

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491202 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.08(22) Дата подачи заявки
2022.11.09(51) Int. Cl. C07C 229/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/711 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)

(54) КАТИОННЫЙ ЛИПИД

(31) 2021-183413

(32) 2021.11.10

(33) JP

(86) PCT/JP2022/041651

(87) WO 2023/085299 2023.05.19

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

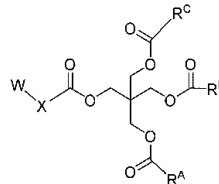
(72) Изобретатель:

Мацумото Сатору, Омори Ёсимаса,
Хоаси Ясугака (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится способу, способному переносить активный ингредиент, в частности нуклеиновую кислоту, в клетку с превосходной эффективностью и/или в различные клетки, и к катионному липиду для применения в этом способе, и т.д. Катионный липид по настоящему изобретению представляет собой соединение, соответствующее следующей формуле (I), или его соль. В формуле (I) W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$, каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу, каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу, Z⁻ обозначает анион, X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу, каждый из R^A и R^B независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу, $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$, R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$, R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу, и R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.



A1

202491202

202491202

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580803EA/081

КАТИОННЫЙ ЛИПИД

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к катионному липиду, способному переносить нуклеиновую кислоту в качестве активного ингредиента во многие типы клеток, ткани или органы. Кроме того, настоящее изобретение относится к липидной частице, содержащей катионный липид, и к композиции, содержащей липидную частицу и нуклеиновую кислоту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

В последние годы активно проводятся исследования и разработка лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот, содержащих нуклеиновую кислоту в качестве активного ингредиента. Например, было проведено множество исследований лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот, содержащих нуклеиновую кислоту, такую как миРНК, мкРНК, миметик мкРНК или антисмысловая нуклеиновая кислота, и имеющих эффект деградации или функционального подавления мРНК-мишени. Также были проведены исследования лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот для внутриклеточной экспрессии представляющего интерес белка, содержащих мРНК, кодирующую представляющий интерес белок, и т.п. Для таких исследований и разработки были разработаны способы переноса нуклеиновой кислоты в клетки, ткани или органы с высокой эффективностью в качестве способов с применением систем доставки лекарственных средств (DDS).

[0003]

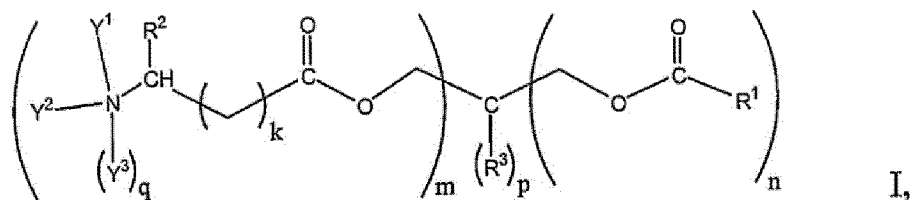
В настоящее время в качестве технологий DDS известны способы смешения нуклеиновой кислоты с липидом с получением комплекса с последующим клеточным поглощением нуклеиновой кислоты через комплекс. На сегодняшний день в качестве липидов для применения для формирования комплексов известны катионные липиды, гидрофильные полимерные липиды, вспомогательные липиды и т.п. Например, в качестве катионных липидов известны следующие соединения, описанные в документах уровня техники.

[0004]

В патентном документе 1 описано соединение, соответствующее следующей формуле, или его соль и т.д.

[0005]

[Формула 1]



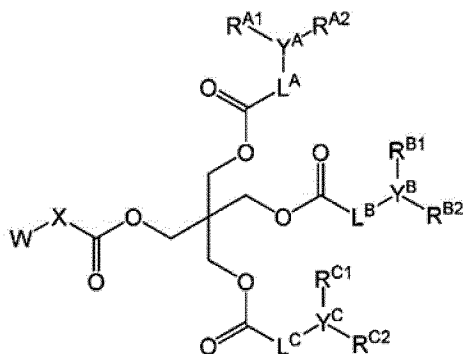
Формула определена следующим образом: каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_8-C_{24} алкила и необязательно замещенного C_8-C_{24} алкенила; каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного арилалкила и т.п.; каждый из Y^1 и Y^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного арилалкила и т.п.; каждый Y^3 , при наличии, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного арилалкила и т.п.; m представляет собой любое целое число от 1 до 4, n представляет собой любое целое число от 0 до 3, p равен 0 или 1, и сумма m , n и p равна 4; k представляет собой любое целое число от 1 до 5; q равен 0 или 1.

[0006]

В патентном документе 2 описано соединение, соответствующее следующей формуле, или его соль и т.д.

[0007]

[Формула 2]



В формуле W обозначает формулу $-NR^1R^2$ или формулу $-N^+R^3R^4R^5(Z^-)$, каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает C_{1-4} алкильную группу или атом водорода, каждый из R^3 , R^4 и R^5 независимо обозначает C_{1-4} алкильную группу, Z^- обозначает анион, X обозначает необязательно замещенную C_{1-6} алкиленовую группу, каждый из Y^A , Y^B и Y^C независимо обозначает необязательно замещенную метиновую группу, каждый из L^A , L^B и L^C независимо обозначает необязательно замещенную метиленовую группу или связь, и каждый из R^{A1} , R^{A2} , R^{B1} , R^{B2} , R^{C1} и R^{C2} независимо обозначает необязательно замещенную C_{4-10} алкильную группу.

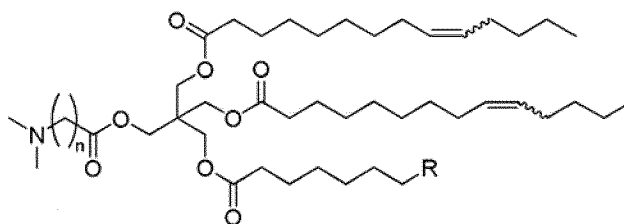
[0008]

В патентном документе 3 описано соединение, соответствующее следующей

формуле, или его соль и т.д.

[0009]

[Формула 3]



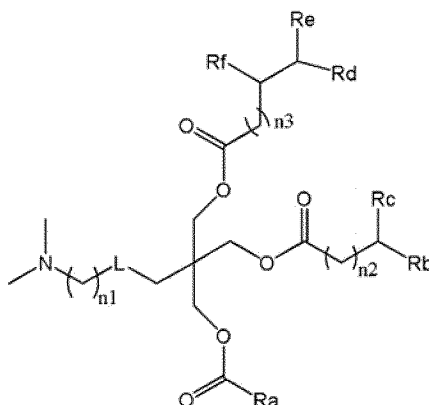
В формуле n обозначает целое число от 2 до 5, R обозначает линейную C_{1-5} алкильную группу, линейную C_{7-11} алкенильную группу или линейную C_{11} -алкадиенильную группу, и каждая из волнистых линий независимо обозначает цис- или транс-связь.

[0010]

В патентном документе 4 описано соединение, соответствующее следующей формуле, или его соль и т.д.

[0011]

[Формула 4]



В формуле n_1 обозначает целое число от 2 до 6, n_2 обозначает целое число от 0 до 2, n_3 обозначает целое число от 0 до 2, L обозначает $-C(O)O-$ или $-NHCOO-$, R_a обозначает линейную C_{5-13} алкильную группу, линейную C_{13-17} алкенильную группу или линейную C_{17} алкадиенильную группу, R_b обозначает линейную C_{2-9} алкильную группу, R_c обозначает атом водорода или линейную C_{2-9} алкильную группу, R_d обозначает атом водорода или линейную C_{2-9} алкильную группу, R_e обозначает линейную C_{2-9} алкильную группу и R_f обозначает линейную C_{2-9} алкильную группу.

Список литературы

Патентные документы

[0012]

Патентный документ 1: WO2003/102150

Патентный документ 2: WO2016/021683

Патентный документ 3: WO2019/131839

Патентный документ 4: WO2020/032184

Сущность изобретения

Техническая проблема

[0013]

Ожидается, что катионные липиды, способные переносить нуклеиновую кислоту в клетку с высокой эффективностью, внесут вклад в разработку лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот, которые будут являться превосходными с точки зрения проявления эффективности лекарственного средства, безопасности (низкая токсичность) и т.д. и будут иметь исключительный терапевтический эффект. Также ожидается, что катионные липиды, способные к переносу нуклеиновой кислоты в разные клетки, позволят разработку лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот против заболеваний различных типов, возникающих в различных тканях. Изобретенные катионные липиды, описанные в патентных документах 3 и 4, могут демонстрировать данные эффекты переноса нуклеиновой кислоты в клетку с превосходной эффективностью и переносить нуклеиновую кислоту в разные клетки, но, тем не менее, могут быть далее улучшены, например, путем улучшения способности к деградации *in vivo* (т.е. улучшения безопасности в качестве лекарственных средств) для применения в качестве лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот.

[0014]

Задачей настоящего изобретения является предоставление способа улучшения способности к деградации *in vivo* (безопасности в качестве лекарственных средств) при сохранении способности переносить нуклеиновую кислоту в клетку с превосходной эффективностью, и катионного липида для применения в этом способе, и т.д. В другом аспекте задачей настоящего изобретения является предоставление способа улучшения способности к деградации *in vivo* (безопасности в качестве лекарственных средств) при сохранении способности к переносу нуклеиновой кислоты в различные клетки, и соединения для применения в этом способе, и т.д.

Решение проблемы

[0015]

Авторы настоящего изобретения провели тщательные исследования для достижения задачи и в результате этого осуществили настоящее изобретение путем установления того, что применение соединения, соответствующего формуле (I), приведенной ниже, т.е. катионного липида, имеющего две сложноэфирных связи по меньшей мере в одной боковой цепи из трех боковых цепей, или его соли может обеспечить достижение задачи.

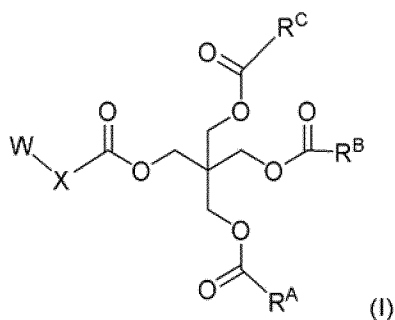
[0016]

В частности, настоящее изобретение предусматривает по меньшей мере следующие аспекты.

[1]

Соединение или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (I):

[Формула 5]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z^- обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^A и R^B независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу, $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

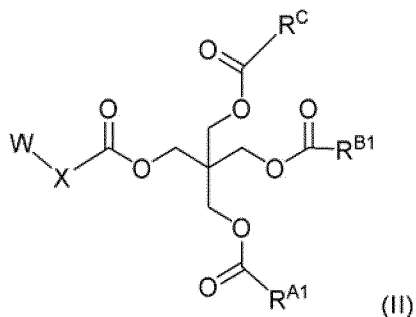
R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу,

[2]

Соединение согласно [1] или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (II):

[Формула 6]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z^- обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^{A1} и R^{B1} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу,

R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

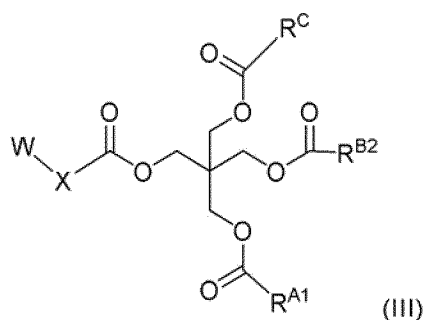
R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H , необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.

[3]

Соединение согласно [1] или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (III):

[Формула 7]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z^- обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

R^{A1} обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу,

каждый из R^{B2} и R^C независимо обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

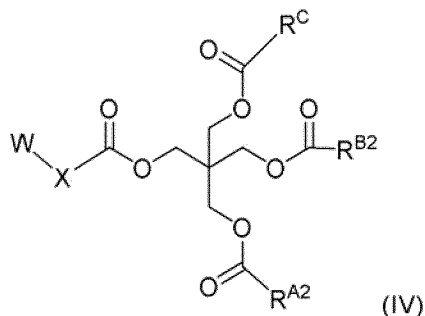
R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.

[4]

Соединение согласно [1] или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (IV):

[Формула 8]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z^- обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^{A2} , R^{B2} и R^C независимо обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.

[5]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат.

[6]

1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат.

[7]

Децил 2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилгександиоат.

[8]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-

пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-бис(2-пропилпентил)дигександиоат.

[9]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат.

[10]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат).

[11]

Липидная частица, содержащая соединение согласно [1] или его соль.

[12]

Композиция для переноса нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеиновую кислоту и липидную частицу согласно [11].

[13]

Композиция согласно [12], где нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК.

[14]

Композиция согласно [13], где ДНК представляет собой наноплазмиду.

[15]

Композиция согласно [13], где ДНК контролируется промотором СAG или промотором CMV.

[0017]

В настоящем описании соединения, соответствующие формулам (I)-(IV), также упоминаются как "соединение (I)"-"соединение (IV)". "Соединение, соответствующее формуле (I), или его соль" также упоминается как "соединение по настоящему изобретению". "Липидная частица, включающая (или содержащая) соединение, соответствующее формуле (I), или его соль (соединение по настоящему изобретению)", также упоминается как "липидная частица по настоящему изобретению". "Композиция для переноса нуклеиновой кислоты, включающая (или содержащая) нуклеиновую кислоту и липидную частицу по настоящему изобретению," также упоминается как "композиция по настоящему изобретению".

Преимущественные эффекты изобретения

[0018]

Настоящее изобретение позволяет улучшить способность к деградации *in vivo* (безопасность в качестве лекарственных средств), при этом осуществляя перенос нуклеиновой кислоты в клетку, ткань или орган с превосходной эффективностью. Настоящее изобретение также позволяет улучшить способность к деградации *in vivo* (безопасность в качестве лекарственных средств), при этом осуществляя перенос нуклеиновой кислоты в многие типы клеток, ткани или органы (например, злокачественные клетки). Настоящее изобретение позволяет получение лекарственного средства или

реагента для исследований, которые переносят нуклеиновую кислоту во многие типы клеток, ткани или органы. В случае переноса нуклеиновой кислоты в клетку, ткань или орган в соответствии с настоящим изобретением, эффективность проявления активности (например, эффективность лекарственного средства) нуклеиновой кислоты является высокой.

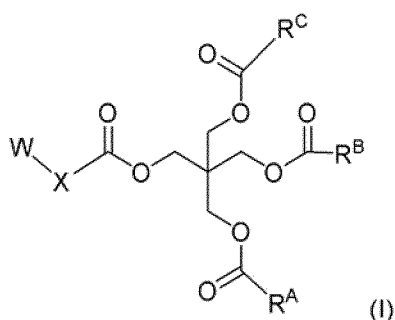
Описание вариантов осуществления

[0019]

Соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение, соответствующее следующей формуле (I) (соединение (I)), или его соль.

[0020]

[Формула 9]



[0021]

В формуле (I)

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z^- обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^A и R^B независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу, $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.

[0022]

" C_{1-5} алкильная группа" (R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} и R^{13}) относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 5 атомов углерода, которые могут быть линейными или разветвленными.

Для разветвленной формы количество связей (сколько атомов углерода связано) и положение связывания (какой номер атома углерода связан) в разветвленной цепи является произвольным. Конкретные примеры C_{1-5} алкильной группы включают следующие:

[C₁] метил;

[C₂] этил;

[C₃] пропил и 1-метилэтил (также называемый изопропилом);

[C₄] бутил, 1-метилпропил (также называемый втор-бутилом), 2-метилпропил (также называемый изобутилом) и 1,1-диметилэтил (также называемый трет-бутилом); и

[C₅] пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил (также называемый изопентилом), 1-этилпропил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил и 2,2-диметилпропил (также называемый неопентилом).

[0023]

"Необязательно замещенная C_{1-5} алкильная группа" R^1 и R^2 предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{1-4} алкильную группу", более предпочтительно "необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу". "Необязательно замещенная C_{1-5} алкильная группа" R^{11} , R^{12} и R^{13} предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{1-3} алкильную группу".

[0024]

" C_{2-6} алкиленовая группа" (X) относится к двухвалентной группе, происходящей из алкильной группы, имеющей от 2 до 6 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными. Конкретные примеры C_{2-6} алкиленовой группы включают следующие:

[C₂] этилен и метилметилен;

[C₃] пропилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен и этилметилен;

[C₄] бутилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 3-метилпропилен, 1-этилэтилен, 2-этилэтилен, 1,2-диметилэтилен и пропилметилен;

[C₅] пентилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, 3-метилбутилен, 4-метилбутилен, 1-этилпропилен, 2-этилпропилен, 3-этилпропилен, 1,1-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 2,3-диметилпропилен, 1-пропилэтилен, 2-пропилэтилен и бутилметилен; и

[C₆] гексилен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен, 4-метилпентилен, 5-метилпентилен, 1-этилбутилен, 2-этилбутилен, 3-этилбутилен, 4-этилбутилен, 1,1-диметилбутилен, 1,2-диметилбутилен, 1,3-диметилбутилен, 1,4-диметилбутилен, 2,2-диметилбутилен, 2,3-диметилбутилен, 2,4-диметилбутилен, 3,3-диметилбутилен, 3,4-диметилбутилен, 1-пропилпропилен, 2-пропилпропилен, 3-пропилпропилен, 1-метил-1-этилпропилен, 1-метил-2-этилпропилен, 1-этил-2-метилпропилен, 1-метил-3-этилпропилен, 1-этил-3-метилпропилен, 2-метил-2-этилпропилен, 2-метил-3-этилпропилен, 2-этил-3-метилпропилен, 3-метил-3-этилпропилен, 1-бутилэтилен, 2-бутилэтилен и пентилметилен.

[0025]

"Необязательно замещенная C_{2-6} алкиленовая группа" X предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{2-5} алкиленовую группу", более предпочтительно "необязательно замещенную C_{2-4} алкиленовую группу".

[0026]

" C_{1-17} алкильная группа" (R^A и R^B) относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 17 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными. Конкретные примеры C_{1-17} алкильной группы включают конкретные примеры C_{1-5} алкильной группы, а также следующие, хотя C_{1-17} алкильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C_6] гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил (также называемый изогексиллом), 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил и 3,3-диметилбутил;

[C_7] гептил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1-этилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил и 1-пропилбутил;

[C_8] октил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 5-метилпентил, 6-метилпентил, 1-этилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 1-пропилпентил и 2-пропилпентил;

[C_9] нонил, 1-метилоктил, 2-метилоктил, 3-метилоктил, 4-метилоктил, 5-метилоктил, 6-метилоктил, 7-метилоктил, 1-этилгептил, 2-этилгептил, 3-этилгептил, 4-этилгептил, 5-этилгептил, 1-бутилгексил, 2-бутилгексил, 3-бутилгексил и 1-бутилпентил;

[C_{10}] децил, 1-метилнонил, 2-метилнонил, 3-метилнонил, 4-метилнонил, 5-метилнонил, 6-метилнонил, 7-метилнонил, 8-метилнонил, 1-этилоктил, 2-этилоктил, 3-этилоктил, 4-этилоктил, 5-этилоктил, 6-этилоктил, 1-пропилгептил, 2-пропилгептил, 3-пропилгептил, 1-бутилгексил и 2-бутилгексил;

[C_{11}] ундецил, 1-метилдецил, 2-метилдецил, 3-метилдецил, 4-метилдецил, 5-метилдецил, 6-метилдецил, 7-метилдецил, 8-метилдецил, 9-метилдецил, 1-этилнонил, 2-этилнонил, 3-этилнонил, 4-этилнонил, 5-этилнонил, 6-этилнонил, 7-этилнонил, 1-пропилоктил, 2-пропилоктил, 3-пропилоктил, 4-пропилоктил, 5-пропилоктил, 1-бутилгептил, 2-бутилгептил, 3-бутилгептил и 1-пентилгексил;

[C_{12}] додецил, 1-метилундецил, 2-метилундецил, 3-метилундецил, 4-метилундецил, 5-метилундецил, 6-метилундецил, 7-метилундецил, 8-метилундецил, 9-метилундецил, 10-метилундецил, 1-этилдецил, 2-этилдецил, 3-этилдецил, 4-этилдецил, 5-этилдецил, 6-этилдецил, 7-этилдецил, 8-этилдецил, 1-пропилнонил, 2-пропилнонил, 3-пропилнонил, 4-пропилнонил, 5-пропилнонил, 6-пропилнонил, 1-бутилоктил, 2-бутилоктил, 3-бутилоктил, 4-бутилоктил, 1-пентилгептил и 2-пентилгептил;

[C_{13}] тридецил, 1-метилдодецил, 2-метилдодецил, 3-метилдодецил, 4-метилдодецил, 5-метилдодецил, 6-метилдодецил, 7-метилдодецил, 8-метилдодецил, 9-метилдодецил, 10-

метилдодецил, 11-метилдодецил, 1-этилундецил, 2-этилундецил, 3-этилундецил, 4-этилундецил, 5-этилундецил, 6-этилундецил, 7-этилундецил, 8-этилундецил, 9-этилундецил, 1-пропилдодецил, 2-пропилдодецил, 3-пропилдодецил, 4-пропилдодецил, 5-пропилдодецил, 6-пропилдодецил, 7-пропилдодецил, 1-бутилнонил, 2-бутилнонил, 3-бутилнонил, 4-бутилнонил, 5-бутилнонил, 1-пентилоктил, 2-пентилоктил, 3-пентилоктил, 1-гексилпентил и 3,4-дипропилгептил;

[C₁₄] тетрадецил, 1-метилтридецил, 2-метилтридецил, 3-метилтридецил, 4-метилтридецил, 5-метилтридецил, 6-метилтридецил, 7-метилтридецил, 8-метилтридецил, 9-метилтридецил, 10-метилтридецил, 11-метилтридецил, 12-метилтридецил, 1-этилдодецил, 2-этилдодецил, 3-этилдодецил, 4-этилдодецил, 5-этилдодецил, 6-этилдодецил, 7-этилдодецил, 8-этилдодецил, 9-этилдодецил, 10-этилдодецил, 1-пропилундецил, 2-пропилундецил, 3-пропилундецил, 4-пропилундецил, 5-пропилундецил, 6-пропилундецил, 7-пропилундецил, 8-пропилундецил, 1-бутилдодецил, 2-бутилдодецил, 3-бутилдодецил, 4-бутилдодецил, 5-бутилдодецил, 6-бутилдодецил, 1-пентилнонил, 2-пентилнонил, 3-пентилнонил, 4-пентилнонил, 1-гексиллоктил и 2-гексиллоктил;

[C₁₅] пентадецил, 1-метилтетрадецил, 2-метилтетрадецил, 3-метилтетрадецил, 4-метилтетрадецил, 5-метилтетрадецил, 6-метилтетрадецил, 7-метилтетрадецил, 8-метилтетрадецил, 9-метилтетрадецил, 10-метилтетрадецил, 11-метилтетрадецил, 12-метилтетрадецил, 13-метилтетрадецил, 1-этилтридецил, 2-этилтридецил, 3-этилтридецил, 4-этилтридецил, 5-этилтридецил, 6-этилтридецил, 7-этилтридецил, 8-этилтридецил, 9-этилтридецил, 10-этилтридецил, 11-этилтридецил, 1-пропилдодецил, 2-пропилдодецил, 3-пропилдодецил, 4-пропилдодецил, 5-пропилдодецил, 6-пропилдодецил, 7-пропилдодецил, 8-пропилдодецил, 9-пропилдодецил, 1-бутилундецил, 2-бутилундецил, 3-бутилундецил, 4-бутилундецил, 5-бутилундецил, 6-бутилундецил, 7-бутилундецил, 1-пентилдодецил, 2-пентилдодецил, 3-пентилдодецил, 4-пентилдодецил, 5-пентилдодецил, 1-гексилнонил, 2-гексилнонил, 3-гексилнонил и 1-гептилоктил;

[C₁₆] гексадецил, 1-метилпентадецил, 2-метилпентадецил, 3-метилпентадецил, 4-метилпентадецил, 5-метилпентадецил, 6-метилпентадецил, 7-метилпентадецил, 8-метилпентадецил, 9-метилпентадецил, 10-метилпентадецил, 11-метилпентадецил, 12-метилпентадецил, 13-метилпентадецил, 14-метилпентадецил, 1-этилтетрадецил, 2-этилтетрадецил, 3-этилтетрадецил, 4-этилтетрадецил, 5-этилтетрадецил, 6-этилтетрадецил, 7-этилтетрадецил, 8-этилтетрадецил, 9-этилтетрадецил, 10-этилтетрадецил, 11-этилтетрадецил, 12-этилтетрадецил, 1-пропилтридецил, 2-пропилтридецил, 3-пропилтридецил, 4-пропилтридецил, 5-пропилтридецил, 6-пропилтридецил, 7-пропилтридецил, 8-пропилтридецил, 9-пропилтридецил, 10-пропилтридецил, 1-бутилдодецил, 2-бутилдодецил, 3-бутилдодецил, 4-бутилдодецил, 5-бутилдодецил, 6-бутилдодецил, 7-бутилдодецил, 8-бутилдодецил, 1-пентилундецил, 2-пентилундецил, 3-пентилундецил, 4-пентилундецил, 5-пентилундецил, 6-пентилундецил, 1-гексилдодецил, 2-гексилдодецил, 3-гексилдодецил, 4-гексилдодецил, 1-гептилнонил, 2-гептилнонил и 3,4-дибутилоктил; и

[C₁₇] гептадецил, 1-метилгексадецил, 2-метилгексадецил, 3-метилгексадецил, 4-метилгексадецил, 5-метилгексадецил, 6-метилгексадецил, 7-метилгексадецил, 8-метилгексадецил, 9-метилгексадецил, 10-метилгексадецил, 11-метилгексадецил, 12-метилгексадецил, 13-метилгексадецил, 14-метилгексадецил, 15-метилгексадецил, 1-этилпентадецил, 2-этилпентадецил, 3-этилпентадецил, 4-этилпентадецил, 5-этилпентадецил, 6-этилпентадецил, 7-этилпентадецил, 8-этилпентадецил, 9-этилпентадецил, 10-этилпентадецил, 11-этилпентадецил, 12-этилпентадецил, 13-этилпентадецил, 1-пропилтетрадецил, 2-пропилтетрадецил, 3-пропилтетрадецил, 4-пропилтетрадецил, 5-пропилтетрадецил, 6-пропилтетрадецил, 7-пропилтетрадецил, 8-пропилтетрадецил, 9-пропилтетрадецил, 10-пропилтетрадецил, 11-пропилтетрадецил, 1-бутилтридецил, 2-бутилтридецил, 3-бутилтридецил, 4-бутилтридецил, 5-бутилтридецил, 6-бутилтридецил, 7-бутилтридецил, 8-бутилтридецил, 9-бутилтридецил, 1-пентилдодецил, 2-пентилдодецил, 3-пентилдодецил, 4-пентилдодецил, 5-пентилдодецил, 6-пентилдодецил, 7-пентилдодецил, 1-гексилундецил, 2-гексилундецил, 3-гексилундецил, 4-гексилундецил, 5-гексилундецил, 1-гептилдецил, 2-гептилдецил, 3-гептилдецил и 1-октилнонил.

[0027]

"C₃₋₁₇ алкенильная группа" (R^A и R^B) относится к алкенильной группе, имеющей от 3 до 17 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными и положение углерод-углеродной двойной связи также является произвольным. Конкретные примеры C₃₋₁₇ алкенильной группы включают следующие, хотя C₃₋₁₇ алкенильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C₃] 1-пропенил и 2-пропенил;

[C₄] 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и 2-метил-2-пропенил;

[C₅] 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1-этил-1-пропенил, 2-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил и 2-этил-3-пропенил;

[C₆] 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 3-этил-1-бутенил, 3-этил-2-бутенил, 3-этил-3-бутенил, 1-пропил-1-пропенил, 2-пропил-1-пропенил, 1-пропил-2-пропенил и 2-пропил-2-пропенил;

[C₇] 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил и 6-гептенил;

[C₈] 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 4-октенил, 5-октенил, 6-октенил и 7-октенил;

[C₉] 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 4-ноненил, 5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил и 8-ноненил;

[C₁₀] 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил, 5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил и 9-деценил (C₁₀);

[C₁₁] 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил, 9-ундеценил и 10-ундеценил;

[C₁₂] 1-додэценил, 2-додэценил, 3-додэценил, 4-додэценил, 5-додэценил, 6-додэценил, 7-додэценил, 8-додэценил, 9-додэценил, 10-додэценил и 11-додэценил;

[C₁₃] 1-тридэценил, 2-тридэценил, 3-тридэценил, 4-тридэценил, 5-тридэценил, 6-тридэценил, 7-тридэценил, 8-тридэценил, 9-тридэценил, 10-тридэценил, 11-тридэценил и 12-тридэценил;

[C₁₄] 1-тетрадэценил, 2-тетрадэценил, 3-тетрадэценил, 4-тетрадэценил, 5-тетрадэценил, 6-тетрадэценил, 7-тетрадэценил, 8-тетрадэценил, 9-тетрадэценил, 10-тетрадэценил, 11-тетрадэценил, 12-тетрадэценил и 13-тетрадэценил;

[C₁₅] 1-пентадэценил, 2-пентадэценил, 3-пентадэценил, 4-пентадэценил, 5-пентадэценил, 6-пентадэценил, 7-пентадэценил, 8-пентадэценил, 9-пентадэценил, 10-пентадэценил, 11-пентадэценил, 12-пентадэценил, 13-пентадэценил и 14-пентадэценил;

[C₁₆] 1-гексадэценил, 2-гексадэценил, 3-гексадэценил, 4-гексадэценил, 5-гексадэценил, 6-гексадэценил, 7-гексадэценил, 8-гексадэценил, 9-гексадэценил, 10-гексадэценил, 11-гексадэценил, 12-гексадэценил, 13-гексадэценил, 14-гексадэценил и 15-гексадэценил; и

[C₁₇] 1-гептадэценил, 2-гептадэценил, 3-гептадэценил, 4-гептадэценил, 5-гептадэценил, 6-гептадэценил, 7-гептадэценил, 8-гептадэценил, 9-гептадэценил, 10-гептадэценил, 11-гептадэценил, 12-гептадэценил, 13-гептадэценил, 14-гептадэценил, 15-гептадэценил и 16-гептадэценил. C₃₋₁₇ алкенильные группы содержат одну углерод-углеродную двойную связь и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры, любая из которых является допустимой.

[0028]

"C₁₅₋₁₇ алкадиенильная группа" (R^A и R^B) относится к алкадиенильной группе, имеющей от 15 до 17 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными и положения двух углерод-углеродных двойных связей также являются произвольными. Конкретные примеры C₁₅₋₁₇ алкадиенильной группы включают следующие, хотя C₁₅₋₁₇ алкадиенильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C₁₅] 1,3-пентадекадиенил, 1,4-пентадекадиенил, 1,5-пентадекадиенил, 1,6-пентадекадиенил, 1,7-пентадекадиенил, 1,8-пентадекадиенил, 1,9-пентадекадиенил, 1,10-пентадекадиенил, 1,11-пентадекадиенил, 1,12-пентадекадиенил, 1,13-пентадекадиенил, 1,14-пентадекадиенил, 2,4-пентадекадиенил, 2,5-пентадекадиенил, 2,6-пентадекадиенил, 2,7-пентадекадиенил, 2,8-пентадекадиенил, 2,9-пентадекадиенил, 2,10-пентадекадиенил,

[C₁₇] 1,3-гептадекадиенил, 1,4-гептадекадиенил, 1,5-гептадекадиенил, 1,6-гептадекадиенил, 1,7-гептадекадиенил, 1,8-гептадекадиенил, 1,9-гептадекадиенил, 1,10-гептадекадиенил, 1,11-гептадекадиенил, 1,12-гептадекадиенил, 1,13-гептадекадиенил, 1,14-гептадекадиенил, 1,15-гептадекадиенил, 1,16-гептадекадиенил, 2,4-гептадекадиенил, 2,5-гептадекадиенил, 2,6-гептадекадиенил, 2,7-гептадекадиенил, 2,8-гептадекадиенил, 2,9-гептадекадиенил, 2,10-гептадекадиенил, 2,11-гептадекадиенил, 2,12-гептадекадиенил, 2,13-гептадекадиенил, 2,14-гептадекадиенил, 2,15-гептадекадиенил, 2,16-гептадекадиенил, 3,5-гептадекадиенил, 3,6-гептадекадиенил, 3,7-гептадекадиенил, 3,8-гептадекадиенил, 3,9-гептадекадиенил, 3,10-гептадекадиенил, 3,11-гептадекадиенил, 3,12-гептадекадиенил, 3,13-гептадекадиенил, 3,14-гептадекадиенил, 3,15-гептадекадиенил, 3,16-гептадекадиенил, 4,6-гептадекадиенил, 4,7-гептадекадиенил, 4,8-гептадекадиенил, 4,9-гептадекадиенил, 4,10-гептадекадиенил, 4,11-гептадекадиенил, 4,12-гептадекадиенил, 4,13-гептадекадиенил, 4,14-гептадекадиенил, 4,15-гептадекадиенил, 4,16-гептадекадиенил, 5,7-гептадекадиенил, 5,8-гептадекадиенил, 5,9-гептадекадиенил, 5,10-гептадекадиенил, 5,11-гептадекадиенил, 5,12-гептадекадиенил, 5,13-гептадекадиенил, 5,14-гептадекадиенил, 5,15-гептадекадиенил, 5,16-гептадекадиенил, 6,8-гептадекадиенил, 6,9-гептадекадиенил, 6,10-гептадекадиенил, 6,11-гептадекадиенил, 6,12-гептадекадиенил, 6,13-гептадекадиенил, 6,14-гептадекадиенил, 6,15-гептадекадиенил, 6,16-гептадекадиенил, 7,9-гептадекадиенил, 7,10-гептадекадиенил, 7,11-гептадекадиенил, 7,12-гептадекадиенил, 7,13-гептадекадиенил, 7,14-гептадекадиенил, 7,15-гептадекадиенил, 7,16-гептадекадиенил, 8,10-гептадекадиенил, 8,11-гептадекадиенил, 8,12-гептадекадиенил, 8,13-гептадекадиенил, 8,14-гептадекадиенил, 8,15-гептадекадиенил, 8,16-гептадекадиенил, 9,11-гептадекадиенил, 9,12-гептадекадиенил, 9,13-гептадекадиенил, 9,14-гептадекадиенил, 9,15-гептадекадиенил, 9,16-гептадекадиенил, 10,12-гептадекадиенил, 10,13-гептадекадиенил, 10,14-гептадекадиенил, 10,15-гептадекадиенил, 10,16-гептадекадиенил, 11,13-гептадекадиенил, 11,14-гептадекадиенил, 11,15-гептадекадиенил, 11,16-гептадекадиенил, 12,14-гептадекадиенил, 12,15-гептадекадиенил, 12,16-гептадекадиенил, 13,15-гептадекадиенил, 13,16-гептадекадиенил и 14,16-гептадекадиенил (C₁₇). C₁₅₋₁₇ алкадиенильные группы содержат две углерод-углеродных двойных связи и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры по каждой из двойных связей независимо, любая из которых является допустимой.

