

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成29年6月15日 (2017.6.15)

【公表番号】特表2016-523515(P2016-523515A)

【公表日】平成28年8月12日 (2016.8.12)

【年通号数】公開・登録公報2016-048

【出願番号】特願2016-512055(P2016-512055)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月24日 (2017.4.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

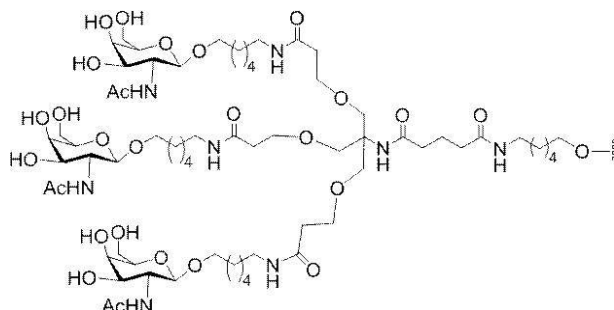
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドは配列番号 81、55 または 59 の核酸塩基配列からなり、前記共役基は以下：

【化 1】



を含み、そして前記共役基は前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結される、前記化合物。

【請求項 2】

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾糖を含み、所望により当該修飾糖は、以下：

(a) 二環糖、例えば 4' - (CH₂) - O - 2' (LNA)、4' - (CH₂)₂ - O - 2' (ENA)、および 4' - CH(CH₃) - O - 2' (cet) からなる群から選択されるもの；または

(b) 2' - O - メトキシエチル；

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む、所望により当該修飾核酸塩基は 5 - メチルシトシンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が一本鎖である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が二本鎖である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

(a) 前記修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である；および / または

(b) 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む；

請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩、および、薬剂的に許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも 1 つ、を含む、組成物。

【請求項 9】

動物の治療における使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

(a) 動物がヒトである；および / または

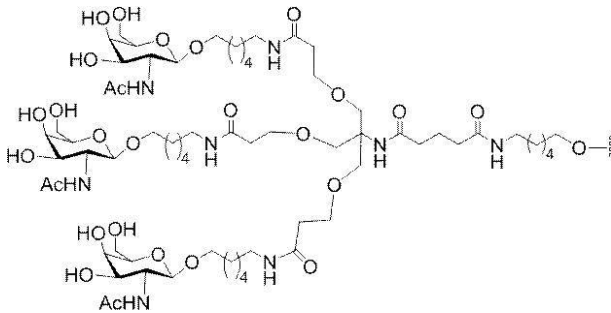
(b) 前記化合物または組成物が第2の薬剤と共投与される；

請求項9に記載の使用のための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物または請求項8に記載の組成物。

【請求項 11】

修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記共役基は以下：

【化2】



を含み、そして前記修飾オリゴヌクレオチドは以下の式：

(a) Ges Ges Tes Tds mCds mCds mCds Gds Ads Gds Gds Tds Gds mCes mCes mCes Ae (配列番号 81)；

(b) Aes Aes Tes Ges Ges Tds Tds Tds Ads Tds Tds mCds mCds Ads Tds Ges Ges mCes mCes Ae (配列番号 55)；または

(c) Ges mCes Aes mCes Aes mCds Tds mCds Ads Gds mCds Ads Gds Gds Ads mCes mCes mCes mCes mCe (配列番号 59)；

を有し、ここで、

A は、アデニンであり、

mC は、5'-メチルシトシンであり、

G は、グアニンであり、

T は、チミンであり、

e は、2'-O-メトキシエチル修飾ヌクレオシドであり、

d は、2'-デオキシヌクレオシドであり、

s は、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、

前記化合物。

【請求項 12】

請求項11に記載の化合物またはその塩と、薬剤的に許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも1つと、を含む、組成物。

【請求項 13】

代謝関連疾患の治療における使用のための、請求項11(a)または11(b)に記載の化合物、または請求項11(a)または11(b)に従属する場合の請求項12に記載の組成物であって、ここで所望により前記代謝関連疾患は、代謝症候群、真性糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病性脂質異常症、高トリグリセリド血症、肥満、または体重増加である、前記化合物または組成物。

【請求項 14】

代謝性疾患の治療における使用のための、請求項11(c)に記載の化合物、または請求項11(c)に従属する場合の請求項12に記載の組成物であって、ここで所望により前記代謝性疾患は、肥満もしくは脂肪過多症、代謝症候群、真性糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病性脂質異常症、または高トリグリセリド血症である、前記化合物または組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 1 0 2 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 1 0 2 7 】

S R B - 1 を標的とする表 1 0 7 のオリゴヌクレオチドを G a l N A c₁ 共役基で合成して、G a l N A c リガンドを含有する共役基を含むオリゴヌクレオチドの強度をさらに試験した。

【表 1 1 8】

【表 1 0 7】

ISIS 番号	配列(5'から3')	GalNAc クラスタ	CM	配列番号
711461	GalNAc ₁ -25 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -25 ₂	A _d	30
711462	GalNAc ₁ -25 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -25 ₃	PO	28
711463	GalNAc ₁ -25 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -25 ₄	PO	28
711465	GalNAc ₁ -26 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -26 ₃	A _d	30
711466	GalNAc ₁ -26 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -26 ₄	PO	28
711467	GalNAc ₁ -26 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -26 ₅	PO	28
711468	GalNAc ₁ -28 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -28 ₂	A _d	30
711469	GalNAc ₁ -28 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -28 ₃	PO	28
711470	GalNAc ₁ -28 ₉₀ G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅	GalNAc ₁ -28 ₄	PO	28
713844	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -27 ₂	GalNAc ₁ -27 ₃	PO	28
713845	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -27 ₃	GalNAc ₁ -27 ₄	PO	28
713846	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -27 ₃	GalNAc ₁ -27 ₅	A _d	29
713847	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -29 ₂	GalNAc ₁ -29 ₃	PO	28
713848	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -29 ₂	GalNAc ₁ -29 ₄	PO	28
713849	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -29 ₂	GalNAc ₁ -29 ₅	A _d	29
713850	G ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ G ₅ T ₅ ¹³ C ₅ A ₅ T ₅ G ₅ A ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ¹³ C ₅ ¹³ C ₅ T ₅ T ₅ ,GalNAc ₁ -29 ₂	GalNAc ₁ -29 ₆	A _d	29

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号1に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 2〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号1の核酸塩基3291～3310、3290～3309、3287～3306、または3292～3311内で相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的である、態様1に記載の化合物。

〔態様 3〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、10～30個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号54、55、56、または57の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様1に記載の化合物。

〔態様 4〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号54、55、56、または57に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様3に記載の化合物。

〔態様 5〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号54、55、56、または57に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様3に記載の化合物。

〔態様６〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、８～８０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号１に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様７〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号１の核酸塩基３２９１～３３１０、３２９０～３３０９、３２８７～３３０６、または３２９２～３３１１内で相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号１に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的である、態様１に記載の化合物。

〔態様８〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、１０～３０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号５４、５５、５６、または５７の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様１に記載の化合物。

〔態様９〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号５４、５５、５６、または５７に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様３に記載の化合物。

〔態様１０〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号５４、５５、５６、または５７に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様３に記載の化合物。

〔態様１１〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、８～８０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号３に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様１２〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号３の核酸塩基１９２～２１１、１９１～２１０、１９３～２１２、３６９～３８８、３７０～３８９、７８８～８０７、７９０～８０８、または２９５４～２９７３内で相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号３に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的である、態様１１に記載の化合物。

〔態様１３〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、１０～３０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、または６５の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様１２に記載の化合物。

〔態様１４〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、または６５に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様１２に記載の化合物。

〔態様１５〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、または６５に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様１２に記載の化合物。

〔態様１６〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、８～８０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号７に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様１７〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号７の標的開始部位５７８２５、５９９５６、６５９４０、６３５７７、７６２２４、７６２２９、６５９３８、７６２２５、６５９３８、６５９３９、９５５１３、または７６２２９に相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号７に少なくとも８５％、９０％、９５％、または１００％相補的である、態様１６に記載の化合物。

〔態様１８〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、１０～３０個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、または７７の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも８個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様１６に記載の化合物。

〔態様１９〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、または７７に記載の配列を含む核酸塩基配列

を有する、態様 18 に記載の化合物。

〔態様 20〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、または 77 に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様 18 に記載の化合物。

〔態様 21〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 8 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 22〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 9 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 23〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号 8 の標的開始部位 548 または 227 に相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 8 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的である、態様 21 に記載の化合物。

〔態様 24〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号 9 の標的開始部位 8133、9804、7270、7295、7319、7344、7368、7392、7416、7440、10718、7267、7292、7316、7341、7365、7389、または 7437 に相補的であり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 9 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的である、態様 22 に記載の化合物。

〔態様 25〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、10～30 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 78、79、80、81、82、または 83 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様 21 または 22 に記載の化合物。

〔態様 26〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 78、79、80、81、82、または 83 に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様 25 に記載の化合物。

〔態様 27〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 78、79、80、81、82、または 83 に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様 25 に記載の化合物。

〔態様 28〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 10 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 29〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 11 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 30〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 12 に少なくとも 85%、90%、95%、または 100% 相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様 31〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、10～30 個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号 84、85、86、87、88、89、90、91、または 92 の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも 8 個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様 28～30 に記載の化合物。

