mmol) から合成した。収率 (88 mg、24%)。

UPLC / ELSD : RT = 3.05 分。MS (ES) : $C_{54}H_{108}N_4O_3$ についての m/z (MH^+) 862.28。

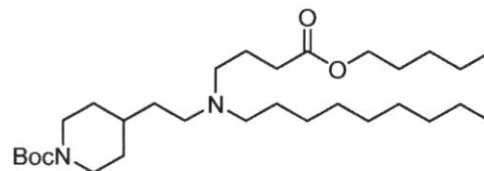
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 2H) ; 3.76 - 2.17 (br. m, 24H) ; 2.12 - 1.05 (br. m, 67H) ; 0.90 (m, 15H)。

BU : 化合物 83 : ペンチル 4 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 0 4 3 】

【 化 3 1 7 】



化学式: $C_{30}H_{58}N_2O_4$

分子量 : 510.80

40

【 1 0 4 4 】

化合物 57 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニルアミノ)

50

エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l) 、 ペンチル 4 - ブロモブタノエート (3 6 8 m g 、 1 . 5 5 m m o l) 、 K_2CO_3 (3 9 0 m g 、 2 . 8 2 m m o l) 、 および KI (2 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) から合成した。収率 (4 8 7 m g 、 6 8 %) 。

UPLC / ELS D : R T = 2 . 0 3 分。MS (E S) : $C_{30}H_{58}N_2O_4$ についての m/z (MH^+) 5 1 1 . 5 7 。

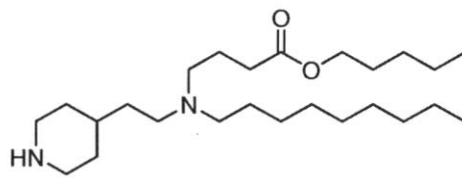
1H - NMR (3 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : p p m 4 . 0 8 (m , 4 H) ; 2 . 6 9 (m , 2 H) ; 2 . 5 1 - 2 . 2 5 (b r . m , 8 H) ; 1 . 8 3 - 1 . 5 5 (b r . m , 6 H) ; 1 . 5 3 - 1 . 0 2 (b r . m , 3 2 H) ; 0 . 9 1 (m , 6 H) 。

工程 2 : ペンチル 4 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ブタノエート

10

【 1 0 4 5 】

【 化 3 1 8 】

化学式: $C_{25}H_{50}N_2O_2$

分子量 : 410.69

20

【 1 0 4 6 】

化合物 1 1 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4 - (ノニル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ブタノエートは、DCM (4 m L) 中の、tert - ブチル 4 - (2 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 8 7 m g 、 0 . 9 5 3 m m o l) 、 および TFA (3 . 6 m L 、 4 8 m m o l) から合成した。収率 (3 8 6 m g 、 9 8 %) 。

30

UPLC / ELS D : R T = 0 . 8 7 分。MS (E S) : $C_{25}H_{50}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 4 1 1 . 4 3 。

1H - NMR (3 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) : p p m 4 . 0 8 (t , 2 H) ; 3 . 0 7 (m , 2 H) ; 2 . 6 0 (m , 2 H) ; 2 . 5 0 - 2 . 2 8 (b r . m , 8 H) ; 2 . 0 3 (b r , 1 H) ; 1 . 8 6 - 1 . 5 5 (b r . m , 6 H) ; 1 . 5 2 - 1 . 0 2 (b r . m , 2 3 H) ; 0 . 9 1 (m , 6 H) 。

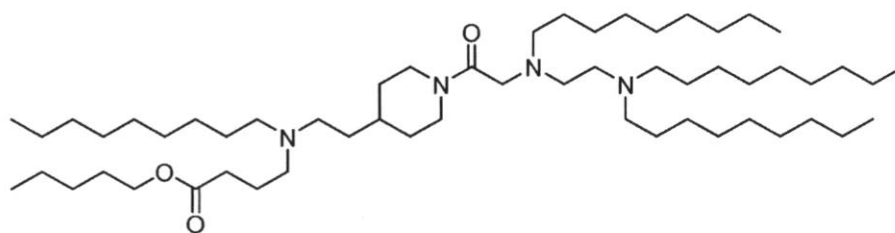
工程 3 : ペンチル 4 - ((2 - (1 - (N - (2 - (ジノニルアミノ) エチル) - N - ノニルグリシル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【 1 0 4 7 】

40

50

【化319】

化学式: C₅₆H₁₁₂N₄O₃

分子量 : 889.54

10

【1048】

化合物11のための工程11と同じ方法で、ペンチル4-((2-(1-(N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシル)ピペリジン-4-イル)エチル)(ノニル)アミノ)ブタノエートは、THF(15mL)中の、ペンチル4-(ノニル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)ブタノエート(351mg、0.855mmol)、N-(2-(ジノニルアミノ)エチル)-N-ノニルグリシン(467mg、0.941mmol)、iPr₂EtN(328μL、1.88mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、1.53mL、2.56mmol)から合成した。収率(192mg、25%)。

20

UPLC/ELSD: RT=3.00分。MS(ES): C₅₆H₁₁₂N₄O₃についてのm/z(MH⁺)890.13。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.61-4.14(br.m, 2H); 4.08(t, 2H); 3.40-2.24(br.m, 22H); 1.86-0.99(br.m, 71H); 0.90(m, 15H)。

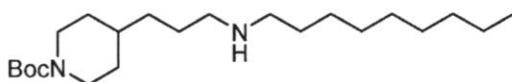
BV: 化合物84: ペンチル4-((3-(1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)プロピル)(ノニル)アミノ)ブタノエート

工程1: tert-ブチル4-(3-(ノニルアミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【1049】

【化320】

化学式: C₂₂H₄₄N₂O₂

分子量 : 368.61

40

【1050】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル4-(3-(ノニルアミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(200mL)中の、tert-ブチル4-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.50g、10.3mmol)、1-プロモノナン(2.14g、10.3mmol)、K₂CO₃(2.85g、20.6mmol)、およびKI(171mg、0.10mmol)

50

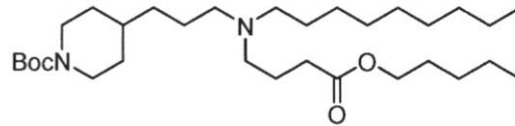
から合成した。収率 (1 . 2 7 g、3 3 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz、 CDCl_3) : ppm 4 . 0 8 (m , 2 H)、2 . 6 9 (b r . m , 6 H) ; 1 . 7 9 - 0 . 9 8 (b r . m , 3 2 H) ; 0 . 8 9 (t , 3 H) 。

工程 2 : tert - ブチル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 0 5 1 】

【 化 3 2 1 】



化学式: $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_4$

分子量 : 524.83

10

【 1 0 5 2 】

化合物 5 7 のための工程 1 と同じ方法で、tert - ブチル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、 MeCN (2 0 mL) 中の、tert - ブチル 4 - (3 - (ノニルアミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 0 0 mg、1 . 3 6 mmol)、ペンチル 4 - プロモブタノエート (3 5 4 mg、1 . 4 9 mmol)、 K_2CO_3 (3 7 5 mg、2 . 7 1 mmol)、および KI (2 3 mg、0 . 1 4 mmol) から合成した。収率 (6 2 4 mg、8 8 %)。

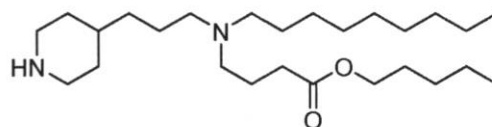
UPLC / ELS D : RT = 2 . 1 2 分。MS (ES) : $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_4$ についての m/z (MH^+) 5 2 5 . 6 0 。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz、 CDCl_3) : ppm 4 . 0 8 (b r . m , 4 H) ; 2 . 6 9 (m , 2 H) ; 2 . 3 8 (b r . m , 8 H) ; 1 . 8 5 - 1 . 5 5 (b r . m , 6 H) ; 1 . 5 4 - 1 . 0 0 (b r . m , 3 4 H) ; 0 . 9 1 (m , 6 H) 。

工程 3 : ペンチル 4 - (ノニル (3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル) アミノ) ブタノエート

【 1 0 5 3 】

【 化 3 2 2 】



化学式: $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$

分子量 : 424.71

40

【 1 0 5 4 】

化合物 4 4 のための工程 4 と同じ方法で、ペンチル 4 - (ノニル (3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル) アミノ) ブタノエートは、 DCM (5 mL) 中の、tert - ブチ

50

ル 4 - (3 - (ノニル (4 - オキソ - 4 - (ペンチルオキシ) ブチル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 2 4 m g 、 1 . 1 9 m m o l) 、 および T F A (4 . 5 m L 、 6 0 m m o l) から合成した。収率 (4 6 7 m g 、 9 2 %) 。

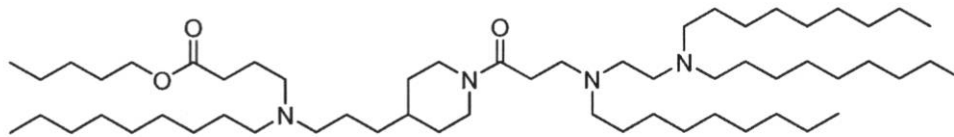
U P L C / E L S D : R T = 0 . 9 4 分。M S (E S) : C 2 6 H 5 2 N 2 O 2 についての m/z (MH^+) 4 2 4 . 6 2 。

1H -NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l 3) : p p m 4 . 0 8 (t , 2 H) ; 3 . 1 6 (m , 2 H) ; 2 . 6 5 (m , 2 H) ; 2 . 3 9 (b r . m , 8 H) ; 1 . 8 4 - 1 . 5 7 (b r . m , 6 H) ; 1 . 5 2 - 1 . 0 4 (b r . m , 2 6 H) ; 0 . 9 1 (m , 6 H) 。

工程 4 : ペンチル 4 - ((3 - (1 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) プロピル) (ノニル) アミノ) ブタノエート

【 1 0 5 5 】

【 化 3 2 3 】



化学式: $C_{58}H_{116}N_4O_3$

分子量 : 917.59

【 1 0 5 6 】

化合物 1 1 のための工程 1 1 と同じ方法で、ペンチル 4 - ((3 - (1 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) プロピル) (ノニル) アミノ) ブタノエートは、T H F (2 0 m L) 中の、ペンチル 4 - (ノニル (3 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル) アミノ) ブタノエート (2 5 9 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパン酸 (3 4 3 m g 、 0 . 6 7 m m o l) 、 $i P r_2 E t N$ (2 3 4 μ L 、 1 . 3 4 m m o l) 、 および T 3 P (5 0 % の E t O A c 溶液、 1 . 0 9 m L 、 1 . 8 3 m m o l) から合成した。収率 (2 7 0 m g 、 4 8 %) 。

U P L C / E L S D : R T = 2 . 8 5 分。M S (E S) : C 5 8 H 1 1 6 N 4 O 3 についての m/z (MH^+) 9 1 8 . 1 8 。

1H -NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l 3) : p p m 4 . 6 1 (m , 1 H) ; 4 . 0 8 (t , 2 H) ; 4 . 0 8 (m , 1 H) ; 3 . 0 8 - 2 . 7 2 (b r . m , 4 H) ; 2 . 6 3 - 2 . 2 6 (b r . m , 2 0 H) ; 1 . 8 7 - 1 . 5 7 (b r . m , 6 H) ; 1 . 5 4 - 1 . 0 0 (b r . m , 6 7 H) ; 0 . 9 0 (m , 1 5 H) 。

B W : 化合物 8 5 : 3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) - 1 - (4 - (3 - (ジノニルアミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン
工程 1 : t e r t - ブチル 4 - (3 - (ジノニルアミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 0 5 7 】

10

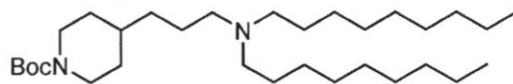
20

30

40

50

【化324】

化学式: $C_{31}H_{62}N_2O_2$

分子量 : 494.85

10

【1058】

化合物49のための工程1と同じ方法で、tert-ブチル4-(3-(ジノニルアミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレートは、MeCN(200mL)中の、tert-ブチル4-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.50g、10.3mmol)、1-ブロモノナン(2.14g、10.3mmol)、 K_2CO_3 (2.85g、20.6mmol)、およびKI(171mg、0.10mmol)から合成した。収率(1.03g、20%)。

UPLC/ELSD: RT=2.46分。MS(ES): $C_{31}H_{62}N_2O_2$ についてのm/z(MH⁺)495.66。

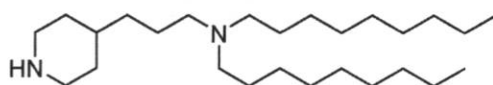
20

1H -NMR(300MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.09(br.m, 2H); 2.69(br.m, 2H); 2.39(br.m, 6H); 1.75-1.00(br.m, 46H); 0.90(t, 6H)。

工程2: N-ノニル-N-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)ノナン-1-アミン

【1059】

【化325】

化学式: $C_{26}H_{54}N_2$

分子量 : 394.73

30

【1060】

化合物11のための工程4と同じ方法で、N-ノニル-N-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)ノナン-1-アミンは、DCM(10mL)中の、tert-ブチル4-(3-(ジノニルアミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.03g、2.08mmol)、およびTFA(8.0mL、104mmol)から合成した。収率(778mg、95%)。

40

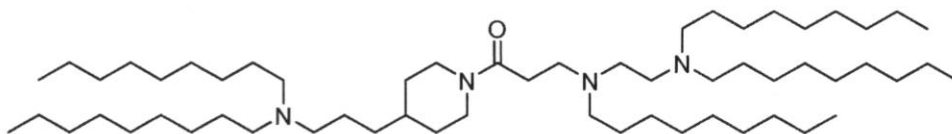
UPLC/ELSD: RT=1.31分。MS(ES): $C_{26}H_{54}N_2$ についてのm/z(MH⁺)395.61。

1H -NMR(300MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.18-2.50(br.m, 4H); 2.40(br.m, 6H); 1.70(m, 2H); 1.58-1.03(br.m, 36H); 0.90(t, 6H)。

工程3: 3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(3

50

- (ジノニルアミノ)プロピル)ピペリジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オン
 【1061】
 【化326】



化学式: $C_{58}H_{118}N_4O$

分子量 : 887.61

10

【1062】

化合物11のための工程11と同じ方法で、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)-1-(4-(3-(ジノニルアミノ)プロピル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オンは、THF(20mL)中の、N-ノニル-N-(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)ノナン-1-アミン(247mg、0.63mmol)、3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸(352mg、0.69mmol)、 iPr_2EtN (240 μ L、1.4mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、1.1mL、1.9mmol)から合成した。収率(293mg、53%)。

20

UPLC/ELSD: RT=3.01分。MS(ES): $C_{58}H_{118}N_4O$ についてのm/z(MH⁺)888.08。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) : ppm 4.61(m, 1H); 3.86(m, 1H); 2.99(m, 1H); 2.82(m, 2H); 2.61-2.29(br. m, 19H); 1.75(m, 2H); 1.60-1.00(br. m, 77H); 0.89(t, 15H)。

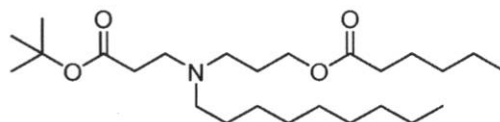
BX: 化合物86: 3-((3-(4-(3-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート

30

工程1: 3-((3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【1063】

【化327】



化学式: $C_{25}H_{49}NO_4$

分子量 : 427.67

40

【1064】

化合物44のための工程3と同じ方法で、2-((3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)エチルヘプタノエートは、MeCN(100mL)

50

中の、tert-ブチル3-(ノニルアミノ)プロパノエート(750mg、2.76mmol)、3-ブロモプロピルヘキサノエート(786mg、3.32mmol)、K₂CO₃(764mg、5.53mmol)、およびKI(46mg、0.28mmol)から合成した。収率(661mg、56%)。

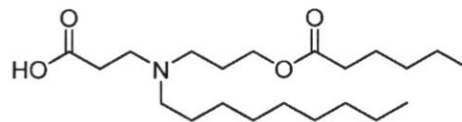
UPLC/ELSD: RT=1.80分。MS(ES): C₂₅H₄₉NO₄についてのm/z(MH⁺)428.49。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.12(t, 2H); 2.73(t, 2H); 2.56-2.24(br.m, 8H); 1.77(m, 2H); 1.64(m, 2H); 1.55-1.10(br.m, 27H); 0.91(m, 6H)。

工程2: 3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパン酸【1065】

【化328】

10



化学式: C₂₁H₄₁NO₄

分子量 : 371.56

20

【1066】

化合物44のための工程4と同じ方法で、3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパン酸は、DCM(6mL)中の、3-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート(661mg、1.55mmol)、およびTFA(5.9mL、77mmol)から合成した。収率(556mg、97%)。

UPLC/ELSD: RT=1.14分。MS(ES): C₂₁H₄₁NO₄についてのm/z(MH⁺)372.31。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.13(t, 2H); 2.84(t, 2H); 2.72(t, 2H); 2.62(t, 2H); 2.46(t, 2H); 2.31(t, 2H); 1.90(m, 2H); 1.72-1.10(br.m, 20H); 0.90(m, 6H)。

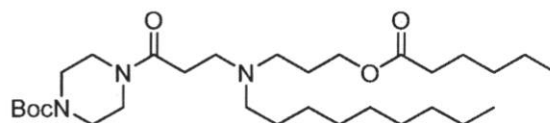
工程3: tert-ブチル4-(3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1067】

【化329】

30

40



化学式: C₃₀H₅₇N₃O₅

分子量 : 539.80

50

【1068】

化合物11のための工程3と同じ方法で、tert-ブチル4-(3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、THF(20mL)中の、3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパン酸(570mg、1.49mmol)、1-boc-ピペラジン(334mg、1.80mmol)、iPr₂EtN(573μL、3.29mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、2.67mL、4.49mmol)から合成した。収率(635mg、79%)。

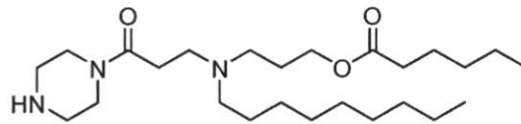
UPLC/ELSD: RT=1.85分。MS(ES): C₃₀H₅₇N₃O₅についてのm/z(MH⁺)540.52。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.12(t, 2H); 3.60(m, 2H); 3.46(br. m, 6H); 2.80(m, 2H); 2.58-2.37(br. m, 6H); 2.30(t, 2H); 1.78(m, 2H); 1.63(m, 2H); 1.54-1.10(br. m, 27H); 0.90(m, 6H)。

工程4: 3-(ノニル(3-オキソ-3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【1069】

【化330】



化学式: C₂₅H₄₉N₃O₃

分子量 : 439.69

【1070】

化合物11のための工程4と同じ方法で、3-(ノニル(3-オキソ-3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)プロピルヘキサノエートは、DCM(5mL)中の、tert-ブチル4-(3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(635mg、1.18mmol)、およびTFA(4.5mL、59mmol)から合成した。収率(510mg、99%)。

UPLC/ELSD: RT=0.72分。MS(ES): C₂₅H₄₉N₃O₃についてのm/z(MH⁺)440.47。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 4.12(t, 2H); 3.60(m, 2H); 3.46(m, 2H); 2.85(br. m, 6H); 2.49(br. m, 6H); 2.30(t, 2H); 1.80(m, 2H); 1.64(m, 2H); 1.52-1.10(br. m, 19H); 0.91(m, 6H)。

工程5: 3-(3-(4-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【1071】

10

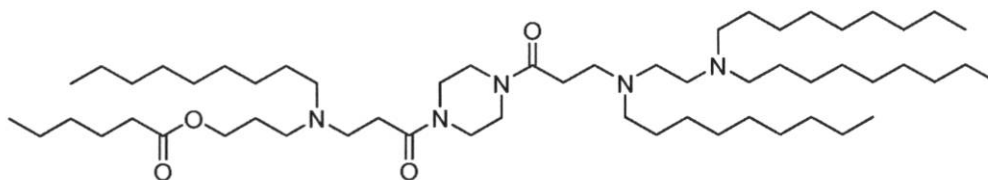
20

30

40

50

【化 3 3 1】

化学式: $C_{57}H_{113}N_5O_4$

分子量 : 932.56

10

【1072】

化合物 11 のための工程 11 と同じ方法で、3 - ((3 - (4 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエートは、THF (10 mL) 中の、3 - (ノニル (3 - オキソ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロピル) アミノ) プロピルヘキサノエート (154 mg、0.351 mmol)、3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパン酸 (197 mg、0.386 mmol)、*i*Pr₂EtN (134 μL、0.77 mmol)、および T3P (50% の EtOAc 溶液、616 μL、1.05 mmol) から合成した。収率 (69 mg、21%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.70 分。MS (ES) : $C_{57}H_{113}N_5O_4$ についての m/z (MH^+) 933.10。

20

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.12 (t, 2H) ; 3.72 - 3.40 (br. m, 8H) ; 2.81 (br. m, 4H) ; 2.61 - 2.36 (br. m, 18H) ; 2.30 (t, 2H) ; 1.78 (m, 2H) ; 1.64 (m, 2H) ; 1.54 - 1.06 (br. m, 60H) ; 0.90 (m, 15H)。

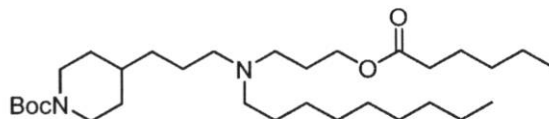
BY: 化合物 87 : 3 - ((3 - (1 - (3 - ((2 - (ジノニルアミノ) エチル) (ノニル) アミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) プロピル) (ノニル) アミノ) プロピルヘキサノエート

30

工程 1 : *tert*-ブチル 4 - (3 - ((3 - (ヘキサノイルオキシ) プロピル) (ノニル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1073】

【化 3 3 2】

化学式: $C_{31}H_{60}N_2O_4$

分子量 : 524.83

40

【1074】

化合物 57 のための工程 1 と同じ方法で、*tert*-ブチル 4 - (3 - ((3 - (ヘキサノイルオキシ) プロピル) (ノニル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートは、MeCN (100 mL) 中の、*tert*-ブチル 4 - (3 - (ノニルアミノ) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、1.36 mmol)、3 -

50

ブromoプロピルヘキサノエート (386 mg、1.63 mmol)、 K_2CO_3 (375 mg、2.71 mmol)、および KI (45 mg、0.27 mmol) から合成した。収率 (322 mg、45%)。

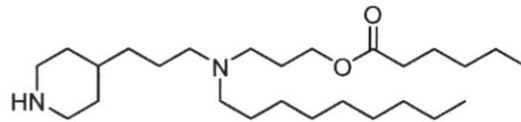
UPLC/ELSD: RT = 2.09分。MS (ES): $C_{31}H_{60}N_2O_4$ についての m/z (MH^+) 525.60。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.12 (br. m, 4H); 2.67 (m, 2H); 2.56 - 2.24 (br. m, 8H); 1.90 - 1.00 (br. m, 40H); 0.91 (m, 6H)。

工程2: 3-(ノニル(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【1075】

【化333】



化学式: $C_{26}H_{52}N_2O_2$

分子量 : 424.71

【1076】

化合物11のための工程4と同じ方法で、3-(ノニル(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)プロピルヘキサノエートは、DCM (2.5 mL) 中の、tert-ブチル 4-(3-(3-(ヘキサノイルオキシ)プロピル)(ノニル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (322 mg、0.614 mmol)、および TFA (2.3 mL、31 mmol) から合成した。収率 (260 mg、99%)。

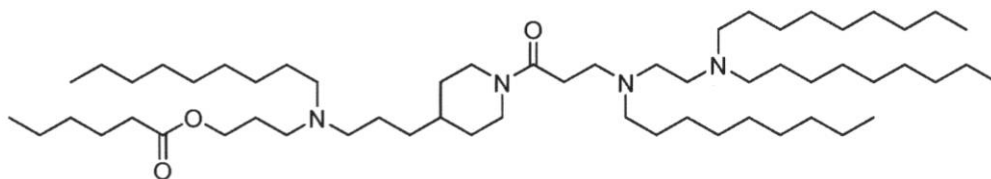
UPLC/ELSD: RT = 0.89分。MS (ES): $C_{26}H_{52}N_2O_2$ についての m/z (MH^+) 425.54。

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.12 (t, 2H); 3.12 (m, 2H); 2.75 - 2.24 (br. m, 10H); 1.84 - 1.54 (br. m, 6H); 1.54 - 1.02 (br. m, 26H); 0.90 (m, 6H)。

工程3: 3-(3-(1-(3-(2-(ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)プロピル(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエート

【1077】

【化334】



化学式: $C_{58}H_{116}N_4O_3$

分子量 : 917.59

10

20

30

40

50

【1078】

化合物11のための工程11と同じ方法で、3-((3-(1-(3-(2-(ジニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)プロピル)(ノニル)アミノ)プロピルヘキサノエートは、THF(10 mL)中の、3-(ノニル(3-(ピペリジン-4-イル)プロピル)アミノ)プロピルヘキサノエート(149 mg、0.351 mmol)、3-((2-(ジニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)プロパン酸(197 mg、0.386 mmol)、 iPr_2EtN (134 μ L、0.77 mmol)、およびT3P(50%のEtOAc溶液、616 μ L、1.05 mmol)から合成した。収率(39 mg、12%)。

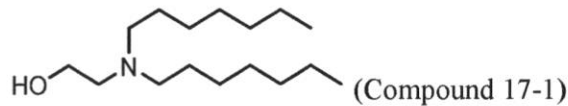
UPLC/ELSD: RT=2.83分。MS(ES): $C_{58}H_{116}N_4O_3$ についてのm/z(MH⁺)918.01。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 4.61(m, 1H); 4.12(t, 2H); 3.87(m, 1H); 3.08-2.74(br. m, 4H); 2.70-2.23(br. m, 20H); 1.82-1.56(br. m, 6H); 1.56-1.00(br. m, 67H); 0.90(m, 15H)。

BZ. 化合物17-1: 2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オール

【1079】

【化335】



化学式: $C_{14}H_{31}NO$

分子量: 229.41

【1080】

MeCN(380 mL)中の1-ブロモヘキサン(5 g、82 mmol)の溶液に、エタノールアミン(11.5 mL、82 mmol)、 K_2CO_3 (22.7 g、164 mmol)、およびKI(1.36 g、8.2 mmol)を加えた。反応物は、82 で48時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わせられた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~20%のMeOH/DCM)による精製により、2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オール(2.58 g、14%)を得た。

UPLC/ELSD: RT=0.41分。MS(ES): $C_{14}H_{31}NO$ についてのm/z(MH⁺)229.95。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 3.62(t, 2H); 2.70(t, 2H)、2.57(t, 4H); 1.50(br. m, 4H); 1.30(br, 12H); 0.91(t, 6H)。

CA. 化合物17-2: 2-(ヘキシル((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

工程1: 2-(ヘキシルアミノ)エタン-1-オール

2-(ヘキシルアミノ)エタン-1-オールは、化合物1、2-(ジヘキシルアミノ)エタン-1-オールを生成した同じ反応から単離した。

【1081】

10

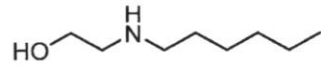
20

30

40

50

【化 3 3 6】

化学式: $C_8H_{19}NO$

分子量 : 145.25

10

【1082】

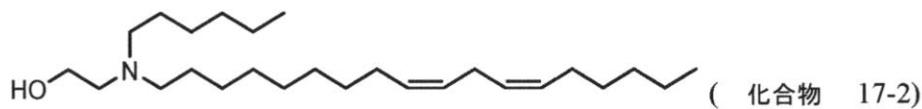
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.62 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.62 (t, 2H); 2.10 - 1.80 (br. m, 2H); 1.49 (m, 2H); 1.30 (br. m, 6H); 0.89 (t, 3H).

工程 2 : 2-(ヘキシル((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

【1083】

【化 3 3 7】

20

化学式: $C_{26}H_{51}NO$

分子量 : 393.70

【1084】

MeCN (3.5 mL) 中の (6Z, 9Z)-18-ブロモオクタデカ-6, 9-ジエン (0.2 g, 0.61 mmol) の溶液に、2-(ヘキシルアミノ)エタン-1-オール (80 mg, 0.55 mmol)、 K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol)、および KI (9 mg, 0.06 mmol) を加えた。反応物は、室温で 18 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、酢酸エチルを加え、水で抽出した。組み合わせられた抽出物は、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~10% の MeOH / DCM) による精製により、2-(ヘキシル((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 (23 mg, 11%) を得た。

LC/ELSD: RT = 2.47 分。MS (ES): $C_{26}H_{51}NO$ についての m/z (MH^+) 394.60。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.36 (m, 4H); 4.07 (m, 2H); 3.23 - 3.13 (m, 6H); 2.77 (m, 2H); 2.04 (m, 4H); 1.86 (m, 4H); 1.34 (m, 23H); 0.89 (m, 6H)

CB. 化合物 17-3 : 2-(ノニル((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

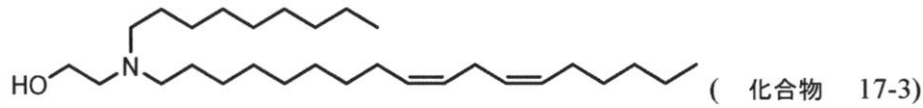
化合物 17-3 は、化合物 17-2 と同じ手順にしたがって合成した。

【1085】

40

50

【化 3 3 8】

化学式: $C_{29}H_{57}NO$

分子量 : 435.78

10

【1086】

LC/E L S D : R T = 2 . 7 2 分。MS (E S) : $C_{29}H_{57}NO$ についての m/z (MH^+) 436 . 63。

1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5 . 36 (m , 4 H) ; 3 . 55 (t , 2 H) ; 2 . 77 (t , 2 H) ; 2 . 60 (t , 2 H) ; 2 . 47 (m , 4 H) ; 2 . 04 (m , 4 H) ; 1 . 55 - 1 . 18 (br . m , 33 H) ; 0 . 87 (m , 6 H) 。

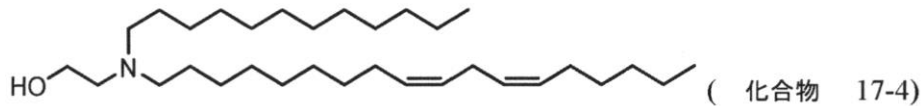
CD . 化合物 17 - 4 : 2 - (ドデシル ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール

20

化合物 17 - 4 は、化合物 17 - 2 と同じ手順にしたがって合成した。

【1087】

【化 3 3 9】

化学式: $C_{32}H_{63}NO$

分子量 : 477.86

30

【1088】

UPLC : R T = 3 . 18 分。MS (E S) : $C_{32}H_{63}NO$ についての m/z (MH^+) 478 . 516。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5 . 33 (m , 4 H) ; 3 . 53 (s , 2 H) ; 2 . 75 (t , 2 H) ; 2 . 58 (m , 2 H) ; 2 . 45 (m , 4 H) ; 2 . 03 (dt , 4 H) ; 1 . 43 (m , 4 H) ; 1 . 24 (m , 34 H) ; 0 . 86 (m , 6 H) 。

40

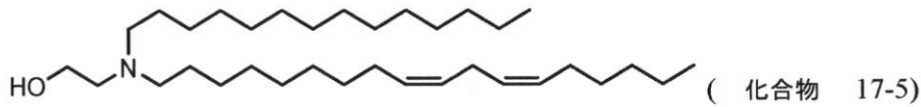
CE . 化合物 17 - 5 : 2 - (((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) (テトラデシル) アミノ) エタン - 1 - オール

化合物 17 - 5 は、化合物 17 - 2 と同じ手順にしたがって合成した。

【1089】

50

【化340】

化学式: $C_{34}H_{67}NO$

分子量 : 505.92

10

【1090】

LC/E L S D : R T = 3 . 3 9 分。MS (E S) : $C_{34}H_{67}NO$ についての m/z (MH^+) 506 . 56。

1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5 . 37 (m , 4 H) ; 3 . 58 (m , 2 H) ; 2 . 80 (m , 2 H) ; 2 . 69 - 2 . 42 (br . m , 5 H) ; 2 . 07 (m , 4 H) ; 1 . 56 - 1 . 18 (br . m , 44 H) ; 0 . 91 (m , 6 H) .