[0029]

"C₁₋₁₆ алкиленовая группа" (R³) относится к двухвалентной группе, происходящей из алкильной группы, имеющей от 1 до 16 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы положение связывания в разветвленной цепи является произвольным. Конкретные примеры C₁₋₁₆ алкиленовой группы включают конкретные примеры C₂₋₆ алкиленовой группы, а также следующие, хотя C₁₋₁₆ алкиленовая группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C₁] метилен;

[C₇] гептилен, 1-метилгексилен, 2-метилгексилен, 3-метилгексилен, 4-

метилгексилен, 5-метилгексилен, 6-метилгексилен, 1-этилпентилен, 2-этилпентилен, 3-этилпентилен, 4-этилпентилен, 5-этилпентилен, 1-пропилбутилен, 2-пропилбутилен, 3-пропилбутилен, 4-пропилбутилен), 1-бутилпропилен, 2-бутилпропилен, 3-бутилпропилен, 1-пентилэтилен, 2-пентилэтилен и гексилметилен;

[C₈] октилен, 1-метилгептилен, 2-метилгептилен, 3-метилгептилен, 4-метилгептилен, 5-метилгептилен, 6-метилгептилен, 1-этилгексилен, 2-этилгексилен, 3-этилгексилен, 4-этилгексилен, 5-этилгексилен, 6-этилгексилен, 1-пропилпентилен, 2-пропилпентилен, 3-пропилпентилен, 4-пропилпентилен, 5-пропилпентилен, 1-бутилбутилен, 2-бутилбутилен, 3-бутилбутилен, 4-бутилбутилен, 1-пентилпропилен, 2-пентилпропилен, 3-пентилпропилен, 1-гексилэтилен, 2-гексилэтилен и гептилметилен;

[C₉] нонилен, 1-метилоктилен, 2-метилоктилен, 3-метилоктилен, 4-метилоктилен, 5-метилоктилен, 6-метилоктилен, 7-метилоктилен, 8-метилоктилен, 1-этилгептилен, 2-этилгептилен, 3-этилгептилен, 4-этилгептилен, 5-этилгептилен, 6-этилгептилен, 7-этилгептилен, 1-пропилгексилен, 2-пропилгексилен, 3-пропилгексилен, 4-пропилгексилен, 5-пропилгексилен, 6-пропилгексилен, 1-бутилпентилен, 2-бутилпентилен, 3-бутилпентилен, 4-бутилпентилен, 5-бутилпентилен, 1-пентилбутилен, 2-пентилбутилен, 3-пентилбутилен, 4-пентилбутилен, 1-гексилпропилен, 2-гексилпропилен, 3-гексилпропилен, 1-гептилэтилен, 2-гептилэтилен и октилметилен;

[C₁₀] децилен, 1-метилнонилен, 2-метилнонилен, 3-метилнонилен, 4-метилнонилен, 5-метилнонилен, 6-метилнонилен, 7-метилнонилен, 8-метилнонилен, 9-метилнонилен, 1-этилоктилен, 2-этилоктилен, 3-этилоктилен, 4-этилоктилен, 5-этилоктилен, 6-этилоктилен, 7-этилоктилен, 8-этилоктилен, 1-пропилгептилен, 2-пропилгептилен, 3-пропилгептилен, 4-пропилгептилен, 5-пропилгептилен, 6-пропилгептилен, 7-пропилгептилен, 1-бутилгексилен, 2-бутилгексилен, 3-бутилгексилен, 4-бутилгексилен, 5-бутилгексилен, 6-бутилгексилен, 1-пентилпентилен, 2-пентилпентилен, 3-пентилпентилен, 4-пентилпентилен, 5-пентилпентилен, 1-гексилбутилен, 2-гексилбутилен, 3-гексилбутилен, 4-гексилбутилен, 1-гептилпропилен, 2-гептилпропилен, 3-гептилпропилен, 1-октилэтилен, 2-октилэтилен и нонилметилен;

[C₁₁] ундецилен, 1-метилдецилен, 2-метилдецилен, 3-метилдецилен, 4-метилдецилен, 5-метилдецилен, 6-метилдецилен, 7-метилдецилен, 8-метилдецилен, 9-метилдецилен, 10-метилдецилен, 1-этилнонилен, 2-этилнонилен, 3-этилнонилен, 4-этилнонилен, 5-этилнонилен, 6-этилнонилен, 7-этилнонилен, 8-этилнонилен, 9-этилнонилен, 1-пропилоктилен, 2-пропилоктилен, 3-пропилоктилен, 4-пропилоктилен, 5-пропилоктилен, 6-пропилоктилен, 7-пропилоктилен, 8-пропилоктилен, 1-бутилгептилен, 2-бутилгептилен, 3-бутилгептилен, 4-бутилгептилен, 5-бутилгептилен, 6-бутилгептилен, 7-бутилгептилен, 1-пентилгексилен, 2-пентилгексилен, 3-пентилгексилен, 4-пентилгексилен, 5-пентилгексилен, 6-пентилгексилен, 1-гексилпентилен, 2-гексилпентилен, 3-гексилпентилен, 4-гексилпентилен, 5-гексилпентилен, 1-гептилбутилен, 2-гептилбутилен, 3-гептилбутилен, 4-гептилбутилен, 1-октилпропилен, 2-октилпропилен, 3-октилпропилен, 1-нонилэтилен, 2-нонилэтилен и децилметилен;

11-метилпентадецилен, 12-метилпентадецилен, 13-метилпентадецилен, 14-метилпентадецилен, 15-метилпентадецилен, 1-этилтетрадецилен, 2-этилтетрадецилен, 3-этилтетрадецилен, 4-этилтетрадецилен, 5-этилтетрадецилен, 6-этилтетрадецилен, 7-этилтетрадецилен, 8-этилтетрадецилен, 9-этилтетрадецилен, 10-этилтетрадецилен, 11-этилтетрадецилен, 12-этилтетрадецилен, 13-этилтетрадецилен, 1-пропилтридецилен, 2-пропилтридецилен, 3-пропилтридецилен, 4-пропилтридецилен, 5-пропилтридецилен, 6-пропилтридецилен, 7-пропилтридецилен, 8-пропилтридецилен, 9-пропилтридецилен, 10-пропилтридецилен, 11-пропилтридецилен, 12-пропилтридецилен, 13-пропилтридецилен, 1-бутилдодэцилен, 2-бутилдодэцилен, 3-бутилдодэцилен, 4-бутилдодэцилен, 5-бутилдодэцилен, 6-бутилдодэцилен, 7-бутилдодэцилен, 8-бутилдодэцилен, 9-бутилдодэцилен, 10-бутилдодэцилен, 11-бутилдодэцилен, 12-бутилдодэцилен, 1-пентилундецилен, 2-пентилундецилен, 3-пентилундецилен, 4-пентилундецилен, 5-пентилундецилен, 6-пентилундецилен, 7-пентилундецилен, 8-пентилундецилен, 9-пентилундецилен, 10-пентилундецилен, 11-пентилундецилен, 1-гексилдецилен, 2-гексилдецилен, 3-гексилдецилен, 4-гексилдецилен, 5-гексилдецилен, 6-гексилдецилен, 7-гексилдецилен, 8-гексилдецилен, 9-гексилдецилен, 10-гексилдецилен, 1-гептилнонилен, 2-гептилнонилен, 3-гептилнонилен, 4-гептилнонилен, 5-гептилнонилен, 6-гептилнонилен, 7-гептилнонилен, 8-гептилнонилен, 9-гептилнонилен, 1-октилоктилен, 2-октилоктилен, 3-октилоктилен, 4-октилоктилен, 5-октилоктилен, 6-октилоктилен, 7-октилоктилен, 8-октилоктилен, 1-нонилгептилен, 2-нонилгептилен, 3-нонилгептилен, 4-нонилгептилен, 5-нонилгептилен, 6-нонилгептилен, 7-нонилгептилен, 1-децилгексилен, 2-децилгексилен, 3-децилгексилен, 4-децилгексилен, 5-децилгексилен, 6-децилгексилен, 1-ундецилпентилен, 2-ундецилпентилен, 3-ундецилпентилен, 4-ундецилпентилен, 5-ундецилпентилен, 1-додэцилбутилен, 2-додэцилбутилен, 3-додэцилбутилен, 4-додэцилбутилен, 1-тридецилпропилен, 2-тридецилпропилен, 3-тридецилпропилен, 1-тетрадецилэтилен, 2-тетрадецилэтилен и пентадецилметилен.

[0030]

"Необязательно замещенная C_{1-16} алкиленовая группа" R^3 предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{1-10} алкиленовую группу".

[0031]

" C_{4-16} алкениленовая группа" (R^3) относится к двухвалентной группе, происходящей из алкенильной группы, имеющей от 4 до 16 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными, и положение углерод-углеродной двойной связи также является произвольным. Конкретные примеры C_{4-16} алкениленовой группы включают следующие, хотя C_{4-16} алкениленовая группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C_4] 1-бутенилен, 2-бутенилен, 3-бутенилен, 1-метил-1-пропенилен, 2-метил-1-пропенилен, 1-метил-2-пропенилен и 2-метил-2-пропенилен;

[C₅] 1-пентенилен, 2-пентенилен, 3-пентенилен, 4-пентенилен, 1-метил-1-бутенилен, 2-метил-1-бутенилен, 3-метил-1-бутенилен, 1-метил-2-бутенилен, 2-метил-2-бутенилен, 3-метил-2-бутенилен, 1-метил-3-бутенилен, 2-метил-3-бутенилен, 3-метил-3-бутенилен, 1-этил-1-пропенилен, 2-этил-1-пропенилен, 1-этил-2-пропенилен и 2-этил-3-пропенилен;

[C₆] 1-гексенилен, 2-гексенилен, 3-гексенилен, 4-гексенилен, 5-гексенилен, 1-метил-1-пентенилен, 1-метил-2-пентенилен, 1-метил-3-пентенилен, 1-метил-4-пентенилен, 2-метил-1-пентенилен, 2-метил-2-пентенилен, 2-метил-3-пентенилен, 2-метил-4-пентенилен, 3-метил-1-пентенилен, 3-метил-2-пентенилен, 3-метил-3-пентенилен, 3-метил-4-пентенилен, 4-метил-1-пентенилен, 4-метил-2-пентенилен, 4-метил-3-пентенилен, 4-метил-4-пентенилен, 1-этил-1-бутенилен, 1-этил-2-бутенилен, 1-этил-3-бутенилен, 2-этил-1-бутенилен, 2-этил-2-бутенилен, 2-этил-3-бутенилен, 3-этил-1-бутенилен, 3-этил-2-бутенилен, 3-этил-3-бутенилен, 1-пропил-1-пропенилен, 2-пропил-1-пропенилен, 1-пропил-2-пропенилен и 2-пропил-2-пропенилен;

[C₇] 1-гептенилен, 2-гептенилен, 3-гептенилен, 4-гептенилен, 5-гептенилен и 6-гептенилен;

[C₈] 1-октенилен, 2-октенилен, 3-октенилен, 4-октенилен, 5-октенилен, 6-октенилен и 7-октенилен;

[C₉] 1-ноненилен, 2-ноненилен, 3-ноненилен, 4-ноненилен, 5-ноненилен, 6-ноненилен, 7-ноненилен и 8-ноненилен;

[C₁₀] 1-деценилен, 2-деценилен, 3-деценилен, 4-деценилен, 5-деценилен, 6-деценилен, 7-деценилен, 8-деценилен и 9-деценилен (C₁₀);

[C₁₁] 1-ундеценилен, 2-ундеценилен, 3-ундеценилен, 4-ундеценилен, 5-ундеценилен, 6-ундеценилен, 7-ундеценилен, 8-ундеценилен, 9-ундеценилен и 10-ундеценилен;

[C₁₂] 1-додэценилен, 2-додэценилен, 3-додэценилен, 4-додэценилен, 5-додэценилен, 6-додэценилен, 7-додэценилен, 8-додэценилен, 9-додэценилен, 10-додэценилен и 11-додэценилен;

[C₁₃] 1-тридэценилен, 2-тридэценилен, 3-тридэценилен, 4-тридэценилен, 5-тридэценилен, 6-тридэценилен, 7-тридэценилен, 8-тридэценилен, 9-тридэценилен, 10-тридэценилен, 11-тридэценилен и 12-тридэценилен;

[C₁₄] 1-тетрадэценилен, 2-тетрадэценилен, 3-тетрадэценилен, 4-тетрадэценилен, 5-тетрадэценилен, 6-тетрадэценилен, 7-тетрадэценилен, 8-тетрадэценилен, 9-тетрадэценилен, 10-тетрадэценилен, 11-тетрадэценилен, 12-тетрадэценилен и 13-тетрадэценилен;

[C₁₅] 1-пентадэценилен, 2-пентадэценилен, 3-пентадэценилен, 4-пентадэценилен, 5-пентадэценилен, 6-пентадэценилен, 7-пентадэценилен, 8-пентадэценилен, 9-пентадэценилен, 10-пентадэценилен, 11-пентадэценилен, 12-пентадэценилен, 13-пентадэценилен и 14-пентадэценилен; и

[C₁₆] 1-гексадэценилен, 2-гексадэценилен, 3-гексадэценилен, 4-гексадэценилен, 5-гексадэценилен, 6-гексадэценилен, 7-гексадэценилен, 8-гексадэценилен, 9-гексадэценилен, 10-гексадэценилен, 11-гексадэценилен, 12-гексадэценилен, 13-гексадэценилен, 14-

гексадеценилен и 15-гексадеценилен. C_{4-16} алкениленовая группа содержит одну углерод-углеродную двойную связь и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры, любая из которых является допустимой.

[0032]

" C_{7-16} алкадиениленовая группа" (R^3) относится к двухвалентной группе, происходящей из алкадиенильной группы, имеющей 7-16 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными, и положение углерод-углеродной двойной связи также является произвольным. Конкретные примеры C_{7-16} алкадиениленовой группы включают следующие, хотя C_{7-16} алкадиениленовая группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C_7] 1,3-гептадиенилен, 1,4-гептадиенилен, 1,5-гептадиенилен, 1,6-гептадиенилен, 2,4-гептадиенилен, 2,5-гептадиенилен, 2,6-гептадиенилен, 3,5-гептадиенилен и 3,6-гептадиенилен;

[C_8] 1,3-октадиенилен, 1,4-октадиенилен, 1,5-октадиенилен, 1,6-октадиенилен, 1,7-октадиенилен, 2,4-октадиенилен, 2,5-октадиенилен, 2,6-октадиенилен, 2,7-октадиенилен, 3,5-октадиенилен, 3,6-октадиенилен, 3,7-октадиенилен, 4,6-октадиенилен, 4,7-октадиенилен и 5,7-октадиенилен;

[C_9] 1,3-нонадиенилен, 1,4-нонадиенилен, 1,5-нонадиенилен, 1,6-нонадиенилен, 1,7-нонадиенилен, 1,8-нонадиенилен, 2,4-нонадиенилен, 2,5-нонадиенилен, 2,6-нонадиенилен, 2,7-нонадиенилен, 2,8-нонадиенилен, 3,5-нонадиенилен, 3,6-нонадиенилен, 3,7-нонадиенилен, 3,8-нонадиенилен, 4,6-нонадиенилен, 4,7-нонадиенилен, 4,8-нонадиенилен, 5,7-нонадиенилен, 5,8-нонадиенилен и 6,8-нонадиенилен;

[C_{10}] 1,3-декадиенилен, 1,4-декадиенилен, 1,5-декадиенилен, 1,6-декадиенилен, 1,7-декадиенилен, 1,8-декадиенилен, 1,9-декадиенилен, 2,4-декадиенилен, 2,5-декадиенилен, 2,6-декадиенилен, 2,7-декадиенилен, 2,8-декадиенилен, 2,9-декадиенилен, 3,5-декадиенилен, 3,6-декадиенилен, 3,7-декадиенилен, 3,8-декадиенилен, 3,9-декадиенилен, 4,6-декадиенилен, 4,7-декадиенилен, 4,8-декадиенилен, 4,9-декадиенилен, 5,7-декадиенилен, 5,8-декадиенилен, 5,9-декадиенилен, 6,8-декадиенилен, 6,9-декадиенилен и 7,9-декадиенилен;

[C_{11}] 1,3-ундекадиенилен, 1,4-ундекадиенилен, 1,5-ундекадиенилен, 1,6-ундекадиенилен, 1,7-ундекадиенилен, 1,8-ундекадиенилен, 1,9-ундекадиенилен, 1,10-ундекадиенилен, 2,4-ундекадиенилен, 2,5-ундекадиенилен, 2,6-ундекадиенилен, 2,7-ундекадиенилен, 2,8-ундекадиенилен, 2,9-ундекадиенилен, 2,10-ундекадиенилен, 3,5-ундекадиенилен, 3,6-ундекадиенилен, 3,7-ундекадиенилен, 3,8-ундекадиенилен, 3,9-ундекадиенилен, 3,10-ундекадиенилен, 4,6-ундекадиенилен, 4,7-ундекадиенилен, 4,8-ундекадиенилен, 4,9-ундекадиенилен, 4,10-ундекадиенилен, 5,7-ундекадиенилен, 5,8-ундекадиенилен, 5,9-ундекадиенилен, 5,10-ундекадиенилен, 6,8-ундекадиенилен, 6,9-ундекадиенилен, 6,10-ундекадиенилен, 7,9-ундекадиенилен, 7,10-ундекадиенилен и 8,10-

гексадекаденилен, 1,14-гексадекаденилен, 1,15-гексадекаденилен, 2,4-гексадекаденилен, 2,5-гексадекаденилен, 2,6-гексадекаденилен, 2,7-гексадекаденилен, 2,8-гексадекаденилен, 2,9-гексадекаденилен, 2,10-гексадекаденилен, 2,11-гексадекаденилен, 2,12-гексадекаденилен, 2,13-гексадекаденилен, 2,14-гексадекаденилен, 2,15-гексадекаденилен, 3,5-гексадекаденилен, 3,6-гексадекаденилен, 3,7-гексадекаденилен, 3,8-гексадекаденилен, 3,9-гексадекаденилен, 3,10-гексадекаденилен, 3,11-гексадекаденилен, 3,12-гексадекаденилен, 3,13-гексадекаденилен, 3,14-гексадекаденилен, 3,15-гексадекаденилен, 4,6-гексадекаденилен, 4,7-гексадекаденилен, 4,8-гексадекаденилен, 4,9-гексадекаденилен, 4,10-гексадекаденилен, 4,11-гексадекаденилен, 4,12-гексадекаденилен, 4,13-гексадекаденилен, 4,14-гексадекаденилен, 4,15-гексадекаденилен, 5,7-гексадекаденилен, 5,8-гексадекаденилен, 5,9-гексадекаденилен, 5,10-гексадекаденилен, 5,11-гексадекаденилен, 5,12-гексадекаденилен, 5,13-гексадекаденилен, 5,14-гексадекаденилен, 5,15-гексадекаденилен, 6,8-гексадекаденилен, 6,9-гексадекаденилен, 6,10-гексадекаденилен, 6,11-гексадекаденилен, 6,12-гексадекаденилен, 6,13-гексадекаденилен, 6,14-гексадекаденилен, 6,15-гексадекаденилен, 7,9-гексадекаденилен, 7,10-гексадекаденилен, 7,11-гексадекаденилен, 7,12-гексадекаденилен, 7,13-гексадекаденилен, 7,14-гексадекаденилен, 7,15-гексадекаденилен, 8,10-гексадекаденилен, 8,11-гексадекаденилен, 8,12-гексадекаденилен, 8,13-гексадекаденилен, 8,14-гексадекаденилен, 8,15-гексадекаденилен, 9,11-гексадекаденилен, 9,12-гексадекаденилен, 9,13-гексадекаденилен, 9,14-гексадекаденилен, 9,15-гексадекаденилен, 10,12-гексадекаденилен, 10,13-гексадекаденилен, 10,14-гексадекаденилен, 10,15-гексадекаденилен, 11,13-гексадекаденилен, 11,14-гексадекаденилен, 11,15-гексадекаденилен, 12,14-гексадекаденилен, 12,15-гексадекаденилен, 13,15-гексадекаденилен и 13,16-гексадекаденилен. С₇₋₁₆ алкадениленовая группа содержит две углерод-углеродные двойные связи и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры по каждой из связей независимо, любая из которых является допустимой.

[0033]

"С₁₋₁₈ алкильная группа" (R⁴) относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 18 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными. Конкретные примеры С₁₋₁₈ алкильной группы включают конкретные примеры "С₁₋₁₇ алкильной группы" (R^A и R^B) а также следующие, хотя С₁₋₁₈ алкильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[С₁₈] октадецил, 1-метилгептадецил, 2-метилгептадецил, 3-метилгептадецил, 4-метилгептадецил, 5-метилгептадецил, 6-метилгептадецил, 7-метилгептадецил, 8-метилгептадецил, 9-метилгептадецил, 10-метилгептадецил, 11-метилгептадецил, 12-

метилгептадецил, 13-метилгептадецил, 14-метилгептадецил, 15-метилгептадецил, 16-метилгептадецил, 1-этилгексадецил, 2-этилгексадецил, 3-этилгексадецил, 4-этилгексадецил, 5-этилгексадецил, 6-этилгексадецил, 7-этилгексадецил, 8-этилгексадецил, 9-этилгексадецил, 10-этилгексадецил, 11-этилгексадецил, 12-этилгексадецил, 13-этилгексадецил, 14-этилгексадецил, 1-пропилпентадецил, 2-пропилпентадецил, 3-пропилпентадецил, 4-пропилпентадецил, 5-пропилпентадецил, 6-пропилпентадецил, 7-пропилпентадецил, 8-пропилпентадецил, 9-пропилпентадецил, 10-пропилпентадецил, 11-пропилпентадецил, 12-пропилпентадецил, 1-бутилтетрадецил, 2-бутилтетрадецил, 3-бутилтетрадецил, 4-бутилтетрадецил, 5-бутилтетрадецил, 6-бутилтетрадецил, 7-бутилтетрадецил, 8-бутилтетрадецил, 9-бутилтетрадецил, 10-бутилтетрадецил, 1-пентилтридецил, 2-пентилтридецил, 3-пентилтридецил, 4-пентилтридецил, 5-пентилтридецил, 6-пентилтридецил, 7-пентилтридецил, 8-пентилтридецил, 1-гексилдодецил, 2-гексилдодецил, 3-гексилдодецил, 4-гексилдодецил, 5-гексилдодецил, 6-гексилдодецил, 1-гептилундецил, 2-гептилундецил, 3-гептилундецил, 4-гептилундецил, 1-октилдецил и 2-октилдецил.

[0034]

"Необязательно замещенная C_{1-18} алкильная группа" R^4 предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{1-16} алкильную группу", более предпочтительно "необязательно замещенную C_{1-14} алкильную группу".

[0035]

" C_{3-18} алкенильная группа" (R^4) относится к алкенильной группе, имеющей от 3 до 18 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными, и положение углерод-углеродной двойной связи также является произвольным. Конкретные примеры C_{3-18} алкенильной группы включают конкретные примеры " C_{3-17} алкенильной группы" (R^A и R^B), а также следующие, хотя C_{3-18} алкенильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C_{18}] 1-октадеценил, 2-октадеценил, 3-октадеценил, 4-октадеценил, 5-октадеценил, 6-октадеценил, 7-октадеценил, 8-октадеценил, 9-октадеценил, 10-октадеценил, 11-октадеценил, 12-октадеценил, 13-октадеценил, 14-октадеценил, 15-октадеценил, 16-октадеценил и 17-октадеценил. C_{3-18} алкенильная группа содержит одну углерод-углеродную двойную связь и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры, любая из которых является допустимой.

[0036]

"Необязательно замещенная C_{3-18} алкенильная группа" R^4 предпочтительно представляет собой "необязательно замещенную C_{5-18} алкенильную группу", более предпочтительно "необязательно замещенную C_{7-18} алкенильную группу".

[0037]

" C_{15-18} алкадиенильная группа" (R^4) относится к алкадиенильной группе, имеющей

от 15 до 18 атомов углерода, которая может быть линейной или разветвленной. Для разветвленной формы количество связей и положение связывания в разветвленной цепи являются произвольными, и положение углерод-углеродной двойной связи также является произвольным. Конкретные примеры C_{15-18} алкадиенильной группы включают конкретные примеры "C₁₅₋₁₇ алкадиенильной группы" (R^A и R^B), а также следующие, хотя C_{15-18} алкадиенильная группа, которая может использоваться в рамках настоящего изобретения, не ограничивается этими примерами:

[C₁₈] 1,3-октадекадиенил, 1,4-октадекадиенил, 1,5-октадекадиенил, 1,6-октадекадиенил, 1,7-октадекадиенил, 1,8-октадекадиенил, 1,9-октадекадиенил, 1,10-октадекадиенил, 1,11-октадекадиенил, 1,12-октадекадиенил, 1,13-октадекадиенил, 1,14-октадекадиенил, 1,15-октадекадиенил, 1,16-октадекадиенил, 1,17-октадекадиенил, 2,4-октадекадиенил, 2,5-октадекадиенил, 2,6-октадекадиенил, 2,7-октадекадиенил, 2,8-октадекадиенил, 2,9-октадекадиенил, 2,10-октадекадиенил, 2,11-октадекадиенил, 2,12-октадекадиенил, 2,13-октадекадиенил, 2,14-октадекадиенил, 2,15-октадекадиенил, 2,16-октадекадиенил, 2,17-октадекадиенил, 3,5-октадекадиенил, 3,6-октадекадиенил, 3,7-октадекадиенил, 3,8-октадекадиенил, 3,9-октадекадиенил, 3,10-октадекадиенил, 3,11-октадекадиенил, 3,12-октадекадиенил, 3,13-октадекадиенил, 3,14-октадекадиенил, 3,15-октадекадиенил, 3,16-октадекадиенил, 3,17-октадекадиенил, 4,6-октадекадиенил, 4,7-октадекадиенил, 4,8-октадекадиенил, 4,9-октадекадиенил, 4,10-октадекадиенил, 4,11-октадекадиенил, 4,12-октадекадиенил, 4,13-октадекадиенил, 4,14-октадекадиенил, 4,15-октадекадиенил, 4,16-октадекадиенил, 4,17-октадекадиенил, 5,7-октадекадиенил, 5,8-октадекадиенил, 5,9-октадекадиенил, 5,10-октадекадиенил, 5,11-октадекадиенил, 5,12-октадекадиенил, 5,13-октадекадиенил, 5,14-октадекадиенил, 5,15-октадекадиенил, 5,16-октадекадиенил, 5,17-октадекадиенил, 6,8-октадекадиенил, 6,9-октадекадиенил, 6,10-октадекадиенил, 6,11-октадекадиенил, 6,12-октадекадиенил, 6,13-октадекадиенил, 6,14-октадекадиенил, 6,15-октадекадиенил, 6,16-октадекадиенил, 6,17-октадекадиенил, 7,9-октадекадиенил, 7,10-октадекадиенил, 7,11-октадекадиенил, 7,12-октадекадиенил, 7,13-октадекадиенил, 7,14-октадекадиенил, 7,15-октадекадиенил, 7,16-октадекадиенил, 7,17-октадекадиенил, 8,10-октадекадиенил, 8,11-октадекадиенил, 8,12-октадекадиенил, 8,13-октадекадиенил, 8,14-октадекадиенил, 8,15-октадекадиенил, 8,16-октадекадиенил, 8,17-октадекадиенил, 9,11-октадекадиенил, 9,12-октадекадиенил, 9,13-октадекадиенил, 9,14-октадекадиенил, 9,15-октадекадиенил, 9,16-октадекадиенил, 9,17-октадекадиенил, 10,12-октадекадиенил, 10,13-октадекадиенил, 10,14-октадекадиенил, 10,15-октадекадиенил, 10,16-октадекадиенил, 10,17-октадекадиенил, 11,13-октадекадиенил, 11,14-октадекадиенил, 11,15-октадекадиенил, 11,16-октадекадиенил, 11,17-октадекадиенил, 12,14-октадекадиенил, 12,15-октадекадиенил, 12,16-октадекадиенил, 12,17-октадекадиенил, 13,15-октадекадиенил, 13,16-октадекадиенил, 13,17-октадекадиенил, 14,16-октадекадиенил, 14,17-октадекадиенил и 15,17-октадекадиенил. C_{15-18} алкадиенильная группа содержит две углерод-углеродных двойных связи и, таким образом, возможны цис- и транс-структуры по каждой из связей независимо, любая из которых

является допустимой.

[0038]

Примеры "заместителя", который может присутствовать в каждой из C_{1-5} алкильной группы (R^1, R^2, R^{11}, R^{12} или R^{13}); C_{1-17} алкильной группы, C_{3-17} алкенильной группы или C_{15-17} алкадиенильной группы (R^A или R^B/R^{A1} или R^{B1}); C_{1-16} алкиленовой группы, C_{4-16} алкениленовой группы или C_{7-16} алкадиениленовой группы (R^3); и C_{1-18} алкильной группы, C_{3-18} алкенильной группы или C_{15-18} алкадиенильной группы (R^4), включают атомы галогена, цианогруппу, нитрогруппу, ацильные группы (например, формильная группа, ацетильная группа и пропионильная группа), необязательно дополнительно замещенную аминогруппу, необязательно дополнительно замещенную карбамоильную группу, необязательно дополнительно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно дополнительно замещенную сульфоамильную группу, необязательно дополнительно замещенную гидроксигруппу, необязательно дополнительно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно дополнительно замещенную силильную группу. Примеры "дополнительного заместителя", который может присутствовать на этих "заместителях", включают атомы галогена, цианогруппу, нитрогруппу, аминогруппу, гидроксигруппу и сульфанильную группу.

[0039]

Z^- конкретно не ограничен при условии, что анион может быть электрически связан с W , который представляет собой $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}$. Предпочтительным является фармакологически приемлемый анион. Предпочтительные примеры Z^- включают: ионы галогенводородных кислот (фторидные ионы, хлоридные ионы, бромидные ионы и йодидные ионы); анионы неорганических кислот, такие как ионы азотной кислоты, ионы серной кислоты и ионы фосфорной кислоты; анионы органических кислот, такие как ионы муравьиной кислоты, ионы уксусной кислоты, ионы трифторуксусной кислоты, ионы фталевой кислоты, ионы фумаровой кислоты, ионы щавелевой кислоты, ионы виннокаменной кислоты, ионы малеиновой кислоты, ионы лимонной кислоты, ионы янтарной кислоты, ионы яблочной кислоты, ионы метансульфоновой кислоты, ионы бензолсульфоновой кислоты и ионы *p*-толуолсульфоновой кислоты и ионы аспарагиновой кислоты.

[0040]

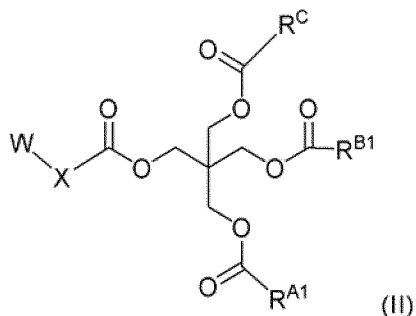
Соединение (I) может быть классифицировано на следующие три типа в зависимости от вариантов осуществления R^A и R^B , более конкретно, того, является ли каждый из R^A и R^B необязательно замещенной C_{1-17} алкильной группой, необязательно замещенной C_{3-17} алкенильной группой или необязательно замещенной C_{15-17} алкадиенильной группой, не содержащей сложноэфирной связи (далее упоминается как "группа $R^{A/B} 1$ "), или $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$, содержащей сложную эфирную связь (далее упоминается как "группа $R^{A/B} 2$ ").

[0041]

Первый тип представляет собой соединение, соответствующее следующей формуле

(II) (соединение (II)). Формула (II) соответствует формуле (I), где каждый из R^A и R^B относится к группе $R^{A/B} 1$ (которая не содержит сложную эфирную связь). В этом случае R^A и R^B обозначаются как R^{A1} и R^{B1} , соответственно. В формуле (II) символы, отличные от R^{A1} и R^{B1} , являются такими, как определено для формулы (I). Соединение (II) представляет собой катионный липид, в котором только одна боковая цепь, т.е. боковая цепь, содержащая R^C , из трех боковых цепей имеет две сложноэфирных связи.

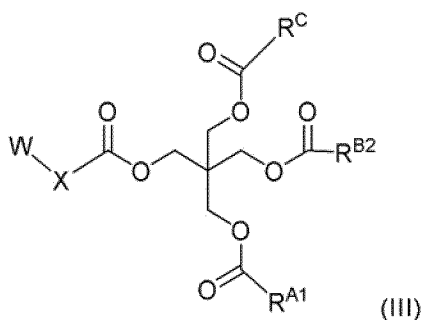
[Формула 10]



[0042]

Вторым типом является соединение, соответствующее следующей формуле (III) (соединение (III)). Формула (III) соответствует формуле (I), где R^A относится к группе $R^{A/B} 1$ (которая не содержит сложноэфирную связь) и R^B представляет собой группу $R^{A/B} 2$ (которая содержит сложноэфирную связь). В этом случае R^A и R^B обозначаются как R^{A1} и R^{B2} , соответственно. В формуле (III) символы, отличные от R^{A1} и R^{B2} , являются такими, как определено в формуле (I). Соединение (III) представляет собой катионный липид, в котором две боковых цепи, т.е. боковая цепь, содержащая R^C , и боковая цепь, содержащая R^{B2} , из трех боковых цепей имеют две сложноэфирных связи.

[Формула 11]

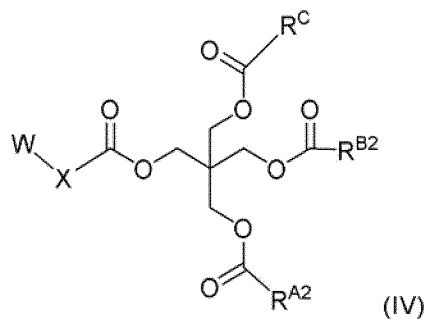


[0043]

Третьим типом является соединение, соответствующее приведенной ниже формуле (IV) (соединение (IV)). Формула (IV) соответствует формуле (I), где каждый из R^A и R^B представляет собой $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$ (группа $R^{A/B} 2$). В этом случае R^A и R^B обозначаются как R^{A2} и R^{B2} , соответственно. В частности, в формуле (IV) все из R^{A2} , R^{B2} и R^C определены как $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$. В формуле (IV) символы, отличные от R^{A2} и R^{B2} , являются такими, как определено в формуле (I). Соединение (IV) представляет собой катионный липид, в котором все три боковых цепи, т.е. все из боковой цепи, содержащей R^C , боковой цепи, содержащей R^{B2} , и боковой цепи, содержащей R^{A2} , имеют

две сложноэфирных связи.

[Формула 12]



[0044]

Соль соединения (I) предпочтительно представляет собой фармакологически приемлемую соль. Ее примеры включают соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами и соли с основными и кислыми аминокислотами.

[0045]

Предпочтительные примеры солей с неорганическими основаниями включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния; соль алюминия и соль аммония. Предпочтительными являются соль натрия, соль калия, соль кальция и соль магния, и более предпочтительными являются соль натрия и соль калия.

[0046]

Предпочтительные примеры солей с органическими основаниями включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтанолламином, триэтанолламином, трометином [трис(гидроксиэтил)метиламин], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином и N, N-дибензилэтилендиамином.

[0047]

Предпочтительные примеры солей с неорганическими кислотами включают соли с фтористоводородной кислотой, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, йодистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой и фосфорной кислотой. Предпочтительными являются соли с хлористоводородной кислотой и соли с фосфорной кислотой.

[0048]

Предпочтительные примеры солей с органическими кислотами включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, виннокаменной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой и п-толуолсульфоновой кислотой.

[0049]

Предпочтительные примеры солей с основными аминокислотами включают соли с

аргинином, лизином и орнитином.

[0050]

Предпочтительные примеры солей с кислыми аминокислотами включают соли с аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой.

[0051]

В рамках настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве катионного липида. Катионный липид может образовывать комплекс с множеством молекул в растворителе или дисперсионной среде. Комплекс может содержать дополнительный компонент в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Примеры дополнительного компонента включают другие липидные компоненты и нуклеиновые кислоты.