〔態様 32〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 84、85、86、87、88、89、90、91、または 92 に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様 28～32 に記載の化合物。

〔態様 33〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 84、85、86、87、8

8、89、90、91、または92に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様28～32に記載の化合物。

〔態様34〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号14に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様35〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号15に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様36〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号16に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様37〕 修飾オリゴヌクレオチドおよび共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、8～80個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号17に少なくとも85%、90%、95%、または100%相補的な核酸塩基配列を有する、化合物。

〔態様38〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、10～30個の連結したヌクレオシドからなり、かつ配列番号84、85、86、87、88、89、90、91、または92の核酸塩基配列のうちのいずれかの少なくとも8個の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、態様35～37に記載の化合物。

〔態様39〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号93、94、95、96、97、98、99、100、または101に記載の配列を含む核酸塩基配列を有する、態様35～37に記載の化合物。

〔態様40〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号93、94、95、96、97、98、99、100、または101に記載の配列からなる核酸塩基配列を有する、態様35～37に記載の化合物。

〔態様41〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1個の修飾糖を含む、態様1～40のいずれかに記載の化合物。

〔態様42〕 前記修飾糖が二環糖である、態様41に記載の化合物。

〔態様43〕 前記二環糖が、4'-(CH₂)-O-2'(LNA)、4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA)、および4'-CH(CH₃)-O-2'(cet)からなる群から選択される、〔態様42に記載の化合物。

〔態様44〕 前記修飾糖が2'-O-メトキシエチルである、態様42に記載の化合物。

〔態様45〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1個の修飾核酸塩基を含む、態様1～44のいずれかに記載の化合物。

〔態様46〕 前記修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、態様45に記載の化合物。

〔態様47〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが17個の連結したヌクレオシドからなる、態様1～46のいずれかに記載の化合物。

〔態様48〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが20個の連結したヌクレオシドからなる、態様1～47のいずれかに記載の化合物。

〔態様49〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも1個の修飾糖を含む、態様1～48のいずれかに記載の化合物。

〔態様50〕 前記修飾糖が二環糖である、態様49に記載の化合物。

〔態様51〕 前記二環糖が、4'-(CH₂)-O-2'(LNA)、4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA)、および4'-CH(CH₃)-O-2'(cet)からなる群から選択される、態様50に記載の化合物。

〔態様 52〕 前記修飾糖が 2'-O-メトキシエチルである、態様 49 に記載の化合物。

〔態様 53〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾核酸塩基を含む、態様 1～52 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 54〕 前記修飾核酸塩基が 5-メチルシトシンである、態様 53 に記載の化合物。

〔態様 55〕 前記化合物が一本鎖である、態様 1～54 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 56〕 前記化合物が二本鎖である、態様 1～55 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 57〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個の修飾ヌクレオシド間結合を含む、態様 1～56 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 58〕 前記修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 59〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 60〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 2 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 61〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 3 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 62〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 4 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 63〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 5 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 64〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 6 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 65〕 前記修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 7 個のホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 57 に記載の化合物。

〔態様 66〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合およびホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、態様 1～65 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 67〕 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様 1～66 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 68〕 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結される、態様 1～67 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 69〕 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結される、態様 1～68 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 70〕 前記共役基が、正確に 1 個のリガンドを含む、態様 1～69 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 71〕 前記共役基が、正確に 2 個のリガンドを含む、態様 1～70 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 72〕 前記共役基が、3 個以上のリガンドを含む、態様 1～71 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 73〕 前記共役基が、正確に 3 個のリガンドを含む、態様 1～72 のいずれかに記載の化合物。

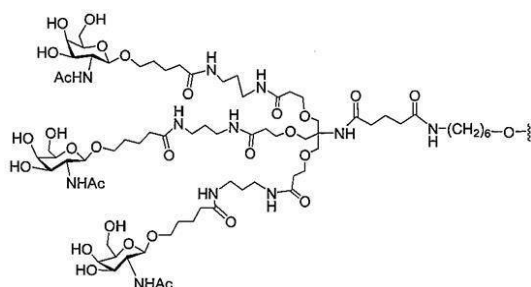
〔態様 74〕 各リガンドが、多糖、修飾多糖、糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D-マンノピラノース、L-マンノピラノース、D-アラビノース、L-ガラクトース、D-キシロフラノース、L-キシロフラノース、D-グルコース、L-グルコース、D-ガラクトース、L-ガラクトース、
- D-マンノフラノース、
- D-マンノフラノース、
- D-マンノピラノース、
- D-マンノピラノース、
- D-グルコピラノース、
- D-グルコピラノース、
- D-

グルコフラノース、 α -D-グルコフラノース、 α -D-フルクトフラノース、 α -D-フルクトピラノース、 α -D-ガラクトピラノース、 α -D-ガラクトピラノース、 α -D-ガラクトフラノース、 α -D-ガラクトフラノース、グルコサミン、シアル酸、 α -D-ガラクトサミン、N-アセチルガラクトサミン、2-アミノ-3-O-[(R)-1-カルボキシエチル]-2-デオキシ- α -D-グルコピラノース、2-デオキシ-2-メチルアミノ-L-グルコピラノース、4,6-ジデオキシ-4-ホルムアミド-2,3-ジ-O-メチル-D-マンノピラノース、2-デオキシ-2-スルホアミノ-D-グルコピラノース、N-グリコロイル-L-ノイラミン酸、5-チオ- α -D-グルコピラノース、メチル2,3,4-トリ-O-アセチル-1-チオ-6-O-トリチル- α -D-グルコピラノシド、4-チオ- α -D-ガラクトピラノース、エチル3,4,6,7-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-1,5-ジチオ- α -D-グルコ-ヘプトピラノシド、2,5-アンヒドロ-D-アロノニトリル、リボース、D-リボース、D-4-チオリボース、L-リボース、L-4-チオリボースの中から選択される、態様1~73のいずれかに記載の化合物。

〔態様75〕 各リガンドがN-アセチルガラクトサミンである、態様1~74のいずれかに記載の化合物。

〔態様76〕 前記共役基が、以下

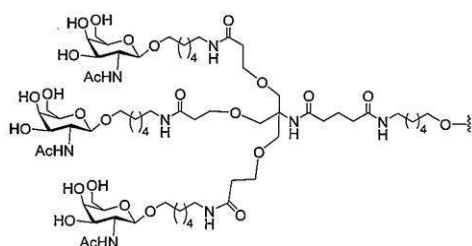
【化1a】



を含む、態様1~75のいずれかに記載の化合物。

〔態様77〕 前記共役基が、以下

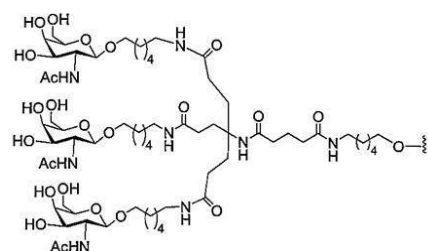
【化2a】



を含む、態様1~76のいずれかに記載の化合物。

〔態様78〕 前記共役基が、以下

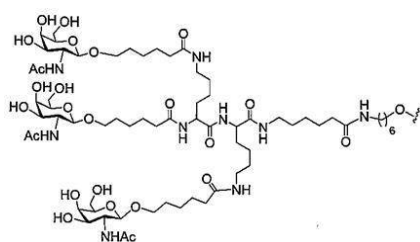
【化3a】



を含む、態様1~77のいずれかに記載の化合物。

[態様 7 9] 前記共役基が、以下

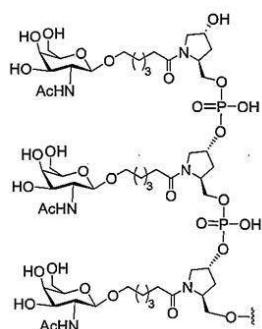
【化 4 a】



を含む、態様 1 ~ 7 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 8 0] 前記共役基が、以下

【化 5 a】

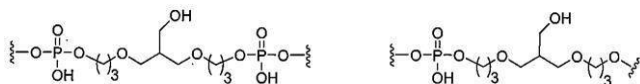


を含む、態様 1 ~ 7 9 のいずれかに記載の化合物。

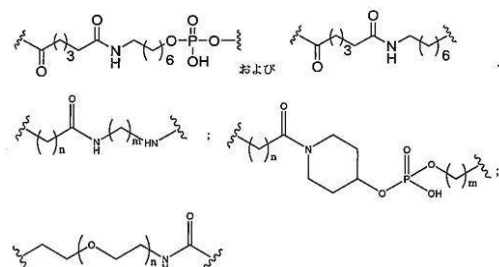
[態様 8 1] 前記共役基が、少なくとも 1 個のリン結合基または中性結合基を含む、態様 1 ~ 8 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 8 2] 前記共役基が、以下

【化 6 a】



【化 6 - 2 a】



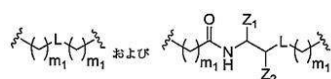
の中から選択される構造を含み、

式中、n が、1 ~ 12 であり、

m が、1 ~ 12 である、態様 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 8 3] 前記共役基が、以下