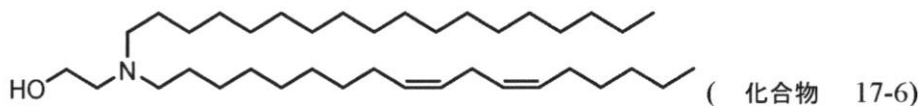
CF . 化合物 17 - 6 : 2 - ((9 Z , 12 Z) - オクタデカ - 9 , 12 - ジエン - 1 - イル) (オクタデシル) アミノ) エタン - 1 - オール

化合物 17 - 6 は、化合物 17 - 2 と同じ手順にしたがって合成した。

20

【1091】

【化341】

化学式: $C_{38}H_{75}NO$

分子量 : 562.02

30

【1092】

LC/E L S D : R T = 3 . 6 8 分。MS (E S) : $C_{38}H_{75}NO$ についての m/z (MH^+) 562 . 58。

1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 5 . 39 (m , 4 H) ; 3 . 58 (m , 2 H) ; 2 . 80 (m , 2 H) ; 2 . 68 - 2 . 44 (br . m , 5 H) ; 2 . 07 (m , 4 H) ; 1 . 57 - 1 . 20 (br . m , 52 H) ; 0 . 91 (m , 6 H) .

CG . 化合物 17 - 7 : 2 - (ジテトラデシルアミノ) エタン - 1 - オール

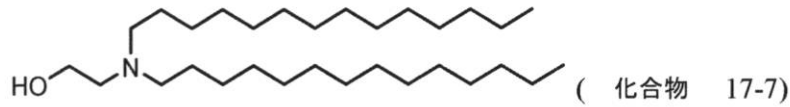
化合物 17 - 7 は、化合物 17 - 1 と同じ手順にしたがって合成した。

40

【1093】

50

【化 3 4 2】

化学式: $C_{30}H_{63}NO$

分子量 : 453.84

10

【1094】

UPLC/ELSD: RT = 3.30分。MS(ES): $C_{30}H_{63}NO$ についての m/z (MH^+) 454.46。

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.54 (br. m, 2H); 2.59 (br. m, 2H); 2.46 (br. m, 4H); 1.56 - 1.17 (br. m, 48H); 0.90 (br. m, 6H)。

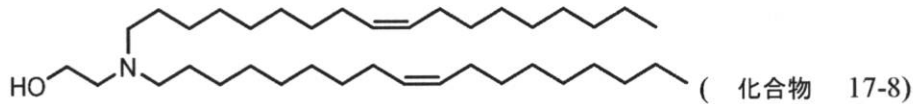
CG. 化合物 17-8: 2-(ジ((Z)-オクタデカ-9-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール

化合物 17-8 は、化合物 17-1 と同じ手順にしたがって合成した。

20

【1095】

【化 3 4 3】

化学式: $C_{38}H_{75}NO$

分子量 : 562.02

30

【1096】

UPLC/ELSD: RT = 7.325分。MS(ES): $C_{38}H_{75}NO$ についての m/z (MH^+) 562.60。

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.34 (m, 4H); 3.53 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.45 (t, 4H); 2.01 (m, 8H); 1.44 (m, 4H); 1.38 - 1.18 (br. m, 44H); 0.88 (t, 6H)。

CH. 化合物 17-9:

(9Z, 12Z)-N-(2-メトキシエチル)-N-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)オクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミン

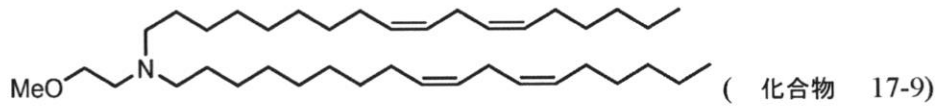
化合物 17-9 は、化合物 17-1 と同じ手順にしたがって合成した。

40

【1097】

50

【化344】

化学式: $C_{39}H_{73}NO$

分子量 : 572.02

10

【1098】

LC/EI-MSD : RT = 3.53分。MS (ESI) : $C_{39}H_{73}NO$ についての m/z (MH^+) 572.72。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.39 (m, 8H) ; 3.47 (m, 2H) ; 3.37 (s, 3H) ; 2.80 (m, 4H) ; 2.5 (m, 2H) ; 2.46 (m, 4H) ; 2.09 (m, 8H) ; 1.50 - 1.22 (m, 36H) ; 0.92 (m, 6H)。

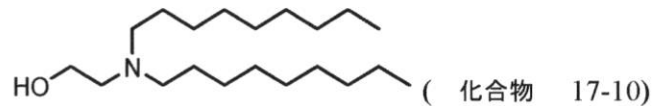
CI : 化合物 17-10 : 2-(ジノニルアミノ)エタン-1-オール

化合物 17-10 は、化合物 17-1 と同じ手順にしたがって合成した。

20

【1099】

【化345】

化学式: $C_{20}H_{43}NO$

分子量 : 313.57

30

【1100】

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.57 (t, 2H) ; 2.63 (t, 2H) ; 2.49 (br. m, 4H) ; 1.48 (br. m, 4H) ; 1.29 (br. m, 24H) ; 0.91 (t, 6H)。

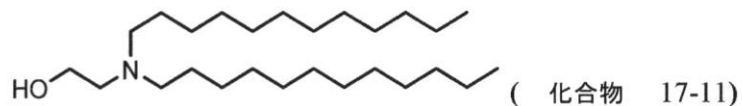
CJ : 化合物 17-11 : 2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール

化合物 17-11 は、化合物 17-1 と同じ手順にしたがって合成した。

【1101】

【化346】

40

化学式: $C_{26}H_{54}ClN$

分子量 : 416.18

50

【1102】

UPLC/ELSD: RT = 2.69分。MS(ES): C₂₆H₅₅NOについてのm/z(MH⁺) 398.56。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.57(t, 2H); 2.63(t, 2H); 2.49(br.m, 4H); 1.48(br.m, 4H); 1.29(br.m, 36H); 0.91(t, 6H)。

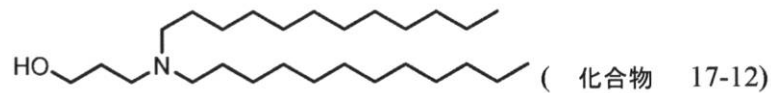
CK. 化合物17-12: 3-(ジドデシルアミノ)プロパン-1-オール

化合物17-12は、化合物1と同じ手順にしたがって合成した。

【1103】

【化347】

10



化学式: C₂₇H₅₇NO

分子量: 411.76

20

【1104】

UPLC/ELSD: RT = 2.75分。MS(ES): C₂₇H₅₇NOについてのm/z(MH⁺) 412.36。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.79(t, 2H); 2.66(t, 2H); 2.43(br.m, 4H); 1.69(br.m, 2H); 1.47(br.m, 4H); 1.25(br.m, 36H); 0.87(t, 6H)。

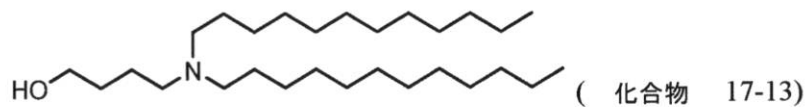
CL. 化合物17-13: 4-(ジドデシルアミノ)ブタン-1-オール

化合物17-13は、化合物17-1と同じ手順にしたがって合成した。

【1105】

【化348】

30



化学式: C₂₈H₅₉NO

分子量: 425.79

40

【1106】

UPLC/ELSD: RT = 2.80分。MS(ES): C₂₈H₅₉NOについてのm/z(MH⁺) 426.42。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.56(br.m, 2H); 2.46(br.m, 6H); 1.66(br.m, 4H); 1.48(br.m, 4H); 1.26(br.m, 36H); 0.88(t, 6H)。

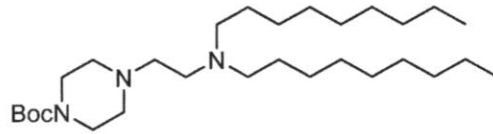
CM. 化合物19-1: N-ノニル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ノナン-1-アミン

工程1: tert-ブチル4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

50

【 1 1 0 7 】

【 化 3 4 9 】

化学式: $C_{29}H_{59}N_3O_2$

分子量 : 481.81

10

【 1 1 0 8 】

44 mLのMeCN中の、1-ブロモノナン(1.81 g、8.72 mmol)と、4-(2-アミノエチル)-1-boc-ピペラジン(2.0 g、8.72 mmol)と、 K_2CO_3 (2.4 g、17.4 mmol)と、KI(145 mg、0.872 mmol)との混合物は、65 で16時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わされた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~20%のMeOH/DCM)による精製により、tert-ブチル4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(924 mg、1.92 mmol、44%)を得た。UPLC/ELSD: RT=1.99分。MS(ES): $C_{29}H_{59}N_3O_2$ についてのm/z (MH⁺) 482.36。

20

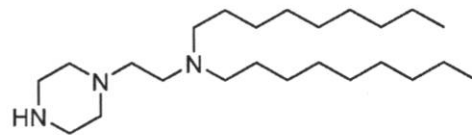
1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.45 (br. m, 4H); 3.10 (br. m, 2H); 2.59 (br. m, 2H); 2.44 (br. m, 8H); 1.60-1.00 (br. m, 37H); 0.91 (t, 6H)。

工程2: 化合物19-1: N-ノニル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ノナン-1-アミン

【 1 1 0 9 】

【 化 3 5 0 】

30

化学式: $C_{24}H_{51}N_3$

分子量 : 381.69

40

【 1 1 1 0 】

8 mLのDCM中のtert-ブチル4-(2-(ジノニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(924 mg、1.92 mmol)の溶液は、TFA(7.4 mL、96 mmol)で処理した。反応物は、室温で16時間攪拌させた。反応物は、濃縮し、粗残渣は、クロロホルムに取り込み、5%の Na_2CO_3 および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~100%のDCM/[DCM、20%のMeOH、1%の NH_4OH])による精製により、N-ノニル-N-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ノナン-1-アミン(563 mg、1.48 mmol、77%)を得た。

UPLC/ELSD: RT=1.27分。MS(ES): $C_{24}H_{51}N_3$ についてのm

50

m/z (MH^+) 382.54。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : ppm 2.92 (br. m, 4H); 2.62 (br. m, 2H); 2.48 (br. m, 10H); 2.40 - 1.88 (br. m, 1H); 1.46 (br. m, 4H); 1.29 (br. m, 24H)、0.91 (t, 6H)。

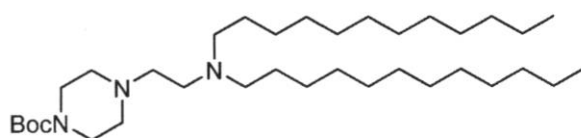
CN. 化合物 19 - 2 : N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【1111】

【化351】

10



化学式: $C_{35}H_{71}N_3O_2$

分子量 : 565.97

20

【1112】

10 mL の MeCN 中の、1 - ブロモドデカン (1.1 mL、4.6 mmol) と、4 - (2 - アミノエチル) - 1 - boc - ピペラジン (1.0 g、4.4 mmol) と、 K_2CO_3 (0.61 g、4.4 mmol) との混合物は、室温で 12 時間攪拌させた。その後、反応物は、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (1% の NH_4OH を含む DCM 中 0 ~ 20% の MeOH によって精製して、tert - ブチル 4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (450 mg、0.80 mmol、18%) を得た。

UPLC / ELSD : RT = 2.87 分。MS (ES) : $C_{35}H_{71}N_3O_2$ についての m/z (MH^+) 566.655。

30

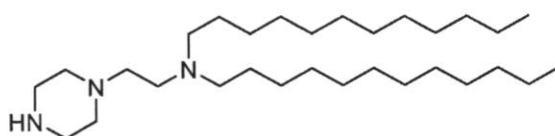
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.40 (m, 4H); 2.56 (m, 2H); 2.40 (m, 10H); 1.44 (s, 9H); 1.40 - 1.24 (m, 40H); 0.86 (t, 6H)。

工程 2 : 化合物 19 - 2 : N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン

【1113】

【化352】

40



化学式: $C_{30}H_{63}N_3$

分子量 : 465.86

【1114】

1 mL の DCM 中の tert - ブチル 4 - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) ピペラ

50

ジン - 1 - カルボキシレート (154 mg、0.27 mmol) の溶液は、TFA (0.21 mL、2.7 mmol) で処理した。反応物は、一晩攪拌させた。この後、さらなる TFA (0.1 mL、1.3 mmol) を加えた。さらに3時間後、反応物は、濃縮した。粗残渣は、DCMに取り込み、5%のK₂CO₃および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (1%のNH₄OHを含むDCM中0~20%のMeOH) によって精製して、N - ドデシル - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン (109 mg、87%) を得た。

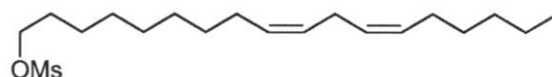
UPLC/ELSD: RT = 2.10分。MS (ES): C₃₀H₆₃N₃ についての m/z (MH⁺) 466.379。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : ppm 2.88 (t, 4H); 2.61 (m, 2H); 2.45 (m, 10H); 1.43 - 1.24 (m, 40H); 0.86 (t, 6H)。

CO. 化合物 19 - 3 : (9Z, 12Z) - N - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン

工程 1 : (9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルメタンスルホネート
【1115】

【化353】



化学式: C₁₉H₃₆O₃S

分子量 : 344.55

【1116】

DCM (50 mL) 中のリノレイルアルコール (10 mL、31.2 mmol) およびトリメチルアミン (5.68 mL、40.5 mmol) の溶液に、DCM (20 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (2.66 mL、34.3 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、4時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCMで抽出した。有機層は、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0~40%のEtOAc/ヘキサン) による精製により、(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルメタンスルホネート (10.0 g、93%) を得た。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 5.35 (m, 4H); 4.22 (t, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.77 (t, 2H); 2.04 (q, 4H); 1.74 (m, 2H); 1.30 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H)。

工程 2 : (6Z, 9Z) - 18 - プロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン

【1117】

10

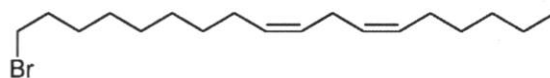
20

30

40

50

【化354】

化学式: $C_{18}H_{33}Br$

分子量 : 329.37

10

【1118】

ジエチルエーテル (372 mL) 中の (9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルメタンスルホネート (10.0 g, 29.0 mmol) の溶液に、マグネシウムプロミドエチルエーテレート (22.5 g, 87.1 mmol) を加えた。反応物は、室温で16時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。組み合わされた有機層は、1%の K_2CO_3 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(6Z, 9Z) - 18 - プロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン (8.9 g, 93%) を得た。

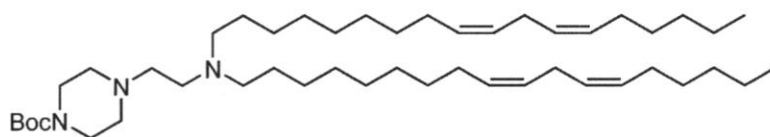
20

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.36 (m, 4H); 3.41 (t, 2H); 2.77 (t, 2H); 2.05 (q, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.48 - 1.22 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H) .

工程3: tert - ブチル 4 - (2 - (ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【1119】

【化355】

化学式: $C_{47}H_{87}N_3O_2$

分子量 : 726.23

30

【1120】

22 mL の MeCN 中の、(6Z, 9Z) - 18 - プロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン (1.5 g, 4.55 mmol) と、4 - (2 - アミノエチル) - 1 - boc - ピペラジン (1.04 g, 4.54 mmol) と、 K_2CO_3 (1.27 g, 9.10 mmol) と、KI (75 mg, 0.452 mmol) との混合物は、室温で48時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わされた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 50% の DCM / [DCM, 20% の MeOH, 1% の NH_4OH]) による精製により、tert - ブチル 4 - (2 - (ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.08 g, 1.49 mmol, 65%) を得た。

40

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.43 - 5.26 (br. m, 8H); 3.42 (t, 4H); 2.77 (m, 4H); 2.57 (m, 2H); 2.4

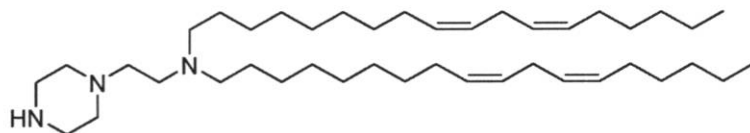
50

1 (br.m, 10H); 2.04 (br.m, 8H); 1.60 - 1.00 (br.m, 45H); 0.89 (t, 6H).

工程4: 化合物19-3: (9Z, 12Z) - N - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン

【1121】

【化356】



化学式: C₄₂H₇₉N₃

分子量: 626.12

10

【1122】

6 mLのDCM中のtert-ブチル4-(2-(ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.06 g, 1.46 mmol) の溶液を、TFA (5.6 mL, 73 mmol) で処理した。4時間後、混合物は、濃縮した。粗残渣は、クロロホルムに取り込み、5%のNa₂CO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣は、ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0~100%のDCM/[DCM, 20%のMeOH, 1%のNH₄OH]) およびISCO C18フラッシュクロマトグラフィー (50~100% [MeCN 1%のTFA]/[H₂O 1%のTFA]) によって精製した。所望の画分は、5%のNa₂CO₃で洗浄し、ヘキサンで抽出した。ヘキサンは、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(9Z, 12Z) - N - ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン (108 mg, 12%) を得た。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.98分。MS(ES): C₄₂H₇₉N₃ についてのm/z (MH⁺) 626.75。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm 5.47 - 5.25 (br.m, 8H); 2.92 (m, 4H); 2.76 (m, 4H); 2.66 (br.m, 2H); 2.50 (br.m, 10H); 2.05 (m, 8H); 1.60 - 1.10 (br.m, 36H); 0.89 (t, 6H)。

CP: 化合物19-4: N - ドデシル - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン

中間体1: 2 - (ジドデシルアミノ) エタン - 1 - オール

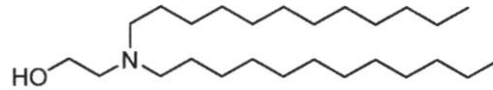
【1123】

30

40

50

【化357】

化学式: $C_{26}H_{55}NO$

分子量 : 397.73

10

【1124】

MeCN (84 mL) 中の 1-ブロモドデカン (10 g、40.1 mmol) の溶液に、エタノールアミン (1.10 mL、18.2 mmol)、 K_2CO_3 (11.1 g、80.1 mmol)、および KI (302 mg、1.82 mmol) を加えた。反応物は、82 で 48 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わせられた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の MeOH / DCM) による精製により、2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール (3.87 g、53%) を得た。

20

UPLC / ELSD : RT = 2.69 分。MS (ES) : $C_{26}H_{55}NO$ についての m/z (MH^+) 398.56。

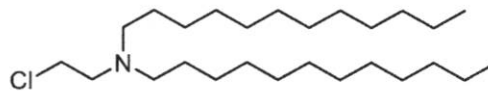
1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.57 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.49 (br. m, 4H); 1.48 (br. m, 4H); 1.29 (br. m, 36H); 0.91 (t, 6H)。

工程 2 : N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン

【1125】

【化358】

30

化学式: $C_{26}H_{54}ClN$

分子量 : 416.18

【1126】

DCM (50 mL) 中の 2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール (3.87 g、9.73 mmol) トリエチルアミン (1.76 mL、12.6 mmol) の 0 の溶液に、DCM (5 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (0.941 mL、12.2 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、16 時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCM で抽出した。有機層は、飽和 $NaHCO_3$ 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0~10% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン (1.92 g、47%) を得た。

40

1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.51 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.47 (br. m, 4H); 1.44 (br. m, 4H); 1.28

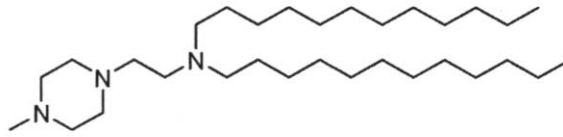
50

(br.m, 36H); 0.90 (t, 6H).

工程3：化合物19-4：N-ドデシル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ドデカン-1-アミン

【1127】

【化359】



化学式: $C_{31}H_{65}N_3$

分子量 : 479.88

10

【1128】

2 mLのMeCN中の、N-メチルピペラジン(40 μ L, 0.36 mmol)と、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(166 mg, 0.4 mmol)と、 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol)との混合物は、82 で12時間撹拌させた。反応物は、室温に冷まし、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(1%の NH_4OH を含むDCM中0~20%のMeOH)によって精製して、N-ドデシル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ドデカン-1-アミン(87.9 mg, 51%)を得た。

20

UPLC: RT = 2.24分。MS(ES): $C_{31}H_{65}N_3$ についてのm/z (MH⁺) 480.662。

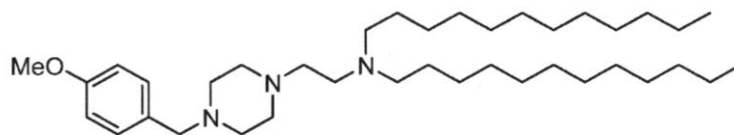
1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) : ppm 2.49 (m, 16H); 2.36 (s, 3H); 1.50 (m, 4H); 1.34 (m, 36H); 0.96 (t, 6H)。

CQ. 化合物19-5：N-ドデシル-N-(2-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)ドデカン-1-アミン

30

【1129】

【化360】



化学式: $C_{38}H_{71}N_3O$

分子量 : 586.01

40

【1130】

3.5 mLのMeCN中の、1-(4-メトキシベンジル)ピペラジン(206 mg, 1.0 mmol)と、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(289 mg, 0.69 mmol)と、 K_2CO_3 (286 mg, 2.07 mmol)と、KI(11 mg, 0.069 mmol)との混合物は、80 で2時間撹拌させた。この後、反応物は、室温に冷まし、水でクエンチした。混合物は、EtOAcで3回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~20%のMeOH)によって精

50

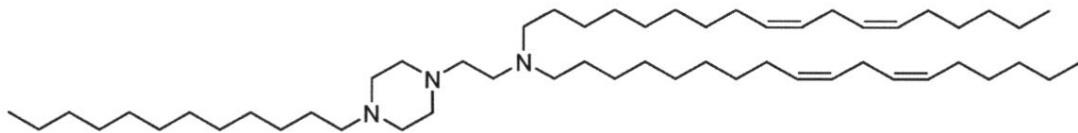
製して、N - ドデシル - N - (2 - (4 - (4 - メトキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ドデカン - 1 - アミン (0 . 2 4 g 、 5 9 %) を得た。

UPLC : RT = 2 . 3 0 分。MS (ES) : C₃₈H₇₁N₃O についての m / z (M H⁺) 586 . 92。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm 7 . 19 (d, 2 H) ; 6 . 83 (d, 2 H) ; 3 . 78 (s, 3 H) ; 3 . 42 (s, 2 H) ; 2 . 99 - 2 . 45 (br . m, 16 H) ; 1 . 71 - 1 . 24 (br . m, 40 H) ; 0 . 86 (t, 6 H) .
CR . 化合物 19 - 6 : (9 Z, 12 Z) - N - (2 - (4 - ドデシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - ((9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン

【 1 1 3 1 】

【 化 3 6 1 】



化学式: C₅₄H₁₀₃N₃

分子量 : 794.44

【 1 1 3 2 】

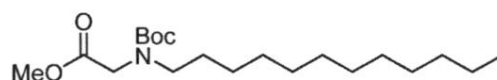
1 . 5 mL の THF 中の、(9 Z, 12 Z) - N - ((9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) - N - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン (54 mg, 0 . 086 mmol) と、1 - ブロモドデカン (24 mg, 0 . 095 mmol) と、K₂CO₃ (24 mg, 0 . 172 mmol) と、KI (2 mg, 0 . 012 mmol) との混合物は、65 で 16 時間攪拌させた。反応物は、室温に冷まし、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物は、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100 % の DCM / [DCM 20 % の MeOH 1 % の Et₃N]) による精製により、(9 Z, 12 Z) - N - (2 - (4 - ドデシルピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - ((9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - アミン (51 mg, 0 . 064 mmol, 74 %) を得た。

UPLC : RT = 3 . 40 分。MS (ES) : C₅₄H₁₀₃N₃ についての m / z (M H⁺) 795 . 12。

CS . 化合物 20 - 1 : N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン
工程 1 : メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - ドデシルグリシネート

【 1 1 3 3 】

【 化 3 6 2 】



化学式: C₂₀H₃₉NO₄

分子量 : 357.54

10

20

30

40

50

【1134】

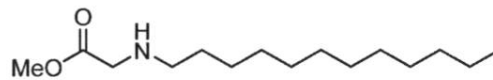
DMF (100 mL) 中の N - (tert - ブトキシカルボニル) グリシンメチルエステル (7.7 g、40.7 mmol) の 0 の溶液は、NaH (60%、1.71 g、42.7 mmol) で処理し、混合物は、30 分間攪拌させた。溶液を室温に戻してから、1 - ブロモドデカン (15.2 g、61.0 mmol) を加え、反応物は、一晩攪拌させた。反応物は、水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機物は、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - ドデシルグリシネート (4.03 g、28%) を得た。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.01 - 3.84 (br. m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.27 (br. m, 2H); 1.67 - 1.39 (br. m, 11H); 1.28 (br, 18H); 0.90 (t, 3H).

工程 2 : メチルドデシルグリシネート

【1135】

【化363】



化学式: C₁₅H₃₁NO₂

分子量 : 257.42

【1136】

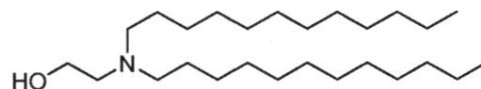
DCM (17 mL) 中のメチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - ドデシルグリシネート (4.03 g、11.3 mmol) の 0 の溶液に、TFA (17 mL、226 mmol) を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、6 時間攪拌させた。反応混合物は、減圧下で濃縮し、粗材料は、DCM に溶解させた。溶液は、10% の NaOH、塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、メチルドデシルグリシネート (2.84 g、98%) を得た。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.75 (s, 3H); 3.44 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 1.70 (br, 1H); 1.51 (m, 2H); 1.29 (br, 18H); 0.90 (t, 3H).

工程 3 : 2 - (ジドデシルアミノ) エタン - 1 - オール

【1137】

【化364】



化学式: C₂₆H₅₅NO

分子量 : 397.73

【1138】

MeCN (84 mL) 中の 1 - ブロモドデカン (10 g、40.1 mmol) の溶液に、エタノールアミン (1.10 mL、18.2 mmol)、K₂CO₃ (11.1 g、8

0.1 mmol)、およびKI (302 mg、1.82 mmol)を加えた。反応物は、82 で48時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、ヘキサンで抽出し、組み合わせられた抽出物は、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~20%のMeOH/DCM)による精製により、2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール(3.87 g、53%)を得た。

UPLC/ELSD: RT=2.69分。MS(ES): C₂₆H₅₅NOについてのm/z(MH⁺)398.56。

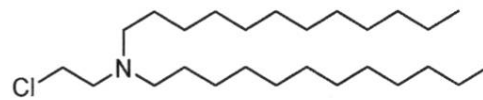
¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 3.57(t, 2H); 2.63(t, 2H); 2.49(br. m, 4H); 1.48(br. m, 4H); 1.29(br, 36H); 0.91(t, 6H)。

10

工程4: N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン

【1139】

【化365】



化学式: C₂₆H₅₄ClN

分子量 : 416.18

20

【1140】

DCM(50 mL)中の2-(ジドデシルアミノ)エタン-1-オール(3.87 g、9.73 mmol)およびトリエチルアミン(1.76 mL、12.6 mmol)の0の溶液に、DCM(5 mL)中のメタンサルホニルクロリド(0.941 mL、12.2 mmol)の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、16時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCMで抽出した。有機層は、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー(0~10%のEtOAc/ヘキサン)による精製により、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(1.92 g、47%)を得た。

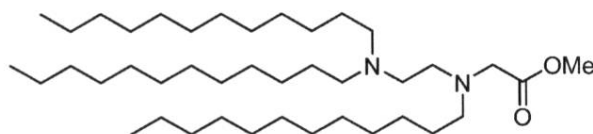
30

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 3.51(t, 2H); 2.78(t, 2H); 2.47(br. m, 4H); 1.44(br. m, 4H); 1.28(br, 36H); 0.90(t, 6H)。

工程5: メチルN-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)-N-ドデシルグリシネート

【1141】

【化366】



化学式: C₄₁H₈₄N₂O₂

分子量 : 637.14

40

【1142】

MeCN(10 mL)中のメチルドデシルグリシネート(425 mg、1.65 mmol)

50

1) の溶液に、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (825 mg、1.98 mmol)、K₂CO₃ (457 mg、3.30 mmol)、および KI (27 mg、0.165 mmol) を加えた。反応物は、82 で72時間攪拌させた。反応混合物は、ろ過し、固体は、ヘキサンで洗浄した。ろ液は、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % の MeOH / DCM) による精製により、メチル N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート (652 mg、62 %) を得た。

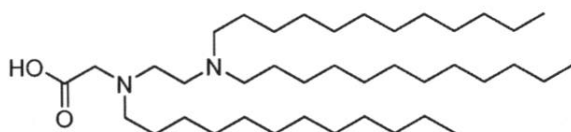
UPLC / ELSD : RT = 3.77分。MS (ES) : C₄₁H₈₄N₂O₂ についての m/z (MH⁺) 638.18。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.72 (s, 3H) ; 3.41 (s, 2H) ; 2.90 - 2.20 (br. m, 10H) ; 1.60 - 1.00 (br. m, 60H) ; 0.90 (t, 9H) .