[0052]

Примеры других липидных компонентов включают структурированные липиды, которые могут составлять липидные частицы. Например, в качестве такого структурированного липида можно использовать по меньшей мере один представитель, выбранный из группы, состоящей из:

стеринов (например, холестерин, сложный эфир холестерина и холестерилгемисукцинат);

фосфолипидов (например, фосфатидилхолины (например, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, диолеилфосфатидилхолин, пальмитоилолеилфосфатидилхолин, дилиноленоилфосфатидилхолин, MC-1010 (NOF Corporation), MC-2020 (NOF Corporation), MC-4040 (NOF Corporation), MC-6060 (NOF Corporation) и MC-8080 (NOF Corporation)), фосфатидилсерины (например, дипальмитоилфосфатидилсерин, дистеароилфосфатидилсерин, диолеилфосфатидилсерин и пальмитоилолеилфосфатидилсерин), фосфатидилэтаноламины (например, дипальмитоилфосфатидилэтаноламин, дистеароилфосфатидилэтаноламин, диолеилфосфатидилэтаноламин, пальмитоилолеилфосфатидилэтаноламин и лизофосфатидилэтаноламин), фосфатидилинозитол и фосфатидная кислота); и

полиэтиленгликоль-липидов (ПЭГ-липиды) (например, PEG-DAA, PEG-DAG, конъюгат ПЭГ-фосфолипид, PEG-Cer, ПЭГ-холестерин, PEG-C-DOMG, 2KPEG-CMG, GM-020 (NOF Corporation), GS-020 (NOF Corporation) и GS-050 (NOF Corporation)). В рамках настоящего изобретения в качестве структурированных липидов предпочтительно используют представителей всех трех из стеринов (в частности, холестерин), фосфолипидов (в частности, фосфатидилхолин) и полиэтиленгликоль-липидов.

[0053]

Соотношение между соединением по настоящему изобретению и структурированным липидом в смешанном липидном компоненте, формирующем липидную частицу по настоящему изобретению, может быть соответствующим образом скорректировано в зависимости от назначения или применения. Например, доля

структурированного липида обычно составляет от 0,008 до 4 моль, предпочтительно от 0,4 до 1,5 моль в расчете на 1 моль соединения по настоящему изобретению. В соответствии с другим определением, смешанный липидный компонент содержит обычно от 1 до 4 моль соединения по настоящему изобретению, обычно от 0 до 3 моль стерина, обычно от 0 до 2 моль фосфолипида и обычно от 0 до 1 моль полиэтиленгликоль-липид. В более предпочтительном аспекте в случае применения соединения по настоящему изобретению и дополнительного липидного компонента в смеси, смесь содержит от 1 до 1,5 моль соединения по настоящему изобретению, от 0 до 1,25 моль стерина, от 0 до 0,5 моль фосфолипида и от 0 до 0,125 моль полиэтиленгликоль-липид.

[0054]

Соединение по настоящему изобретению может использоваться для получения липидной частицы по настоящему изобретению. Липидная частица по настоящему изобретению означает комплекс, описанный выше, за исключением того, что этот комплекс не содержит нуклеиновую кислоту. Форма липидной частицы по настоящему изобретению конкретно не ограничена и включает, например, комплекс, собранный из соединения по настоящему изобретению и т.д. так, чтобы он имел сферическую форму, комплекс, собранный из него так, чтобы он имел конкретную форму, комплекс, растворенный в растворителе, и комплекс, равномерно или неравномерно диспергированный в дисперсионной среде.

[0055]

Липидная частица по настоящему изобретению (например, липидная частица, образованная соединением по настоящему изобретению и дополнительным структурированным липидом) может использоваться для получения, например, композиции по настоящему изобретению, содержащей липидную частицу и нуклеиновую кислоту (в частности, нуклеиновая кислота, которая представляет собой вещество, пригодное для фармацевтического применения или применения для научных целей). Композиция по настоящему изобретению может использоваться в качестве лекарственного средства или реагента. В композиции по настоящему изобретению предпочтительно, чтобы максимальная возможная доля нуклеиновой кислоты была инкапсулирована в липидную частицу (т.е. степень инкапсулирования должна быть высокой).

[0056]

"Нуклеиновая кислота" может представлять собой любую молекулу из полимеризованных нуклеотидов и молекул, имеющих функции, эквивалентные функциям нуклеотидов. Их примеры могут включать РНК, которая является полимером рибонуклеотидов, ДНК, которая является полимером дезоксирибонуклеотидов, полимерные смеси рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов, и нуклеотидный полимер, содержащий нуклеотидный аналог. Альтернативно, можно использовать нуклеотидный полимер, содержащий производное нуклеиновой кислоты. Нуклеиновая кислота может представлять собой одноцепочечную нуклеиновую кислоту или двухцепочечную нуклеиновую кислоту. Двухцепочечная нуклеиновая кислота также включает

двухцепочечную нуклеиновую кислоту, в которой одна из цепей гибридизуется в жестких условиях в другой цепью.

[0057]

Нуклеотидный аналог может представлять собой любую молекулу при условии, что молекула представляет собой рибонуклеотид, дезоксирибонуклеотид, РНК или ДНК, модифицированную для повышения резистентности к нуклеазам, для стабилизации, для повышения аффинности в отношении нуклеиновой кислоты комплементарной цепи, для повышения клеточной проницаемости или для визуализации молекулы, по сравнению с РНК или ДНК. Нуклеотидный аналог может представлять собой встречающуюся в природе молекулу или неприродную молекулу. Его примеры включают нуклеотидный аналог с модифицированной сахарной частью и нуклеотидный аналог с модифицированной фосфодиэфирной связью.

[0058]

Нуклеотидный аналог с модифицированной сахарной частью может представлять собой любую молекулу при условии, что произвольное химическое структурное вещество добавлено к или заменяет часть или целую химическую структуру сахара в нуклеотиде. Его конкретные примеры включают нуклеотидный аналог, замещенный 2'-О-метилрибозой, нуклеотидный аналог, замещенный 2'-О-пропилрибозой, нуклеотидный аналог, замещенный 2'-метоксиэтоксирибозой, нуклеотидный аналог, замещенный 2'-О-метоксиэтилрибозой, нуклеотидный аналог, замещенный 2'-О-[2-(гуанидий)этил]рибозой, нуклеотидный аналог, замещенный 2'-фторрибозой, аналог нуклеиновой кислоты с сахарной частью, замещенной морфолинокольцом (морфолино-нуклеиновая кислота), мостиковую нуклеиновую кислоту (BNA), имеющую две циклических структуры посредством внесения мостиковой структуры в сахарную часть, более конкретно, замкнутую нуклеиновую кислоту (LNA) с атомом кислорода в положении 2' и атомом углерода в положении 4', соединенными мостиковым соединением посредством метилена, и этилен-мостиковую нуклеиновую кислоту (ENA) [Nucleic Acid Research, 32, e175 (2004)] и амид-мостиковую нуклеиновую кислоту (AmNA) с атомом углерода в положении 2' и атомом углерода в положении 4', соединенными мостиковым соединением посредством амидной связи, и, кроме того, могут включать пептидно-нуклеиновую кислоту (PNA) [Acc. Chem. Res., 32, 624 (1999)], оксипептидно-нуклеиновую кислоту (OPNA) [J. Am. Chem. Soc., 123, 4653 (2001)] и пептидно-рибонуклеиновую кислоту (PRNA) [J. Am. Chem. Soc., 122, 6900 (2000)].

[0059]

Нуклеотидный аналог с модифицированной фосфодиэфирной связью может представлять собой любую молекулу при условии, что произвольное химическое структурное вещество добавлено к или заменяет часть или целую химическую структуру фосфодиэфирной связи в нуклеотиде. Его конкретные примеры могут включать нуклеотидный аналог, замещенный фосфоротиоатной связью, и нуклеотидный аналог, замещенный N3'-P5' фосфорамидатной связью [Cell Engineering, 16, 1463-1473 (1997)]

[RNAi Method and Antisense Method, Kodansha Ltd. (2005)].

[0060]

Производное нуклеиновой кислоты может представлять собой любую молекулу при условии, что молекула представляет собой нуклеиновую кислоту с другим химическим веществом, добавленным к ней, для повышения резистентности к нуклеазам, для стабилизации, для повышения аффинности в отношении нуклеиновой кислоты комплементарной цепи, для повышения клеточной проницаемости или для визуализации молекулы, по сравнению с нуклеиновой кислотой. Его конкретные примеры могут включать производное с присоединенным 5'-полиамином, производное с присоединенным холестерином, производное с присоединенным стероидом, производное с присоединенной желчной кислотой, производное с присоединенным витамином, производное с присоединенным $Cu5$, производное с присоединенным $Cu3$, производное с присоединенным 6-FAM и производное с присоединенным биотином.

[0061]

Нуклеиновая кислота в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничена и может представлять собой нуклеиновую кислоту, предназначенную, например, для облегчения заболевания, симптома, нарушения или болезненности, и уменьшения заболевания, симптома, нарушения или патологического состояния, или предупреждения их возникновения (в настоящем описании также упоминаются как "лечение, и т.д. заболевания"), или может представлять собой нуклеиновую кислоту для регуляции экспрессии желаемого белка, пригодного для исследований, даже если это не приводит к лечению и т.д. заболевания.

[0062]

Информация о гене или полинуклеотиде, связанном с заболеванием (в настоящем описании также упоминаемом как "связанный с заболеванием ген") доступна, например, от McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, Md.) и National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, Md.).

[0063]

Конкретные примеры нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением включают одноцепочечную ДНК, двухцепочечную ДНК, миРНК, мкРНК, миметик мкРНК, антисмысловую нуклеиновую кислоту, рибозим, мРНК, гРНК, нуклеиновую кислоту-ловушку и аптамер, каждый из которых может представлять собой аналог или производное, полученные посредством искусственной модификации. Предпочтительно нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК, такую как одноцепочечная ДНК, двухцепочечная ДНК, мкРНК, мРНК или гРНК, или ее аналог или производное, полученные путем искусственной модификации.

[0064]

В рамках настоящего изобретения "миРНК" означает двухцепочечную РНК из 10-30 оснований, предпочтительно 15-25 оснований, или ее аналог, содержащие комплементарные последовательности. Предпочтительно мкРНК имеет от 1 до 3, более

предпочтительно 2 выступающих основания на 3'-конце. Часть, представляющая собой комплементарную последовательность, может быть полностью комплементарной или может содержать некомплементарное основание, и предпочтительно она является полностью комплементарной.

[0065]

мкРНК в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничена, и можно использовать, например, мкРНК для нокдауна экспрессии связанного с заболеванием гена. Связанный с заболеванием ген относится к произвольному гену или полинуклеотиду, который обеспечивает транскрипцию или трансляцию продукта на аномальном уровне или в аномальной форме в клетке, происходящей из пораженной ткани, по сравнению с не пораженной заболеванием контрольной тканью или клеткой. Альтернативно, в качестве мкРНК в соответствии с настоящим изобретением можно использовать мкРНК для регуляции экспрессии желаемого белка, пригодного для исследований.

[0066]

В рамках настоящего изобретения "мРНК" означает РНК, содержащую нуклеотидную последовательность, транслируемую в белок. мРНК в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничена при условии, что мРНК может обеспечивать внутриклеточную экспрессию желаемого белка. мРНК предпочтительно представляет собой мРНК, пригодную для фармацевтического применения (например, применение для лечения заболевания) и/или применения для научных целей. Примеры такой мРНК включают мРНК для внутриклеточной экспрессии маркерного белка, такого как люцифераза.

[0067]

В рамках настоящего изобретения "гРНК" означает гидовую РНК, адаптированную для системы CRISPR. гРНК в соответствии с настоящим изобретением может иметь форму единой цепи РНК, состоящей из cr-РНК и tracr-РНК, соединенных друг с другом, т.е. химерной РНК (также называемой единой гидовой РНК, egРНК и т.д.), или может иметь форму индивидуальных единичных цепей РНК, которые не связаны (комбинация двух цепей РНК или комбинация трех или более цепей РНК).

[0068]

В рамках настоящего изобретения "ДНК" означает ДНК, содержащую нуклеотидную последовательность, транскрибируемую в мРНК. ДНК в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничена при условии, что ДНК транскрибируется в желаемую мРНК в клетке. ДНК предпочтительно представляет собой ДНК, пригодную для фармацевтического применения (например, применение для лечения заболевания) и/или для применения для научных целей. Примеры такой ДНК включают плазмидную ДНК (пДНК), одноцепочечную ДНК (оцДНК), наноплазмиду, миникольцевую ДНК (миникольцо), ДНК с закрытыми концами (ccDNA), ДНК Doggybone (dbDNA), ДНК с мининитью (msDNA) и линейную ДНК (linDNA). Примеры такой ДНК включают ДНК для

внутриклеточной экспрессии маркерного белка, такого как люцифераза.

[0069]

ДНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать энхансер или промотор. Энхансер или промотор в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничен при условии, что энхансер или промотор может контролировать транскрипцию в желаемую мРНК в клетке. Примеры промотора или энхансера включают энхансер или промотор AroE/hAAT, промотор CAG, промотор CMV (цитомегаловирус), промотор или энхансер RSV (вирус саркомы Рауса), промотор SV40, промотор DHFR (дигидрофолатредуктаза), промотор EF1 α , промотор EF и CBA (β -актин курицы), промотор PGK (фосфоглицераткиназа), промотор hSYN (синапсин человека), промотор MND, промотор RSV (вирус саркомы Рауса LTR), промотор бета-актина курицы+интрон, промотор TRE (тетрациклин-отвечающий элемент), промотор UBC (убиквитин C), промотор MSCV U3 (LTR вируса стволовых клеток мыши), промотор GALV U3 (LTR вируса лейкоза гиббонов), промотор GUSB (бета-глюкуронидаза), промотор MeCP2, промотор GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), промотор бета-актина человека, промотор EBV (вирус Эпштейна-Барр) и промотор SFFV (LTR вируса некроза селезенки). Предпочтительно энхансер или промотор представляет собой промотор CMV или промотор CAG.

[0070]

ДНК в соответствии с настоящим изобретением может содержать энхансер или промотор. Энхансер или промотор в соответствии с настоящим изобретением конкретно не ограничен при условии, что энхансер или промотор может контролировать транскрипцию в желаемую мРНК в клетке. Примеры промотора или энхансера включают энхансер или промотор AroE/hAAT, промотор CAG, промотор CMV (цитомегаловирус), промотор или энхансер RSV (вирус саркомы Рауса), промотор SV40, промотор DHFR (дигидрофолатредуктаза), промотор EF1 α , промотор EF и CBA (β -актин курицы), промотор PGK (фосфоглицераткиназа), промотор hSYN (синапсин человека), промотор MND, промотор RSV (вирус саркомы Рауса LTR), промотор бета-актина курицы+интрон, промотор TRE (тетрациклин-отвечающий элемент), промотор UBC (убиквитин C), промотор MSCV U3 (LTR вируса стволовых клеток мыши), промотор GALV U3 (LTR вируса лейкоза гиббонов), промотор GUSB (бета-глюкуронидаза), промотор MeCP2, промотор GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), промотор бета-актина человека, промотор EBV (вирус Эпштейна-Барр) и промотор SFFV (LTR вируса некроза селезенки). Предпочтительно энхансер или промотор представляет собой промотор CMV или промотор CAG.

[0070]

Примеры заболевания, описанного выше, включают, но конкретно не ограничиваются этим, заболевания, описанные в (1)-(7), ниже. Примеры связанного с заболеванием гена представлены в скобках "()" за исключением случая, когда описаны конкретные примеры заболевания. Примеры нуклеиновой кислоты в соответствии с

настоящим изобретением также включают нуклеиновые кислоты, регулирующие уровни экспрессии этих связанных с заболеванием генов (или белков, кодируемых ими).

[0071]

(1) Гематологические заболевания: анемия (CDAN1, CDA1, RPS19, DBA, PKLR, PK1, NT5C3, UMPH1, PSN1, RHAG, RH50A, NRAMP2, SPTB, ALAS2, ANH1, ASB, ABCB7, ABC7 и ASAT), синдром голых лимфоцитов (TAPBP, TPSN, TAP2, ABCB3, PSF2, RING11, MHC2TA, C2TA и RFX5), связанные с кровотечениями заболевания (TBXA2R, P2RX1 и P2X1), дефицит фактора Н и фактор Н-подобного фактора 1 (HF1, CFH и HUS), дефицит фактора V и фактора VIII (MCFD2), дефицит фактора VII (F7), дефицит фактора X (F10), дефицит фактора XI (F11), дефицит фактора XII (F12 и HAF), дефицит фактора XIIIА (F13A1 и F13A), дефицит фактора XIIIВ (F13B), анемия Фанкони (FANCA, FACA, FA1, FA, FAA, FAAP95, FAAP90, FLJ34064, FANCB, FANCC, FACC, BRCA2, FANCD1, FANCD2, FANCD, FACD, FAD, FACE, FACE, FANCF, XRCC9, FANCG, BRIP1, BACH1, FANCI, RNF9, FANCL, FANCM и KIAA1596), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (PRF1, HPLH2, UNC13D, MUNC13-4, HPLH3, HLH3 и FHL3), гемофилия А (F8, F8C и HEMA), гемофилия В (F9 и HEMВ), геморрагические нарушения (PI, АТТ и F5), дефект лейкоцитов (ITGB2, CD18, LCAMB, LAD, EIF2B1, EIF2BA, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B5, LVWM, CACH, CLE и EIF2B4), серповидно-клеточная анемия (HBB), талассемия (HBA2, HBB, HBD, LCRB и HBA1), болезнь фон Виллебранда (VWF), гипоальбуминемия, гиповолемия, тяжелый врожденный дефицит белка С, дефицит протромбина и т.д.

[0072]

(2) Воспалительные или иммунологические заболевания: СПИД (KIR3DL1, NKAT3, NKB1, AMB11, KIR3DS1, IFNG, CXCL12 и SDF1), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (TNFRSF6, APT1, FAS, CD95 и ALPS1A), комбинированное иммунодефицитное заболевание (IL2RG, SCIDX1, SCIDX и IMD4), ВИЧ-инфекция (CCL5, SCYA5, D17S135E, TCP228, IL10, CSIF, CMKBR2, CCR2, DMKBR5, CCKR5 и CCR5), иммунодефицитное заболевание (CD3E, CD3G, AICDA, AID, HIGM2, TNFRSF5, CD40, UNG, DGU, HIGM4, TNFSF5, CD40LG, HIGM1, IGM, FOXP3, IPEX, AID, XPID, PIDX, TNFRSF14B и TAC1), воспаление (IL10, IL-1, IL-13, IL-17, IL-23 и CTLA4), тяжелое комбинированное иммунодефицитное заболевание (JAK3, JAKL, DCLRE1C, ATREMIS, SCIDA, RAG1, RAG2, ADA, PTPRC, CD45, LCA, IL7R, CD3D, T3D, IL2RG, SCIDX1, SCIDX и IMD4), первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит, мультифокальная моторная невропатия, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), синдром Шегрена, болезнь Бехчета, рассеянный склероз, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, болезнь Кастлмана, анкилозирующий спондилит, полимиозит, дерматомиозит, узелковый полиартериит, смешанная болезнь соединительных тканей, склеродермия, глубокая красная волчанка, хронический тиреоидит, болезнь Грэйвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет типа I и типа II, аутоиммунная гемолитическая

анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастения, реакция трансплантат против хозяина, болезнь Аддисона, аномальный иммунный ответ, артрит, дерматит, радиодерматит, первичный билиарный цирроз и т.д.

[0073]

(3) Метаболические заболевания, заболевания печени или почек: амилоидная невропатия (TTR и PALB), амилоидоз (APOA1, APP, AAA, CVAP, AD1, GSN, FGA, LYZ, TTR и PALB), неалкогольный стеатогепатит и фиброз печени (COL1A1), цирроз печени (KRT18, KRT8, CIRH1A, NAIC, TEX292 и KIAA1988), кистозный фиброз (CFTR, ABCC7, CF и MRP7), болезнь накопления гликогена (SLC2A2, GLUT2, G6PC, G6PT, G6PT1, GAA, LAMP2, LAMPB, AGL, GDE, GBE1, GYS2, PYGL и PFKM), печеночно-клеточная аденома (TCF1, HFN1A и MODY3), печеночная недостаточность (SCOD1 и SCO1), дефицит липазы печени (LIPC), гепатобластома (CTNNB1, PDFGRL, PDGRL, PRLTS, AXIN1, AXIN, TP53, P53, LFS1, IGF2R, MPRI, MET, CASP8 и MCH5), медуллярно-кистозная болезнь почек (UMOD, HNFJ, FJHN, MCKD2 и ADMCKD2), фенилкетонурия (PAH, PKU1, QDPR, DHPR и PTS), поликистозные заболевания почек и печени (FCYT, PKHD1, APRKD, PDK1, PDK2, PDK4, PDKTS, PRKCSH, G19P1, PCLD и SEC63), синдром Хантера, лизосомальное заболевание, болезнь Фабри, болезнь Помпе, болезнь Гоше, мукополисахаридоз, гипопаратиреоз, болезнь Вильсона и т.д.

[0074]

(4) Неврологические заболевания: ALS (SOD1, ALS2, STEX, FUS, TARDBP и VEGF), болезнь Альцгеймера (APP, AAA, CVAP, AD1, APOE, AD2, PSEN2, AD4, STM2, APBB2, FE65L1, NOS3, PLA2, URK, ACE, DCP1, ACE1, MPO, PACIP1, PAXIP1L, PTIP, A2M, BLMH, BMH, PSEN1 и AD3), аутизм (BZRAP1, MDGA2, GLO1, MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, NLGN3, NLGN4, KIAA1260 и AUTSX2), синдром ломкой X-хромосомы (FMR2, FXR1, FXR2 и mGLUR5), болезнь Гентингтона (HD, IT15, PRNP, PRIP, JPH3, JP3, HDL2, TBP и SCA17), болезнь Паркинсона (NR4A2, NURR1, NOT, TINUR, SNCAIP, TBP, SCA17, SNCA, NACP, PARK1, PARK4, DJ1, DBH и NDUFV2), синдром Ретта (MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, CDKL5 и STK9), шизофрения (GSK3, 5-НТТ, COMT, DRD, SLC6A3, DAOA и DTNBP1), связанное с секретазой нарушение (APH-1) и т.д.

[0075]

(5) Заболевания глаз: связанная со старением дегенерация желтого пятна (Abcr, Ccl2, сr, Timр3, катепсин D, Vldlr и Ccr2), катаракта (CRYAA, CRYA1, CRYBB2, CRYB2, PITX3, BFSP2, CP49, CP47, PAX6, AN2, MGDA, CRYBA1, CRYB1, CRYGC, CRYG3, CCL, LIM2, MP19, CRYGD, CRYG4, BSFP2, CP49, CP47, HSF4, CTM, MIP, AQP0, CRYAB, CRYA2, STPP2, CRYBB1, CRYGD, CRYG4, CRYA1, GJA8, CX50, CAE1, GJA3, CX46, CZP3, CAE3, CCM1, CAM и KRIT1), помутнение роговицы (APOA1, TGFB1, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3, CDG2, TASTD2, TROP2, M1S1, VSX1, RINX, PPCD, PPD, KTCN, COL8A2, FECD, PPCD2, PIP5K3 и CFD), врожденная семейная плоская роговица (KERA и CNA2), глаукома (MYOC, TIGR, GLC1A, JOAG, GPOA, OPTN, GLC1E, FIP2, HYPL, NRP, CYP1B1, GLC3A,

OPA1, NTG, NPG, CYP1B1 и GLC3A), врожденный амавроз Лебера (CRB1, RP12, CRX, CORD2, CRD, RPGRIP1, LCA6, CORD9, RPE65, RP20, AIPL1, LCA4, GUCY2D, GUC2D, LCA1, CORD6, RDH12 и LCA3), макулярная дистрофия (ELOVL4, ADMD, STGD2, STGD3, RDS, RP7, PRPH2, PRPH, AVMD, AOFMD и VMD2) и т.д.

[0076]

(6) Неопластические заболевания: злокачественная опухоль, неоваскулярная глаукома, младенческая гемангиома, наследственный ангионевротический отек, множественная миелома, хроническая саркома, метастазирующая меланома, саркома Капоши, пролиферация сосудов, кахексия, метастаз рака молочной железы и т.д., злокачественные опухоли (например, рак ободочной и прямой кишки (например, семейный рак ободочной и прямой кишки, наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки и желудочно-кишечная стромальная опухоль), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого и злокачественная мезотелиома), мезотелиома, рак поджелудочной железы (например, рак протоков поджелудочной железы), рак желудка (например, папиллярная аденокарцинома, слизистая аденокарцинома и аденосквамозная карцинома), рак молочной железы (например, инвазивный рак протоков молочной железы, неинвазивный рак протоков молочной железы и воспалительный рак молочной железы), рак яичника (например, эпителиальный рак яичника, внегонадная герминогенная опухоль, герминогенная опухоль яичников и опухоль яичника низкого злокачественного потенциала), рак предстательной железы (например, гормонально-зависимый рак предстательной железы и гормонально-независимый рак предстательной железы), рак печени (например, первичный рак печени и рак внепеченочных желчных протоков), рак щитовидной железы (например, медуллярный рак щитовидной железы), рак почки (например, почечно-клеточный рак и переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника), рак тела матки, опухоль головного мозга (например, пинеальная астроцитома, пилоцитарная астроцитома, диффузная астроцитома и анапластическая астроцитома), меланома, саркома, рак мочевого пузыря, злокачественная опухоль крови и т.д., включая множественную миелому, аденома гипофиза, глиома, акустическая шваннома, саркома сетчатки, рак горла, рак гортани, рак языка, тимома, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, печеночно-клеточная карцинома, эндокринная опухоль поджелудочной железы, рак желчных протоков, рак желчного пузыря, рак полового члена, рак мочеточника, опухоль яичка, рак женских наружных половых органов, рак шейки матки, рак тела матки, саркома матки, трофобластическое заболевание, рак влагалища, рак кожи, фунгоидный микоз, базально-клеточная опухоль, саркома мягких тканей, злокачественная лимфома, болезнь Ходжкина, миелодиспластический синдром, взрослый Т-клеточный лейкоз, хроническое миелолифолиеративное заболевание, эндокринная опухоль поджелудочной железы, фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома и злокачественная опухоль неизвестного первичного происхождения), лейкоз (например, острый лейкоз (например, острый лимфатический лейкоз и острый миелоидный лейкоз), хронический лейкоз

(например, хронический лимфатический лейкоз и хронический миелоидный лейкоз) и миелодиспластический синдром), саркома матки (например, смешанная мезодермальная опухоль, лейомиосаркома матки и стромальная опухоль эндометрия), миелофиброз и т.д.

[0077]

(7) Другие заболевания: IgA-нефропатия, апластическая анемия, саркоидоз, синдром Вильямса, синдром Марфана, мышечная дистрофия, спинномозжечковая дегенерация, гипопаратиреоз, пемфигус, пемфигоид, боковой амиотрофический склероз, шисторахис, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, анкилозирующий спондилит, остеомалация, дерматомиозит, IgG4-связанное заболевание, синдром Ушера, синдром Апера, синдром Альпорта, синдром Ангельмана, синдром Веста, спинальная мышечная атрофия, синдром Вернера, болезнь Ослера-Вебера-Рандю, синдром Крузона, болезнь Крейтцфельда-Якоба, синдром ROEMS, прионное заболевание, синдром Шай-Драгера, болезнь Шарко-Мари-Тута, синдром Стерджа-Вебера, синдром Стивенса-Джонсона, SMON, синдром Сотоса, синдром Драве, синдром Нунан, болезнь Бюргера, болезнь Гиршспрунга, синдром Пфейфера, тетрада Фалло, фенилкетонурия, синдром Прадера-Вилли, порфирия, митохондриальное заболевание, болезнь кленового сиропа, семейная гиперхолестеринемия, семейная средиземноморская лихорадка, синдром Кабуки, молниеносный гепатит, комплекс туберозного склероза, узелковый полиартериит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, микроскопический полиангиит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, эозинофильный синусит, артериит Такаясу, несовершенный остеогенез, смешанное заболевание соединительной ткани, оптический нейромиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия, пигментная ксеродерма, прогрессирующий надъядерный паралич, взрослая болезнь Стилла, синрингомиелия, врожденная миопатия, генерализованная склеродермия, мультисистемная атрофия, аортит-синдром, кортикобазальная дегенерация, атрезия желчных путей, фатальная семейная бессонница, токсический эпидермальный некролиз, идиопатическая интерстициальная пневмония, фетальная хондродисплазия, пустулезный псориаз, легочная артериальная гипертензия, миозит с тельцами включений, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, хроническая активная инфекция вирусом Эпштейна-Барр, пигментный ретинит, болезнь Кушинга, семейная хроническая пиодермия, аутосомно-доминантный поликистоз почек, синдром делеции 1р36, синдром делеции 22q11.2, HTLV-1-ассоциированная миелопатия, синдром Айкарди, синдром Вивера, гранулематоз с полиангиитом, синдром Эхлерса-Данлоса, синдром Эмануэль, синдром Клиппеля-Треноне-Вебера, синдром Кокейна, синдром Костелло, синдром Коффина-Сириса, синдром Коффина-Лоури, синдром Смита-Магениса, танатофорная дисплазия, болезнь Танжера, синдром CHARGE, синдром Бадда-Киари, пероксисомальное заболевание, эпилепсия с миоклоническим абсансом, синдром Мебиуса, болезнь Менкеса, лимфангиолейомиоматоз, синдром Рубинштейна-Тейби, наследственная оптическая невропатия Лебера, подострый склерозирующий панэнцефалит, оссификация желтой связки, семейный доброкачественный хронический пемфигус, окулокутанный

альбинизм, гигантоклеточный артериит, оссификация задней продольной связки, сосуществующий стеноз шейного и поясничного отделов позвоночника, синдром гипер-IgD, рецидивирующий полихондрит, атрезия трикуспидального клапана, врожденный ихтиоз, синдром полисплени, эластическая псевдоксантома, замедленная эндолимфатическая водянка, синдром Накадзо-Нишимура, гипофосфатазия, идиопатическая портальная гипертензия, болезнь Насу-Хакола, острый энцефалит с рефрактерными повторяющимися парциальными судорогами, дефект цикла мочевины, легочный альвеолярный протеиноз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, пахидермопериостоз, облитерирующий бронхолит, синдром Арима, острая энцефалопатия с двухфазными судорогами и поздним сокращенным рассеиванием, синдром Эпштейна, анемия Фанкони, синдром делеции 4p, синдром делеции 5p, болезнь Ульриха, синдром затылочного рога, комплекс Карни, дефицит галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы, синдром Галлоуэя-Мовата, синдром Мовата-Вильсона, синдром Янга-Симпсона, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Ротмунда-Томсона, пиогенный стерильный артрит, синдром гангренозной пиодермии и акне, интерстициальный цистит, гигантская лимфатическая мальформация, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, аутоиммунная гемофилия XIII, врожденная дизэритропоэтическая анемия, септо-оптическая дисплазия, бранхио-ото-ренальный синдром и т.д.

[0078]

Композиция по настоящему изобретению в качестве лекарственного средства может быть получена способом, известным в области способов составления фармацевтических составов, с использованием фармацевтически приемлемого носителя. Примеры дозированной формы лекарственного средства могут включать препараты для парентерального введения (например, растворы, такие как инъекционные растворы), дополненные обычно используемыми вспомогательными веществами, такими как буфер и/или стабилизатор, и препараты для местного применения, такие как мази, кремы, растворы или пластыри, дополненные обычно используемыми фармацевтическими носителями.

[0079]

Композиция по настоящему изобретению может использоваться для переноса активного ингредиента во многие типы клеток, ткани или органы. Примеры клетки, к которой можно применять композицию по настоящему изобретению, включают клетку селезенки, нервную клетку, клетку глии, панкреатическую В-клетку, клетку костного мозга, мезангиальную клетку, клетку Лангерганса, эпидермальную клетку, эпителиальную клетку, эндотелиальную клетку, фибробласт, клетку волокна, мышечную клетку (например, скелетно-мышечная клетка, сердечно-мышечная клетка, миобласт и сателлитная клетка), жировую клетку, иммунную клетку (например, макрофаг, Т-клетка, В-клетка, натуральный киллер, тучная клетка, нейтрофил, базофил, эозинофил, моноцит и мегакариоцит), синовиальную клетку, хрящевую клетку, костную клетку, остеобласт, остеокласт, клетку

молочной железы, клетку печени или стромальную клетку, яйцеклетку, сперматозоид или клетку-предшественника, индуцируемую к дифференцировке в эти клетки, стволовую клетку (включая, например, индуцированную плюрипотентную стволовую клетку (клетка iPS) и эмбриональную стволовую клетку (ES-клетка)), клетку крови, ооцит или оплодотворенную яйцеклетку. Примеры ткани или органа, к которым можно применять композицию по настоящему изобретению, включают каждую ткань или орган, где присутствует клетка, описанная выше, например, головной мозг, каждая область головного мозга (например, обонятельная луковица, миндалевидное тело, церебральные базальные ганглии, гиппокамп, таламус, гипоталамус, гипоталамическое ядро, кора головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок, затылочная доля, передняя доля, височная доля, скорлупа, хвостатое ядро, мозолистое тело и черное вещество), спинной мозг, гипофиз, желудок, поджелудочную железу, почку, печень, половую железу, щитовидную железу, желчный пузырь, костный мозг, надпочечник, кожу, мышцу, легкое, желудочно-кишечный тракт (например, толстая кишка и тонкая кишка), кровеносный сосуд, сердце, вилочковую железу, селезенку, поднижнечелюстную железу, периферическую кровь, клетку периферической крови, предстательную железу, семенник, яичко, яичник, плаценту, матку, кость, сустав и скелетную мышцу. Эти клетки, ткани или органы могут представлять собой злокачественные клетки, злокачественные ткани и т.п., появившиеся в результате злокачественной трансформации.

[0080]

Соединение, липидную частицу и композицию по настоящему изобретению можно использовать со стабильностью, низкой токсичностью и безопасностью. В случае использования композиции по настоящему изобретению *in vivo* или в качестве лекарственного средства, композицию можно вводить реципиенту (например, человек или не являющееся человеком млекопитающее (например, мышь, крыса, хомячок, кролик, кошка, собака, крупный рогатый скот, овца или обезьяна) (предпочтительно, человек)), так чтобы доставлять в клетку-мишень эффективное количество нуклеиновой кислоты.

[0081]

В случае применения композиции по настоящему изобретению *in vivo* или в качестве лекарственного средства, композицию можно безопасно вводить в качестве фармацевтического препарата, например, таблеток (включая покрытые сахаром таблетки, покрытые пленочным покрытием таблетки, сублингвальные таблетки и перорально распадающиеся таблетки), порошки, гранулы, капсулы (включая мягкие капсулы и микрокапсулы), растворы, лепешки, сиропы, эмульсии, суспензии, инъекционные формы (например, для подкожных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций и внутрибрюшинных инъекций), препараты для наружного применения (например, препараты для трансназального введения, трансдермальные препараты, мази), суппозитории (например, ректальные суппозитории и вагинальные суппозитории), пеллеты, трансназальные средства, транспульмонарные средства (ингаляционные средства) или капли, пероральным или парентеральным (например, локальное, ректальное или

внутривенное введение) путем. Эти препараты могут представлять собой препараты с контролируемым высвобождением, такие как препараты с быстрым высвобождением или препараты с замедленным высвобождением (например, микрокапсулы с замедленным высвобождением).

[0082]

Далее описан способ получения соединения по настоящему изобретению.

[0083]

Исходный материал или реагент, используемый на каждой стадии способа получения, приведенного ниже, и полученное соединение в каждом случае могут образовывать соль. Примеры такой соли включают то же самое, что и вышеупомянутая соль соединения по настоящему изобретению.

[0084]

Когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой свободное соединение, это соединение можно конвертировать в представляющую интерес соль известным способом. Напротив, когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой соль, эту соль можно конвертировать в свободную форму или другой тип представляющей интерес соли известным способом.