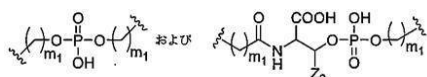
【化 7 a】



の中から選択される構造を有するテザーを有し、
 式中、 L が、リン結合基または中性結合基のいずれかであり、
 Z_1 が、 $C(=O)O-R_2$ であり、
 Z_2 が、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキであり、
 R_2 が、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキであり、
 各 m_1 が、独立して、 $0 \sim 20$ であり、少なくとも 1 つの m_1 が、各テザーに対して 0
 を超える、態様 1 ~ 82 のいずれかに記載の化合物。

[態様 84] 共役基が、以下

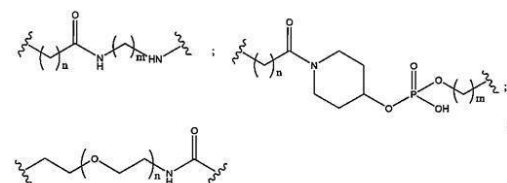
【化 8 a】



の中から選択される構造を有するテザーを有し、
 式中、 Z_2 が、 H または CH_3 であり、
 各 m_1 が、独立して、 $0 \sim 20$ であり、少なくとも 1 つの m_1 が、各テザーに対して 0
 を超える、態様 1 ~ 83 のいずれかに記載の化合物。

[態様 85] 前記共役基が、以下

【化 9 a】

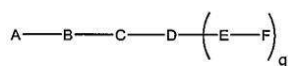


の中から選択される構造を有するテザーを有し、
 式中、 n が、 $1 \sim 12$ であり、
 m が、 $1 \sim 12$ である、態様 1 ~ 84 のいずれかに記載の化合物。

[態様 86] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドに共有結合される、態様 1
 ~ 85 のいずれかに記載の化合物。

[態様 87] 前記化合物が、以下の式

【化 10 a】



によって表される構造を有し、
 式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B が、前記切断可能な部分であり、

C が、前記共役リンカーであり、

D が、前記分岐基であり、

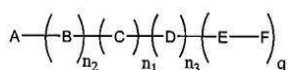
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、 $1 \sim 5$ の整数である、態様 1 ~ 86 のいずれかに記載の化合物。

[態様 88] 前記化合物が、以下の式

【化 11 a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B が、前記切断可能な部分であり、

C が、前記共役リンカーであり、

D が、前記分岐基であり、

各 E が、テザーであり、

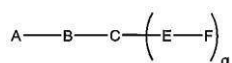
各 F が、リガンドであり、

各 n が、独立して、0 または 1 であり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 87 のいずれかに記載の化合物。

[態様 89] 前記化合物が、以下の式

【化 12a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B が、前記切断可能な部分であり、

C が、前記共役リンカーであり、

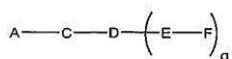
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 88 のいずれかに記載の化合物。

[態様 90] 前記化合物が、以下の式

【化 13a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

C が、前記共役リンカーであり、

D が、前記分岐基であり、

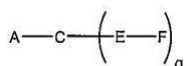
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 89 のいずれかに記載の化合物。

[態様 91] 前記化合物が、以下の式

【化 14a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

C が、前記共役リンカーであり、

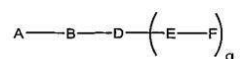
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 90 のいずれかに記載の化合物。

[態様 92] 前記化合物が、以下の式

【化 1 5 a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B が、前記切断可能な部分であり、

D が、前記分岐基であり、

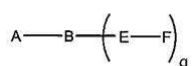
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 9 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 9 3] 前記化合物が、以下の式

【化 1 6 a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B が、前記切断可能な部分であり、

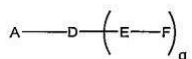
各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 9 2 のいずれかに記載の化合物。

[態様 9 4] 前記化合物が、以下の式

【化 1 7 a】



によって表される構造を有し、

式中、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

D が、前記分岐基であり、

各 E が、テザーであり、

各 F が、リガンドであり、

q が、1 ~ 5 の整数である、態様 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

[態様 9 5] 前記共役リンカーが、以下

[illegible]

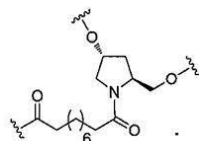
[態 様 9 6] 前記共役リンカーが、以下

[illegible]

の中から選択される構造を有する、態様 1 ~ 95 のいずれかに記載の化合物。

[態様 97] 前記共役リンカーが、以下の構造

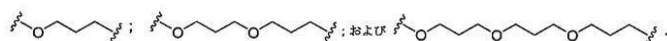
【化 20a】



を有する、態様 1 ~ 96 のいずれかに記載の化合物。

[態様 98] 前記共役リンカーが、以下

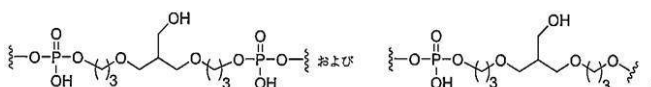
【化 21a】



の中から選択される構造を有する、態様 1 ~ 97 のいずれかに記載の化合物。

[態様 99] 前記共役リンカーが、以下

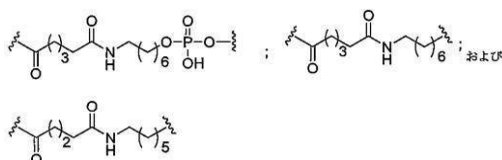
【化 22a】



の中から選択される構造を有する、態様 1 ~ 98 のいずれかに記載の化合物。

[態様 100] 前記共役リンカーが、以下

【化 23a】



の中から選択される構造を有する、態様 1 ~ 99 のいずれかに記載の化合物。

[態様 101] 前記共役リンカーがピロリジンを含む、態様 1 ~ 100 のいずれかに記載の化合物。

[態様 102] 前記共役リンカーがピロリジンを含まない、態様 1 ~ 101 のいずれかに記載の化合物。

[態様 103] 前記共役リンカーが PEG を含む、態様 1 ~ 102 のいずれかに記載の化合物。

[態様 104] 前記共役リンカーがアミドを含む、態様 1 ~ 103 のいずれかに記載の化合物。

[態様 105] 前記共役リンカーが少なくとも 2 個のアミドを含む、態様 1 ~ 104 のいずれかに記載の化合物。

[態様 106] 前記共役リンカーがアミドを含まない、態様 1 ~ 105 のいずれかに記載の化合物。

[態様 107] 前記共役リンカーがポリアミドを含む、態様 1 ~ 106 のいずれかに記載の化合物。

[態様 108] 前記共役リンカーがアミンを含む、態様 1 ~ 107 のいずれかに記載の化合物。

[態様 109] 前記共役リンカーが 1 個以上のジスルフィド結合を含む、態様 1 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 110〕 前記共役リンカーがタンパク質結合部分を含む、態様 1 ~ 109 のいずれかに記載の化合物。

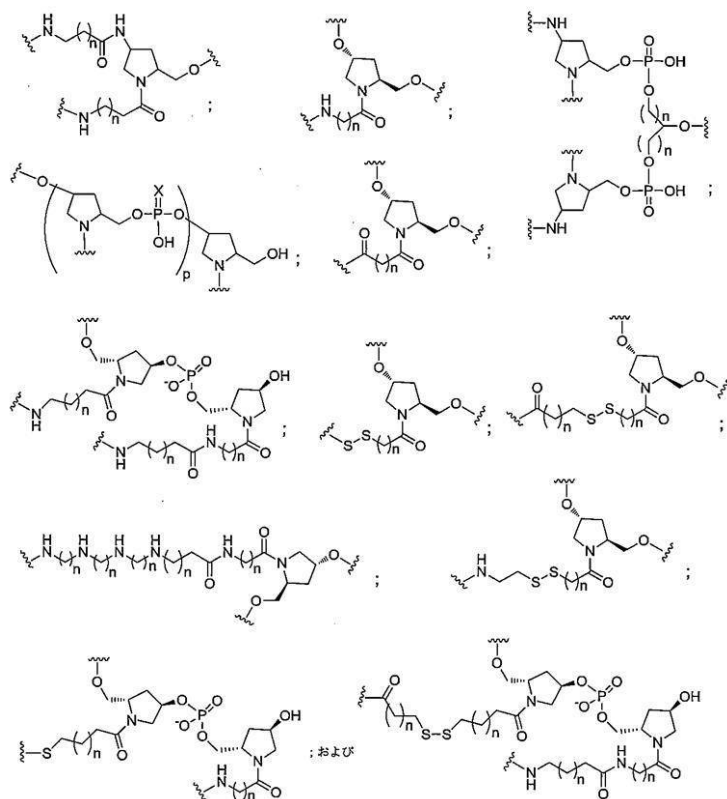
〔態様 111〕 前記タンパク質結合部分が脂質を含む、態様 1 ~ 110 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 112〕 前記タンパク質結合部分が、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、1 - ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、1, 3 - ビス - O (ヘキサデシル) グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1, 3 - プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3 - (オレオイル) リトコール酸、O3 - (オレオイル) コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン)、ビタミン (例えば、葉酸塩、ビタミン A、ビタミン E、ビオチン、ピリドキサル)、ペプチド、炭水化物 (例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖)、エンドソーム溶解成分、ステロイド (例えば、ウバオール、ヘシゲニン、ジオスゲニン)、テルペン (例えば、トリテルペン、例えば、サルササボゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸)、またはカチオン性脂質の中から選択される、態様 1 ~ 111 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 113〕 前記タンパク質結合部分が、C16 ~ C22 長鎖飽和もしくは不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミン E、アダマンタン、または 1 - ペンタフルオロプロピルの中から選択される、態様 1 ~ 112 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 114〕 前記共役リンカーが、以下