工程6 : N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン

【 1143】

【 化367】



(化合物 20-1)

化学式: C₄₀H₈₂N₂O₂

分子量 : 623.11

【 1144】

THF (6 mL) および 1 M の LiOH (5 mL、5 mmol) 中のメチル N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシネート (652 mg、1.02 mmol) の溶液は、65 で16時間攪拌させた。反応物は、室温に冷まし、10%のHClで酸性化した。混合物は、クロロホルムで抽出し、有機物は、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % の MeOH / DCM) による精製により、N - (2 - (ジドデシルアミノ) エチル) - N - ドデシルグリシン (153 mg、24 %) を得た。

UPLC / ELSD : RT = 3.60分。MS (ES) : C₄₀H₈₂N₂O₂ についての m/z (MH⁺) 624.07。

¹H - NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.02 - 3.40 (br. m, 6H) ; 3.16 (br, 6H) ; 1.78 (br, 6H) ; 1.46 - 1.01 (br. m, 54H) ; 0.90 (t, 9H) .

CT. 化合物 20 - 2 : ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエート

工程1 : 2 - (ドデシルアミノ) エタン - 1 - オール

【 1145】

10

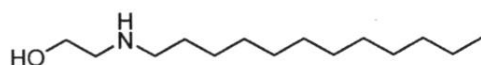
20

30

40

50

【化368】

化学式: $C_{14}H_{31}NO$

分子量 : 229.41

10

【1146】

メチルドデシルグリシネート (3.4 g、13.2 mmol) は、 N_2 雰囲気下で 2 mL の THF に溶解させ、反応フラスコは、氷浴中で冷却させた。この溶液に、 $LiAlH_4$ (0.55 g、14.5 mmol) をゆっくりと加えた。反応物は、同じ温度で 1 時間攪拌させた。この後、反応物は、0.55 mL の H_2O 、0.55 mL の 10% の NaOH、および次に 1.65 mL の H_2O のその後の添加によってクエンチした。次に、反応物は、ろ過し、ろ液は、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (1% の NH_4OH を含む DCM 中 0 ~ 20% の MeOH) によって精製して、2-(ドデシルアミノ)エタン-1-オール (1.9 g、8.28 mmol、63% の収率) を得た。

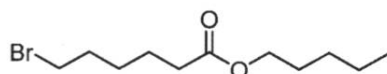
1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.63 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 1.48 (m, 2H); 2.14 (m, 18H); 0.88 (t, 3H)。

20

工程2: ペンチル6-ブロモヘキサノエート

【1147】

【化369】

化学式: $C_{11}H_{21}BrO_2$

分子量 : 265.19

30

【1148】

26 mL の DCM 中の 6-ブロモヘキサノ酸 (2 g、10.3 mmol) およびペンタン-1-オール (2.2 mL、20.5 mmol) の溶液に、EDC·HCl (1.97 g、10.3 mmol) および DMAP (0.26 g、2.1 mmol) を加えた。溶液は、室温で一晩攪拌させた。この後、反応物は、水の添加によってクエンチした。混合物は、DCM で 3 回抽出した。有機物は、プールの、飽和 $NaHCO_3$ 、10% のクエン酸および塩水で洗浄した。次に、有機物は、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサノ酸中 0 ~ 30% の EtOAc) によって精製して、所望の生成物 (2.3 g、8.67 mmol) を得た。

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.06 (t, 2H); 3.39 (t, 2H); 2.30 (t, 2H); 1.84 (m, 2H); 1.62 (m, 4H); 1.46 (m, 2H); 1.31 (m, 4H); 0.88 (t, 3H)。

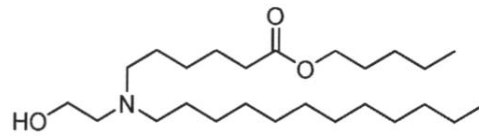
40

工程3: ペンチル6-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

【1149】

50

【化370】

化学式: $C_{25}H_{51}NO_3$

分子量 : 413.69

10

【1150】

10 mL の THF 中の 2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オール (0.50 g、2.18 mmol) の溶液に、ペンチル 6 - プロモヘキサノエート (0.87 g、3.27 mmol) を加えた後、 K_2CO_3 (0.60 g、4.36 mmol) および KI (36 mg、0.22 mmol) を加えた。反応物は、24 時間にわたって 65 °C で、 N_2 下で攪拌させた。この後、反応物は、室温に冷まし、反応物は、水で希釈した。混合物は、EtOAc で 3 回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % の EtOAc) によって精製して、ペンチル 6 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート (300 mg、33 %) を得た。

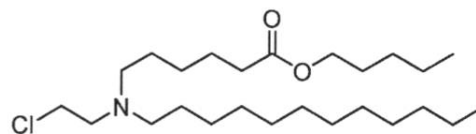
20

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.04 (t, 2H); 3.51 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.42 (m, 4H); 2.28 (t, 2H); 1.60 (m, 4H); 1.42 (m, 4H); 1.30 - 1.24 (m, 24); 0.87 (m, 6H) .

工程 4 : ペンチル 6 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル) アミノ) ヘキサノエート

【1151】

【化371】

化学式: $C_{25}H_{50}ClNO_2$

分子量 : 432.13

30

【1152】

2 mL の DCM 中の ペンチル 6 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート (300 mg、0.73 mmol) の 0 の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.062 mL、0.80 mmol) を加えた後、トリエチルアミン (0.13 mL、1.3 mmol) を加えた。反応物は、ゆっくりと室温に温め、 N_2 下で 12 時間攪拌した。反応物は、水の添加によってクエンチし、DCM で抽出した。プールされた有機物は、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。水層は、EtOAc で 3 回、再度抽出した。有機物は、プールし、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、組み合わせて、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % の EtOAc) による精製により、ペンチル 6 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル) アミノ) ヘキサノエート (285 mg、66 %) を得た。

40

1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.04 (t, 2H); 3.45 (t, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.43 (m, 4H); 2.28 (t, 2H);

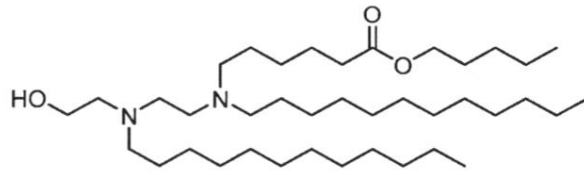
50

1.65 - 1.59 (m, 4H); 1.31 - 1.24 (m, 32H); 0.88 (m, 6H).

工程5: ペンチル6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエート

【1153】

【化372】



(化合物 20-2)

化学式: $C_{39}H_{80}N_2O_3$

分子量 : 625.08

10

【1154】

MeCN (2 mL) および THF (2 mL) 中のペンチル6 - ((2 - クロロエチル) (ドデシル)アミノ)ヘキサノエート (94 mg, 0.22 mmol) の溶液に、2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オール (50 mg, 0.22 mmol)、 K_2CO_3 (60 mg, 0.44 mmol)、および KI (4 mg, 0.022 mmol) を加えた。反応物は、65 で18時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンおよび EtOAc で洗浄した。ろ液は、EtOAc で3回抽出した。プールされた有機物は、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% の DCM、[20% の MeOH、1% の NH_4OH] / DCM) による精製により、ペンチル6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエート (21 mg, 15%) を得た。

UPLC / ELSD: RT = 2.86 分。MS (ES): $C_{39}H_{80}N_2O_3$ についての m/z (MH⁺) 625.86。

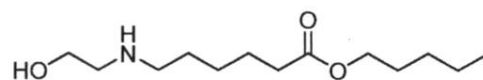
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 4.07 - 4.05 (m, 2H); 3.53 (m, 2H)、2.60 - 2.43 (br. m, 12H); 2.33 - 2.29 (m, 2H); 1.65 - 1.64 (m, 4H); 1.46 (m, 6H); 1.34 - 1.28 (br. m, 42H); 0.92 - 0.90 (m, 9H)。

CU. 化合物 20-3: ペンチル6 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル) (2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

工程1: ペンチル6 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

【1155】

【化373】



化学式: $C_{13}H_{27}NO_3$

分子量 : 245.36

40

【1156】

50

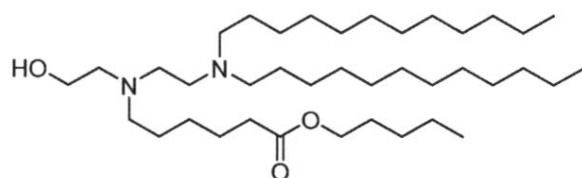
MeCN (88 mL) 中のペンチル 6 - ブロモヘキサノエート (4.65 g、17.5 mmol) の溶液に、エタノールアミン (1.10 mL、17.5 mmol)、K₂CO₃ (4.85 g、35.1 mmol)、および KI (291 mg、1.75 mmol) を加えた。反応物は、82 で 48 時間攪拌させた。反応混合物は、室温に冷まし、ろ過し、固体は、ヘキサンおよび EtOAc で洗浄した。ろ液は、EtOAc で 3 回抽出した。プールされた有機物は、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCO シリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100% の DCM、[20% の MeOH、1% の NH₄OH] / DCM) による精製により、ペンチル 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート (1.74 g、41%) を得た。UPLC / ELSD : RT = 0.30 分。MS (ES) : C₁₃H₂₇NO₃ についての m/z (MH⁺) 246.21。

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.08 (t, 2H); 3.69 (t, 2H)、2.82 (t, 2H); 2.68 (t, 2H); 2.35 - 2.31 (m, 4H); 1.72 - 1.52 (br. m, 6H); 1.39 - 1.32 (br. m, 6H); 0.93 (t, 3H)。

工程 2 : ペンチル 6 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート

【1157】

【化374】



(化合物 20-3)

化学式: C₃₉H₈₀N₂O₃

分子量 : 625.08

【1158】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、ペンチル 6 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエートは、MeCN (1 mL) および THF (1 mL) 中の、ペンチル 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート (108 mg、0.44 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (183 mg、0.44 mmol)、K₂CO₃ (122 mg、0.88 mmol)、および KI (7.3 mg、0.044 mmol) から合成した。収率 (88 mg、32%)。

UPLC / ELSD : RT = 2.92 分。MS (ES) : C₃₉H₈₀N₂O₃ についての m/z (MH⁺) 626.0。

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 4.07 (t, 2H); 3.53 (t, 2H)、2.62 - 2.40 (br. m, 12H); 2.31 (t, 2H); 1.70 - 1.60 (m, 4H); 1.53 - 1.43 (m, 6H); 1.27 (br. m, 42H); 0.91 (m, 9H)。

CV. 化合物 20 - 4 : ジペンチル 6, 6' - ((2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジヘキサノエート

【1159】

10

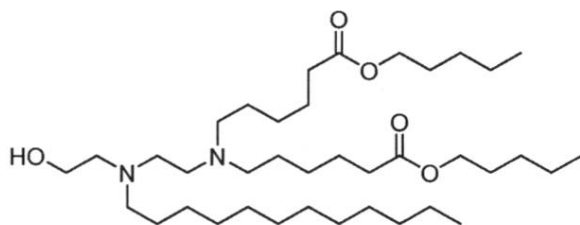
20

30

40

50

【化375】



(化合物 20-4)

化学式: $C_{38}H_{76}N_2O_5$

分子量 : 641.04

10

【1160】

ペンチル - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、ジペンチル 6, 6' - ((2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジヘキサノエートは、MeCN (1 mL) および THF (1 mL) 中の、2 - (ドデシルアミノ) エタン - 1 - オール (60 mg、0.26 mmol)、ジペンチル 6, 6' - ((2 - クロロエチル) アザンジイル) ジヘキサノエート (118 mg、0.26 mmol)、 K_2CO_3 (73 mg、0.53 mmol)、および KI (5 mg、0.026 mmol) から合成した。収率 (60 mg、36%)。

20

UPLC/ELSD: RT = 2.37分。MS (ES): $C_{38}H_{76}N_2O_5$ についての m/z (MH^+) 641.95。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 4.08 (t, 4H); 3.57 (m, 2H)、2.64 - 2.53 (br. m, 12H); 2.32 (t, 4H); 1.72 - 1.60 (m, 8H); 1.50 (m, 6H); 1.38 - 1.28 (br. m, 30H); 0.95 - 0.88 (m, 9H)。

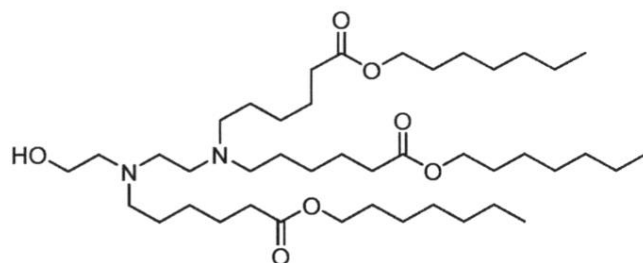
CW. 化合物 20-5:

ジヘプチル 6, 6' - ((2 - ((6 - (ヘプチルオキシ) - 6 - オキソヘキシル) (2 ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジヘキサノエート

30

【1161】

【化376】



(化合物 20-5)

化学式: $C_{43}H_{84}N_2O_7$

分子量 : 741.15

40

【1162】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、ジヘプチル 6, 6' - ((2 - ((6 - (ヘプチルオキシ) - 6 - オキソヘキシル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジヘキサノエートは、MeCN (2 mL) および THF (2 mL) 中の、ヘプチル 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ヘキサノエート (100 mg、0.37 mmol)

50

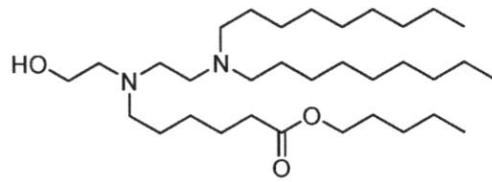
)、ジヘプチル6,6'-((2-クロロエチル)アザンジイル)ジヘキサノエート(184 mg、0.37 mmol)、 K_2CO_3 (101 mg、0.73 mmol)、およびKI(6 mg、0.037 mmol)から合成した。収率(91 mg、34%)。UPLC/ELSD: RT=3.33分。MS(ES): $C_{43}H_{84}N_2O_7$ についてのm/z(MH⁺)742.08。

1H NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08(t, 6H); 3.66(m, 2H)、3.23-2.53(br. m, 12H); 2.37-2.30(m, 6H); 1.74-1.31(br. m, 48H); 0.93-0.89(m, 9H)。

CX. 化合物20-6: ペンチル6-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート

【1163】

【化377】



(化合物 20-6)

化学式: $C_{33}H_{68}N_2O_3$

分子量 : 540.92

【1164】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、ペンチル6-((2-(ジノニルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエートは、MeCN(1 mL)およびTHF(1 mL)中の、ペンチル6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ヘキサノエート(100 mg、0.41 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン(101 mg、0.41 mmol)、 K_2CO_3 (108 mg、0.82 mmol)、およびKI(7 mg、0.041 mmol)から合成した。収率(25 mg、13%)。

UPLC/ELSD: RT=3.37分。MS(ES): $C_{33}H_{68}N_2O_3$ についてのm/z(MH⁺)541.90。

1H NMR(300 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 4.08(t, 2H); 3.54(t, 2H)、2.63-2.42(br. m, 12H); 2.32(t, 2H); 1.71-1.61(m, 4H); 1.51-1.46(m, 6H); 1.35-1.29(br. m, 30H); 0.95-0.88(m, 9H)。

CX. 化合物20-7: ヘプチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエート

【1165】

10

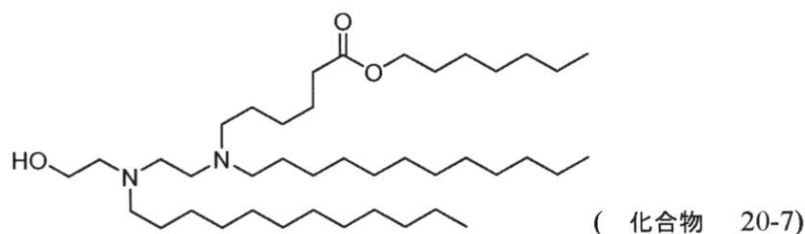
20

30

40

50

【化378】

化学式: $C_{41}H_{84}N_2O_3$

分子量 : 653.13

10

【1166】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、ヘプチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートは、MeCN(2mL)およびTHF(2mL)中の、2-(ドデシルアミノ)エタン-1-オール(100mg、0.37mmol)、ヘプチル6-((2-クロロエチル)(ドデシル)アミノ)ヘキサノエート(152mg、0.37mmol)、 K_2CO_3 (101mg、0.73mmol)、およびKI(6mg、0.037mmol)から合成した。収率(41mg、17%)。

20

UPLC/ELSD: RT=3.14分。MS(ES): $C_{41}H_{84}N_2O_3$ についてのm/z(MH⁺)654.0。

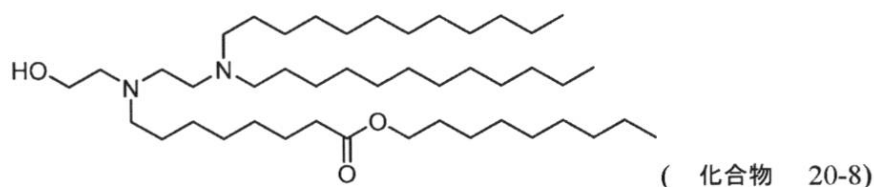
¹H NMR(300MHz, CDCl₃): ppm 4.08(t, 2H); 3.55(t, 2H)、2.63-2.45(br. m, 12H); 2.32(t, 2H); 1.71-1.59(m, 4H); 1.54-1.28(br. m, 52H); 0.92-0.88(m, 9H)。

CY. 化合物20-8: ノニル8-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【1167】

30

【化379】

化学式: $C_{45}H_{92}N_2O_3$

分子量 : 709.24

40

【1168】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、ノニル8-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエートは、MeCN(1.5mL)およびTHF(1.5mL)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(240mg、0.73mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(335mg、0.80mmol)、 K_2CO_3 (121mg、0.88mmol)、およびKI(12mg、0.072mmol)から合成した。収率(12

50

2 mg、24%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.41分。MS (ES): C₄₅H₉₂N₂O₃ についての m/z (MH⁺) 709.93。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 4.08 (t, 2H); 3.56 (m, 2H); 2.91 - 2.37 (br. m, 12H); 2.31 (m, 2H); 1.64 (br. m, 4H); 1.55 - 1.20 (br. m, 60H); 0.91 (m, 9H)。

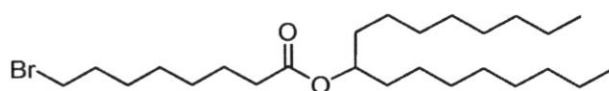
CZ: 化合物 20-9: ヘプタデカン-9-イル8-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

工程1: ヘプタデカン-9-イル8-プロモオクタノエート

【1169】

【化380】

10



20

【1170】

ジクロロメタン(20 mL)中の8-プロモオクタン酸(1.04 g、4.6 mmol)およびヘプタデカン-9-オール(1.5 g、5.8 mmol)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塩酸塩(1.1 g、5.8 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.3 mL、18.7 mmol)およびDMAP(114 mg、0.9 mmol)を加えた。反応物は、室温で18時間撹拌させた。反応物は、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。有機層は、分離し、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。有機層は、ろ過し、ろ液は、減圧下で蒸発させた。残渣は、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)によって精製して、ヘプタデカン-9-イル8-プロモオクタノエート(875 mg、1.9 mmol、41%)を得た。

30

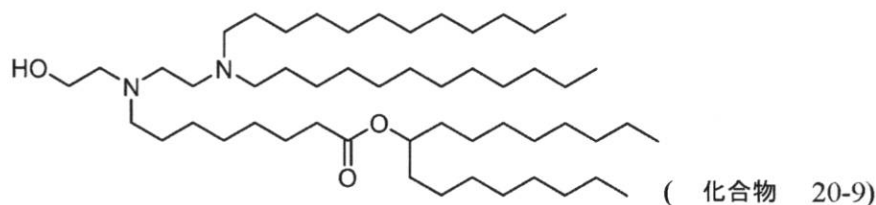
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 4.89 (m, 1H); 3.42 (m, 2H); 2.31 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 1.73 - 1.18 (br. m, 36H); 0.88 (m, 6H)。

工程2: ヘプタデカン-9-イル8-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)オクタノエート

【1171】

【化381】

40



化学式: C₅₃H₁₀₈N₂O₃

分子量 : 821.46

50

【1172】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、ヘプタデカン - 9 - イル 8 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) オクタノエートは、MeCN (1 mL) および THF (1 mL) 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 (100 mg、0.23 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (94 mg、0.23 mmol)、K₂CO₃ (63 mg、0.45 mmol)、および KI (4 mg、0.023 mmol) から合成した。収率 (107 mg、57%)。

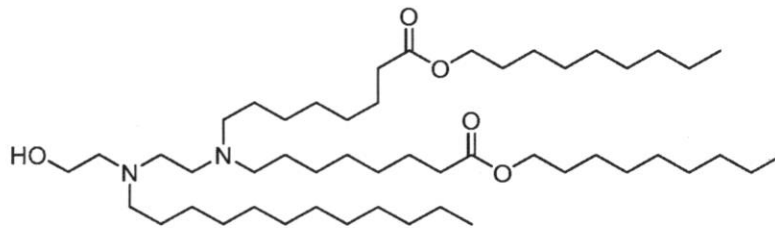
UPLC/ELSD: RT = 3.91 分。MS (ES): C₅₃H₁₀₈N₂O₃ についての m/z (MH⁺) 822.3。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 4.89 (p, 1H); 3.56 (m, 2H)、2.62 - 2.45 (br. m, 12H); 2.30 (t, 2H); 1.88 - 1.11 (br. m, 78H); 0.92 - 0.88 (m, 12H)。

DA: 化合物 20 - 10: ジノニル 8, 8' - ((2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジオクタノエート

【1173】

【化382】



(化合物 20-10)

化学式: C₅₀H₁₀₀N₂O₅

分子量 : 809.36

【1174】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、ジノニル 8, 8' - ((2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アザンジイル) ジオクタノエートは、MeCN (2.5 mL) および THF (2.5 mL) 中の、2 - (ドデシルアミノ) エタン - 1 - オール (100 mg、0.44 mmol)、ジノニル 8, 8' - ((2 - クロロエチル) アザンジイル) ジオクタノエート (269 mg、0.44 mmol)、K₂CO₃ (121 mg、0.87 mmol)、および KI (72 mg、0.044 mmol) から合成した。収率 (172 mg、49%)。

UPLC/ELSD: RT = 4.09 分。MS (ES): C₅₀H₁₀₀N₂O₅ についての m/z (MH⁺) 810.31。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): ppm 4.07 (t, 4H); 3.55 (m, 2H)、2.64 - 2.47 (br. m, 12H); 2.31 (t, 4H); 1.66 - 1.59 (br. m, 8H); 1.46 - 1.28 (br. m, 60H); 0.92 - 0.88 (m, 9H)。

DB: 化合物 20 - 11: 3 - ((2 - (ジテトラデシルアミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) プロパン - 1 - オール

【1175】

10

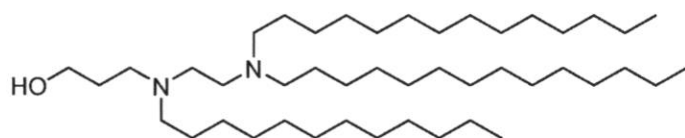
20

30

40

50

【化383】



(化合物 20-11)

化学式: $C_{45}H_{94}N_2O$

分子量 : 679.26

10

【1176】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、3-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)プロパン-1-オールは、MeCN(1mL)およびTHF(1mL)中の、3-(ドデシルアミノ)プロパン-1-オールオクタノエート(50mg、0.21mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-テトラデシルテトラデカン-1-アミン(109mg、0.23mmol)、 K_2CO_3 (57mg、0.41mmol)、およびKI(3.4mg、0.021mmol)から合成した。収率(65mg、46%)。

20

UPLC/ELSD: RT=3.65分。MS(ES): $C_{45}H_{94}N_2O$ についてのm/z(MH⁺)679.81。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): ppm 3.76(t, 2H); 2.63-2.42(br.m, 12H), 1.66-1.26(br.m, 70H); 0.90-0.86(m, 9H)。

DC: 化合物20-12: 2-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)(テトラデシル)アミノ)エタン-1-オール

【1177】

【化384】

30



(化合物 20-12)

化学式: $C_{46}H_{96}N_2O$

分子量 : 693.29

40

【1178】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2-(2-(ジテトラデシルアミノ)エチル)(テトラデシル)アミノ)エタン-1-オールは、MeCN(2mL)およびTHF(2mL)中の、2-(テトラデシルアミノ)エタン-1-オール(100mg、0.39mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-テトラデシルテトラデカン-1-アミン(184mg、0.39mmol)、 K_2CO_3 (107mg、0.78mmol)、およびKI(6.5mg、0.039mmol)から合成した。収率(87mg、32%)。

UPLC/ELSD: RT=3.81分。MS(ES): $C_{46}H_{96}N_2O$ についての

50

m/z (MH^+) 694.02。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.56 (m, 2H); 2.61 - 2.45 (br. m, 12H); 1.47 - 1.29 (br. m, 72H); 0.91 (m, 9H)。

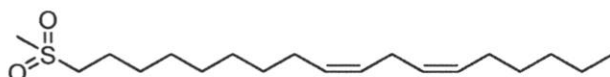
DD: 化合物 20 - 13 : 2 - ((2 - (ジ((9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) アミノ) エチル) (ドデシル) アミノ) エタン - 1 - オール

工程 1 : (6Z, 9Z) - 18 - (メチルスルホニル) オクタデカ - 6, 9 - ジエン

【1179】

【化385】

10



化学式: $C_{19}H_{36}O_3S$

分子量 : 344.55

【1180】

DCM (50 mL) 中のリノレイルアルコール (10 mL, 31.2 mmol) およびトリエチルアミン (5.68 mL, 40.5 mmol) の 0 の溶液に、DCM (20 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (2.66 mL, 34.3 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応物は、室温に戻させ、4時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、DCMで抽出した。有機層は、飽和 $NaHCO_3$ 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、(6Z, 9Z) - 18 - (メチルスルホニル) オクタデカ - 6, 9 - ジエン (10.0 g, 93%) を得た。

20

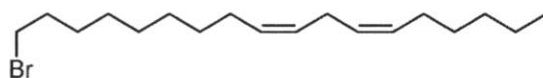
1H - NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 5.35 (m, 4H); 4.22 (t, 2H); 2.99 (s, 3H); 2.77 (t, 2H); 2.04 (q, 4H); 1.74 (m, 2H); 1.30 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H)。

30

工程 2 : (6Z, 9Z) - 18 - ブロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン

【1181】

【化386】



化学式: $C_{18}H_{33}Br$

分子量 : 329.37

40

【1182】

ジエチルエーテル (372 mL) 中の (6Z, 9Z) - 18 - (メチルスルホニル) オクタデカ - 6, 9 - ジエン (10.0 g, 29.0 mmol) の溶液に、マグネシウムブロミドエチルエーテレート (22.5 g, 87.1 mmol) を加えた。反応物は、室温で16時間攪拌させた。混合物は、水の添加によってクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。組み合わされた有機層は、1%の K_2CO_3 、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(6Z, 9Z) - 18 - ブロモオクタデカ - 6, 9 - ジエン (8.

50

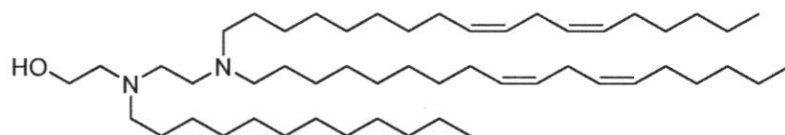
9 g、93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 5.36 (m, 4H); 3.41 (t, 2H); 2.77 (t, 2H); 2.05 (q, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.48 - 1.22 (br. m, 16H); 0.89 (t, 3H)。

工程3: 2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オール

【1183】

【化387】



(化合物 20-13)

化学式: $\text{C}_{52}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 769.39

10

【1184】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オールは、 MeCN (2 mL)中の、2-(ドデシルアミノ)エタン-1-オール (50 mg、0.22 mmol)、(9Z, 12Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)オクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミン (126 mg、0.22 mmol)、 K_2CO_3 (60 mg、0.44 mmol)、およびKI (3.6 mg、0.022 mmol)から合成した。収率 (33 mg、20%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.74分。MS(ES): $\text{C}_{52}\text{H}_{100}\text{N}_2\text{O}$ についてのm/z (MH^+) 770.20。

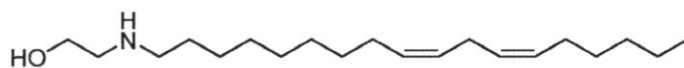
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 5.39 (m, 8H); 3.55 (m, 2H); 2.80 (m, 4H); 2.61 - 2.44 (br. m, 12H); 2.07 (m, 8H); 1.46 - 1.29 (br. m, 56H); 0.92 (m, 9H)。

DE: 化合物20-14: 2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)((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

工程1: 2-((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

【1185】

【化388】



化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NO}$

分子量 : 309.54

20

30

40

【1186】

50

2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オールと同じ方法で、2 - (((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ)エタン - 1 - オールは、MeCN (2 8 mL) 中の、エタノールアミン (0 . 3 7 mL , 6 . 1 mmol)、(6 Z , 9 Z) - 1 8 - プロモオクタデカ - 6 , 9 - ジエン (2 . 0 g , 6 . 1 mmol)、K₂CO₃ (1 . 6 7 g , 1 2 . 1 mmol)、およびKI (1 0 1 mg , 0 . 6 0 7 mmol) から合成した。収率 (4 5 3 mg , 2 4 %)。

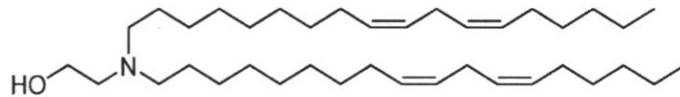
UPLC / ELS D : RT = 5 . 4 5 7 分。MS (ES) : C₂₀H₃₉NO についての m / z (MH⁺) 3 1 1 . 3 8 。

¹H - NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : ppm 5 . 3 6 (m , 4 H) ; 3 . 6 2 (t , 2 H) ; 2 . 7 8 (m , 4 H) ; 2 . 6 1 (t , 2 H) ; 2 . 0 5 (m , 4 H) ; 1 . 4 9 (m , 2 H) ; 1 . 3 0 (br . m , 1 6 H) ; 0 . 8 9 (t , 3 H) .

工程 2 : 2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ)エタン - 1 - オール

【 1 1 8 7 】

【 化 3 8 9 】



化学式: C₃₈H₇₁NO

分子量 : 557.99

【 1 1 8 8 】

2 - (ジドデシルアミノ)エタン - 1 - オールと同じ方法で、2 - (ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) アミノ)エタン - 1 - オールは、MeCN (2 6 mL) 中の、(6 Z , 9 Z) - 1 8 - プロモオクタデカ - 6 , 9 - ジエン (4 g , 1 2 . 1 mmol)、エタノールアミン、(0 . 3 3 4 mL , 5 . 5 2 mmol)、K₂CO₃ (3 . 3 6 g , 2 4 . 3 mmol)、およびKI (9 2 mg , 0 . 5 5 2 mmol) から合成した。収率 (1 . 9 g , 6 2 %)。

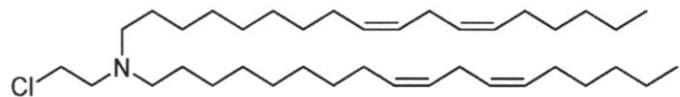
UPLC / ELS D : RT = 6 . 8 0 分。MS (ES) : C₃₈H₇₁NO についての m / z (MH⁺) 5 5 7 . 9 4 。

¹H - NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : ppm 5 . 3 5 (m , 8 H) ; 3 . 5 2 (t , 2 H) ; 2 . 7 7 (t , 4 H) ; 2 . 5 7 (t , 2 H) ; 2 . 4 3 (t , 4 H) ; 2 . 0 4 (q , 8 H) ; 1 . 4 8 - 1 . 1 8 (br . m , 3 6 H) ; 0 . 8 9 (t , 6 H) .