[0085]

Соединение, полученное на каждой стадии, можно использовать в следующей реакции в форме его реакционного раствора или после получения в качестве неочищенного продукта. Альтернативно соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и/или очищено из реакционной смеси с использованием подхода разделения, такого как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, перегонка, экстракция растворителем, фракционирование или хроматография, в соответствии с общеизвестным способом.

[0086]

Если исходный материал или соединение-реагент для каждой стадии являются коммерчески доступными, коммерчески доступный продукт можно использовать непосредственно.

[0087]

В реакции каждой стадии время реакции может различаться в зависимости от используемого реагента или растворителя, и оно обычно составляет от 1 минуты до 72 часов, предпочтительно от 10 минут до 48 часов, если нет иных указаний.

[0088]

В реакции каждой стадии температура реакции может отличаться в зависимости от используемого реагента или растворителя, и обычно она составляет от -78°C до 300°C , предпочтительно от -78°C до 150°C , если нет иных указаний.

[0089]

В реакции каждой стадии давление может отличаться в зависимости от используемого реагента или растворителя, и обычно оно составляет от 1 атм. до 20 атм.,

предпочтительно от 1 атм. до 3 атм., если нет иных указаний.

[0090]

В реакции каждой стадии можно использовать микроволновое устройство синтеза, например, Initiator, производимый Biotage Japan Ltd. Температура реакции может отличаться в зависимости от используемого реагента или растворителя, и обычно она представляет собой температуру от комнатной температуры до 300°C, предпочтительно от комнатной температуры до 250°C, более предпочтительно от 50°C до 250°C, если нет иных указаний. Время реакции может отличаться в зависимости от используемого реагента или растворителя, и обычно оно составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно от 1 минуты до 8 часов, если нет иных указаний.

[0091]

В реакции каждой стадии реагент используют в количестве от 0,5 эквивалента до 20 эквивалентов, предпочтительно от 0,8 эквивалента до 5 эквивалентов в расчете на количество субстрата, если нет иных указаний. В случае использования реагента в качестве катализатора, реагент используют в количестве от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, предпочтительно от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента в расчете на количество субстрата. Когда реагент также служит в качестве растворителя реакции, реагент используют в том же количестве, что и растворитель.

[0092]

В реакции каждой стадии эту реакцию проводят без растворителя или путем растворения или суспендирования в соответствующем растворителе, если нет иных указаний. Конкретные примеры растворителя включают растворители, описанные в примерах, и следующие:

[0093]

спирты: метанол, этанол, изопропанол, изобутанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т.п.;

простые эфиры: диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, циклопентилметиловый эфир и т.п.;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т.п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан, гептан и т.п.;

амиды: N, N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т.п.;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорметан и т.п.;

нитрилы: ацетонитрил и т.п.;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п.;

ароматические органические основания: пиридин и т.п.;

кислые ангидриды: уксусный ангидрид и т.п.;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п.;

сложные эфиры: этилацетат, изопропиловый эфир уксусной кислоты и т.п.;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.; и
вода.

Два или более из этих растворителей могут использоваться в качестве смеси в соответствующем соотношении.

[0094]

В случае применения основания в реакции каждой стадии, например, используют следующее основание или основание, описанное в примерах:

[0095]

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния и т.п.;

основные соли: карбонат натрия, карбонат кальция, бикарбонат натрия и т.п.;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N, N-диметиланилин, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабцикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и т.п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия и т.п.;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т.п.; и

литийорганические соединения: н-бутиллитий, втор-бутиллитий и т.п.

[0096]

В случае использования кислоты или кислотного катализатора в реакции каждой стадии, например, используют следующую кислоту или кислотный катализатор, или кислоту или кислотный катализатор, описанные в примерах:

[0097]

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.; и

кислоты Льюиса: комплекс трифторид бора-диэтиловый эфир, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

[0098]

Реакцию каждой стадии проводят известным способом, например, способом, описанным в *The Fifth Series of Experimental Chemistry, Vol. 13-Vol. 19* (под редакцией *The Chemical Society of Japan*); *Shin Jikken Kagaku Koza* (на японском языке, переведенное заглавие: *New Experimental Chemistry*), *Vol. 14-Vol. 15* (под редакцией *The Chemical Society of Japan*); *Seimitsu Yuki Kagaku* (на японском языке, переведенное заглавие: *Precise Organic Chemistry*, оригинальное заглавие: *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*) пересмотренная, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); *Organic Named Reactions; The Reaction Mechanism and Essence*,

пересмотренная (Hideo Tougo, Kodansha Ltd.); Organic Syntheses Collective Volume I to VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, Oxford University Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (перевод Kiyoshi Tomioka, опубликованный Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc.); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc.) (1989) и т.д., или способ, описанный в примерах, если нет иных указаний.

[0099]

На каждой стадии реакцию внесения или удаления защитной группы проводят известным способом, например, способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protective groups, 3rd Ed." (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), и т.д., или способом, описанным в примерах.

[0100]

Примеры защитной группы для гидроксигруппы или фенольной гидроксигруппы в спирте и т.п. включают: защитные группы типа простого эфира, такие как метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, п-метоксибензиловый эфир, т-бутилдиметилсилиловый эфир, т-бутилдифенилсилиловый эфир и тетрагидропираниловый эфир; защитные группы типа сложного эфира карбоновой кислоты, такие как сложный эфир уксусной кислоты; защитные группы типа сложного эфира сульфоновой кислоты, такие как сложный эфир метансульфоновой кислоты; и защитные группы типа сложного эфира угольной кислоты, такие как т-бутилкарбонат.

[0101]

Примеры защитной группы для карбонильной группы в альдегиде включают: защитные группы типа ацеталей, такие как диметилацеталь; и защитные группы типа циклических ацеталей, такие как циклический 1,3-диоксан.

[0102]

Примеры защитной группы для карбонильной группы в кетоне включают: защитные группы типа кеталей, такие как диметилкеталь; защитные группы типа циклических кеталей, такие как циклический 1,3-диоксан; защитные группы типа оксимов, такие как О-метилоксим; и защитные группы типа гидразонов, такие как N, N-диметилгидразон.

[0103]

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают: защитные группы типа сложных эфиров, такие как метиловый сложный эфир и бензиловый сложный эфир; и защитные группы типа амидов, такие как N, N-диметиламид.

[0104]

Примеры защитной группы для тиола включают: защитные группы типа простых эфиров, такие как бензиловый тиоэфир; и защитные группы типа сложных эфиров, такие как сложный эфир тиоуксусной кислоты, тиокарбонат и тиокарбамат.

[0105]

Примеры защитной группы для аминогруппы или ароматического гетероциклического кольца, такие как имидазол, пиррол или индол, включают: защитные группы типа карбаматов, такие как бензилкарбамат; защитные группы типа амидов, такие как ацетамид; защитные группы типа алкиламинов, такие как N-трифенилметиламин; и защитные группы типа сульфонамидов, такие как метансульфонамид.

[0106]

Эти защитные группы могут быть удалены (удаление защитной группы) с использованием известного способа, например, способа с использованием кислоты, основания, ультрафиолетового света, гидразина, фенилгидразина, N-метилдителиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия или триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилйодид и триметилсилилбромид) или способа восстановления.

[0107]

В случае проведения реакции восстановления на каждой стадии примеры используемого восстановителя включают: гидриды металлов, такие алюмогидрид лития, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), боргидрид натрия и триацетоксиборгидрид тетраметиламмония; боргидриды, такие как комплекс боран-тетрагидрофуран; никель Ренея; кобальт Ренея; водород и муравьиную кислоту. Катализатор, такой как палладий на угле, никель Ренея или кобальт Ренея, можно использовать в присутствии водорода или муравьиной кислоты.

[0108]

В случае проведения реакции окисления на каждой стадии, примеры используемого окислителя включают: перациды, такие как м-хлорпербензойная кислота (MCPBA), пероксид водорода и т-бутилгидропероксид; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония; хлораты, такие как хлорат натрия; хлориты, такие как хлорит натрия; перйодаты, такие как перйодат натрия; высоковалентные реагенты йода, такие как йодозилбензол; реагенты, имеющие марганец, такие как диоксид марганца и перманганат калия; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца; реагенты, имеющие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) и реагенты Джонса; соединения галогена, такие как N-бромсукцинимид (NBS); кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ).

[0109]

В случае проведения реакции радикальной циклизации на каждой стадии, примеры используемого радикального инициатора включают: азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN); растворимые в воде радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA); триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода и бензоилпероксид. Примеры используемого агента радикальной реакции включают трибутилстаннан, тристриметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан и йодид самария.

[0110]

В случае проведения реакции Виттига на каждой стадии, примеры используемого реагента Виттига включают алкилиденфосфораны. Алкилиденфосфораны могут быть получены известным способом, например, реакцией между солью фосфония и сильным основанием.

[0111]

В случае проведения реакции Хорнера-Эммонса на каждой стадии, примеры используемого реагента включают сложные эфиры фосфоноксусной кислоты, такие как метилдиметилфосфоацетат и этилдиэтилфосфоацетат; и основания, такие как гидриды щелочных металлов и литийорганические соединения.

[0112]

В случае проведения реакции Фриделя-Крафтса на каждой стадии, примеры используемого реагента включают кислоту Льюиса и хлорангидрид кислоты или алкилирующее средство (например, алкилгалогениды, спирты и олефины). Альтернативно, вместо кислоты Льюиса можно использовать органическую кислоту или неорганическую кислоту, и вместо хлорангирида кислоты можно использовать ангидрид кислоты, такой как уксусный ангидрид.

[0113]

В случае проведения реакции ароматического нуклеофильного замещения на каждой стадии, в качестве реагентов используют нуклеофил (например, амины и имидазол) и основание (например, основные соли и органические основания).

[0114]

В случае проведения реакции нуклеофильного присоединения с использованием карбаниона, реакции нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения Михаэля) с использованием карбаниона или реакции нуклеофильного замещения с использованием карбаниона на каждой стадии, примеры основания, используемого для получения карбаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания и органические основания.

[0115]

В случае проведения реакции Гриньяра на каждой стадии, примеры реагента Гриньяра включают: арилмагний-галогениды, такие как фенилмагнийбромид; и алкилмагний-галогениды, такие как метилмагнийбромид и изопропилмагнийбромид. Реагент Гриньяра можно получать известным способом, например, путем реакции между алкилгалогенидом или арилгалогенидом и металлическим магнием с простым эфиром или тетрагидрофураном в качестве растворителя.

[0116]

В случае проведения реакции конденсации Кневенагеля на каждой стадии, в качестве реагентов используют активное соединение метилена, фланкированное двумя группами, притягивающими электроны (например, малоновая кислота, диэтилмалонат и малононитрил), и основание (например, органические основания, алкоксиды металлов и неорганические основания).

[0117]

В случае проведения реакции Вильсмейера-Хаака на каждой стадии, в качестве реагентов используют фосфорилхлорид и производное амида (например, N, N-диметилформамид).

[0118]

В случае проведения реакции азидирования спиртов, алкилгалогенидов или сложных эфиров сульфоновых кислот на каждой стадии, примеры используемого азидирующего агента включают дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид и азид натрия. В случае азидирования, например, спиртов, можно использовать способ с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), способ с использованием триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т.п.

[0119]

В случае проведения реакции восстановительного аминирования на каждой стадии, примеры используемого восстановителя включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, водород и муравьиную кислоту. Когда субстрат представляет собой соединение амина, примеры используемого карбонильного соединения включают п-формальдегид, а также альдегиды, такие как ацетальдегид, и кетоны, такие как циклогексанон. Когда субстратом является карбонильное соединение, примеры используемых аминов включают первичный амин, такой как аммиак и метиламин; и вторичный амин, такой как диметиламин.

[0120]

В случае проведения реакции Мицунобу на каждой стадии, в качестве реагентов используют сложные эфиры азодикарбоновой кислоты (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD) и диизопропилазодикарбоксилат (DIAD)) и трифенилфосфин.

[0121]

В случае проведения реакции этерификации, реакции амидирования или реакции уреации на каждой стадии, примеры используемого реагента включают форму ацилгалогенида сложноэфирной формы, хлорангидрид кислоты, бромангидрид кислоты и т.п.; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидрид кислоты, форма активного сложного эфира, сложноэфирная форма серной кислоты и т.п. Примеры активатора для карбоновой кислоты включают карбодиимидные конденсирующие агенты, такие как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (EDCI), N, N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC); триазиновые конденсирующие агенты, такие как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний хлорид-n-гидрат (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира угольной кислоты, такие как 1,1-карбонилдидиимдазол (CDI); дифенилфосфорилазид (DPPA); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагент BOP); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Мукаймы); тионилхлорид; низший алкилгалогенформиат, такой как этилхлорформиат; O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний гексафторфосфат (HATU); серную

кислоту или их комбинации. Кроме того, в реакцию можно добавлять добавку, такую как 1-гидроксибензотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu) или диметиламинопиридин (DMAP).

[0122]

В случае проведения реакции сочетания на каждой стадии, примеры используемых металлических катализаторов включают соединения палладия, такие как ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) хлорид и ацетат палладия(II); соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0); соединения родия, такие как трис(трифенилфосфин)родий(III) хлорид; соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди и йодид меди(I) и соединения платины. В реакцию можно дополнительно добавлять основание. Примеры такого основания включают неорганические основания и основные соли.

[0123]

В случае проведения реакции тиокарбонилирования на каждой стадии, в качестве тиокарбонилирующего агента, как правило, используют пентасульфид дифосфора. Вместо пентасульфида дифосфора можно использовать реагент, имеющий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру, такой как 2,4-бис(4-метоксифенил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона).

[0124]

В случае проведения реакции Воля-Циглера на каждой стадии, примеры используемого галогенирующего агента включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром и сульфурилхлорид. Реакция может быть ускорена дальнейшим добавлением в реакцию нагревания, света, радикального инициатора, такого как бензоилпероксид или азобисизобутиронитрил.

[0125]

В случае проведения реакции галогенирования гидроксигруппы на каждой стадии, примеры используемого галогенирующего агента включают галогенводородную кислоту и галогенангидрид неорганической кислоты, в частности, хлористоводородную кислоту, тионилхлорид и оксихлорид фосфора для хлорирования, и 48% бромистоводородную кислоту для бромирования. Также можно использовать способ получения алкилгалогенидной формы из спирта путем воздействия трифенилфосфина и тетрахлорметана или тетрабромид углерода и т.п. Альтернативно, можно использовать способ синтеза алкилгалогенидной формы посредством 2-стадийных реакций, вовлекающих конвертирование спирта в сложный эфир сульфоновой кислоты и последующую реакцию с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

[0126]

В случае проведения реакции Арбузова на каждой стадии, примеры используемого

реагента включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат; и фосфиты, такие как триэтилфосфит и три(изопропил)фосфит.

[0127]

В случае проведения реакции сульфон-этерификации на каждой стадии, примеры используемого сульфонилирующего агента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и трифторметансульфоновый ангидрид.

[0128]

В случае проведения реакции гидролиза на каждой стадии, в качестве реагента используют кислоту или основание. В случае проведения реакции кислотного гидролиза т-бутилового сложного эфира можно добавлять муравьиную кислоту, триэтилсилан и т.п. для восстановительного улавливания побочного продукта в виде катиона т-бутил-катиона.

[0129]

В случае проведения реакции дегидратации на каждой стадии, примеры используемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентоксид дифосфора, оксихлорид фосфора, N, N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия и полифосфорную кислоту.

[0130]

В случае проведения реакции декарбоксилирования на каждой стадии, можно использовать кислоту. Примеры кислоты включают неорганические кислоты и органические кислоты.

[0131]

В случае проведения реакции нуклеофильного замещения на каждой стадии, можно использовать основание. Примеры основания включают алкоксиды металлов, неорганические основания и органические основания.

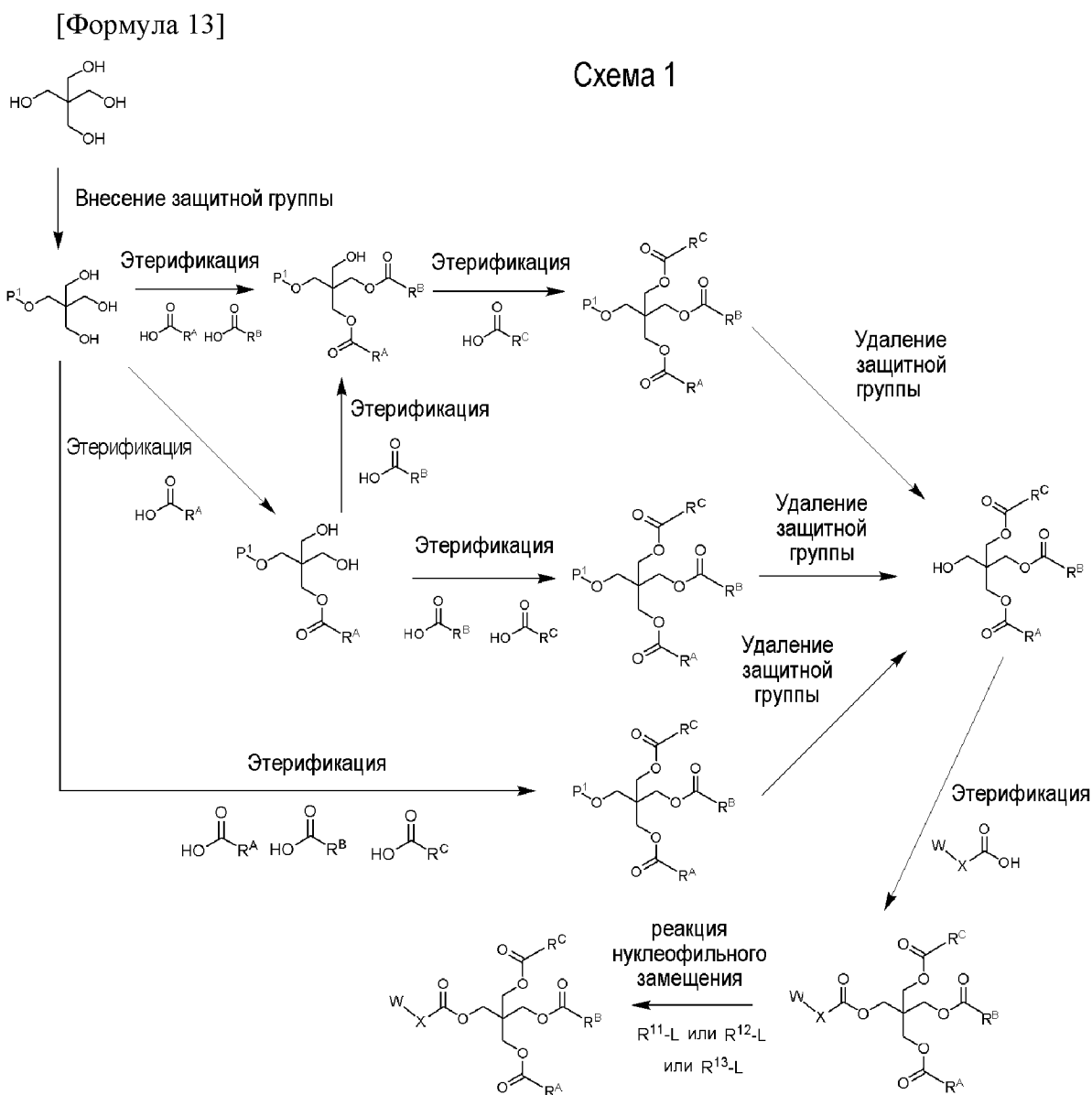
[0132]

Соединение (I) можно получать, например, способом получения, приведенным ниже. В рамках настоящего изобретения соединение (I), имеющее желаемую структуру, может быть синтезировано с использованием исходного материала, подходящего для структуры представляющего интерес соединения (I), в частности, для этерификации. Соль соединения (I) может быть получена путем надлежащего смешения с неорганическим основанием, органическим основанием, органической кислотой или основной или кислой аминокислотой.

[0133]

На схеме 1, приведенной ниже, представлен иллюстративный способ получения. На схеме P^1 обозначает защитную группу, а другие символы являются такими же, как и на формуле (I) (то же самое справедливо для других схем, связанных со схемой 1). На схеме 1 L обозначает уходящую группу и R^A , R^B и R^C могут быть соответствующим образом взаимозаменены друг с другом.

[0134]



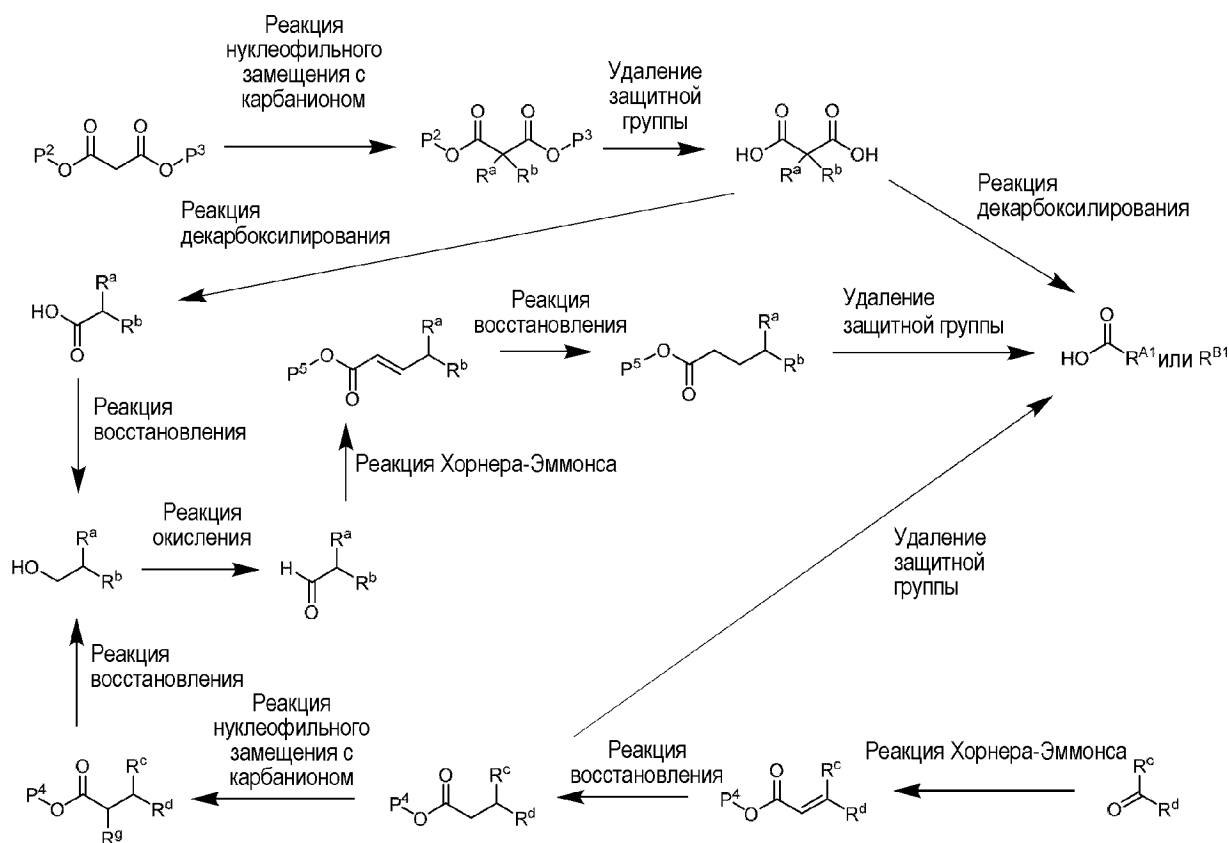
[0135]

На схеме 2, приведенной ниже, представлен способ синтеза соединения (R^{A1} или R^{B1} -COOH) для применения в этерификации, когда R^A и/или R^B соединения (I) на схеме 1 относятся к $R^{A/B}$ группы 1 (необязательно замещенная C_{1-17} алкильная группа, необязательно замещенная C_{3-17} алкенильная группа или необязательно замещенная C_{15-17} алкадиенильная группа), т.е. R^A и/или R^B представляет собой R^{A1} и/или R^{B1} , описанные в формуле (II) или формуле (III). На схеме 2 каждый из P^2 , P^3 , P^4 и P^5 обозначает защитную группу, каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^g обозначает H, необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную алкенильную группу или необязательно замещенную алкадиенильную группу и частично составляет R^A и/или R^B . Количества атомов углерода, заместителей и структур R^a , R^b , R^c , R^d и R^g соответствующим образом корректируют в зависимости от представляющей интерес структуры R^A и/или R^B .

[0136]

[Формула 14]

Схема 2



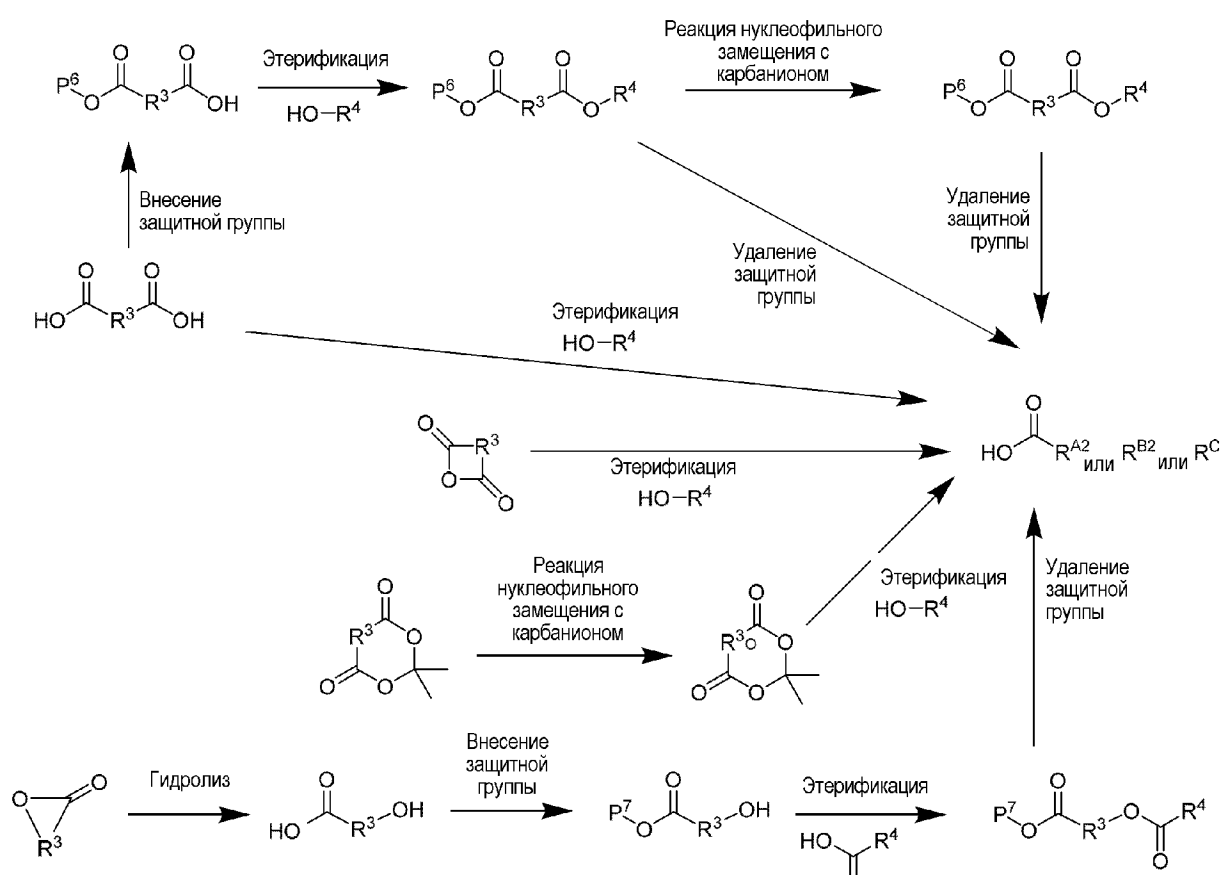
[0137]

На схеме 3, представленной ниже, представлен способ синтеза соединения (R^{A2} или $R^{B2}-COOH$) для применения для этерификации, когда R^A и/или R^B соединения (I) на схеме 1 относятся к $R^{A/B}$ группы 2 ($-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$), т.е. R^A и/или R^B представляют собой R^{A2} и/или R^{B2} , описанные для формулы (II) или формулы (III), и соединения (R^C-COOH) для применения в этерификации R^C в соединении (I). На схеме 3 каждый из P^6 и P^7 обозначает защитную группу.

[0138]

[Формула 15]

Схема 3



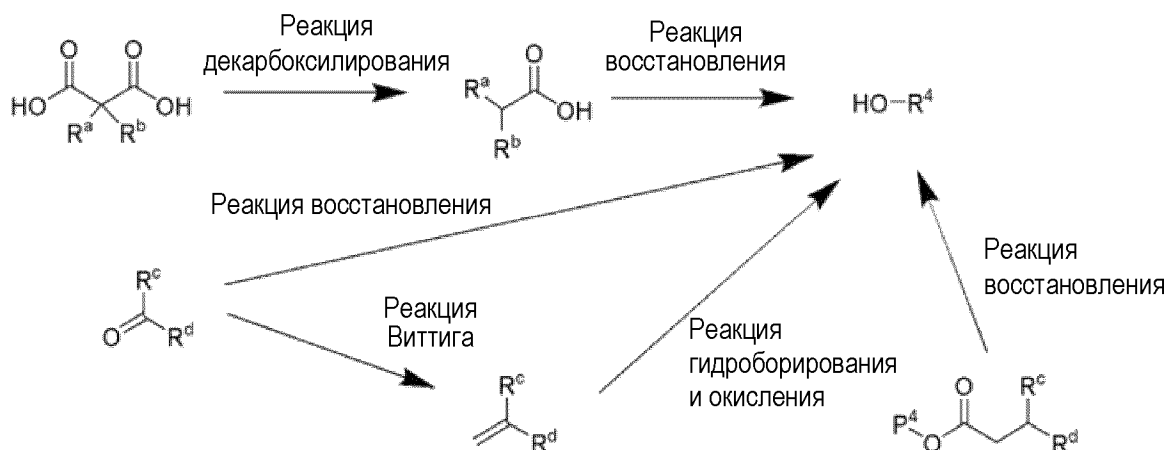
[0139]

На схеме 4, приведенной ниже, представлен способ синтеза соединения (R⁴-OH) для применения в этерификации, приведенной на схеме 3. На схеме 4 P⁴ обозначает защитную группу и каждый из R^a, R^b, R^c и R^d обозначает H, необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную алкенильную группу или необязательно замещенную алкадиенильную группу и частично составляет R⁴. Количество атомов углерода, заместителей и структур R^a, R^b, R^c и R^d соответствующим образом корректируют в зависимости от представляющей интерес структуры R⁴.

[0140]

[Формула 16]

Схема 4



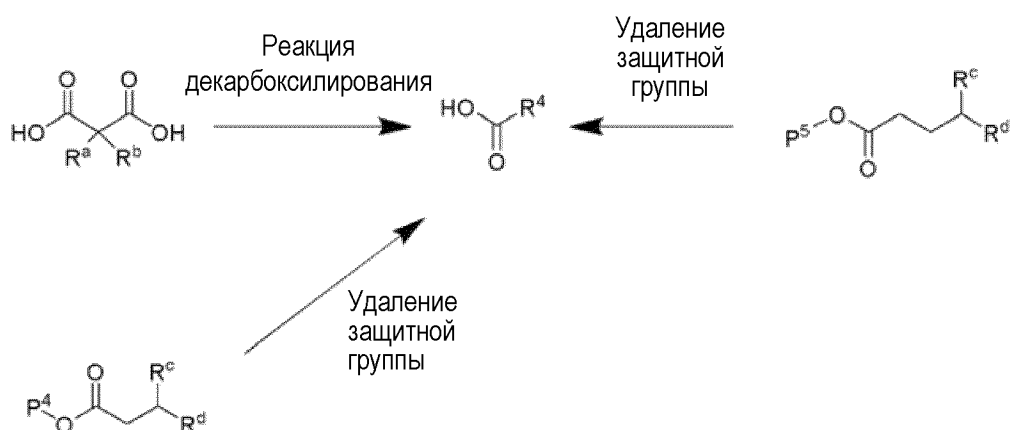
[0141]

На схеме 5, приведенной ниже, представлен способ синтеза соединения ($\text{R}^4\text{-COOH}$) для применения для этерификации, приведенной на схеме 3. На схеме 5 каждый из P^4 и P^5 обозначает защитную группу и каждый из R^a , R^b , R^c и R^d обозначает H, необязательно замещенную алкильную группу, необязательно замещенную алкенильную группу или необязательно замещенную алкадиенильную группу, и частично составляет R^4 . Количества атомов углерода, заместителей и структур R^a , R^b , R^c и R^d соответствующим образом корректируют в зависимости от представляющей интерес структуры R^4 .

[0142]

[Формула 17]

Схема 5



[0143]

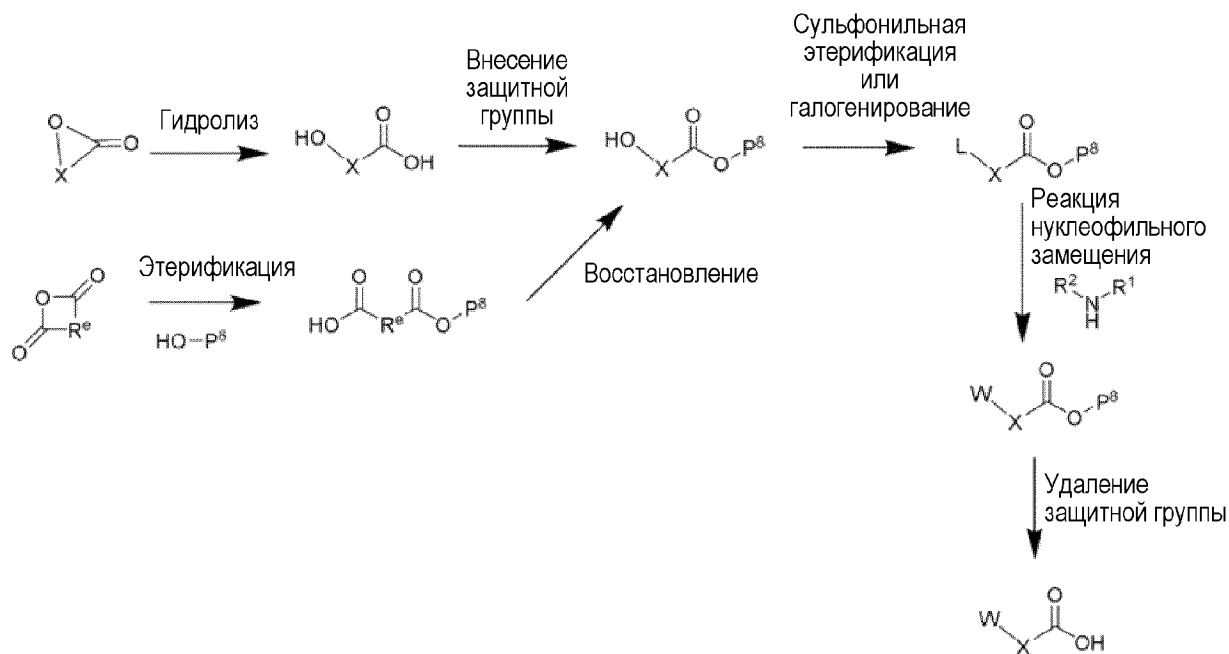
На схеме 6, приведенной ниже, представлен способ синтеза соединения (W-X-COOH) для применения для этерификации, представленной на схеме 1. На схеме 6 R^e обозначает необязательно замещенную алкиленовую группу, L обозначает уходящую

группу и P^8 обозначает защитную группу. Количество атомов углерода, заместитель и структуру R^e соответствующим образом корректируют в зависимости от представляющей интерес структуры X.