【化 24 a】

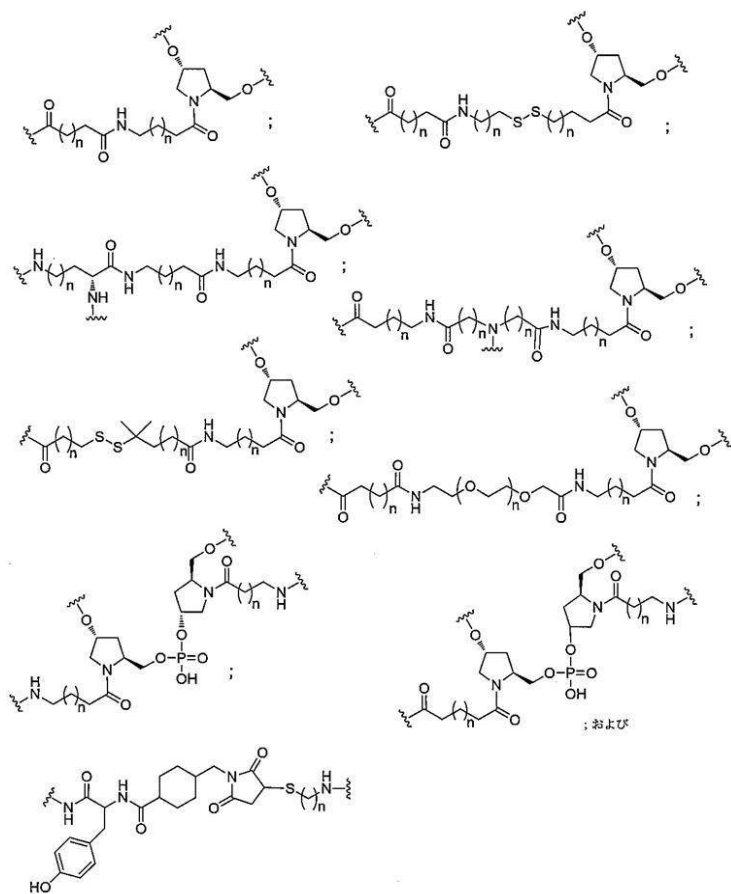


の中から選択される構造を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、 p が、1 ~ 6 である、態様 1 ~ 113 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 115〕 前記共役リンカーが、以下

【化 2 5 a】



の中から選択される構造を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 である、態様 1 ~ 114 のいずれかに記載の化合物

。

[態様 116] 前記共役リンカーが、以下

Figure 1 shows 15 chemical structures, labeled 1 through 15, representing various compounds. The structures are as follows:

- 1: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 2: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 3: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 4: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 5: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 6: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 7: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 8: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 9: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 10: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 11: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 12: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 13: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 14: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.
- 15: A molecule with a central amide bond, flanked by a carboxylic acid group and a complex side chain containing a phosphate group and a hydroxyl group.

[態様 1 1 7] 前記共役リンカーが、以下

The image shows two chemical structures representing the repeating units of poly(ε-caprolactone) (PCL) and poly(4-hydroxybutyrate) (P4HB). Both structures feature a 2-oxazoline group attached to the polymer backbone via an ether linkage. The PCL structure on the left has a seven-membered lactone ring, while the P4HB structure on the right has a five-membered lactone ring. The polymer chains are indicated by wavy lines and subscripts 'n'.

[態 様 1 1 8] 前記共役リンカーが、以下

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \quad \text{および} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \end{array}$$

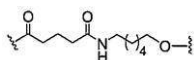
[態様 1 1 9] 前記共役リンカーが、以下

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \quad \text{および} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \end{array}$$

の中から選択される構造を有し、

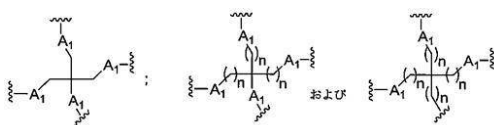
式中、各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である、態様1～118のいずれかに記載の化合物。

〔態様120〕 前記共役リンカーが、以下の構造
【化30a】



を有する、態様1～119のいずれかに記載の化合物。

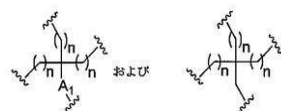
〔態様121〕 前記分岐基が、以下の構造
【化31a】



のうちの1つを有し、

式中、各 A_1 が、独立して、O、S、C=O、またはNHであり、
各 n が、独立して、1～20である、態様1～120のいずれかに記載の化合物。

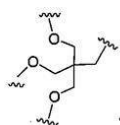
〔態様122〕 前記分岐基が、以下の構造
【化32a】



のうちの1つを有し、

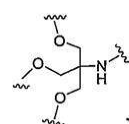
式中、各 A_1 が、独立して、O、S、C=O、またはNHであり、
各 n が、独立して、1～20である、態様1～121のいずれかに記載の化合物。

〔態様123〕 前記分岐基が、以下の構造
【化33a】



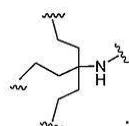
を有する、態様1～122のいずれかに記載の化合物。

〔態様124〕 前記分岐基が、以下の構造
【化34a】

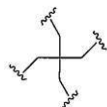


を有する、態様1～123のいずれかに記載の化合物。

〔態様125〕 前記分岐基が、以下の構造
【化35a】

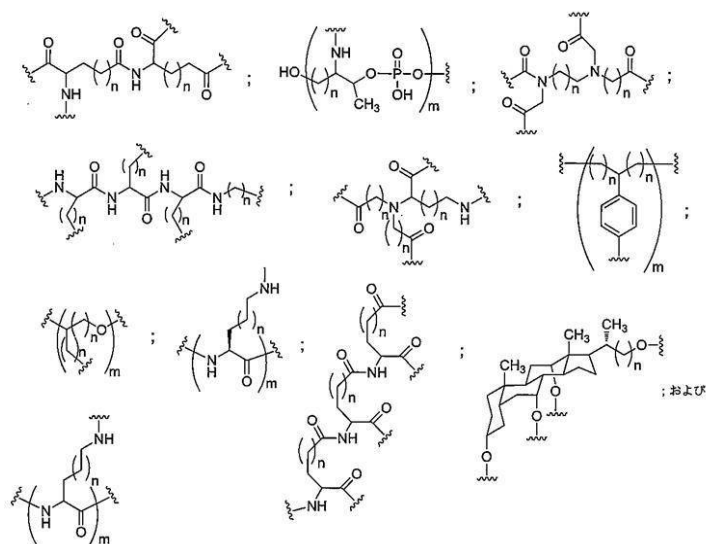


〔態様 126〕 前記分岐基が、以下の構造
【化 36a】



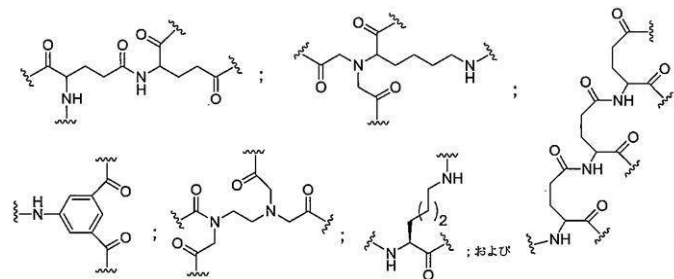
〔態様 127〕 前記分岐基がエーテルを含む、態様 1 ~ 126 のいずれかに記載の化合物。

【 態 様 1 2 8 】 前 記 分 岐 基 が、 以 下 の 構 造
【 化 3 7 a 】



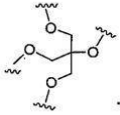
m が、2 ~ 6 である、態様 1 ~ 127 のいずれかに記載の化合物。

【化 38a】 前記分岐基が、以下の構造



[態 様 1 3 0] 前記分岐基が、以下の構造

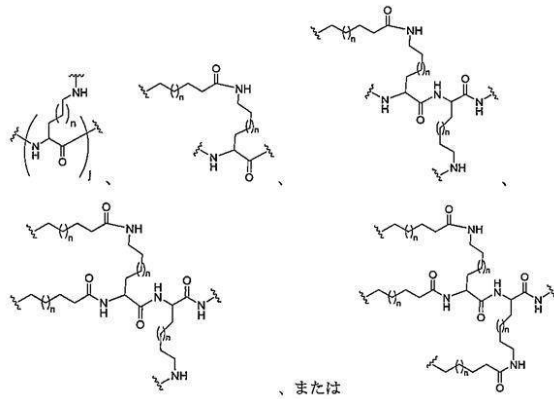
【化 3 9 a】



を有する、態様 1 ~ 1 2 9 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 3 1〕 前記分岐基が、以下