工程 3 : (9 Z , 1 2 Z) - N - (2 - クロロエチル) - N - ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - アミン

【 1 1 8 9 】

【 化 3 9 0 】



化学式: C₃₈H₇₀ClN

分子量 : 576.44

10

20

30

40

50

【1190】

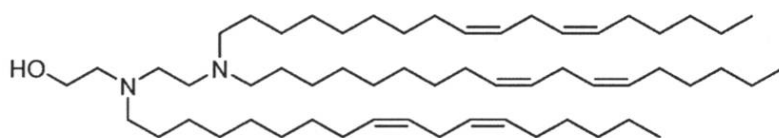
化合物N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミンと同じ方法で、(9Z, 12Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)オクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミンは、DCM(2 mL)中の、2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール(250 mg、0.45 mmol)、トリエチルアミン(81 μ L、0.58 mmol)、およびメタンスルホニルクロリド(38 μ L、0.49 mmol)から合成した。収率(134 mg、52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 5.36 (m, 8H); 3.49 (t, 2H); 2.78 (m, 6H); 2.45 (t, 4H); 2.05 (q, 8H); 1.48 - 1.18 (br. m, 36H); 0.89 (t, 6H)。

工程4; 2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)((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

【1191】

【化391】



(化合物 20-14)

化学式: $\text{C}_{58}\text{H}_{108}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 849.52

【1192】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2-((2-(ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エチル)((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エタン-1-オールは、MeCN(2 mL)中の、2-((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(75 mg、0.24 mmol)、(9Z, 12Z)-N-(2-クロロエチル)-N-((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)オクタデカ-9, 12-ジエン-1-アミン(154 mg、0.27 mmol)、 K_2CO_3 (67 mg、0.49 mmol)、およびKI(4 mg、0.024 mmol)から合成した。収率(35 mg、17%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.94分。MS(ES): $\text{C}_{58}\text{H}_{108}\text{N}_2\text{O}$ についてのm/z (MH^+) 850.03。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : ppm 5.35 (br. m, 12H); 2.77 (t, 6H) 2.70 - 2.38 (br. m, 14H); 2.05 (m, 12H); 1.50 - 1.00 (br. m, 54H); 0.88 (t, 9H)。

DF: 化合物20-15: 2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エタン-1-オール

【1193】

10

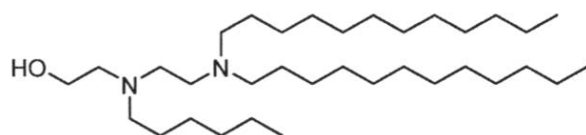
20

30

40

50

【化392】



(化合物 20-15)

化学式: $C_{34}H_{72}N_2O$

分子量 : 524.96

10

【1194】

ペンチル6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ヘキシル)アミノ)エタン - 1 - オールは、MeCN (2 mL) 中の、2 - (ヘキシルアミノ)エタン - 1 - オール (50 mg、0.34 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (143 mg、0.34 mmol)、 K_2CO_3 (95 mg、0.69 mmol)、およびKI (5.7 mg、0.034 mmol) から合成した。収率 (145 mg、80%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.73分。MS (ES): $C_{34}H_{72}N_2O$ についての m/z (MH^+) 525.66。

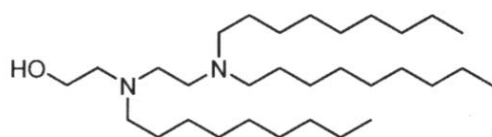
20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.54 (m, 2H); 2.61 - 2.44 (br. m, 12H)、1.46 - 1.28 (br. m, 48H); 0.90 (m, 9H)。

DG: 化合物20 - 16 : 2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エタン - 1 - オール

【1195】

【化393】



(化合物 20-16)

化学式: $C_{31}H_{66}N_2O$

分子量 : 482.88

30

【1196】

0 で2 - ((2 - アミノエチル)アミノ)エタン - 1 - オール (2.0 g、18.6 mmol) およびDCE (50 mL) の溶液に、ノナール (12.8 mL、74.6 mmol)、続いて、AcOH (3.2 mL、55.9 mmol) を加えた。反応物は、0 で20分間攪拌させた。Na(OAc)₃BH (15.8 g、74.6 mmol) を加え、反応物は、室温に温め、室温で18時間攪拌した。混合物は、飽和NaHCO₃水溶液のゆっくりとした添加によってクエンチし、DCMで3回抽出した。組み合わせられた有機層は、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。ISCOシリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エタン - 1 - オールを得た。収率 (75 mg、0.8%)。

40

UPLC/ELSD: RT = 2.28分。MS (ES): $C_{21}H_{66}N_2O$ についての m/z (MH^+) 483.47。

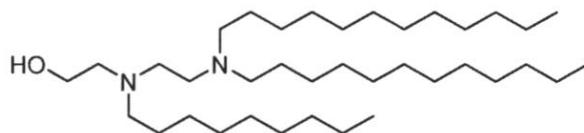
50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.53 (m, 2H); 2.61 - 2.41 (br. m, 12H), 1.43 - 1.25 (br. m, 42H); 0.86 (m, 9H).

DH: 化合物 20-17: 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エタン - 1 - オール

【1197】

【化394】



(化合物 20-17)

化学式: $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 567.04

10

【1198】

ペンチル 6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ノニル)アミノ)エタン - 1 - オールは、1, 4 - ジオキサン(1.5 mL)中の、2 - (ノニルアミノ)エタン - 1 - オール(50 mg, 0.27 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン(111 mg, 0.27 mmol)、 K_2CO_3 (74 mg, 0.53 mmol)、および KI(4.4 mg, 0.027 mmol)から合成した。収率(29 mg, 19%)。

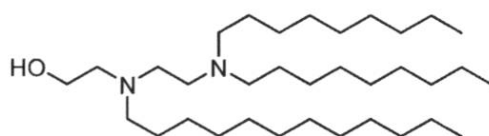
UPLC/ELSD: RT = 3.05分。MS(ES): $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}$ についての m/z (MH^+) 567.91。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : ppm 3.71 (m, 2H); 3.14 - 2.97 (br. m, 8H), 2.80 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 1.70 (m, 4H); 1.53 (m, 2H); 1.34 - 1.28 (br. m, 48H); 0.90 (m, 9H).

DI: 化合物 20-18: 2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン - 1 - オール

【1199】

【化395】



(化合物 20-18)

化学式: $\text{C}_{34}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 524.96

40

【1200】

ペンチル 6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2 - ((2 - (ジノニルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン - 1 - オールは、MeCN(1 mL)および THF(1 mL)中の、2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オール(100 mg, 0.44 mmol)、N -

50

(2-クロロエチル)-N-ノニルノナン-1-アミン(145 mg、0.44 mmol)、 K_2CO_3 (120 mg、0.87 mmol)、およびKI(7.2 mg、0.044 mmol)から合成した。収率(155 mg、67%)。

UPLC/ELSD: RT = 2.78分。MS(ES): $C_{34}H_{72}N_2O$ についてのm/z(MH⁺) 525.99。

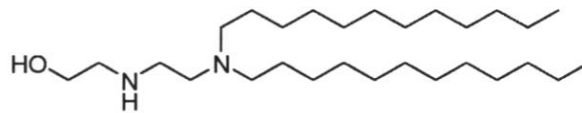
¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): ppm 3.55(m, 2H); 2.63-2.47(br. m, 12H)、1.47-1.28(br. m, 48H); 0.90(m, 9H)。

DJ: 化合物20-19: 2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オール

【1201】

【化396】

10



(化合物 20-19)

化学式: $C_{28}H_{60}N_2O$

分子量 : 440.80

20

【1202】

エタノールアミン(50 mg、0.82 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(0.75 g、1.8 mmol)、 K_2CO_3 (0.25 g、1.8 mmol)およびKI(14 mg、0.082)および4 mLのTHFは、丸底フラスコ中で組み合わせた。反応物は、65の加熱マントルに入れ、12時間にわたってN₂下で撹拌させた。その後、反応物は、室温に冷まし、ろ過した。ろ液は、H₂Oおよび塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、C18逆相クロマトグラフィー(0.1%のTFAを含むH₂O中5~100%のMeCN)によって精製した。画分は、プールし、濃縮した。単離された材料は、CHCl₃に取り込み、10%のNaOHおよび塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。次に、生成物は、シリカゲルクロマトグラフィー(1%のNH₄OHを含むDCM中0~20%のMeOH)によって再度精製して、2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)アミノ)エタン-1-オール(0.15 g、41%)を得た。

UPLC/ELSD: RT = 2.15分。MS(ES): $C_{28}H_{60}N_2O$ についてのm/z(MH⁺) 441.37。

¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃): ppm 3.59(t, 2H); 2.75(t, 2H); 2.62(t, 2H); 2.50(t, 2H); 2.37(t, 4H); 1.39(m, 4H); 1.24(m, 38H); 0.86(t, 6H)。

DK: 化合物20-20: 2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オール

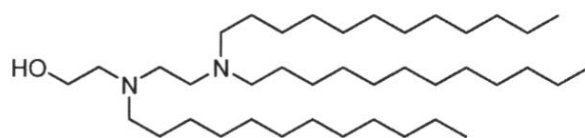
【1203】

30

40

50

【化397】



(化合物 20-20)

化学式: $C_{40}H_{84}N_2O$

分子量 : 609.13

10

【1204】

50 mLのDCE中の2-((2-アミノエチル)アミノ)エタン-1-オール(2 g、19.2 mmol)の溶液を、氷浴中で、 N_2 下で冷却させた。ドデカナル(26 mL、76.8 mmol)を加えた後、酢酸(3.3 mL、57.6 mmol)を加えた。20分後、 $Na(OAc)_3BH$ (16.3 g、76.8 mmol)を加えた。反応物は、ゆっくりと室温に温め、48時間攪拌した。この後、反応物は、飽和 $NaHCO_3$ の少しずつの添加によってクエンチした。混合物は、DCMで3回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%のEtOAc)によって2回精製して

20

、清浄な2-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)エタン-1-オール(7.4 g、63%)を得た。

UPLC/ELSD: RT = 3.20分。MS(ES): $C_{40}H_{84}N_2O$ についてのm/z (MH⁺) 609.97。

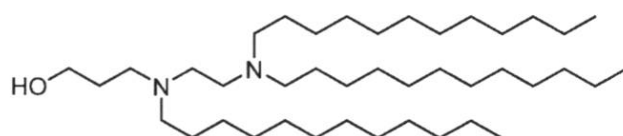
1H -NMR(400 MHz、 $CDCl_3$) : ppm 3.51(t, 2H); 2.57-2.40(br. m, 12H); 1.41-1.23(br. m., 60H); 0.86(t, 9H)。

DL: 化合物20-21: 3-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)プロパン-1-オール

【1205】

30

【化398】



(化合物 20-21)

化学式: $C_{41}H_{86}N_2O$

分子量 : 623.15

40

【1206】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、3-((2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)プロパン-1-オールは、THF(1 mL)中の、3-(ドデシルアミノ)プロパン-1-オール(39 mg、0.16 mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(75 mg、0.18 mmol)、 K_2CO_3 (44 mg、0.32 mmol)、およびKI(2.7 mg、0.016 mmol)から合成した。収率(170 mg、>98%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.29分。MS(ES): $C_{41}H_{86}N_2O$ についての

50

m/z (MH^+) 623.71。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.76 (m, 2H); 2.64 - 2.39 (br. m, 12H); 1.66 (m, 2H); 1.44 - 1.26 (br. m, 60H); 0.88 (m, 9H)。

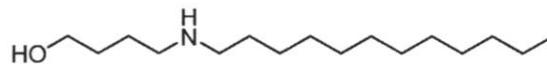
DM: 化合物 20-22: 4 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)ブタン - 1 - オール

4 - (ドデシルアミノ)ブタン - 1 - オール

【1207】

【化399】

10



化学式: $C_{16}H_{35}NO$

分子量 : 257.46

【1208】

2 - (ドデシルアミノ)エタン - 1 - オールと同じ方法で、4 - (ドデシルアミノ)ブタン - 1 - オールは、MeCN (125 mL) 中の、4 - アミノブタン - 1 - オール (2.5 mL, 27 mmol)、1 - プロモドデカン (6.75 g, 27 mmol)、 K_2CO_3 (7.5 g, 54 mmol)、および KI (450 mg, 2.7 mmol) から合成した。収率 (303 mg, 4%)。

UPLC/ELSD: RT = 1.09 分。MS (ES): $C_{16}H_{35}NO$ についての m/z (MH^+) 258.22。

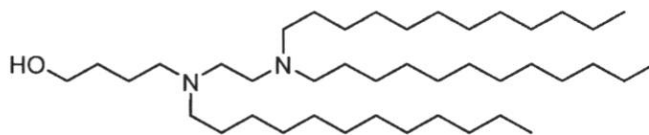
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : ppm 3.60 (t, 2H); 2.76 - 2.62 (br. m, 4H); 1.72 - 1.58 (br. m, 6H); 1.29 (br. m, 18H); 0.89 (t, 3H)。

【1209】

【化400】

20

30



(化合物 20-22)

化学式: $C_{42}H_{88}N_2O$

分子量 : 637.18

40

【1210】

ペンチル 6 - (ドデシル(2 - (ドデシル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、4 - ((2 - (ジドデシルアミノ)エチル)(ドデシル)アミノ)ブタン - 1 - オールは、MeCN (2 mL) 中の、4 - (ドデシルアミノ)ブタン - 1 - オール (75 mg, 0.29 mmol)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (133 mg, 0.32 mmol)、 K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol)、および KI (5 mg, 0.029 mmol) から合成した

50

。収率 (104 mg、56%)。

UPLC/ELSD: RT = 3.27分。MS (ES): C₄₂H₈₈N₂Oについての m/z (MH⁺) 637.85。

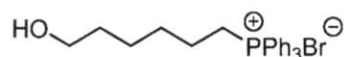
¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 3.56 (br. m, 2H); 2.58 (br. m, 4H); 2.45 (br. m, 8H); 1.65 (br. m, 4H); 1.45 (br. m, 6H); 1.25 (br. m, 54H); 0.88 (t, 9H)。

DN: 化合物 20-23: (Z)-2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)(ドデカ-6-エン-1-イル)アミノ)エタン-1-オール

工程 1: (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド

【1211】

【化401】



化学式: C₂₄H₂₈BrOP

分子量 : 443.36

10

20

【1212】

6-プロモ-1-ヘキサノール (4.89 g、27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7.87 g、30 mmol) および 50 mL の MeCN は、丸底フラスコ中で組み合わせた。フラスコに凝縮器を装着し、加熱マントルに入れ、反応物は、82 で 48 時間攪拌させた。この後、反応物は、室温に冷まし、溶液は、カニューレで 200 mL の Et₂O に入れたところ、白色の沈殿物を生じた。固体は、沈降させ、溶媒は、デカントして取り除いた。20 mL の DCM を加えて、固体を溶解させ、次に、100 mL の Et₂O をゆっくりと加えて、白色の沈殿物を得た。次に、溶媒は、減圧下で除去して、清浄な (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド (9.4 g、21.2 mmol、78% の収率で) を得た。

¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃) : ppm 7.80 (m, 15H); 3.80 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 1.68 (m, 4H); 1.52 (m, 4H)。

工程 2: (Z)-ドデカ-6-エン-1-オール

【1213】

【化402】



化学式: C₁₂H₂₄O

分子量 : 184.32

30

40

【1214】

25 mL の THF 中の (6-ヒドロキシヘキシル)トリフェニルホスホニウムブロミド (3.0 g、6.77 mmol) の溶液は、-78 のドライアイス/アセトン浴中で冷却させた。冷却後、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M) (5.7 mL、14.2 mmol) を滴下して加えた。1 時間後、さらなる 10 mL の THF および n-BuLi (1.35 mL) を加え、攪拌は、同じ温度で 1 時間続けた。この後、1-ヘキサノール (1.

50

6 mL、13.5 mmol) を加え、反応物は、室温に温め、3 時間攪拌した。この後、反応物は、過剰な飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチした。溶液は、EtOAc で 3 回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 50 % の EtOAc）によって精製して、所望の生成物を透明な油（0.76 g、4.1 mmol、61%）として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : ppm 5.34 (m, 2H); 3.62 (t, 2H); 2.01 (m, 4H); 1.56 (m, 2H); 1.35 - 1.27 (m, 11H); 0.87 (t, 3H) .

工程 3 : (Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - イルメタンスルホネート

【1215】

【化403】

10



化学式: C₁₃H₂₆O₃S

分子量 : 262.41

20

【1216】

20 mL の DCM 中の (Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - オール (1.81 g、9.3 mmol) の 0 の溶液に、Et₃N (1.7 mL、12.1 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.80 mL、10.2 mmol) を加えた。反応物は、ゆっくりと室温に温め、一晚攪拌した。反応物は、水の添加によってクエンチし、混合物は、DCM で 2 回抽出した。有機物は、プールし、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 30 % の EtOAc）によって精製して、清浄な所望の生成物 (2.2 g、8.4 mmol、90%) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : ppm 5.34 (m, 2H); 4.20 (t, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.01 (m, 4H); 1.74 (m, 2H); 1.38 - 1.27 (m, 10H); 0.87 (t, 3H) .

工程 4 : (Z) - 1 - ブロモドデカ - 6 - エン

【1217】

【化404】

30



化学式: C₁₂H₂₃Br

分子量 : 247.22

40

【1218】

丸底フラスコ中で、N₂ 下で、(Z) - ドデカ - 6 - エン - 1 - イルメタンスルホネート (2.2 g、8.3 mmol) は、40 mL の Et₂O に溶解させた。MgBr₂ · Et₂O (6.5 g、25 mmol) を加え、反応物は、48 時間攪拌させた。この後、反応物は、氷の添加によってクエンチした。次に、混合物は、Et₂O で 3 回抽出した。プールされた有機物は、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料は、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 ~ 30 % の EtOAc）によって精

50

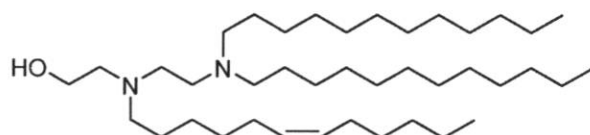
製して、所望の生成物 (1 . 8 g、7 . 2 8 m m o l、8 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l ₃) : p p m 5 . 3 4 (m、2 H) ; 3 . 3 9 (t、2 H) ; 2 . 0 1 - 1 . 8 4 (m、6 H) ; 1 . 2 8 (m、1 0 H) ; 0 . 8 7 (t、3 H) .

工程 5 : (Z) - 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデカ - 6 - エン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オール

【 1 2 1 9 】

【 化 4 0 5 】



(化合物 20-23)

化学式: $\text{C}_{40}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 607.11

10

【 1 2 2 0 】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、(Z) - 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (ドデカ - 6 - エン - 1 - イル) アミノ) エタン - 1 - オールは、MeCN (1 mL) および THF (1 mL) 中の、(Z) - 2 - (ドデカ - 6 - エン - 1 - イルアミノ) エタン - 1 - オール (1 0 0 m g、0 . 4 4 m m o l)、N - (2 - クロロエチル) - N - ドデシルドデカン - 1 - アミン (1 8 3 m g、0 . 4 4 m m o l)、 K_2CO_3 (1 2 2 m g、0 . 8 8 m m o l)、および KI (7 . 3 m g、0 . 0 4 4 m m o l) から合成した。収率 (9 0 m g、3 4 %)。

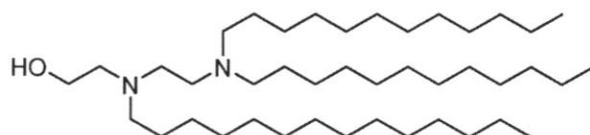
UPLC/ELSD: RT = 3 . 2 4 分。MS (ES) : $\text{C}_{40}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}$ についての m/z (MH^+) 6 0 8 . 0 8。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l ₃) : p p m 5 . 4 2 - 5 . 3 5 (m、2 H) ; 3 . 5 5 (m、2 H)、2 . 6 2 - 2 . 4 5 (b r . m、1 2 H) ; 2 . 0 6 - 2 . 0 0 (m、4 H) ; 1 . 4 8 - 1 . 2 8 (b r . m、5 2 H) ; 0 . 9 1 (m、9 H) .

DO: 化合物 2 0 - 2 4 : 2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (テトラデシル) アミノ) エタン - 1 - オール

【 1 2 2 1 】

【 化 4 0 6 】



(化合物 20-24)

化学式: $\text{C}_{42}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}$

分子量 : 637.18

40

【 1 2 2 2 】

ペンチル 6 - (ドデシル (2 - (ドデシル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) アミノ) ヘキサノエートと同じ方法で、2 - ((2 - (ジドデシルアミノ) エチル) (テトラデシル) アミノ) エタン - 1 - オールは、MeCN (3 mL) 中の、2 - (テトラデ

50

シルアミノ)エタン-1-オール(100mg、0.39mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(162mg、0.39mmol)、K₂CO₃(107mg、0.78mmol)、およびKI(6.5mg、0.039mmol)から合成した。収率(128mg、52%)。

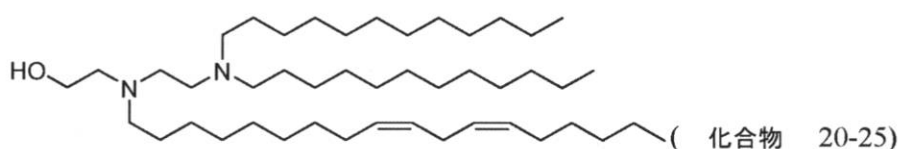
UPLC/ELSD: RT=3.47分。MS(ES): C₄₂H₈₈N₂Oについてのm/z(MH⁺)637.92。

¹H NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 3.54(m, 2H); 2.61-2.44(br. m, 12H); 1.46-1.28(br. m, 64H); 0.91(m, 9H)。

DP: 化合物20-25: 2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)((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

【1223】

【化407】



化学式: C₄₆H₉₂N₂O

分子量 : 689.26

【1224】

ペンチル6-(ドデシル(2-(ドデシル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)アミノ)ヘキサノエートと同じ方法で、2-(2-(ジドデシルアミノ)エチル)((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)アミノ)エタン-1-オールは、MeCN(2mL)中の、2-(2-(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(50mg、0.16mmol)、N-(2-クロロエチル)-N-ドデシルドデカン-1-アミン(67mg、0.16mmol)、K₂CO₃(45mg、0.32mmol)、およびKI(3mg、0.016mmol)から合成した。収率(45mg、41%)。

UPLC/ELSD: RT=3.64分。MS(ES): C₄₆H₉₂N₂Oについてのm/z(MH⁺)689.95。

¹H NMR(300MHz、CDCl₃): ppm 5.39-5.32(m, 4H); 3.56(m, 2H)、2.80(m, 2H); 2.62-2.52(br. m, 12H); 2.08(m, 4H); 1.48-1.28(br. m, 58H); 0.91(m, 9H)。

DQ: 化合物21-1: 1-(2,2-ジ((9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエン-1-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【1225】

【化408】



10

20

30

40

50

【1226】

0 で、100 mL の DMF 中のノナン - 1, 9 - ジオール (96.16 g、0.60 mol) の溶液は、800 mL の DMF 中の NaH (24.0 g、0.60 mol) の懸濁液にゆっくりと加えた。1 時間攪拌した後、200 mL の DMF 中の臭化ベンジル (71.4 mL、0.60 mol) の溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物は、室温に温め、一晩攪拌した。TLC により、出発材料がほぼ消費されたことが示された。反応混合物は、氷に注ぎ、次に、EtOAc で (3 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン、次に、0 ~ 5% の MeOH / ジクロロメタン) によって精製して、生成物を無色油 (74.4 g、50%) として得た。

10

【1227】

【化409】



20

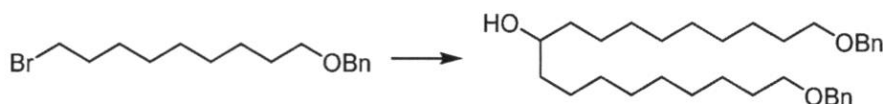
【1228】

0 で、150 mL のジクロロメタン中の 9 - (ベンジルオキシ) ノナン - 1 - オール (14.88 g、61.5 mmol) の溶液に、CBr₄ (30.6 mmol、92.2 mmol) を加えた。次に、トリフェニルホスフィン (27.4 g、0.104 mol) を少しずつ加えた。室温で一晩攪拌した後、TLC により、反応の完了が示された。反応混合物は、氷に注ぎ、次に、ジクロロメタンで (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄し、次に、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO (SiO₂ : 0 ~ 10% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (21.0 g、定量的) として得た。

30

【1229】

【化410】



40

【1230】

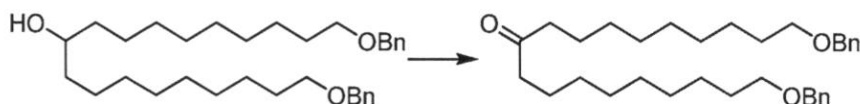
80 mL の THF 中のマグネシウム (3.23 g、0.134 mol) の懸濁液に、触媒量のヨウ素を加え、次に、色が消えるまで攪拌した。40 mL の THF 中の ((9 - ブロモノニル) オキシ) メチル) ベンゼン (21.0 g、67.2 mmol) の溶液は、室温で 15 分間ゆっくりと加え、次に、混合物は、1 時間にわたって加熱還流させた。室温に冷ました後、10 mL の THF 中のギ酸メチル (4.2 mL、67.2 mmol) の溶液を滴下して加え、混合物は、一晩攪拌した。反応物は、5 N の HCl および水の添加によってクエンチし、混合物は、EtOAc で (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、EtOH に溶解させ、次に、KOH および水を加えた。一晩攪拌した後、反応混合物は、濃縮乾固

50

させた。水を加え、次に、1 NのHClでpHを約7に調整した。混合物は、EtOAcで(2回)抽出し、組み合わされた有機層は、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、ISCO(SiO₂: 0~10%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(6.64g、40%)として得た。

【1231】

【化411】



10

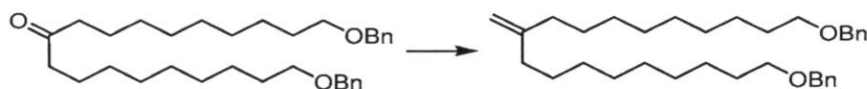
【1232】

0で、30mLのジクロロメタン中の1,19-ビス(ベンジルオキシ)ノナデカン-10-オール(6.64g、13.4mmol)の溶液は、70mLのジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン(7.94g、18.7mmol)の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、この温度で3時間撹拌した。TLCにより、出発材料が消費されたことが示された。反応混合物は、ジクロロメタンで希釈し、次に、10%のNa₂S₂O₃溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。ジクロロメタンで(2回)抽出した後、組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、濃縮した。残渣は、エーテルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、溶液は、ろ過し、濃縮した。粗材料は、ISCO(SiO₂: 0~20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(6.23g、94%)として得た。

20

【1233】

【化412】



30

【1234】

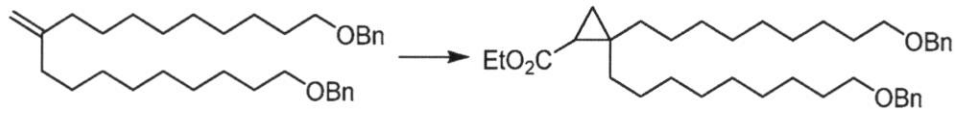
0で、カリウムtert-ブトキシド(1.70g、15.1mmol)は、窒素で3回パーズされた80mLのTHF中のメチルホスホニウムブロミド(5.40g、15.1mmol)の溶液に加えた。1時間後、20mLのTHF(窒素で3回パーズされた)中の1,19-ビス(ベンジルオキシ)ノナデカン-10-オン(6.23g、12.6mmol)の溶液は、カニューレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晚、室温になるまで温めた。TLCにより、反応の完了が示され、反応混合物は、セライト(Celite)に通してろ過した。濃縮後、粗材料は、ISCO(SiO₂: 0~10%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(6.0g、96%)として得た。

40

【1235】

50

【化413】



【1236】

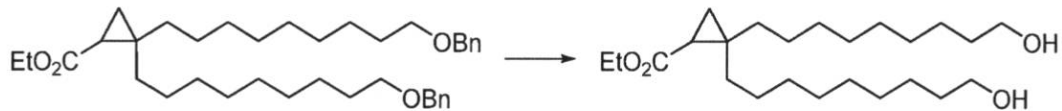
10

160 mLのジクロロメタン中の(((10-メチレンノナデカン-1,19-ジイル)ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジベンゼン(2.99 g、6.08 mmol)の還流溶液に、40 mLのジクロロメタン中のCu(acac)₂(180 mg、0.69 mmol)の溶液を加えた。次に、ジアゾ酢酸エチル(13%のジクロロメタンを含有する、9 × 1.1 mL)を30分毎に加えた。MSにより、生成物の形成が示された。反応物は、MeOHでクエンチし、室温で1時間撹拌した。濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~10%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(3.65 g、1当量のアセテート副生成物を含有する)として得た。

【1237】

20

【化414】



【1238】

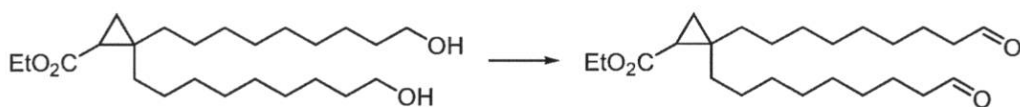
30

500 mLのEtOAc中の、エチル2,2-ビス(9-(ベンジルオキシ)ノニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(2.8 g、4.8 mmol)と、パラジウム炭素(10重量%、500 mg)との混合物は、4.5時間にわたって水素バルーン下で、室温で撹拌した。MSおよびTLCにより、反応の完了が示された。反応混合物は、セラライト(Celite)に通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液は、濃縮して、副生成物であるコハク酸ジエチルと混合された生成物(2.53 g、0.94当量の副生成物を含有する、94%)を得た。

【1239】

【化415】

40



【1240】

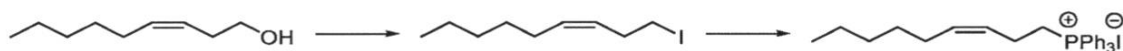
0 で、100 mLのジクロロメタン中のエチル2,2-ビス(9-ヒドロキシノニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(2.4 g、6 mmol)の溶液は、100 m

50

Lのジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン(7.67 g、18 mmol)の懸濁液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で4時間攪拌した。10%のNa₂S₂O₃水溶液および飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした後、混合物は、ジクロロメタンで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物を無色油(2.3 g、約0.7 gの副生成物を含有する)として得た。(Z)-ノナ-3-エン-1-イルトリフェニルホスホニウムヨージドの調製:

【1241】

【化416】



【1242】

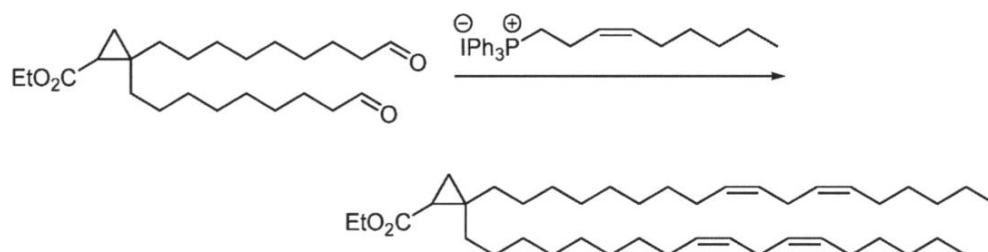
0で、200 mLのジクロロメタン中のトリフェニルホスフィン(110 g、0.419 mol)の溶液は、800 mLのジクロロメタン中の(Z)-ノナ-3-エン-1-オール(49.6 g、0.349 mol)、イミダゾール(50.0 g、0.732 mol)およびヨウ素(124 g、0.488 mol)の溶液にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、一晩、室温にした。TLCにより、少量の(Z)-ノナ-3-エン-1-オールが残っていることが示された。反応混合物は、濃縮し、残渣は、ヘキサンで研和した。溶液は、シリカゲルのプラグに通してろ過し、ヘキサンで溶離して、ヨウ化物を無色の液体(81 g、92%)として得た。

【1243】

アセトニトリル(1.1 L)中の(Z)-1-ヨードノナ-3-エン(81 g、0.321 mol)およびトリフェニルホスフィン(169 g、0.643 mol)の溶液は、一晩、還流させた。濃縮乾固させた後、残渣は、ヘキサンで研和した。白色のガムは、ジクロロメタンに溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~5%のMeOH/CH₂Cl₂)によって精製して、生成物を無色油として得て、次に、それは、白色の固体(114 g、69%)に変化した。

【1244】

【化417】



【1245】

0で、カリウムtert-ブトキシド(1.98 g、17.7 mmol)は、窒素で3回パーズされた300 mLのTHF中の(Z)-ノナ-3-エン-1-イルトリフェニルホスホニウムヨージド(9.2 g、17.9 mmol)の溶液に加えた。1時間後、100 mLのTHF(窒素で3回パーズされた)中のエチル2,2-ビス(9-オキシノニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(2.05 g、5.2 mmol)の溶液は、カニューレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晩、室温になるまで温め

10

20

30

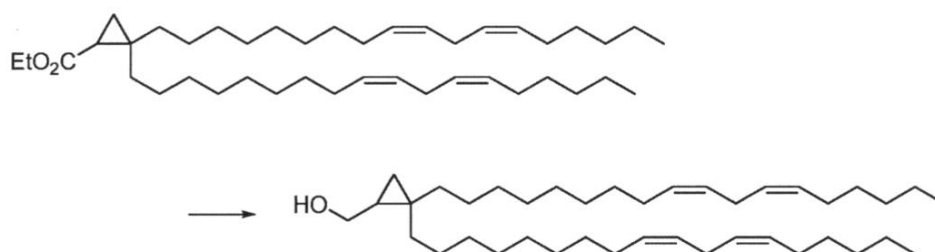
40

50

た。TLCにより、反応の完了が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、ヘキサンで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO(SiO₂: 0~5%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(1.54g、48%)として得た。

【1246】

【化418】



10

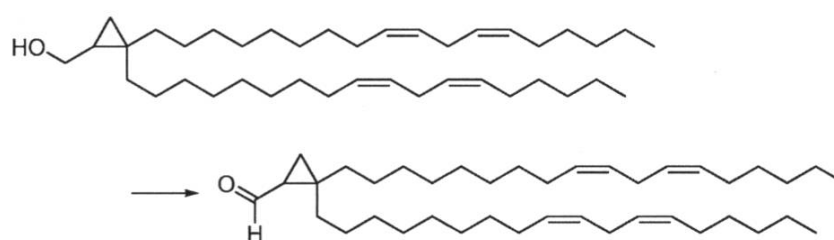
【1247】

水素化アルミニウムリチウムの溶液(THF中2.0M、1.9mL、3.8mmol)は、150mLのTHF中のエチル2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(1.54g、2.52mmol)の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で30分間攪拌した。TLCにより、反応の完了が示された。反応物は、Na₂SO₄・10H₂Oのゆっくりとした添加によってクエンチし、次に、混合物は、ろ過し、THFで洗浄した。ろ液は、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~15%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(1.2g、84%)として得た。

20

【1248】

【化419】



30

【1249】

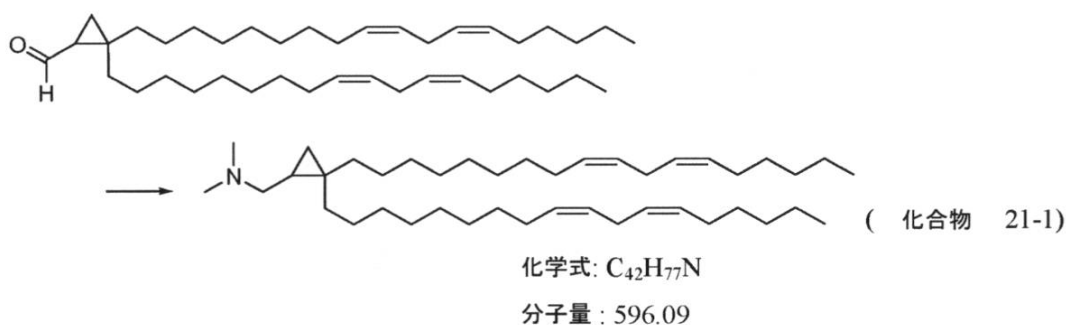
0で、100mLのジクロロメタン中の(2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロプロピル)メタノール(1.04g、1.83mmol)の溶液は、200mLのジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージン(1.18g、2.77mmol)の懸濁液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした後、混合物は、ジクロロメタンで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物を無色油(0.95g、91%)として得た。

40

【1250】

50

【化420】



10

【1251】

300 mLのTHF中の2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロプロパン-1-カルバルデヒド(0.95 g、1.68 mmol)の溶液に、ジメチルアミン(THF中2.0 M、2 mL、4 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(840 mg、4 mmol)および酢酸(0.23 mL、4 mmol)を連続して加え、反応混合物は、室温で一晩攪拌した。MSにより、反応の完了が示され、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、反応をクエンチした。混合物は、EtOAcで(2回)抽出し、組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 : 0~10%のMeOH/ジクロロメタン)によって精製して、生成物1-(2,2-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミンを無色油(0.56 g、56%)として得た。

20

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5.27 - 5.42 (m, 8 H)、2.76 (t, 4 H, $J = 6.2$ Hz)、2.38 (bs, 8 H)、2.04 (q, 8 H, $J = 6.6$ Hz)、1.18 - 1.41 (m, 38 H)、0.96 - 1.17 (m, 2 H)、0.88 (t, 6 H, $J = 6.6$ Hz)、0.66 - 0.76 (m, 1 H)、0.48 - 0.56 (m, 1 H)、0.05 - 0.13 (m, 1 H)。

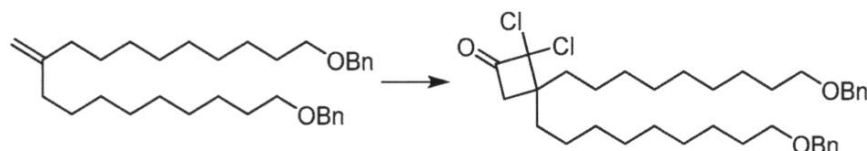
APCI: $m/z = 596.6 [M+H]^+$ 。

30

DR: 化合物 21-2 : 3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロブチル 4-(ジメチルアミノ)ブタノエート

【1252】

【化421】



40

【1253】

Zn-Cuカップルの調製: 10 mLの4 MのHCl中の亜鉛末(10 g)の懸濁液は、10分間攪拌し、次に、水相は、デカントした。固体は、水(2 x 20 mL)で洗浄した後、20 mLの水および硫酸銅(0.75 g)を続けて加えた。一晩攪拌した後、水は、デカントし、次に、残渣は、THF(2 x 10 mL)で洗浄した。黒色の固体は、減圧下で乾燥させ、窒素下で貯蔵した。

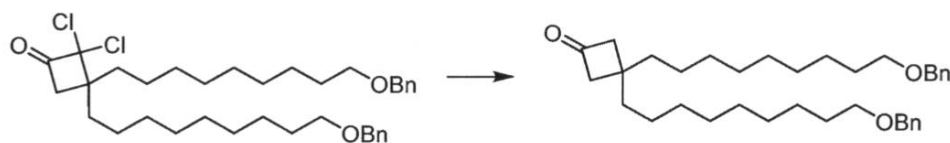
【1254】

50

窒素で3回パーズされた30 mLのエーテル中のZn-Cuカップル(1.295 g、19.8 mmol)の懸濁液に、窒素でパーズされた10 mLのエーテル中の((10-メチレンノナデカン-1,19-ジイル)ビス(オキシ))ビス(メチレン)ジベンゼン(2.96 g、6.0 mmol)の溶液を加え、次に、窒素でパーズされた15 mLのエーテル中のPOCl₃(1.85 mL、19.8 mmol)および2,2,2-トリクロロアセチルクロリド(2.23 mL、19.8 mmol)の溶液は、滴下して加えた。添加後、混合物は、22時間にわたって加熱還流させた。TLCにより、微量の出発材料が示された。反応混合物は、氷浴中で冷却し、次に、8.0 gの炭酸カリウムを加えた。30 mLのMeOHを滴下して加え、ガス発生がなくなるまで撹拌した。EtOAcを加え、混合物は、セライト(Celite)に通してろ過した。ろ液は、濃縮し、残渣は、ISCO(SiO₂: 0~10%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(3.02 g、83%)として得た。

【1255】

【化422】



10

20

【1256】

80 mLのMeOH中の3,3-ビス(9-(ベンジルオキシ)ノニル)-2,2-ジクロロシクロブタン-1-オン(3.02 g、5.0 mmol)の溶液に、Zn粉末(1.96 g、30 mmol)を加えた。15分間撹拌した後、塩化アンモニウム(1.6 g、30 mmol)を加え、反応混合物は、室温で3時間撹拌した。TLCにより、反応の完了が示され、混合物は、濃縮乾固させた。100 mLの水および100 mLのEtOAcを加え、混合物は、セライト(Celite)に通してろ過した。ろ液は、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、生成物が得られ(2.58 g、97%)、これは、精製せずに次の工程に使用した。

【1257】

【化423】



30

40

【1258】

0 で、水素化ホウ素ナトリウム(0.51 g、13.51 mmol)は、48 mLのMeOH/THF(5:1)中の3,3-ビス(9-(ベンジルオキシ)ノニル)シクロブタン-1-オン(2.58 g、4.82 mmol)の溶液に加え、次に、反応物は、この温度で1時間撹拌した。TLCにより、反応の完了が示された。反応物は、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、次に、EtOAcで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、生成物が無

50

色油 (2 . 6 8 g 、 定量的) として得られ、これは、精製せずに次の工程に使用した。

【 1 2 5 9 】

【 化 4 2 4 】



10

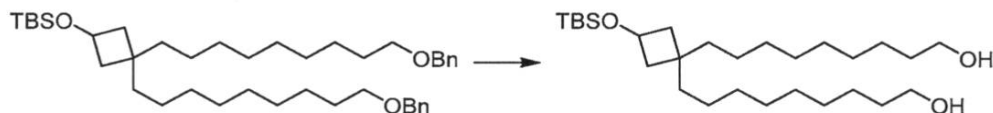
【 1 2 6 0 】

50 mL のジクロロメタン中の 3, 3 - ビス (9 - (ベンジルオキシ) ノニル) シクロブタン - 1 - オール (3 . 3 1 g 、 6 . 1 7 mmol) およびイミダゾール (0 . 9 2 g 、 1 3 . 5 7 mmol) の溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (1 . 1 5 g 、 7 . 2 8 mmol) を加え、反応混合物は、室温で 4 時間攪拌した。TLC により、反応の完了が示された。水を加えて、反応をクエンチし、混合物は、ジクロロメタンで (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO (SiO₂ : 0 ~ 20 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (3 . 5 3 g 、 90 %) として得た。

20

【 1 2 6 1 】

【 化 4 2 5 】



30

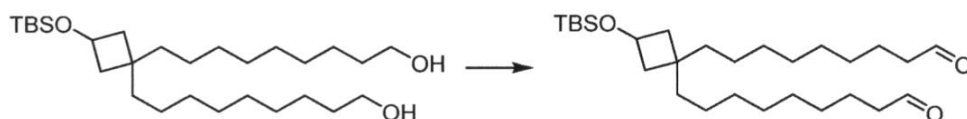
【 1 2 6 2 】

350 mL の EtOAc 中の、(3, 3 - ビス (9 - (ベンジルオキシ) ノニル) シクロブタン - 1 - オール) (tert - ブチル) ジメチルシラン (3 . 5 3 g 、 5 . 4 2 mmol) と、パラジウム炭素 (10 重量 % 、 0 . 7 1 g) との混合物は、窒素および水素のそれぞれでパージした。一晩、水素バルーン下で攪拌した後、TLC により、反応の完了が示され、次に、反応混合物は、セライト (Celite) に通してろ過した。濃縮後、残渣は、ISCO (SiO₂ : 0 ~ 70 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (2 . 3 5 g 、 92 %) として得た。

40

【 1 2 6 3 】

【 化 4 2 6 】



50

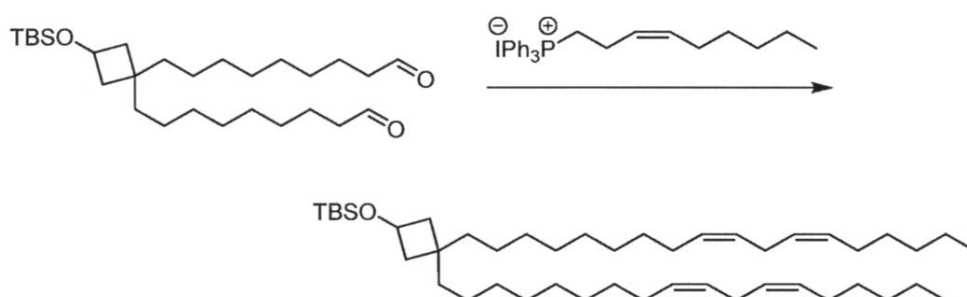
【1264】

0 で、20 mL のジクロロメタン中の 9, 9' - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブタン - 1, 1 - ジイル) ビス(ノナン - 1 - オール) (1.49 g、3.16 mmol) の溶液は、70 mL のジクロロメタン中の デス・マーチン・ペルヨージナン (2.68 g、6.33 mmol) の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、この温度で 3 時間攪拌した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物は、ジクロロメタンで希釈し、次に、10% の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。ジクロロメタンで (2 回) 抽出した後、組み合わされた有機層は、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗材料は、ISCO (SiO_2 : 0 ~ 10% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (0.88 g、60%) として得た。

10

【1265】

【化427】



20

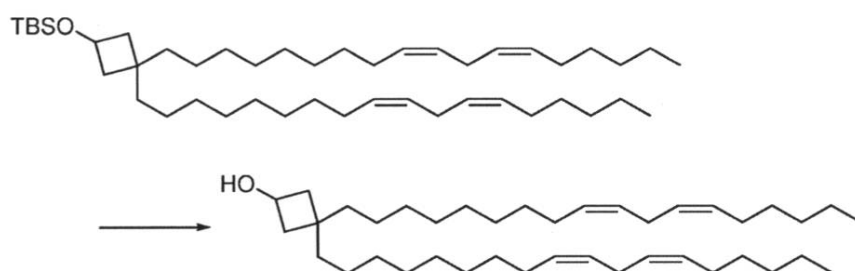
【1266】

0 で、カリウム tert - ブトキシド (0.51 g、4.53 mmol) は、窒素で 3 回パーズされた 30 mL の THF 中の (Z) - ノナ - 3 - エン - 1 - イルトリフェニルホスホニウムヨード (2.33 g、4.53 mmol) の溶液に加えた。1 時間後、25 mL の THF (窒素で 3 回パーズされた) 中の 9, 9' - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブタン - 1, 1 - ジイル) ジノナナール (0.88 g、1.89 mmol) の溶液は、カニユールを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晩、室温になるまで温めた。TLC により、完全な反応が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、EtOAc で (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO (SiO_2 : 0 ~ 20% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (543 mg、42%) として得た。

30

【1267】

【化428】



40

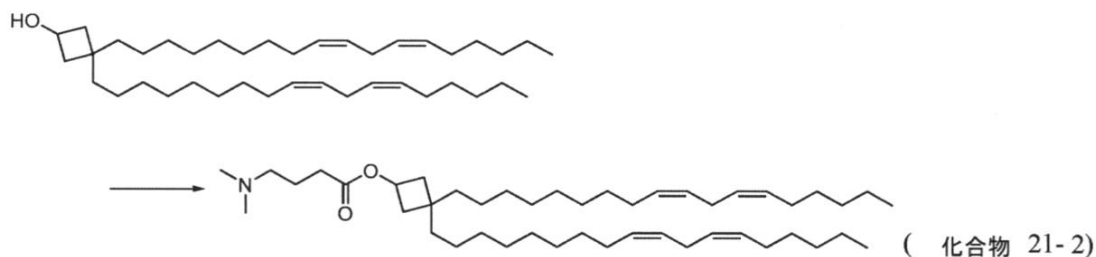
【1268】

50

60 mLのTHF中のtert-ブチル(3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロブトキシ)ジメチルシラン(0.67 g、0.98 mmol)の溶液に、TBAFの溶液(THF中1.0 M、9.8 mL、9.8 mmol)を加え、反応混合物は、室温で3時間撹拌した。TLCにより、反応の完了が示された。溶媒は、減圧下で除去し、残渣は、ISCO(SiO₂:0~20%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(0.64 g、定量的)として得た。

【1269】

【化429】



化学式 : C₄₆H₈₃NO₂

分子量 : 682.18

【1270】

0 で、ピリジン(2.4 mL)およびプロピルホスホン酸無水物溶液(DMF中50重量%、2.4 mL、4.16 mmol)は、6 mLのDMF中の4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩(564 mg、3.37 mmol)の溶液に加えた。10分間撹拌した後、4 mLのDMF中の3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロブタン-1-オール(0.64 g、1.12 mmol)の溶液を加え、反応混合物は、室温で一晩撹拌した。MSおよびTLCにより、生成物の形成が示された。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、反応をクエンチし、次に、EtOAcで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した後、残渣は、ISCO(SiO₂:0~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロブチル4-(ジメチルアミノ)ブタノエートを淡黄色の油(479 mg、63%)として得た。

¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 5.28 - 5.42 (m, 8H)、4.89 - 4.99 (m, 1H)、2.76 (t, 4H、J = 6.1 Hz)、2.30 (t, 4H、J = 7.4 Hz)、2.23 (s, 6H)、2.15 - 2.21 (m, 2H)、2.04 (q, 8H、J = 6.6 Hz)、1.68 - 1.84 (m, 4H)、1.08 - 1.40 (m, 40H)、0.88 (t, 6H、J = 6.6 Hz)。

APCI : m/z = 682.6 [M+H]⁺。

DS . 化合物 21-3 : 3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロペンチル3-(ジメチルアミノ)プロパノエート

【1271】

10

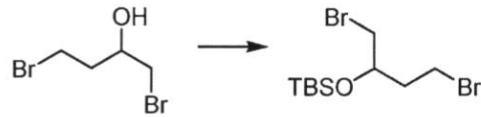
20

30

40

50

【化430】



【1272】

10

0 で、500 mL のジクロロメタン中の 1,4 - ジブロモブタン - 2 - オール (75 . 0 g、0 . 328 モル) およびイミダゾール (49 . 0 g、0 . 72 モル) の溶液に、300 mL のジクロロメタン中の tert - ブチルジメチルシリルクロリド (57 . 0 g、0 . 36 モル) の溶液を滴下して加えた。添加後、反応混合物は、室温に温め、一晩、撹拌し続けた。TLC により、完全な転化が示された。反応混合物は、ろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。濃縮後、残渣は、ジクロロメタンに取り込み、水および塩水で洗浄した。有機層は、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 10 % のエーテル / ヘキサン) によって精製して、純粋な生成物を無色の液体 (83 . 05 g、71 %) として得た。

【1273】

20

【化431】



【1274】

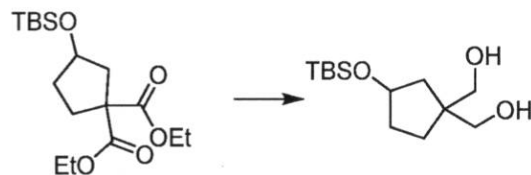
30

700 mL の DMF 中の tert - ブチル ((1,4 - ジブロモブタン - 2 - イル) オキシ) ジメチルシラン (53 . 7 g、0 . 152 モル)、マロン酸ジエチル (10 . 0 g、0 . 138 モル)、炭酸カリウム (47 . 6 g、0 . 345 モル) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (4 . 45 g、13 . 8 mmol) の溶液は、室温で 3 日間撹拌した。TLC により、出発材料はほとんど示されなかった。反応混合物は、水で希釈し、EtOAc で (3 回) 抽出し、組み合わされた有機層は、飽和塩化アンモニウムおよび塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、溶液は、ろ過し、濃縮した。残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 10 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を無色油 (36 . 92 g、77 %) として得た。

【1275】

40

【化432】



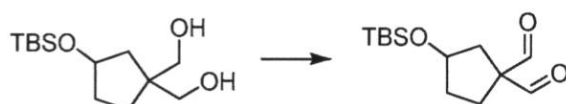
【1276】

50

0 で、水素化アルミニウムリチウムの溶液 (THF 中 2.0 M、43.2 mL、86.4 mmol) は、60 mL の THF 中のジエチル 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンタン - 1, 1 - ジカルボキシレート (14.89 g、43.2 mmol) の溶液に加え、次に、反応混合物は、室温で一晩攪拌した。TLC により、完全な転化が示された。反応物は、水 (6 mL) および 1 N の NaOH (20 mL) をゆっくりと加えることによってクエンチし、次に、30 分間攪拌した。懸濁液は、セライト (Celite) に通してろ過し、EtOAc で洗浄した。濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂: 0 ~ 90% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (9.86 g、88%) として得た。

【1277】

【化433】



10

【1278】

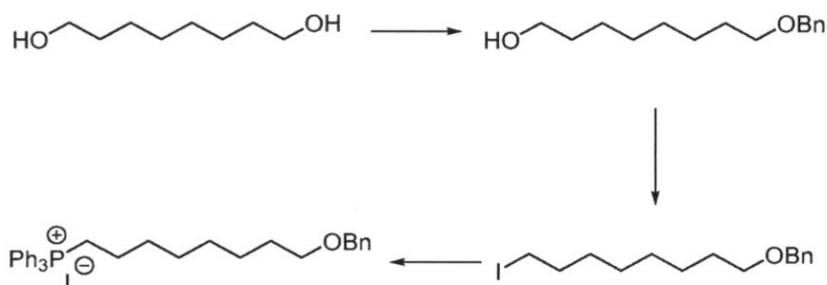
- 78 で、10 mL のジクロロメタン中の DMSO (2.15 mL、30.3 mmol) の溶液は、15 mL のジクロロメタン中の塩化オキサリル (1.35 mL、15.2 mmol) の溶液に滴下して加え、次に、15 mL のジクロロメタン中の (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンタン - 1, 1 - ジイル) ジメタノール (1.88 g、7.2 mmol) の溶液を直ぐに加えた。30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (7.25 mL、52.0 mmol) を加え、反応混合物は、室温になるまで温めた。TLC により、完全な転化が示された。反応物は、水でクエンチし、エーテルで (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、飽和塩化アンモニウムおよび塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、溶液は、ろ過し、濃縮して、生成物を黄色の油 (2.00 g、定量的) として得て、これは、さらに精製せずに次の工程に使用した。

20

(8 - (ベンジルオキシ) オクチル) トリフェニルホスホニウムヨードの調製:

【1279】

【化434】



30

40

【1280】

0 で、100 mL の DMF 中のオクタン - 1, 8 - ジオール (100 g、0.684 mol) の溶液は、700 mL の DMF 中の NaH (27.35 g、0.684 mol) の懸濁液中にゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、200 mL の DMF 中の塩化ベンジル (78.7 mL、0.684 mol) の溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物

50

は、室温に温め、一晚攪拌した。TLCにより、出発材料がほぼ消費されたことが示された。反応混合物は、氷に注ぎ、次に、EtOAcで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 : 0~60%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(85.83g、53%)として得た。

【1281】

0 で、300 mLのジクロロメタン中のトリフェニルホスフィン(114.4g、0.436モル)の溶液は、1200 mLのジクロロメタン中の8-(ベンジルオキシ)オクタン-1-オール(85.83g、0.363モル)、イミダゾール(52g、0.76モル)およびヨウ素(129.1g、0.51モル)の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、3日間にわたって室温になるまで平衡化させた。ろ過後、ろ液は、濃縮し、残渣は、ヘキサンで研和した。溶液は、シリカゲルのプラグに通してろ過し、ヘキサン中10%のエーテルで溶離して、生成物を濁った液体(81.09g)として得た。粘着性の固体は、ジクロロメタンに溶解させ、シリカゲルに通し、ヘキサン中10%のエーテルで溶離して、濁った液体(20.0g)を得た。全収率: 101.1g(80%)。

10

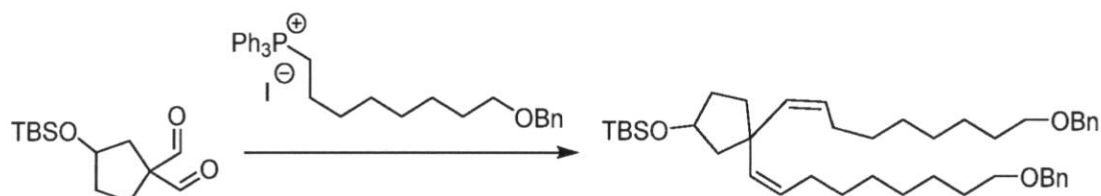
【1282】

アセトニトリル(1L)中の((8-ヨードオクチル)オキシ)メチル)ベンゼン(101.1g、0.293モル)およびトリフェニルホスフィン(154.1g、0.586モル)の溶液は、一晚、還流させた。濃縮乾固させた後、残渣は、ジクロロメタンに溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 : 0~10%のMeOH/ CH_2Cl_2)によって精製して、生成物を黄色の油(144.1g、81%)として得た。

20

【1283】

【化435】



30

【1284】

0 で、カリウムtert-ブトキシド(2.42g、21.6mmol)は、窒素で3回パーズされた80 mLのTHF中の(8-(ベンジルオキシ)オクチル)トリフェニルホスホニウムヨード(14.2g、23.3mmol)の溶液に加えた。1時間後、20 mLのTHF(窒素で3回パーズされた)中の3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンタン-1,1-ジカルボアルデヒド(2.00g、7.2mmol)の溶液は、カニューレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晚、室温になるまで温めた。TLCにより、反応の完了が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、エーテルで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 : 0~6%のエーテル/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(3.77g、79%)として得た。

40

【1285】

50

【化436】



10

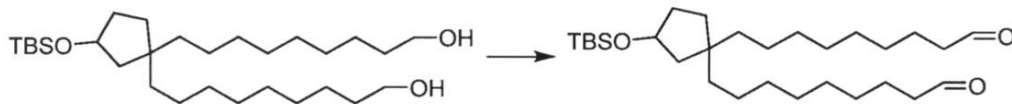
【1286】

200 mL の EtOAc 中の、(3,3-ビス((Z)-9-(ベンジルオキシ)ノナ-1-エン-1-イル)シクロペンチル)オキシ(tert-ブチル)ジメチルシラン(3.04 g、4.6 mmol)と、パラジウム炭素(10%、600 mg)との混合物は、窒素、次に水素でパージし、次に、一晚、水素下で撹拌した。TLC および MS により、反応の完了が示された。反応混合物は、セライト(Celite)に通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液は、濃縮して、生成物を無色油(2.32 g、定量的)として得た。

【1287】

20

【化437】



【1288】

0 で、30 mL のジクロロメタン中の9,9'-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンタン-1,1-ジイル)ビス(ノナン-1-オール)(2.32 g、4.6 mmol)の溶液は、70 mL のジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン(5.46 g、12.88 mmol)の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、この温度で4時間撹拌した。TLC により、出発材料が消費されたことが示された。反応混合物は、ジクロロメタンで希釈し、次に、10%のNa₂S₂O₃溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。ジクロロメタンで(2回)抽出した後、組み合わせられた有機層は、塩水で洗浄し、濃縮した。残渣は、エーテルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、溶液は、ろ過し、濃縮した。粗材料は、ISCO(SiO₂:0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、生成物を無色油(0.73 g、16%)として得た。

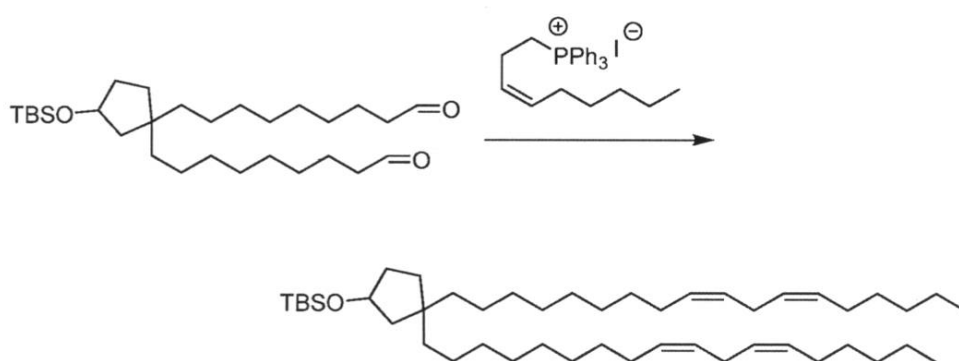
30

【1289】

40

50

【化438】



10

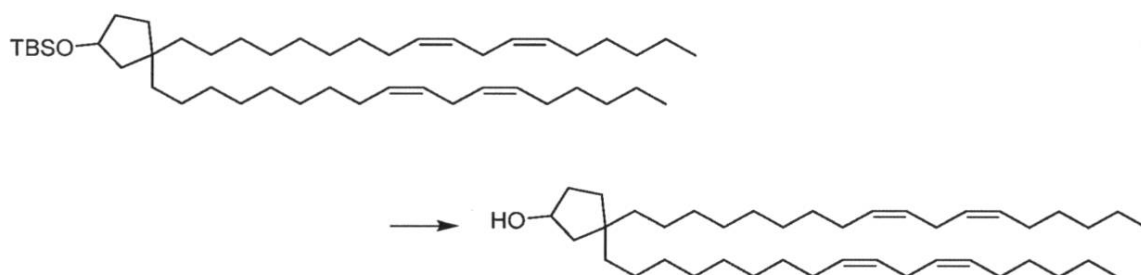
【1290】

0 で、カリウム *tert*-ブトキシド (363 mg、3.23 mmol) は、窒素で3回パージされた30 mLのTHF中の(Z)-ノナ-3-エン-1-イルトリフェニルホスホニウムヨード (1.66 g、3.23 mmol) の溶液に加えた。1時間後、10 mLのTHF (窒素で3回パージされた) 中の9,9'-(3-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンタン-1,1-ジイル)ジノナール (0.52 g、1.08 mmol) の溶液は、カニューレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晩、室温になるまで温めた。TLCにより、完全な反応が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、エーテルで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO (SiO₂: 0~5%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (170 mg、22%) として得た。

20

【1291】

【化439】



30

40

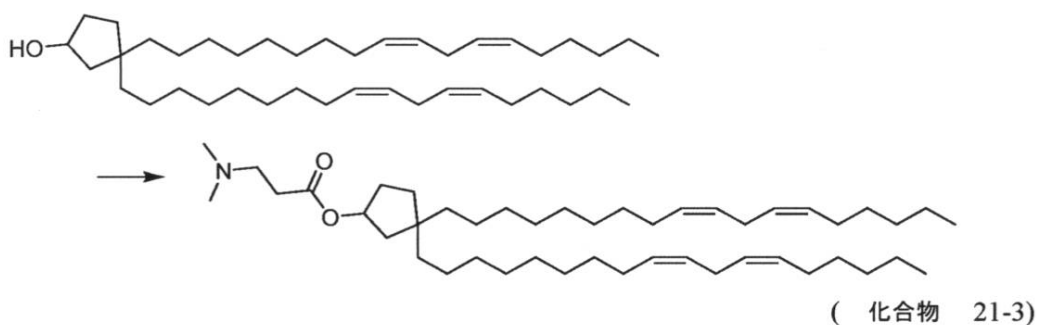
【1292】

20 mLのTHF中の*tert*-ブチル(3,3-ジ((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)ジメチルシラン (170 mg、0.24 mmol) の溶液に、TBAFの溶液 (THF中1.0 M、2.4 mL、2.4 mmol) を加え、反応混合物は、室温で2時間撹拌した。TLCにより、完全な反応が示された。溶媒は、減圧下で除去し、残渣は、ISCO (SiO₂: 0~20%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (80 mg、57%) として得た。

【1293】

50

【化 4 4 0】

化学式: $C_{46}H_{83}NO_2$

分子量 : 682.18

10

【 1 2 9 4】

0 で、ピリジン (0 . 1 m L) およびプロピルホスホン酸無水物溶液 (E t O A c 中 5 0 重量 %、0 . 5 1 m m o l) は、3 m L の D M F 中の 3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸塩酸塩 (6 3 m g、0 . 4 1 m m o l) の溶液に加えた。1 0 分間攪拌した後、2 m L の D M F 中の 3 , 3 - ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 -

20 イル) シクロペンタン - 1 - オール (8 0 m g、0 . 1 4 m m o l) の溶液を加え、反応混合物は、室温で一晩攪拌した。M S および T L C により、生成物の形成が示された。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、反応をクエンチし、次に、E t O A c で (2 回) で抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した後、残渣は、I S C O (S i O ₂ : 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、生成物 3 , 3 - ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) シクロペンチル 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエートを無色油 (5 9 m g、6 2 %) として得た。

20

¹ H N M R (3 0 0 M H z、C D C l ₃) 5 . 2 8 - 5 . 4 2 (m、8 H)、5 . 1 2 - 5 . 1 7 (m、1 H)、2 . 7 6 (t、4 H、J = 6 . 0 H z)、2 . 5 9 (t、2 H、J = 6 . 9 H z)、2 . 4 2 (t、2 H、J = 6 . 9 H z)、2 . 2 3 (s、6 H)、2 . 0 4 (q、8 H、J = 6 . 9 H z)、1 . 7 5 - 2 . 0 0 (m、2 H)、1 . 3 8 - 1 . 7 2 (m、5 H)、1 . 1 4 - 1 . 3 9 (m、3 9 H)、0 . 8 8 (t、6 H、J = 6 . 9 H z) .