[0144]

[Формула 18]

Схема 6



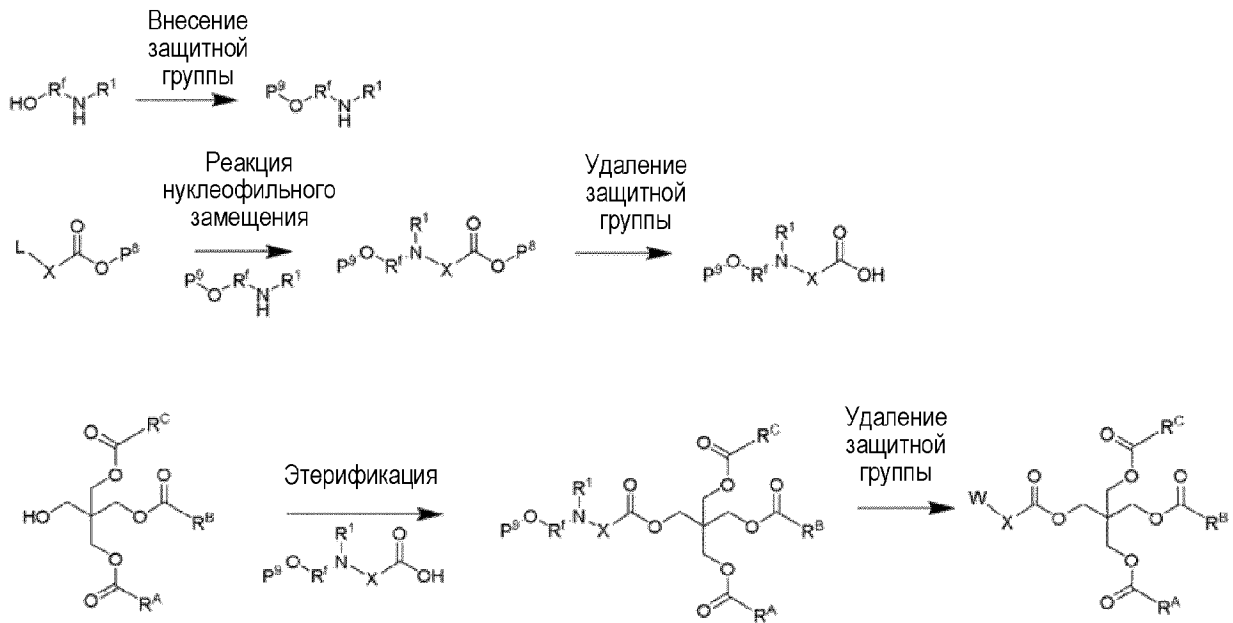
[0145]

На схеме 7, приведенной ниже, представлен способ синтеза соединения (I). На схеме 7 R^f обозначает необязательно замещенную алкиленовую группу, и P^9 обозначает защитную группу. Количество атомов углерода, заместитель и структуру R^f соответствующим образом корректируют в зависимости от представляющей интерес структуры W.

[0146]

[Формула 19]

Схема 7



[0147]

Далее описаны способы получения липидной частицы, содержащей соединение по настоящему изобретению, и композиции для переноса нуклеиновых кислот (трансфекции), содержащей липидные частицы и нуклеиновую кислоту в качестве активного ингредиента.

[0148]

Липидная частица по настоящему изобретению может быть получена известным способом получения липидных частиц из липидных компонентов после смешения соединения (соединение (I) или его соль) по настоящему изобретению в качестве катионного липида, при необходимости, с дополнительным липидным компонентом. Например, (смешанный) липидный компонент, описанный выше, растворяют в органическом растворителе и полученный раствор в органическом растворителе можно смешивать (например, способом эмульгирования) с водой или буферным раствором с получением дисперсии липидных частиц. Смешение можно проводить с использованием микрожидкостной системы смешения (например, устройство NanoAssembler (Precision NanoSystems Inc.)). Полученную липидную частицу можно подвергать обессоливанию или диализу и стерильной фильтрации. При необходимости можно проводить коррекцию pH или коррекцию осмотического давления.

[0149]

Соединение по настоящему изобретению может иметь множество структур посредством комбинирования соответствующих символов (заместители и т.д.) в формуле (I). При получении липидной частицы один тип соединения (I) или его соли, имеющий конкретную структуру, можно использовать в качестве соединения по настоящему изобретению, или множество типов соединений (I) или их солей, отличающихся структурой, можно использовать в качестве смеси.

[0150]

Примеры "дополнительного липидного компонента" включают структурные липиды, упоминаемые выше, например, стерин, фосфолипиды и полиэтиленгликоль-липиды. "Дополнительный липидный компонент" используют в количестве, например, от 0,008 до 4 моль в расчете на 1 моль соединения по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению предпочтительно смешивают для применения с дополнительным липидным компонентом (в частности, холестерин, фосфатидилхолин и полиэтиленгликоль-липид). В случае использования соединения по настоящему изобретению и дополнительного липидного компонента в смеси, предпочтительным вариантом осуществления является смесь от 1 до 4 моль соединения по настоящему изобретению, от 0 до 3 моль стерина, от 0 до 2 моль фосфолипида и от 0 до 1 моль полиэтиленгликоль-липида. В случае использования соединения по настоящему изобретению и дополнительного липидного компонента в смеси, более предпочтительным вариантом осуществления является смесь от 1 до 1,5 моль соединения по настоящему изобретению, от 0 до 1,25 моль стерина, от 0 до 0,5 моль фосфолипида и от 0 до 0,125 моль полиэтиленгликоль-липида.

[0151]

Концентрация соединения по настоящему изобретению или смеси соединения по настоящему изобретению с дополнительным липидным компонентом в растворе в органическом растворителе, описанном выше, предпочтительно составляет от 0,5 до 100 мг/мл.

[0152]

Примеры органического растворителя включают метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, трет-бутанол, ацетон, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и их смеси. Органический растворитель может содержать от 0 до 20% воды или буферного раствора.

[0153]

Примеры буферного раствора включают кислотные буферные растворы (например, ацетатный буферный раствор, цитратный буферный раствор, буферный раствор на основе 2-морфолиноэтансульфоновой кислоты (MES) и фосфатный буферный раствор) и нейтральные буферные растворы (например, буферный раствор на основе 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (HEPES), буферный раствор на основе трис(гидроксиметил)аминометана (Tris), фосфатный буферный раствор и фосфатно-солевой буфер (PBS)).

[0154]

В случае проведения смешения с использованием микрожидкостной системы смешения, 1-5 частей по объему воды или буферного раствора предпочтительно смешивают с 1 частью по объему раствора в органическом растворителе. В системе скорость потока смешанного раствора (смешанный раствор раствора в органическом растворителе с водой или буферным раствором) составляет, например, от 0,01 до 20 мл/мин, предпочтительно от 0,1 до 10 мл/мин, и температура составляет, например, от 5 до 60°C, предпочтительно от 15

до 45°C.

[0155]

Композиция по настоящему изобретению может быть получена в качестве дисперсии липидных частиц, содержащей нуклеиновую кислоту, путем добавления нуклеиновой кислоты к воде или буферному раствору для получения липидной частицы или дисперсии липидных частиц. Нуклеиновую кислоту предпочтительно добавляют так, чтобы концентрация нуклеиновой кислоты в воде или буферном растворе составляла, например, от 0,01 до 20 мг/мл, предпочтительно от 0,05 до 2,0 мг/мл.

[0156]

Альтернативно композиция по настоящему изобретению может быть получена в качестве дисперсии липидных частиц, содержащей активный ингредиент, путем смешения липидной частицы или дисперсии липидных частиц с нуклеиновой кислотой или ее водным раствором известным способом. Дисперсия липидных частиц может быть получена путем диспергирования липидных частиц в соответствующей дисперсионной среде. Водный раствор активного ингредиента может быть получен путем растворения активного ингредиента в соответствующем растворителе.

[0157]

Содержание соединения по настоящему изобретению в композиции по настоящему изобретению без учета дисперсионной среды и растворителя обычно составляет от 10 до 70% по массе, предпочтительно от 40 до 70% по массе.

[0158]

Содержание нуклеиновой кислоты в композиции по настоящему изобретению без учета дисперсионной среды и растворителя обычно составляет от 0,1 до 25% по массе, предпочтительно от 1 до 20% по массе.

[0159]

Дисперсионная среда в дисперсии липидных частиц или дисперсии, содержащей композицию, может быть заменена водой или буферным раствором посредством диализа. Диализ проводят при от 4°C до комнатной температуры с использованием мембраны для ультрафильтрации, имеющей пороговое значение молекулярной массы от 10 до 20 К. Диализ можно проводить неоднократно. Для замены дисперсионной среды можно использовать проточную фильтрацию вдоль потока (TFF). После замены дисперсионной среды, при необходимости, можно проводить коррекцию pH или коррекцию осмотического давления. Примеры регулятора pH включают гидроксид натрия, лимонную кислоту, уксусную кислоту, триэтаноламин, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия. Примеры регулятора осмотического давления включают: неорганические соли, такие как хлорид натрия, хлорид калия, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия; многоатомные спирты, такие как глицерин, маннит и сорбит; и сахара, такие как глюкоза, фруктоза, лактоза и сахароза. pH обычно доводят до 6,5 до 8,0, предпочтительно от 7,0 до 7,8. Осмотическое давление предпочтительно доводят до 250-350 осм/кг.

[0160]

Композиция по настоящему изобретению может содержать, при необходимости, компонент, отличный от липидной частицы и нуклеиновой кислоты. Примеры такого компонента включают соответствующие количества стабилизатора и антиоксиданта.

[0161]

Примеры стабилизатора включают, но конкретно не ограничиваются ими, сахара, такие как глицерин, маннит, сорбит, лактоза и сахароза.

[0162]

Примеры антиоксиданта включают аскорбиновую кислоту, мочевую кислоту, цистеин, гомологи токоферола (витамин Е, четыре изомера токоферола α , β , γ и δ , и т.д.), EDTA и цистеин.

[0163]

Далее описаны способы анализа липидной частицы, содержащей соединение по настоящему изобретению, и композиции, содержащей липидные частицы и нуклеиновую кислоту в качестве активного ингредиента.

[0164]

Размер частиц липидной частицы (в композиции) может быть измерен с помощью известного подхода. Например, размер частиц может быть вычислен в качестве Z-среднего размера частиц посредством кумулянтного анализа автокорреляционной функции с использованием устройства для измерения размера частиц Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) на основе способа измерения динамического рассеяния света. Размер частиц (средний размер частиц) для липидных частиц (в композиции) составляет, например, от 10 до 200 нм, предпочтительно от 60 до 170 нм.

[0165]

Концентрация и степень инкапсулирования нуклеиновой кислоты (например, миРНК или мРНК) в композиции по настоящему изобретению могут быть измерены с помощью известного подхода. Например, нуклеиновую кислоту флуоресцентно метят с использованием Quant-iT(TM) RiboGreen(R) (Invitrogen Corp.), и интенсивность флуоресценции можно измерять для определения концентрации и степени инкапсулирования. Концентрацию нуклеиновой кислоты в композиции можно вычислять с использованием калибровочной кривой, полученной на основе водных растворов нуклеиновой кислоты, имеющих известные концентрации. Степень инкапсулирования можно вычислять на основе различий интенсивности флуоресценции между наличием и отсутствием добавления Triton-X 100 (поверхностно-активное вещество для разрушения липидной частицы). Концентрация нуклеиновой кислоты в композиции относится к общей концентрации нуклеиновой кислоты, инкапсулированной в липидную частицу, и неинкапсулированной нуклеиновой кислоты. Степень инкапсулирования относится к соотношению нуклеиновой кислоты, инкапсулированной в липидную частицу, и всех нуклеиновых кислот в композиции.

Примеры

[0166]

Настоящее изобретение более подробно описано с помощью примеров, примеров получения и примеров тестирования, приведенных ниже. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами. В него могут быть внесены изменения или модификации без отклонения от объема настоящего изобретения.

[0167]

В примерах, приведенных ниже, термин "комнатная температура" обычно относится к температуре от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Соотношение, представленное для смешанного растворителя, относится к соотношению по объему, если нет иных указаний. Термин "%" относится к % по массе, если нет иных указаний.

[0168]

В примерах элюирование для колоночной хроматографии проводили под наблюдением с помощью TLC (тонкослойная хроматография), если нет иных указаний. При наблюдении с помощью TLC растворитель, используемый в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии, использовали в качестве проявочного растворителя. Для детекции использовали УФ-детектор и для наблюдения при необходимости использовали хромогенный реагент для TLC. В колоночной хроматографии на силикагеле термин "NH" означает, что использовали силикагель, с которым связан аминопропилсилан, и термин "диол" означает, что использовали силикагель, с которым связан 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсилан. В пролиферативной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), термин "C18" означает, что использовали силикагель, с которым связан октадецил. Соотношение, представленное для элюирующего растворителя, относится к соотношению по объему, если нет иных указаний.

[0169]

¹H-ЯМР определяли посредством ЯМР с преобразованием Фурье. ¹H-ЯМР анализировали с использованием программного обеспечения ACD/SpecManager (торговое наименование) и т.п. Очень слабые пики протонов, например, гидроксильной группы и аминогруппы могут быть не описаны.

[0170]

MS определяли посредством LC/MS или MALDI/TOFMS. В качестве способа ионизации использовали ESI, APCI или MALDI. В качестве матрицы использовали CHCA. В данных представлены измеренные величины (найденные). Обычно наблюдают пик молекулярного иона, однако наблюдаемый пик может представлять собой пик поливалентного иона или фрагментного иона. Для соли, наблюдаемый пик обычно представляет собой пик свободного молекулярного иона, катионной формы, анионной формы или фрагментного иона.

[0171]

В приведенных ниже примерах используются следующие сокращенные обозначения.

MS: спектр масс

M: молярная концентрация

N: нормальность

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

DMSO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид

¹H-ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

LC/MS: жидкостной хроматограф-масс-спектрометр

ESI: электрораспылительная ионизация

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

MALDI: лазерная десорбция/ионизация в присутствии матрицы

TOFMS: времяпролетная масс-спектрометрия

CHCA: α-циано-4-гидроксикоричная кислота

DCM: дихлорметан

DMA: N,N-диметилацетамид

DMF: N,N-диметилформамид

THF: тетрагидрофуран

MeOH: метанол

EtOH: этанол

DMAP: 4-диметиламинопиридин

TBAF: фторид тетрабутиламмония

TBAB: бромид тетрабутиламмония

DIBAL-H: гидрид диизобутилалюминия

DBU: 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен

TEA: триэтиламин

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид

DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

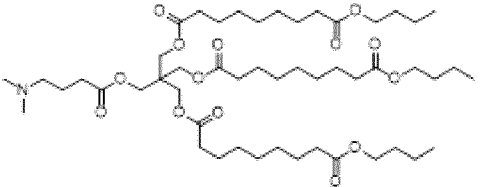
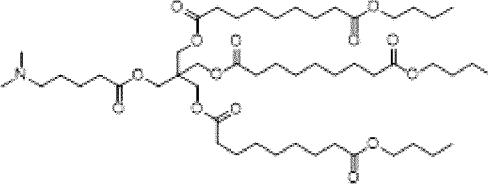
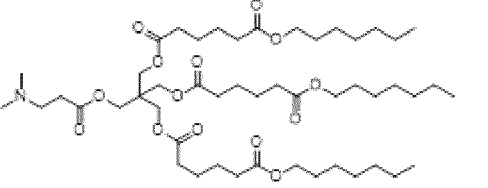
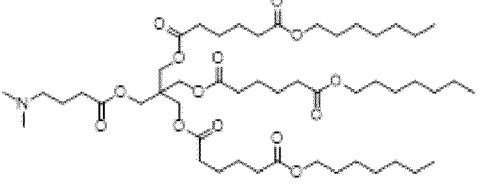
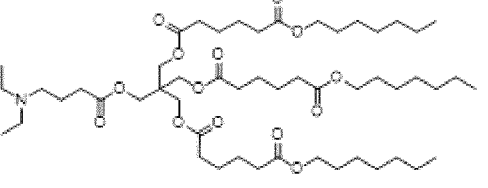
HOBT: 1-гидроксибензотриазол

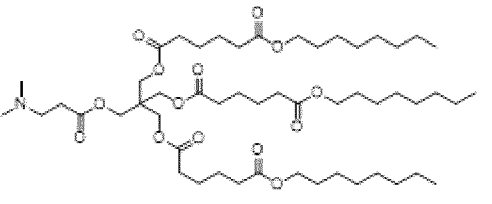
[0172]

Соединения примеров 1-173 (соединения 1-173), представленные в таблице 1 ниже, получали в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании. Среди этих примеров более конкретные способы получения приведены ниже для примеров 3, 13, 22, 33, 39, 51, 70, 73, 93, 115, 119, 121, 132 и 173.

[0173]

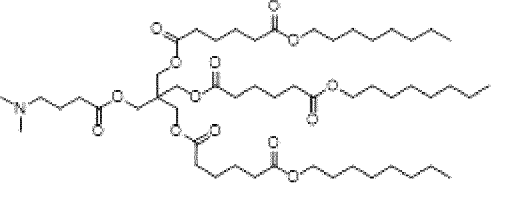
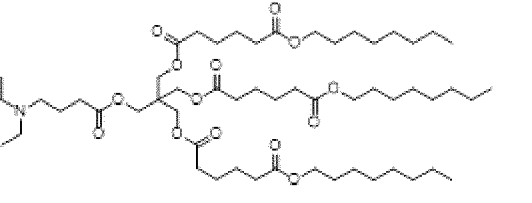
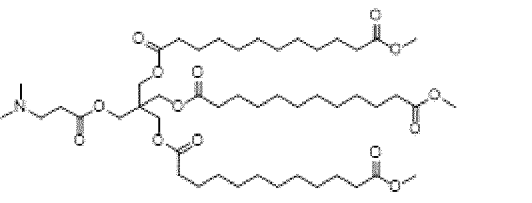
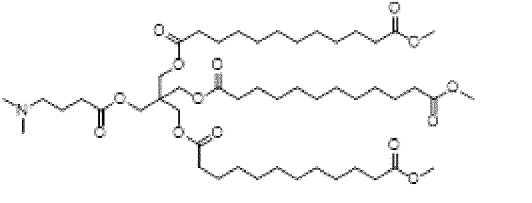
[Таблица 1-1]

Пример №	Наименование IUPAC	Структурная формула	MS:m/z ([M+H] ⁺ или [M+2H] ²⁺ или [M] ⁺)
1	1,1'-[2-{{(9-бутоксидецилоксидецилокси)метил}}-2-{{[4-(диметиламино)бутаноил]окси}}метил}}пропан-1,3-диил] 9,9'-дибутилдинонандиоат		928,6
2	1,1'-[2-{{(9-бутоксидецилоксидецилокси)метил}}-2-{{[5-(диметиламино)пентаноил]окси}}метил}}пропан-1,3-диил] 9,9'-дибутилдинонандиоат		942,7
3	1,1'-2-{{(N,N-диметил-бета-аланил)окси}метил}}-2-{{[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}}метил}}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		914,6
4	1,1'-[2-{{[4-(диметиламино)бутаноил]окси}}метил}}-2-{{[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}}метил}}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		928,6
5	1,1'-[2-{{[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}}метил}}-2-{{[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}}метил}}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		479,0

6	1,1'-2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси}метил}-2-({[6-(октилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-диоктилдигександиоат		478,9
---	---	--	-------

[0174]

[Таблица 1-2]

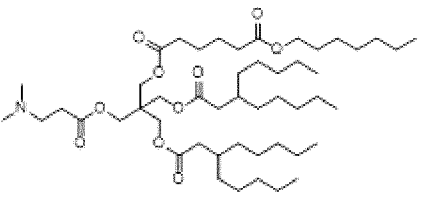
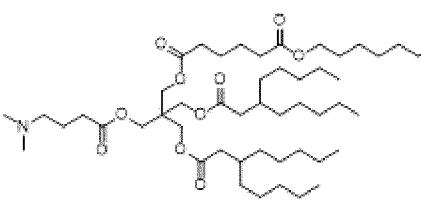
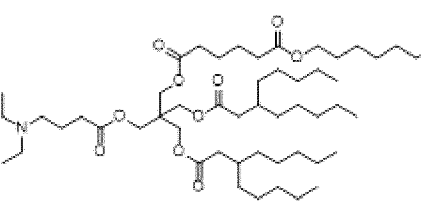
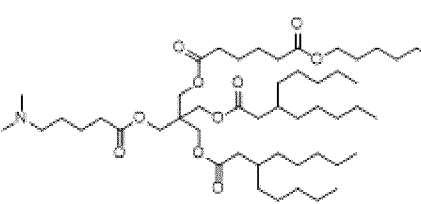
7	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[6-(октилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-диоктилдигександиоат		486,0
8	1,1'-[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[6-(октилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-диоктилдигександиоат		500,0
9	1,1'-(2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси}метил}-2-{{[(12-метокси-12-оксододеканоил)окси]метил}пропан-1,3-диил) 12,12'-диметилдидодекандиоат		914,6
10	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[(12-метокси-12-		928,6

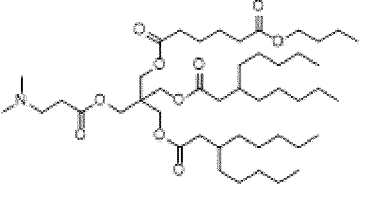
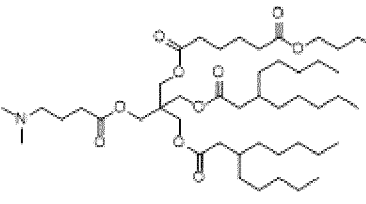
	оксодедеканоил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 12,12'-диметилдидодекандиоат		
11	1,1'-[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси} метил)-2-{{(12-метокси-12-оксодедеканоил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 12,12'-диметилдидодекандиоат		956,6
12	1,1'-(2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси]метил}-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропан-1,3-диил) 6,6'-дигептилдигександиоат		442,9
13	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси} метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		449,9

[0175]

[Таблица 1-3]

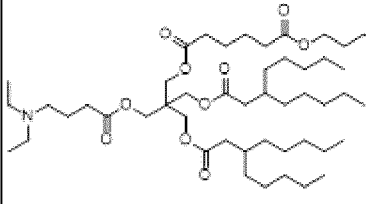
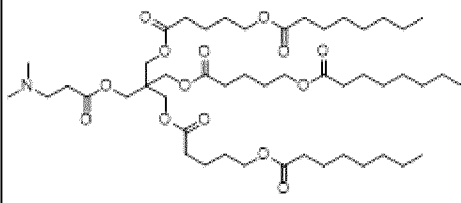
14	1,1'-[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси} метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		464,0
----	---	--	-------

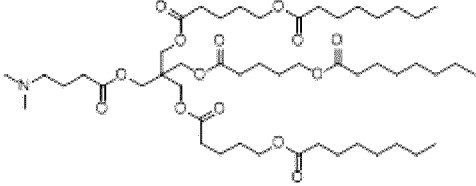
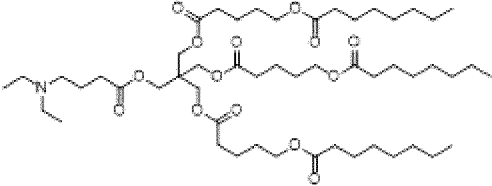
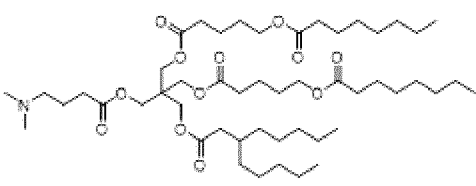
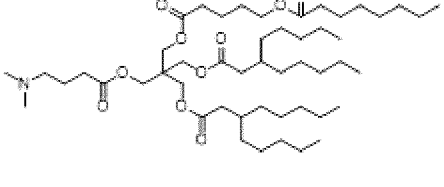
	г		
15	2-{{(N, N-диметил- бета- аланил)окси]метил}-3- [(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси] метил} пропил гептилгександиоат		854,7
16	2-{{[4- (диметиламино)бутано ил]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси] метил} пропил гептилгександиоат		868,7
17	2-{{[4- (диэтиламино)бутанои л]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси] метил} пропил гептилгександиоат		896,7
18	2-{{[5- (диметиламино)пентан оил]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси] метил} пропил гептилгександиоат		882,7

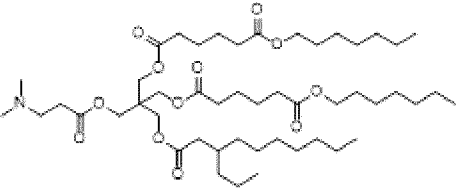
19	Бутил 2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси]метил}-3-[[3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропилгександиоат		812,6
20	Бутил 2-{{[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил}-3-[[3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропилгександиоат		826,7

[0176]

[Таблица 1-4]

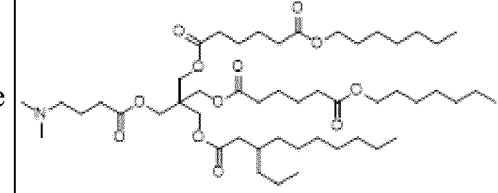
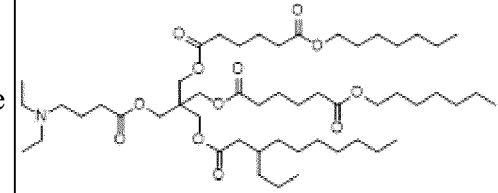
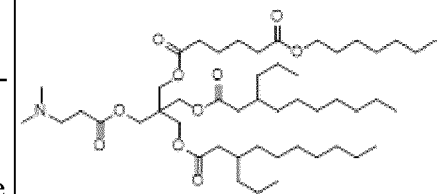
21	Бутил 2-{{[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил}-3-[[3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропилгександиоат		854,7
22	{{[2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси]метил}-2-{{[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил]бис(окси)-5-		914,6

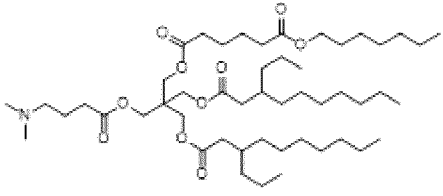
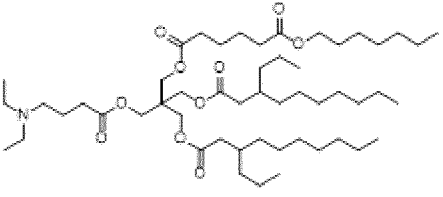
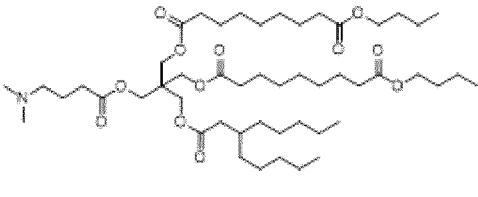
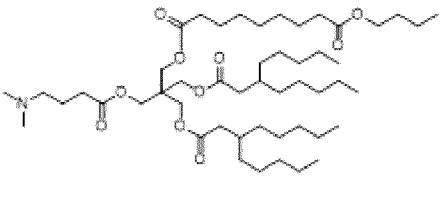
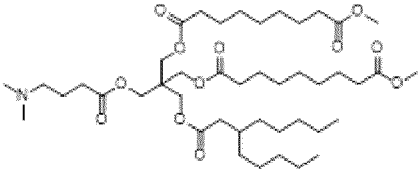
	оксопентан-5,1-диил} диоктаноат		
23	{[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил]бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил} диоктаноат		928,6
24	{[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил]бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил} диоктаноат		956,6
25	{[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил]бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил} диоктаноат		898,7
26	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил бис(3-пентилоктаноат)		868,7

27	1,1'-(2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси}метил}-2-{{(3-пропилдеcanoил)окси}метил} пропан-1,3-диил) 6,6'-дигептилдигександиоат		884,7
----	---	--	-------

[0177]

[Таблица 1-5]

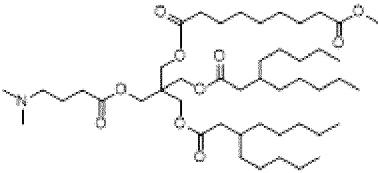
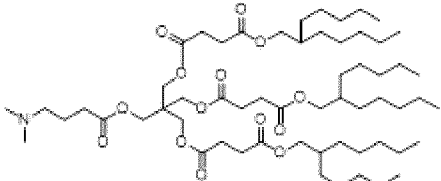
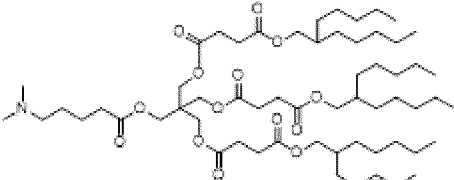
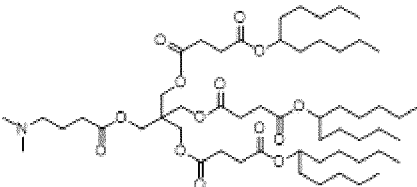
28	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пропилдеcanoил)окси}метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		898,7
29	1,1'-[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пропилдеcanoил)окси}метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		926,7
30	2-{{(N, N-диметил-бета-аланил)окси}метил}-3-[[3-пропилдеcanoил)окси]-2-{{(3-пропилдеcanoил)окси}метил} пропилгептилгександиоат		854,7

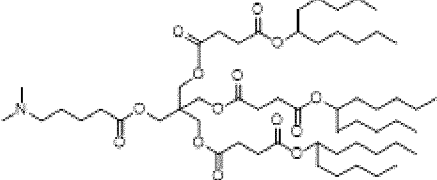
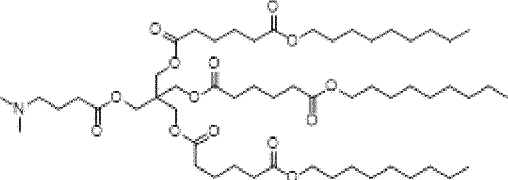
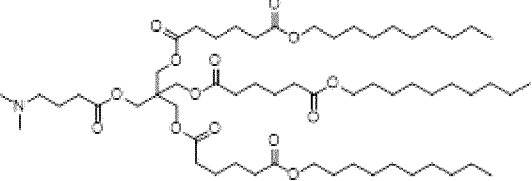
31	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пропилдеcanoил)окси]-2-{{[(3-пропилдеcanoил)окси]метил}пропилгептилгександиоат		868,7
32	2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пропилдеcanoил)окси]-2-{{[(3-пропилдеcanoил)окси]метил}пропилгептилгександиоат		896,7
33	1,1'-дибутил 9,9'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил]динонандиоат		898,7
34	Бутил 2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилнонандиоат		868,7
35	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил]		814,6

	9,9'- диметилдинонандиоат		
--	------------------------------	--	--

[0178]

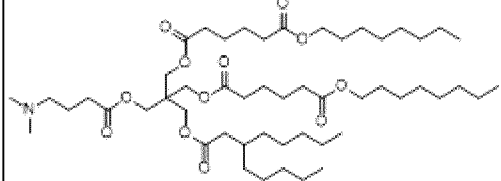
[Таблица 1-6]

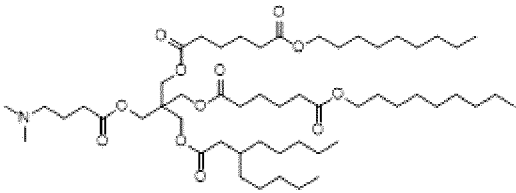
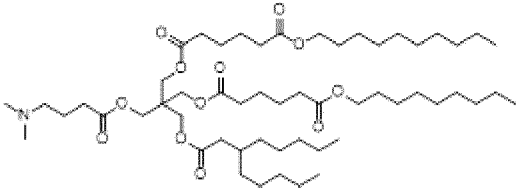
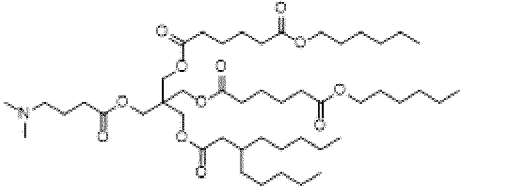
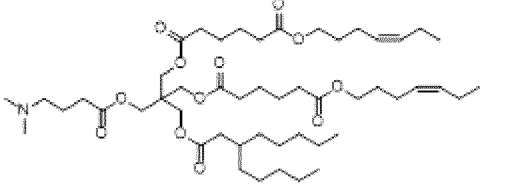
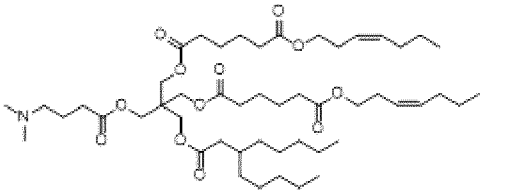
36	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-({[3-пентилоктаноил]окси}метил)пропилметилнонандиоат		826,7
37	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(4-оксо-4-[(2-пентилгептил)окси]бутаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 4,4'-бис(2-пентилгептил)дибутандиоат		1054,8
38	1,1'-{2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(4-оксо-4-[(2-пентилгептил)окси]бутаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 4,4'-бис(2-пентилгептил)дибутандиоат		1068,8
39	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-		1012,7

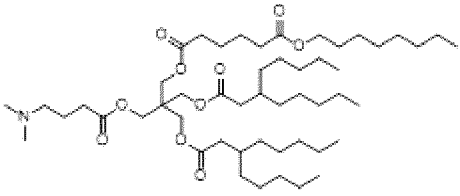
	ил)окси]бутаноил}окси) метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6- илдибутандиоат		
40	1,1'-{2-({[5- (диметиламино)пентано ил]окси}метил)-2-({[4- оксо-4-[(ундекан-6- ил)окси]бутаноил}окси) метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6- илдибутандиоат		1026,7
41	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси}метил)-2-({[6- (нонилокси)-6- оксогексаноил]окси}ме тил)пропан-1,3-диил] 6,6'- динонилдигександиоат		1012,7
42	1,1'-дидецил 6,6'-[2-({[6- (гексилокси)-6- оксогексаноил]окси}ме тил)-2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси}метил)пропан- 1,3-диил]дигександиоат		528,0

[0179]

[Таблица 1-7]

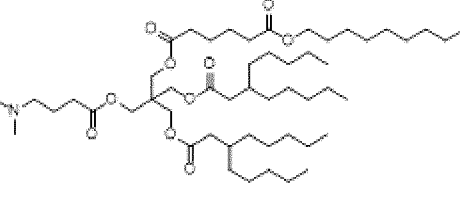
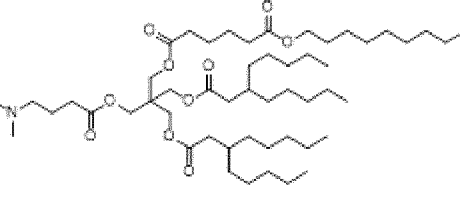
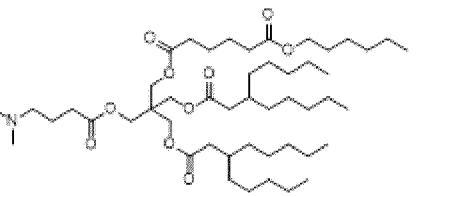
43	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутано ил]окси}метил)-2-{{[3- пентилоктаноил)окси]м етил}пропан-1,3-диил]		926,7
----	---	--	-------