【化 4 0 a】



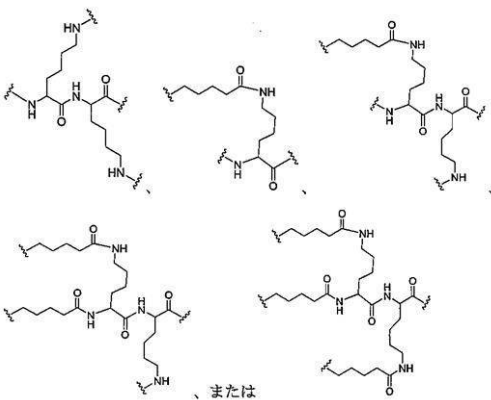
を含み、

式中、各 j が、1 ~ 3 の整数であり、

各 n が、1 ~ 2 0 の整数である、態様 1 ~ 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 3 2〕 前記分岐基が、以下

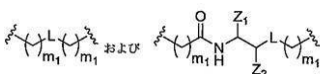
【化 4 1 a】



を含む、態様 1 ~ 1 3 1 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 3 3〕 各テザーが、以下

【化 4 2 a】



の中から選択され、

式中、 L が、リン結合基および中性結合基から選択され、

Z_1 が、 $C(=O)O-R_2$ であり、

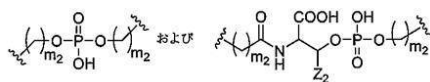
Z_2 が、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキであり、

R_2 が、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキであり、

各 m_1 が、独立して、0 ~ 20 であり、少なくとも 1 つの m_1 が、各テザーに対して 0 を超える、態様 1 ~ 132 のいずれかに記載の化合物。

[態様 134] 各テザーが、以下

【化 43a】



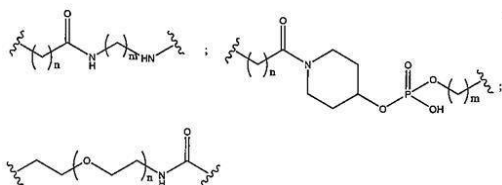
の中から選択され、

式中、 Z_2 が、H または CH_3 であり、

各 m_2 が、独立して、0 ~ 20 であり、少なくとも 1 つの m_2 が、各テザーに対して 0 を超える、態様 1 ~ 133 のいずれかに記載の化合物。

[態様 135] 各テザーが、以下

【化 44a】



の中から選択され、

式中、 n が、1 ~ 12 であり、

m が、1 ~ 12 である、態様 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

[態様 136] 少なくとも 1 個のテザーがエチレングリコールを含む、態様 1 ~ 135 のいずれかに記載の化合物。

[態様 137] 少なくとも 1 個のテザーがアミドを含む、態様 1 ~ 136 のいずれかに記載の化合物。

[態様 138] 少なくとも 1 個のテザーがポリアミドを含む、態様 1 ~ 137 のいずれかに記載の化合物。

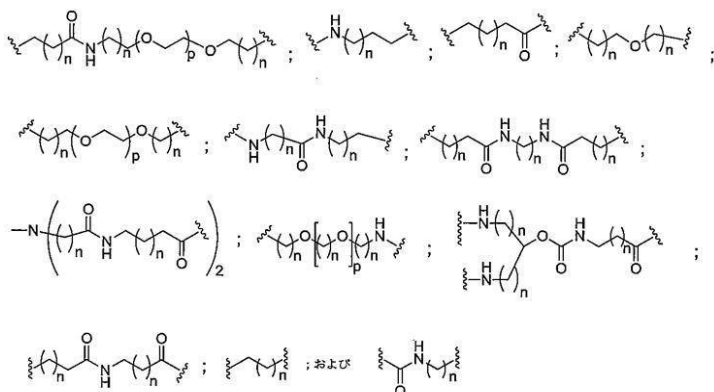
[態様 139] 少なくとも 1 個のテザーがアミンを含む、態様 1 ~ 138 のいずれかに記載の化合物。

[態様 140] 少なくとも 2 個のテザーが互いに異なる、態様 1 ~ 139 のいずれかに記載の化合物。

[態様 141] 前記テザーのすべてが互いに同一である、態様 1 ~ 140 のいずれかに記載の化合物。

[態様 142] 各テザーが、以下

【化 45a】



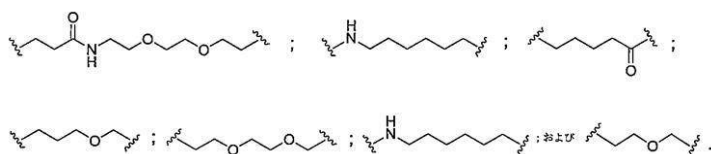
の中から選択され、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、

各 p が、1 ~ 約 6 である、態様 1 ~ 141 のいずれかに記載の化合物。

[態様 143] 各テザーが、以下

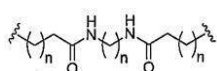
【化 46a】



の中から選択される、態様 1 ~ 142 のいずれかに記載の化合物。

[態様 144] 各テザーが、以下の構造

【化 47a】



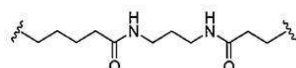
を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 である、態様 1 ~ 143 のいずれかに記載の化合物

。

[態様 145] 各テザーが、以下の構造

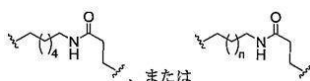
【化 48a】



を有する、態様 1 ~ 144 のいずれかに記載の化合物。

[態様 146] 前記テザーが、以下

【化 49a】

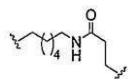


の中から選択される構造を有し、

式中、各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である、態様 1 ~ 145 のいずれかに記載の化合物。

[態様 147] 前記テザーが、以下

【化 50a】



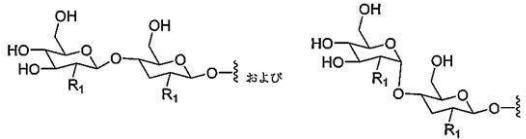
の中から選択される構造を有する、態様 1 ~ 146 のいずれかに記載の化合物。

[態様 148] 前記リガンドがガラクトースである、態様 1 ~ 147 のいずれかに記載の化合物。

[態様 149] 前記リガンドがマンノース - 6 - ホスフェートである、態様 1 ~ 148 のいずれかに記載の化合物。

[態様 150] 各リガンドが、以下

【化 5 1 a】

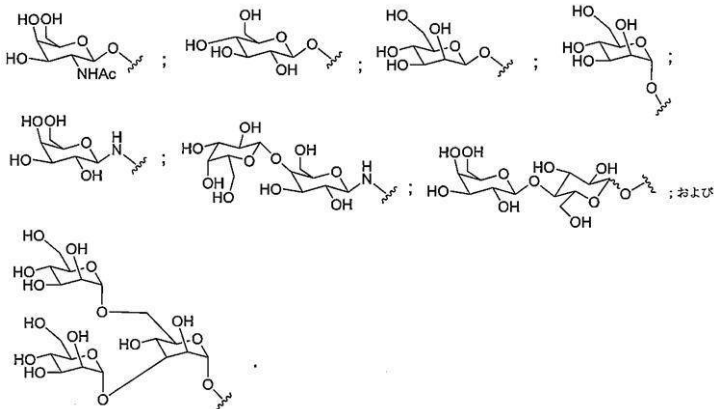


の中から選択され、

式中、各 R_1 が、OH および $NHCOOH$ から選択される、態様 1 ~ 149 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 151〕 各リガンドが、以下

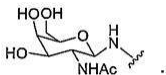
【化 5 2 a】



の中から選択される、態様 1 ~ 150 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 152〕 各リガンドが、以下の構造

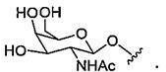
【化 5 3 a】



を有する、態様 1 ~ 151 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 153〕 各リガンドが、以下の構造

【化 5 4 a】

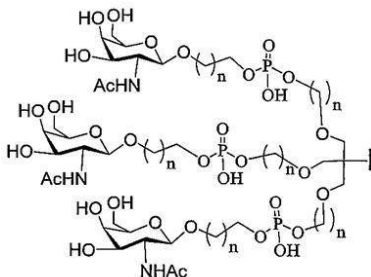


を有する、態様 1 ~ 152 のいずれかに記載の共役アンチセンス化合物。

〔態様 154〕 前記共役基が細胞標的部分を含む、態様態様 1 ~ 153 のいずれかに記載の共役アンチセンス化合物。

〔態様 155〕 前記共役基が、以下の構造

【化 5 5 a】



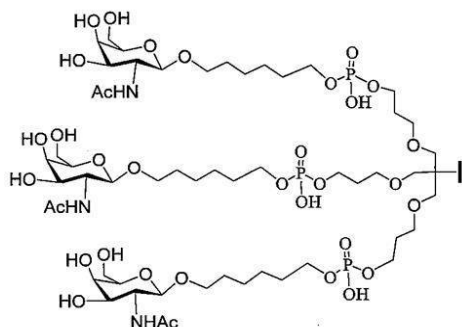
を有する細胞標的部分を含み、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 である、態様 1 ~ 154 のいずれかに記載の化合物