30

A P C I : m / z = 6 8 2 . 6 [M + H] ⁺

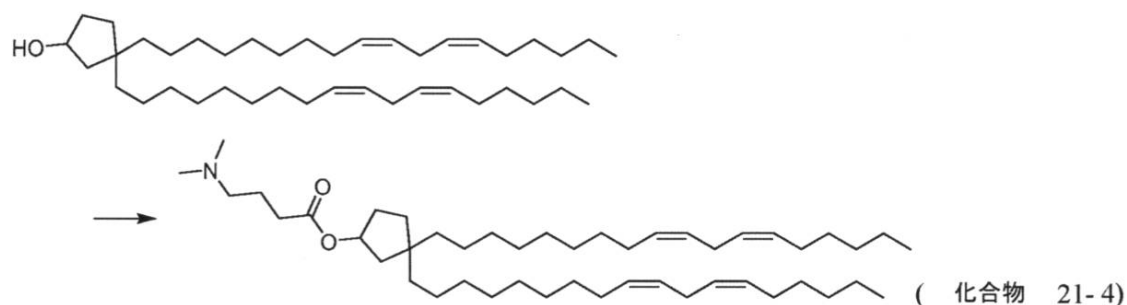
D T . 化合物 2 1 - 4 : 3 , 3 - ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - (ジメチルアミノ) プロパノエート

【 1 2 9 5】

40

50

【化 4 4 1】

化学式: $C_{47}H_{85}NO_2$

分子量 : 696.20

10

【 1 2 9 6】

0 で、ピリジン (0 . 6 m L) およびプロピルホスホン酸無水物溶液 (DMF 中 5 0 重量 %、2 . 4 m L、4 . 1 6 m m o l) は、3 m L の DMF 中の 4 - (ジメチルアミノ) ブタン酸塩酸塩 (5 6 5 m g、3 . 3 7 m m o l) の溶液に加えた。1 0 分間撹拌した後、1 m L の DMF 中の 3 , 3 - ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) シクロペンタン - 1 - オール (0 . 6 5 g、1 . 1 1 5 m m o l) の溶液を加え、反応混合物は、室温で一晩撹拌した。MS および TLC により、生成物の形成が示された。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、反応をクエンチし、次に、EtOAc で (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した後、残渣は、ISCO (Si O₂ : 0 ~ 1 0 0 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物 3 , 3 - ジ ((9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - (ジメチルアミノ) プタノエートを無色油 (5 5 6 m g、7 2 %) として得た。

20

¹H NMR (3 0 0 M H z、C D C l₃) 5 . 2 8 - 5 . 4 2 (m、8 H)、5 . 0 6 - 5 . 1 5 (m、1 H)、2 . 7 6 (t、4 H、J = 6 . 0 H z)、2 . 2 9 (t、4 H、J = 7 . 4 H z)、2 . 2 3 (s、6 H)、2 . 0 4 (q、8 H、J = 6 . 6 H z)、1 . 1 4 - 1 . 9 9 (m、4 8 H)、0 . 8 8 (t、6 H、J = 6 . 9 H z) .

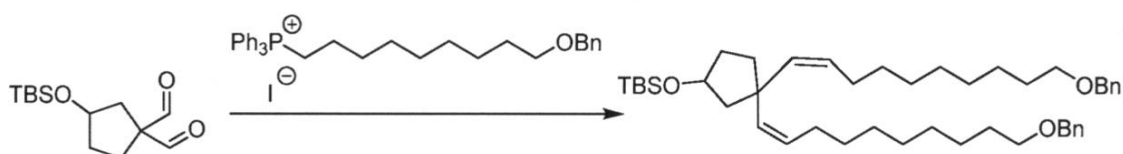
30

A P C I : m / z = 6 9 6 . 6 [M + H]⁺.

D U . 化合物 2 1 - 5 : 3 , 3 - ジ ((1 0 Z , 1 3 Z) - ノナデカ - 1 0 , 1 3 - ジエン - 1 - イル) シクロペンチル 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート

【 1 2 9 7】

【化 4 4 2】



40

【 1 2 9 8】

0 で、カリウム tert - ブトキシド (1 0 . 0 3 g、8 9 . 4 m m o l) は、窒素で 3 回パーズされた 1 6 0 m L の THF 中の (9 - (ベンジルオキシ) ノニル) トリフェニルホスホニウムヨージド (4 3 . 0 g、6 9 . 0 m m o l) の溶液に加えた。1 時間

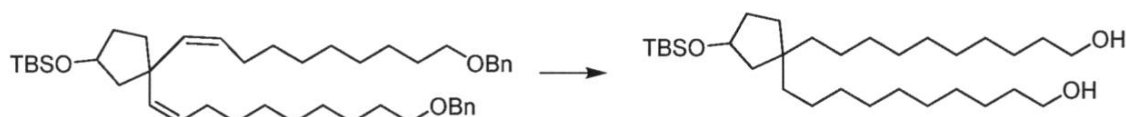
50

後、60 mLのTHF（窒素で3回パージされた）中の3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンタン - 1, 1 - ジカルボアルデヒド (7.70 g、29.8 mmol) の溶液は、カニューレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晚、室温になるまで温めた。TLCにより、完全な反応が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、エーテルで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 6 %のエーテル / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (6.52 g、32 %) として得た。

【1299】

【化443】

10



【1300】

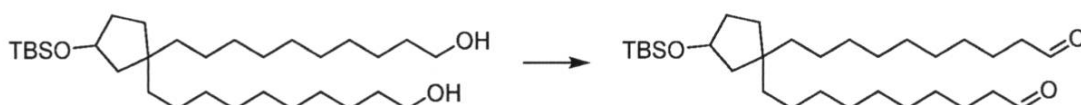
400 mLのEtOAc中の、((3, 3 - ビス((Z) - 10 - (ベンジルオキシ) デカ - 1 - エン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (6.52 g、9.86 mmol) と、パラジウム炭素 (10 %、1.30 g) との混合物は、窒素、次に水素でパージし、次に、一晚、水素下で撹拌した。TLCおよびMSにより、完全な反応が示された。反応混合物は、セライト (Celite) に通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液は、濃縮し、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 80 %のEtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を半固体 (4.60 g、96 %) として得た。

20

【1301】

【化444】

30



【1302】

0 で、100 mLのジクロロメタン中の10, 10' - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンタン - 1, 1 - ジイル) ビス(デカン - 1 - オール) (4.60 g、9.49 mmol) の溶液は、50 mLのジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン (11.276 g、26.6 mmol) の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、この温度で2時間撹拌した。反応混合物は、ジクロロメタンで希釈し、次に、10 %のNa₂S₂O₃溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。ジクロロメタンで(2回)抽出した後、組み合わされた有機層は、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗材料は、ISCO (SiO₂ : 0 ~ 80 %のEtOAc / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (1.20 g、26 %) として得た。

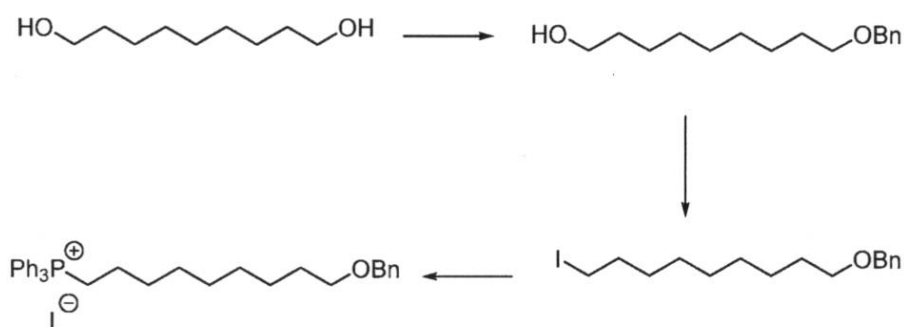
40

(9 - (ベンジルオキシ) ノニル) トリフェニルホスホニウムヨードの調製 :

【1303】

50

【化 4 4 5】



10

【1304】

0 で、100 mL の DMF 中のノナン - 1, 9 - ジオール (96.16 g、0.60 mol) の溶液は、800 mL の DMF 中の NaH (24.0 g、0.60 mol) の懸濁液中にゆっくりと加えた。1 時間攪拌した後、200 mL の DMF 中の臭化ベンジル (71.4 mL、0.60 mol) の溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物は、室温に温め、一晩攪拌した。TLC により、ほとんどが消費されたことが示された。反応混合物は、氷に注ぎ、次に、EtOAc で (3 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサン、次に、0 ~ 5 % の MeOH / ジクロロメタン) によって精製して、生成物を無色油 (74.4 g、50 %) として得た。

20

【1305】

0 で、100 mL のジクロロメタン中のトリフェニルホスフィン (30.65 g、0.117 mol) の溶液は、200 mL のジクロロメタン中の 9 - (ベンジルオキシ) ノナン - 1 - オール (23.0 g、0.097 mol)、イミダゾール (13.93 g、0.204 mol) およびヨウ素 (34.60 g、0.136 mol) の溶液にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、一晩、室温にした。ろ過後、ろ液は、濃縮し、残渣は、ヘキサンで研和した。溶液は、シリカゲルのプラグに通してろ過し、ヘキサン中 10 % のエーテルで溶離して、生成物を濁った液体 (32.2 g、95 %) として得た。

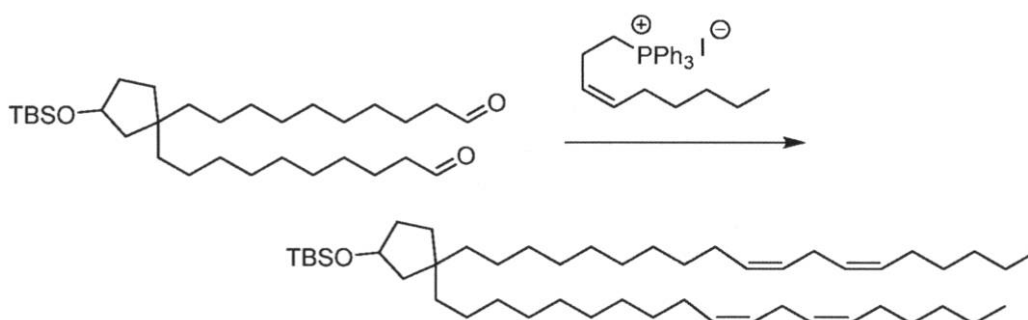
30

【1306】

アセトニトリル (500 mL) 中の ((9 - ヨードノニル) オキシ) メチル) ベンゼン (32.2 g、0.093 mol) およびトリフェニルホスフィン (48.93 g、0.186 mol) の溶液は、一晩、還流させた。濃縮乾固させた後、残渣は、ジクロロメタンに溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : 0 ~ 10 % の MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、生成物を黄色の油 (44.4 g、78 %) として得た。

【1307】

【化 4 4 6】



40

50

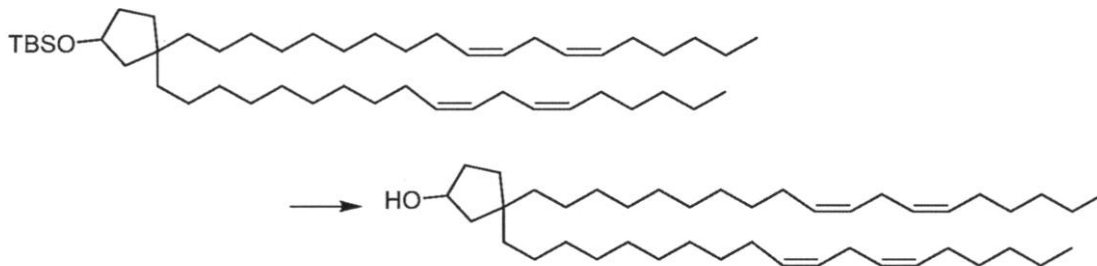
【1308】

0 で、カリウム *tert*-ブトキシド (587 mg、5.23 mmol) は、窒素で3回パーズされた70 mLのTHF中の(Z)-ノナ-3-エン-1-イルトリフェニルホスホニウムヨード (3.69 g、7.17 mmol) の溶液に加えた。1時間後、30 mLのTHF (窒素で3回パーズされた) 中の10, 10'-(3-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンタン-1, 1-ジイル)ビス(デカナル) 9' (838 mg、1.65 mmol) の溶液は、カニユーレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晩、室温になるまで温めた。TLCにより、完全な反応が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、エーテルで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、ISCO (SiO₂: 0~5%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (926 mg、77%) として得た。

10

【1309】

【化447】



20

【1310】

100 mLのTHF中の*tert*-ブチル((3, 3-ジ((10Z, 13Z)-ノナデカ-10, 13-ジエン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)ジメチルシラン (926 mg、1.27 mmol) の溶液に、TBAFの溶液 (THF中1.0 M、13.3 mL、13.3 mmol) を加え、反応混合物は、室温で2時間攪拌した。TLCにより、完全な反応が示された。溶媒は、減圧下で除去し、残渣は、ISCO (SiO₂: 0~20%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (830 mg、定量的) として得た。

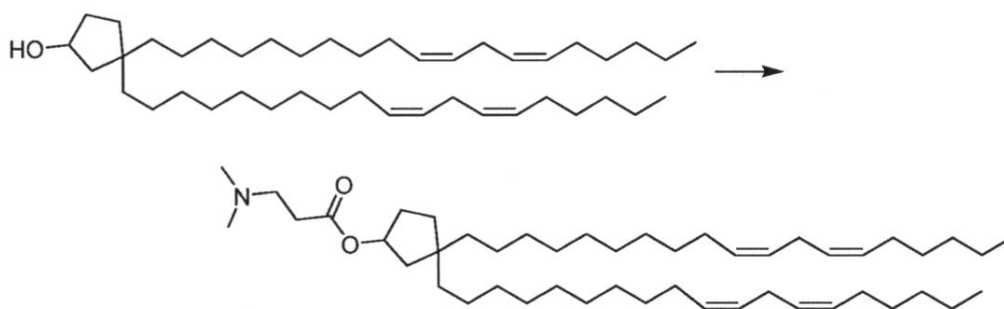
30

【1311】

40

50

【化448】



(化合物 21-5)

化学式: $C_{48}H_{87}NO_2$

分子量 : 710.23

10

【1312】

0 で、ピリジン (0.35 mL) およびプロピルホスホン酸無水物溶液 (EtOAc 中50重量%、0.7 mL、1.21 mmol) は、6 mLのDMF中の3-(ジメチルアミノ)プロパン酸塩酸塩 (151 mg、0.98 mmol) の溶液に加えた。10分間攪拌した後、4 mLのDMF中の3,3-ジ((10Z, 13Z)-ノナデカ-10, 13-ジエン-1-イル)シクロペンタン-1-オール (200 mg、0.33 mmol) の溶液を加え、反応混合物は、室温で一晩攪拌した。MSおよびTLCにより、生成物の形成が示された。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、反応をクエンチし、次に、EtOAcで(2回)抽出した。組み合わされた有機層は、水および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した後、残渣は、ISCO (SiO₂: 0~100%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、生成物3,3-ジ((10Z, 13Z)-ノナデカ-10, 13-ジエン-1-イル)シクロペンチル3-(ジメチルアミノ)プロパノエートを無色油 (135 mg、58%) として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.28 - 5.42 (m, 8H)、5.10 - 5.17 (m, 1H)、2.76 (t, 4H, J = 6.1 Hz)、2.59 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、2.42 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、2.23 (s, 6H)、2.04 (q, 8H, J = 6.9 Hz)、1.75 - 2.00 (m, 2H)、1.38 - 1.72 (m, 5H)、1.14 - 1.39 (m, 43H)、0.88 (t, 6H, J = 6.9 Hz)。

30

APCI: m/z = 710.7 [M+H]⁺。

DV: 化合物 21-6: 1-(2,3-ジ((8Z, 11Z)-ヘプタデカ-8, 11-ジエン-1-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【1313】

【化449】



【1314】

0 で、100 mLのDMF中のノナン-1,9-ジオール (96.16 g、0.60 mol) の溶液は、800 mLのDMF中のNaH (24.0 g、0.60 mol) の懸

50

濁液中にゆっくりと加えた。1時間攪拌した後、200 mLのDMF中の臭化ベンジル(71.4 mL、0.60モル)の溶液をゆっくりと加えた。添加後、反応混合物は、室温に温め、一晩攪拌した。TLCにより、出発材料がほぼ消費されたことが示された。反応混合物は、氷に注ぎ、次に、EtOAcで(3回)抽出した。組み合わせられた有機層は、水および塩水で洗浄し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~100%のEtOAc/ヘキサン、次に、0~5%のMeOH/ジクロロメタン)により精製して、生成物を無色油(74.4 g、50%)として得た。

【1315】

【化450】

10



【1316】

0で、100 mLのジクロロメタン中のトリフェニルホスフィン(6.29 g、24 mmol)の溶液は、100 mLのジクロロメタン中の9-(ベンジルオキシ)ノナン-1-オール(5.0 g、20 mmol)、イミダゾール(2.9 g、42 mmol)およびヨウ素(8.5 g、33.6 mmol)の溶液にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、一晩、室温にした。濃縮後、残渣は、ヘキサンで研和して、生成物を濁った液体(5.38 g、75%)として得た。

20

【1317】

【化451】



30

【1318】

アセトニトリル(100 mL)中の(((9-ヨードノニル)オキシ)メチル)ベンゼン(5.38 g、14.9 mmol)およびトリフェニルホスフィン(7.8 g、29.8 mmol)の溶液は、一晩、還流させた。濃縮乾固させた後、残渣は、ジクロロメタンに溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~10%のMeOH/CH₂Cl₂)により精製して、生成物を黄色の油(8.5 g、92%)として得た。

【1319】

【化452】

40



【1320】

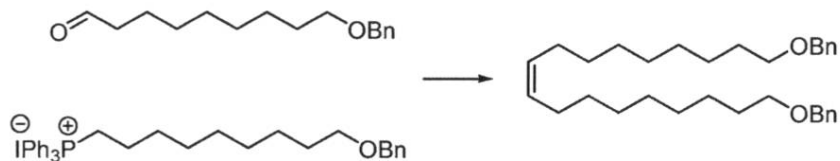
0で、50 mLのジクロロメタン中の9-(ベンジルオキシ)ノナン-1-オール(5.0 g、20 mmol)の溶液は、100 mLのジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン(12.5 g、29.5 mmol)の懸濁液中にゆっくりと加え、次に、

50

反応混合物は、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした後、混合物は、ジクロロメタンで（2回）抽出した。組み合わされた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物を無色油（4.0 g、80%）として得た。

【1321】

【化453】



10

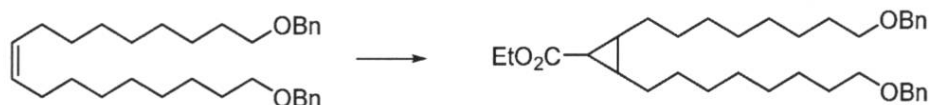
【1322】

0 で、カリウム *tert*-ブトキシド（1.54 g、13.7 mmol）は、150 mL の THF 中の（9-（ベンジルオキシ）ノニル）トリフェニルホスホニウムヨード（8.5 g、13.6 mmol）の懸濁液に加えた。1時間後、50 mL の THF 中の 9-（ベンジルオキシ）ノナール（3.0 g、12 mmol）の溶液は、反応混合物中に滴下して加え、次に、反応物は、4時間にわたって室温になるまで温めた。TLCにより、反応の完了が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、ヘキサンで（2回）抽出した。組み合わされた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：0～100%のジクロロメタン/ヘキサン）により精製して、生成物を無色油（3.5 g、63%）として得た。

20

【1323】

【化454】



30

【1324】

200 mL のジクロロメタン中の（*Z*）-1,18-ビス（ベンジルオキシ）オクタデカ-9-エン（3.5 g、7.5 mmol）の還流溶液に、40 mL のジクロロメタン中の Cu(acac)₂（200 mg、0.76 mmol）の溶液を加え、次に、ジアゾ酢酸エチル（13%のジクロロメタンを含有する、9 × 1.3 mL）を30分毎に加えた。MSにより、生成物の形成が示された。反応物は、MeOHでクエンチし、室温で1時間攪拌した。濃縮後、粗材料は、フラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂：0～100%のEtOAc/ヘキサン）によって精製して、生成物を無色油（2.23 g、アセテート副生成物と混合されて82%純粋）として得た。

40

【1325】

50

【化 4 5 5】



【1 3 2 6】

10

200 mL の EtOAc 中の、エチル 2, 3 - ビス (8 - (ベンジルオキシ) オクチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (2.23 g, 4.05 mmol) と、パラジウム炭素 (10 重量%、200 mg) との混合物は、4.5 時間にわたって水素バルーン下で、室温で撹拌した。MS および TLC により、反応の完了が示された。反応混合物は、セライト (Celite) に通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液は、濃縮して、副生成物であるコハク酸ジエチルと混合された生成物 (1.62 g, 0.55 当量の副生成物を含む、84%) を得た。

【1 3 2 7】

【化 4 5 6】

20



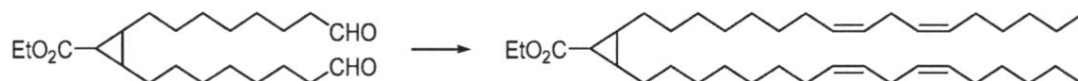
【1 3 2 8】

0 で、100 mL のジクロロメタン中のエチル 2, 3 - ビス (8 - ヒドロキシオクチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (1.43 g, 4.03 mmol) の溶液は、150 mL のジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン (3.63 g, 8.5 mmol) の懸濁液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で 2 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした後、混合物は、ジクロロメタンで (2 回) 抽出した。組み合わせられた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物を無色油 (1.2 g, 81%) として得た。

30

【1 3 2 9】

【化 4 5 7】



40

【1 3 3 0】

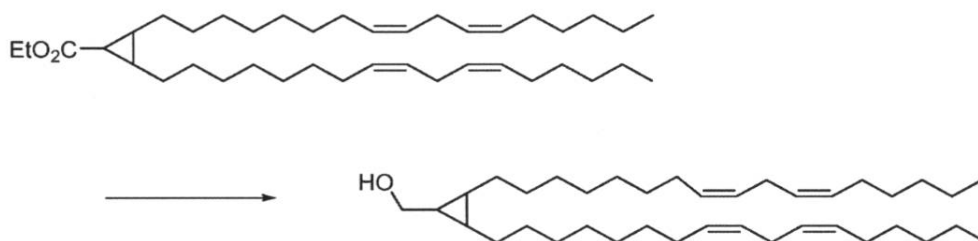
0 で、カリウム tert - ブトキシド (1.7 g, 15.1 mmol) は、窒素で 3 回パーズされた 150 mL の THF 中の (Z) - ノナ - 3 - エン - 1 - イルトリフェニルホスホニウムヨード (5.8 g, 15.1 mmol) の溶液に加えた。1 時間後、50 mL の THF (窒素で 3 回パーズされた) 中のエチル 2, 3 - ビス (8 - オキソオクチル

50

ル)シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g、 3 . 2 8 m m o l) の溶液は、カニユーレを介して反応混合物中に移し、次に、反応物は、一晩、室温になるまで温めた。T L Cにより、反応の完了が示された。反応物は、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、次に、ヘキサンで (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、I S C O (S i O ₂ : 0 ~ 3 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (1 . 3 g、 6 8 %) として得た。

【 1 3 3 1 】

【 化 4 5 8 】



10

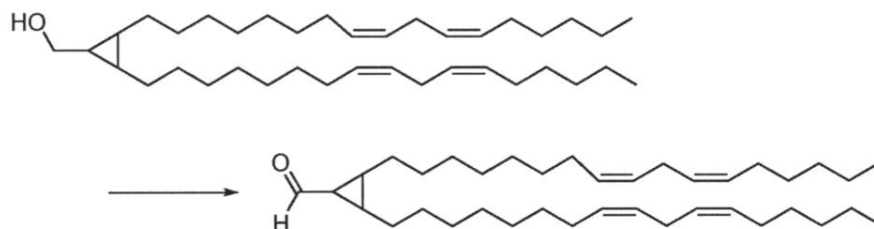
20

【 1 3 3 2 】

水素化アルミニウムリチウムの溶液 (T H F 中 2 . 0 M、 1 . 7 m L、 3 . 3 5 m m o l) は、 1 5 0 m L の T H F 中のエチル 2 , 3 - ジ ((8 Z , 1 1 Z) - ヘプタデカ - 8 , 1 1 - ジエン - 1 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (1 . 3 g、 2 . 2 3 m m o l) の溶液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で 3 0 分間攪拌した。T L Cにより、反応の完了が示された。反応物は、N a ₂ S O ₄ · 1 0 H ₂ O のゆっくりとした添加によってクエンチし、次に、混合物は、ろ過し、T H F で洗浄した。ろ液は、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ : 0 ~ 1 0 % の E t O A c / ヘキサン) によって精製して、生成物を無色油 (1 . 1 g、 9 1 %) として得た。

【 1 3 3 3 】

【 化 4 5 9 】



30

40

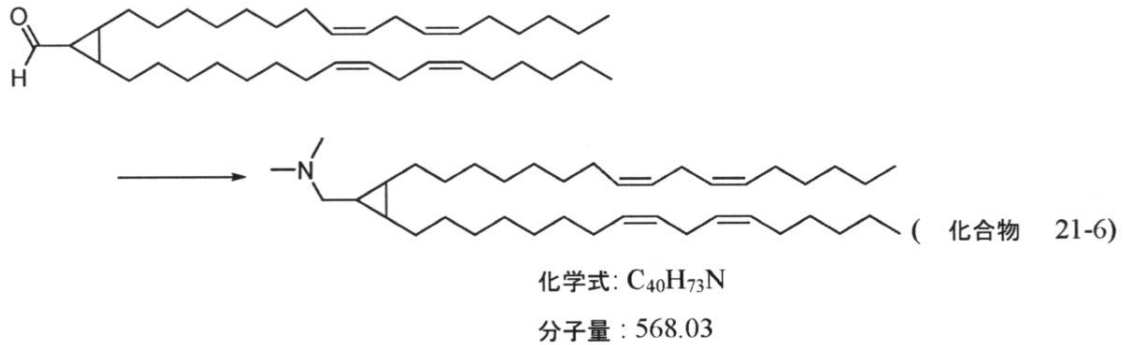
【 1 3 3 4 】

0 で、 5 0 m L のジクロロメタン中の (2 , 3 - ジ ((8 Z , 1 1 Z) - ヘプタデカ - 8 , 1 1 - ジエン - 1 - イル) シクロプロピル) メタノール (1 . 1 g、 2 . 0 3 m m o l) の溶液は、 1 5 0 m L のジクロロメタン中のデス・マーチン・ペルヨージナン (1 . 3 0 g、 3 . 0 5 m m o l) の懸濁液中にゆっくりと加え、次に、反応混合物は、室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチした後、混合物は、ジクロロメタンで (2 回) 抽出した。組み合わされた有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、生成物を無色油 (0 . 8 7 g、 7 9 %) として得た。