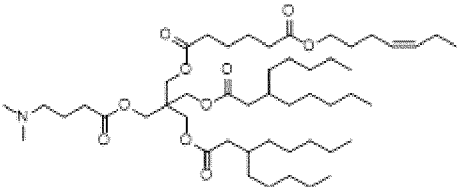
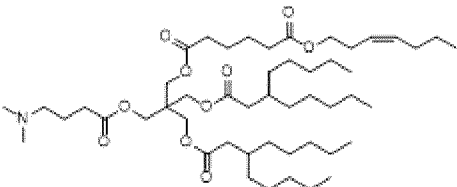
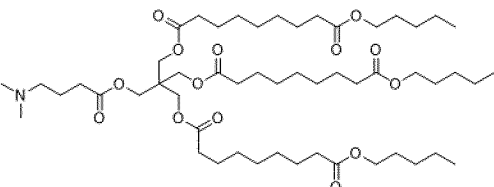
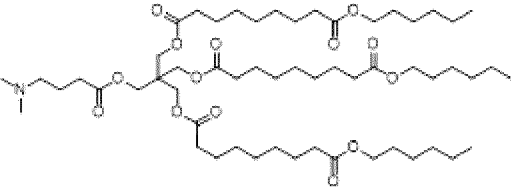
	6,6'- диоктилдигександиоат		
44	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'- динонилдигександиоат		954,7
45	1,1'-дидецил 6,6'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]дигександиоат		982,7
46	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'- дигексилдигександиоат		870,6
47	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-ди-(4Z)-гепт-4-ен-1-илдигександиоат		894,6
48	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-ди-(4E)-гепт-4-ен-1-илдигександиоат		894,6

	<p>етил} пропан-1,3-диил 6,6'-ди-(3Z)-гепт-3-ен- 1-илдигександиоат</p>		
49	<p>2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил октилгександиоат</p>		882,7

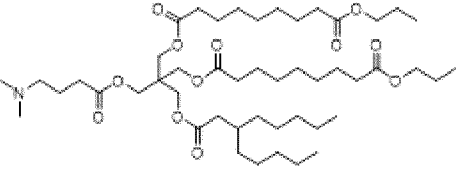
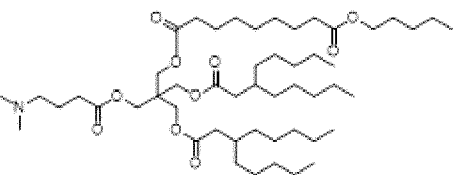
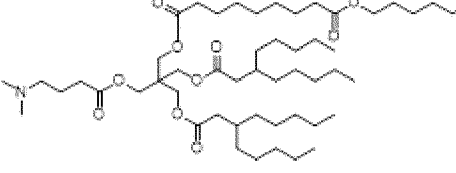
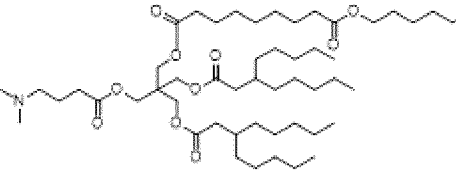
[0180]

[Таблица 1-8]

50	<p>2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил нонилгександиоат</p>		896,7
51	<p>Децил 2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилгександиоат</p>		910,7
52	<p>2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[[3-</p>		854,7

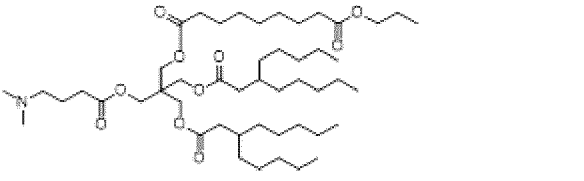
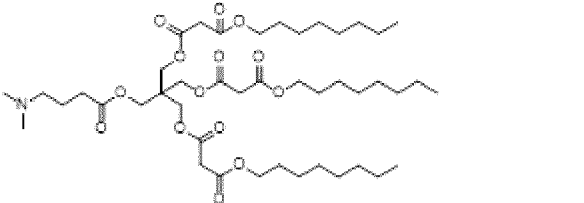
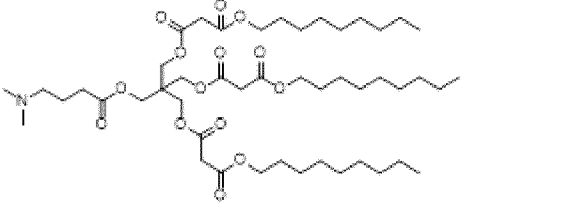
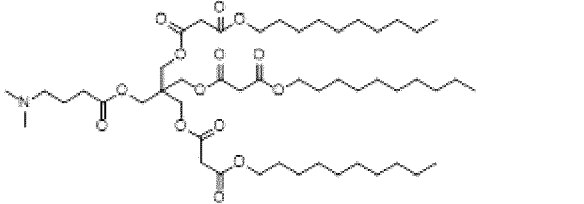
	пентилоктаноил)окси]метил}пропил гексилгександиоат		
53	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил (4Z)-гепт-4-ен-1-илгександиоат		866,7
54	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил (3Z)-гепт-3-ен-1-илгександиоат		866,7
55	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[9-оксо-9-(пентилокси)нонаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 9,9'-дипентилдинонандиоат		970,7
56	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[9-(гексилокси)-9-оксононаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 9,9'-		507,0

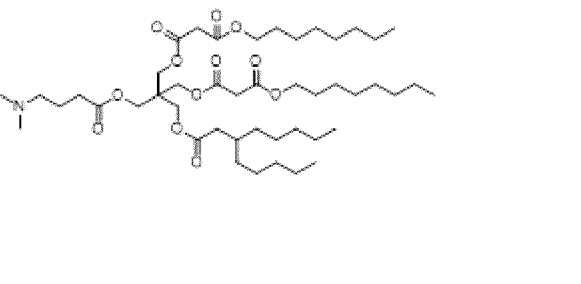
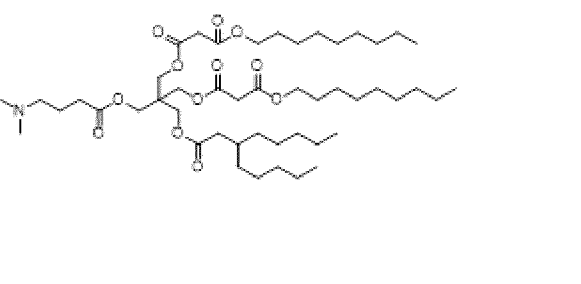
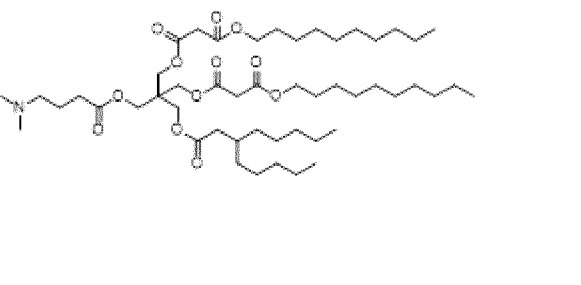
	дигексилдинонандиоат		
[0181]			
[Таблица 1-9]			
57	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-({[9-(гептилокси)-9-оксононаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 9,9'-дигептилдинонандиоат		1054,7
58	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил] 9,9'-дипентилдинонандиоат		926,7
59	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил] 9,9'-дигексилдинонандиоат		954,7
60	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил] 9,9'-дигептилдинонандиоат		982,7

61	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил]9,9'-дипропилдинонандиоат		870,6
62	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[[3-пентилоктаноил]окси]-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропилпентилнонандиоат		882,7
63	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[[3-пентилоктаноил]окси]-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропилгексилнонандиоат		896,7
64	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[[3-пентилоктаноил]окси]-2-{{[3-пентилоктаноил]окси}метил}пропилгептилнонандиоат		910,7

[0182]

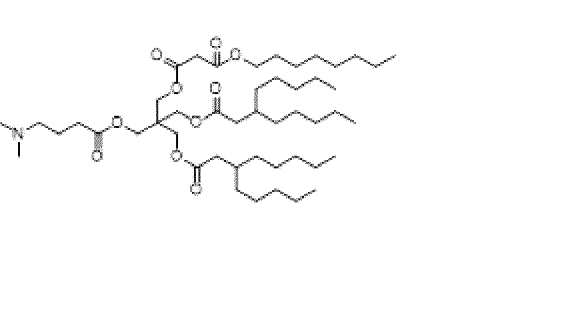
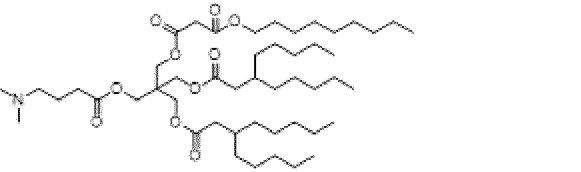
[Таблица 1-10]

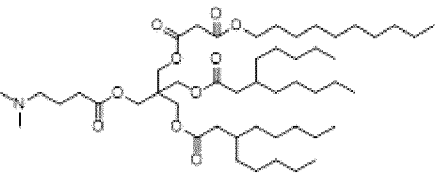
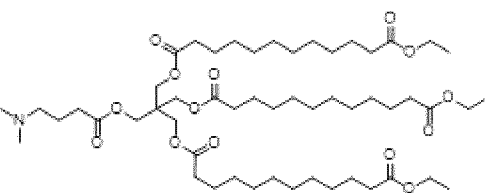
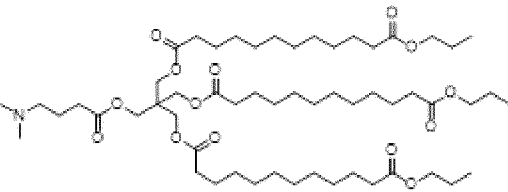
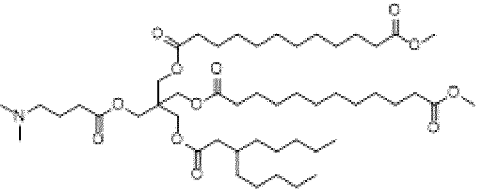
65	2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил пропилнонандиоат		854,7
66	1,1'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-2-([3-(октилокси)пропаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил] 3,3'-диоктилдипропандиоат		844,6
67	1,1'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-2-([3-(нонилокси)-3-оксопропаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат		886,6
68	1,1'-дидецил 3,3'-[2-([3-(децилокси)-3-оксопропаноил]окси)метил)-2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил] дипропандиоат		928,6

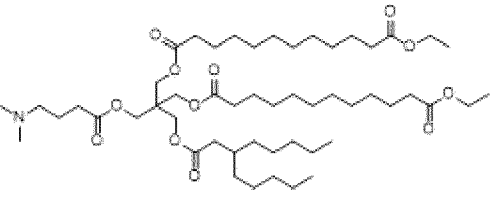
69	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-диоктилдипропандиоат		842,6
70	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат		870,7
71	1,1'-дидецил 3,3'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]дипропандиоат		898,7

[0183]

[Таблица 1-11]

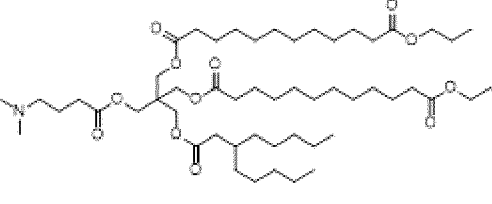
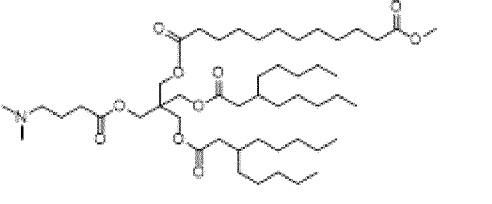
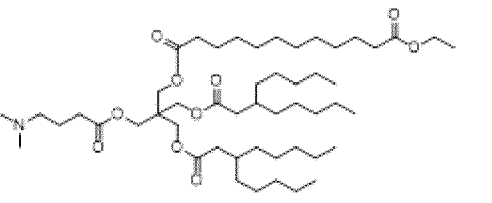
72	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропил октилпропандиоат		840,7
73	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-		854,7

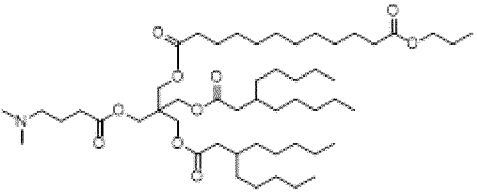
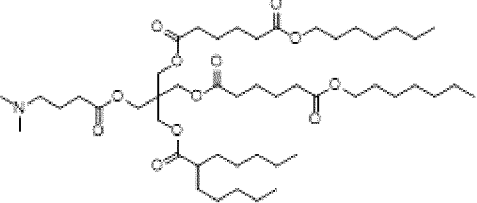
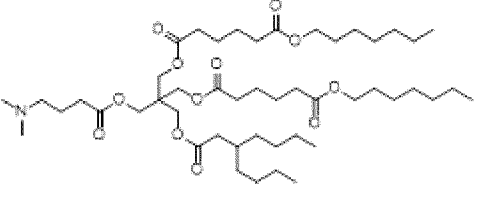
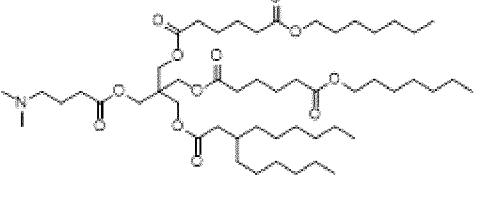
	пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м етил} пропил нонилпропандиоат		
74	Децил 2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м етил} пропил пропандиоат		868,7
75	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-2-{{(12- этокси-12- оксододеканоил)окси]м етил} пропан-1,3-диил] 12,12'- диэтилдидодекандиоат		970,7
76	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-2-{{(12- оксо-12- пропксидодеканоил)ок си]метил} пропан-1,3- диил] 12,12'- дипропилдидодекандио ат		1012,7
77	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м		898,7

	<p>етил} пропан-1,3-диил] 12,12'- диметилдидодекандиоа т</p>		
78	<p>1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м етил} пропан-1,3-диил] 12,12'- диэтилдидодекандиоат</p>		926,7

[0184]

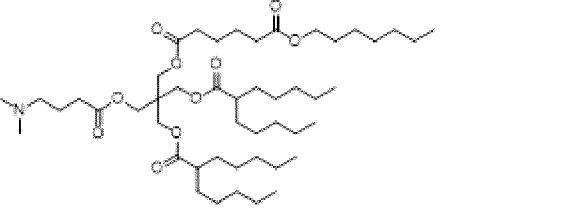
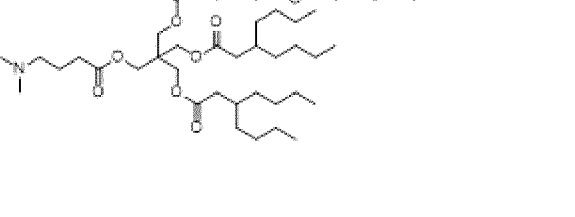
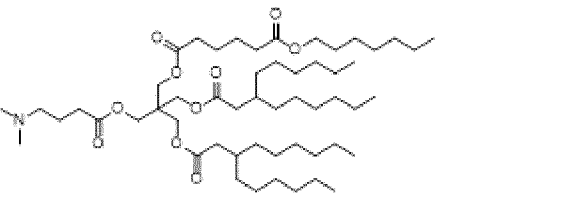
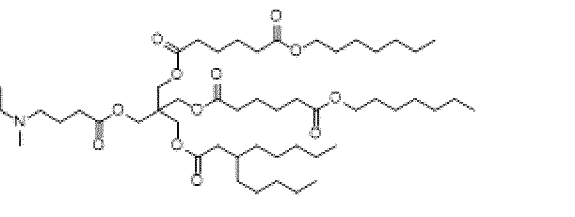
[Таблица 1-12]

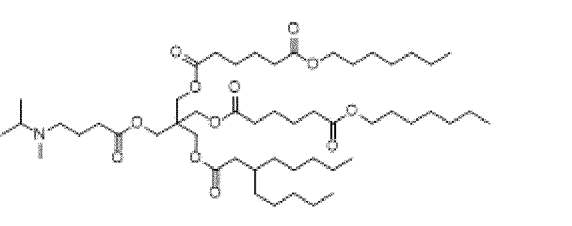
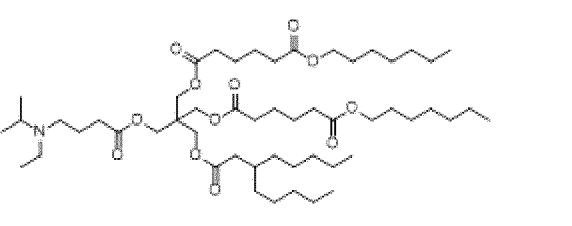
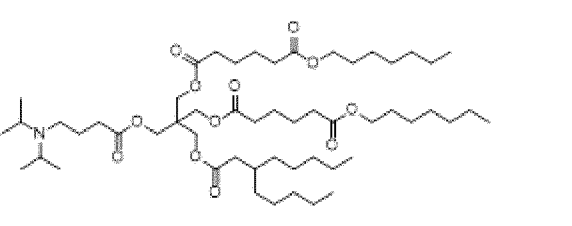
79	<p>1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м етил} пропан-1,3-диил] 12,12'- дипропилдидодекандио ат</p>		954,7
80	<p>2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3- пентилоктаноил)окси]м етил} пропил метилдодекандиоат</p>		868,7
81	<p>2-({[4- (диметиламино)бутанои л]окси} метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]- 2-{{(3-</p>		882,7

	пентилоктаноил)окси]метил} пропил этилдодекандиоат		
82	2-({[4-(диметиламино)бутанол]окси} метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил} пропил пропилдодекандиоат		896,7
83	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутанол]окси} метил)-2-{{(2-пентилгептаноил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		884,7
84	1,1'-[2-{{(3-бутилгептаноил)окси]метил} -2-({[4-(диметиламино)бутанол]окси} метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		870,6
85	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутанол]окси} метил)-2-{{(3-гексилнонаноил)окси]метил} пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат		926,7

[0185]

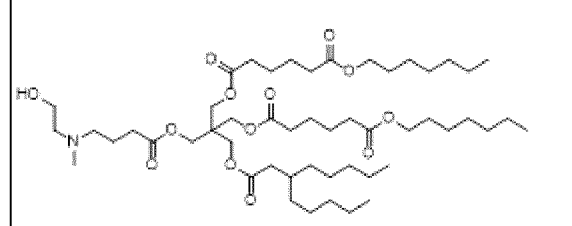
[Таблица 1-13]

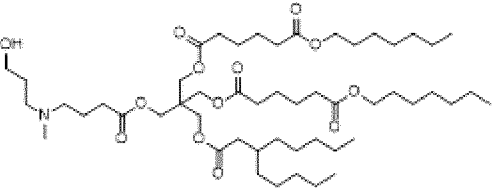
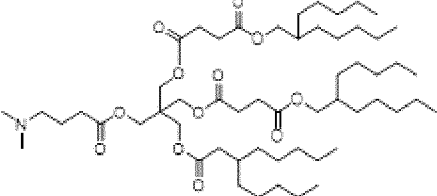
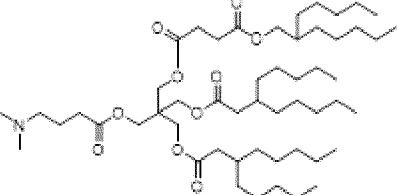
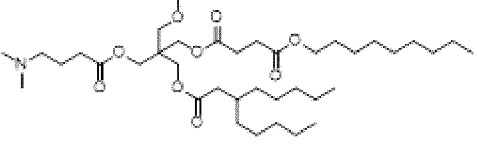
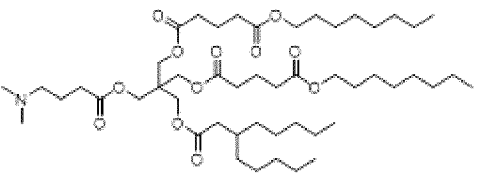
86	2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил-3-[(2-пентилгептаноил)окси]-2-[(2-пентилгептаноил)окси]метил}пропилгептилгександиоат		840,7
87	2,2-бис{[(3-бутилгептаноил)окси]метил}-3-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)пропилгептилгександиоат		812,6
88	2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил-3-[(3-гексилнонаноил)окси]-2-[(3-гексилнонаноил)окси]метил}пропилгептилгександиоат		924,8
89	1,1'-(2-([4-[этил(метил)амино]бутаноил]окси)метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)-6,6'-дигептилдигександиоат		912,7

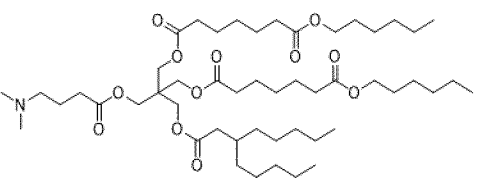
90	1,1'-дигептил 6,6'-(2- [[{4-[метил(пропан-2- ил)амино]бутаноил}окси метил]-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]мет ил} пропан-1,3- диил)дигександиоат		926,7
91	1,1'-(2-[[{4- [этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил}окси метил]-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]мет ил} пропан-1,3-диил] 6,6'- дигептилдигександиоат		940,7
92	1,1'-(2-[[{4-[ди(пропан- 2- ил)амино]бутаноил}окси метил]-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]мет ил} пропан-1,3-диил] 6,6'- дигептилдигександиоат		954,7

[0186]

[Таблица 1-14]

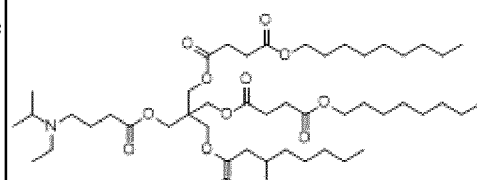
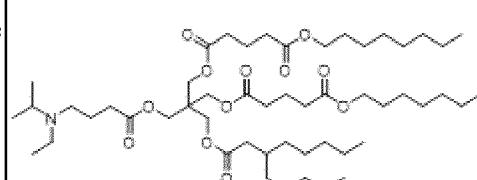
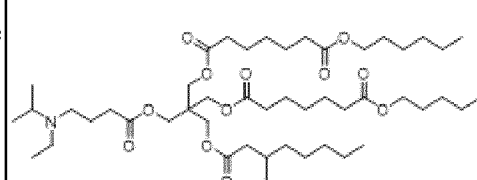
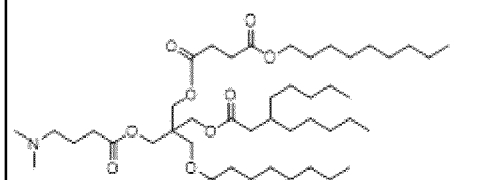
93	1,1'-дигептил 6,6'-(2-[[{4- [(2- гидроксиэтил)(метил)ами но]бутаноил}окси]метил] -2-{{(3- пентилоктаноил)окси]мет ил} пропан-1,3- диил)дигександиоат		928,7
----	---	--	-------

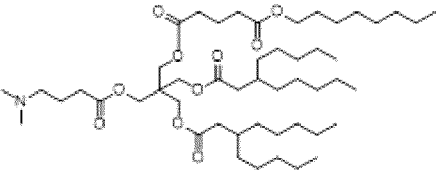
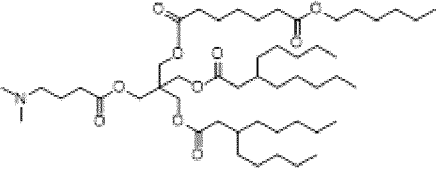
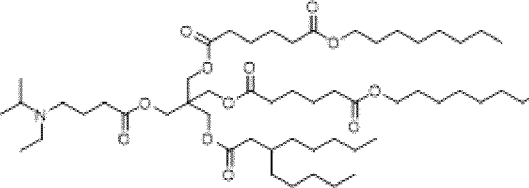
94	1,1'-дигептил 6,6'-(2-[[4- [[3- гидроксипропил)(метил)а мино]бутаноил}окси)мет ил]-2-[[3- пентилоктаноил)окси]мет ил}пропан-1,3- диил)дигександиоат		942,70
95	1,1'-[2-([[4- (диметиламино)бутаноил] окси}метил)-2-[[3- пентилоктаноил)окси]мет ил}пропан-1,3-диил] 4,4'- бис(2- пентилгептил)дибутандио ат		982,8
96	2-([[4- (диметиламино)бутаноил] окси}метил)-3-[[3- пентилоктаноил)окси]-2- [[3- пентилоктаноил)окси]мет ил}пропил 2- пентилгептилбутандиоат		910,7
97	1,1'-[2-([[4- (диметиламино)бутаноил] окси}метил)-2-[[3- пентилоктаноил)окси]мет ил}пропан-1,3-диил] 4,4'- динонилдибутандиоат		898,7
98	1,1'-[2-([[4- (диметиламино)бутаноил] окси}метил)-2-[[3- пентилоктаноил)окси]мет		898,7

	ил}пропан-1,3-диил] 5,5'- диоктилдипентандиоат		
99	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутаноил] окси}метил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]мет ил}пропан-1,3-диил] 7,7'- дигексилдигептандиоат		898,7

[0187]

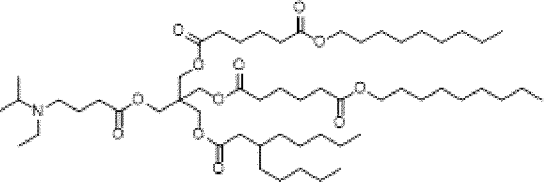
[Таблица 1-15]

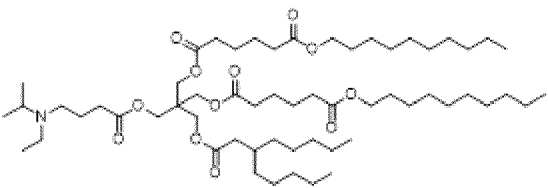
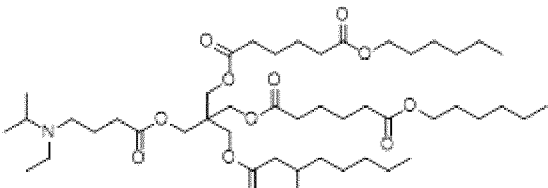
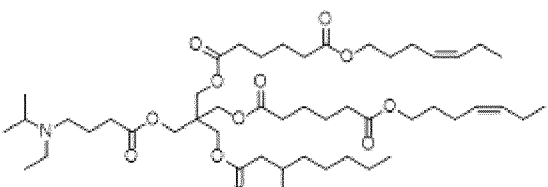
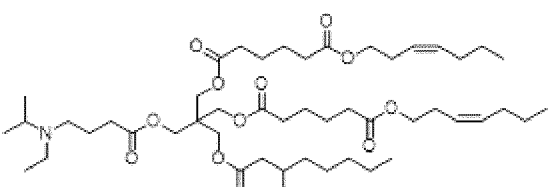
100	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил)окси]ме тил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]метил }пропан-1,3-диил) 4,4'- динонилдибутандиоат		940,7
101	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил)окси]ме тил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]метил }пропан-1,3-диил) 5,5'- диоктилдипентандиоат		940,7
102	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил)окси]ме тил)-2-{{(3- пентилоктаноил)окси]метил }пропан-1,3-диил) 7,7'- дигексилдигептандиоат		940,7
103	2-({[4- (диметиламино)бутаноил]о кси}метил)-3-[(3- пентилоктаноил)окси]-2- {[(3- пентилоктаноил)окси]метил		868,7

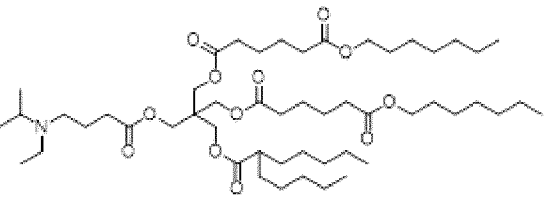
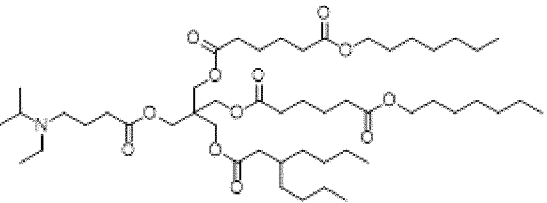
	}пропилнонилбутандиоат		
104	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилноктилпентандиоат		868,7
105	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилгексилгептандиоат		868,7
106	1,1'-(2-[[4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил]окси]метил]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 6,6'-диоктилдигександиоат		968,7

[0188]

[Таблица 1-16]

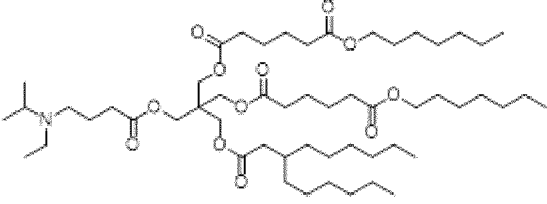
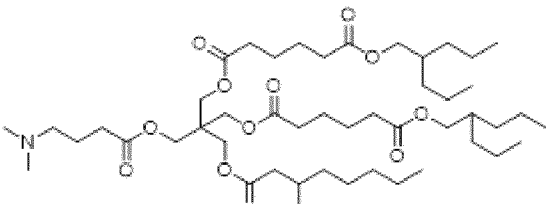
107	1,1'-(2-[[4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил]окси]метил]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 6,6'-динонилдигександиоат		996,7
-----	---	--	-------

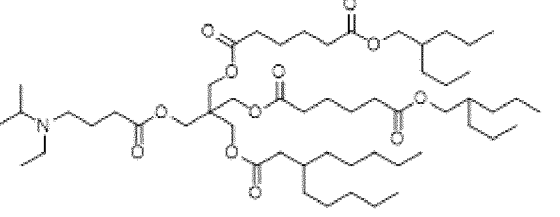
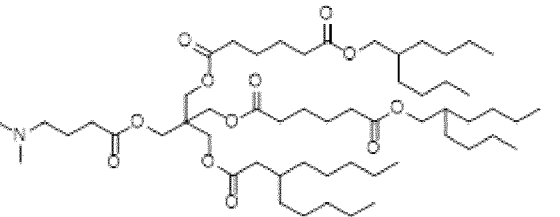
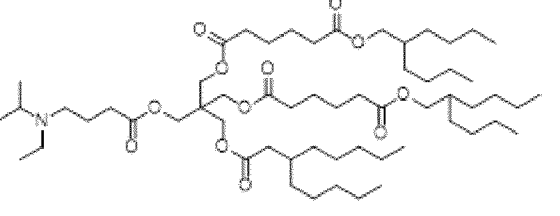
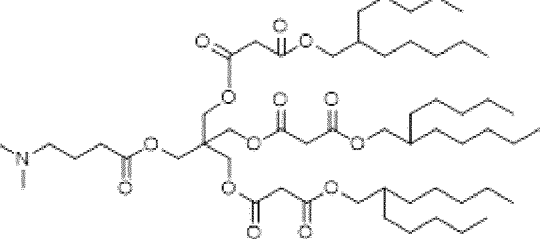
108	1,1'-дидецил 6,6'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил)дигександиоат		1024,8
109	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил) 6,6'-дигексилдигександиоат		912,7
110	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил) 6,6'-ди-(4Z)-гепт-4-ен-1-илдигександиоат		936,7
111	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил) 6,6'-ди-(3Z)-гепт-3-ен-1-илдигександиоат		936,7

112	1,1'-(2-[(4- [Этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил)окси] метил]-2-[[2- пентилгептаноил)окси]ме- тил]пропан-1,3-диил) 6,6'- дигептилдигександиоат		926,7
113	1,1'-(2-[[3- бутилгептаноил)окси]ме- тил]-2-[(4- [Этил(пропан-2- ил)амино]бутаноил)окси] метил]пропан-1,3- диил) 6,6'- дигептилдигександиоат		912,7

[0189]

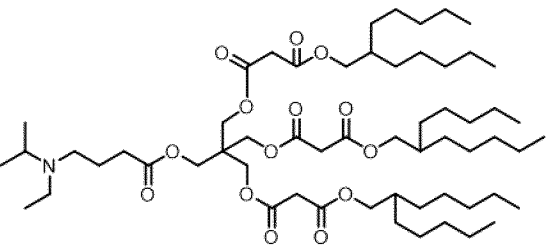
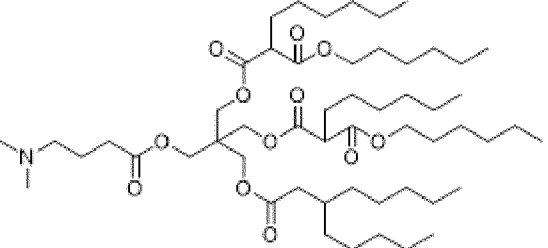
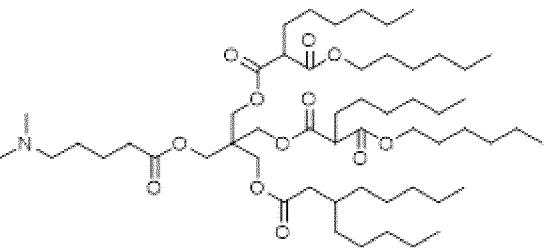
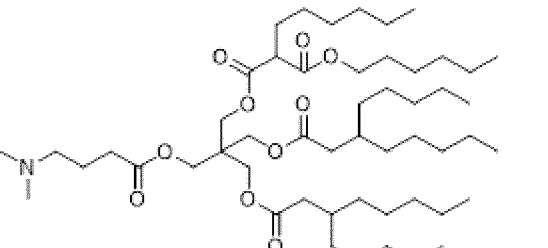
[Таблица 1-17]

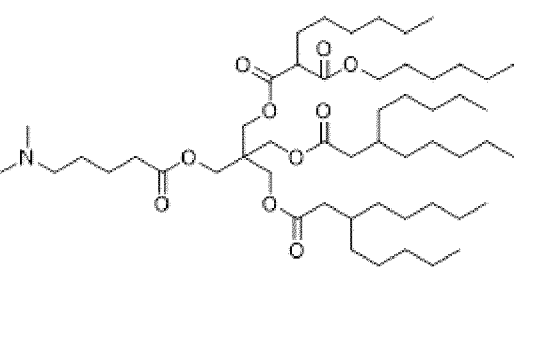
114	1,1'-(2-[(4- [Этил(пропан- 2- ил)амино]бутаноил)окси] метил]-2-[[3- гексилнонаноил)окси]мет ил]пропан-1,3-диил) 6,6'- дигептилдигександиоат		968,7
115	1,1'-(2-[(4- (диметиламино)бутаноил] окси]метил)-2-[[3- пентилоктаноил)окси]мет ил]пропан-1,3-диил] 6,6'- бис(2- пропилпентил)дигександи оат		926,7

116	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил) 6,6'-бис(2-пропилпентил)дигександиоат		968,7
117	1,1'-бис(2-бутилгексил) 6,6'-[2-[(4-(диметиламино)бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил]дигександиоат		982,8
118	1,1'-бис(2-бутилгексил) 6,6'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дигександиоат		1024,8
119	1,1'-{2-[(4-(диметиламино)бутаноил)окси]метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат		1012,7

[0190]

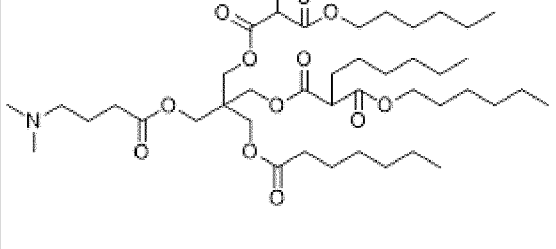
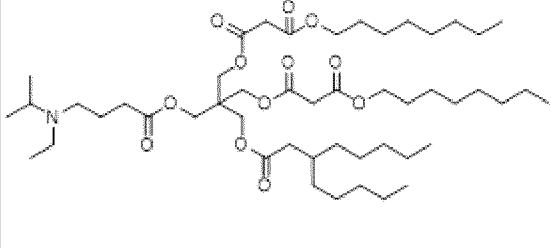
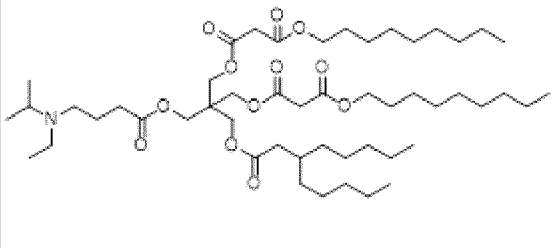
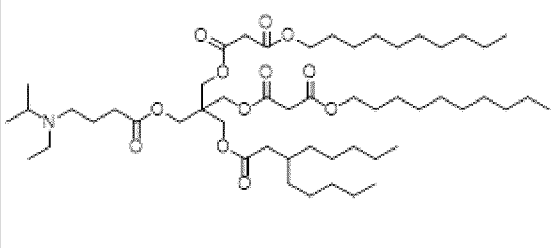
[Таблица 1-18]