。

〔態様 156〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

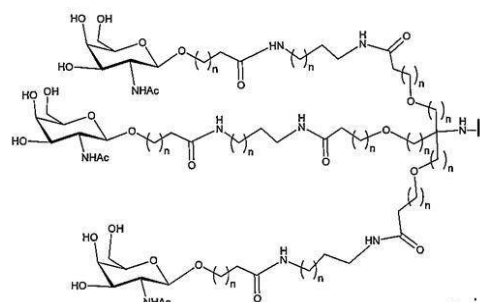
【化 56a】



を有する、態様 1 ~ 155 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 157〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

【化 57a】



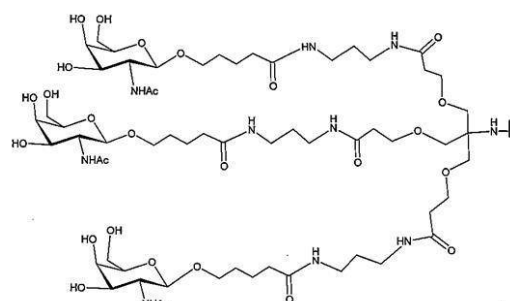
を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 である、態様 1 ~ 156 のいずれかに記載の化合物

。

〔態様 158〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

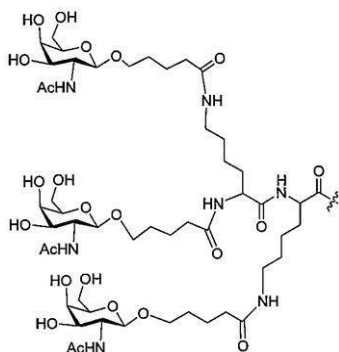
【化 58a】



を有する、態様 1 ~ 157 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 159〕 前記細胞標的部分が、以下

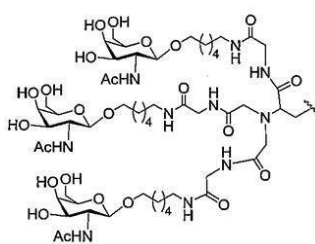
【化 5 9 a】



を含む、態様 1 ~ 1 5 8 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 6 0〕 前記細胞標的部分が、以下

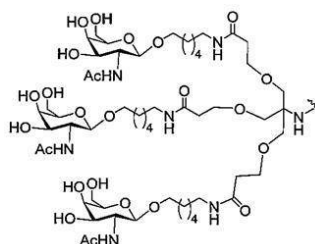
【化 6 0 a】



を含む、態様 1 ~ 1 5 9 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 6 1〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

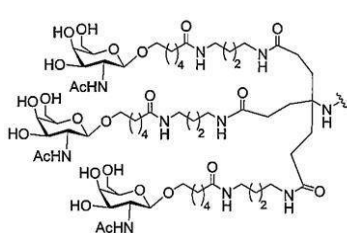
【化 6 1 a】



を有する、態様 1 ~ 1 6 0 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 6 2〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

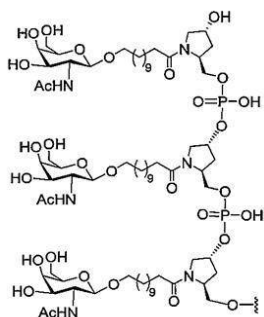
【化 6 2 a】



を有する、態様 1 ~ 1 6 1 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 1 6 3〕 前記細胞標的部分が、以下

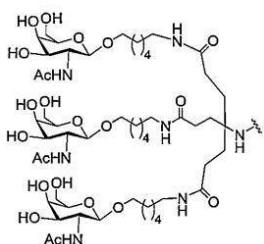
【化 6 3 a】



を含む、態様 1 ~ 162 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 164〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

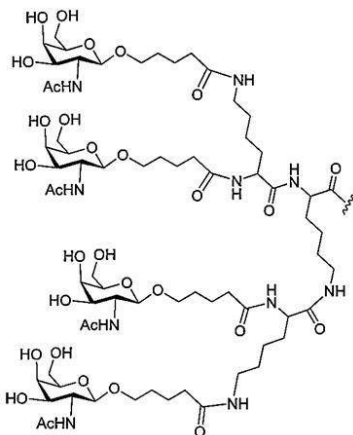
【化 6 4 a】



を有する、態様 1 ~ 163 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 165〕 前記細胞標的部分が、以下

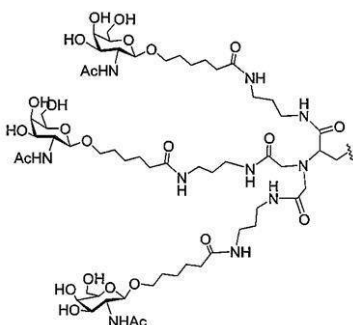
【化 6 5 a】



を含む、態様 1 ~ 164 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 166〕 前記細胞標的部分が、以下

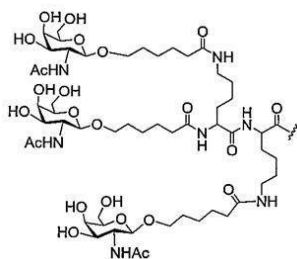
【化 6 6 a】



を含む、態様 1 ~ 165 のいずれかに記載の化合物。

[態様 167] 前記細胞標的部分が、以下

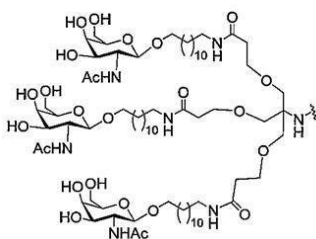
【化 67 a】



を含む、態様 1 ~ 166 のいずれかに記載の化合物。

[態様 168] 前記細胞標的部分が、以下の構造

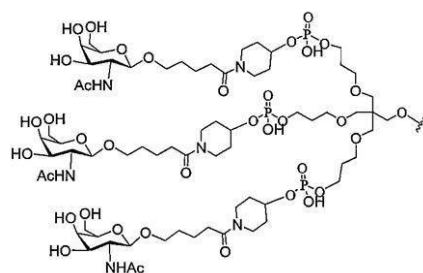
【化 68 a】



を有する、態様 1 ~ 167 のいずれかに記載の化合物。

前記細胞標的部分が、以下の構造

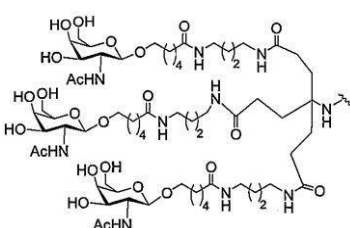
【化 69 a】



を有する、態様 1 ~ 168 のいずれかに記載の化合物。

[態様 169] 前記細胞標的部分が、以下の構造

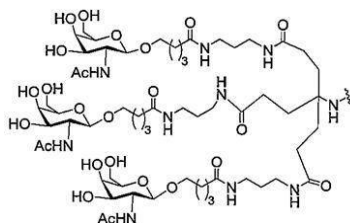
【化 70 a】



を有する、態様 1 ~ 168 のいずれかに記載の化合物。

[態様 170] 前記細胞標的部分が、以下の構造

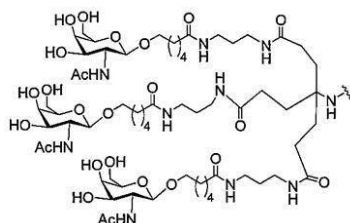
【化 7 1 a】



を有する、態様 1 ~ 169 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 171〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

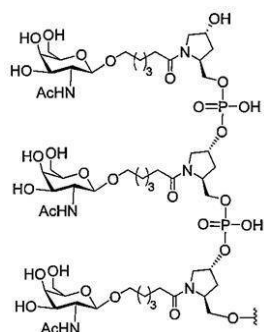
【化 7 2 a】



を有する、態様 1 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 172〕 前記細胞標的部分が、以下

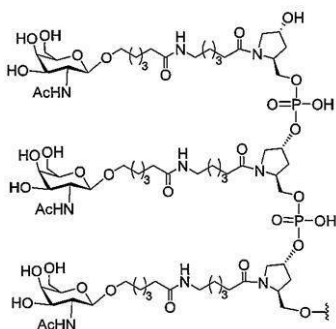
【化 7 3 a】



を含む、態様 1 ~ 171 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 173〕 前記細胞標的部分が、以下

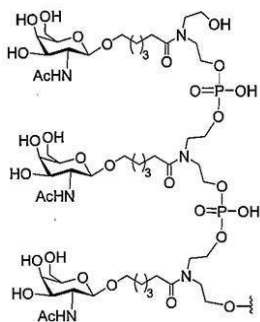
【化 7 4 a】



を含む、態様 1 ~ 172 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 174〕 前記細胞標的部分が、以下

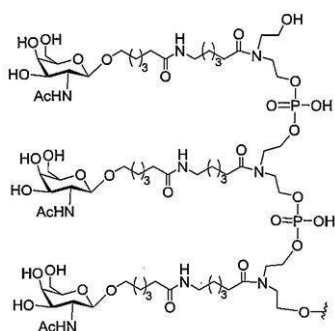
【化 7 5 a】



を含む、態様 1 ~ 173 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 175〕 前記細胞標的部分が、以下

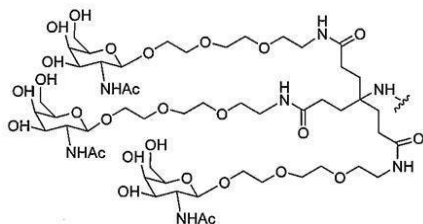
【化 7 6 a】



を含む、態様 1 ~ 174 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 176〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