50

【 1 3 3 5 】

【 化 4 6 0 】



10

【 1 3 3 6 】

200 mLのTHF中の2,3-ジ((8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエン-1-イル)シクロプロパン-1-カルバルデヒド(0.87 g、1.61 mmol)の溶液に、ジメチルアミン(THF中2.0 M、1.61 mL、3.22 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒド(682 mg、3.22 mmol)および酢酸(0.19 mL、3.22 mmol)を続けて加え、反応混合物は、室温で一晩撹拌した。MSにより、反応の完了が示され、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、反応をクエンチした。混合物は、EtOAcで(2回)抽出し、組み合わせられた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過および濃縮後、残渣は、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 0~10%のMeOH/ジクロロメタン)によって精製して、生成物1-(2,3-ジ((8Z,11Z)-ヘプタデカ-8,11-ジエン-1-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチルメタンアミンを無色油(620 mg、65%)として得た。

20

¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 5.27-5.42(m, 8H)、2.76(t, 4H、J=6.0 Hz)、2.38(bs, 8H)、2.04(q, 8H、J=6.6 Hz)、1.18-1.59(m, 36H)、0.88(t, 6H、J=6.6 Hz)、0.52-0.58(m, 2H)、0.28-0.38(m, 1H)。

30

APCI: m/z = 568.6 [M+H]⁺。

実施例2: ナノ粒子組成物の生成

ナノ粒子組成物の生成

細胞への治療薬および/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およびその比率が最適化される。

【 1 3 3 7 】

40

ナノ粒子は、2つの流体流れ(一方は治療薬および/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および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。

【 1 3 3 8 】

脂質組成物は、エタノール中約50 mMの濃度で、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される脂質、リン脂質(アバンティ・ポーラ・リピッド、アラバマ州アラバスター(Avanti Polar Lipids, Alabaster, AL)から入手可能なDOP EまたはDSPCなど)、PEG脂質(アバンティ・ポーラ・リピッド、アラバマ州アラ

50

バスター (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-ジミリスチル-sn-グリセロールメトキシポリエチレングリコールなど)、および構造脂質(シグマ・アルドリッチ、独国タウフキルヘン(Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany)から入手可能なコレステロールなど)を組み合わせることによって調製する。溶液は、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1を参照)を得るように組み合わせ、約5.5mM~約25mMの最終脂質濃度になるまで、水およびエタノールで希釈する。

【1339】

治療薬および/または予防薬およ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および/または予防薬のwt:wt比で、脂質溶液を、治療薬および/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。脂質溶液は、約10ml/分~約18ml/分の流量で、ナノアセンブラ(NanoAssembler)マイクロ流体ベースシステムを用いて、治療薬および/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。

10

【1340】

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の溶液は、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。

【1341】

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。10kD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(サーモ・フィッシャー・サイエンティフィック社、イリノイ州ロックフォード(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(サルステッド、独国ヌンブレヒト(Sarstedt, Nuembrecht, Germany))に通して、ガラスバイアル中にろ過し、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。

20

【1342】

上述される方法は、ナノ析出および粒子形成を誘導する。限定はされないが、T字合流管およ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。

ナノ粒子組成物の特性決定

ゼータサイザーナノZS(Zetasizer Nano ZS)(マルバーン・インスツルメンツ社、英国ウスターシャー州マルバーン(Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK))が、粒径の決定の際には1xPBS中で、およ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)およびゼータ電位を決定するのに使用され得る。

30

40

【1343】

紫外-可視分光法が、ナノ粒子組成物中の治療薬および/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。1xPBS中の希釈された製剤100μLは、メタノールおよびククロホルムの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、DU800分光光度計(ベックマン・コールター(Beckman Coulter)、ベックマン・コールター社、カリフォルニア州ブレア(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および/または予防薬の濃度は、組成物に使用される治療薬および/または予防薬の吸光係数、および例えば、260

50

nmの波長での吸光度と、例えば、330 nm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。

【1344】

RNAを含むナノ粒子組成物については、クオント-IT (QUANT-IT) (商標) リボグリーン (RIBOGREEN) (登録商標) RNAアッセイ (インビトロジェン・コーポレーション、カリフォルニア州カールズバッド (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 (10 mMのトリス-HCl、1 mMのEDTA、pH 7.5) 中の約5 µg/mLの濃度で希釈する。50 µL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、50 µLのTE緩衝液または50 µLの2%のトリトンX-100 (Triton X-100) 溶液のいずれかをウェルに加える。プレートは、37 °Cの温度で15分間インキュベートする。リボグリーン (RIBOGREEN) (登録商標) 試薬は、TE緩衝液中で1:100に希釈し、100 µLのこの溶液を各ウェルに加える。蛍光強度は、例えば、約480 nmの励起波長、および例えば、約520 nmの発光波長で、蛍光プレートリーダー (ワラック・ビクター1420マルチラベル・カウンター (Wallac Victor 1420 Multilabel Counter)); パーキン・エルマー、マサチューセッツ州ウォルサム (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 (トリトンX-100 (Triton X-100) の添加なし) の蛍光強度を、破壊されたサンプル (トリトンX-100 (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。

インビボ製剤化試験

様々なナノ粒子組成物が、治療薬および/または予防薬を標的細胞にいかにか効率的に送達するかを監視するために、特定の治療薬および/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、表1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、0.001 mg/kg ~ 10 mg/kgの範囲であってもよく、ここで、10 mg/kgは、マウスの体重各1 kg当たりナノ粒子組成物中の10 mgの治療薬および/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。

【1345】

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、ならびに特定の製剤の毒性およびその用量が、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、および組織 (例えば、筋肉内注射の部位からの筋肉組織および内部組織) 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。

【1346】

mRNAを含むナノ粒子組成物は、治療薬および/または予防薬の送達のための様々な製剤の有効性およ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翻訳および/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られたい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および/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。

実施例3: サンプル製剤

治療薬および/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)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(

10

20

30

40

50

III a)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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、および治療薬および/または予防薬に対する脂質成分のwt:wt比にしたがって最適化され得る。

【1347】

最初の試験は、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つ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。したがって、約50mol%のMC3、約10mol%のDSPC、約38.5mol%のコレステロール、および約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DOPEまたは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、ならびに例えば、式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)の化合物から選択される、本明細書に開示される式のうちの1つで表される化合物を含むナノ粒子組成物は、実施例1および2にしたがって調製した。脂質の比率は、本明細書に記載される脂質:DOPE:コレステロール:PEG-DMGについては40:20:38.5:1.5mol%であり、または本明細書に記載される脂質: DSPC:コレステロール:PEG-DMGについては50:10:38.5:1.5mol%であった。使用されるRNAは、G5ルシフェラーゼ(Luc)またはG5 hEPOをコードするmRNAであった。表1、1b、17-1、19-1、20-1および21-1は、製剤の含量および特性をまとめている。

【1348】

表1および1aに示されるように、化合物1を含むナノ粒子組成物が、表1および1aのものの中で最も大きい粒子を生成した一方、化合物34および50を含むものは、表1および1daのものの中で最も小さい粒子を生成した。封入効率は、表1および1aのものの中で、化合物36、37、40、および41を含む組成物について最も高く、化合物1および24を含むものについて最も低かった。

【1349】

表1. 式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)および(IIIa)のうちの1つの化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【1350】

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
1	203.2		46.2	5.95
2*	94.7	0.108	96	6.39
3	73.5	0.044	92.5	n.d.
4	89.7	0.120	96.78	7.12
5	85.1	0.140	98.1	7.01
6	81.4	0.160	98.9	6.62
7	85.1	0.130	99.1	6.94
8	83.3	0.110	98.5	6.87
9	78.0	0.170	99.5	6.76
10	81.3	0.130	99.2	6.58
11	87.4	0.099	99.5	6.54
12	87.8	0.096	96.9	5.44
13	97.7	0.080	64.2	6.30
14	88.7	0.008	96.6	6.31
15 [#]	100.3	0.120	90.2	6.32
16 [#]	77.4	0.140	98.2	6.28
17	82.3	0.180	96.6	6.67
18	76.7	0.120	98.4	6.17
19	76.1	0.100	97.2	6.29
20	106.4	0.150	84.2	6.12
21	98.3	0.239	98.6	6.29
22 [#]	75.4	0.130	98.3	6.15
23	85.4	0.058	82.9	6.07
24*	110.4	0.131	36.4	6.01
25	90.0	0.186	97.0	6.20
26*	74.2	0.112	84.9	6.19
27	86.4	0.211	97.9	6.14
28	87.4	0.099	80.2	6.04
29	105.3	0.060	48.8	5.97
30	95.0	0.110	74.3	6.09

10

20

30

40

【 1 3 5 1 】

50

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
31	87.9	0.130	77.5	6.31
32	79.3	0.160	83.6	6.28
33	79.7	0.138	98.1	6.06
34*	66.0	0.077	98.1	5.74
36*	100.8	0.110	100.2	7.81
37*	86.6	0.107	99.9	6.45
40*	78.9	0.210	100.0	6.78
41*	69.0	0.239	99.9	7.02
42	116.4	0.190	97.1	6.77
43	99.0	0.220	99.1	6.72
44	94.9	0.190	89.5	6.82
45	100.2	0.200	94.9	6.77
46	81.8	0.160	97.5	6.77
47	89.8	0.180	53.1	6.82
48	111.4	0.099	79.3	6.99
49	95.8	0.200	98.8	6.4
50	65.6	0.190	98.7	5.55
51	76.6	0.190	98.4	6.44
52	94.4	0.100	97.5	6.77
Formula IV	94.2		97.6	6.25
MC3	86.2	0.117	97.70	n.d.

n.d.=判定せず

*=脂質と調製 :DSPC:Chol:PEG-DMG 50:10:38.5:1.5

#=hEPO mRNAと調製

【 1 3 5 2 】

表 1 b . 式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I) および (I I I a) のうちの 1 つの化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【 1 3 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)
53	103.0	0.23	82.8
54	93.0	0.23	96.9
55	119.5	0.23	95.2
56	117.4	0.24	99.0
57	101.9	0.23	98.8
58	112.8	0.23	98.9
59	104.7	0.23	98.6
60	105.7	0.23	98.8
61	86.8	0.23	99.1
62	61.7	0.18	97.73
69	74.4	0.24	99.31
70	79.8	0.24	99.14
71	99.9	0.18	91.0
72	102.5	0.22	92.7
73	84.3	0.25	98.85
80	65.8	0.2	98.93
81	65.3	0.17	99.27
82	76.1	0.24	99.23
83	73.2	0.22	99.12
84	68.6	0.19	98.48
85	69.9	0.24	99.18
86	53.6	0.14	97.42
87	80.9	0.21	98.67
MC3	74.7	0.17	97.3

10

20

30

【1354】

表17-1に示されるように、化合物17-7および17-12が、表17-1のものの中で最も小さい粒子を生成した一方、化合物17-2および17-10は、表17-1のものの中で最も大きい粒子を生成した。化合物17-6および17-8の封入効率は、MC3のものと同等であった。化合物17-2および17-10は、高い効率でRNAを封入しなかった。

40

表17-1. 式(17-I)で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【1355】

50

【表 3】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
17-2	136.9	0.104	57.2	6.92
17-3	117.9	0.095	82.1	6.69
17-4	95.6	0.154	94.5	6.34
17-5	88.4	0.137	94.2	6.92
17-6	80.2	0.117	97.3	6.73
17-7	68.5	0.110	95.6	5.68
17-8	86.4	0.20	96.9	6.16
17-9	87.1	0.138	95.0	4.93
17-10	165.0	0.239	30.3	2.85
17-11	87.3	0.24	88.7	6.76
17-12	76.1	0.148	95.04	6.83
17-13	90.4	0.176	89.22	6.89
MC3	83.8	0.138	98.0	n.d.

n.d.=判定せず

【1356】

表19-1に示されるように、化合物19-6を含む組成物が、最も低い封入効率で、表19-1のものの中で最も大きい粒子を生成した一方、化合物19-3を含むものは、最も高い封入効率で、表19-1のものの中で最も小さい粒子を生成した。

【1357】

表19-1、式(19-I)または(19-II)で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【1358】

【表 4】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
19-1	98.0	0.071	83.4	6.76
19-2	72.0	0.239	98.8	7.32
19-3	47.9	0.076	99.7	7.24
19-4	111.4	0.071	95.2	7.09
19-5	106.9	0.204	93.6	6.32
19-6	137.7	0.088	16.9	5.89
MC3	83.3	0.122	97.6	n.d.

n.d.=判定せず

【1359】

表20-1に示されるように、化合物20-12を含む組成物が、表20-1のもの

中で最も大きい粒子を生成した一方、化合物 20 - 8、20 - 9、および 20 - 15 を含む組成物は、表 20 - 1 のものの中で最も小さい粒子を生成した。表 20 - 1 の化合物の封入効率は、化合物 20 - 19 を含む組成物について最も高かった。

【 1 3 6 0 】

表 20 - 1 . 式 (20 - I) で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【 1 3 6 1 】

【表 5】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
20-1*	87.8	0.078	90.7	4.48
20-2	71.8	0.130	91.6	6.60
20-3	76.4	0.110	95.8	6.82
20-4	82.1	0.160	91.3	6.86
20-5	119.3	0.210	78.1	6.79
20-6	82.5	0.220	94.7	6.73
20-7	73.6	0.170	92.4	6.66
20-8	67.9	0.141	96.6	6.43
20-9	64.5	0.130	95.9	6.22
20-10	85.7	0.130	91.4	6.42
20-11	96.1	0.118	97.5	5.38
20-12	147.1	0.217	82.3	6.58
20-13	74.3	0.057	97.7	5.83
20-14	124.0	0.215	94.5	5.89
20-15	67.4	0.118	97.4	6.48
20-16	73.5	0.225	97.2	6.62
20-17	71.2	0.092	98.2	6.25
20-18	70.1	0.150	91.1	6.31
20-19	74.9	0.145	99.5	4.73
20-20	86.8	0.159	95.2	6.41
20-21	78.6	0.238	84.7	5.78
20-22	73.8	0.146	95.3	5.90
20-23	88.1	0.080	95.3	6.56
20-24	90.6	0.038	96.9	6.06
20-25	71.7	0.171	98.4	6.23
MC3	84.0	0.117	97.4	n.d.

n.d.=判定せず

*=DOPEと調製

【 1 3 6 2 】

表 21 - 1 に示されるように、化合物 21 - 1 を含む組成物が、表 21 - 1 のものの中で最も大きい粒子を生成した一方、化合物 21 - 2 を含むものは、表 21 - 1 のものの中

10

20

30

40

50

で最も小さい粒子を生成した。表 2 1 - 1 の全ての組成物の封入効率は、98%超であった。

【1363】

表 2 1 - 1 . 式 (2 1 - I) で表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【1364】

【表 6】

化合物番号	サイズ(nm)	PDI	EE (%)	pKa
21-1	119.9	0.237	98.4	6.07
21-2	83.0	0.200	99.4	6.98
21-4	94.9	0.193	98.8	7.01
21-6	86.8	0.110	98.9	6.99
MC3	91.4	0.1191	98.1	n.d.

n.d.=判定せず

10

【1365】

実施例 4 : サンプル製剤によって誘導される Luc の発現

表 1、1 a、1 7 - 1、1 9 - 1、2 0 - 1 および 2 1 - 1 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、0.5 mg / 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、および 2 4 時間の時点で測定した。標準 MC 3 製剤および P B S 対照を比較のために評価した。

【1366】

表 2 において明らかであるように、そこに示される組成物の全光束は、3 および 6 時間の時点でほぼ同等であった。2 4 時間後の全光束は、一般に、より早い時点のものより低かった。表 2 の組成物の中でも、化合物 1 8、2 3、および 3 0 を含む組成物が、3 時間後に最も高い光束を示した。表 2 の組成物のうち、化合物 3 6 および 3 7 を含む組成物が、2 4 時間後に最も低い光束を示した。一般に、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。

30

【1367】

表 2 . 式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I) および (I I I a) のうちの 1 つ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

【1368】

40

50

【表 7】

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
2	6.01E+09	3.23E+09	3.23E+09
3	3.75E+08	1.12E+09	n.d.
11	1.23E+10	3.81E+09	8.20E+08
12	1.06E+10	1.38E+10	6.03E+08
13	3.59E+09	3.80E+09	3.11E+08
14	9.86E+08	1.56E+09	1.02E+08
17	7.55E+09	2.49E+09	7.61E+08
18	2.13E+10	1.76E+10	7.00E+08
19	1.06E+10	6.52E+09	2.65E+09
20	1.00E+11	1.11E+11	4.60E+09
21	1.13E+10	1.08E+10	1.18E+08
23	2.33E+10	3.40E+10	1.06E+09
25	1.06E+10	1.08E+10	2.72E+08
26	1.65E+07	1.04E+07	2.75E+06
27	4.56E+09	4.70E+09	1.36E+08
28	6.18E+09	7.28E+09	4.02E+08
29	1.22E+08	2.51E+08	2.69E+07
30	2.87E+10	1.59E+10	1.95E+09
31	1.43E+10	1.42E+10	3.07E+08
32	6.85E+08	5.88E+08	4.37E+07
33	1.64E+09	4.71E+09	1.54E+08
34	7.77E+06	1.88E+07	2.19E+06
36	6.90E+05	3.93E+05	1.68E+05
37	1.19E+07	6.66E+06	9.38E+05
40	1.24E+08	1.07E+07	5.62E+06
41	4.06E+07	2.04E+07	6.05E+07
42	n.d	4.99E+10	n.d

10

20

30

40

【 1 3 6 9 】

50

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
43	n.d	4.54E+09	n.d
44	n.d	1.07E+10	n.d
45	n.d	7.86E+10	n.d
46	n.d	5.26E+09	n.d
47	n.d	2.64E+09	n.d
48	n.d	1.05E+08	n.d
49	n.d	5.67E+10	n.d
50	n.d	1.48E+08	n.d
51	n.d	6.70E+10	n.d
52	n.d	9.85E+10	n.d
MC3	1.63E+10	1.73E+10	1.16E+09

n.d.=判定せず

【1370】

表17-2において明らかであるように、MC3を含むナノ粒子組成物が、表17-2の最も高い全光束を示した一方、化合物17-4および17-8を含むものは、化合物17-2、17-3、および17-7を含む組成物より著しく高い光束を示した。6時間の時点での全光束は、表17-2のいくつかの組成物について、3時間の時点でのものより高かった。一般に、表17-2の組成物について、24時間の時点での全光束は、3または6時間の時点で測定された全光束より低かった。

【1371】

表17-2. 式(17-I)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

【1372】

10

20

30

40

50

【表 8】

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
17-2	2.83E+05	3.76E+05	2.64E+05
17-3	5.58E+05	1.38E+06	9.90E+05
17-4	1.22E+09	3.60E+08	6.05E+07
17-5	6.64E+08	8.54E+08	5.97E+07
17-6	6.27E+07	1.19E+08	1.27E+07
17-7	4.68E+05	6.82E+05	5.46E+05
17-8	1.02E+09	5.94E+08	3.79E+07
17-9	6.87E+06	9.97E+06	3.43E+05
17-10	6.61E+05	1.16E+06	4.06E+05
17-11	1.86E+06	2.82E+06	2.70E+05
17-12	2.94E+06	2.54E+06	4.66E+05
17-13	1.10E+06	1.80E+06	7.95E+05
MC3	1.63E+10	2.13E+10	1.01E+09

【1373】

表19-2において明らかであるように、MC3を含む組成物が、各時点で、表19-2の組成物の最も高い発現を誘導した。化合物19-5および19-6を含む組成物が、各時点で、表19-2の次に高い光束を生じた一方、化合物19-2を含むものは、各時点で、表19-2の最も低い全光束を生じた。

【1374】

表19-2. 式(19-I)または(19-II)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

【1375】

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
19-1	6.77E+05	1.85E+06	2.75E+05
19-2	1.96E+05	3.51E+05	2.29E+05
19-3	1.69E+06	1.21E+06	3.39E+05
19-4	6.61E+05	4.75E+05	3.44E+05
19-5	2.37E+07	1.44E+07	2.76E+06
19-6	1.07E+07	1.27E+07	1.29E+06
MC3	1.53E+10	1.73E+10	1.13E+09

10

【1376】

表 20 - 2 において明らかであるように、表 20 - 2 の組成物の光束は、一般に、投与の 3 時間後に最も高かった。表 20 - 2 の組成物の全光束は、MC3、化合物 20 - 6、または化合物 20 - 7 を含む組成物について、3 時間後に最も高かった。表 20 - 2 の組成物の中でも、投与の 24 時間後の発現は、化合物 20 - 1、20 - 6、および 20 - 16 を含む組成物について最も低かった。

20

【1377】

表 20 - 2 . 式 (20 - I) 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

【1378】

30

40

50

【表 1 0】

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
20-1	1.44E+06	8.30E+05	4.53E+05
20-2	1.35E+09	2.18E+09	6.49E+07
20-3	5.35E+09	3.00E+09	6.49E+07
20-4	3.01E+06	1.75E+06	6.82E+08
20-5	6.07E+07	1.99E+07	2.07E+06
20-6	3.39E+10	5.44E+06	5.48E+05
20-7	1.22E+10	8.94E+09	2.65E+08
20-8	2.76E+09	4.37E+09	1.30E+08
20-9	3.65E+08	6.91E+08	4.81E+07
20-10	5.05E+09	2.16E+09	2.54E+08
20-11	1.44E+09	8.83E+08	2.40E+07
20-12	1.57E+09	1.84E+09	1.24E+08
20-13	7.01E+08	1.82E+09	7.39E+07
20-14	1.76E+09	4.07E+08	8.10E+07
20-15	3.36E+08	2.25E+08	2.08E+07
20-16	7.88E+05	6.25E+05	2.16E+05
20-17	1.97E+07	1.44E+07	1.54E+06
20-18	5.80E+09	6.48E+09	1.54E+09
20-19	5.37E+05	7.60E+05	6.08E+05
20-20	4.56E+09	3.27E+09	3.56E+08
20-21	1.43E+09	1.02E+09	1.13E+08
20-22	4.00E+09	3.01E+09	2.20E+08
20-23	1.91E+09	1.42E+09	1.13E+08
20-24	7.47E+08	1.64E+08	9.72E+06
20-25	1.16E+09	1.78E+09	3.82E+07
MC3	1.73E+10	1.94E+10	8.48E+08

10

20

30

40

【1379】

表 2 1 - 2 において明らかであるように、MC 3 を含む組成物が、各時点で、表 2 1 - 2 の最も高いルシフェラーゼ発現を生成した一方、表 2 1 - 2 の組成物の中でも、化合物 2 1 - 2 を含むものが、3 および 6 時間の時点で最も少ない発現を示した。表 2 1 - 2 の各組成物は、実質的な発現を示した。光束は、一般に、時間の経過とともに減少した。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。

【1380】

表 2 1 - 2 . 式 (2 1 - I) 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

50

誘導されるルシフェラーゼの発現

【 1 3 8 1 】

【 表 1 1 】

化合物番号	全光束		
	3時間	6時間	24時間
21-1	3.66E+09	4.19E+09	4.19E+09
21-2	5.99E+08	8.09E+08	8.09E+08
21-4	1.15E+09	1.26E+09	1.26E+09
21-6	2.92E+09	4.54E+09	1.40E+08
MC3	1.69E+10	2.87E+10	2.23E+10

10

【 1 3 8 2 】

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 L u c の発現

表 1、1 a、1 7 - 1、1 9 - 1、2 0 - 1 および 2 1 - 1 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、およ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 . 5 m p k の投与量でマウス (n = 3) に静脈内投与し、生物発光を 6 時間後に測定した。標準 M C 3 製剤および P B S 対照も試験した。

20

【 1 3 8 3 】

表 3 において明らかであるように、発現は、表 3 の全ての製剤について、肝臓において最も高かった。表 3 の組成物のうち、最も高い全光束は、化合物 2 0 を含む組成物について測定された。肺および脾臓中の発現は、表 3 の化合物についてほぼ同等であった一方、大腿骨中の発現は、測定される場合、いくらか低かった。

【 1 3 8 4 】

表 3 . 式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I) および (I I I a) のうちの 1 つ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

30

【 1 3 8 5 】

40

50

【表 1 2】

化合物番号	全光束			
	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
2	3.33E+08	4.76E+05	1.14E+07	n.d.
3	1.36E+08	8.47E+05	9.51E+05	n.d.
11	1.67E+09	2.21E+06	7.21E+06	1.47E+06
12	1.05E+09	6.76E+06	1.11E+07	n.d.
13	6.10E+08	2.89E+06	3.63E+07	1.99E+06
14	2.62E+08	3.56E+06	1.46E+07	n.d.
17	4.26E+08	7.26E+05	3.20E+06	6.71E+05
18	3.91E+09	1.87E+07	1.60E+07	3.31E+06
19	1.89E+09	2.27E+06	8.28E+06	2.75E+06
20	1.42E+10	1.46E+08	6.11E+07	8.91E+06
21	1.24E+09	2.51E+06	1.17E+07	n.d.
23	4.94E+09	1.51E+07	2.95E+07	3.17E+06
25	2.68E+09	5.88E+06	6.00E+06	n.d.
26	2.35E+06	3.49E+04	2.30E+05	n.d.
27	7.84E+08	3.56E+06	3.34E+06	n.d.
28	8.10E+08	5.73E+06	5.67E+06	1.16E+06
29	2.27E+07	4.70E+05	2.97E+06	n.d.
30	2.42E+09	1.61E+07	7.18E+06	2.22E+06
31	1.54E+09	9.81E+06	1.28E+07	9.89E+05
32	8.36E+07	6.75E+05	9.38E+05	1.02E+05
33	6.15E+08	2.84E+06	4.82E+06	1.18E+06
34	2.79E+06	5.63E+04	1.22E+06	n.d.
36	5.85E+04	2.74E+04	1.24E+05	n.d.
37	1.92E+06	6.90E+05	9.75E+05	n.d.
40	1.33E+06	1.42E+05	5.68E+05	n.d.
41	3.00E+06	1.34E+05	2.13E+06	n.d.
42	5.53E+09	n.d.	2.29E+08	n.d.
43	2.60E+08	n.d.	4.52E+07	n.d.
44	1.11E+09	n.d.	1.19E+08	n.d.
45	7.87E+09	n.d.	1.70E+08	n.d.
46	3.84E+08	n.d.	4.35E+07	n.d.

10

20

30

40

【 1 3 8 6 】

50

化合物番号	全光束			
	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
47	4.95E+08	n.d	1.42E+08	n.d
48	1.04E+07	n.d	1.50E+07	n.d
49	1.21E+10	n.d	6.65E+07	n.d
50	2.14E+07	n.d	1.94E+05	n.d
51	3.55E+09	n.d	2.24E+07	n.d
52	1.18E+10	n.d	8.74E+08	n.d
IV	9.15E+08	n.d	6.15E+08	n.d
MC3	2.31E+09	8.61E+06	1.95E+07	3.08E+06

n.d.=判定せず

【 1 3 8 7 】

表 1 7 - 3 において明らかであるように、表 1 7 - 3 の組成物の全光束は、一般に、他の器官より肝臓においてより高かった。化合物 1 7 - 5 および 1 7 - 8 を含む表 1 7 - 3 のナノ粒子組成物についての肝臓中の全光束は、各器官において表 1 7 - 3 の最も高い全光束を示した MC 3 を含むものとある程度同等であった。表 1 7 - 3 の組成物について、脾臓中の全光束は、一般に、肺中より高く、化合物 1 7 - 4、1 7 - 5、および 1 7 - 8 を含む組成物について最も高かった。

【 1 3 8 8 】

表 1 7 - 3 . 式 (1 7 - I) 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

【 1 3 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

化合物番号	全光束			
	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
17-2	6.42E+04	1.96E+04	4.16E+04	n.d.
17-3	2.51E+05	1.56E+04	1.02E+05	n.d.
17-4	8.00E+07	1.95E+05	2.30E+06	n.d.
17-5	1.17E+08	8.13E+05	2.13E+06	n.d.
17-6	2.16E+07	1.54E+05	9.06E+05	n.d.
17-7	7.44E+04	1.35E+04	3.46E+04	n.d.
17-8	2.27E+08	6.11E+05	4.25E+06	n.d.
17-9	1.39E+06	1.40E+04	3.72E+05	2.29E+04
17-10	2.00E+05	2.52E+04	1.74E+04	n.d.
17-11	5.06E+05	1.20E+04	3.37E+05	n.d.
17-12	4.94E+05	4.89E+04	7.81E+04	n.d.
17-13	3.56E+05	4.66E+04	1.90E+05	n.d.
MC3	2.75E+09	7.25E+06	2.62E+07	6.03E+06

n.d.=判定せず

【1390】

表 19 - 3 において明らかであるように、表 19 - 3 の組成物の全光束は、MC3 を含む組成物について最も高かった。表 19 - 3 の組成物について、肝臓中の発現は、試験される表 19 - 3 の全ての化合物について、肺および脾臓中の発現より高かった。表 19 - 3 の組成物のうち、化合物 19 - 2 を含む組成物が、肝臓において最も低い全光束を生じた。

【1391】

表 19 - 3 . 式 (19 - I) または (19 - II) 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

【1392】

【表 1 4】

化合物番号	全光束		
	肝臓	肺	脾臓
19-1	8.53E+05	1.06E+04	1.58E+04
19-2	5.73E+04	2.33E+04	3.56E+04
19-3	2.65E+05	3.00E+04	2.55E+05
19-4	1.46E+05	4.49E+04	3.69E+04
19-5	5.99E+06	3.46E+04	2.10E+05
19-6	3.27E+06	1.81E+05	3.47E+06
MC3	2.39E+09	5.83E+06	2.45E+07

10

20

30

40

50

【 1 3 9 3 】

表 20 - 3 において明らかであるように、その中の化合物の発現は、一般に、肝臓において最も高く、肺および大腿骨において最も低かった。肝臓中の表 20 - 3 の化合物の全光束は、MC 3 または化合物 20 - 7 を含む組成物について最も高く、化合物 20 - 1 6 を含むものについて最も低かった。

【 1 3 9 4 】

表 20 - 3 . 式 (20 - I) 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

【 1 3 9 5 】

【表 1 5 】

10

化合物番号	全光束			
	肝臓	肺	脾臓	大腿骨
20-1	3.19E+05	3.79E+04	1.70E+05	n.d.
20-2	6.01E+08	4.52E+06	3.12E+07	1.07E+06
20-3	4.33E+08	6.08E+05	6.35E+06	1.73E+06
20-4	2.93E+05	1.11E+04	4.51E+04	2.09E+04
20-5	2.67E+06	5.80E+04	3.40E+06	9.53E+04
20-6	7.75E+05	2.32E+04	2.35E+05	n.d.
20-7	1.00E+09	1.38E+07	4.58E+07	n.d.
20-8	8.09E+08	3.45E+06	2.70E+07	1.62E+06
20-9	1.57E+08	1.30E+06	5.11E+06	2.89E+05
20-10	4.40E+08	5.01E+06	9.67E+07	3.09E+06
20-11	3.60E+08	5.86E+05	9.24E+06	n.d.
20-12	3.08E+08	3.58E+06	6.15E+07	1.37E+06
20-13	1.65E+08	9.09E+05	1.04E+07	3.11E+05
20-14	5.22E+07	1.08E+05	7.03E+05	n.d.
20-15	6.74E+07	5.56E+05	1.86E+06	n.d.
20-16	9.55E+04	1.44E+04	6.57E+04	n.d.
20-17	2.99E+06	2.79E+04	9.56E+04	n.d.
20-18	4.83E+08	1.84E+06	2.36E+06	3.78E+05
20-19	3.80E+05	1.96E+04	2.74E+04	n.d.
20-20	8.92E+08	1.12E+06	1.39E+07	n.d.
20-21	1.27E+08	1.98E+05	2.20E+06	n.d.
20-22	2.88E+08	5.04E+05	1.65E+06	n.d.
20-23	3.06E+08	1.28E+06	4.19E+06	5.10E+05
20-24	4.05E+07	1.08E+05	1.11E+06	n.d.
20-25	1.88E+08	7.85E+05	4.16E+06	3.13E+05
MC3	2.48E+09	1.28E+07	2.85E+07	2.60E+06

n.d.=判定せず

20

30

40

50

【 1 3 9 6 】

表 2 1 - 3 において明らかであるように、発現は、表 2 1 - 3 の全ての組成物について、肝臓において最も高く、肺において最も低かった。表 2 1 - 3 の組成物のうち、M C 3 を含む組成物が、各器官において最も高い発現を生じた一方、化合物 2 1 - 2 および 2 1 - 4 を含む組成物は、各器官において最も低い発現を生じた。

【 1 3 9 7 】

表 2 1 - 3 . 式 (2 1 - I) 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

【 1 3 9 8 】

【表 1 6】

10

化合物番号	全光束		
	肝臓	肺	脾臓
21-1	3.62E+08	5.44E+05	3.27E+07
21-2	5.50E+07	2.53E+05	1.56E+07
21-4	9.89E+07	2.13E+05	1.27E+07
21-6	4.79E+08	2.09E+06	1.94E+07
MC3	3.05E+09	6.60E+06	4.73E+07

20

【 1 3 9 9 】

実施例 6 : 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、治療薬および/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。したがって、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 . 5 m p k の投与量での表 1、1 a、1 7 - 1、1 9 - 1、2 0 - 1 および 2 1 - 1 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 M C 3 製剤および P B S 対照も試験した。

30

【 1 4 0 0 】

表 4 において明らかであるように、I P - 1 0 発現は、表 4 の組成物についての I L - 6 発現より低かった。表 4 の組成物のうち、化合物 1 3 を含む組成物が、I L - 6 および I P - 1 0 の両方の最も高い発現を誘導した一方、化合物 3 を含む組成物は、最も低い I L - 6 発現を誘導し、化合物 3 6 を含むものは、最も低い I P - 1 0 発現を誘導した。

【 1 4 0 1 】

表 4 . 式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I) および (I I I a) のうちの 1 つで表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の 6 時間後のサイトカイン誘導

40

【 1 4 0 2 】

50

【表 17】

化合物番号	IL-6	IP-10
2	n.d.	3365
3	7	341
11	250	3305
12	31	2382
13	301	7266
14	17	209
17	164	545
18	263	655
19	70	2326
20	127	2080
21	48	652
23	259	3702
25	131	1823
26	17	175
27	42	2564
28	73	5364
29	108	3454
30	300	4235
31	188	2513
32	174	727
33	37	1577
34	28	159
36	41	118
37	n.d.	198
40	134	919
41	116	350
MC3	92	438

n.d.=判定せず

【1403】

表 17 - 4 において明らかであるように、表 17 - 4 のナノ粒子組成物が、IL - 6 レベルより高い IP - 10 レベルを誘導した。表 17 - 4 のナノ粒子組成物のうち、MC3 および化合物 17 - 4 を含む組成物が、最も高い IL - 6 および IP - 10 レベルを誘導した一方、化合物 17 - 2、17 - 3、および 17 - 10 を含むものは、最も低い IL - 6 レベルを誘導し、化合物 17 - 2 および 17 - 3 を含む組成物は、最も低い IP - 10 レベルを誘導した。

【1404】

表 17 - 4 . 式 (17 - I) 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

後のサイトカイン誘導

【1405】

【表18】

化合物番号	IL-6	IP-10
17-2	9.88	72.8
17-3	6.97	66.8
17-4	80.7	560
17-5	49.2	300
17-6	25.0	134
17-7	49.9	100
17-8	n.d.	135
17-9	35.2	112
17-10	7.33	243
17-11	n.d.	n.d.
17-12	83.1	148
17-13	84.3	222
MC3	107	500

10

20

【1406】

表19-4において明らかであるように、表19-4のナノ粒子組成物のうち、化合物19-6を含む組成物が、最も高いIL-6発現を誘導した一方、化合物19-3を含むものは、最も低いIL-6発現を誘導した。表19-4のナノ粒子組成物のうち、化合物19-4および19-6を含む組成物は、最も高いIP-10発現を生じた一方、化合物19-1を含むものは、最も低いIP-10発現を誘導した。

30

【1407】

表19-4. 式(19-I)または(19-II)で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の6時間後のサイトカイン誘導

【1408】

40

50

【表 19】

化合物番号	IL-6	IP-10
19-1	144.4	51.1
19-2	n.d.	n.d.
19-3	5.4	177.5
19-4	129.2	430.9
19-5	n.d.	n.d.
19-6	7571	433
MC3	65.7	323.9

n.d.=判定せず

10

【1409】

表 20 - 4 において明らかであるように、表 20 - 4 のナノ粒子組成物について、IP - 10 誘導が、一般に、IL - 6 誘導より高かった。表 20 - 4 のナノ粒子組成物について、IP - 10 誘導が、化合物 20 - 14 を含む組成物について最も高く、化合物 20 - 6 を含む組成物について最も低かった。IL - 6 誘導は、表 20 - 4 のナノ粒子組成物については、化合物 20 - 10 を含む組成物について最も高く、化合物 20 - 6 を含む組成物について最も低かった。

20

【1410】

表 20 - 4 . 式 (20 - I) で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の 6 時間後のサイトカイン誘導

【1411】

30

40

50

【表 2 0】

化合物番号	IL-6	IP-10
20-1	62.4	2065.8
20-2	118.5	522.9
20-3	105.8	671.5
20-4	169.3	270.5
20-5	140.8	2012.3
20-6	0	25.3
20-7	24.5	696.3
20-8	18.4	134.0
20-9	152.1	271.1
20-10	739.0	2356.8
20-11	46.9	1700.5
20-12	445.7	3864.5
20-13	87.8	70.0
20-14	311.1	8436.6
20-15	49.4	136.3
20-16	n.d.	395.7
20-17	6.3	1207.0
20-18	102	572.7
20-19	n.d.	127.2
20-21	68.4	900.4
20-22	118.6	810.6
20-23	236.4	457.8
20-24	67.1	1678.6
20-25	20.6	188.0
MC3	119.5	499.1

10

20

30

【1 4 1 2】

表 2 1 - 4 において明らかであるように、その中の組成物による IP - 1 0 誘導は、IL - 6 誘導より著しく高かった。

表 2 0 - 4 . 式 (2 1 - I) で表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与の 6 時間後のサイトカイン誘導

【1 4 1 3】

40

50

【表 2 1】

化合物番号	IL-6	IP-10
21-1	n.d.	1265.1
21-2	n.d.	477.9
21-4	n.d.	577.2
21-6	10.2	641.3
MC3	31.1	304.5

10

【1 4 1 4】

実施例 7：サンプル製剤によって誘導される h E P O の発現

製剤は、表 5 にしたがって調製され、h E P O をコードする mRNA を含んでいた。

表 5 . 式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I) および (I I I a) のうちの 1 つで表される化合物を含むナノ粒子組成物の特性

【1 4 1 5】

【表 2 2】

20

化合物番号	組成物 (mol %)	組成	サイズ (nm)	PDI	EE (%)	pKa	濃度 (ug/ml)
12	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	87.5	0.13	93.79	5.444	320.14
14	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	76.8	0.14	98.91	6.308	603.76
15	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	100.3	0.12	90.15	6.323	713.00
16	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	77.4	0.14	98.22	6.282	665.11
20	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	114.5	0.14	94.39	n.d.	1264.28
22	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	75.4	0.13	98.29	6.153	564.97
23	40:20:38.5:1.5	脂質 :DOPE:Chol: PEG-DMG	98.5	0.16	77.19	6.070	438.20
23	50:10:38.5:1.5	脂質 :DSPC:Chol: PEG-DMG	95.2	0.11	51.46	6.164	454.58
MC3	50:10:38.5:1.5	脂質 :DSPC:Chol: PEG-DMG	76.5	0.11	97.37	n.d.	470.45

n.d.=判定せず

30

40

【1 4 1 6】

50

製剤は、0.2 mg/kg または 0.5 mg/kg (mpk) の投与量で、ラット (n = 3 または 6) に静脈内投与し、hEPO レベルを、3、6、および 24 時間の時点で測定した。48 時間の時点の後、肝臓および脾臓を採取し、凍結させた。表 6 において明らかであるように、MC3 を含む組成物が、各時点で最も高い hEPO 発現を生じた一方、化合物 16 を含む組成物は、各時点で最も低い hEPO 発現を生じた。

【1417】

表 6. 式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III) および (IIIa) のうちの 1 つ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 hEPO の発現

【1418】

【表 23】

化合物番号	hEPO (pg/mL)		
	3時間	6時間	24時間
12	592260	424740	165404
14	280973	158520	58805
15	103773	125320	67965
16	35387	41720	17184
20	n.d.	227420	n.d.
22	181627	267680	75571
23 (DOPE)	249213	275440	120104
23 (DSPC)	86627	71360	29008
MC3	1407947	1036013	436243

n.d.=判定せず

【1419】

表 7 a に示されるように、マウスにおける hEPO 発現は、MC3 を含むものより、化合物 12 を含む組成物について著しく高かった。対照的に、式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、および (IIIa) のうちの 1 つ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ラットにおける hEPO 発現は、MC3 について測定されたものより著しく低かった。マウスにおける Luc 発現は、MC3 より化合物 23 について数倍高かったが、化合物 12 および 14 について著しく低かった。表 7 b は、LDLr-/- マウスに対する CD-1 マウスにおける Luc 発現を示す。表 7 c および 7 d は、MC3 と比較して、本明細書に開示される様々な化合物を含む組成物のさらなるタンパク質発現およびクリアランスデータを示す。表 7 e は、0.5 mpk の用量での CD-1 マウスにおける hEPO 発現データを示す。同様の結果が、異なる系統のマウス、例えば、ヒト化肝臓を有するキメラマウス (PXB) または免疫不全マウス (SCID) で得られた。

【1420】

表 7 a. MC3 または式 (I)、(Ia1) ~ (Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、および (IIIa) のうちの 1 つ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発現の比較

【1421】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

化合物番号	脂質/MC3 Luc CD-1 (マウス)	脂質/MC3 hEPO CD-1 (マウス)	脂質/MC3 hEPO S.D. (ラット)	残っている 用量% 6時間 CD-1マウス	残っている 用量% 24時間 CD-1マウス
11	1.03	n.d.	n.d.		
12	0.21	2.3	0.32		
14	0.070	n.d.	0.12		
15	n.d.	n.d.	0.095		
16	n.d.	n.d.	0.031		
20	5.0	n.d.	n.d.		
22	n.d.	n.d.	0.20		
23 (DOPE)	5.2	2.4	0.21		
42	3.99	n.d.	n.d.	58	53
43	0.34			69	64
44	0.82	n.d.	n.d.	<1	<1
45	6.50	n.d.	n.d.	33	24
46	0.46			1	<1
47	0.22			1	<1
48	0.01			<1	<1
49	5.23	n.d.	n.d.	49	40
50	0.01			56	47
51	5.22	n.d.	n.d.	54	41
52	7.46	n.d.	n.d.	46	40
MC3	1	1	1	88	55

n.d.=判定せず

【1 4 2 2】

表 7 b . C D - 1 マウスおよび L D L r - / - マウスにおける M C 3 または式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、および (I I I a) のうちの 1 つ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 L u c 発現の比較

【1 4 2 3】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

化合物番号	脂質/MC3 AUC CD-1マウス 0.5 mpk	脂質/KL22 AUC LDLr-/-マウス 0.5 mpk、LDLr	LDLレベル 脂質/非処理 LDLr-/-マウス 0.5 mpk、LDLr
4	3.70	2.03	0.54
5	2.62	1.86	0.47
6	1.72	0.37	0.91
7	1.51	2.46	0.63
8	2.33	3.74	0.66
9	0.73	0.58	0.87
10	1.14	0.71	0.98
MC3	1	0.15	0.55
KL22		1	0.51

10

20

【1 4 2 4】

表 7 c . MC3または式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、および (I I I a) のうちの 1 つ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発現の比較

【1 4 2 5】

30

40

50

【表 2 6】

化合物番号	AUC (p/s*h)	脂質/MC3 AUC	肝臓/脾臓比	残っている 用量% 6時間	残っている 用量% 24時間
53	9.22 E+09	0.07	17	1.35	0.77
54	1.89 E+10	0.13	32	5.18	4.77
55	2.00 E+10	0.14	9	2.58	1.60
56	1.77 E+11	1.25	29	1.21	0.16
57	1.21 E+11	0.85	15	0.88	0.24
58	1.38 E+11	0.97	11	1.37	0.61
59	1.19 E+11	0.84	5	6.99	5.03
60	2.84 E+11	2.00	15	21.18	15.98
61	4.65 E+11	3.27	30	1.31	0.13
71	1.77 E+11	1.25	25	12.39	9.25
72	6.53 E+10	0.46	6	7.06	6.40
MC3	1.42 E+11	-	55	55.70	55.43

【1426】

表7d. MC3または式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、および(IIIa)のうちの1つ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S.D.ラットにおけるhEPO発現の比較

【1427】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

化合物番号	AUC (0.1 mpk)	AUC/MC3 0.1 mpk	AUC (1 mpk)	AUC/MC3 1 mpk	残っている 用量% ラット肝臓 (48時間)	残っている 用量% マウス肝臓 (24時間)
4	2.12 E+06	1.3	6.79 E+07	0.58	37.82	N.A.
45	1.45 E+06	0.90	2.00 E+08	1.7	8.57	23.7
49	5.98 E +06	3.7	1.44 E+08	1.2	38.45	40.3
MC3	1.62 E +06	-	1.17 E+08	-	43.11	55

10

【 1 4 2 8 】

表 7 e . 0 . 5 mpk の用量で MC 3 または式 (I)、(I a 1) ~ (I a 6)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、および (I I I a) のうちの 1 つ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 CD - 1 マウスにおける h E P O 発現の比較

20

【 1 4 2 9 】

【表 2 8】

化合物番号	AUC (p/s*h) CD-1 マウス 0.5 mpk	脂質 /MC3 AUC
62	3.46 E+7	0.97
69	2.33 E+8	6.52
70	6.34 E+7	1.77
73	1.41 E+8	3.93
80	6.24 E+7	1.74
81	1.08 E+8	3.01
82	1.29 E+8	3.62
83	5.21 E+7	1.46
84	5.10 E+7	1.43
85	1.27 E+8	3.54
86	1.75 E+7	0.49
87	2.86 E+7	0.80

30

40

50

【1430】

ナノ粒子組成物の投与の48時間後の肝臓および脾臓における脂質の量も測定した。表8に示されるように、化合物14、15、および16を含む6%未満の用量が、48時間後に肝臓中に残っていた。対照的に、MC3または化合物22を含む約60%の用量が、48時間後に肝臓中に残っていた。3%未満の用量が、試験される各組成物について脾臓中に残っていた。

【1431】

表8. MC3または式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、および(IIIa)のうちの1つで表される化合物を含むナノ粒子組成物の投与後の肝臓および脾臓における脂質レベル

【1432】

【表29】

化合物番号	肝臓中の脂質 (ng/g)	肝臓中に残っている 用量%	脾臓中の脂質 (ng/g)	脾臓中に残っている 用量%
4	21950	38	5345	0.61
12	16850	23.8	2325	0.22
14	3990	5.54	1620	0.15
15	3070	4.22	971	0.089
16	597	0.79	293	0.026
22	36800	58.7	3887	0.41
23 (DOPE)	32900	51.4	26100	2.72
MC3	21750	51	2785	0.44

【1433】

実施例8：脂質：治療薬比の最適化

ナノ粒子組成物における脂質成分および治療薬および/または予防薬の相対量は、有効性および忍容性の考慮によって最適化され得る。治療薬および/または予防薬としてRNAを含む組成物については、N：P比は、有用な測定基準として用いられ得る。

【1434】

ナノ粒子組成物のN：P比が、発現および忍容性の両方を決定するため、低いN：P比およ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。したがって、RNAに対する総脂質のwt/wt比は、約50mol%の式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの1つで表される化合物、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)、および約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、および60：1の間で変化される。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：encapsulation efficiency)、サイズ、および多分散指数も測定する。

【1435】

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。したがって、N：P比、サイズ、および封入効率の間の

10

20

30

40

50

バランスを取るべきである。

【1436】

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(0.05 mg/kg)または高(0.5 mg/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、および/または24時間後に測定する。

実施例9：式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つで表される化合物を含む組成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に応じて最適化される。

10

【1437】

式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つで表される化合物が、最適化のために選択される。式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つで表される化合物の相対量は、製剤における式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つ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、ナノアセンブラ(NanoAssembler)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および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、ナノ析出および粒子形成を誘導する。限定はされないが、T字合流管または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。

20

【1438】

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適であるが、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(window size)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発現レベルおよびサイトカインプロファイルについて評価される。

30

実施例10：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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つ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および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、およびサイトカインプロファイルについて評価される。

40

実施例11：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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つ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h

50

EPO発現レベル、およびサイトカインプロファイルについて評価される。

実施例12：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)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つ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、およびサイトカインプロファイルについて評価される。

10

【1439】

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9に示される。

表9. 式(I)、(Ia1)~(Ia6)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(17-I)、(19-I)、(19-II)、(20-I)および(21-I)のうちの一つで表される化合物を含む例示的な製剤

【1440】

20

30

40

50

【表 3 0】

組成物 (mol %)	組成
40:20:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:15:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:10:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:5:38.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:5:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:20:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:20:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:20:23.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:20:18.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:15:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:15:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:15:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:15:23.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:10:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:10:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:10:33.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:10:28.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:5:53.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:5:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:5:43.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:20:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:20:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:20:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:20:25:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:20:20:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:15:45:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
45:15:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:15:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:15:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:15:25:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
40:10:50:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG

10

20

30

40

【 1 4 4 1】

50

組成物 (mol %)	組成
45:10:45:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:0:48.5:1.5	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
50:10:40:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
55:10:35:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG
60:10:30:0	化合物:リン脂質:Chol:PEG-DMG

10

【 1 4 4 2 】

実施例 1 3 : 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。したがって、特定の器官または器官の群への治療薬および / 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 9 に含まれるものなどの製剤を含むナノ粒子組成物は、ナノアセンブラ (Nano a s s e m b l e r) 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。

20

実施例 1 4 : 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、およ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。

【 1 4 4 3 】

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 (c o - m e d i c a t i o n) またはさらなる治療薬および / 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および / 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、H 1 受容体遮断薬、H 2 受容体遮断薬、抗炎症性化合物、スタチン、B T K 阻害剤、S 1 P 1 アゴニスト、グルココルチコイド受容体調節因子 (G R M)、およびエストラジオールが挙げられる。非ヒト霊長類は、デキサメタゾンおよ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 2 4 時間前、1 時間前、または 2 4 時間前および 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 1 0 にまとめられている。サイトカインプロファイル、炎症、および他のパラメータを測定し、比較して、前処理の有効性を評価する。

30

表 1 0 . 前処理試験についてのサンプルのプロトコル

40

【 1 4 4 4 】

50

【表 3 1】

群	前処理時間	投与されるさらなる治療薬
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	デキサメタゾンおよ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	デキサメタゾンおよびアセトアミノフェン
8	24時間および1時間	デキサメタゾン
9	24時間および1時間	アセトアミノフェン
10	24時間および1時間	デキサメタゾンおよびアセトアミノフェン

10

20

【1445】

例えば、有用な治療処置過程は、1.3 mpkの投与レベルでのナノ粒子組成物の投与の前日および当日（1時間前）の両方に、さらなる治療薬および/または予防薬を投与することを含み得る。さらなる治療薬および/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、さらなる治療薬および/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。

実施例15：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および有効性は、カニクイザルにおいて評価する。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する。hEPOタンパク質、mRNA、およびサイトカインプロファイルのレベルは、各投与の前ならびに2、6、12、24、48、72、および120時間後に、ELISAに基づく技術を用いて測定する。

30

【1446】

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製剤を用いて評価する。試験設計が、表11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する。

表11. カニクイザルの前処理試験についてのプロトコル

40

【1447】

50

【表 3 2】

群	試験材料	用量 レベル (mg/kg)	投与される さらなる治療薬	用量濃度 (mg/ml)	サルの数
1	MC3	0	なし	0	3
2	hEPO mRNA in MC3	0.3	なし	0.06	3
3	hEPO mRNA in MC3	0.3	メトレキサート	0.06	3
4	hEPO mRNA in MC3	0.3	デキサメタゾン	0.06	3

10

【1448】

実施例 16：疾患およ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）および有効性（例えば、治療薬および/または予防薬の効率的かつ有効な封入およ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および/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。

20

【1449】

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、好適には、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 0.001 mg/kg ~ 約 10 mg/kg の治療薬および/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。

30

実施例 17：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 および H10 mRNA の両方を含むサンプル製剤を調製し、1 日目および 21 日目に筋肉内投与し、得られた発現および免疫原性を同時に評価した。式 (20-I) で表される化合物を含む製剤を調製し、0.001 および 0.01 mpk の用量で投与した（例えば、0.0005 mpk の用量の、Luc mRNA を含む製剤および H10 mRNA を含む製剤、または 0.005 mpk の用量の、Luc mRNA を含む製剤および H10 mRNA を含む製剤）。表 20-4 に示されるように、全光束は、各組成物についておよび各用量レベルで、第 2 の用量の投与後により高かった。全光束は、より高い用量レベルでより高かった。

40

表 12. 式 (20-I) 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)

【1450】

50

【表 3 3】

化合物	0.001 mpk 用量 1	0.001 mpk 用量 2	0.01 mpk 用量 1	0.01 mpk 用量 2
20-1	3.50E+05	1.99E+06	3.16E+06	1.04E+07
20-4	1.04E+06	n.d.	9.46E+06	n.d.
20-6	8.57E+05	9.79E+05	3.41E+06	6.04E+06
MC3	1.23E+06	1.09E+06	1.79E+07	3.13E+07

10

【1451】

本開示の化合物および方法が、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、および改変が、以下の特許請求の範囲内である。

20

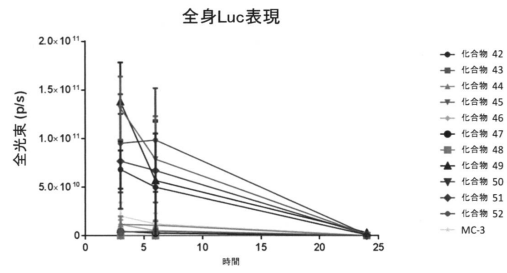
30

40

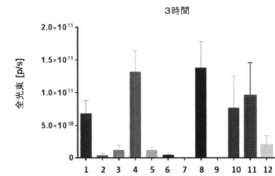
50

【 図面 】

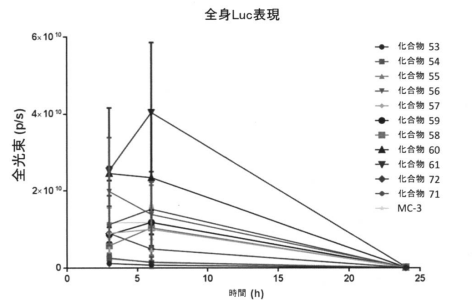
【 図 1 】



【 図 2 】

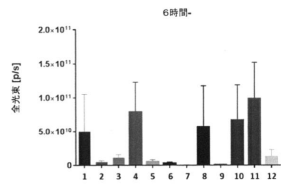


10

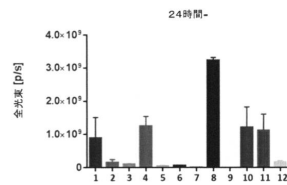


20

【 図 3 】



【 図 4 】

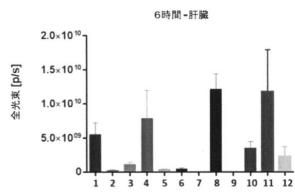


30

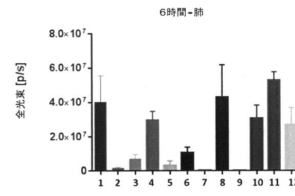
40

50

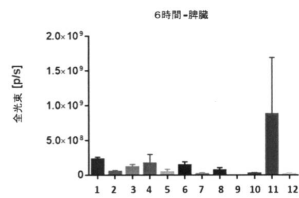
【 図 5 】



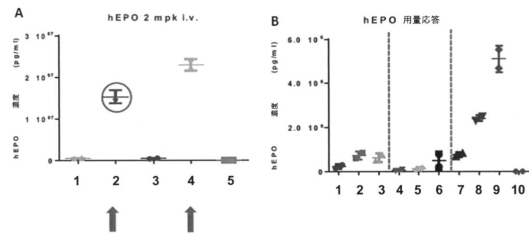
【 図 6 】



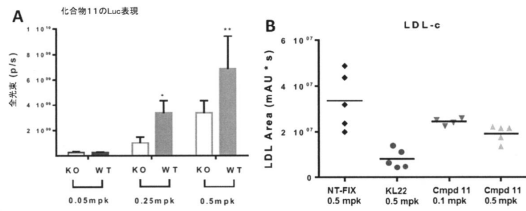
【 図 7 】



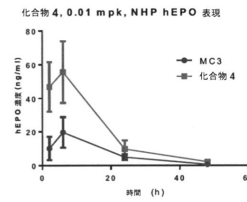
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



10

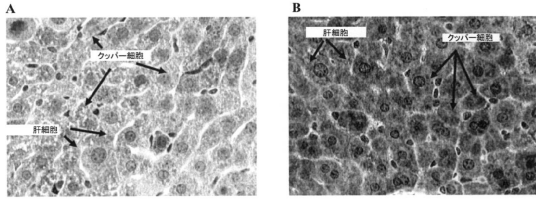
20

30

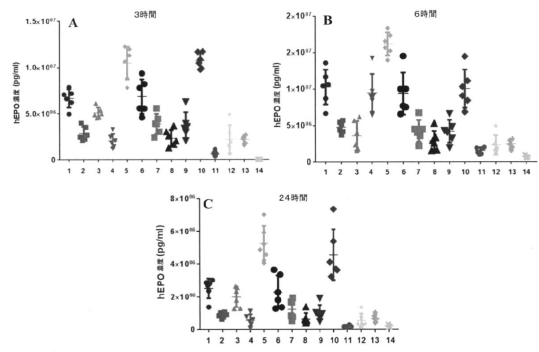
40

50

【図 1 1】

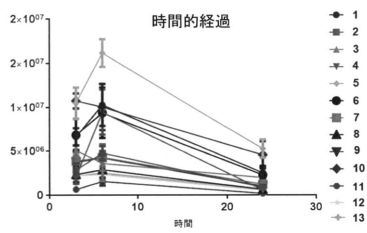


【図 1 2】

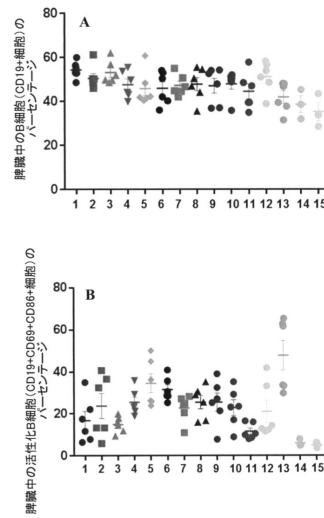


10

【図 1 3】



【図 1 4】



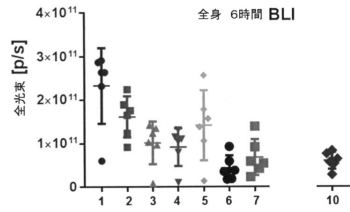
20

30

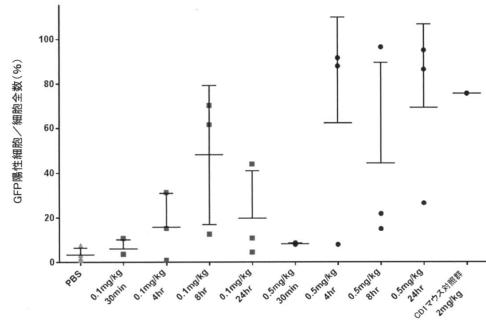
40

50

【図 15】

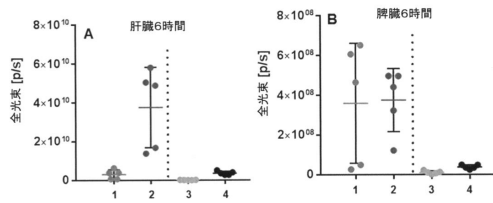


【図 16】

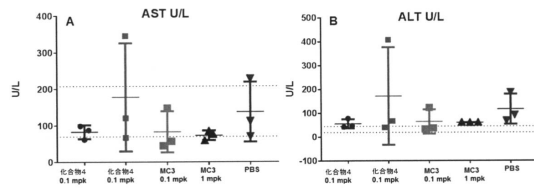


10

【図 17】

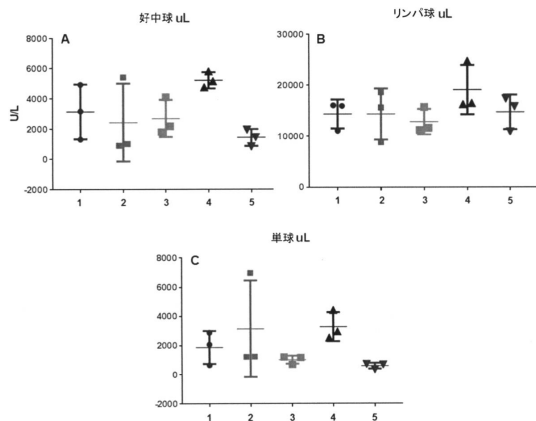


【図 18】

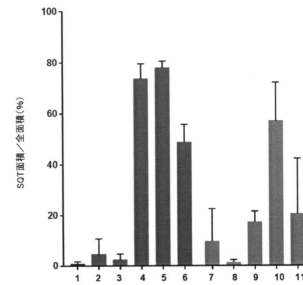


20

【図 19】



【図 20】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/28 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 C 0 7 D 295/185 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/28
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 D 295/185

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/271,179

(32)優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/271,137

(32)優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/271,200

(32)優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/338,474

(32)優先日 平成28年5月18日(2016.5.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/413,345

(32)優先日 平成28年10月26日(2016.10.26)

(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 0 2 1 3 9 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 2 0 0

(72)発明者 ブッチャー、ウィリアム

アメリカ合衆国 0 2 1 5 2 マサチューセッツ州 ウィンスロップ シャーリー ストリート 4 5 7
 ナンバー 4

審査官 西澤 龍彦

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 8 2 3 5 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 9 5 8 3 2 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)