120	1,1'-{2-[(4-этил(пропан-2-ил)амино)бутаноил]окси}метил-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил]окси}метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат		1054,7
121	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат)		954,7
122	1,1'-[2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат)		968,7
123	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилгексилгексилпропандиоат		896,7

124	2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилгексилгексилпропандиоат		910,7
-----	---	--	-------

[0191]

[Таблица 1-19]

125	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(гептаноилокси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-дигексилбис(гексилпропандиоат)		870,6
126	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-диоктил дипропандиоат		884,6
127	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-динонил дипропандиоат		912,6
128	1,1'-дидецил 3,3'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-{{[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-		940,7

	диил)дипропандиоат		
129	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 8,8'-дипентил диоктандиоат		898,5
130	1,1'-[2-({[4-(диэтиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 8,8'-дипентил диоктандиоат		926,7

[0192]

[Таблица 1-20]

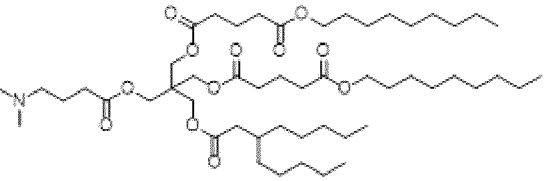
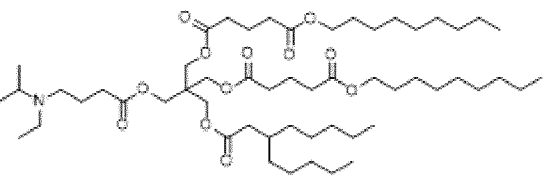
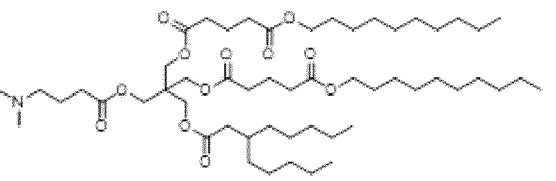
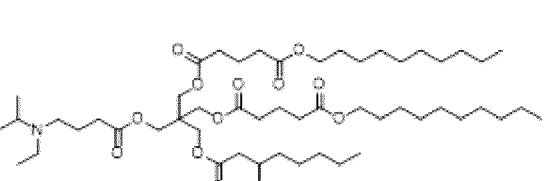
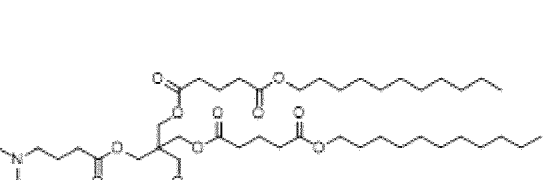
131	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил) 8,8'-дипентилдиоктандиоат		940,5
132	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-диметил бис(октилпропандиоат)		870,6
133	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил) 3,3'-		912,7

	диметил бис(октилпропандиоат)		
134	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-диметил бис(децилпропандиоат)		926,7
135	1,1'-(2-[[4-(этил(пропан-2-ил)амино)бутаноил]окси]метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил) 3,3'-диметил бис(децилпропандиоат)		968,7

[0193]

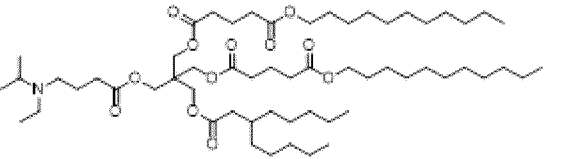
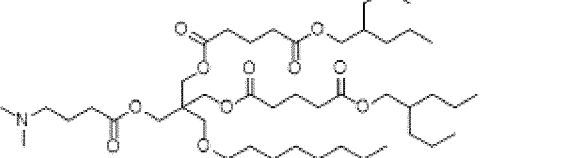
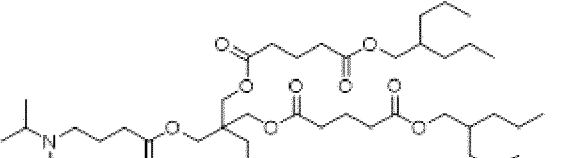
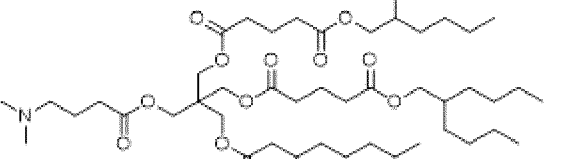
[Таблица 1-21]

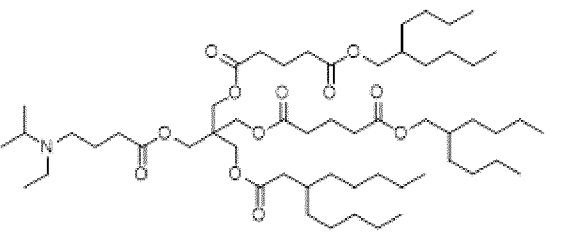
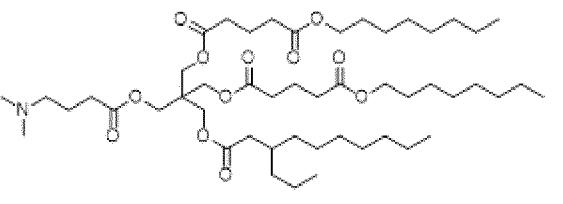
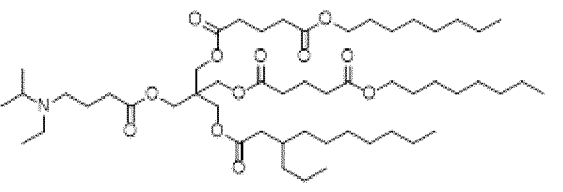
136	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилметилоктилпропандиоат		854,7
137	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилметилдецилпропандиоат		882,7

138	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 5,5'-динонил дипентандиоат		926,7
139	1,1'-(2-({[4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил}окси]метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил) 5,5'-динонил дипентандиоат		968,7
140	1,1'-дидецил 5,5'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] дипентандиоат		954,7
141	1,1'-дидецил 5,5'-(2-({[4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил}окси]метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил)дипентандиоат		996,8
142	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 5,5'-диундецилдипентандиоат		982,7

[0194]

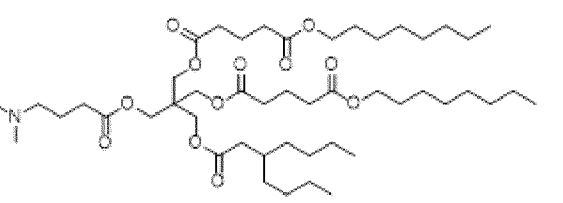
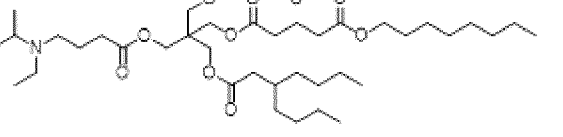
[Таблица 1-22]

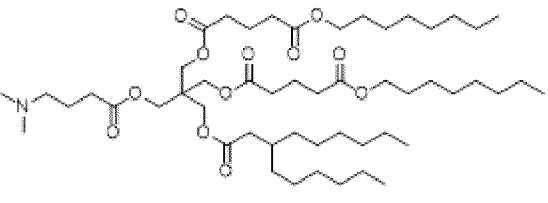
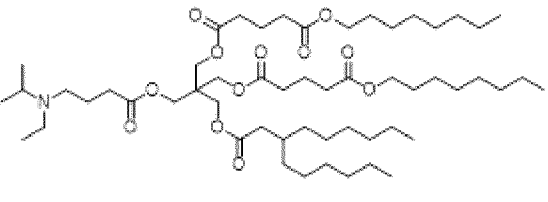
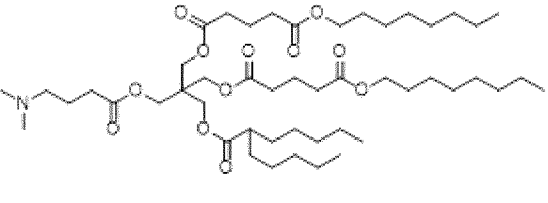
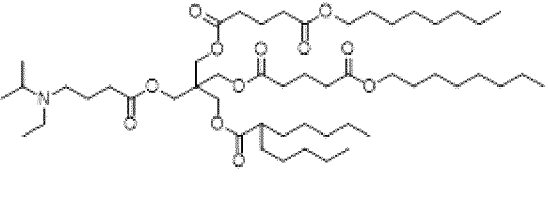
143	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил]пропан-1,3-диил) 5,5'-диундецил дипентандиоат		1024,8
144	1,1'-(2-[(4-(диметиламино)бутаноил)окси]метил)-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил]пропан-1,3-диил) 5,5'-бис(2-пропилпентил)дипентандиоат		898,7
145	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан-2-ил)амино]бутаноил)окси]метил)-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил]пропан-1,3-диил) 5,5'-бис(2-пропилпентил)дипентандиоат		940,7
146	1,1'-бис(2-бутилгексил) 5,5'-[2-[(4-(диметиламино)бутаноил)окси]метил)-2-[[3-пентилоктаноил)окси]метил]пропан-1,3-диил]дипентандиоат		954,7

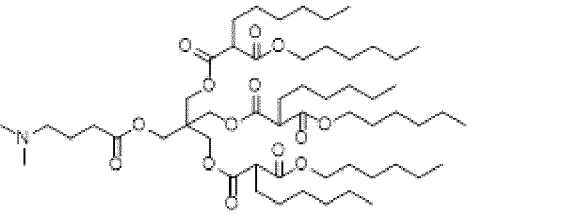
147	1,1'-бис(2-бутилгексил) 5,5'-(2-[(4-этил(пропан-2-ил)амино)бутаноил]окси)метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дипентандиоат		996,8
148	1,1'-[2-((4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-2-((3-пропилдеcanoил)окси)метил}пропан-1,3-диил] 5,5'-диоктилдипентандиоат		898,6
149	1,1'-(2-[(4-этил(пропан-2-ил)амино)бутаноил]окси)метил)-2-[(3-пропилдеcanoил)окси]метил}пропан-1,3-диил) 5,5'-диоктил дипентандиоат		940,7

[0195]

[Таблица 1-23]

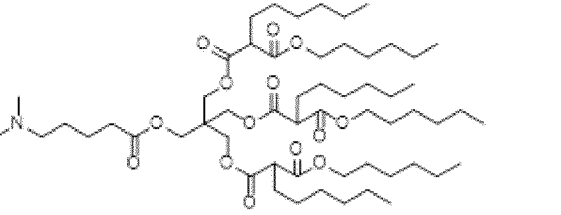
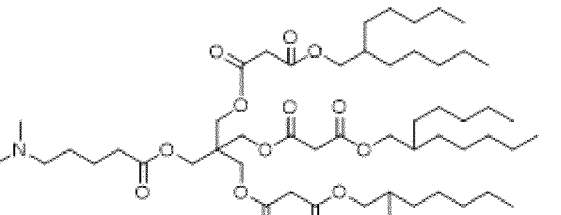
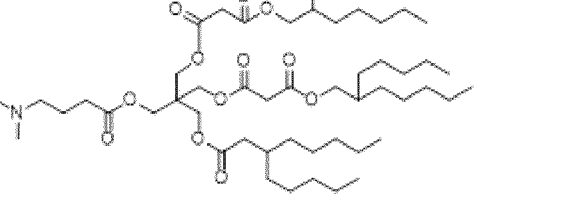
150	1,1'-[2-((3-бутилгептаноил)окси)метил]-2-((4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)пропан-1,3-диил] 5,5'-диоктилдипентандиоат		870,6
151	1,1'-(2-((3-бутилгептаноил)окси)метил)-2-[(4-этил(пропан-2-		912,7

	ил)амино]бутаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил) 5,5'- диоктилдипентандиоат		
152	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3- гексилнонаноил)окси]ме тил}пропан-1,3-диил] 5,5'- диоктилдипентандиоат		926,7
153	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан- 2- ил)амино]бутаноил}окси)метил]-2-{{(3- гексилнонаноил)окси]ме тил}пропан-1,3-диил) 5,5'- диоктилдипентандиоат		968,7
154	1,1'-[2-({[4- (диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(2- пентилгептаноил)окси]м етил}пропан-1,3-диил] 5,5'- диоктилдипентандиоат		884,6
155	1,1'-(2-[(4-[этил(пропан- 2- ил)амино]бутаноил}окси)метил]-2-{{(2- пентилгептаноил)окси]м етил}пропан-1,3-диил) 5,5'- диоктилдипентандиоат		926,7

156	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(2-[(гексилокси)карбонил]октаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-дигексилбис(гексилпропандиоат)		1012,8
-----	--	--	--------

[0196]

[Таблица 1-24]

157	1,1'-{2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(2-[(гексилокси)карбонил]октаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-дигексилбис(гексилпропандиоат)		1026,8
158	1,1'-{2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат		1026,7
159	1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат		954,8

	иоат		
160	1,1'-[2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил} пропан-1,3-диил] 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат		968,8
161	2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил} пропил 2-пентилгептилпропандиоат		896,8

[0197]

[Таблица 1-25]

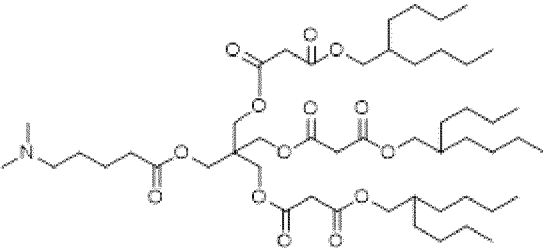
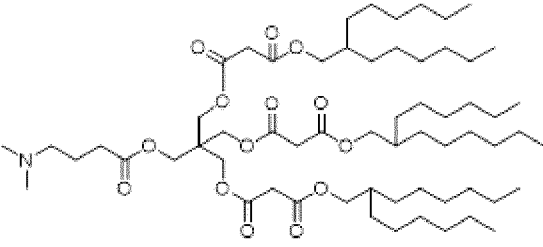
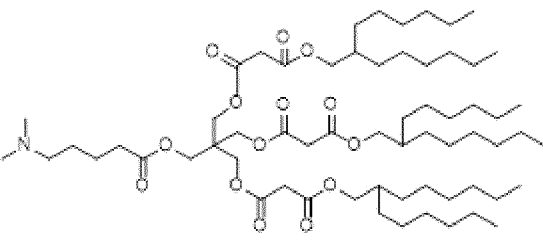
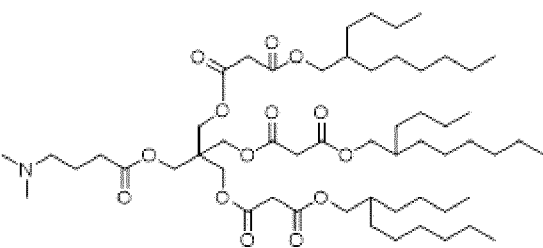
162	2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил} пропил 2-пентилгептилпропандиоат		910,8
163	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(ундекан-6-ил)окси]пропаноил]окси)метил] пропан-1,3-диил}		970,9

	3,3'-диундекан-6-илдипропандиоат		
164	1,1'-{2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(ундекан-6-ил)окси]пропаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-диундекан-6-илдипропандиоат		984,8
165	1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[[тридекан-7-ил)окси]пропаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-дитридекан-7-илдипропандиоат		1054,5
166	1,1'-{2-({[5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[[тридекан-7-ил)окси]пропаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил} 3,3'-дитридекан-7-илдипропандиоат		1068,6

[0198]

[Таблица 1-26]

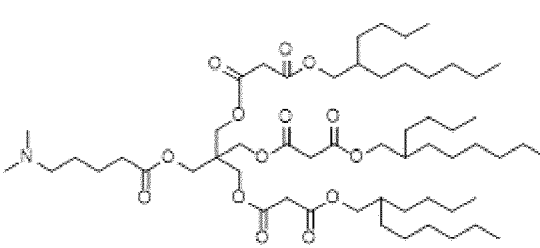
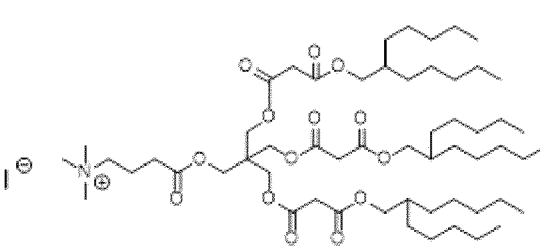
167	1,1'-бис(2-бутилгексил) 3,3'-{2-[(3-[(2-бутилгексил)окси]-3-оксопропаноил)окси]метил}-2-({[4-(диметиламино)бутаноил]		928,8
-----	--	--	-------

	окси}метил)пропан-1,3-диилдипропандиоат		
168	1,1'-бис(2-бутилгексил) 3,3'-{2-[(3-[(2-бутилгексил)окси]-3-оксопропаноил}окси)метил]-2-([5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил} дипропандиоат		942,5
169	1,1'-{2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-[(2-гексилотил)окси]-3-оксопропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-гексилотил)дипропандиоат		1097,0
170	1,1'-{2-([5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)-2-[(3-[(2-гексилотил)окси]-3-оксопропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-гексилотил)дипропандиоат		1111,1
171	1,1'-бис(2-бутилоктил) 3,3'-{2-[(3-[(2-бутилоктил)окси]-3-оксопропаноил}окси)метил]-2-([4-(диметиламино)бутаноил]		1012,5

	окси}метил)пропан-1,3-диил}дипропандиоат		
--	--	--	--

[0199]

[Таблица 1-27]

172	1,1'-бис(2-бутилоктил) 3,3'-{2-[(3-[(2-бутилоктил)окси]-3-оксопропаноил}окси)метил]-2-[(5-(диметиламино)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил}дипропандиоат		1026,5
173	N, N,N-триметил-4-оксо-4-{3-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)-2,2-бис[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропокси}бутан-1-аминий		1026,9

[0200]

[Пример 3]

1,1'-[2-[(N,N-диметил-бета-аланил)окси]метил]-2-[(6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат

[0201]

А) 2-[(трет-бутил(дифенил)силил]окси]метил]-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол
Смесь 2,2-бис(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (49,5 г), триэтиламина (36,8 г) и DMA (300 мл) перемешивали при комнатной температуре и к ней капельно добавляли смесь трет-бутилдифенилхлорсилана (50 г) и DMA (200 мл) в течение 1 часа. Через 6 часов к смеси добавляли этилацетат, воду и гептан, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь разделяли на водный слой (А) и органический слой (В). А подвергали экстракции со смешанным растворителем из этилацетата и гептана. Экстракты промывали 20% водным раствором лимонной кислоты, 5% водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным рассолом и водой, и затем концентрировали при пониженном давлении (С). В подвергали экстракции смешанным растворителем из воды и DMA. Полученный водный слой подвергали экстракции смешанным растворителем из этилацетата и гептана. Затем экстракты промывали 20% водным раствором лимонной кислоты, 5% водным раствором

бикарбоната натрия, насыщенным рассолом и водой, и концентрировали при пониженном давлении (D). С и D смешивали с получением указанного в заголовке соединения (78 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66 (дд, $J=1,3, 7,8$ Гц, 4H), 7,50-7,38 (м, 6H), 3,75 (с, 6H), 3,67 (с, 2H), 2,46-2,24 (ушир. с, 3H), 1,08 (с, 9H).

[0202]

В) 6-(гептилокси)-6-оксогексановая кислота

К смеси оксепан-2,7-диона (10,0 г), гептан-1-ола (10,0 г) и DCM (120 мл) добавляли DMAP (953 мг) и TEA (15,8 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, а затем проводили экстракцию DCM. Органический слой промывали насыщенным рассолом, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (11,1 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (ушир. с, 1H) 4,00 (т, $J=6,53$ Гц, 2H) 2,29 (т, $J=6,90$ Гц, 2H) 2,21 (т, $J=6,90$ Гц, 2H) 1,60-1,43 (м, 6H) 1,34-1,20 (м, 8H) 0,90-0,82 (м, 3H).

[0203]

С) 1,1'-дигептил 6,6'-[2-({[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диил]дигександиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силлил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (2,0 г), 6-(гептилокси)-6-оксогексановой кислоты (4,0 г) и DMF (30 мл) добавляли EDCI (6,1 г) и DMAP (652 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силлил]окси}метил)-2-({[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоата (4,7 г). К смеси 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силлил]окси}метил)-2-({[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоата (4,7 г) и THF (45 мл) добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 5,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,13 (с, 6H) 4,08 (т, $J=6,79$ Гц, 6H) 3,53 (с, 2H) 2,44-2,30 (м, 12H) 1,71-1,60 (м, 18H) 1,37-1,26 (м, 24H) 0,97-0,86 (м, 9H).

[0204]

Д) 1,1'-[2-({(N,N-диметил-бета-аланил)окси}метил)-2-({[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат

К смеси 1,1'-дигептил 6,6'-[2-({[6-(гептилокси)-6-оксогексаноил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диил] дигександиоата (0,4 г), гидрохлорида 3-(диметиламино)пропионовой кислоты (152 мг) и DMF (5 мл) добавляли EDCI (235 мг) и DMAP (30 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,19-4,10 (м, 8H), 4,07 (т, $J=6,79$ Гц, 6H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,53-2,46 (м, 2H), 2,39-2,29 (м, 12H), 2,24 (с, 6H), 1,74-1,55 (м, 18H), 1,39-1,23 (м, 24H), 0,94-0,84 (м, 9H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 914,6.

[0205]

[Пример 13]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат

[0206]

А) 3-пентилоктановая кислота

К смеси 60% гидрида натрия (1,12 г) и THF (100 мл) добавляли этил 2-диэтоксифосфорилацетат (6,73 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 10 минут. К ней добавляли ундекан-6-он (3,41 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением этил 3-пентилокт-2-еноата (4,1 г). К смеси этил 3-пентилокт-2-еноата (0,8 г) и EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм (103,4 кПа)). Смесь фильтровали и фильтрат сушили при пониженном давлении с получением этил 3-пентилоктаноата (0,8 г). К смеси этил 3-пентилоктаноата (0,8 г) и EtOH (10 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,66 г) в воде (3 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и промывали петролейным эфиром. Водный слой доводили до кислых значений ($\text{pH}=3-4$) посредством 1 М хлористоводородной кислоты, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 2,30 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,37-1,25 (м, 16H), 0,91 (т, $J=6,9$ Гц, 6H).

[0207]

В) 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноат

К смеси 3-пентилоктановой кислоты (3,43 г) и DMF (100 мл) добавляли EDCI (4,61 г), 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (10,0 г) и DMAP (815 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь переливали в воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом/петролевым эфиром. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролевым эфир) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70-7,60 (м, 4H), 7,49-7,37 (м, 6H), 4,26 (с, 2H), 3,73-3,52 (м, 6H), 2,23 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,35-1,17(м, 16H), 1,07 (с, 9H), 0,87 (т, $J=7,0$ Гц, 6H).

[0208]

С) 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (3,9 г) и DMF (60 мл) добавляли 6-(гептилокси)-6-оксогексановую кислоту (4,0 г), DMAP (419 мг) и EDCI (3,9 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь переливали в воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом/петролевым эфиром. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролевым эфир) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 7,41-7,26 (м, 6H), 4,15 (с, 6H), 4,07 (т, $J=6,8$ Гц, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,25-2,14 (м, 8H), 2,12 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 12H), 1,32-1,08 (м, 32H), 0,97 (с, 9H), 0,86-0,72 (м, 12H).

[0209]

Д) 1,1'-дигептил 6,6'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] дигександиоат

К смеси 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоата (6,8 г) и THF (120 мл) добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 8,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор доводили до нейтральных значений добавлением к смеси уксусной кислоты и перемешивали в течение 10 минут. Этот раствор переливали в воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом/петролевым эфиром. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролевым эфир) с получением указанного в

заголовке соединения (3,8 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12-4,00 (м, 10H), 3,50 (с, 2H), 2,41-2,22 (м, 10H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,72-1,55 (м, 12H), 1,36-1,18 (м, 32H), 0,92-0,81 (м, 12H).

[0210]

Е) 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат

К смеси 1,1'-дигептил 6,6'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]дигександиоата (0,4 г) и DMF (20 мл) добавляли гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (120 мг), EDCI (176 мг) и DMAP (31 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь переливали в воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,11 (с, 8H), 4,05 (т, $J=6,8$ Гц, 4H), 2,56-2,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 8H), 2,36-2,28 (м, 8H), 2,28-2,20 (м, 2H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 12H), 1,36-1,20 (м, 32H), 0,92-0,85 (м, 12H).

MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 449,9.

[0211]

[Пример 22]

{[2-{{(N,N-диметил-бета-аланил)окси}метил}-2-{{[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил}пропан-1,3-диил]бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}диоктаноат

[0212]

А) Бензил 5-гидроксипентаноат

К смеси дельта-валеролактона (20 г) и EtOH (200 мл), добавляли раствор гидроксида натрия (8,8 г) в воде (50 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа и далее перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К смеси остатка и ацетона (200 мл) добавляли бензилбромид (40,7 г) и ТВАВ (3,2 г) и смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Смесь сушили при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором бисульфата натрия, 5% водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (33 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,32 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,64 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,41 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,77-1,73 (м, 2H), 1,62-1,58 (м, 2H).

[0213]

В) 5-(бензилокси)-5-оксопентил октаноат

К смеси бензил 5-гидроксипентаноата (33 г) и DCM (300 мл) добавляли октановую кислоту (45,7 г), DMAP (38,7 г) и EDCI (91,1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли DCM и смесь промывали водой и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (43 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35-7,27 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 3,99 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,33 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,64-1,54 (м, 6H), 1,24-1,21 (м, 8H), 0,81 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

[0214]

С) 5-(октаноилокси)пентановая кислота

Смесь 5-(бензилокси)-5-оксопентилоктаноата (1 г), 10% Pd/C (100 мг) и EtOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм (103,4 кПа)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta=4,00$ (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,32-2,18 (м, 4H), 1,63- 1,46 (м, 6H), 1,32-1,17 (м, 8H), 0,91-0,81 (м, 3H).

[0215]

Д) {2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил}-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил}бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}диоктаноат

Смесь 2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (570 мг), 5-(октаноилокси)пентановой кислоты (1,49 г), EDCI (1,02 г), DMAP (186 мг) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,63 (м, 4H), 7,50-7,37 (м, 6H), 4,15 (с, 6H), 4,11- 4,02 (м, 6H), 3,63 (с, 2H), 2,35-2,24 (м, 12H), 1,69-1,60 (м, 18H), 1,38-1,25 (м, 24H), 1,06 (с, 9H), 0,95-0,85 (м, 9H).

[0216]

Е) {2-(гидроксиметил)-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил}бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}диоктаноат

Смесь {2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил}-2-({[5-(октаноилокси)пентаноил]окси}метил)пропан-1,3-диил}бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}диоктаноата (3,6 г) и THF (80 мл) перемешивали и к ней капельно добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 4,1 мл). Через 18 часов к смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем

сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 4,90 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,07-3,93 (м, 12H), 3,42 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,38-2,20 (м, 12H), 1,63-1,44 (м, 18H), 1,34-1,14 (м, 24H), 0,93-0,79 (м, 9H).

[0217]

F) $\{[2-\{[(\text{N,N-диметил-}\beta\text{-аланил)окси]метил}\}-2-\{[5-(\text{октаноилокси})\text{пентаноил}]\text{окси}\}метил]\text{пропан-1,3-диил}\}\text{бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}\}\text{диоктаноат}$

К смеси $\{[2-(\text{гидроксиметил})-2-\{[5-(\text{октаноилокси})\text{пентаноил}]\text{окси}\}метил]\text{пропан-1,3-диил}\}\text{бис(окси)-5-оксопентан-5,1-диил}\}\text{диоктаноата}$ (300 мг) и DMF (10 мл) добавляли гидрохлорид 3-(диметиламино)пропионовой кислоты (113 мг), DMAP (22 мг) и EDCI (176 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали 5% водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12-4,03 (м, 8H), 4,00-3,90 (м, 6H), 2,85-2,67(м, 2H), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,44-2,25 (м, 12H), 2,24-2,18 (м, 6H), 1,69 -1,47 (м, 18H), 1,28-1,14 (м, 24H), 0,81 (т, J=6,8 Гц, 9H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 914,6.

[0218]

[Пример 33]

1,1'-дибутил 9,9'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил]-2-([3-пентилоктаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил]динонандиоат

[0219]

A) 9-бутоксид-9-оксононановая кислота

К смеси нонандиовой кислоты (20 г) и DCM (600 мл) добавляли DMAP (2,6 г), EDCI (20,4 г) и бутан-1-ол (7,9 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь промывали водой, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (11 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,08 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,31 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,65-1,60 (м, 6H), 1,39-1,34 (м, 8H), 0,95 (т, J=7,2 Гц, 2H).

[0220]

B) 1,1'-дибутил 9,9'-[2-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил]-2-([3-пентилоктаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил]динонандиоат

К смеси 2-([трет-бутил(дифенил)силил]окси)метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (1 г), 9-бутоксид-9-оксононановая кислота (1,01

г) и DMF (10 мл) добавляли EDCI (1,01 г) и DMAP (107 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли этилацетат и смесь промывали водой и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,53 (м, 4H), 7,39-7,28 (м, 6H), 4,05 (с, 6H), 4,00 (т, $J=6,8$ Гц, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,23-2,14 (м, 10H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,55-1,54 (м, 12H), 1,30-1,22 (м, 4H), 1,22-1,16 (м, 28H), 0,97 (с, 9H), 0,86 (т, $J=7,2$ Гц, 6H), 0,80 (т, $J=6,8$ Гц, 6H).

[0221]

С) 1,1'-дибутил 9,9'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]динонандиоат

К смеси 1,1'-дибутил 9,9'-[2-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]динонандиоата (1 г) и THF (30 мл) добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 1,17 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли этилацетат и смесь промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,13-4,09 (м, 10H), 3,51 (с, 2H), 2,60 (ушир. с, 1H), 2,36-2,29 (м, 10H), 1,87-1,65 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 12H), 1,34-1,28 (м, 4H), 1,28-1,26 (м, 28H), 0,97-0,90 (м, 12H).

[0222]

Д) 1,1'-дибутил 9,9'-[2-{{[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил}-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]динонандиоат

К смеси 1,1'-дибутил 9,9'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]динонандиоата (0,4 г), гидрохлорида 4-(диметиламино)масляной кислоты (102 мг) и DMF (10 мл) добавляли EDCI (146 мг) и DMAP (31 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (131 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,03-3,97 (м, 12H), 2,55-2,20 (м, 20H), 1,90-1,45 (м, 15H), 1,24-1,18 (м, 32H), 0,88-0,79 (м, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 898,7.

[0223]

[Пример 39]

1,1'-[2-{{[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил}-2-{{4-оксо-4-[(ундекан-6-

ил)окси]бутаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат
[0224]

А) Ундекан-6-ол

К смеси ундекан-6-она (5 г) и THF (70 мл) добавляли боргидрид натрия (1,3 г) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов к смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (4,91 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 3,56-3,47 (м, 1H), 1,45-1,17 (м, 16H), 0,82 (т, $J=6,88$ Гц, 6H).

[0225]

В) 4-(бензилокси)-4-оксобутановая кислота

К смеси янтарного ангидрида (30 г), бензилового спирта (32,4 г) и DCM (800 мл) добавляли DMAP (3,7 г) и TEA (60,7 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 3 часов. К смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, а затем проводили экстракцию DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (54,1 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,31 (м, 5H) 5,17 (с, 2H) 2,80-2,63 (м, 4H).

[0226]

С) Ундекан-6-илбензил бутандиоат

К смеси 4-(бензилокси)-4-оксобутановой кислоты (8,9 г), ундекан-6-ола (4,9 г) и DMF (20 мл) добавляли EDCI (8,2 г) и DMAP (1,04 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (9,41 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,21 (м, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,83-4,77 (м, 1H), 2,65-2,52 (м, 4H), 1,46-1,38 (м, 4H), 1,28-1,15 (м, 12H), 0,85-0,76 (м, 6H).

[0227]

Д) 1,1'-{2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат

К смеси ундекан-6-илбензил бутандиоата (9,4 г) и MeOH (120 мл) добавляли 10% Pd/C (2 г) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм (103,4 кПа)) при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением 4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутановой кислоты (6,47 г). К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола

(0,5 г), 4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутановой кислоты (1,16 г) и DMF (30 мл) добавляли EDCI (1,02 г) и DMAP (163 мг) и при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70-7,58 (м, 4H) 7,53-7,35 (м, 6H) 4,92-4,85 (м, 3H) 4,14 (с, 6H) 3,65 (с, 2H) 2,58 (с, 12H) 1,57-1,48 (м, 12H) 1,34-1,25 (м, 36H) 1,06 (с, 9H) 0,91- 0,88 (м, 18H).

[0228]

Е) 1,1'-{2-(гидроксиметил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил)}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат

К смеси 1,1'-{2-[(трет-бутил(дифенил)силил)окси]метил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил)}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат (1,4 г) и THF (15 мл) добавляли раствор TBAF (1 М, 1,35 мл) в THF и смесь перемешивали в течение 16 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (614 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,98-4,79 (м, 3H), 4,17 (с, 6H), 3,55 (с, 2H), 2,68 (с, 12H), 1,61-1,49 (м, 12H), 1,36-1,23 (м, 36H), 0,90 (т, $J=6,75$ Гц, 18H).

[0229]

Ф) 1,1'-{2-[(4-(диметиламино)бутаноил)окси]метил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил)}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат

К смеси гидрохлорида 4-(диметиламино)масляной кислоты (80 мг), 1,1'-{2-(гидроксиметил)-2-[(4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил)}окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоата (214 мг) и DMF (5 мл) добавляли EDCI (114 мг) и DMAP (14,5 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (231 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) $\delta=$ 4,82-4,76 (м, 3H), 4,12-4,00 (м, 8H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,59-2,48 (м, 18H), 2,37 (т, $J=6,94$ Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 12H), 1,29-1,20 (м, 36H), 0,81 (т, $J=6,75$ Гц, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012,7.

[0230]

[Пример 51]

Децил 2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-
 {[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилгександиоат

[0231]

А) 6-(децилокси)-6-оксогексановая кислота

К смеси оксепан-2,7-диона (5 г), декан-1-ола (6,8 г) и DCM (50 мл) добавляли DMAP (477 мг) и ТЕА (7,9 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 3 часов. К смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, а затем проводили экстракцию DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,02 (ушир. с, 1H), 3,99 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,28 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,20 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,58-1,46 (м, 6H), 1,42-1,13 (м, 14H), 0,85 (т, J=6,7 Гц, 3H).

[0232]

В) 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-
 {[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил децилгександиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол бис(3-пентилоктановой кислоты) (700 мг), 6-(децилокси)-6-оксогексановой кислоты (340 мг) и DMF (15 мл) добавляли DMAP (56 мг) и EDCI (350 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (880 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (дд, J=1,4, 7,9 Гц, 4H), 7,46-7,35 (м, 6H), 4,12 (с, 6H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,32-2,15 (м, 8H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,64-1,57 (м, 6H), 1,32-1,17 (м, 46H), 1,04 (с, 9H), 0,90-0,84 (м, 15H).