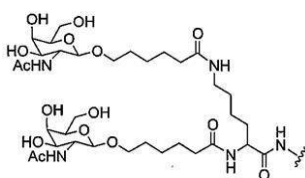
【化 7 7 a】



を有する、態様 1 ~ 175 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 177〕 前記細胞標的部分が、以下

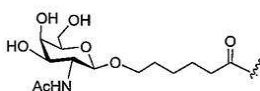
【化 7 8 a】



を含む、態様 1 ~ 176 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 178〕 前記細胞標的部分が、以下の構造

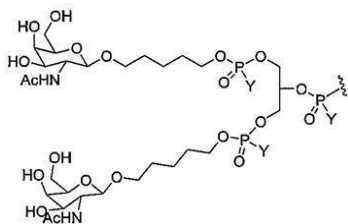
【化 7 9 a】



を有する、態様 1 ~ 177 のいずれかに記載の化合物。

[態様 179] 前記細胞標的部分が、以下

【化 80a】

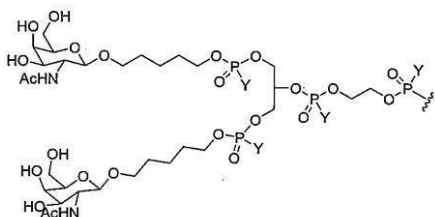


を含み、

式中、各 Y が、O、S、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル、またはアルキニルから選択される、態様 1 ~ 178 のいずれかに記載の化合物。

[態様 180] 前記共役基が、以下

【化 81a】

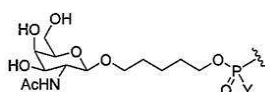


を含み、

式中、各 Y が、O、S、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル、またはアルキニルから選択される、態様 1 ~ 179 のいずれかに記載の化合物。

[態様 181] 前記細胞標的部分が、以下の構造

【化 82a】

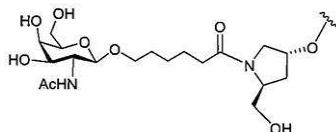


を有し、

式中、各 Y が、O、S、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル、またはアルキニルから選択される、態様 1 ~ 180 のいずれかに記載の化合物。

[態様 182] 前記共役基が、以下

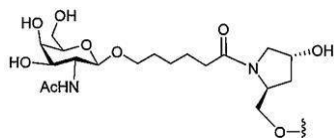
【化 83a】



を含む、態様 1 ~ 181 のいずれかのいずれかに記載の化合物。

[態様 183] 前記共役基が、以下

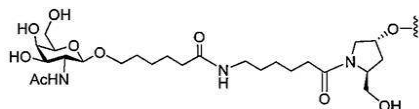
【化 8 4 a】



を含む、態様 1 ~ 1 8 2 のいずれかのいずれかに記載の化合物。

[態様 1 8 4] 前記共役基が、以下

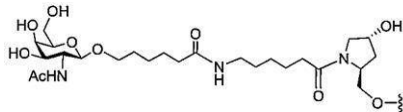
【化 8 5 a】



を含む、態様 1 ~ 1 8 3 のいずれかのいずれかに記載の化合物。

[態様 1 8 5] 前記共役基が、以下

【化 8 6 a】



を含む、態様 1 ~ 1 8 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 8 6] 前記共役基が、ホスホジエステル、アミド、またはエステルの中から選択される切断可能な部分を含む、態様 1 ~ 1 8 5 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 8 7] 前記共役基が、ホスホジエステル切断可能な部分を含む、態様 1 ~ 1 8 6 のいずれかに記載の化合物。

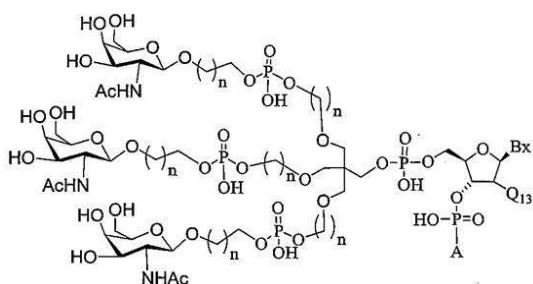
[態様 1 8 8] 前記共役基が、切断可能な部分を含まず、前記共役基が、前記共役基と前記オリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート結合を含む、態様 1 ~ 1 8 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 8 9] 前記共役基が、アミド切断可能な部分を含む、態様 1 ~ 1 8 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 9 0] 前記共役基が、エステル切断可能な部分を含む、態様 1 ~ 1 8 9 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 9 1] 前記化合物が、以下の構造

【化 8 7 a】



を有し、

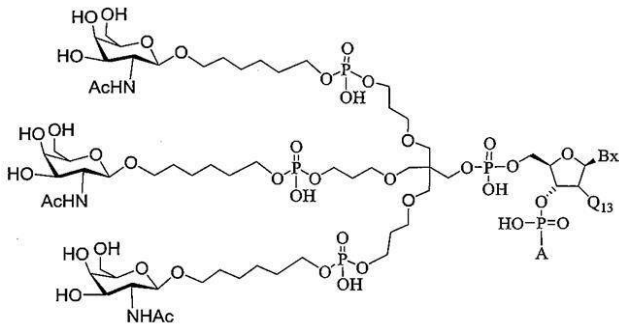
式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、

Q_{13} が、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 1 9 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 9 2] 前記化合物が、以下の構造
【化 8 8 a】



を有し、

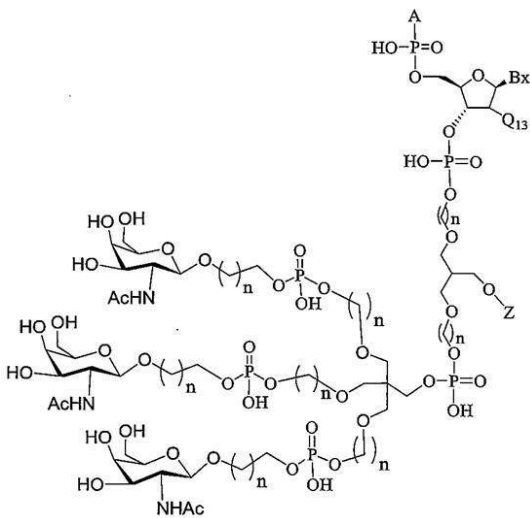
式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、

Q_{13} が、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 191 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 9 3] 前記化合物が、以下の構造
【化 8 9 a】



を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、

Q_{13} が、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

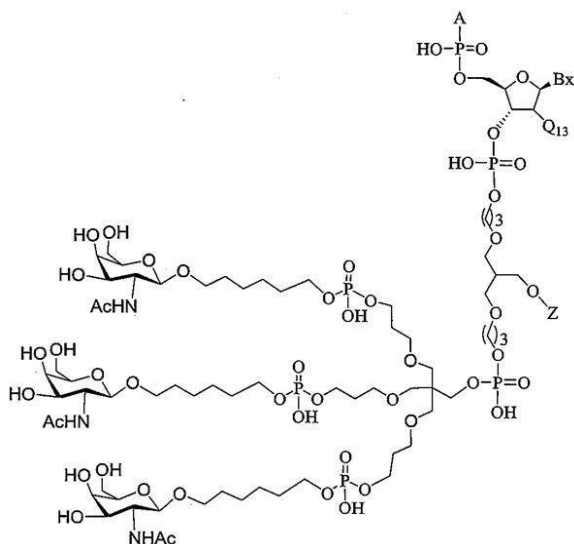
A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Z が、H または結合固体支持体であり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 192 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 9 4] 前記化合物が、以下の構造

【化 9 0 a】



を有し、

式中、各 n が、独立して、1 ~ 20 であり、

Q_{13} が、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

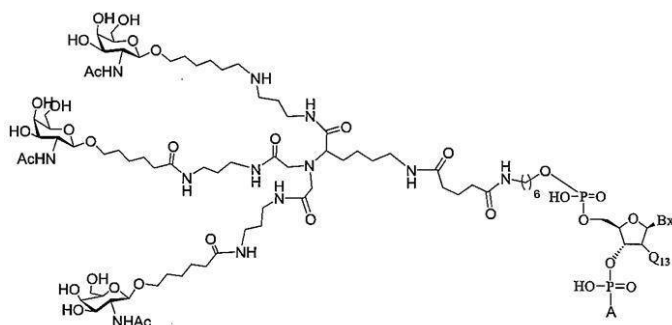
A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Z が、H または結合固体支持体であり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 193 のいずれかに記載の化合物。

[態様 195] 前記化合物が、以下の構造

【化 9 1 a】



を有し、

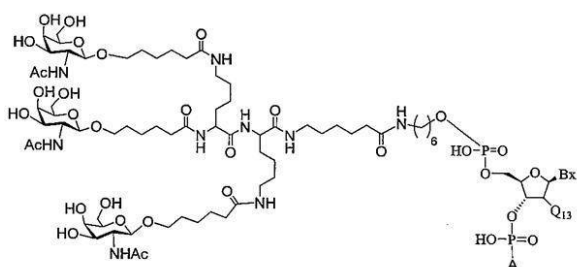
式中、 Q_{13} が、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 194 のいずれかに記載の化合物。

[態様 196] 前記化合物が、以下の構造

【化 9 2 a】



を有し、

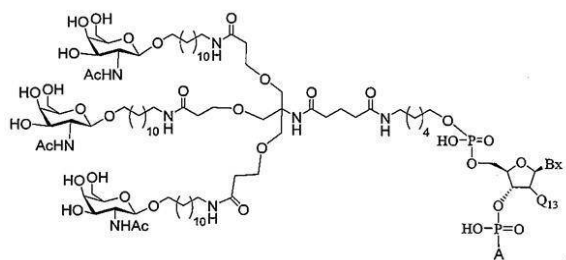
式中、 Q_{1-3} が、 H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 195 のいずれかに記載の化合物。

[態様 197] 前記化合物が、以下の構造

【化 93 a】



を有し、

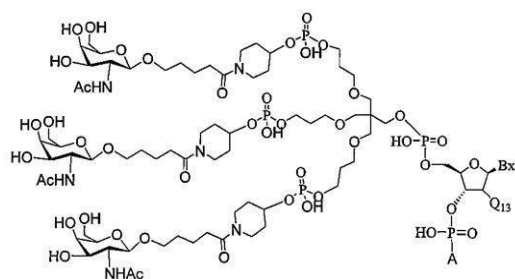
式中、 Q_{1-3} が、 H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 196 のいずれかに記載の化合物。

[態様 198] 前記化合物が、以下の構造

【化 94 a】



を有し、

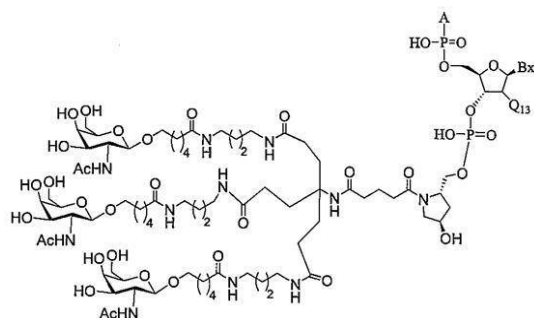
式中、 Q_{1-3} が、 H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 197 のいずれかに記載の化合物。

[態様 199] 前記化合物が、以下の構造

【化 95 a】



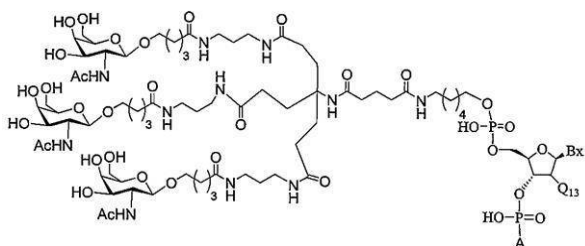
を有し、

式中、 Q_{1-3} が、 H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 198 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 0] 前記化合物が、以下の構造
【化 9 6 a】



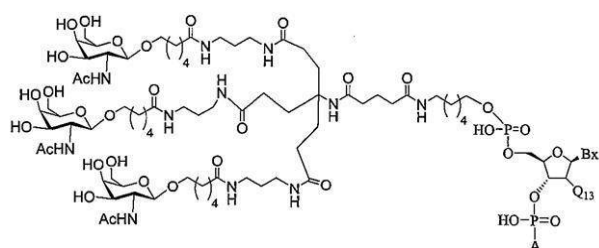
を有し、

式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 1 9 9 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 1] 前記化合物が、以下の構造
【化 9 7 a】



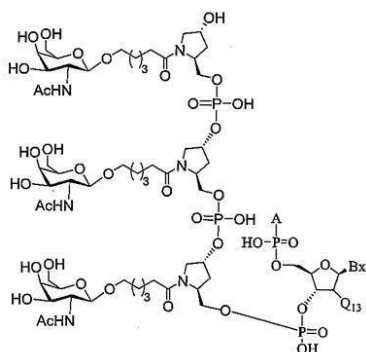
を有し、

式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 2] 前記化合物が、以下の構造
【化 9 8 a】



を有し、

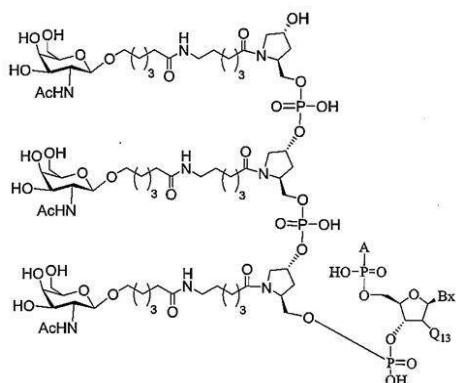
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 3] 前記化合物が、以下の構造

【化 9 9 a】



を有し、

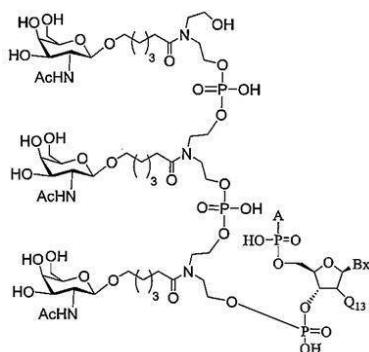
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 2 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 4] 前記化合物が、以下の構造

【化 1 0 0 a】



を有し、

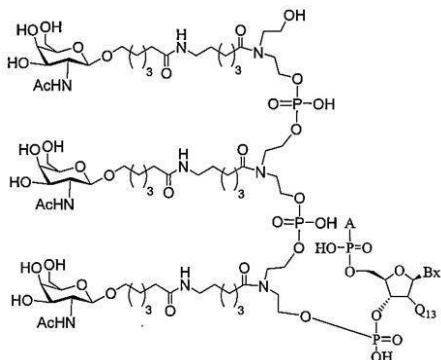
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 3 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 5] 前記化合物が、以下の構造

【化 1 0 1 a】



を有し、

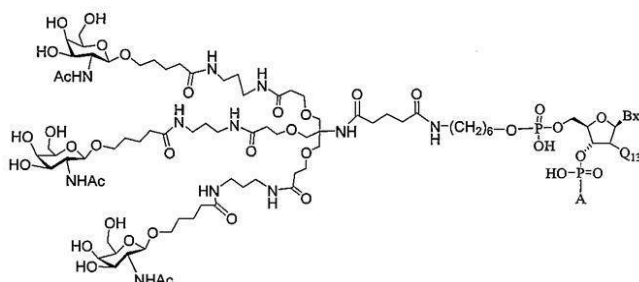
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B x が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 6] 前記共役基が、以下

【化 1 0 2 a】



を含み、

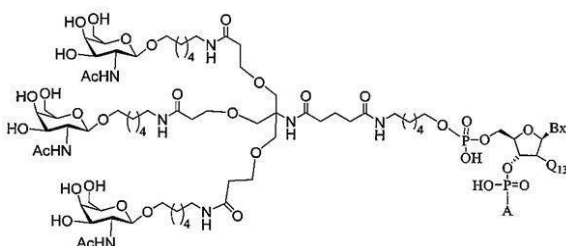
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 5 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 7] 前記共役基が、以下

【化 1 0 3 a】



を含み、

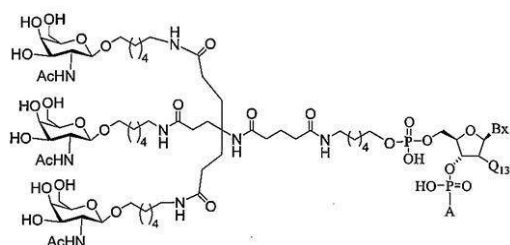
式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 6 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 8] 前記共役基が、以下

【化 1 0 4 a】



を含み、

式中、 Q_{13} が、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A が、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bx が、複素環式塩基部分である、態様 1 ~ 2 0 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 0 9] B_x が、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシン、もしくは 5 - メチルシトシンの中から選択される、態様 1 ~ 2 0 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 1 0] B_x がアデニンである、態様 1 ~ 2 0 9 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 1 1] B_x がチミンである、態様 1 ~ 2 1 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 1 2] Q_{13} が $O(CH_2)_2-OCH_3$ である、態様 1 ~ 2 1 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 1 3] Q_{13} が H である、態様 1 ~ 2 1 2 のいずれかに記載の化合物。

[態様 2 1 4] 態様 1 ~ 2 1 3 のいずれかに記載の前記化合物またはその塩と、薬剤的に許容される担体または希釈剤のうちの少なくとも 1 つと、を含む、組成物。

[態様 2 1 5] 態様 1 ~ 2 1 3 のいずれかに記載の前記化合物を含む、プロドラッグ。

[態様 2 1 6] 態様 1 ~ 2 1 5 のいずれかに記載の前記化合物または組成物を動物に投与することを含む、方法。

[態様 2 1 7] 前記動物がヒトである、態様 2 1 6 に記載の方法。

[態様 2 1 8] 前記化合物または組成物および第 2 の薬剤を共投与することを含む、態様 2 1 6 に記載の方法。

[態様 2 1 9] 前記化合物または組成物および前記第 2 の薬剤が同時に投与される、態様 2 1 8 に記載の方法。