[0233]

С) 2-(гидроксиметил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-
 {[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилдецил гександиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-
 {[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропил децилгександиоата (300 мг) и THF (12 мл) добавляли уксусную кислоту (35 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К смеси добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 0,72 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (185 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,10 (д, J=2,3 Гц, 6H), 4,05 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H),

2,60 (ушир. с, 1H), 2,37-2,24 (м, 8H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,67-1,59 (м, 6H), 1,32-1,21 (м, 46H), 0,88 (т, J=7,0 Гц, 15H).

[0234]

D) Децил 2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилгександиоат

К смеси 2-(гидроксиметил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилдецил гександиоата (249 мг) и DMF (6 мл) добавляли гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (105 мг), DMAP (19 мг) и EDCI (150 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси добавляли воду и насыщенный рассол, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (229 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=4,10 (с, 8H), 4,05 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,42-2,28 (м, 14H), 2,24 (д, J=6,8 Гц, 4H), 1,87-1,81 (м, 4H), 1,68-1,55 (м, 6H), 1,32-1,21 (м, 46H), 0,87 (т, J=6,9 Гц, 15H).

MS: [M+H]⁺ 910,7.

[0235]

[Пример 70]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат

[0236]

A) 3-(нонилокси)-3-оксопропионовая кислота

К смеси 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола (1 г) и толуола (10 мл) добавляли 1-нонанол (1 г) и смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,98 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,19 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 12H), 0,92-0,84 (м, 3H).

[0237]

B) 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-{{[3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (600 мг) и DCM (10 мл) добавляли 3-(нонилокси)-3-оксопропионовую кислоту (605 мг) и DCC (650 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили

экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (810 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,64-7,62 (м, 4H), 7,49-7,37 (м, 6H), 4,23 (с, 4H), 4,16-4,07 (м, 6H), 3,65 (с, 2H), 3,32 (с, 4H), 2,21 (дд, $J=1,7, 6,8$ Гц, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,67-1,60 (м, 4H), 1,36-1,23 (м, 40H), 1,06 (с, 9H), 0,94-0,85 (м, 12H).

[0238]

С) 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат

К смеси 1,1'-[2-({трет-бутил(дифенил)силил)окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоата (810 мг) и THF (20 мл) добавляли раствор уксусной кислоты (98 мг) и TBAF в THF (1 М, 2,03 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли водный раствор бикарбоната натрия, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (425 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,26-4,20 (м, 4H), 4,18-4,11 (м, 6H), 3,58 (с, 2H), 3,47-3,37 (м, 4H), 2,28 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 4H), 1,38-1,25 (м, 40H), 0,94-0,86 (м, 12H).

[0239]

Д) 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоат

К смеси 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-динонилдипропандиоата (425 мг) и DMF (10 мл) добавляли гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (141 мг), DMAP (34 мг) и EDCI (215 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,21 (с, 4H), 4,18-4,08 (м, 8H), 3,40 (с, 4H), 2,66(м, 2H), 2,57-2,39 (м, 8H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 4H), 1,37-1,22 (м, 40H), 0,95-0,82 (м, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 870,7.

[0240]

[Пример 73]

2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилнонилпропандиоат

[0241]

А) 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диил бис(3-пентилоктаноат)

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (10,0 г), 3-пентилоктановой кислоты (9,16 г) и DMF (150 мл) добавляли EDCI (10,24 г) и DMAP (979 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (6,57 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (д, $J=6,63$ Гц, 4H), 7,49-7,34 (м, 6H), 4,16 (с, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,49 (ушир. с, 1H), 2,21 (д, $J=6,88$ Гц, 4H), 1,81-1,65 (м, 2H), 1,37-1,17 (м, 32H), 1,06 (с, 9H), 0,88 (т, $J=6,88$ Гц, 12H).

[0242]

В) Нонил 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилпропандиоат

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диил бис(3-пентилоктаноата) (600 мг) и DCM (10 мл) добавляли DCC (484 мг) и 3-(нонилокси)-3-оксопропионовую кислоту (360 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли водный раствор бикарбоната натрия, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (542 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,50 (м, 4H), 7,43-7,27 (м, 6H), 4,17-3,96 (м, 8H), 3,56 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,15-2,09 (м, 4H), 1,71 (ушир. с, 2H), 1,23-1,12 (м, 46H), 0,97 (с, 9H), 0,78-0,82 (м, 15H).

[0243]

С) Нонил 2-(гидроксиметил)-3-{{(3-пентилоктаноил)окси}-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилпропандиоат

К смеси нонил 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропилпропандиоат (540 мг) и THF (10 мл) добавляли раствор уксусной кислоты (66 мг) и TBAF в THF (1 М, 1,38 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли водный раствор бикарбоната натрия, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,23 (с, 2H), 4,19-4,12 (м, 6H), 3,54 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,29 (д, $J=6,78$ Гц, 4H), 1,85 (ушир. с, 2H), 1,37-1,26 (м, 46H), 0,90 (т, $J=6,90$ Гц, 15H).

[0244]

D) 2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилнонилпропандиоат

К смеси нонил 2-(гидроксиметил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропилпропандиоата (200 мг) и DMF (6 мл) добавляли EDCI (129 мг), DMAP (16,5 мг) и гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (91 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,22 (с, 2H), 4,18-4,09 (м, 8H), 3,40 (с, 2H), 2,42-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 6H), 2,27 (д, $J=6,88$ Гц, 4H), 1,89-1,76 (м, 6H), 1,38-1,25 (м, 44H), 0,90 (т, $J=6,88$ Гц, 15H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 854,7.

[0245]

[Пример 93]

1,1'-дигептил 6,6'-(2-[(4-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]бутаноил]окси)метил]-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диилдигександиоат

[0246]

A) 4-(бензилокси)-4-оксобутановая кислота

К смеси янтарного ангидрида (30 г), бензилового спирта (32,4 г) и DCM (800 мл) добавляли DMAP (3,7 г) и TEA (60,7 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 3 часов. К смеси добавляли 1 М хлористоводородную кислоту, а затем проводили экстракцию DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (54,1 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,31 (м, 5 H) 5,17 (с, 2 H) 2,80-2,63 (м, 4 H).

[0247]

B) Бензил 4-гидроксибутаноат

Смесь 4-(бензилокси)-4-оксобутановой кислоты (45 г) и THF (500 мл) перемешивали и к ней капельно добавляли комплекс боран-диметилсульфид (28,1 мл). Через 15 часов к смеси постепенно добавляли метанол. Через 1 час смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (40,1 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,31 (м, 5 H), 5,15 (с, 2 H), 4,52 (т, $J=6,13$ Гц, 1 H),

3,71 (т, J=6,13 Гц, 2 H), 2,52 (т, J=7,13 Гц, 2 H), 1,96-1,89 (м, 2 H).

[0248]

C) Бензил 4-[(метансульфонил)окси]бутаноат

К смеси бензил 4-гидроксibuтаноата (30 г) и THF (350 мл) добавляли TEA (20,3 г), а затем капельно добавляли метансульфонилхлорид (20,7 г) при 0°C, а затем смесь перемешивали в течение 30 минут. После дальнейшего перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (31,1 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,30 (м, 5 H) 5,15 (с, 2 H) 4,30 (т, J=6,19 Гц, 2 H) 2,97 (с, 3 H) 2,55 (т, J=7,19 Гц, 2 H) 2,15-2,08 (м, 2 H).

[0249]

D) 2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-N-метилэтан-1-амин

К смеси 2-(метиламино)этанола (10 г) и DCM (200 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (24,1 г) и имидазол (9,1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию DCM. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (13 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,73 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 2,69 (т, J=5,27 Гц, 2 H), 2,46 (с, 3 H), 1,78 (с, 1 H), 0,90 (с, 9 H), 0,07 (с, 6 H).

[0250]

E) 4-[(2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}этил)(метил)амино]бутановая кислота

К смеси бензил 4-[(метансульфонил)окси]бутаноата (5 г) и EtOH (20 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (4,8 г) и 2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-N-метилэтан-1-амин (10,4 г) и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил 4-[(2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}этил)(метил)амино]бутаноата (340 мг). Это соединение разбавляли EtOH (20 мл). К этому разбавленному соединению добавляли 10% Pd/C (200 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм (103,4 кПа)). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,91-3,89 (м, 2 H), 2,91-2,85 (м, 4 H), 2,65-2,61 (м, 2 H), 2,57 (с, 3 H), 1,82-1,89 (м, 2 H), 0,91 (с, 9 H), 0,10 (с, 6 H).

[0251]

F)

1,1'-дигептил

6,6'-(2-[(4-[(2-{{трет-

бутил(диметил)силил]окси}этил)(метил)амино]бутаноил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дигександиоат

К смеси 4-[(2-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)(метил)амино]бутановой кислоты (326 мг) и DMF (20 мл) добавляли EDCI (303 мг), DMAP (48 мг) и 1,1'-дигептил 6,6'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дигександиоат (620 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,17-4,02 (м, 12 Н), 3,85-3,73 (м, 2 Н), 2,62-2,21 (м, 19 Н), 1,87 -1,76 (м, 3 Н), 1,71-1,52 (м, 12 Н), 1,38-1,16 (м, 32 Н), 0,95-0,82 (м, 21 Н), 0,07 (с, 6 Н).

[0252]

G) 1,1'-дигептил 6,6'-(2-[[4-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]бутаноил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дигександиоат

К смеси 1,1'-дигептил 6,6'-(2-[[4-[(2-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)(метил)амино]бутаноил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил)дигександиоата (270 мг) и THF (35 мл) добавляли раствор TBAF в THF (1 М, 0,65 мл) и уксусную кислоту (31 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,13 (с, 8 Н), 4,08 (т, $J=6,79$ Гц, 4 Н), 3,78 -3,77 (м, 2 Н), 2,90-2,75 (м, 4 Н), 2,52 (с, 3 Н), 2,47-2,41 (м, 2 Н), 2,40-2,31(м, 8 Н), 2,27 (д, $J=6,85$ Гц, 2 Н), 2,02-1,91 (м, 3 Н), 1,70-1,57 (м, 12 Н), 1,44-1,22 (м, 32 Н), 0,95-0,87 (м, 12 Н).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928,7.

[0253]

[Пример 115]

1,1'-[2-{{4-(диметиламино)бутаноил}окси}метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-бис(2-пропилпентил)дигександиоат

[0254]

A) 2-пропилпентан-1-ол

К смеси 2-пропилпентановой кислоты (20 г) и THF (200 мл) капельно добавляли комплекс боран-диметилсульфид (16,6 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли воду при 0°C , а затем проводили

экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (16 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ =3,47 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,42 (тд, $J=5,6, 11,2$ Гц, 1H), 1,29-1,17 (м, 8H), 0,88-0,80 (м, 6H).

[0255]

В) 6-оксо-6-[(2-пропилпентил)окси]гексановая кислота

К смеси гександиовой кислоты (3 г), 2-пропилпентан-1-ола (2,1 г) и DCM (50 мл) добавляли EDCI (4,7 г) и DMAP (1,3 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли 0,5 М хлористоводородную кислоту, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,00 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,51-2,27 (м, 4H), 1,81-1,64 (м, 5H), 1,42-1,27 (м, 8H), 0,92 (т, $J=6,8$ Гц, 6H).

[0256]

С) Дигександиоат 6,6'-бис(2-пропилпентил) 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил]

К смеси 2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (1 г), 6-оксо-6-[(2-пропилпентил)окси]гексановой кислоты (1,1 г) и DMF (20 мл) добавляли DMAP (107 мг) и EDCI (1,0 г) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли этилацетат и смесь промывали насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,59 (м, 4H), 7,49-7,34 (м, 6H), 4,14 (с, 6H), 3,99 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 3,64 (с, 2H), 2,30 (тд, $J=7,2, 18,0$ Гц, 8H), 2,21 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 10H), 1,42-1,22 (м, 32H), 1,06 (с, 9H), 0,98-0,84 (м, 18H).

[0257]

Д) 6,6'-бис(2-пропилпентил) 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] дигександиоат

К смеси 6,6'-бис(2-пропилпентил) 1,1'-[2-({[трет-бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] дигександиоата (1,7 г) и THF (40 мл) добавляли уксусную кислоту (194 мг) и раствор TBAF в THF (1 М, 4,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли этилацетат и смесь промывали насыщенным рассолом, а затем сушили

над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,04 (с, 6H), 3,90 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,54 (ушир. с, 1H), 2,34-2,22 (м, 8H), 2,19 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 10H), 1,30-1,13 (м, 32H), 0,90-0,72 (м, 18H).

[0258]

Е) 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 6,6'-бис(2-пропилпентил)дигександиоат

К смеси 6,6'-бис(2-пропилпентил) 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] дигександиоата (400 мг), гидрохлорида 4-(диметиламино)масляной кислоты (107 мг) и DMF (10 мл) добавляли EDCI (151 мг) и DMAP (30 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, а затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) $\delta=4,04$ (с, 8H), 3,90 (д, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,33-2,13 (м, 20H), 1,76-1,66 (м, 3H), 1,60-1,56 (м, 10H), 1,29 -1,14 (м, 32H), 0,89-0,74 (м, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 926,7

[0259]

[Пример 119]

1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат

[0260]

А) 6-метиленундекан

К смеси бромида метилтрифенилфосфония (42,0 г) и THF (300 мл) постепенно добавляли трет-бутоксид калия (13,2 г) при 0°C и смесь перемешивали в течение 15 минут. К ней добавляли ундекан-6-он (10,0 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (3 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,72 (с, 2 H), 2,07-1,95 (м, 4H), 1,45-1,23 (м, 12H), 0,85-0,78 (м, 6H).

[0261]

В) 2-пентилгептан-1-ол

К смеси 6-метиленундекана (7,1 г) и THF (75 мл) добавляли раствор комплекса боран-THF в THF (1 М, 169 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия (4 М, 52,7 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 30% раствор пероксида водорода (20,3 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия (150 мл), а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,55 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,46-1,45 (м, 1H), 1,38-1,22 (м, 16H), 0,90 (т, J=6,8 Гц, 6H).

[0262]

С) 3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропионовая кислота

К смеси 2-пентилгептан-1-ола (3,8 г) и толуола (60 мл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3,3 г) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток переливали в воду, а затем проводили экстракцию петролейным эфиром. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,10 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,38-1,19 (м, 16H), 0,89 (т, J=6,9 Гц, 6H).

[0263]

Д) 3,3'-бис(2-пентилгептил) 1,1'-{2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил}-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил)окси]метил]пропан-1,3-диил} дипропандиовая кислота

К смеси 2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (700 мг) и DCM (15 мл) добавляли 3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропионовую кислоту (2,0 г) и DCC (1,9 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (м, 4H), 7,48-7,37 (м, 6H), 4,22 (с, 6H), 4,03 (д, J=5,8 Гц, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,32 (с, 6H), 1,10-1,60 (м, 3H), 1,36-1,23 (м, 48H), 1,05 (с, 9H), 0,93-0,79 (м, 18H).

[0264]

Е) 3,3'-бис(2-пентилгептил) 1,1'-{2-(гидроксиметил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил)окси]метил} дипропандиовая кислота

К смеси 3,3'-бис(2-пентилгептил) 1,1'-{2-({трет-

бутил(дифенил)силил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} дипропандиоат (950 мг) и THF (40 мл) добавляли уксусную кислоту (100 мг) и раствор TBAF в THF (1 M, 2,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (690 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,23 (с, 6H), 4,06 (д, $J=5,9$ Гц, 6H), 3,60 (с, 2H), 3,42 (с, 6H), 1,70 -1,60 (м, 3H), 1,36-1,23 (м, 48H), 0,89 (т, $J=6,9$ Гц, 18H).

[0265]

F) 1,1'-{2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоат

К смеси 3,3'-бис(2-пентилгептил) 1,1'-{2-(гидроксиметил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил дипропандиоата (300 мг) и DMF (3 мл) добавляли гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (100 мг), EDCI (192 мг) и DMAP (25 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь переливали в воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (279 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,22 (с, 6H), 4,13 (с, 2H), 4,05 (д, $J=5,8$ Гц, 6H), 3,41 (с, 6H), 2,38 (м, 4H), 2,28 (с, 6H), 1,82 (quin, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,65 (ушир. с, 3H), 1,36-1,21 (м, 48H), 0,89 (т, $J=6,8$ Гц, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012,7.

[0266]

[Пример 121]

1,1'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат)

[0267]

A) 5-гексил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

К смеси 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1 г) и THF (15 мл) добавляли 60% гидрид натрия (305 мг) при 0°C в течение 30 минут. После перемешивания в течение 30 минут капельно добавляли 1-йодгексан (1,47 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. К смеси добавляли водный раствор хлорида аммония, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,51 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,79 (д, $J=9,4$ Гц, 6H), 1,51-1,29 (м, 8H), 0,90 (т, $J=6,7$ Гц, 3H).

[0268]

В) 2-[(гексилокси)карбонил]октановая кислота

К смеси 5-гексил-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (500 мг) и толуола (15 мл) добавляли 1-гексанол (246 мг) и смесь перемешивали при 120°C в течение 15 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток переливали в воду, а затем проводили экстракцию петролейным эфиром. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,18 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,40 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 14H), 0,99-0,85 (м, 6H).

[0269]

С) 3,3'-дигексил 1,1'-[2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(гексилпропандиовая кислота)

К смеси 2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (1 г), 2-[(гексилокси)карбонил]октановой кислоты (1,1 г) и DCM (20 мл) добавляли DCC (1,1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,64-7,62 (м, 4H), 7,50-7,37 (м, 6H), 4,24-4,04 (м, 10H), 3,65 (с, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,20-2,18 (м, 2H), 1,95-1,77 (м, 5H), 1,65-1,58 (м, 4H), 1,33-1,22 (м, 44H), 1,06 (с, 9H), 0,96-0,84 (м, 18H).

[0270]

Д) 3,3'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 1,1'-дигексил бис(гексилпропандиовая кислота)

К смеси 3,3'-дигексил 1,1'-[2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(гексилпропандиовой кислоты) (550 мг) и THF (15 мл) добавляли уксусную кислоту (61 мг) и раствор TBAF в THF (1 М, 1,2 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (401 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,29-4,21 (м, 2H), 4,18-4,09 (м, 8H), 3,54 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,38 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,28 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,94-1,83 (м, 5H), 1,69-

1,61 (м, 4H), 1,39-1,24 (м, 44H), 0,99-0,83 (м, 18H).

[0271]

Е) 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат)

К смеси гидрохлорида 4-(4-(диметиламино))масляной кислоты (64 мг), 3,3'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 1,1'-дигексил бис(гексилпропандиоат) (160 мг) и DMF (5 мл) добавляли EDCI (91 мг) и DMAP (12 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 15 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (161 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,26-4,07 (м, 12H), 3,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,41- 2,39 (м, 4H), 2,33 (с, 6H), 2,26 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,94-1,81 (м, 7H), 1,70-1,58 (м, 4H), 1,37-1,23 (м, 44H), 0,96-0,85 (м, 18H).

MS: [M+H]⁺ 954,7.

[0272]

[Пример 132]

1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-диметил бис(октилпропандиоат)

[0273]

А) трет-бутил метилоктилпропандиоат

К смеси 60% гидрида натрия (2,8 г) и DMF (300 мл) добавляли 60% трет-бутил метилпропандиоат (8 г) при 0°C. После перемешивания в течение 1 часа добавляли 1-йодоктан (7,7 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,70 (с, 3H), 3,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 1,86 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,52-1,44 (м, 9H), 1,36-1,25 (м, 12H), 0,93-0,87 (м, 3H).

[0274]

В) 2-(метоксикарбонил)декановая кислота

К смеси метил трет-бутил октилпропандиоата (2,1 г) и DCM (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 12 часов смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,70 (с, 3H), 3,33 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,95-1,77 (м, 2H), 1,31-1,14 (м, 12H), 0,81 (т, J=6,8 Гц, 3H).

[0275]

С) 3,3'-диметил 1,1'-[2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(октилпропандиовая кислота)

К смеси 2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил 3-пентилоктаноата (500 мг) и DCM (10 мл) добавляли DCC (452 мг), 2-(метоксикарбонил)декановую кислоту (464 мг) и DMAP (21 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (680 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (дд, J=1,4, 7,8 Гц, 4H), 7,53-7,35 (м, 6H), 4,28-4,06 (м, 6H), 3,71-3,57 (м, 8H), 3,31 (дт, J=1,9, 7,5 Гц, 2H), 2,20 (тд, J=2,3, 6,8 Гц, 2H), 1,95-1,75 (м, 5H), 1,34-1,22 (м, 40H), 1,07 (с, 9H), 0,92-0,87 (м, 12H).

[0276]

Д) 3,3'-диметил 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(октилпропандиовая кислота)

К смеси 3,3'-диметил 1,1'-[2-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(октилпропандиовой кислоты) (680 мг) и THF (30 мл) добавляли уксусную кислоту (82 мг) и раствор TBAF в THF (1 М, 1,71 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,36-4,07 (м, 6H), 3,76 (с, 6H), 3,54 (с, 2H), 3,39 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,51 (ушир. с, 1H), 2,28 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,00-1,80 (м, 5H), 1,36-1,23 (м, 40H), 0,90 (дт, J=2,3, 6,8 Гц, 12H).

[0277]

Е) 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-диметил бис(октилпропандиоат)

К смеси 3,3'-диметил 1,1'-[2-(гидроксиметил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси}метил}пропан-1,3-диил] бис(октилпропандиовой кислоты) (210 мг) и DMF (10 мл) добавляли EDCI (160 мг), гидрохлорид 4-(диметиламино)масляной кислоты (94 мг) и DMAP (17 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 12 часов. К смеси добавляли воду, а затем проводили экстракцию этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,30-4,03 (м, 8H), 3,75 (с, 6H), 3,37 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,45-2,25 (м, 12H), 1,95-1,78 (м, 7H), 1,35-1,23 (м, 40H), 0,90 (дт, $J=2,3, 6,9$ Гц, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 870,6.

[0278]

[Пример 173]

N, N,N-триметил-4-оксо-4-{3-({3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)-2,2-бис[({3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропокси}бутан-1-аминий

К смеси 1,1'-{2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-[(3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил}окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-пентилгептил)дипропандиоата (1 г) и DCM (10 мл) добавляли йодметан (1,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,21 (с, 6H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (д, $J=5,8$ Гц, 6H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,44 (с, 9H), 3,40 (с, 6H), 2,55 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 3H), 1,34-1,22 (м, 48H), 0,88 (т, $J=6,9$ Гц, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1026,9.

[0279]

[Пример получения] Пример получения липидной наночастицы с инкапсулированной ДНК

Липидная смесь, содержащая катионный липид согласно примерам, представленным в таблице 2 (катионный липид:DPPC:холестерин:GM-020=60:10,6:28:1,4, молярное соотношение), растворяли в 90% EtOH и 10% воды с получением раствора липидов 15,0 мг/мл. ДНК люциферазы (luc) (произведенную Nature Technology Corp.), растворяли в 10 мМ буферном растворе MES (pH 5,5) с получением раствора нуклеиновой кислоты 0,3 мг/мл. Полученный раствор липидов и раствор нуклеиновой кислоты смешивали при соотношении скоростей потока 3 мл/мин: 6 мл/мин при комнатной температуре с использованием NanoAssembler (произведенный Precision NanoSystems Inc.) с получением дисперсии, содержащей липидные наночастицы с инкапсулированной ДНК Luc. Полученную дисперсию подвергали диализу против воды при комнатной температуре в течение 1 часа и против PBS при 4°C в течение 23 часов с использованием Slide-A-Lyzer (пороговое значение молекулярной массы: 20 K, Thermo Fischer Scientific Inc.). Затем диализат фильтровали через 0,2-мкм шприцевой фильтр (Iwaki). К нему добавляли 60% раствор сахарозы в PBS и сохраняли в качестве 20% раствора сахарозы в PBS при -80°C. Результаты анализа размера частиц и степени инкапсулирования липидных наночастиц с инкапсулированной ДНК Luc также представлены в таблице 2.

[0280]

[Пример тестирования 1] Пример тестирования для оценки путем визуализации

биоломинесценции у мышей

Липидные наночастицы с инкапсулированной ДНК Luc, полученные согласно вышеупомянутому примеру получения, внутривенно вводили в хвост мышей ICrl:CD1 (ICR) (10 мл/кг, в/в). После введения липидных частиц мышам вводили люциферин (15 мг/мл) (10 мл/кг в/б), и их помещали в устройство IVIS (система визуализации *in vivo*) (произведенное PerkinElmer, Inc.) под ингаляционной анестезией изофлураном. Люминесцентные изображения мышей получали с вентральной стороны (в положении лежа на спине) через 15 минут после введения люциферина. Люминесценцию оцифровывали с использованием программного обеспечения IVIS с последующей оценкой с использованием величины общего потока. Более высокая люминесценция означает высокую экспрессию белка, кодируемого инкапсулированной ДНК в липидной частице. Результаты измерения также представлены в таблице 2. В таблице 2 более высокая люминесценция указана по шкале А, В и С по порядку. А обозначает люминесценцию $3,0E+07$ или более, В обозначает люминесценцию $1,0E+07$ или более и менее $3,0E+07$, и С обозначает люминесценцию менее $1,0E+07$. Высокую люминесценцию наблюдали для всех использованных катионных липидов согласно примерам.

[0281]

[Таблица 2-1]

Катионный липид	Размер частиц	Степень	Люминесценция
Пример 12	89,5	95,7	С
Пример 13	136,5	96,3	А
Пример 14	145,0	94,7	А
Пример 15	89,5	95,9	С
Пример 16	98,4	97,0	В
Пример 17	120,7	96,2	В
Пример 18	138,9	96,6	А
Пример 19	89,8	95,4	В
Пример 20	104,2	97,2	В
Пример 21	131,4	96,2	В
Пример 28	137,3	94,9	А
Пример 31	97,9	97,1	А
Пример 33	145,7	89,9	В
Пример 34	184,3	52,7	С

Пример 35	95,1	96,1	В
Пример 36	127,9	95,1	В
Пример 37	124,1	97,0	А
Пример 38	131,3	95,2	А
Пример 39	135,2	98,5	В
Пример 41	138,0	80,3	В
Пример 42	114,5	86,2	С
Пример 43	126,7	96,0	А
Пример 44	132,3	96,3	А

[0282]

[Таблица 2-2]

Пример 45	119,0	95,6	А
Пример 49	112,8	96,0	В
Пример 50	86,5	98,2	В
Пример 51	83,9	98,2	В
Пример 55	186,2	79,7	С
Пример 60	143,9	77,6	А
Пример 63	90,9	98,2	С
Пример 71	97,2	92,6	А
Пример 77	128,7	73,5	В
Пример 83	148,7	92,9	В
Пример 84	172,6	93,5	В
Пример 85	148,3	95,4	В
Пример 91	111,9	96,5	В
Пример 92	125,7	94,1	В
Пример 93	145,6	94,8	В
Пример 94	129,4	93,0	С
Пример 95	82,6	99,1	В
Пример 96	74,2	98,8	В

Пример 97	118,7	97,8	A
Пример 98	140,5	96,3	A
Пример 99	153,8	92,4	A
Пример 100	141,8	94,9	B
Пример 101	137,2	93,2	A
Пример 102	139,8	91,8	B

[0283]

[Таблица 2-3]

Пример 115	109,6	95,7	A
Пример 116	122,0	97,0	B
Пример 117	161,0	82,0	B
Пример 119	116,5	96,4	A
Пример 120	77,4	97,8	B
Пример 121	78,7	97,7	A
Пример 122	152,1	96,0	B
Пример 125	88,4	98,1	A
Пример 129	144,9	92,6	A
Пример 132	129,2	96,5	A
Пример 133	133,4	95,3	C
Пример 134	103,0	94,5	A
Пример 135	80,1	97,1	A

[0284]

[Пример тестирования 2] Оценка жизнеспособности с использованием клеток Huh-

7

Клетки Huh-7 высевали в 96-луночный планшет и к ним добавляли PBS, липидные частицы с инкапсулированной ДНК Luc, полученные согласно вышеупомянутому примеру получения с использованием катионных липидов согласно примерам, представленным в таблице 3, или липидные наночастицы с инкапсулированной ДНК Luc в качестве контроля, которые были получены аналогично тому, как в вышеупомянутом примере получения, за исключением того, что использовали известный липид, MC3 (DLin-MC3-DMA) или ALC-0315 вместо катионных липидов согласно примерам (конечная концентрация: 0,1 мкг/мл и 0,3 мкг/мл), а затем проводили оценку жизнеспособности (анализ жизнеспособности клеток

CellTiter-Fluor, Promega Corporation). Принимая жизнеспособность группы погибших клеток за 0% и жизнеспособность группы PBS за 100%, вычисляли жизнеспособность каждой группы липидных частиц. Более высокая жизнеспособность указывает на более высокую безопасность липидных частиц. Результаты измерения также представлены в таблице 3. Когда использовали катионные липиды согласно примерам, наблюдали улучшение безопасности по сравнению с контрольными группами MC3 и ALC-0315.

[0285]

[Таблица 3]

Катионный липид	Жизнеспособность 0,1 мкг/мл (%)	Жизнеспособность 0,3 мкг/мл (%)
MC3	97	49
ALC-0315	89	68
Пример 13	112	105
Пример 18	110	106
Пример 28	113	110
Пример 37	111	98
Пример 39	113	94
Пример 41	111	101
Пример 45	108	103
Пример 51	104	78
Пример 93	105	101
Пример 115	110	100
Пример 119	95	95
Пример 121	99	98
Пример 132	95	94

Промышленная применимость

[0286]

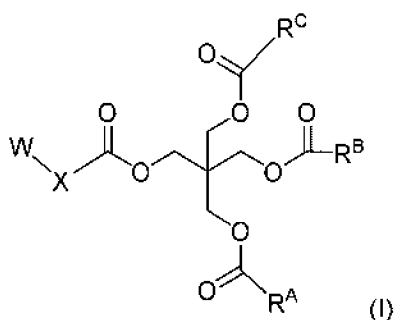
Соединение, липидная частица или композиция по настоящему изобретению способна эффективно переносить нуклеиновую кислоту в разные клетки, ткани или органы. Таким образом, соединение, липидную частицу или композицию по настоящему изобретению можно использовать в качестве способа DDS для лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот. Более того, соединение, липидную частицу или композицию

по настоящему изобретению также можно использовать в качестве реагента для переноса нуклеиновой кислоты для научных целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, соответствующее следующей формуле (I):

[Формула 1]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z⁻ обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^A и R^B независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу, необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу, $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

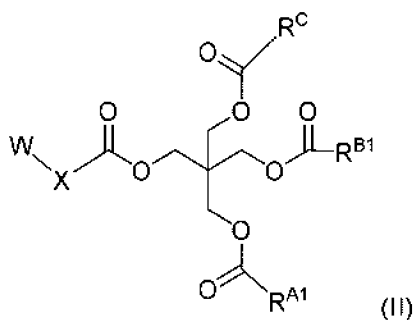
R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу,

или его соль.

2. Соединение по п.1 или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (II):

[Формула 2]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

каждый из R^{A1} и R^{B1} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу,

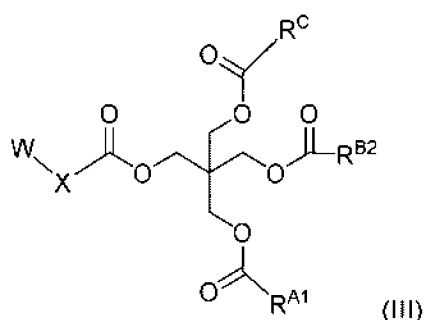
R^C обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу, необязательно замещенную C_{4-16} алкениленовую группу или необязательно замещенную C_{7-16} алкадиениленовую группу, и

R^4 обозначает H, необязательно замещенную C_{1-18} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-18} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-18} алкадиенильную группу.

3. Соединение по п.1 или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (III):

[Формула 3]



где

W обозначает $-NR^1R^2$ или $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z)$,

каждый из R^1 и R^2 независимо обозначает H или необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначает необязательно замещенную C_{1-5} алкильную группу,

Z обозначает анион,

X обозначает необязательно замещенную C_{2-6} алкиленовую группу,

R^{A1} обозначает необязательно замещенную C_{1-17} алкильную группу, необязательно замещенную C_{3-17} алкенильную группу или необязательно замещенную C_{15-17} алкадиенильную группу,

каждый из R^{B2} и R^C независимо обозначает $-R^3-C(O)O-R^4$ или $-R^3-OC(O)-R^4$,

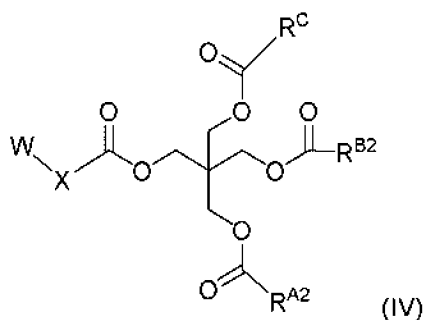
R^3 обозначает необязательно замещенную C_{1-16} алкиленовую группу,

необязательно замещенную C₄₋₁₆ алкениленовую группу или optionally замещенную C₇₋₁₆ алкадиениленовую группу, и

R⁴ обозначает H, optionally замещенную C₁₋₁₈ алкильную группу, optionally замещенную C₃₋₁₈ алкенильную группу или optionally замещенную C₁₅₋₁₈ алкадиенильную группу.

4. Соединение по п.1 или его соль, где соединение соответствует следующей формуле (IV):

[Формула 4]



где

W обозначает -NR¹R² или -N⁺R¹¹R¹²R¹³(Z),

каждый из R¹ и R² независимо обозначает H или optionally замещенную C₁₋₅ алкильную группу,

каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо обозначает optionally замещенную C₁₋₅ алкильную группу,

Z обозначает анион,

X обозначает optionally замещенный C₂₋₆ алкиленовую группу,

каждый из R^{A2}, R^{B2} и R^C независимо обозначает -R³-C(O)O-R⁴ или -R³-OC(O)-R⁴,

R³ обозначает optionally замещенную C₁₋₁₆ алкиленовую группу, optionally замещенную C₄₋₁₆ алкениленовую группу или optionally замещенную C₇₋₁₆ алкадиениленовую группу, и

R⁴ обозначает H, optionally замещенную C₁₋₁₈ алкильную группу, optionally замещенную C₃₋₁₈ алкенильную группу или optionally замещенную C₁₅₋₁₈ алкадиенильную группу.

5. 1,1'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил]-2-([(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-дигептилдигександиоат.

6. 1,1'-{2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-2-([4-оксо-4-[(ундекан-6-ил)окси]бутаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил} 4,4'-диундекан-6-илдибутандиоат.

7. Децил 2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-3-[(3-пентилоктаноил)окси]-2-([(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропилгександиоат.

8. 1,1'-[2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил]-2-([(3-пентилоктаноил)окси]метил)пропан-1,3-диил] 6,6'-бис(2-пропилпентил)дигександиоат.

9. 1,1'-{2-([4-(диметиламино)бутаноил]окси)метил)-2-([3-оксо-3-[(2-пентилгептил)окси]пропаноил]окси)метил]пропан-1,3-диил} 3,3'-бис(2-

пентилгептил)дипропандиоат.

10. 1,1'-[2-({[4-(диметиламино)бутаноил]окси}метил)-2-{{(3-пентилоктаноил)окси]метил}пропан-1,3-диил] 3,3'-дигексил бис(гексилпропандиоат).

11. Липидная частица, содержащая соединение по п.1 или его соль.

12. Композиция для переноса нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеиновую кислоту и липидную частицу по п.11.

13. Композиция по п.12, где нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК.