

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-525713

(P2024-525713A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 H 19/056 (2006.01)

C 0 7 H 19/056

C S P 4 C 0 5 7

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

C 0 7 H 21/04

Z 4 C 0 8 4

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/713

4 C 0 8 6

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/113

Z Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全256頁)

(21)出願番号 特願2024-501662(P2024-501662)

(86)(22)出願日 令和4年7月15日(2022.7.15)

(85)翻訳文提出日 令和6年2月29日(2024.2.29)

(86)国際出願番号 PCT/US2022/037262

(87)国際公開番号 WO2023/288047

(87)国際公開日 令和5年1月19日(2023.1.19)

(31)優先権主張番号 63/222,090

(32)優先日 令和3年7月15日(2021.7.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/236,029

(32)優先日 令和3年8月23日(2021.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA

最終頁に続く

(71)出願人 505369158

アルナイラム ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート675、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

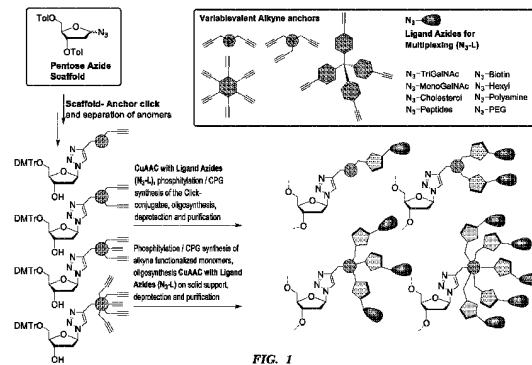
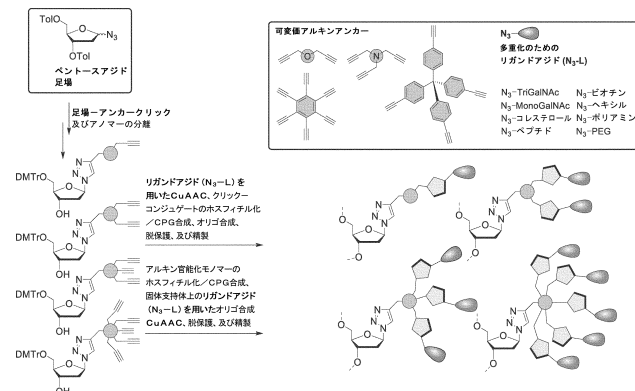
弁理士 山口 裕孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 糖のアノマー部位におけるクリックケミストリーを介したターゲティングリガンドの多重合

(57)【要約】

本開示は、ペントース糖又はヘキソース糖のアノマー部位におけるアジド基又はトリアゾリル部分の結合によるクリックケミストリーによって1つ以上のリガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に関する。本発明の他の態様は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子を細胞に投与することを含む、細胞における標的遺伝子の発現を調節する方法に関する。



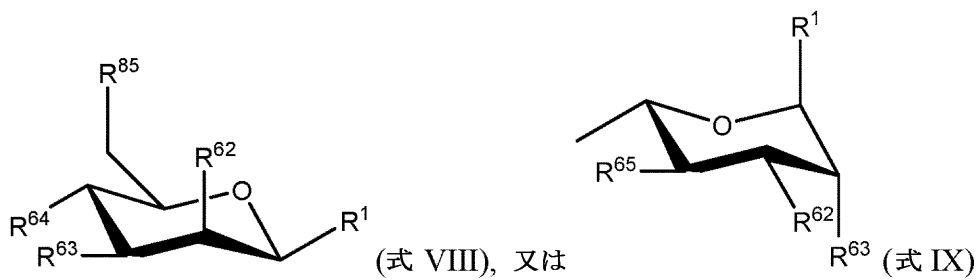
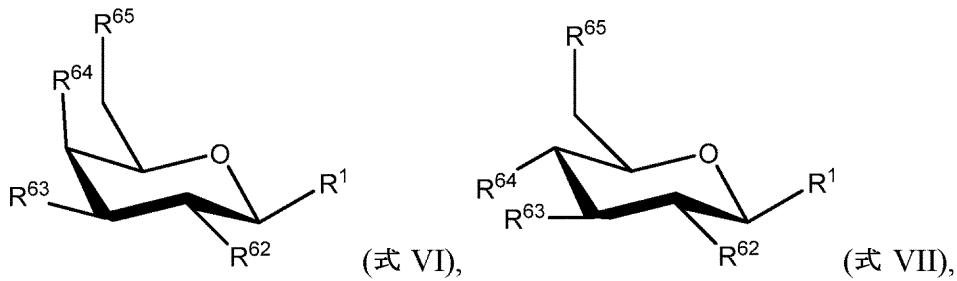
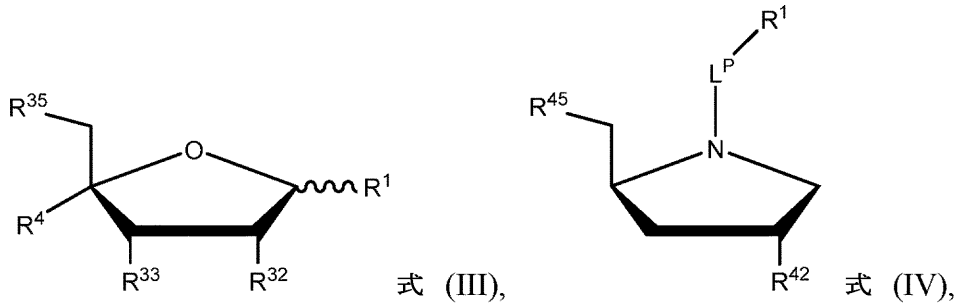
10

20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

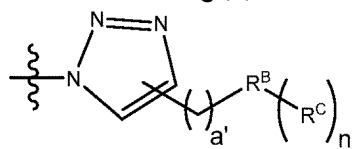
式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (IX) :



の化合物であって、式中、

L^P は、存在しないか、又はリンカーであり、

R^1 は、 N_3 又は



であり、

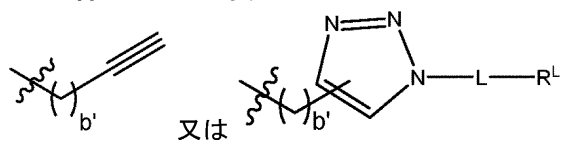
式中、

a' は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール（例えば、フェニル）、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、



であり、

式中、

各 b' は、独立して、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

各 R^L は、リガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキニル、及びポリエチレングリコール（PEG）からなる群から独立して選択される）であり、

R^{32} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

10

R^{33} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、任意選択的に、 R^{32} 及び R^{33} のうち的一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

20

R^4 は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、若しくは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであるか、

30

又は R^4 及び R^{32} が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 、若しくは $4'-Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、若しくは $-C(O)N(R^{12})-$ であり、

R^{10} 及び R^{11} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、若しくは置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであり、

R^{12} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキ- CO_2H 、若しくは窒素保護基であり、

40

v は、1、2、若しくは 3 であるか、

又は R^4 及び R^{33} が、それらが結合している原子と一緒に、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクリルを形成し、

R^{35} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキ

50

ル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、ビニルホスホネート（VP）基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-5'$ ）、ジホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、トリホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$ ）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$ ）、ホスホロチオレート（ $(HO)_2(O)P-S-5'$ ）、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート（ $(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$ ）、アルキルホスホネート（ $R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（ $R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ CH_3OMe ）、エトキシメチルなど）、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ （式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ （式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である））であり、

R^{42} は、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、ビニルホスホネート（VP）基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-5'$ ）、ジホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、トリホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$ ）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$ ）、ホスホロチオレート（ $(HO)_2(O)P-S-5'$ ）、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート（ $(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$ ）、ア

ルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_3OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり、

R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えば、メトキシ)、アルコキシアルキル (例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー (例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$) であり、

R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えばメトキシ)、アルコキシアルキル (例えばメトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、又は $-O-$ 脂質であり、

R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル (例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート (例えば、シクロプロピルホスホネート)、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_3OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり、

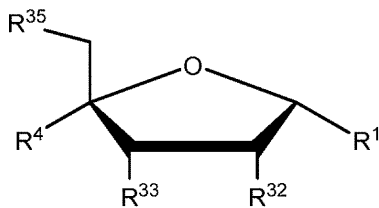
O] $b-5'$ 、又は (HO) $2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ (式中、Xは、O、S、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、HO $[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、HO $[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]$ $b-5'$ (式中、Xは、O又はSであり、a及びbは、各々独立して、1～10である)) であり、

10

各 R^8 及び R^9 は、独立して、H、ターゲティングリガンド (例えば、GalNac)、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルである、前記化合物。

【請求項2】

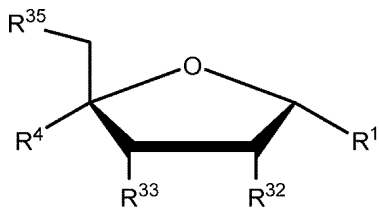
式 (IIIa) :



式 (IIIa)

20

又は式 (IIIb) :



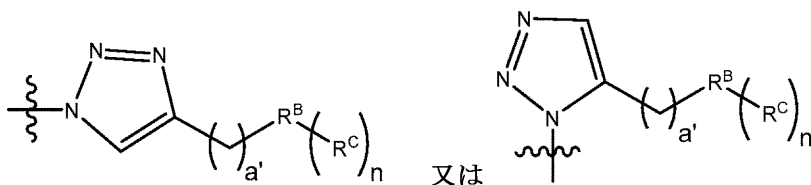
式 (IIIb)

30

の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、

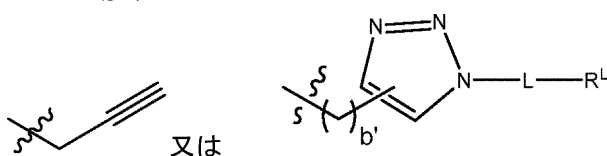


40

である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

R^C が、

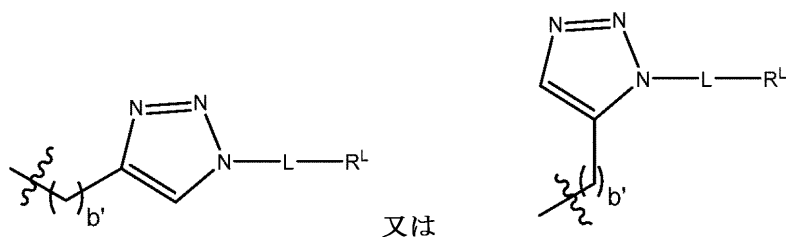


50

である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^C が、



10

である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの L が、リンカーである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの R^L が、独立して、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片からなる群から選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの R^L が、ターゲティングリガンド、エンドソーム溶解性リガンド、及び PK 調節リガンドからなる群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

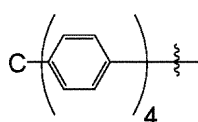
20

【請求項 9】

n が、1、2、3、又は 5 である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^B が、O、N、C(CH₂O)₄、ベンジル、又は



30

である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{32} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい C₁～C₃₀ アルコキシ（例えば、メトキシ）、ハロゲン、アルコキシアシル（例えば、2-メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、反応性リン基、固体支持体、リンカー、若しくは固体支持体に共有結合したリンカーであるか、又は R^{32} 及び R^4 が一緒になって、4'-C(R¹⁰R¹¹)_v-Y-2' 若しくは 4'-Y-C(R¹⁰R¹¹)_v-2' である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{32} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、若しくは 2-メトキシエトキシであるか、又は R^{32} 及び R^4 が一緒になって、4'-C(R¹⁰R¹¹)_v-Y-2' である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 13】

R^{32} が、水素である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^4 が、H である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{33} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項 1～14 のいずれか一項に

50

記載の化合物。

【請求項 16】

R^{33} が、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{33} が、反応性リン、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{35} が、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマーチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、及びホスフェート模倣体である、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 19】

R^{35} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{32} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、又は 2-メトキシエトキシであり、 R^{33} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、 R^4 が、H であり、 R^{35} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 21】

R^{32} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、 R^{33} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、又は 2-メトキシエトキシであり、 R^4 が、H であり、 R^{35} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 22】

R^{32} 及び R^4 が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2$ であり、 R^{33} が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、 R^{35} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{35} が、ビニルホスホネート (VP) 基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマーチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体であり、 R^{33} が、反応性リン基である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 24】

R^{35} が、ビニルホスホネート (VP) 基、シクロプロピルホスホネート、又はホスフェート模倣体であり、 R^{33} が、反応性リン基である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{35} が、ビニルホスホネート (VP) 基 (例えば、E-ビニルホスホネート)、シクロプロピルホスホネート、又はホスフェート模倣体であり、 R^{33} が、ホスホラミダイト

50

基である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^{35} が、トリホスフェート基であり、 R^{33} が、アリルオキシ、アジドメトキシ、又はアミノオキシである、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

化合物が、式 (IV) の化合物である、請求項 1 又は 3 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

L^P が、リンカーである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^1 が、 N_3 である、請求項 27 又は 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^{42} が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である、請求項 27 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R^{42} が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R^{42} が、ヒドロキシル基又は保護ヒドロキシル基である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

R^{42} が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{42} が、反応性リン基である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{45} が、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、及びホスフェート模倣体である、請求項 27 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^{45} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^{45} が、ビニルホスホネート (VP) 基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、又はジアルキル末端ホスフェートである、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{45} が、ビニルホスホネート (VP) 基（例えば、E-ビニルホスホネート）、シクロプロピルホスホネート、又はホスフェート模倣体である、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^{45} が、保護ヒドロキシ（例えば、4, 4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸

10

20

30

40

50

基であり、 R^{42} が、反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、 $3' - [(2 - \text{シアノエチル}) - (N, N - \text{ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、 $3' - [(2 - \text{シアノエチル}) - (N, N - \text{ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、又は $3' - [(\beta - \text{チオベンゾイルエチル}) - (1 - \text{ピロリジニル})] - \text{チオホスホラミダイト}$ である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 40】

R^{45} が、保護ヒドロキシ（例えば、 $4, 4' - \text{ジメトキシトリチル保護}$ ）又はリン酸基であり、 R^{42} が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 41】

式 (V)、(VII)、(VIII)、又は (IX) の化合物である、請求項 1 又は 3 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^{62} が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 43】

R^{62} が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^{62} が、ヒドロキシル基又は保護ヒドロキシル基である、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

R^{62} が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 46】

R^{62} が、反応性リン基である、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^{65} が、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ-チオトリホスフェート、ベータ-チオトリホスフェート、ガンマ-チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、及びホスフェート模倣体である、請求項 41 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R^{65} が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^{65} が、ビニルホスホネート (VP) 基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ-チオトリホスフェート、ベータ-チオトリホスフェート、ガンマ-チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、又はジアルキル末端ホスフェートである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

R^{65} が、ビニルホスホネート (VP) 基（例えば、E-ビニルホスホネート）、シクロプロピルホスホネート、又はホスフェート模倣体である、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

R^{65} が、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基であり、 R^{62} が、反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β -チオベンゾイルエチル)-(1

である、請求項49に記載の化合物。

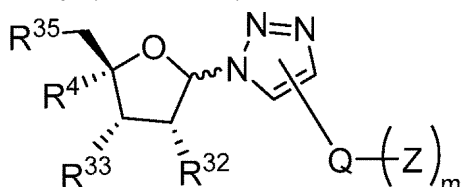
【請求項52】

R^{65} が、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基であり、 R^{62} が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である、請求項41に記載の化合物。

10

【請求項53】

式 (IIIC) :



の化合物であり、式中、

Q、Z、及びmは、セット(i)、(ii)、又は(iii)のうちの1つとして定義され、ここで、

20

(i) Qは、置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

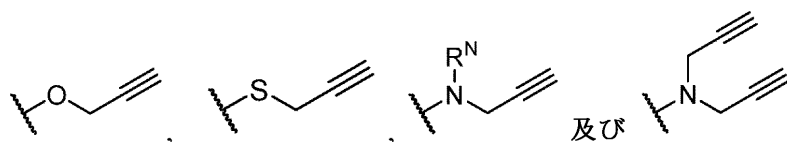
mは、1から、Qの置換基の最大数まで、から選択される整数であり（例えば、Qがフェニルである場合、mは、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）、

各Zは、 $-Z^1$ 、 $-Z^2$ 、又は $-C(R^C)_3$ であり、式中、

R^C は、アリール（例えば、フェニル若しくはナフチル）又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^1 基又は Z^2 基（例えば、1、2、又は3つ）で置換されており、

30

各 Z^1 は、



からなる群から選択され、

式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、

Z^2 は、



40

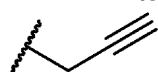
であるか、

あるいは

(ii) mは、1であり、

Qは、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-CH_2N(R^N)-$ であり、ここで、N、O、又はSが、Zに結合しており、

Zは、



50

、 $-(CH_2)_0-1-Y-(Z^3)_p$ 、 $-C(H)(CH_2Z^1)_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^1)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^1)_3$ であり、式中、

Yは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^3 は、 Z^1 又は Z^2 であり、

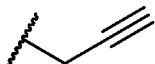
pは、1から、Yの置換基の最大数まで、から選択される整数である（例えば、Yがフェニルである場合、pは、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）か、

あるいは

(iii) Qは、 $-CH_2N-$ であり、

mは、2であり、

各Zは、



、 $-(CH_2)_0-1-Y-(Z^3)_p$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^1)_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項54】

R^{35} が、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基であり、 R^{33} が、ヒドロキシ又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β-チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-チオホスホラミダイトである、請求項41に記載の化合物。

【請求項55】

R^{32} が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えばメトキシ）、アルコキシアルキル（例えばメトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R_8)(CH_2R_9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R_8)(CH_2R_9)である、請求項42に記載の化合物。

【請求項56】

R^{32} が、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、2-メトキシエチル、又は C_{6-24} アルキル（例えば、n- C_{6-24} アルキル）である、請求項43に記載の化合物。

【請求項57】

式(IVb)：

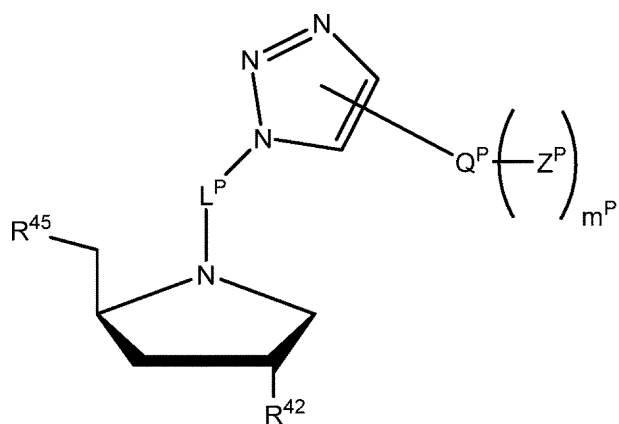
10

20

30

40

50



式 (IVb)

10

の化合物であり、式中、

Q^P 、 Z^P 、及び m^P は、セット (i)、(ii)、又は (iii) のうちの1つとして定義され、ここで、

(i) Q^P は、置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

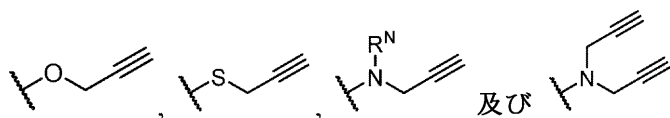
m^P は、1 から、 Q^P の置換基の最大数まで、から選択される整数であり（例えば、 Q^P がフェニルである場合、 m は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）、

20

各 Z^P は、 $-Z^{P1}$ 、 $-Z^{P2}$ 、又は $-C(R^{PC})_3$ であり、

R^{PC} は、アリール（例えば、フェニル若しくはナフチル）又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^{P1} 基又は Z^{P2} 基（例えば、1、2、又は3）で置換されており、

各 Z^{P1} は、



30

からなる群から選択され、式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 Z^{P2} は、



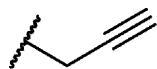
であるか、

(ii) m^P は、1 であり、

Q^P は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-CH_2N(R^N)-$ であり、ここで、N、O、又はSが、 Z^P に結合しており、

40

Z^P は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^{P3})_{pp}$ 、 $-C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{P1})_3$ であり、式中、

Y^P は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^{P3} は、 Z^{P1} 又は Z^{P2} であり、

pp は、1 から、 Y^P の置換基の最大数まで、から選択される整数である（例え

50

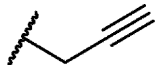
ば、 Y^P がフェニルである場合、 p は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である) か、

あるいは

(iii) Q^P は、 $-CH_2N-$ であり、

m^P は、2であり、

各 Z^P は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^{P3})_{pp}$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{P1})_3$ である、
請求項1に記載の化合物。

10

【請求項58】

R^{42} が、ヒドロキシ、固体支持体へのリンカー、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、 $3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-$ ホスホラミダイト、 $3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-$ ホスホラミダイト、又は $3'-[(\beta-チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-$ チオホスホラミダイト)であり、 R^{45} が、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基である、請求項57に記載の化合物。

【請求項59】

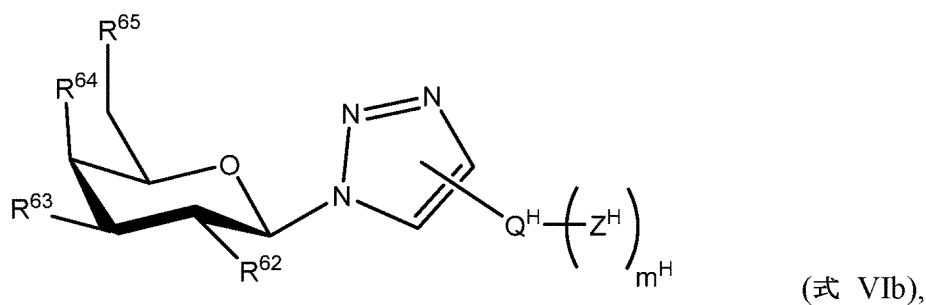
式VIIb、VIIIb、IXb、又はIXb：

20

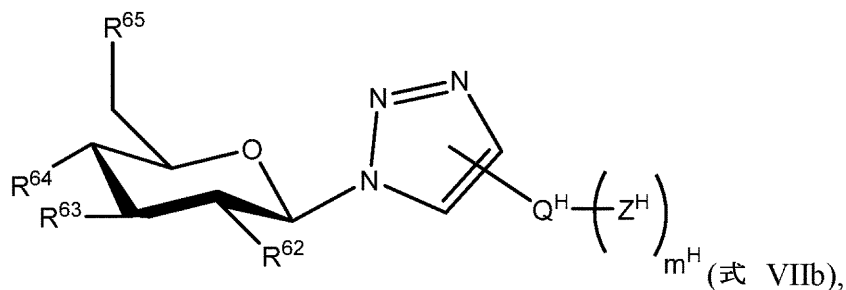
30

40

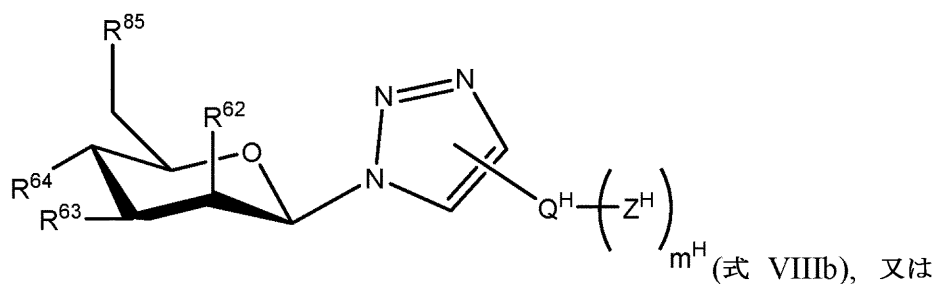
50



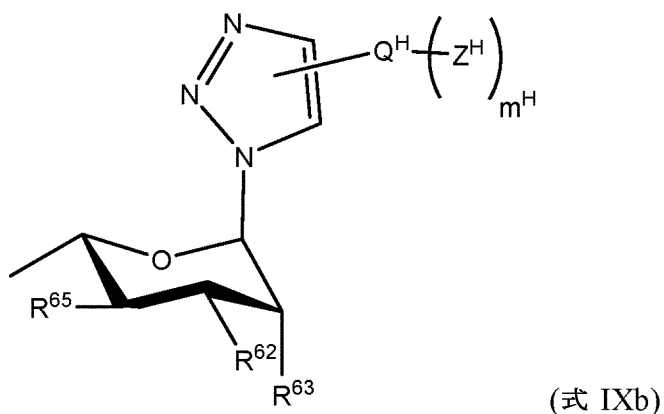
10



20



30



の化合物であり、式中、

Q^H 、 Z^H 、及び m^H は、セット (i)、(ii)、又は (iii) のうちの1つとして定義され、ここで、

40

(i) Q^H は、置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

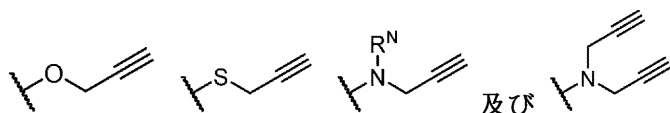
m^H は、1から、 Q^H の置換基の最大数まで、から選択される整数であり（例えば、 Q^H がフェニルである場合、 m は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）、

各 Z^H は、 $-Z^{H1}$ 、 $-Z^{H2}$ 、又は $-C(R^{HC})_3$ であり、式中、

R^{HC} は、アリール（例えば、フェニル若しくはナフチル）又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^{H1} 基又は Z^{H2} 基（例えば、1、2、又は3）で置換されており、

各 Z^{H1} は、

50



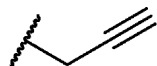
からなる群から選択され、式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 Z^H は、



であるか、

(i i) m^H は、1であり、

Q^H は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-CH_2N(R^N)-$ であり、ここで、 N 、 O 、又は S が、 Z^H に結合しており、 Z^H は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^H)^{h_p}$ 、 $-C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^H)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^H)_3$ であり、式中、

Y^H は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^H は、 Z^H 又は Z^H であり、

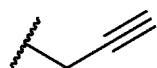
h_p は、1から、 Y^H の置換基の最大数まで、から選択される整数である（例えば、 Y^H がフェニルである場合、 h_p は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）か、

あるいは

(i i i) Q^H は、 $-CH_2N-$ であり、

m^H は、2であり、

各 Z^H は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^H)^{h_p}$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^H)_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項60】

R^{62} が、ヒドロキシ、固体支持体へのリンカー、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β -チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-チオホスホラミダイト)であり、 R^{65} が、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基である、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

請求項53～60のいずれか一項に記載の第1の化合物と、 L が、リンカーであり、 R^L が、リガンドである、式 R^L-L-N_3 の第2の化合物との、アジド-アルキン環化付加(AAC)反応生成物である、組成物。

【請求項62】

前記第1の化合物内の全てのエチニル基が、前記第2の化合物と反応した、請求項61に記載の組成物。

【請求項63】

前記第1の化合物の全てのエチニル基ではないが少なくとも1つのエチニル基が、前記

10

20

30

40

50

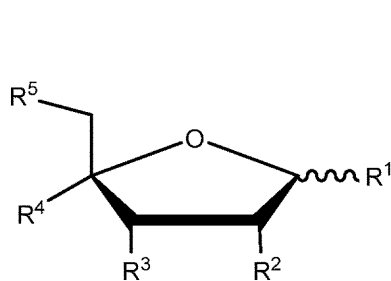
第 2 の化合物と反応した、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

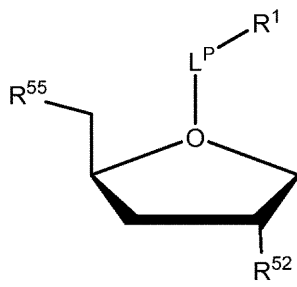
前記第 2 の化合物が、アジド化合物 3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、1 0 8、1 1 7、及び 1 2 1 からなる群から選択されるアジドである、請求項 6 1～6 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 5】

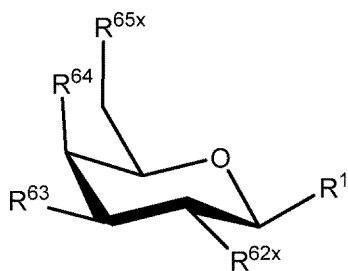
式 (I)、(V)、(VIx)、(VIIx)、(VIIIx)、又は (IXx)：



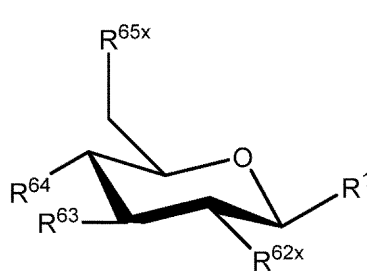
式 (I),



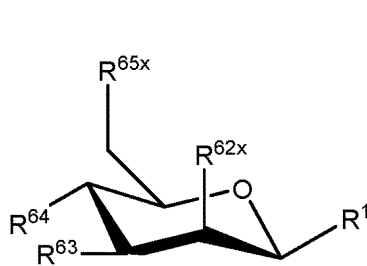
式 (V),



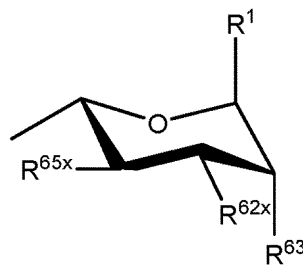
(式 VIx),



(式 VIIx),



(式 VIIIx), 又は

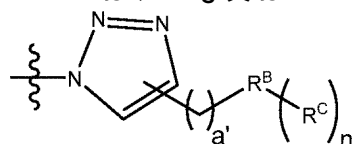


式 (IXx)

のヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、式中、

L^P は、存在しないか、又はリンカーであり、

R^1 は、 N_3 又は



であり、

式中、

a' は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール

、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、

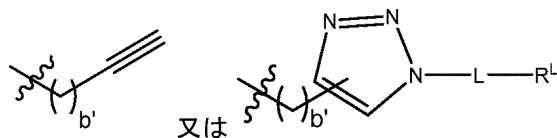
10

20

30

40

50



であり、
式中、

各 b' は、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

各 R^L は、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペ
プチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療
剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アル
キル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アル
キニル、及びポリエチレングリコール (PEG) からなる群から独立して選択され、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アル
キル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アル
キニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えば、メトキシ)、アル
コキシアルキル (例えば、2-メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコ
キシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、5~8 員ヘ
テロシクリル、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、又は $-O$
 $-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、後続のヌクレオチドへのヌク
レオチド間結合への結合、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、1つ以
上のリガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結
合したリンカーであり、

R^3 、 R^{52} 、及び R^{63x} は、独立して、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結
合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アル
キル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アル
キニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えば、メトキシ)、アル
コキシアルキル (例えば、2-メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アル
コキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、5~8 員
ヘテロシクリル、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O$
 $-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、3'-オリゴヌクレオチドキャ
ッピング基、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、リン
カー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、

R^4 は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アル
ケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、若しくは置換されていてもよい
 C_{1-6} アルコキシであるか、

又は R^4 及び R^2 が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 若しくは $4'-$
 $Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-$
 $N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC$
 $(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{a13})C(O)-$ 、若しくは $-C(O)N(R^{12})-$ であり、

R^{10} 及び R^{11} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-C6} アルキル、
置換されていてもよい C_{2-C6} アルケニル、若しくは置換されていてもよい C_{2-C6} アル
キニルであり、

R^{12} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよ
い C_{1-C30} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-4} アルケ
ニル、置換されていてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アル
キル- CO_2H 、若しくは窒素保護基であり、

v は、1、2、若しくは3であるか、

又は R^4 及び R^3 は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリルを形成し、

R^5 、 $R^{5'}$ 、及び $R^{6'}$ は、独立して、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリル（例えば、モルホリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、又はピロリジン-1-イル）、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、2-メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、ビニルホスホネート(VP)基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-P(HO)(O)-O-5'$)；モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート($(HO)_2(O)P-S-5'$)；アルファ-チオトリホスフェート；ベータ-チオトリホスフェート；ガンマ-チオトリホスフェート；ホスホルアミデート($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート[(R^P)(OH)(O)P-O-5'、 R^P は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、又はプロピルである)]、アルキルエーテルホスホネート[(R^{P1})(OH)(O)P-O-5'、 R^{P1} は、アルコキシアルキル、例えば、メトキシメチル(CH_2OMe)又はエトキシメチルである]、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は置換されていてもよいアルキル、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ ）を表し、式中、

Xは、O又はSであり、

a及びbは、各々独立して、1～10であり、

R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えばメトキシ）、アルコキシアルキル（例えばメトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、又は-O-脂質であり、

各 R^8 及び R^9 は、独立して、H、ターゲティングリガンド（例えば、GalNaC）、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルであり、

ただし、

(i) R^2 及び R^3 のうちの1つ以下が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合

への結合であり、

(i i) R^2 及び R^3 の両方が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合ではない場合、 R^5 が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

(i i i) $R^{5'}$ が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合ではない場合、 $R^{5''}$ が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

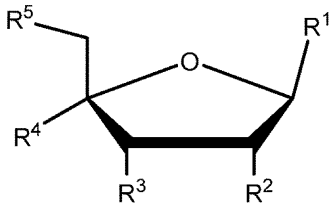
(i v) $R^{5''}$ が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合ではない場合、 $R^{5'}$ が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である

ことを条件とする、

前記オリゴヌクレオチド。

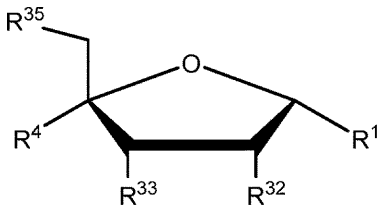
【請求項 6 6】

式 (I) のヌクレオシドが、式 (I a) :



式 (Ia)

又は式 (I b) :

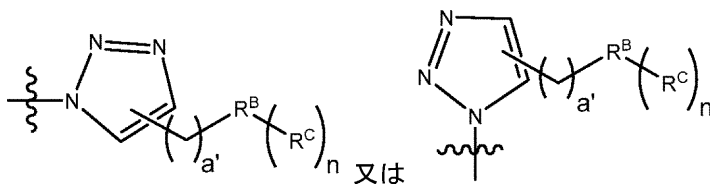


式 (Ib)

のヌクレオシドである、請求項 6 5 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 7】

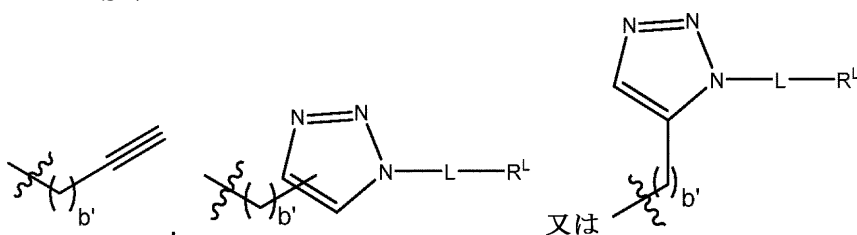
R^1 が、



である、請求項 6 5 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 8】

R^C が、



である、請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6 9】

R^1 が、

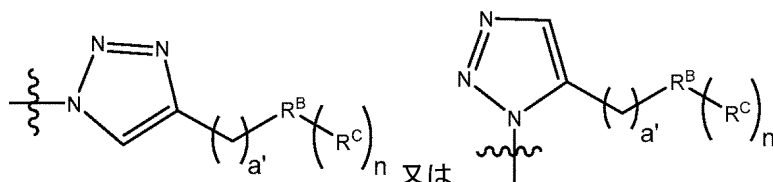
10

20

30

40

50



である、請求項 65～68 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 70】

少なくとも 1 つの L が、リンカーである、請求項 65～69 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 71】

少なくとも 1 つの R^L が、独立して、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片からなる群から選択される、請求項 65～70 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 72】

少なくとも 1 つの R^L が、ターゲティングリガンド、エンドソーム溶解性リガンド、及び PK 調節リガンドからなる群から選択される、請求項 65～71 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

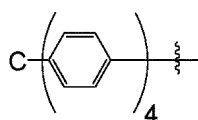
20

【請求項 73】

n が、1、2、3、又は 5 である、請求項 65～72 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 74】

R^B が、O、N、C(CH₂O)₄、ベンジル、又は



である、請求項 65～73 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 75】

R² が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい C₁–30 アルコキシ（例えば、メトキシ）、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、2-メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、反応性リン基、固体支持体、リンカー、若しくは固体支持体に共有結合したリンカーであるか、又は R² 及び R⁴ が一緒になって、4'–C(R⁰R¹¹)_v–Y–2'、若しくは 4'–Y–C(R⁰R¹¹)_v–2' である、請求項 65～74 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 76】

R² が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、若しくは 2-メトキシエトキシであるか、又は R³² 及び R⁴ が一緒になって、4'–C(R⁰R¹¹)_v–Y–2' である、請求項 65～75 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 77】

R² が、水素である、請求項 65～76 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 78】

R⁴ が、H である、請求項 65～77 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 79】

R³ が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシル、置換されていてもよい C₁–30 アルコキシ、3'–オリゴヌクレオチドキャッピング基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項 65～78 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 80】

50

R³が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項65～79のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項81】

R³が、ヒドロキシルである、請求項65～80のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項82】

R⁵が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁～30アルコキシ、ビニルホスホネート（VP）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマーチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、及びホスフェート模倣体である、請求項65～81のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

10

【請求項83】

R⁵が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項65～82のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項84】

R⁵が、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁～30アルコキシ、ビニルホスホネート（VP）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、又はガンマーチオトリホスフェートである、請求項83のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

20

【請求項85】

前記ヌクレオシドが、式（V）のヌクレオシドである、請求項65又は67～74のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項86】

R⁵²が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁～30アルコキシ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項85に記載のオリゴヌクレオチド。

30

【請求項87】

R⁵²が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項85～86のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項88】

R⁵²が、ヒドロキシルである、請求項85～86のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項89】

R⁵⁵が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項85～88のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項90】

R⁵⁵が、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁～30アルコキシ、ビニルホスホネート（VP）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、又はガンマーチオトリホスフェートである、請求項85～88のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項91】

前記ヌクレオシドが、式（VIX）、（VIIIX）、（VIIIX）、又は（IXX）のヌクレオシドである、請求項65又は67～74のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

50

【請求項 9 2】

R^{6 2 x}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項 9 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 3】

R^{6 2 x}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項 9 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 4】

R^{6 2 x}が、ヒドロキシルである、請求項 9 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 9 5】

R^{6 5 x}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項 9 1 ~ 9 4 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 6】

R^{6 5 x}が、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、ビニルホスホネート（VP）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、又はガンマーチオトリホスフェートである、請求項 9 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 9 7】

3 ~ 5 0 個のヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 9 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 8】

少なくとも1つのリボヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 9 7 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9 9】

少なくとも1つの2'-デオキシリボヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 9 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0 0】

修飾核酸塩基又は非天然核酸塩基を有する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 9 9 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 1 0 1】

修飾リボース糖を有する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0 2】

前記リボース糖の2'-位置にHでもOHでもない基を含む少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0 3】

2'-Fリボースを有する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 1 0 4】

2'-OMeリボースを有する少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 1 0 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0 5】

リボース糖以外の部分を含む少なくとも1つのヌクレオチドを含む、請求項 6 5 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 1 0 6】

少なくとも1つの修飾ヌクレオチド間結合を含む、請求項 6 5 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

50

【請求項 107】

式 (I)、式 (V)、式 (V I x)、式 (V I I x)、式 (V I I I x)、及び／又は (I X x) の少なくとも 2 つ、例えば、3 つ、4 つ、又は 5 つの連続する独立して選択されるモノマーを含む、請求項 65～106 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 108】

固体支持体に付着している、請求項 65～107 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 109】

少なくとも 1 つのヒドロキシル、リン酸、又はアミノ保護基を含む、請求項 65～108 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

10

【請求項 110】

第 1 のオリゴヌクレオチド鎖と、前記第 1 の鎖に対して実質的に相補的な第 2 のオリゴヌクレオチド鎖とを含む、二本鎖核酸であって、前記第 1 又は第 2 の鎖が、請求項 65～109 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、前記二本鎖核酸。

【請求項 111】

前記第 1 及び第 2 の鎖が、独立して、15～25 個のヌクレオチドの長さである、請求項 110 に記載の二本鎖核酸。

【請求項 112】

二本鎖核酸が、RNA 干渉を誘導することができる、請求項 110～111 のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。

20

【請求項 113】

一方又は両方の鎖が、そのそれぞれの 5' 末端又は 3' 末端上に 1～5 ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項 110～112 のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。

【請求項 114】

一方の鎖のみが、その 5' 末端又は 3' 末端上に 2 ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項 110～113 のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。

【請求項 115】

一方の鎖のみが、その 3' 末端上に 2 ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項 110～114 のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。

【請求項 116】

対象における標的遺伝子の発現を低減する方法であって、前記対象に、
(i) 前記第 1 の鎖若しくは前記第 2 の鎖が、標的遺伝子に対して相補的である、請求項 110～115 のいずれか一項に記載の二本鎖 RNA、又は
(ii) 標的遺伝子に対して相補的である、請求項 65～109 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド
のいずれかを投与することを含む、前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本出願は、2021 年 8 月 23 日に提出された米国特許仮出願第 63/236,029 号、及び 2021 年 7 月 15 日に提出された米国特許仮出願第 63/222,090 号の 35 U. S. C. § 119 (e) に基づく利益を主張するものであり、それらの全ての内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本開示は、概して、ペントース糖又はヘキソース糖などの糖のアノマー部位におけるアジドアルキン環化付加 (AAC 又は「クリック」) ケミストリーによって 1 つ以上のリガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 3 】

背景

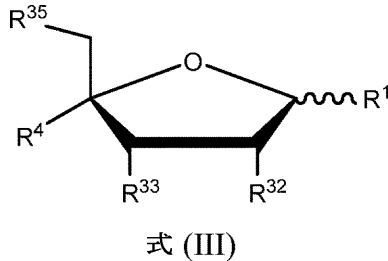
当技術分野では、リガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に対する必要性がある。本開示は、これらの必要性に対処する。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 0 4 】

概要

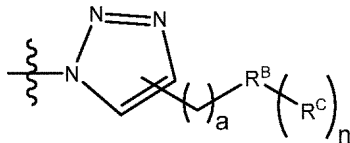
一態様では、式 (I I I) :



10

の化合物が本明細書に提供され、式中、

R^1 は、 N_3 又は



20

であり、

式中、

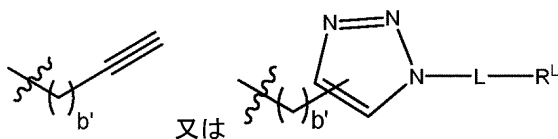
a は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、

30



であり、

式中、

各 b' は、独立して、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

各 R^L は、リガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキニル、及びポリエチレングリコール (PEG) からなる群から独立して選択される) であり、

40

R^{32} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキ

50

ルアミノ、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{33} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、任意選択的に、 R^{32} 及び R^{33} のうちの一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

10

R^4 は、水素、置換されていてもよい C_1-6 アルキル、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル、若しくは置換されていてもよい C_1-6 アルコキシであるか、

又は R^4 及び R^{32} が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 若しくは $4'-Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、若しくは $-C(O)N(R^{12})-$ であり、

20

R^{10} 及び R^{11} は、独立して、H、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル、若しくは置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニルであり、

R^{12} は、水素、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_30 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-4 アルケニル、置換されていてもよい C_2-4 アルキニル、置換されていてもよい C_1-30 アルキ- CO_2H 、若しくは窒素保護基であり、

30

v は、1、2、若しくは3であるか、

又は R^4 及び R^{33} が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリルを形成し、

R^{35} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_3-6 シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)、アルファ-チオトリホスフェート、ベータ-チオトリホスフェート、ガンマ-チオトリホスフェート、ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、

40

50

エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり、

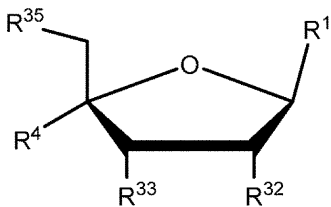
10

各 R^8 及び R^9 は、独立して、 H 、ターゲティングリガンド (例えば、 $GalNaC$)、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルである。

【0005】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は、式 (IIIa) :

20



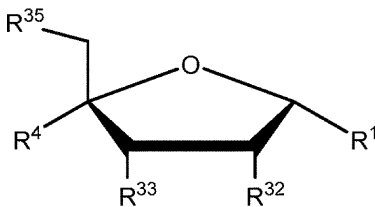
式 (IIIa)

の化合物である。

【0006】

30

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は、式 (IIIb) :



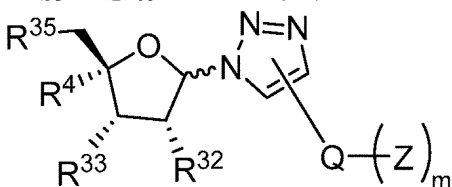
式 (IIIb)

の化合物である。

【0007】

40

別の態様では、式 (IIIc) :



式 (IIIc)

50

の化合物が本明細書に提供され、式中、

R^{32} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{33} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、任意選択的に、 R^{32} 及び R^{33} のうち的一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^4 は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、若しくは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであるか、

又は R^4 及び R^{32} が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 、若しくは $4'-Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、若しくは $-C(O)N(R^{12})-$ であり、

R^{10} 及び R^{11} は、独立して、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、若しくは置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであり、

R^{12} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキ- CO_2H 、若しくは窒素保護基であり、

v は、1、2、若しくは3であるか、

又は R^4 及び R^{33} が、それらが結合している原子と一緒に、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクリルを形成し、

R^{35} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-$

5')、モノチオホスフェート(ホスホロチオエート、 $(\text{HO})_2(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、モノジチオホスフェート(ホスホロジチオエート、 $(\text{HO})(\text{HS})(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、ホスホロチオレート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{S}-5'$)、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{NH}_2)(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$)、アルキルホスホネート($\text{R}(\text{OH})(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート($\text{R}(\text{OH})(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル(CH_3OMe)、エトキシメチルなど)、 $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-\text{O}[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、又は $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-\text{O}[-(\text{CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、又は $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体(例えば、 $\text{HO}[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}_2\text{N}[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{Me}_2\text{N}[-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{HO}[-(\text{CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}_2\text{N}[-(\text{CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}[-(\text{CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{Me}_2\text{N}[-(\text{CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である))であり、

10

20

各 R^8 及び R^9 は、独立して、 H 、ターゲティングリガンド(例えば、 GalNac)、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルであり、

Q 、 Z 、及び m は、セット(i)、(ii)、又は(iii)のうちの1つとして定義され、ここで、

(i) Q は、置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

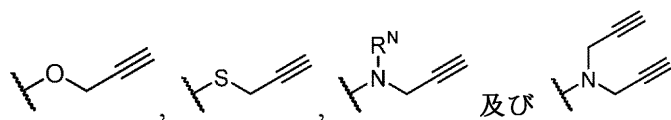
m は、1から、 Q の置換基の最大数まで、から選択される整数であり(例えば、 Q がフェニルである場合、 m は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である)、

30

各 Z^1 は、 $-\text{Z}^1$ 、 $-\text{Z}^2$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^c)_3$ であり、式中、

R^c は、アリール(例えば、フェニル若しくはナフチル)又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^1 基又は Z^2 基(例えば、1、2、又は3つ)で置換されており、

各 Z^1 は、



からなる群から選択され、式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 Z^2 は、

40



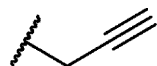
であるか、

(ii) m は、1であり、

Q は、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^N)-$ であり、ここで、 N 、 O 、又は S が、 Z に結合しており、

Z は、

50



、 $-(CH_2)_0-1-Y-(Z^3)_p$ 、 $-C(H)(CH_2Z^1)_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^1)_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^1)_3$ であり、式中、

Yは、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^3 は、 Z^1 又は Z^2 であり、

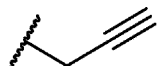
pは、1から、Yの置換基の最大数まで、から選択される整数である（例えば、Yがフェニルである場合、pは、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）か、

あるいは

(iii) Qは、 $-CH_2N-$ であり、

mは、2であり、

各Zは、



、 $-(CH_2)_0-1-Y-(Z^3)_p$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^1)_3$ である。

【0008】

記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} は、保護ヒドロキシ（例えば、4,4'-ジメトキシトリチル保護）又はリン酸基であり、 R^{33} は、ヒドロキシ、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β-チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-チオホスホラミダイト）である。

【0009】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R_8)(CH_2R_9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R_8)(CH_2R_9)である。

【0010】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、2-メトキシエチル、又は C_{6-24} アルキル（例えば、 $n-C_{6-24}$ アルキル）である。

【0011】

式(I Ic)の化合物のいくつかの実施形態では、各Zは、独立して、

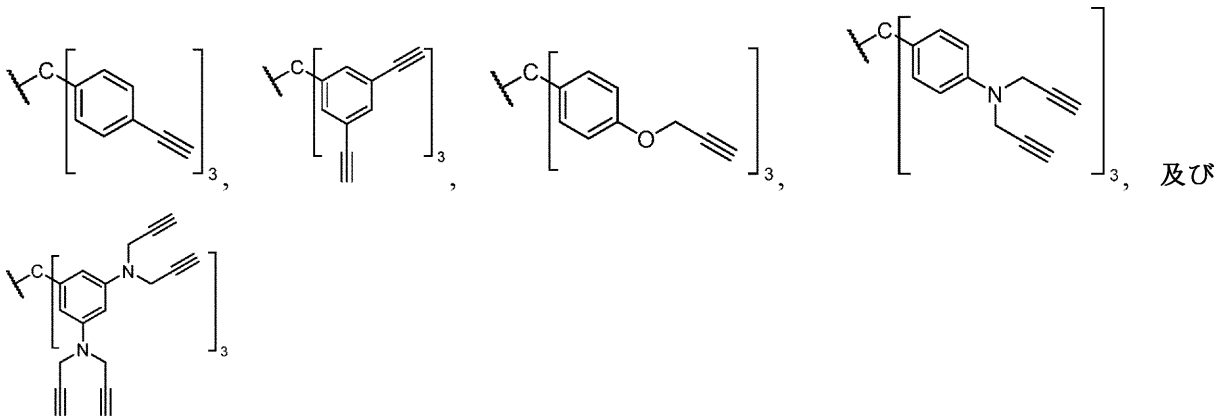
10

20

30

40

50

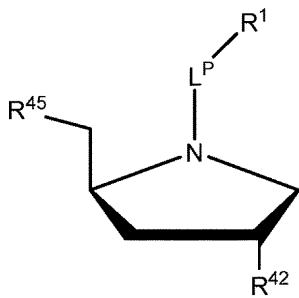


10

からなる群から選択される。

【 0 0 1 2 】

別の態様では、式 (I V) :



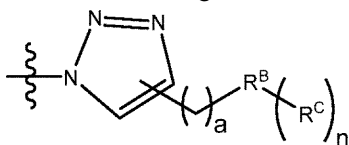
式 (IV)

20

の化合物が本明細書に提供され、式中、

L^P は、存在しないか、又はリンカーであり、

R^1 は、 N_3 又は



30

であり、

式中、

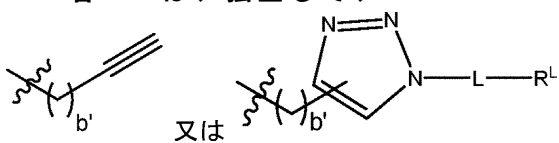
a は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、

40



であり、

式中、

各 b' は、独立して、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

50

各 R^L は、リガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキニル、及びポリエチレングリコール（PEG）からなる群から独立して選択される）であり、

R^{42} は、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート（VP）基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-5'$ ）、ジホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、トリホスフェート（ $(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$ ）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$ ）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$ ）、ホスホロチオレート（ $(HO)_2(O)P-S-5'$ ）、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート（ $(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$ ）、アルキルホスホネート（ $R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（ $R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ CH_2OMe ）、エトキシメチルなど）、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ （式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ （式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である））であり、

各 R^8 及び R^9 は、独立して、 H 、ターゲティングリガンド（例えば、 $GaLnac$ ）、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルである。

【0013】

別の態様では、式（IVb）：

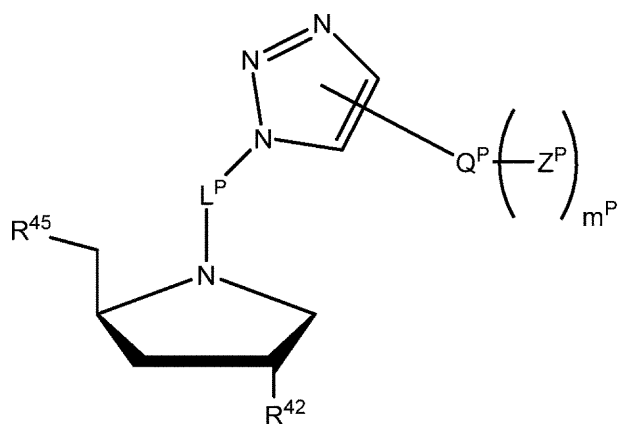
10

20

30

40

50



式 (IVb)

の化合物が本明細書に提供され、式中、

L^P は、存在しないか、又はリンカーであり、

R^{42} は、ヒドロキシ、ハロゲン保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_3-6 シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ （式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(O$

10

20

30

40

50

H) - O] $b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_{b-5'}$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_{b-5'}$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_{b-5'}$ (式中、Xは、O又はSであり、a及びbは、各々独立して、1～10である)) であり、

各 R^8 及び R^9 は、独立して、H、ターゲティングリガンド (例えば、GalNac)、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルであり、

Q^P 、 Z^P 、及び m^P は、セット (i)、(ii)、又は (iii) のうちの1つとして定義され、ここで、

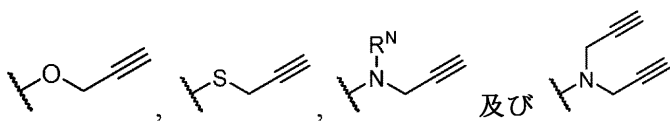
(i) Q^P は、置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル) 又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

m^P は、1から、 Q^P の置換基の最大数まで、から選択される整数であり (例えば、 Q^P がフェニルである場合、mは、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である)、

各 Z^P は、 $-Z^{P1}$ 、 $-Z^{P2}$ 、又は $-C(R^{PC})_3$ であり、

R^{PC} は、アリール (例えば、フェニル若しくはナフチル) 又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^{P1} 基又は Z^{P2} 基 (例えば、1、2、又は3) で置換されており、

各 Z^{P1} は、



からなる群から選択され、式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 Z^{P2} は、

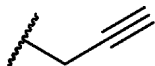


であるか、

(ii) m^P は、1であり、

Q^P は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-CH_2N(R^N)-$ であり、ここで、N、O、又はSが、 Z^P に結合しており、

Z^P は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^{P3})_{pp}$ 、 $-C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{P1})_3$ であり、式中、

Y^P は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^{P3} は、 Z^{P1} 又は Z^{P2} であり、

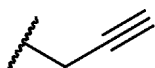
pp は、1から、 Y^P の置換基の最大数まで、から選択される整数である (例えば、 Y^P がフェニルである場合、 pp は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である) か、

あるいは

(iii) Q^P は、 $-CH_2N-$ であり、

m^P は、2であり、

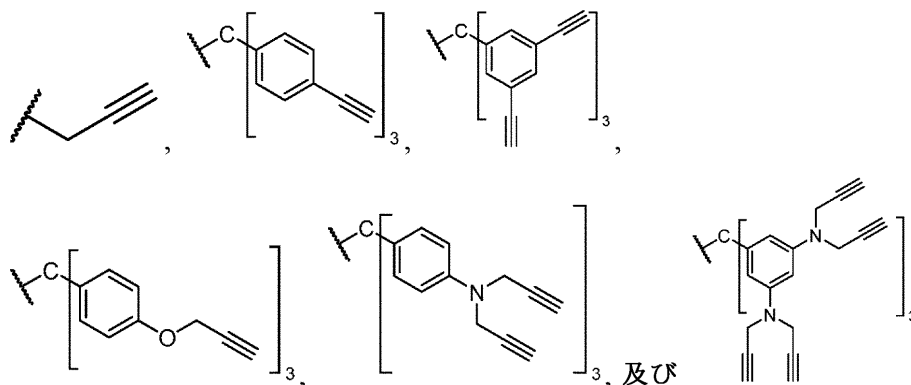
各 Z^P は、



、 $-(CH_2)_0-1-Y-(Z^{P3})_{pp}$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{P1})_3$ である。

【0014】

式(I V b)の化合物のいくつかの実施形態では、各 Z^P は、独立して、



10

からなる群から選択される。

【0015】

記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はリン酸基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β-チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-チオホスホラミダイト）である。

20

【0016】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ビニルホスホネート基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファ-チオトリホスフェート、ベータ-チオトリホスフェート、ガンマ-チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートである。例えば、 R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はビニルホスホネート基である。

【0017】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホラミダイト、又は3'-[(β-チオベンゾイルエチル)-(1-ピロリジニル)]-チオホスホラミダイト）であり、 R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ビニルホスホネート基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファ-チオトリホスフェート、ベータ-チオトリホスフェート、ガンマ-チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートである。例えば、 R^{42} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基であり、 R^{45} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はビニルホスホネート基である。

30

40

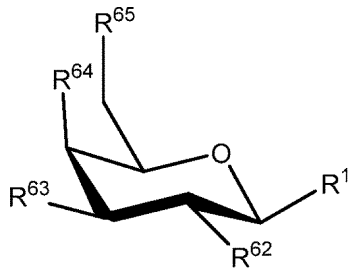
【0018】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、反応性リン基であり、 R^{45} は、保護ヒドロキシである。

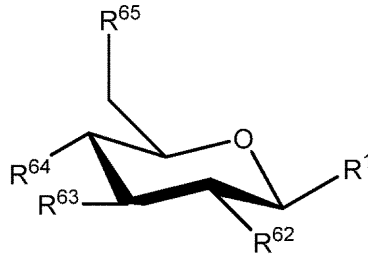
【0019】

別の態様では、式V I、V I I、V I I I、又はI X：

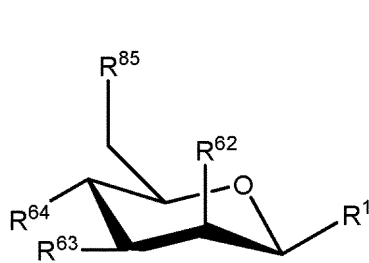
50



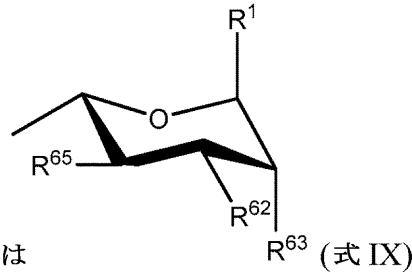
(式 VI),



(式 VII),



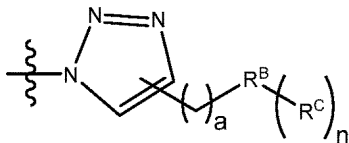
(式 VIII), 又は



(式 IX)

の化合物が本明細書に提供され、式中、

R^1 は、 N_3 又は



であり、

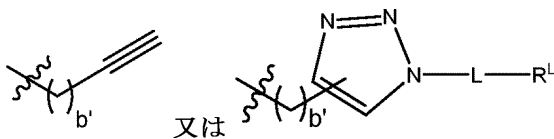
式中、

a は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、



であり、

式中、

各 b' は、独立して、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

各 R^L は、リガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキニル、及びポリエチレングリコール（PEG）からなる群から独立して選択される）であり、

R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-$

C_{4-30} アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えばメトキシ）、アルコキシアルキル（例えばメトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、又は $-O-$ 脂質であり、

R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_3OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり、

各 R^8 及び R^9 は、独立して、 H 、ターゲティングリガンド（例えば、 $GalNaC$ ）、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルである。

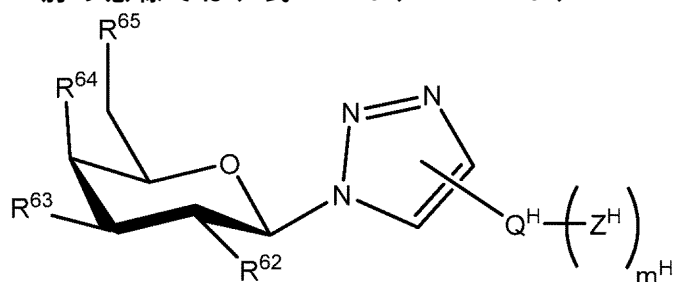
【0020】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、及び R^{65} のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルではない。例えば、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、及び R^{65} のうちの少なくとも2つは、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{62} 及び R^{63} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{62} 及び R^{64} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{62} 及び R^{65} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態で

は、 R^{63} 及び R^{64} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{63} 及び R^{65} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{65} は、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、及び R^{65} のうちの少なくとも3つは、同時にヒドロキシルではない。いくつかの実施形態では、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、及び R^{65} の4つ全てが、同時にヒドロキシルではない。

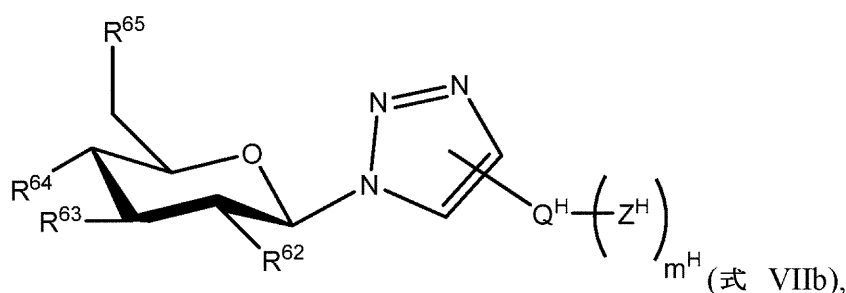
【0021】

別の態様では、式 VI b、VII b、VIII b、又は IX b：



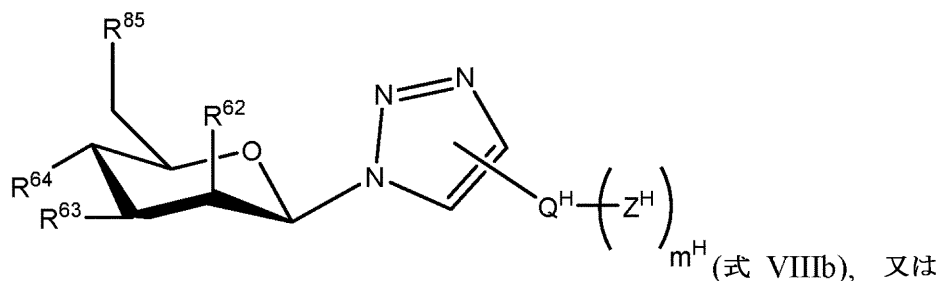
(式 VIb),

10



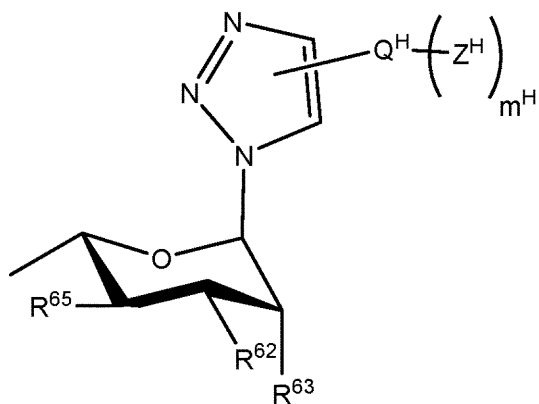
(式 VIIb),

20



(式 VIIIb), 又は

30



(式 IXb)

40

の化合物が本明細書に提供され、式中、

R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-$

50

C_{4-30} アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり、

R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えばメトキシ）、アルコキシアルキル（例えばメトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、又は $-O-$ 脂質であり、

10

R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、 C_{3-6} シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_3OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 又は S であり、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり、

20

30

40

各 R^8 及び R^9 は、独立して、 H 、ターゲティングリガンド（例えば、 $GalNaC$ ）、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキニルであり、

Q^H 、 Z^H 、及び m^H は、セット (i)、(ii)、又は (iii) のうちの1つとして定義され、ここで、

(i) Q^H は、置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

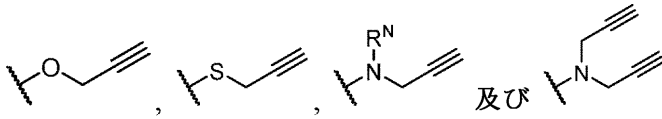
m^H は、1 から、 Q^H の置換基の最大数まで、から選択される整数であり（例えば、 Q^H がフェニルである場合、 m は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）、

50

各 Z^H は、 $-Z^{H1}$ 、 $-Z^{H2}$ 、又は $-C(R^{HC})_3$ であり、式中、

R^{HC} は、アリール（例えば、フェニル若しくはナフチル）又はヘテロアリールであり、各々が1つ以上の Z^{H1} 基又は Z^{H2} 基（例えば、1、2、又は3）で置換されており、

各 Z^{H1} は、



からなる群から選択され、式中、 R^N は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 Z^{H2} は、

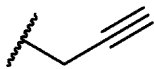


であるか、

(i i) m^H は、1であり、

Q^H は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-CH_2N(R^N)-$ であり、ここで、 N 、 O 、又は S が、 Z^H に結合しており、

Z^H は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^{H3})_{hp}$ 、 $-C(H)(CH_2Z^{P1})_2$ 、 $-CH_2C(H)(CH_2Z^{H1})_2$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{H1})_3$ であり、式中、

Y^H は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、

各 Z^{H3} は、 Z^{H1} 又は Z^{H2} であり、

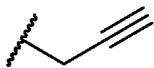
hp は、1から、 Y^H の置換基の最大数まで、から選択される整数である（例えば、 Y^H がフェニルである場合、 hp は、1、2、3、4、又は5、例えば、1、2、若しくは3、又は1若しくは2である）か、

あるいは

(i i i) Q^H は、 $-CH_2N-$ であり、

m^H は、2であり、

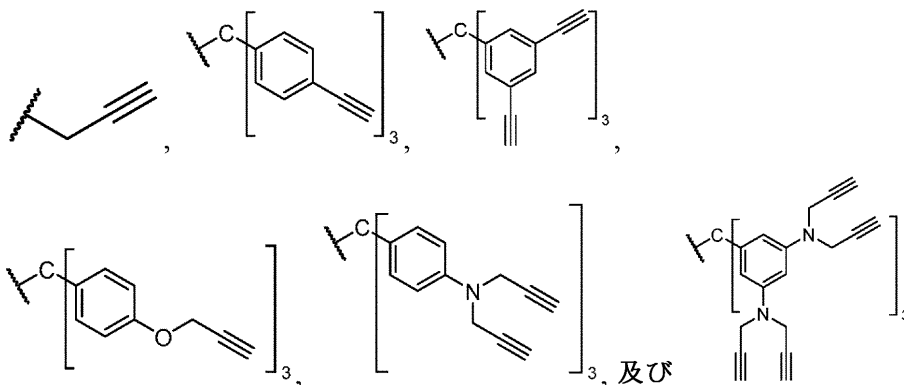
各 Z^H は、



、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-(Z^{H3})_{hp}$ 、又は $-CH_2C(CH_2Z^{H1})_3$ である。

【0022】

V I b、V I I b、V I I I b、又はの化合物のいくつかの実施形態では、各 Z^H は、



10

20

30

40

50

からなる群から独立して選択される。

【0023】

記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はリン酸基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、又は $3' - [(\beta\text{-チオベンゾイルエチル}) - (1\text{-ピロリジニル})] - \text{チオホスホラミダイト}$ ）である。

【0024】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ビニルホスホネート基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートである。例えば、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はビニルホスホネート基である。

10

【0025】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、又は $3' - [(\beta\text{-チオベンゾイルエチル}) - (1\text{-ピロリジニル})] - \text{チオホスホラミダイト}$ ）であり、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ビニルホスホネート基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートである。例えば、 R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基であり、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はビニルホスホネート基である。

20

【0026】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、反応性リン基であり、 R^{65} は、保護ヒドロキシである。

30

【0027】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基（例えば、ホスホラミダイト、例えば、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、 $3' - [(2\text{-シアノエチル}) - (N, N\text{-ジイソプロピル})] - \text{ホスホラミダイト}$ 、又は $3' - [(\beta\text{-チオベンゾイルエチル}) - (1\text{-ピロリジニル})] - \text{チオホスホラミダイト}$ ）であり、 R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、又は-O-脂質であり、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ビニルホスホネート基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートである。例えば、 R^{62} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又は反応性リン基であり、 R^{63} 及び R^{64} は、独立して、ヒドロキシ、保護ヒドロ

40

50

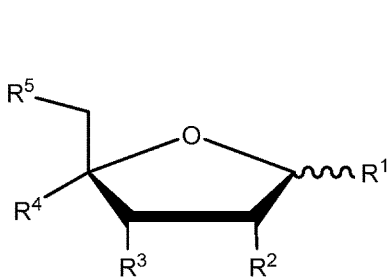
キシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキルアミン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は $-O-$ 脂質であり、 R^{65} は、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、又はビニルホスホネート基である。

【0028】

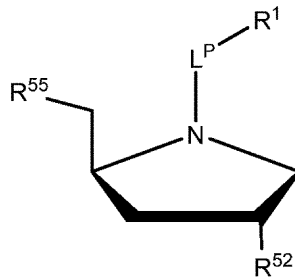
本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、反応性リン基であり、 R^{63} 及び R^{64} は、独立して、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキルアミン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は $-O-$ 脂質であり、 R^{65} は、保護ヒドロキシである。

【0029】

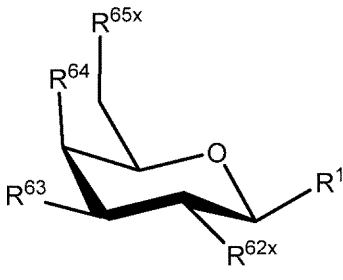
式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVb)、(VI) ~ (IX)、及び (VIb) ~ (IXb) の化合物は、合成オリゴヌクレオチドにおいて有用である。したがって、別の態様では、式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVb)、(VI)、(VIb)、(VII)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIb)、(IX)、又は (IXb) の化合物を使用して調製されるオリゴヌクレオチドが、本明細書に提供される。例えば、式 (I) のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド：



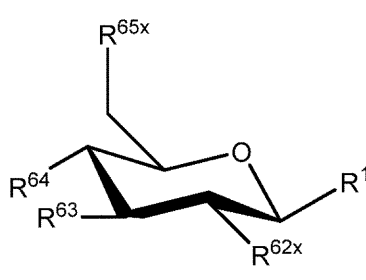
式 (I),



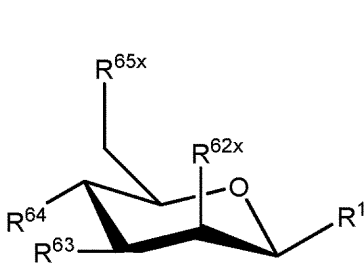
式 (V),



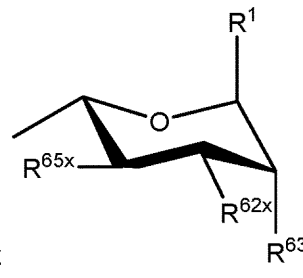
(式 VIx),



(式 VIIx),



(式 VIIIx), 又は

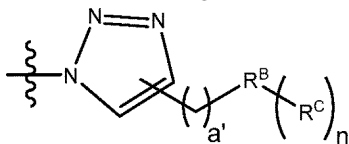


R^{63} (式 IXx)

式中、

L^P は、存在しないか、又はリンカーであり、

R^1 は、 N_3 又は



10

20

30

40

50

であり、

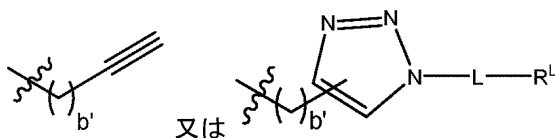
式中、

a' は、0 又は 1 であり、

n は、1、2、3、4、又は 5 であり、

R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、

各 R^C は、独立して、



であり、

式中、

各 b' は、独立して、0 又は 1 であり、

各 L は、独立して、非存在又はリンカーであり、

各 R^L は、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキニル、及びポリエチレングリコール (PEG) からなる群から独立して選択され、

R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えば、メトキシ)、アルコキシアルキル (例えば、2-メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、5~8 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、又は $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、

R^3 、 R^{52} 、及び R^{62x} は、独立して、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ (例えば、メトキシ)、アルコキシアルキル (例えば、2-メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、5~8 員ヘテロシクリル、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、

R^4 は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、若しくは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであるか、

又は R^4 及び R^2 が一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 若しくは $4'-Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、

Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{a13})C(O)-$ 、若しくは $-C(O)N(R^{12})-$ であり、

R^{10} 及び R^{11} は、独立して、H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、若しくは置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり、

R^{12} は、水素、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_2 - 4$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - 4$ アルキニル、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル- CO_2H 、若しくは窒素保護基であり、

v は、1、2、若しくは3であるか、

又は R^4 及び R^3 は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクリルを形成し、

R^5 、 R^{55} 、及び R^{65x} は、独立して、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルキニル、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルコキシ、置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクリル（例えば、モルホリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、又はピロリジン-1-イル）、ハロゲン、アルコシアルキル（例えば、2-メトキシエチル）、アルコシアルキルアミン、アルコシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_4-30$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、 $-O-C_4-30$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、ビニルホスホネート (VP) 基、 $C_3 - 6$ シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-P(HO)(O)-O-5'$)；モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)；アルファ-チオトリホスフェート；ベータ-チオトリホスフェート；ガンマ-チオトリホスフェート；ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート [$(R^P)(OH)(O)P-O-5'$ 、 R^P は、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、又はプロピルである]、アルキルエーテルホスホネート [$(R^{P1})(OH)(O)P-O-5'$ 、 R^{P1} は、アルコシアルキル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe) 又はエトキシメチルである]、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は置換されていてもよいアルキル、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ ）を表し、式中、

X は、O 又は S であり、

a 及び b は、各々独立して、1～10であり、

R^{63} 及び R^{64} は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルキニル、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルコキシ（例えばメトキシ）、アルコシアルキル（例えばメトキシエチル）、アルコシアルキルアミン、アルコシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ

、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)、又は $-O-$ 脂質であり、

各 R^8 及び R^9 は、独立して、H、ターゲティングリガンド(例えば、GalNac)、薬物動態修飾因子、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、置換されていてもよい C_1-30 アルケニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルキニルであり、

ただし、

(i) R^2 及び R^3 のうちの1つ以下が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

(ii) R^2 及び R^3 の両方が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合ではない場合、 R^5 が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

(iii) $R^{5'}$ 及び $R^{5''}$ のうちの少なくとも1つが、ヌクレオチド間結合への結合であり、

(vi) $R^{6'}$ 及び $R^{6''}$ のうちの少なくとも1つが、ヌクレオチド間結合への結合である

ことを条件とする。

【0030】

式(I)のヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドにおいて、 R^2 、 R^3 、及び R^5 のうちの少なくとも1つは、ヌクレオチド間結合への結合である。

【0031】

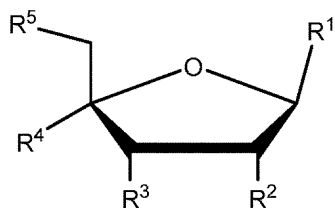
式(V)のヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドにおいて、 $R^{4'}$ 及び $R^{4''}$ のうちの少なくとも1つは、ヌクレオチド間結合への結合である。

【0032】

式(VIx)、(VIIX)、(VIIIX)、又は(IXx)のヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドにおいて、 $R^{6'}$ 及び $R^{6''}$ のうちの少なくとも1つは、ヌクレオチド間結合への結合である。

【0033】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオシドは、式(Ia)：

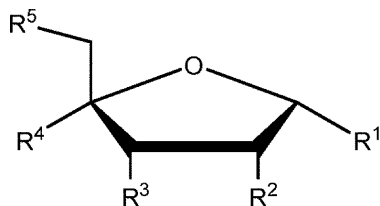


式 (Ia)

のヌクレオシドである。

【0034】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオシドは、式(Ib)：



式 (Ib)

のヌクレオシドである。

【0035】

更に別の態様では、第 1 の鎖と、第 1 の鎖に対して相補的な第 2 の鎖とを含む、二本鎖核酸が本明細書に提供され、第 1 及び第 2 の鎖のうちの少なくとも 1 つは、本明細書に記載される式 (I) のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである。

【0036】

別の態様では、対象における標的遺伝子の発現を阻害又は低減するための方法が、本明細書に提供される。方法は、対象に、(i) 本明細書に記載される二本鎖 RNA であって、dsRNA の鎖のうちの 1 つが、標的遺伝子に対して相補的である、二本鎖 RNA、及び／又は (ii) 標的遺伝子に対して相補的である、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

10

【0037】

この特許又は出願ファイルには、カラーで作成された少なくとも 1 つの図面が含まれる。カラー図面を含む本特許又は特許出願公開の写しは、請求及び必要な料金の支払いにより、特許商標庁によって提供される。

【0038】

【図 1-1】 ペントース糖上の CuAAC クリックケミストリーを介した多価コンジュゲートの合成の概略図である。明確にするために β 異性体のみが示される。

【図 1-2】 図 1-1 の説明を参照のこと。

【図 1-3】 図 1-1 の説明を参照のこと。

【図 2-1】 ペントース糖上の CuAAC クリックケミストリーを介した多価コンジュゲートの合成の概略図である。明確にするために β 異性体のみが示される。

20

【図 2-2】 図 2-1 の説明を参照のこと。

【図 2-3】 図 2-1 の説明を参照のこと。

【図 3-1】 ペントース糖上の CuAAC クリックケミストリーを介した多価コンジュゲートの合成の概略図である。明確にするために β 異性体のみが示される。

【図 3-2】 図 3-1 の説明を参照のこと。

【図 4-1】 クリックケミストリーによるコンジュゲーションに適したリガンドを含む例示的なアジドを示す。

【図 4-2】 図 4-1 の説明を参照のこと。

【図 5-1】 様々なクリックケミストリーを介したコンジュゲーションを示す概略図である。

30

【図 5-2】 図 5-1 の説明を参照のこと。

【図 5-3】 図 5-1 の説明を参照のこと。

【図 6】 図 6A~6C は、1' クリックケミストリーを介した多重化リガンドコンジュゲーションの様々なパラメータである α 及び β アノマー (図 6A)、結合価 (図 6B)、並びにトリアゾールの位置異性体 (図 6C) を示す。

【図 7-1】 単一のリガンド R を用いた多様な位置化学の可能性の概略図である。

【図 7-2】 図 7-1 の説明を参照のこと。

【図 7-3】 図 7-1 の説明を参照のこと。

【図 7-4】 図 7-1 の説明を参照のこと。

40

【図 8A-1】 図 8A 及び 8B は、本発明に適したいくつかの例示的なリガンドを示す。

【図 8A-2】 図 8A-1 の説明を参照のこと。

【図 8A-3】 図 8A-1 の説明を参照のこと。

【図 8B-1】 図 8A 及び 8B は、本発明に適したいくつかの例示的なリガンドを示す。

【図 8B-2】 図 8B-1 の説明を参照のこと。

【図 8B-3】 図 8B-1 の説明を参照のこと。

【図 9】 単一の構築物について可能な様々な形状を示す。明確にするために β 異性体のみが示される。

【図 10-1】 例示的なビルディングブロックを示す。

【図 10-2】 図 10-1 の説明を参照のこと。

50

- 【図 1 1 - 1】例示的なビルディングブロックの合成のための合成スキームである。
- 【図 1 1 - 2】図 1 1 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 2 - 1】例示的なビルディングブロックの合成のための合成スキームである。
- 【図 1 2 - 2】図 1 2 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 3 - 1】例示的なビルディングブロックの合成のための合成スキームである。
- 【図 1 3 - 2】図 1 3 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 4】1' - デオキシ糖アノマー： α - 配置の割り当てを示す ^1H NMR である。
- 【図 1 5】1' - デオキシ糖アノマー： β - 配置の割り当てを示す ^1H NMR である。
- 【図 1 6 - 1】一価及び三価 GalNAc アジドの合成を示す合成スキームである。
- 【図 1 6 - 2】図 1 6 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 7 - 1】図 1 7 ~ 1 9 は、オリゴヌクレオチド合成のためのコンジュゲートビルディングブロックの溶液化学を示す合成スキーム - 脂質リガンドの多重化（図 1 7）、脂質の多重化（図 1 8）、及びポリアミンの多重化（図 1 9）である。
- 【図 1 7 - 2】図 1 7 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 8 - 1】図 1 7 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 8 - 2】図 1 7 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 1 9】図 1 7 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 2 0】例示的なリガンドである GalNAc を用いた例示的な dsRNA を示す。
- 【図 2 1】別の例示的な dsRNA を示し、対照センス鎖内の強調表示された（Uhd）ヌクレオシドは、例えば、枠で囲まれたヌクレオチドモノマーのうちの 1 つのヌクレオシド構造によって置き換えられ、「F」は、2' - デオキシ - 2' - フルオロ修飾ヌクレオチドを指し、「OMe」は、2' - メトキシ修飾ヌクレオチドを指す。
- 【図 2 2 - 1】いくつかの例示的なアジド - 糖ビルディングブロックを示す。
- 【図 2 2 - 2】図 2 2 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 2 3】いくつかの例示的なアジド - プロリンビルディングブロックを示す。
- 【図 2 4】調製された (18) ^{23} 又は市販されている (15 ~ 17) 代表的な多価アルキンを示す。
- 【図 2 5 - 1】糖ビルディングブロックと多価アルキンとの間の CuAAC に由来するいくつかの例示的なアミダイトを示す：固体支持体上でのクリックケミストリーの準備ができています。
- 【図 2 5 - 2】図 2 5 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 2 6 - 1】糖ビルディングブロックと多価アルキンとの間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な CPG を示す：固体支持体上でのクリックケミストリーの準備ができています。
- 【図 2 6 - 2】図 2 6 - 1 の説明を参照のこと。
- 【図 2 7】糖ビルディングブロックと多価アルキンとの間の RuAAC に由来するいくつかの例示的なアミダイトを示す：固体支持体上でのクリックケミストリーの準備ができています。
- 【図 2 8】糖ビルディングブロックと多価アルキンとの間の RuAAC に由来するいくつかの例示的な CPG を示す：固体支持体上でのクリックケミストリーの準備ができています。
- 【図 2 9】図 2 5 に示されるアルキンモノマーと様々なアジド（図 8 A 及び 8 B）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な生成物を示す。全てのトリアゾールは、1, 4 - 位置異性体である。
- 【図 3 0】図 2 8 に示されるアルキンモノマーと様々なアジド（図 8 A 及び 8 B）との間の RuAAC に由来するいくつかの例示的な生成物を示す。全てのトリアゾールは、1, 5 - 位置異性体である。
- 【図 3 1】図 2 5 に示されるアルキンモノマーと様々なアジド（図 8 A 及び 8 B）との間の RuAAC に由来するいくつかの例示的な生成物を示す。1, 4 - 及び 1, 5 - 位置異性体の組み合わせ。

【図 3 2】図 2 8 に示されるアルキンモノマーと様々なアジド（図 8 A 及び 8 B）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な生成物を示す。1，4-及び 1，5-位置異性体の組み合わせ。

【図 3 3】GalNA-アジド 3 / 4（図 2 2 に示される）と一価、二価、三価アルキンビルディングブロック（図 2 4）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な化合物を示す。

【図 3 4】FuNA-アジド 6（図 2 2 に示される）と一価、二価、三価アルキンビルディングブロック（図 2 4）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な化合物を示す。

【図 3 5】GluNA-アジド 7 / 8（図 2 2 に示される）と一価、二価、三価アルキンビルディングブロック（図 2 4）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な化合物を示す。

【図 3 6】ManNA-アジド 10 / 11（図 2 2 に示される）と一価、二価、三価アルキンビルディングブロック（図 2 4）との間の CuAAC に由来するいくつかの例示的な化合物を示す。

【図 3 7】図 3 7 A は、固体支持体上の固定化 Cu (I) イオンを示す。図 3 7 B は、ポリマー支持体上の固定化 Ru (III) イオンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0039】

詳細な説明

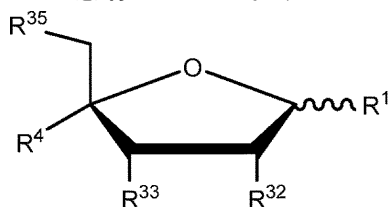
上述の概括的説明及び以下の詳細な説明の両方は、例示的及び説明的なものにすぎず、特許請求の範囲のように本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。本明細書では、単数形の使用は、特に別途記載されない限り、複数形を含む。本明細書で使用される場合、「又は」の使用は、別途記載されない限り、「及び／又は」を意味する。更に、「含むこと」という用語、並びに「含む」及び「含まれる」などの他の形態の使用は、限定するものではない。また、特に別途記載されない限り、「要素」又は「構成要素」などの用語は、1つのユニットを構成する要素及び構成要素、並びに1つを超えるサブユニットを構成する要素及び構成要素の両方を包含する。

【0040】

本明細書で使用されるセクション見出しは、編成目的のみであり、説明される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。本出願に引用される全ての文書、又は文書の一部は、限定されるものではないが、特許、特許出願、記事、書籍、及び論文を含み、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0041】

一態様では、式 (III) :



式 (III)

の化合物が本明細書に提供される。

【0042】

別の態様では、式 (IIIc) :

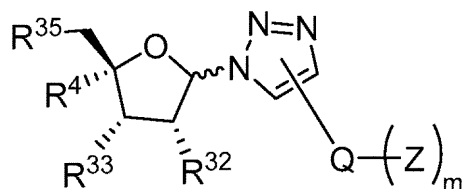
10

20

30

40

50



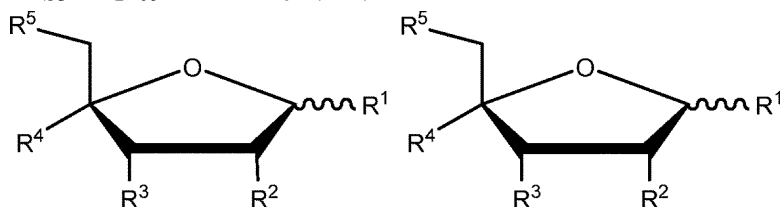
式 (IIIc)

の化合物が本明細書に提供される。

【0043】

10

別の態様では、式 (I) :



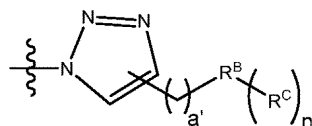
式 (I)

のヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドが、本明細書に提供される。

20

【0044】

本明細書に記載される様々な態様では、 R^1 は、 N_3 又は

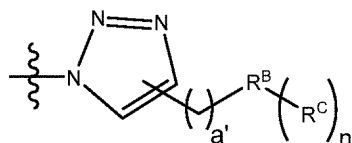


であり得る。

【0045】

いくつかの実施形態、したがって、本明細書に記載される様々な態様では、 R^1 は、

30

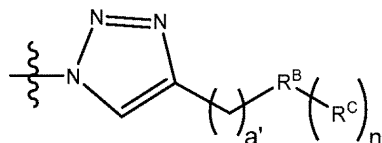


であり、式中、 a' は、0 又は 1 であり得る。いくつかの実施形態では、 a' は、0 である。いくつかの他の実施形態では、 a' は、1 である。

【0046】

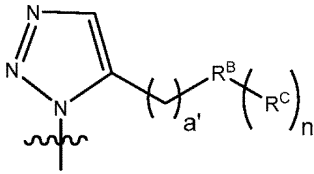
$-(CH_2)_{a'}R^B(R^C)_n$ 基は、4 又は 5 位でトリアゾール基に付着し得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^1 は、

40



である。態様のいずれか 1 つのいくつかの他の実施形態では、 R^1 は、

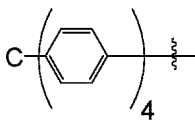
50



である。

【0047】

本明細書に記載される様々な態様では、 R^B は、O、N、S、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^B は、O、N、ヘテロアルキル、又はアリールである。例えば、 R^B は、O、N、 $C(CH_2O)_4$ 、又はベンジルであり得る。いくつかの実施形態では、 R^B は、Oである。いくつかの他の実施形態では、 R^B は、Nである。更にいくつかの他の実施形態では、 R^B は、 $C(CH_2O)_4$ である。更にいくつかの他の実施形態では、 R^B は、ベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^B は、



である。

【0048】

本明細書に記載される様々な態様では、 n は、1、2、3、4、又は5であり得る。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 n は、1である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 n は、2である。本明細書に記載される態様のいずれか1つの更にいくつかの他の実施形態では、 n は、3である。本明細書に記載される態様のいずれか1つの更にいくつかの他の実施形態では、 n は、4である。本明細書に記載される態様のいずれか1つの更にいくつかの他の実施形態では、 n は、5である。

【0049】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 n は、1であり、 R^B は、Oである。

【0050】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 n は、2であり、 R^B は、Nである。

【0051】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 n は、3であり、 R^B は、 $C(CH_2O)_4$ である。

【0052】

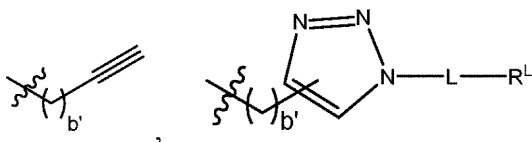
本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 n は、5であり、 R^B は、ベンジルである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^B は、フェニルである。

【0054】

本明細書に記載される様々な態様では、各 R^C は、独立して、

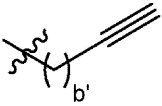


、又は $-L-R^L$ であり得、式中、各 b' は、独立して、0又は1であり得る。いくつかの

実施形態では、 b' は、0である。いくつかの他の実施形態では、 b' は、1である。

【0055】

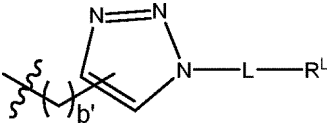
いくつかの実施形態では、 R^C は、



であり、式中、 b' は、0又は1である。

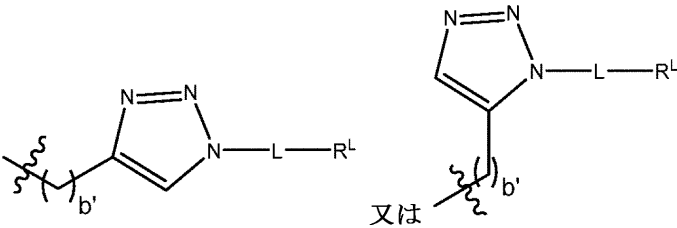
【0056】

いくつかの実施形態では、 R^C は、



10

であり、式中、 b' は、0又は1である。各 R^C のトリアゾール基は、トリアゾールの4又は5位を介して R^B に付着し得ることに留意されたい。したがって、 R^C は、

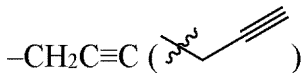


20

であり得る。

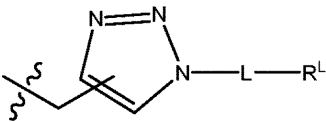
【0057】

いくつかの実施形態では、 b' は、0である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、各 R^C は、

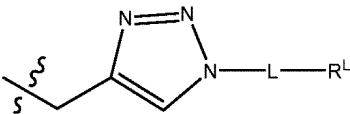


30

である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、各 R^C は、



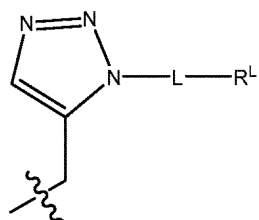
である。各 R^C のトリアゾール基は、トリアゾールの4又は5位を介して R^B に付着し得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^C は、



40

である。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^C は、

50



である。

【0058】

R^L

本明細書に記載される様々な態様の実施形態は、基 R^L を含む。各 R^L は、独立して、H、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、検出可能な標識、診断剤（例えば、ビトイン（bitoin））、蛍光色素、ポリエチレングリコール（PEG）、抗体、抗体断片（例えば、ナノボディ）からなる群から選択され得る。

【0059】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^L は、リガンドである。理論に束縛されることを望むものではないが、リガンドは、薬力学、薬物動態、結合、吸収、細胞分布、細胞取り込み、電荷及びクリアランスを含むがこれらに限定されない、結合分子（例えば、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド）の1つ以上の特性を改変する。リガンドは、化学技術分野で日常的に使用されており、親化合物と直接的に、又は任意選択的な結合部分若しくは結合基を介して結合される。リガンドの好ましいリストには、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、及び色素が含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

本発明に適した好ましいリガンドには、脂質部分、例えば、コレステロール部分（Lettinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553）、コール酸（Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053）、チオエーテル、例えば、ヘキシル-S-トリチルチオール（Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306、Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765）、チオコレステロール（Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533）、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオール若しくはウンデシル残基（Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 111、Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327、Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49）、リン脂質、例えば、ジ-ヘキサデシル-rac-グリセロール若しくはトリエチルアンモニウム-1,2-ジ-0-ヘキサデシル-rac-グリセロ-3-H-ホスホネート（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651、Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777）、ポリアミン若しくはポリエチレングリコール鎖（Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969）、アダマンタン酢酸（Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651）、パルミチル部分（Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229）、又はオクタデシルアミン若しくはヘキシルアミノ-カルボニル-オキシコレス

10

20

30

40

50

テロール部分 (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923) が含まれる。

【0061】

リガンドは、天然起源分子、又は組換え分子若しくは合成分子を含み得る。例示的なリガンドとしては、限定されるものではないが、ポリリジン (PLL)、ポリレーアスパラギン酸、ポリレーグルタミン酸、スチレン-マレイン酸無水物コポリマー、ポリ (レーラクチド-co-グリコリド) コポリマー、ジビニルエーテル-マレイン酸無水物コポリマー、N-(2-ヒドロキシプロピル) メタクリルアミドコポリマー (HMPA)、ポリエチレングリコール (PEG、例えば、PEG-2K、PEG-5K、PEG-10K、PEG-12K、PEG-15K、PEG-20K、PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリウレタン、ポリ (2-エチルアクリル酸)、N-イソプロピルアクリルアミドポリマー、ポリホスファジン、ポリエチレニミン、カチオン性基、スペルミン、スペルミジン、ポリアミン、シュードペプチド-ポリアミン、ペプチド模倣ポリアミン、デンドリマーポリアミン、アルギニン、アミジン、プロタミン、カチオン性脂質、カチオン性ポリフィリン、ポリアミンの四級塩、チロトロピン、メラノトロピン、レクチン、糖タンパク質、界面活性剤タンパク質A、ムチン、グリコシル化ポリアミノ酸、トランスフェリン、ビスホスホネート、ポリグルタミン酸塩、ポリアスパラギン酸、アプタマー、アシアロフェチュイン、ヒアルロナン、プロコラーゲン、免疫グロブリン (例えば、抗体)、インスリン、トランスフェリン、アルブミン、糖-アルブミンコンジュゲート、インターカレーション剤 (例えば、アクリジン)、架橋剤 (例えば、ソラレン、マイトマイシンC)、ポリフィリン (例えば、TPPC4、テキサフィリン、サフィリン)、多環式芳香族炭化水素 (例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン)、人工エンドヌクレアーゼ (例えば、EDTA)、親油性分子 (例えば、ステロイド、胆汁酸、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-Bis-O (ヘキサデシル) グリセロール、ゼ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、又はフェノキサジン)、ペプチド (例えば、アルファらせんペプチド、両親媒性ペプチド、RGDペプチド、細胞透過ペプチド、エンドソーム溶解性/融合性ペプチド)、アルキル化剤、リン酸、アミノ、メルカプト、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射線標識マーカー、酵素、ハプテン (例えば、ビオチン)、輸送/吸収促進剤 (例えば、ナプロキセン、アスピリン、ビタミンE、葉酸)、合成リボヌクレアーゼ (例えば、イミダゾール、ビスイミダゾール、ヒスタミン、イミダゾールクラスター、アクリジン-イミダゾールコンジュゲート、テトラアザマクロサイクルのEu3+複合体)、ジニトロフェニル、HRP、AP、抗体、ホルモン及びホルモン受容体、レクチン、糖質、多価糖質、ビタミン (例えば、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB、例えば、葉酸、B12、リボフラビン、ビオチン、及びピリドキサル)、ビタミン補因子、リポ多糖、p38 MAPキナーゼの活性化因子、NF-κBの活性化因子、タキソン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、サイトカラシン、ノコダゾール、ジャブラキノリド、ラトルンクリンA、ファロイジン、スウィンホリドA、インダノシン、ミオセルビン、腫瘍壊死因子アルファ (TNFアルファ)、インターロイキン-1ベータ、ガンマインターフェロン、天然又は組換え低密度リポタンパク質 (LDL)、天然又は組換え高密度リポタンパク質 (HDL)、及び細胞透過剤 (例えば、らせん状細胞透過剤) が挙げられる。

【0062】

ペプチド及びペプチド模倣リガンドには、天然起源又は修飾ペプチド、例えば、D若しくはLペプチド、α、β、若しくはγペプチド、N-メチルペプチド、アザペプチド、1つ以上のウレア、チオウレア、カルバメート、若しくはスルホニルウレア結合で置換される1つ以上のアミド結合、すなわち、ペプチド結合を有するペプチド、又は環状ペプチドを有するものが含まれる。ペプチド模倣体 (本明細書においてオリゴペプチド模倣体とも

10

20

30

40

50

10

20

40

50

30

40

50

50

理論に束縛されることを望むものではないが、融合性脂質は、膜と融合し、結果として膜を不安定化する。融合性脂質は、通常、小さな頭部基及び不飽和アシル鎖を有する。例示的な融合性脂質には、1, 2-ジレオイル-sn-3-ホスホエタノールアミン (DOPE)、ホスファチジルエタノールアミン (POPE)、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン (POPC)、(6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター6, 9, 28, 31-テトラエン-19-オール (Di-Lin)、N-メチル(2, 2

ージ（（9Z，12Z）-オクタデカ-9，12-ジエニル）-1，3-ジオキソラン-4-イル）メタンアミン（DLin-k-DMA）、及びN-メチル-2-（（9Z，12Z）-オクタデカ-9，12-ジエニル）-1，3-ジオキソラン-4-イル）エタンアミン（本明細書ではXTCとも称される）が含まれるが、これらに限定されない。

【0067】

本発明に適したエンドソーム溶解性活性を有する合成ポリマーは、米国特許出願公開第2009/0048410号、同第2009/0023890号、同第2008/0287630号、同第2008/0287628号、同第2008/0281044号、同第2008/0281041号、同第2008/0269450号、同第2007/0105804号、同第2007/0036865号、及び同第2004/0198687号に説明されており、それらの内容は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0068】

例示的な細胞透過ペプチドとしては、限定されるものではないが、RQIKIWFAQNRRMKWKK（ペネトラチン）、GRKKRRQRRRPQC（Tat断片48～60）、GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV（シグナル配列ベースのペプチド）、LLIILRRRIKQAHAKKIL（トランスポーター）、KLALKLALKALKALKLA（両親媒性モデルペプチド）、RRRRRRRR（Arg9）、KFFKFFKFFK（細菌細胞壁透過性ペプチド）、LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES（LL-37）、SWLSKTKKLENSAKKRISEGI AIAIQGGPR（セクロピンP1）、ACYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGR LWAFCC（ α -ディフェンシン）、DHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQTGYRGKAKCKK（ β -ディフェンシン）、RRRPRPPYLP RPRPPPPFPRLPPRIPPGFPPRFP RFPGR-NH2（PR-39）、ILPWKWPWWPWR-NH2（インドリシジン）、AVALLPVLLALAP（RFGF）、AALLPVLLAAP（RFGF類似体）、及びRKCRIVVIRVCR（バクテネシン）が挙げられる。

20

【0069】

例示的なカチオン性基としては、限定されるものではないが、例えば、O-アミン（アミン=NH₂；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、ポリアミノ）に由来するプロトン化アミノ基；アミノアルコキシ、例えば、O（CH₂）_nアミン（例えば、アミン=NH₂；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、ポリアミノ）；アミノ（例えば、NH₂；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、又はアミノ酸）、及びNH（CH₂CH₂NH）_nCH₂CH₂-アミン（アミン=NH₂；アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ）が挙げられる。

30

40

【0070】

本明細書で使用される場合、「ターゲティングリガンド」という用語は、選択された標的、例えば、細胞、細胞型、組織、器官、身体の領域、又は区画、例えば、細胞、組織、若しくは器官の区画に対する増強された親和性を提供する任意の分子を指す。いくつかの例示的なターゲティングリガンドには、抗体、抗原、葉酸、受容体リガンド、糖質、アプタマー、インテグリン受容体リガンド、ケモカイン受容体リガンド、トランスフェリン、ビオチン、セロトニン受容体リガンド、PSMA、エンドテリン、GCP II、ソマトスタチン、LDL、及びHDLリガンドが含まれるが、これらに限定されない。

【0071】

50

糖質系ターゲティングリガンドには、D-ガラクトース、多価ガラクトース、N-アセチル-D-ガラクトサミン (GalNAc)、多価GalNAc、例えば、GalNAc₂ 及び GalNAc₃ ; D-マンノース、多価マンノース、多価ラクトース、N-アセチル-グルコサミン、多価フコース、グリコシル化ポリアミノ酸、及びレクチンが含まれるが、これらに限定されない。多価という用語は、1つを超える単糖単位が存在することを示す。こうした単糖サブユニットは、グリコシド結合を介して互いに結合されてもよく、又は足場分子に結合されてもよい。

【0072】

リガンドとして本発明に適したいくつかの葉酸及び葉酸類似体は、米国特許第2,816,110号、同第5,552,545号、同第6,335,434号、及び同第7,128,893号に説明されており、それらの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0073】

本明細書で使用される場合、「PK調節リガンド」及び「PK調節因子」という用語は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドの薬物動態を調節することができる分子を指す。いくつかの例示的なPK調節因子には、親油性分子、胆汁酸、ステロール、リン脂質類似体、ペプチド、タンパク質結合剤、ビタミン、脂肪酸、フェノキサジン、アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、スプロフェン、ケトプロフェン、(S)-(+)-プラノプロフェン、カルプロフェン、PEG、ビオチン、及びトランスサイレチア (transthyretia) -結合リガンド (例えば、テトラヨードチロ酢酸 (tetraiodothyroacetic acid)、2,4,6-トリヨードフェノール、及びフルフェナム酸) が含まれるが、これらに限定されない。多数のホスホロチオエート糖間結合を含むオリゴマー化合物も、血清タンパク質に結合することが知られており、したがって、短いオリゴマー化合物、例えば、約5~30個のヌクレオチド (例えば、5~25個のヌクレオチド、好ましくは5~20個のヌクレオチド、例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個のヌクレオチド) を含み、骨格中に複数のホスホロチオエート結合を含むオリゴヌクレオチドも、リガンドとして (例えば、PK調節リガンドとして) 本発明に適用可能である。PK調節オリゴヌクレオチドは、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個以上のホスホロチオエート結合及び/又はホスホロジチオエート結合を含み得る。いくつかの実施形態では、PK調節オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート及び/又はホスホロジチオエート結合である。更に、血清成分 (例えば、血清タンパク質) に結合するアプタマーも、PK調節リガンドとして本発明に適している。血清成分 (例えば、血清タンパク質) への結合は、Oravcova, et al., Journal of Chromatography B (1996), 677:1-27に記載されるようなアルブミン結合アッセイから予測され得る。

20

30

【0074】

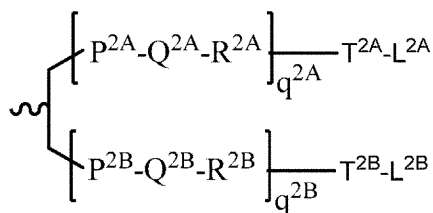
2つ以上のリガンドが存在する場合、リガンドは、全て同じ特性を有するか、又は全て異なる特性を有するか、又はいくつかのリガンドが同じ特性を有するが他のリガンドが異なる特性を有する。例えば、リガンドは、ターゲティング特性、エンドソーム溶解性活性、又はPK調節特性を有することができる。好ましい実施形態では、全てのリガンドは、異なる特性を有する。

40

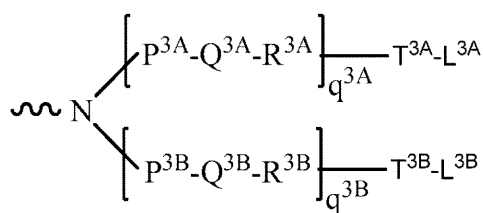
【0075】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、リガンドは、式(IV)~(VII) :

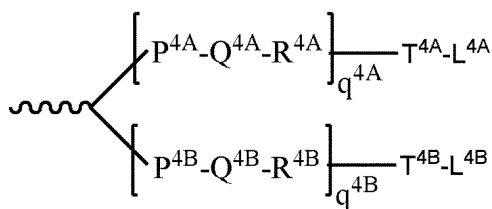
50



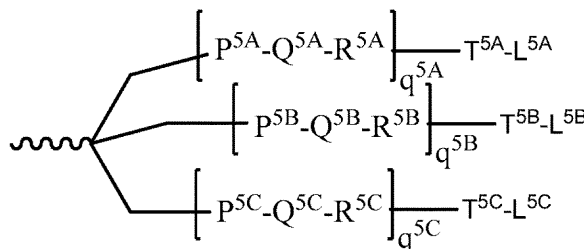
式 (IV)



式 (V)



式 (VI)



式 (VII)

10

, 又は

のいずれかに示される構造を有し、式中、

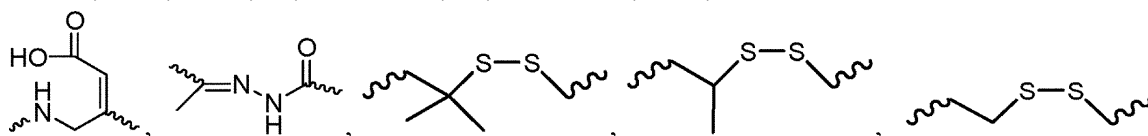
$q^{2\text{A}}$ 、 $q^{2\text{B}}$ 、 $q^{3\text{A}}$ 、 $q^{3\text{B}}$ 、 $q^{4\text{A}}$ 、 $q^{4\text{B}}$ 、 $q^{5\text{A}}$ 、 $q^{5\text{B}}$ 、及び $q^{5\text{C}}$ は、各出現について独立して、0~20を表し、反復単位は、同一であり得るか、又は異なり得、 $p^{2\text{A}}$ 、 $p^{2\text{B}}$ 、 $p^{3\text{A}}$ 、 $p^{3\text{B}}$ 、 $p^{4\text{A}}$ 、 $p^{4\text{B}}$ 、 $p^{5\text{A}}$ 、 $p^{5\text{B}}$ 、 $p^{5\text{C}}$ 、 $t^{2\text{A}}$ 、 $t^{2\text{B}}$ 、 $t^{3\text{A}}$ 、 $t^{3\text{B}}$ 、 $t^{4\text{A}}$ 、 $t^{4\text{B}}$ 、 $t^{5\text{A}}$ 、 $t^{5\text{B}}$ 、 $t^{5\text{C}}$ は、各出現について各々独立して、非存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH₂、CH₂NH、又はCH₂Oであり、

20

$Q^{2\text{A}}$ 、 $Q^{2\text{B}}$ 、 $Q^{3\text{A}}$ 、 $Q^{3\text{B}}$ 、 $Q^{4\text{A}}$ 、 $Q^{4\text{B}}$ 、 $Q^{5\text{A}}$ 、 $Q^{5\text{B}}$ 、 $Q^{5\text{C}}$ は、各出現について独立して、非存在、アルキレン、置換アルキレンであり、式中、1つ以上のメチレンは、O、S、S(O)、SO₂、N(R^N)、C(R')=C(R'')、C≡C又はC(O)のうちの1つ以上によって中断又は終結され得、

$R^{2\text{A}}$ 、 $R^{2\text{B}}$ 、 $R^{3\text{A}}$ 、 $R^{3\text{B}}$ 、 $R^{4\text{A}}$ 、 $R^{4\text{B}}$ 、 $R^{5\text{A}}$ 、 $R^{5\text{B}}$ 、 $R^{5\text{C}}$ は、各出現について各々独立して、非存在、NH、O、S、CH₂、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R^a)C(O)、-C(O)-CH(R^a)-NH-、CO、CH=N-O、

30



、又はヘテロシクリルであり、

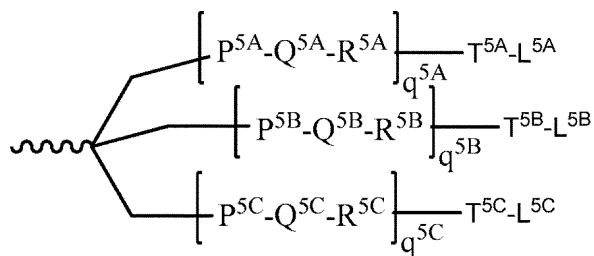
$L^{2\text{A}}$ 、 $L^{2\text{B}}$ 、 $L^{3\text{A}}$ 、 $L^{3\text{B}}$ 、 $L^{4\text{A}}$ 、 $L^{4\text{B}}$ 、 $L^{5\text{A}}$ 、 $L^{5\text{B}}$ 、及び $L^{5\text{C}}$ は、リガンドを表し、すなわち、各出現について各々独立して、単糖 (GalNAc など)、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、又は多糖であり、

40

R^a は、H又はアミノ酸側鎖である。

[0076]

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、リガンドは、式 (VII) :



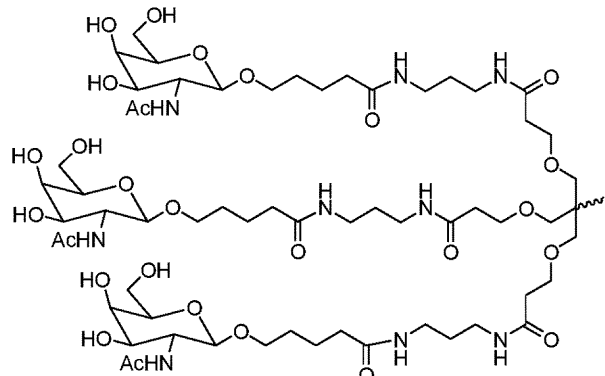
式 (VII)

のリガンドであり、式中、 L^{5A} 、 L^{5B} 、及び L^{5C} は、単糖、例えば $GalNAc$ 誘導体を表す。

10

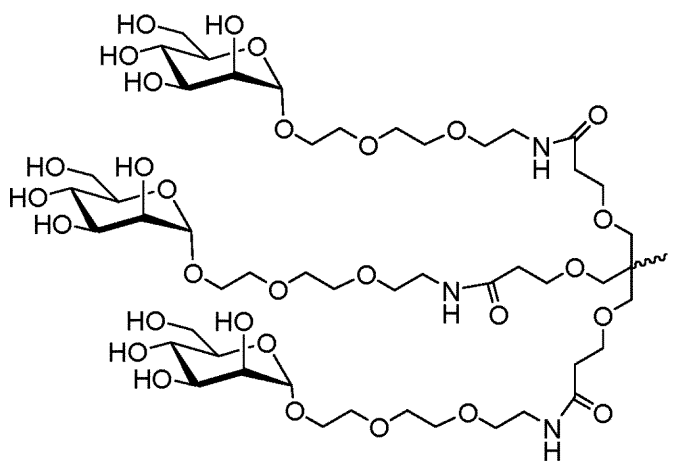
【0077】

例示的なリガンドには、以下が含まれるが、これらに限定されない：



リガンド 1

20

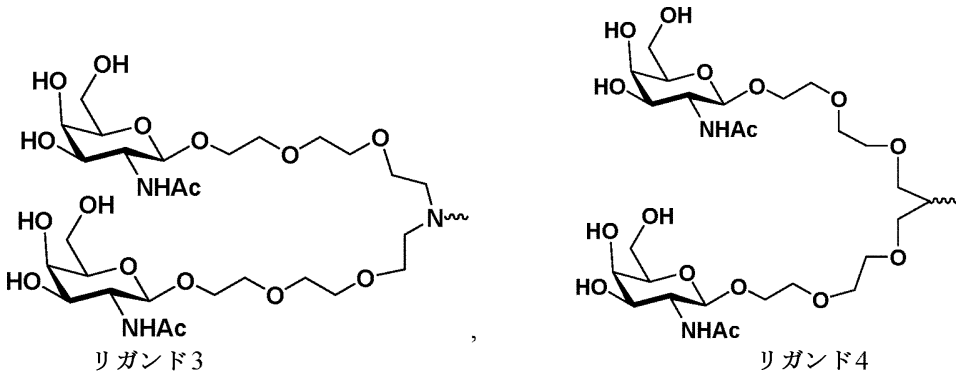


リガンド 2

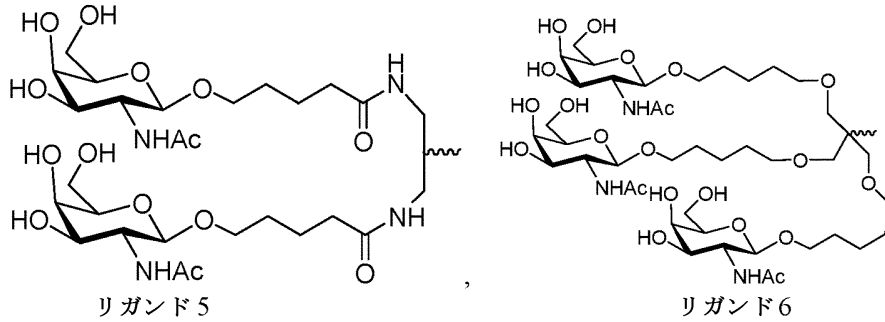
30

40

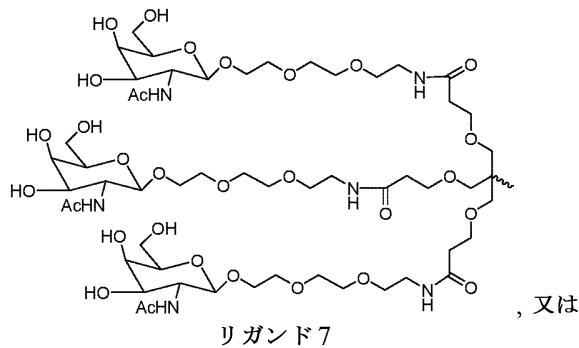
50



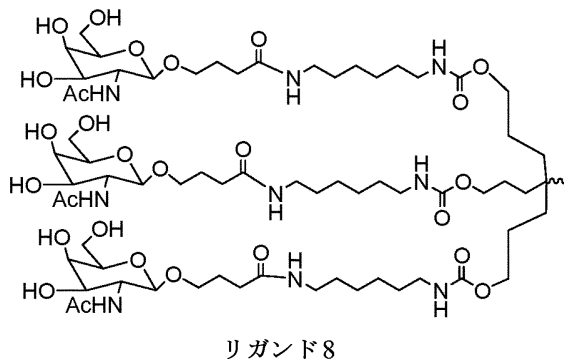
10



20



30



40

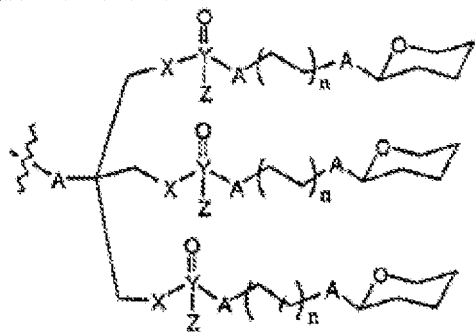
【0078】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、リガンドは、米国特許第5,994,517号又は米国特許第6,906,182号に説明されるリガンドであり、それらの各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0079】

いくつかの実施形態では、リガンドは、米国特許第6,906,182号の図3に記載されているトリアンテナ型リガンドであり得る。例えば、リガンドは、以下のトリアンテナ型リガンドから選択される。

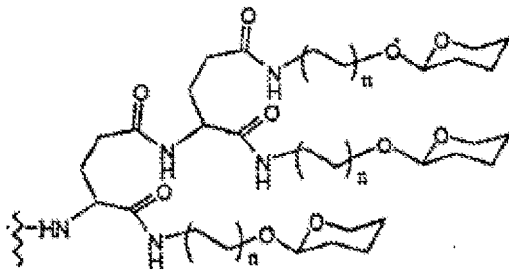
50

トリアンテナ型

$X = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$
 $Y = \text{P}$ 又は S
 $Z = \text{NH-アルキル}, \text{NH}_2, \text{O}^-, \text{S}^-$
 $A = \text{NH}, \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}$
 $n = 2 \sim 17$ 個の 2 炭素単位
 糖質 $\approx$

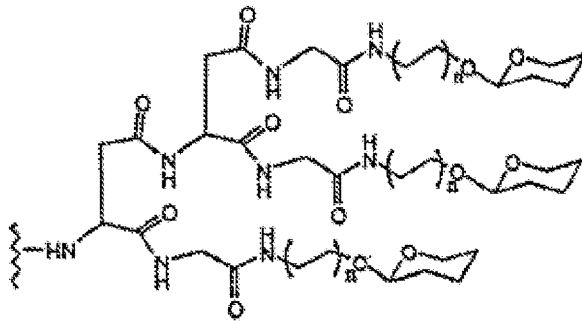
トリス ((ヘテロ原子) メチル) - [ヘテロ原子] メタン

10

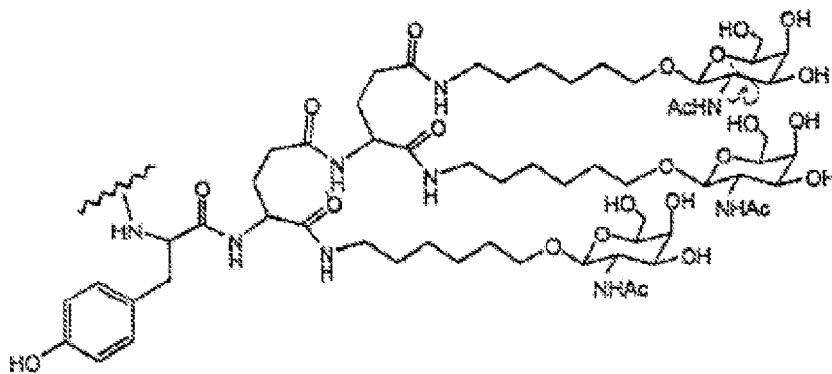


ジグルタミル[†]

20



ジアスパラチル



30

40

【0080】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^L は、リガンドである。1つを超える R^L が存在する場合、それらは同一であっても異なってもよいことに留意されたい。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、全ての R^L は、同一である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^L は、異なる。

【0081】

R^2

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置

50

換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコシアルキルアミン、アルコシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、又は $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9) である。例えば、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコシアルキルアミン、アルコシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【0082】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はアルコシアルキル（例えば、メトキシエチルである。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、又はメトキシである。

【0083】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロゲンである。例えば、 R^2 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードであり得る。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、フルオロである。

【0084】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4

【0085】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 は一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-Y-2'$ 又は $4'-Y-C(R^{10}R^{11})_v-2'$ であり、 v は、1、2、又は3であり、式中、 Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、又は $-C(O)N(R^{12})-$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、 H 、置換されていてもよい C_{1-C6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-C6} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-C6} アルキニルであり、 R^{12} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{1-C30} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-4} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル- CO_2H 、又は窒素保護基である。

【0086】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 v は、1である。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 v は、2である。

【0087】

いくつかの実施形態では、 Y は O である。例えば、 R^2 及び R^4 は一緒になって、 $4'-C(R^{10}R^{11})_v-O-2'$ である。

【0088】

同一の炭素に付着した R^{10} 及び R^{11} は、同一であっても異なってもよいことに留意されたい。例えば、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり得、 R^{10} 及び R^{11} のうちの他方は、置換されていてもよい C_{1-C6} アルキルであり得る。1つの非限定的な例では、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり得、他方は、 C_{1-C6} アルキルであり得、これは、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_{1-C4})$ アルキル、 $SO_2NH(C_{1-C4})$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-C4})$ アルキル、 $N[(C_{1-C4})$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_{1-C8}) アルキル、 $O(C_{1-C8})$ アルキル（すなわち、 C_{1-C8} アルコキシ）、 $O(C_{1-C8})$ ハロアルキル、 (C_{2-C8}) アルケニル、 (C_{2-C8}) アルキニル、ハロアルキル

10

20

30

40

50

、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミノ、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、Hであるか、又は NH_2 、OH、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、ハロ、SH、若しくは C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、Hであり、他方は、 C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。例えば、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、Hであり、他方は、 $-\text{CH}_3$ 又は CH_2OCH_3 である。

10

【0089】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、同じCに付着した R^{10} 及び R^{11} は、同じである。例えば、同じCに付着した R^{10} 及び R^{11} は、Hである。

【0090】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 及び R^4 は一緒になって、 $4'-\text{CH}_2-\text{O}-2'$ 、 $4'-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-2'$ 、 $4'-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-\text{O}-2'$ 、又は $4'-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-2'$ である。例えば、 R^2 及び R^4 は一緒になって、 $4'-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-2'$ である。

20

【0091】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^2 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。 R^2 及び R^3 のうちの1つのみが、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり得ることに留意されたい。

【0092】

R^3

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、ハロゲン、アルコシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $3'$ -オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー（例えば、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc））、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）であり得る。

30

【0093】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、 $3'$ -オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である。例えば、 R^3 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ）である。

40

【0094】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【0095】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、固体支

50

持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。

【0096】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシルである。

【0097】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 及び R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリルを形成する。

【0098】

R^4

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、置換されていてもよい C_1-6 アルキル、置換されていてもよい C_2-6 アルケニル、置換されていてもよい C_2-6 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-6 アルコキシであり得る。例えば、 R^4 は、水素、置換されていてもよい C_1-6 アルキル、又は置換されていてもよい C_1-6 アルコキシであり得る。

【0099】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^4 は、Hである。

【0100】

R^5

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)；モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)；アルファーチオトリホスフェート；ベーターチオトリホスフェート；ガンマチオトリホスフェート；ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、Xは、O、S、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、a及びbは、各

10

20

30

40

50

々独立して、1～10である)) であり得る。

【0101】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ビニルホスホネート(VP)基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート(ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート(ホスホロジチオエート)、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートであり得る。

10

【0102】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はビニルホスホネート(VP)基である。

【0103】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【0104】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである。

20

【0105】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシである。

【0106】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、ビニルホスホネート基である。

【0107】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ であり得、式中、 X^5 は、存在しない、結合、又はOであり、 R^{51} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニルであり、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

30

【0108】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 X^5 は、O又は結合である。例えば、 X^5 はOである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 X^5 は存在しない、すなわち、 R^5 は、 $-CH(R^{51})R^{52}$ である。

【0109】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH(R^{51})-R^{52}$ 又は $-C(R^{51})=CHR^{52}$ であり得、式中、 R^{51} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニルであり、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

40

【0110】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ である。例えば、 R^5 は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ であり、式中、 R^{51} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH(C₁-C₄)アルキル、ハロゲ

50

ン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル] $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、 COOMe 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{51} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{51} は、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

10

20

30

40

50

【0111】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{CH}(\text{R}^{51})-\text{O}-\text{R}^{52}$ であり、式中、 R^{51} は、Hであるか、又はOH、CN、 $\text{SC}(\text{O})\text{Ph}$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル] $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、 COOMe 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基から独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{51} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{51} は、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

【0112】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{C}(\text{R}^{51})=\text{CHR}^{52}$ である。 $-\text{C}(\text{R}^{51})=\text{CHR}^{52}$ の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{C}(\text{R}^{51})=\text{CHR}^{52}$ であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^5 は、 $-\text{C}(\text{R}^{51})=\text{CHR}^{52}$ であり、二重結合は、トランス配置にある。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{52}$ である。

【0113】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオシド間結合への結合である。

【0114】

本明細書に記載される様々な態様の実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい C_1-6 アルキル- R^{53} 、置換されていてもよい $-\text{C}_2-6$ アルケニル- R^{53} 、又は置換されていてもよい $-\text{C}_2-6$ アルキニル- R^{53} である。本明細書に記載される様々な態様の実施形態では、 R^{53} は、 $-\text{OR}^{54}$ 、 $-\text{SR}^{55}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{56})_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}^{56})_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}^{57})(\text{OR}^{56})$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}^{57})_2$ 、

—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)₂、—SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、又は—SP(S)(SR⁵⁷)₂であり得、R⁵⁴は、水素又は酸素保護基であり、R⁵⁵は、水素又は硫黄保護基であり、各R⁵⁶は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は酸素保護基であり、各R⁵⁷は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は硫黄保護基である。

【0115】

10

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、—P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、及び—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁶は、水素である。

【0116】

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、—P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、又は—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁶は、水素ではない。例えば、P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、及び—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁶は、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は酸素保護基である。

20

【0117】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、—P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、及び—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁶は、Hであり、少なくとも1つのR⁵⁶は、H以外である。

30

【0118】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、—P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)₂、—SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、及び—SP(S)(SR⁵⁷)₂における全てのR⁵⁶は、Hである。

40

【0119】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、—P(O)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(O)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)₂、—SP(O)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(OR⁵⁶)₂、—SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、及び—SP(S)(SR⁵⁷)₂における全てのR⁵⁶は、H以外である。

【0120】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、—P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)₂、—P(S)(SR⁵⁷)₂、—OP(S)(OR⁵⁶)₂、—OP(S)(SR⁵⁷)₂、

50

OR⁵⁶)、-OP(S)(SR⁵⁷)₂、-SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、及び
-SP(S)(SR⁵⁷)₂における少なくとも1つのR⁵⁷は、Hである。

【0121】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)
、-P(S)(SR⁵⁷)₂、-OP(S)(OR⁵⁶)₂、-OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、
-OP(S)(SR⁵⁷)₂、-SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、及び
-SP(S)(SR⁵⁷)₂における少なくとも1つのR⁵⁷は、H以外である。例えば
、-P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-P(S)(SR⁵⁷)₂、-OP(S)(OR⁵⁶)
、-OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-OP(S)(SR⁵⁷)₂、-SP
(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、及び-SP(S)(SR⁵⁷)₂における少なくとも
1つのR⁵⁷は、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀
アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は硫黄保護基である。

10

【0122】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(S)(SR⁵⁷)₂、-OP(S)
(SR⁵⁷)₂、及びSP(S)(SR⁵⁷)₂における少なくとも1つのR⁵⁷は、
Hであり、少なくとも1つのR⁵⁷は、H以外である。

【0123】

いくつかの実施形態では、-P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-P(S)(SR⁵⁷)₂、
-OP(S)(OR⁵⁶)₂、-OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-OP(S)(SR⁵⁷)₂、
-SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、及び-SP(S)(SR⁵⁷)₂における全てのR⁵⁷は、Hである。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、-P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-P(S)(SR⁵⁷)₂、
-OP(S)(OR⁵⁶)₂、-OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-OP(S)(SR⁵⁷)₂、
-SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、及び-SP(S)(SR⁵⁷)₂における全てのR⁵⁷は、H以外である。

【0125】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵は、置換されていてもよい-C₂₋₆アルケニル-R⁵³である。例えば、R⁵は、-C₂₋₆アルケニル-R⁵³であり、式中、C₂₋₆アルケニルは、OH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C_{1-C4})アルキル、SO₂NH(C_{1-C4})アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C_{1-C4})アルキル、N[(C_{1-C4})アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C_{1-C8})アルキル、O(C_{1-C8})アルキル(すなわち、C_{1-C8}アルコキシ)、O(C_{1-C8})ハロアルキル、(C_{2-C8})アルケニル、(C_{2-C8})アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂-C(O)-アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、CH₂-C(O)-アルキル、C(O)-アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-OH、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-NH₂、又はCH₂-アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6であり、R⁵³は、-P(O)(OR⁵⁶)₂、-P(S)(OR⁵⁶)₂、-P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-P(S)(SR⁵⁷)₂、-OP(O)(OR⁵⁶)₂、-OP(S)(OR⁵⁶)₂、-OP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、-OP(S)(SR⁵⁷)₂、-SP(O)(OR⁵⁶)₂、-SP(S)(OR⁵⁶)₂、-SP(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、又は-SP(S)(SR⁵⁷)₂である。

30

40

【0126】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵は、-CH=CHR⁵³である。

50

置換されていてもよい $-C_{2-6}$ アルケニル $-R^{53}$ の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH=CHR^{53}$ であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^5 は、 $-CH=CHR^{53}$ であり、二重結合は、トランス配置にある。

【0127】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-CH=CH-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-CH=CH-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-CH=CH-SP(S)(SR^{57})_2$ である。例えば、 R^5 は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{56})_2$ である。

10

【0128】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{54} は、水素又は酸素保護基である。例えば、 R^{54} は、水素又は4, 4'-ジメトキシトリチル(DMT)である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^{54} は、Hである。

【0129】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルケニル $-R^{53}$ である。例えば、 R^5 は、 $-C_{1-6}$ アルケニル $-R^{53}$ であり、式中、 C_{1-6} アルケニルは、OH、CN、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_{1-4})$ アルキル、 $SO_2NH(C_{1-4})$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4})$ アルキル、 $N[(C_{1-4})$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_{1-8}) アルキル、 $O(C_{1-8})$ アルキル(すなわち、 C_{1-8} アルコキシ)、 $O(C_{1-8})$ ハロアルキル、 (C_{2-8}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6であり、 R^{53} は、 $-OR^{54}$ 、 $-SR^{55}$ 、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ である。

20

30

【0130】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH(R^{58})-R^{53}$ であり得、式中、 R^{53} は、 $-OR^{54}$ 、 $-SR^{55}$ 、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ であり、 R^{58} は、H、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニルである。

40

【0131】

50

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{58} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁–C₄)アルキル、SO₂NH(C₁–C₄)アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C₁–C₄)アルキル、N[(C₁–C₄)アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C₁–C₈)アルキル、O(C₁–C₈)アルキル(すなわち、C₁–C₈アルコキシ)、O(C₁–C₈)ハロアルキル、(C₂–C₈)アルケニル、(C₂–C₈)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂–C(O)–アルキレン、NH(Me)–C(O)–アルキレン、CH₂–C(O)–アルキル、C(O)–アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂–[CH(OH)]_m–(CH₂)_p–OH、CH₂–[CH(OH)]_m–(CH₂)_p–NH₂、若しくはCH₂–アリール–アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよいC₁–C₃₀アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。1つの非限定的な例では、 R^{58} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{58} は、NH₂、OH、C(O)NH₂、COOH、ハロ、SH、及びC₁–C₆アルコキシから選択される置換基で置換されていてもよいC₁–C₃₀アルキルである。

10

[0132]

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、–CH(R^{58})–O– R^{59} であり、式中、 R^{59} は、H、–P(O)(OR⁵⁶)₂、–P(S)(OR⁵⁶)₂、–P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、–P(S)(SR⁵⁷)₂、–OP(O)(OR⁵⁶)₂である。例えば、 R^5 は、–CH(R^{58})–O– R^{59} であり、式中、 R^{58} は、H、又は置換されていてもよいC₁–C₃₀アルキルであり、 R^{59} は、H、又は–P(O)(OR⁵⁶)₂である。

20

[0133]

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、–CH(R^{58})–S– R^{60} であり、式中、 R^{60} は、H、–P(O)(OR⁵⁶)₂、–P(S)(OR⁵⁶)₂、–P(S)(SR⁵⁷)(OR⁵⁶)、–P(S)(SR⁵⁷)₂、–OP(O)(OR⁵⁶)₂である。

30

[0134]

R³²

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ハロゲン、–OR³²²、–SR³²³、置換されていてもよいC₁–₃₀アルキル、C₁–₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁–₃₀アルコキシ、アミノ(NH₂)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、–O(CH₂CH₂O)_rCH₂CH₂OR³²⁴、シアノ、アルキル–チオ–アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、–NH(CH₂CH₂NH)_sCH₂CH₂– R^{325} 、NHC(O) R^{326} 、脂質、脂質と共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

40

[0135]

R^{322} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよいC₁–₃₀アルキル、C₁–₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁–₃₀アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{323} は、H、硫黄保護基、置換されていてもよいC₁–₃₀アルキル、C₁–₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂–₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁–₃₀アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテ

50

ロアリアルであり得る。 R^{324} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{325} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。 R^{326} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

10

【0136】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、 R^{32} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{322}$ 、 $-SR^{323}$ 、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{324}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{325}$ 、 $NHC(O)R^{324}$ である。

20

【0137】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、又は $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ である。例えば、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

30

【0138】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はアルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)である。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、フルオロ、又はメトキシである。

40

【0139】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、ハロゲンである。例えば、 R^{32} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードであり得る。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、フルオロである。

【0140】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} 及び R^4

50

は一緒になって、 $4' - C(R^{10}R^{11})_v - Y - 2'$ 又は $4' - Y - C(R^{10}R^{11})_v - 2'$ であり、 v は、1、2、又は3であり、 Y は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、又は $-C(O)N(R^{12})-$ であり、 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、 H 、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 R^{12} は、水素、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_2 - 4$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 - 4$ アルキニル、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキル- CO_2H 、又は窒素保護基である。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 v は、1である。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 v は、2である。いくつかの実施形態では、 Y は、 O である。例えば、 R^{32} 及び R^4 は一緒になって、 $4' - C(R^{10}R^{11})_v - O - 2'$ である。

10

【0141】

同一の炭素に付着した R^{10} 及び R^{11} は、同一であっても異なってもよいことに留意されたい。例えば、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり得、 R^{10} 及び R^{11} のうちの他方は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり得る。1つの非限定的な例では、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり得、他方は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり得、これは、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1 - C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $N[(C_1 - C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $O(C_1 - C_8)$ アルキル(すなわち、 $C_1 - C_8$ アルコキシ)、 $O(C_1 - C_8)$ ハロアルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2 - C(O) - アルキレン$ 、 $NH(Me) - C(O) - アルキレン$ 、 $CH_2 - C(O) - アルキル$ 、 $C(O) - アルキル$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2 - [CH(OH)]_m - (CH_2)_p - OH$ 、 $CH_2 - [CH(OH)]_m - (CH_2)_p - NH_2$ 、又は $CH_2 - アリール - アルコキシ$ から独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、 H であるか、又は NH_2 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、 SH 、若しくは $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキルである。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり、他方は、 $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルである。例えば、 R^{10} 及び R^{11} のうちの一方は、 H であり、他方は、 $-CH_3$ 又は CH_2OCH_3 である。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、同じ C に付着した R^{10} 及び R^{11} は、同じである。例えば、同じ C に付着した R^{10} 及び R^{11} は、 H である。

20

30

【0142】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} 及び R^4 は一緒になって、 $4' - CH_2 - O - 2'$ 、 $4' - CH(CH_3) - O - 2'$ 、 $4' - CH(CH_2OCH_3) - O - 2'$ 、又は $4' - CH_2CH_2 - O - 2'$ である。例えば、 R^{32} 及び R^4 は一緒になって、 $4' - CH_2CH_2 - O - 2'$ である。

40

【0143】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、反応性リン基である。

【0144】

理論に束縛されることを望むものではないが、反応性リン基は、例えば、ホスホジエステル及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むヌクレオシド間結合を形成するの

50

に有用である。そのような反応性リン基は、当該技術分野で既知であり、ホスホラミダイト、 H -ホスホネート、ホスフェートトリエステル、及びリン含有キラル助剤を含むがこれらに限定されない、 P^{III} 又は P^V 価状態のリン原子を含有する。反応性ホスファイトとしてのホスホラミダイト (P^{III} 化学) の形態の反応性リン基は、固相オリゴヌクレオチド合成のための好ましい反応性リン基である。その後、中間体ホスファイト化合物は、既知の方法を使用して P^V 状態に酸化され、ホスホジエステル又はホスホロチオエートヌクレオシド間結合を生成する。

【0145】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、反応性リン基は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)H$ 、 $-OP(O)(SR^P)H$ 、 $-OP(O)(OR^P)R^{P3}$ 、 $-OP(S)(OR^P)R^{P3}$ 、又は $-OP(O)(SR^P)R^{P3}$ である。例えば、反応性リン基は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ である。

【0146】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^P は、置換されていてもよい C_1-6 アルキルである。例えば、 R^P は、 C_1-6 アルキルであり、これは、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2- アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。いくつかの実施形態では、 R^P は、 CN 又は $-SC(O)Ph$ で置換されていてもよい C_1-6 アルキルである。例えば、 R^P は、シアノエチル($-CH_2CH_2CN$)である。

【0147】

反応性リン基において、各 R^{P2} は、独立して、置換されていてもよい C_1-6 アルキルである。例えば、各 R^{P2} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、ペンチル、又はヘキシルから独立して選択され得る。2つ以上の R^{P2} 基が反応性リン基中に存在する場合、それらは、同一であっても異なってもよいことに留意されたい。したがって、いくつかの非限定的な例では、2つ以上の R^{P2} 基が存在する場合、 R^{P2} 基は、異なる。いくつかの他の非限定的な例では、2つ以上の R^{P2} 基が存在する場合、 R^{P2} 基は、同一である。態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

【0148】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、両方の R^{P2} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい3~8員ヘテロシクリルを形成する。例示的なヘテロシクリルには、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザペルヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルなどが含まれるが、これらに限定されず、それらの各々は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、

シアノ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル] $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、 COOMe 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、又は $\text{CH}_2-\text{アリール}-\text{アルコキシ}$ から独立して選択される 1、2、又は 3 つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は 6 である。

10

【0149】

態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{P} 及び $\text{R}^{\text{P}2}$ のうちの 1 つは、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されていてもよい 4～8 員ヘテロシクリルを形成する。例示的なヘテロシクリルには、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1, 4-ジアザペルヒドロエピニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニルなどが含まれるが、これらに限定されず、それらの各々は、 OH 、 CN 、 $\text{SC}(\text{O})\text{Ph}$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル] $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、 COOMe 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、又は $\text{CH}_2-\text{アリール}-\text{アルコキシ}$ から独立して選択される 1、2、又は 3 つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は 6 である。

20

30

【0150】

反応性リン基において、各 $\text{R}^{\text{P}3}$ は、独立して、置換されていてもよい C_1-6 アルキルである。例えば、 $\text{R}^{\text{P}3}$ は、 C_1-6 アルキルであり得、これは、 OH 、 CN 、 $\text{SC}(\text{O})\text{Ph}$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル、 $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル] $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、 COOMe 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、又は $\text{CH}_2-\text{アリール}-\text{アルコキシ}$ から独立して選択される 1、2、3、4、又は 5 つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は 6 である。例えば、 $\text{R}^{\text{P}3}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、ペンチル、又はヘキシルであり、それらの各々は、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで任意選択的に置換され得る。

40

【0151】

態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、反応性リン基は、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{P}})($

50

$N(R^{P2})_2$)である。例えば、反応性リン基は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ であり、 R^P は、シアノエチル($-CH_2CH_2CN$)であり、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

【0152】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)H$ 、 $-OP(O)(SR^P)H$ 、 $-OP(O)(OR^P)R^{P3}$ 、 $-OP(S)(OR^P)R^{P3}$ 、又は $-OP(O)(SR^P)R^{P3}$ である。

10

【0153】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P2} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P3} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0154】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ である。例えば、 R^{32} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ であり、式中、 R^P は、シアノエチル($-CH_2CH_2CN$)であり、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

20

【0155】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、 R^{32} は、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NH-Z$ であり、式中、 Z は、固体支持体である。いくつかの実施形態では、 R^{32} は、 $-OC(O)CH_2CH_2CO_2H$ である。

【0156】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} が $-OR^{322}$ である場合、 R^{322} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。

30

【0157】

R^{32} が $-SR^{323}$ である場合、 R^{323} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{323} は、水素である。

【0158】

R^{32} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{324}$ である場合、 r は、1~50であり得、 R^{324} は、各出現について独立して、 H 、 C_{1-30} アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又は R^{325} であり、 R^{325} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

40

【0159】

R^{32} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{325}$ である場合、 s は、1~50であり得、 R^{325} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0160】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{322}$ 、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシである。例えば、 R^{32} は、ハロゲン、 $-OR^{322}$ 、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R

50

R^{32} は、F、OH、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

【0161】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、OH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C_1-C_4)アルキル、SO₂NH(C_1-C_4)アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C_1-C_4)アルキル、N[(C_1-C_4)アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C_1-C_8)アルキル、O(C_1-C_8)アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、O(C_1-C_8)ハロアルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂-C(O)-アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、CH₂-C(O)-アルキル、C(O)-アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-OH、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-NH₂、又はCH₂-アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{32} は、NH₂、OH、C(O)NH₂、COOH、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-O(CH₂)_tCH₃であり、式中、tは、1~21である。例えば、tは、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、tは、16である。

10

20

【0162】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-O(CH₂)_u R^{327} であり、式中、uは、2~10であり、 R^{327} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ(NH₂)、CO₂H、OH、又はハロである。例えば、 R^{327} は、-CH₃又はNH₂である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-O(CH₂)_u-OMeであるか、又は R^{32} は、-O(CH₂)_uNH₂である。

【0163】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、uは、2、3、4、5、又は6である。例えば、uは、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、uは、2である。別の非限定的な例では、uは、3又は6である。

30

【0164】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。例えば、 R^{32} は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、又は-CF₂(CF₃)₂である。

【0165】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-OCH(CH₂OR³²⁸)CH₂OR³²⁹であり、式中、 R^{328} 及び R^{329} は、独立して、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{328} 及び R^{329} は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

40

【0166】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{32} は、-CH₂C(O)NHR³²¹⁰であり、式中、 R^{3210} は、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{3210} は、H、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3210} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。

50

【0167】

R³³

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³³は、水素、ハロゲン、 $-OR^{332}$ 、 $-SR^{333}$ 、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、アミノ(NH₂)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{334}$ 、シアノ、アルキル-チオ-アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{335}$ 、NHC(O)R³³⁶、脂質、脂質に共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

10

【0168】

R³³²は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。R³³³は、H、硫黄保護基、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。R³³⁴は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。R³³⁵は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、アミノ(NH₂)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキル-チオ-アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。R³³⁶は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、C₁₋₃₀ハロアルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁₋₃₀アルコキシ、アミノ(NH₂)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキル-チオ-アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

20

30

【0169】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³³は、反応性リン基である。例えば、R³³は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(NR^{P2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)H$ 、 $-OP(O)(SR^P)H$ 、 $-OP(O)(OR^P)R^{P3}$ 、 $-OP(S)(OR^P)R^{P3}$ 、又は $-OP(O)(SR^P)R^{P3}$ である。

40

【0170】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³³は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)$ 、置換されていてもよ

50

い C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P2} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P3} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0171】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ である。例えば、 R^{33} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ であり、式中、 R^P は、シアノエチル ($-CH_2CH_2CN$) であり、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

【0172】

任意選択的に、 R^{32} 及び R^{33} のうちの1つのみが、反応性リン基である。

【0173】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、 R^{33} は、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NH-Z$ であり、式中、 Z は、固体支持体である。

【0174】

任意選択的に、 R^{32} 及び R^{33} のうちの1つのみが、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。

【0175】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} が $-OR^{332}$ である場合、 R^{332} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。例えば、 R^{332} は、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、水素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-OC(O)CH_2CH_2CO_2H$ である。

【0176】

R^{33} が $-SR^{333}$ である場合、 R^{333} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{333} は、水素である。

【0177】

R^{33} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{334}$ である場合、 r は、1~50であり得、 R^{334} は、各出現について独立して、 H 、 $C_{1-C_{30}}$ アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又は R^{335} であり、 R^{335} は、各出現について独立して、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【0178】

R^{33} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{335}$ である場合、 s は、1~50であり得、 R^{335} は、各出現について独立して、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0179】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{332}$ 、又は置換されていてもよい $C_{1-C_{30}}$ アルコキシである。例えば、 R^{33} は、ハロゲン、 $-OR^{332}$ 、又は置換されていてもよい $C_{1-C_{30}}$ アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 F 、 OH 、又は置換されていてもよい $C_{1-C_{30}}$ アルコキシである。

【0180】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_{1-C_4})$ アルキル、 $SO_2NH(C_{1-C_4})$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-C_4})$ アルキル、 $N[(C_{1-C_4})$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_{1-C_8}) アルキル、 $O(C_{1-C_8})$ アルキル (すなわち、 C_{1-C_8} アルコキシ)、 $O(C_{1-C_8})$ ハロアルキル、 (C_{2-C_8}) アルケニル、 (C_{2-C_8}) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノ

10

20

30

40

50

メチレン、アルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{NH}(\text{Me})-\text{C}(\text{O})-\text{アルキレン}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、アルキルカルボニルアミノ、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2-[\text{CH}(\text{OH})]_m-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ 、又は $\text{CH}_2-\text{アリール}$ —アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{33} は、 NH_2 、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 COOH 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ であり、式中、tは、1~21である。例えば、tは、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、tは、16である。

10

【0181】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{R}^{337}$ であり、式中、uは、2~10であり、 R^{337} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ(NH_2)、 CO_2H 、 OH 、又はハロである。例えば、 R^{337} は、 $-\text{CH}_3$ 又は NH_2 である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_u-\text{OMe}$ であるか、又は R^{33} は、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_u\text{NH}_2$ である。

20

【0182】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、uは、2、3、4、5、又は6である。例えば、uは、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、uは、2である。別の非限定的な例では、uは、3又は6である。

【0183】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。例えば、 R^{33} は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CF}_2(\text{CF}_3)_2$ である。

【0184】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OR}^{338})\text{CH}_2\text{OR}^{339}$ であり、式中、 R^{338} 及び R^{339} は、独立して、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{338} 及び R^{339} は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

30

【0185】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{3310}$ であり、式中、 R^{3310} は、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{3310} は、H、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3310} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。

40

【0186】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} 及び R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルケニル、又は置換されていてもよい3~8員ヘテロシクリルを形成する。

【0187】

R^{35}

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{35} は、 R^{551} 、置換されていてもよい C_1-6 アルキル- R^{551} 、置換されていてもよい $-\text{C}_2-6$ アルケ

50

ニル- R^{551} 、又は置換されていてもよい- C_{2-6} アルキニル- R^{551} であり、式中、 R^{551} は、- OR^{552} 、- SR^{553} 、水素、リン基、固体支持体、又は固体支持体へのリンカーであり得る。 R^{551} が- OR^{552} である場合、 R^{552} は、H又はヒドロキシル保護基であり得る。同様に、 R^{551} が- SR^{553} である場合、 R^{553} は、H又は硫黄保護基であり得る。

【0188】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} は、- OR^{552} 又は- SR^{553} である。

【0189】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{552} は、ヒドロキシル保護基である。 R^{552} の例示的なヒドロキシル保護基には、ベンジル、ベンゾイル、2,6-ジクロロベンジル、 α -ブチルジメチルシリル、 α -ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、9-フェニルキサンチン-9-イル(ピキシル)、及び9-(p -メトキシフェニル)キサンチン-9-イル(MOX)が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} は、- OR^{552} であり、 R^{552} は、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)であり、例えば、 R^{35} は、-O-DMTである。

10

【0190】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} は、- $CH(R^{554})-R^{551}$ であり、式中、 R^{554} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

20

【0191】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} が- $CH(R^{554})-R^{551}$ である場合、 R^{554} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-アルキレン$ 、 $NH(Me)-C(O)-アルキレン$ 、 $CH_2-C(O)-アルキル$ 、 $C(O)-アルキル$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{554} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{554} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

30

40

【0192】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{35} は、- $CH(R^{554})-O-R^{552}$ であり、式中、 R^{554} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニ

50

ル、(C₂ - C₈) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂ - C(O) - アルキレン、NH(Me) - C(O) - アルキレン、CH₂ - C(O) - アルキル、C(O) - アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂ - [CH(OH)]_m - (CH₂)_p - OH、CH₂ - [CH(OH)]_m - (CH₂)_p - NH₂、若しくはCH₂ - アリール - アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよいC₁ - C₃₀ アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、R⁵⁵⁴は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、R⁵⁵⁴は、NH₂、OH、C(O)NH₂、COOH、ハロ、SH、又はC₁ - C₆ アルコキシで置換されていてもよいC₁ - C₃₀ アルキルである。

10

【0193】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、R³⁵は、置換されていてもよいC₁ - C₆ アルキル - R⁵⁵¹又は置換されていてもよい - C₂ - C₆ アルケニル - R⁵⁵¹である。

【0194】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³⁵は、-C(R⁵⁵⁴) = CHR⁵⁵¹である。-C(R⁵⁵⁴) = CHR⁵⁵¹の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R^dは、-C(R⁵⁵⁴) = CHR⁵⁵¹であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、R^dは、-C(R⁵⁵⁴) = CHR⁵⁵¹であり、二重結合は、トランス配置にある。

20

【0195】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³⁵は、-CH = CHR⁵⁵¹である。

【0196】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³⁵が-C(R⁵⁵⁴) = CHR⁵⁵¹である場合、R⁵⁵⁴は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁ - C₄) アルキル、SO₂NH(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C₁ - C₄) アルキル、N[(C₁ - C₄) アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C₁ - C₈) アルキル、O(C₁ - C₈) アルキル(すなわち、C₁ - C₈ アルコキシ)、O(C₁ - C₈) ハロアルキル、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₂ - C₈) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂ - C(O) - アルキレン、NH(Me) - C(O) - アルキレン、CH₂ - C(O) - アルキル、C(O) - アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂ - [CH(OH)]_m - (CH₂)_p - OH、CH₂ - [CH(OH)]_m - (CH₂)_p - NH₂、若しくはCH₂ - アリール - アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよいC₁ - C₃₀ アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6であり、R⁵⁵¹は、リン基である。例えば、R³⁵は、-CH = CHR⁵⁵¹である。

30

40

【0197】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁵⁵¹は、反応性リン基である。

【0198】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R³⁵は、-CH = CH - P(O)(OR⁵⁵⁵)₂、-CH = CH - P(S)(OR⁵⁵⁵)₂、-CH = CH - P(S)(SR⁵⁵⁶)(OR⁵⁵⁵)、-CH = CH - P(S)(SR⁵⁵⁶)₂、-CH = CH - OP(O)(OR⁵⁵⁵)₂、-CH = CH - OP(S)(OR⁵⁵⁵)₂、-CH = CH - OP(S)(SR⁵⁵⁶)(OR⁵⁵⁵)、-CH = CH - OP(S)(SR⁵⁵⁶)₂、-CH = CH - SP(O)(OR⁵⁵⁵)₂、-CH = CH - SP(S)(OR⁵⁵⁵)₂

50

、 $-CH=CH-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、又は $-CH=CH-SP(S)(SR^{556})_2$ であり、式中、各 R^{555} は、独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は酸素保護基であり、各 R^{556} は、独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は硫黄保護基である。

【0199】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ における少なくとも1つの R^{555} は、水素である。

10

【0200】

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、又は $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ における少なくとも1つの R^{555} は、水素ではない。例えば、 $P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ における少なくとも1つの R^{555} は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は酸素保護基である。

20

【0201】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ における少なくとも1つの R^{555} は、Hであり、少なくとも1つの R^{555} は、H以外である。

30

【0202】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{555} は、Hである。

【0203】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{555} は、H以外である。

40

【0204】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における少なくとも1つの R^{556} は、

50

Hである。

【0205】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における少なくとも1つの R^{556} は、H以外である。例えば、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における少なくとも1つの R^{556} は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は硫黄保護基である。

10

【0206】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における少なくとも1つの R^{556} は、Hであり、少なくとも1つの R^{556} は、H以外である。

【0207】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{556} は、Hである。

20

【0208】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $-SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{556} は、H以外である。

【0209】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{35} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{555})_2$ であり、式中、各 R^{555} は、H又は酸素保護基である。

【0210】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{33} は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体へのリンカーであり、 R^{35} は、保護ヒドロキシルである。

30

【0211】

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^{32} は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体へのリンカーであり、 R^{35} は、保護ヒドロキシルである。

【0212】

R^{42}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、ハロゲン、 $-OR^{422}$ 、 $-SR^{423}$ 、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{424}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{425}$ 、 $NHC(O)R^{426}$ 、脂質、脂質に共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

40

【0213】

R^{422} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30}

50

C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{423} は、H、硫黄保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{424} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{425} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。 R^{426} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

10

20

30

40

50

【0214】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、反応性リン基である。例えば、 R^{42} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(NR^{P2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)H$ 、 $-OP(O)(SR^P)H$ 、 $-OP(O)(OR^P)R^{P3}$ 、 $-OP(S)(OR^P)R^{P3}$ 、又は $-OP(O)(SR^P)R^{P3}$ である。

【0215】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P2} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P3} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0216】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ である。例えば、 R^{42} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ であり、式中、 R^P は、シアノエチル ($-CH_2CH_2CN$) であり、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

【0217】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、 R^{42} は、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NH-Z$ であり、式中、 Z は、固体支持体である。

【0218】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} が $-OR^{422}$ である場合、 R^{422} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。例えば、 R^{422} は、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、水素であり得る。いくつかの実

施形態では、 R^{42} は、 $-OC(O)CH_2CH_2CO_2H$ である。

【0219】

R^{42} が $-SR^{423}$ である場合、 R^{423} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{423} は、水素である。

【0220】

R^{42} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{424}$ である場合、 r は、1～50であり得、 R^{424} は、各出現について独立して、 H 、 C_1-C_{30} アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラキル、糖、又は R^{425} であり、 R^{425} は、各出現について独立して、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

10

【0221】

R^{42} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{425}$ である場合、 s は、1～50であり得、 R^{425} は、各出現について独立して、アミノ (NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0222】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-OR^{422}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。例えば、 R^{42} は、ハロゲン、 $-OR^{422}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 F 、 OH 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

20

【0223】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル (すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{42} は、 NH_2 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-O(CH_2)_tCH_3$ であり、式中、 t は、1～21である。例えば、 t は、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、 t は、16である。

30

40

【0224】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-O(CH_2)_uR^{427}$ であり、式中、 u は、2～10であり、 R^{427} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ (NH_2)、 CO_2H 、 OH 、又はハロである。例えば、 R^{427} は、 $-CH_3$ 又は NH_2 である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-O(CH_2)_u-OMe$ であるか、又は R^{42} は、 $-O(CH_2)_uNH_2$ である。

【0225】

50

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 u は、2、3、4、5、又は6である。例えば、 u は、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、 u は、2である。別の非限定的な例では、 u は、3又は6である。

【0226】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。例えば、 R^{42} は、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、又は $-CF_2(CF_3)_2$ である。

【0227】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-OCH(CH_2OR^{428})CH_2OR^{429}$ であり、式中、 R^{428} 及び R^{429} は、独立して、 H 、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_{30}$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - C_{30}$ アルキニルである。例えば、 R^{428} 及び R^{429} は、独立して、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキルである。

10

【0228】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、 $-CH_2C(O)NHR^{4210}$ であり、式中、 R^{4210} は、 H 、置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - C_{30}$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - C_{30}$ アルキニルである。例えば、 R^{4210} は、 H 、又は置換されていてもよい $C_1 - C_{30}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{4210} は、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルである。

20

【0229】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} 及び R^4 は、それらが結合している原子と一緒に、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルケニル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクリルを形成する。

【0230】

R^{45}

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{45} は、 R^{551} 、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル- R^{551} 、置換されていてもよい $-C_2 - 6$ アルケニル- R^{551} 、又は置換されていてもよい $-C_2 - 6$ アルキニル- R^{551} であり、式中、 R^{551} は、 $-OR^{552}$ 、 $-SR^{553}$ 、水素、リン基、固体支持体、又は固体支持体へのリンカーであり得る。 R^{551} が $-OR^{552}$ である場合、 R^{552} は、 H 又はヒドロキシル保護基であり得る。同様に、 R^{551} が $-SR^{553}$ である場合、 R^{553} は、 H 又は硫黄保護基であり得る。

30

【0231】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{45} は、 $-OR^{552}$ 又は $-SR^{553}$ である。

【0232】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{552} は、ヒドロキシル保護基である。 R^{552} の例示的なヒドロキシル保護基には、ベンジル、ベンゾイル、2,6-ジクロロベンジル、 t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、9-フェニルキサンチン-9-イル(ピキシル)、及び9-(p -メトキシフェニル)キサンチン-9-イル(MOX)が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{45} は、 $-OR^{552}$ であり、 R^{552} は、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)であり、例えば、 R^{45} は、 $-O-DMT$ である。

40

【0233】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{45} は、 $-C$

50

H (R⁵⁵⁴) - R⁵⁵¹であり、式中、R⁵⁵⁴は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁-C₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂-C₃₀アルケニル、置換されていてもよいC₂-C₃₀アルキニル、又は置換されていてもよいC₁-C₃₀アルコキシである。

【0234】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴⁵が-CH(R⁵⁵⁴)-R⁵⁵¹である場合、R⁵⁵⁴は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C₁-C₄)アルキル、N[(C₁-C₄)アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C₁-C₈)アルキル、O(C₁-C₈)アルキル(すなわち、C₁-C₈アルコキシ)、O(C₁-C₈)ハロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂-C(O)-アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、CH₂-C(O)-アルキル、C(O)-アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-OH、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-NH₂、若しくはCH₂-アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよいC₁-C₃₀アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、R⁵⁵⁴は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、R⁵⁵⁴は、NH₂、OH、C(O)NH₂、COOH、ハロ、SH、又はC₁-C₆アルコキシで置換されていてもよいC₁-C₃₀アルキルである。

10

20

【0235】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、R⁴⁵は、-CH(R⁵⁵⁴)-O-R⁵⁵²であり、式中、R⁵⁵⁴は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH(C₁-C₄)アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C₁-C₄)アルキル、N[(C₁-C₄)アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C₁-C₈)アルキル、O(C₁-C₈)アルキル(すなわち、C₁-C₈アルコキシ)、O(C₁-C₈)ハロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂-C(O)-アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、CH₂-C(O)-アルキル、C(O)-アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-OH、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-NH₂、若しくはCH₂-アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよいC₁-C₃₀アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、R⁵⁵⁴は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、R⁵⁵⁴は、NH₂、OH、C(O)NH₂、COOH、ハロ、SH、又はC₁-C₆アルコキシで置換されていてもよいC₁-C₃₀アルキルである。

30

40

【0236】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、R⁴⁵は、置換されていてもよいC₁-6アルキル-R⁵⁵¹又は置換されていてもよい-C₂-6アルケニル-R⁵⁵¹である。

【0237】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R⁴⁵は、-C(R⁵⁵⁴)=CHR⁵⁵¹である。-C(R⁵⁵⁴)=CHR⁵⁵¹の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R^dは、-C(R⁵⁵⁴)=CHR⁵⁵¹であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、R^dは、-C(R

50

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 $-P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $SP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{555})_2$ 、又は $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ における少なくとも1つの R^{555} は、水素ではない。例えば、 $P(O)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(OR^{555})_2$ 、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(O)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)$

50

) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、SP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)における少なくとも1つのR⁵⁵⁵は、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は酸素保護基である。

【0244】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、SP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)における少なくとも1つのR⁵⁵⁵は、Hであり、少なくとも1つのR⁵⁵⁵は、H以外である。

10

【0245】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における全てのR⁵⁵⁵は、Hである。

【0246】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(O) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における全てのR⁵⁵⁵は、H以外である。

20

【0247】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-P(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁵⁶は、Hである。

30

【0248】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-P(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁵⁶は、H以外である。例えば、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-P(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁵⁶は、置換されていてもよいC₁₋₃₀アルキル、置換されていてもよいC₂₋₃₀アルケニル、又は置換されていてもよいC₂₋₃₀アルキニル、又は硫黄保護基である。

40

【0249】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、-P(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、及び-SP(S) (SR⁵⁵⁶)₂における少なくとも1つのR⁵⁵⁶は、Hであり、少なくとも1つのR⁵⁵⁶は、H以外である。

【0250】

いくつかの実施形態では、-P(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-P(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-OP(S) (OR⁵⁵⁵)₂、-OP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、-OP(S) (SR⁵⁵⁶)₂、-SP(S) (SR⁵⁵⁶) (OR⁵⁵⁵)、及び-

50

$SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{556} は、Hである。

【0251】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-P(S)(SR^{556})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{555})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、 $-OP(S)(SR^{556})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{556})(OR^{555})$ 、及び $SP(S)(SR^{556})_2$ における全ての R^{556} は、H以外である。

【0252】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{45} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{555})_2$ であり、式中、各 R^{555} は、H又は酸素保護基である。

【0253】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{42} は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体へのリンカーであり、 R^{45} は、保護ヒドロキシルである。

【0254】

R^{52}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー（例えば、N-アセチルガラクトサミン（GalNaC））、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり得る。

【0255】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。例えば、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。

【0256】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【0257】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。

【0258】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、ヒドロキシルである。

【0259】

R^{55}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ

10

20

30

40

50

、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_4-30$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)；モノチオホスフェート (ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)；アルファーチオトリホスフェート；ベーターチオトリホスフェート；ガンマーチオトリホスフェート；ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体 (例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 a 及び b は、各々独立して、 $1\sim10$ である)) であり得る。

【0260】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート (ホスホロチオエート)、モノジチオホスフェート (ホスホロジチオエート)、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマーチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートであり得る。

【0261】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、又はビニルホスホネート (VP) 基である。

【0262】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【0263】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである。

【0264】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシである。

【0265】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、ビニ

ルホスホネート基である。

【0266】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ であり得、式中、 X^5 は、存在しない、結合、又はOであり、 R^{51} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい $-C_{2-30}$ アルケニル、又は置換されていてもよい $-C_{2-30}$ アルキニルであり、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオシド間結合への結合である。

【0267】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{51})-R^{52}$ 又は $-C(R^{51})=CHR^{52}$ であり得、式中、 R^{51} は、水素、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい $-C_{2-30}$ アルケニル、又は置換されていてもよい $-C_{2-30}$ アルキニルであり、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオシド間結合への結合である。

10

【0268】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ である。例えば、 R^{55} は、 $-CH(R^{51})-X^5-R^{52}$ であり、式中、 R^{51} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_{1-4})$ アルキル、 $SO_2NH(C_{1-4})$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4})$ アルキル、 $N[(C_{1-4})$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_{1-8}) アルキル、 $O(C_{1-8})$ アルキル(すなわち、 C_{1-8} アルコキシ)、 $O(C_{1-8})$ ハロアルキル、 (C_{2-8}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_{1-30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{51} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{51} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-30} アルキルである。

20

30

【0269】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{51})-O-R^{52}$ であり、式中、 R^{51} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_{1-4})$ アルキル、 $SO_2NH(C_{1-4})$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4})$ アルキル、 $N[(C_{1-4})$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_{1-8}) アルキル、 $O(C_{1-8})$ アルキル(すなわち、 C_{1-8} アルコキシ)、 $O(C_{1-8})$ ハロアルキル、 (C_{2-8}) アルケニル、 (C_{2-8}) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基から独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_{1-30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{51} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{51} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、又は C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよ

40

50

い $C_1 - C_{30}$ アルキルである。

【0270】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-C(R^{51}) = CHR^{52}$ である。 $-C(R^{51}) = CHR^{52}$ の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-C(R^{51}) = CHR^{52}$ であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^{55} は、 $-C(R^{51}) = CHR^{52}$ であり、二重結合は、トランス配置にある。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH = CHR^{52}$ である。

【0271】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオシド間結合への結合である。

【0272】

本明細書に記載される様々な態様の実施形態では、 R^{55} は、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル $-R^{53}$ 、置換されていてもよい $-C_2 - 6$ アルケニル $-R^{53}$ 、又は置換されていてもよい $-C_2 - 6$ アルキニル $-R^{53}$ である。本明細書に記載される様々な態様の実施形態では、 R^{53} は、 $-OR^{54}$ 、 $-SR^{55}$ 、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ であり得、 R^{54} は、水素又は酸素保護基であり、 R^{55} は、水素又は硫黄保護基であり、各 R^{56} は、独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルキニル、又は酸素保護基であり、各 R^{57} は、独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルキニル、又は硫黄保護基である。

【0273】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ における少なくとも1つの R^{56} は、水素である。

【0274】

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ における少なくとも1つの R^{56} は、水素ではない。例えば、 $P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ における少なくとも1つの R^{56} は、置換されていてもよい $C_1 - 30$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルケニル、又は置換されていてもよい $C_2 - 30$ アルキニル、又は酸素保護基である。

【0275】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ にお

10

20

30

40

50

ける少なくとも1つの R^{56} は、Hであり、少なくとも1つの R^{56} は、H以外である。

【0276】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における全ての R^{56} は、Hである。

【0277】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における全ての R^{56} は、H以外である。

10

【0278】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における少なくとも1つの R^{57} は、Hである。

20

【0279】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における少なくとも1つの R^{57} は、H以外である。例えば、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における少なくとも1つの R^{57} は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は硫黄保護基である。

30

【0280】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における少なくとも1つの R^{57} は、Hであり、少なくとも1つの R^{57} は、H以外である。

【0281】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における全ての R^{57} は、Hである。

40

【0282】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、及び $-SP(S)(SR^{57})_2$ における全ての R^{57} は、H以外である。

【0283】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、置換されていてもよい $-C_{2-6}$ アルケニル- R^{53} である。例えば、 R^{55} は、 $-C_{2-6}$ アルケニル- R^{53} であり、式中、 C_{2-6} アルケニルは、OH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C₁-C₄)アルキル、SO₂NH(C₁

50

$-C_4$) アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル (すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される 1、2、3、4、又は 5 つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は 6 であり、 R^{53} は、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ である。

10

【0284】

態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH=CHR^{53}$ である。置換されていてもよい $-C_{2-6}$ アルケニル- R^{53} の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH=CHR^{53}$ であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか 1 つのいくつかの他の実施形態では、 R^{55} は、 $-CH=CHR^{53}$ であり、二重結合は、トランス配置にある。

20

【0285】

態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-CH=CH-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-CH=CH-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-CH=CH-SP(S)(SR^{57})_2$ である。例えば、 R^{55} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{56})_2$ である。

30

【0286】

態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{54} は、水素又は酸素保護基である。例えば、 R^{54} は、水素又は 4, 4'-ジメトキシトリチル (DMT) である。いくつかの好ましい実施形態では、 R^{54} は、H である。

【0287】

本明細書に記載される態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルケニル- R^{53} である。例えば、 R^{55} は、 $-C_{1-6}$ アルケニル- R^{53} であり、式中、 C_{1-6} アルケニルは、OH、CN、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル (すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独

40

50

立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6であり、 R^{53} は、 $-OR^{54}$ 、 $-SR^{55}$ 、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ である。

【0288】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{58})-R^{53}$ であり得、式中、 R^{53} は、 $-OR^{54}$ 、 $-SR^{55}$ 、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-OP(S)(SR^{57})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{56})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、又は $-SP(S)(SR^{57})_2$ であり、 R^{58} は、H、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニルである。

10

【0289】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{58} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-アルキレン$ 、 $NH(Me)-C(O)-アルキレン$ 、 $CH_2-C(O)-アルキル$ 、 $C(O)-アルキル$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは $CH_2-アリール-アルコキシ$ から独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_{1-30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。1つの非限定的な例では、 R^{58} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{58} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、及び C_1-C_6 アルコキシから選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-30} アルキルである。

20

30

【0290】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{58})-O-R^{59}$ であり、式中、 R^{59} は、H、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ である。例えば、 R^{55} は、 $-CH(R^{58})-O-R^{59}$ であり、式中、 R^{58} は、H、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルキルであり、 R^{59} は、H、又は $-P(O)(OR^{56})_2$ である。

40

【0291】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{55} は、 $-CH(R^{58})-S-R^{60}$ であり、式中、 R^{60} は、H、 $-P(O)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(OR^{56})_2$ 、 $-P(S)(SR^{57})(OR^{56})$ 、 $-P(S)(SR^{57})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{56})_2$ である。

【0292】

R^{62}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-O$

50

R^{622} 、 $-SR^{623}$ 、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{624}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{625}$ 、 $NHC(O)R^{626}$ 、脂質、脂質に共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

10

【0293】

R^{622} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{623} は、H、硫黄保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{624} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{625} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。 R^{626} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

20

30

【0294】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、反応性リン基である。例えば、 R^{62} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(NR^{P2})_2$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)H$ 、 $-OP(O)(SR^P)H$ 、 $-OP(O)(OR^P)R^{P3}$ 、 $-OP(S)(OR^P)R^{P3}$ 、又は $-OP(O)(SR^P)R^{P3}$ である。

40

【0295】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(S)(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(SR^P)(N(R^{P2})_2)$ 、 $-OP(O)(OR^P)H$ 、 $-OP(S)(OR^P)$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P2} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、各 R^{P3} は、独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0296】

50

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ である。例えば、 R^{62} は、 $-OP(OR^P)(N(R^{P2})_2)$ であり、式中、 R^P は、シアノエチル($-CH_2CH_2CN$)であり、各 R^{P2} は、イソプロピルである。

【0297】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、 R^{62} は、 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NH-Z$ であり、式中、 Z は、固体支持体である。

【0298】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} が $-OR^{622}$ である場合、 R^{622} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。例えば、 R^{622} は、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、水素であり得る。いくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-OC(O)CH_2CH_2CO_2H$ である。

10

【0299】

R^{62} が $-SR^{623}$ である場合、 R^{623} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{623} は、水素である。

【0300】

R^{62} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{624}$ である場合、 r は、1~50であり得、 R^{624} は、各出現について独立して、 H 、 C_1-C_{30} アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラキル、糖、又は R^{625} であり、 R^{625} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

20

【0301】

R^{62} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{625}$ である場合、 s は、1~50であり得、 R^{625} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0302】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-OR^{622}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。例えば、 R^{62} は、ハロゲン、 $-OR^{622}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 F 、 OH 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

30

【0303】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{62} は、 NH_2 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アル

40

50

コキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-O(CH_2)_tCH_3$ であり、式中、 t は、1～21である。例えば、 t は、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、 t は、16である。

【0304】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-O(CH_2)_uR^{627}$ であり、式中、 u は、2～10であり、 R^{627} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ(NH_2)、 CO_2H 、 OH 、又はハロである。例えば、 R^{627} は、 $-CH_3$ 又は NH_2 である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-O(CH_2)_u-OMe$ であるか、又は R^{62} は、 $-O(CH_2)_uNH_2$ である。

10

【0305】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 u は、2、3、4、5、又は6である。例えば、 u は、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、 u は、2である。別の非限定的な例では、 u は、3又は6である。

【0306】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。例えば、 R^{62} は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、又は $-CF_2(CF_3)_2$ である。

20

【0307】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-OCH(CH_2OR^{628})CH_2OR^{629}$ であり、式中、 R^{628} 及び R^{629} は、独立して、 H 、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{628} 及び R^{629} は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

【0308】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62} は、 $-CH_2C(O)NHR^{6210}$ であり、式中、 R^{6210} は、 H 、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{6210} は、 H 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6210} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。

30

【0309】

R^{63}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{632}$ 、 $-SR^{633}$ 、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、 C_1-30 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{634}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{635}$ 、 $NHC(O)R^{636}$ 、脂質、脂質に共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

40

【0310】

R^{632} は、 H 、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、 C_1-30 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、シクロアルキ

50

ル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{633} は、H、硫黄保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{634} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{635} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。 R^{636} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

10

20

【0311】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 R^{63} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{632}$ 、 $-SR^{633}$ 、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{634}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{635}$ 、 $NHC(O)R^{634}$ である。

30

【0312】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、又は $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ である。例えば、 R^{63} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

40

【0313】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はアルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)である。

【0314】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、ハロゲンである。例えば、 R^{63} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードであり得る。本明細書に記載される態

50

様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、フルオロである。

【0315】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} が $-OR^{632}$ である場合、 R^{632} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。

【0316】

R^{63} が $-SR^{633}$ である場合、 R^{633} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{633} は、水素である。

【0317】

R^{63} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{634}$ である場合、 r は、1~50であり得、 R^{634} は、各出現について独立して、 H 、 C_1-C_{30} アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又は R^{635} であり、 R^{635} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【0318】

R^{63} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{635}$ である場合、 s は、1~50であり得、 R^{635} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0319】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{632}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。例えば、 R^{63} は、ハロゲン、 $-OR^{632}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 F 、 OH 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

【0320】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{63} は、 NH_2 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 $-O(CH_2)_tCH_3$ であり、式中、 t は、1~21である。例えば、 t は、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、 t は、16である。

【0321】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 $-O(CH_2)_uR^{637}$ であり、式中、 u は、2~10であり、 R^{637} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ(NH_2)、 CO_2H 、 OH 、又はハロである。例えば、 R^{637} は、 $-CH_3$ 又は NH_2 である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では

、 R^{63} は、 $-O(CH_2)_u-OMe$ であるか、又は R^{63} は、 $-O(CH_2)_uNH_2$ である。

【0322】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 u は、2、3、4、5、又は6である。例えば、 u は、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、 u は、2である。別の非限定的な例では、 u は、3又は6である。

【0323】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。例えば、 R^{63} は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、又は $-CF_2(CF_3)_2$ である。

【0324】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 $-OCH(CH_2OR^{638})CH_2OR^{639}$ であり、式中、 R^{638} 及び R^{639} は、独立して、 H 、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{638} 及び R^{639} は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

【0325】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、 $-CH_2C(O)NHR^{6310}$ であり、式中、 R^{6310} は、 H 、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{6310} は、 H 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6310} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。

【0326】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、フルオロ、 $-O-MOE$ 、 $-O$ -アルキル（例えば、メトキシ若しくは $-O-C_{16}$ 脂肪族）、 $-O$ -アルケン、 $-O$ -アルキン、 $-O$ -脂質、 $-O$ -分岐脂質、又はアミノアルキルである。

【0327】

R^{64}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{642}$ 、 $-SR^{643}$ 、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、 C_1-30 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{644}$ 、シアノ、アルキル-チオ-アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{645}$ 、 $NHC(O)R^{646}$ 、脂質、脂質に共有結合したリンカー、リガンド、リガンドに共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

【0328】

R^{642} は、 H 、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、 C_1-30 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{643} は、 H 、硫黄保護基、置換されていてもよい C_1-30 アルキル、 C_1-30 ハロアルキル、置換されていてもよい C_2-30 アルケニル、置換されていてもよい C_2-30 アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-30 アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアルであり得る。 R^{644} は、H、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。 R^{645} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。 R^{646} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

10

【0329】

本明細書に説明される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 R^{64} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{642}$ 、 $-SR^{643}$ 、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、 C_{1-30} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリアルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、 $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{644}$ 、シアノ、アルキルチオールアルキル、チオールコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{645}$ 、 $NHC(O)R^{644}$ である。

20

【0330】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ 、又は $-O-C_{4-30}$ アルキル- $ON(CH_2R^8)(CH_2R^9)$ である。例えば、 R^{64} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)、アルコキシアルキルアミン、アルコキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

30

【0331】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はアルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル)である。

40

【0332】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、ハロゲンである。例えば、 R^{64} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードであり得る。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、フルオロである。

【0333】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} が $-OR^{642}$ である場合、 R^{642} は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。

50

【0334】

R^{64} が $-SR^{643}$ である場合、 R^{643} は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{643} は、水素である。

【0335】

R^{64} が $-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{644}$ である場合、 r は、1～50であり得、 R^{644} は、各出現について独立して、 H 、 C_1-C_{30} アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又は R^{645} であり、 R^{645} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

10

【0336】

R^{64} が $-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{645}$ である場合、 s は、1～50であり得、 R^{645} は、各出現について独立して、アミノ(NH_2)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【0337】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{642}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。例えば、 R^{64} は、ハロゲン、 $-OR^{642}$ 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 F 、 OH 、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

20

【0338】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ($=O$)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシであり、「 m 」及び「 p 」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{64} は、 NH_2 、 OH 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、 SH 、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-O(CH_2)_tCH_3$ であり、式中、 t は、1～21である。例えば、 t は、14、15、16、17、又は18である。1つの非限定的な例では、 t は、16である。

30

40

【0339】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-O(CH_2)_uR^{647}$ であり、式中、 u は、2～10であり、 R^{647} は、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ(NH_2)、 CO_2H 、 OH 、又はハロである。例えば、 R^{647} は、 $-CH_3$ 又は NH_2 である。したがって、本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-O(CH_2)_u-OMe$ であるか、又は R^{64} は、 $-O(CH_2)_uNH_2$ である。

【0340】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 u は、2、3、

50

4、5、又は6である。例えば、uは、2、3、又は6である。1つの非限定的な例では、uは、2である。別の非限定的な例では、uは、3又は6である。

【0341】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。例えば、 R^{64} は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、又は $-CF_2(CF_3)_2$ である。

【0342】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-OCH(CH_2OR^{648})CH_2OR^{649}$ であり、式中、 R^{648} 及び R^{649} は、独立して、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{648} 及び R^{649} は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

10

【0343】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{64} は、 $-CH_2C(O)NHR^{6410}$ であり、式中、 R^{6410} は、H、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニルである。例えば、 R^{6410} は、H、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6410} は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルである。

20

【0344】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、水素、フルオロ、 $-O-MOE$ 、 $-O$ -アルキル（例えば、メトキシ若しくは $-O-C_{16}$ 脂肪族）、 $-O$ -アルケン、 $-O$ -アルキン、 $-O$ -脂質、 $-O$ -分岐脂質、又はアミノアルキルである。

【0345】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} 及び R^{64} のうちの一方は、ヒドロキシルであり、他方は、水素、メトキシ、フルオロ、 $-O-MOE$ 、 $-O$ -アルキル、 $-O$ -アルケン、 $-O$ -アルキン、 $-O-C_{16}$ 、 $-O$ -脂質、 $-O$ -分岐脂質、又はアミノアルキルである。

30

【0346】

R^{65}

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 R^{651} 、置換されていてもよい C_1-6 アルキル- R^{651} 、置換されていてもよい $-C_2-6$ アルケニル- R^{651} 、又は置換されていてもよい $-C_2-6$ アルキニル- R^{651} であり、式中、 R^{651} は、 $-OR^{652}$ 、 $-SR^{653}$ 、水素、リン基、固体支持体、又は固体支持体へのリンカーであり得る。 R^{651} が $-OR^{652}$ である場合、 R^{652} は、H又はヒドロキシル保護基であり得る。同様に、 R^{651} が $-SR^{653}$ である場合、 R^{653} は、H又は硫黄保護基であり得る。

40

【0347】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-OR^{652}$ 又は $-SR^{653}$ である。

【0348】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{652} は、ヒドロキシル保護基である。 R^{652} の例示的なヒドロキシル保護基には、ベンジル、ベンゾイル、2,6-ジクロロベンジル、 t -ブチルジメチルシリル、 t -ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、9-フェニルキサンチン-9-イル(ピキシル)、及び9-(p -メトキシフェニル)キサンチン-9-イル(MOX)が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-OR^{652}$ であり、 R^{652} は、

50

4, 4'-ジメトキシトリチル (DMT) であり、例えば、 R^{65} は、 $-O-DMT$ である。

【0349】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-CH(R^{654})-R^{651}$ であり、式中、 R^{654} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニル、又は置換されていてもよい C_1-C_{30} アルコキシである。

【0350】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} が $-CH(R^{654})-R^{651}$ である場合、 R^{654} は、Hであるか、又はOH、CN、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4) \text{ アルキル}]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル (すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{654} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{654} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

【0351】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-CH(R^{654})-O-R^{652}$ であり、式中、 R^{654} は、Hであるか、又はOH、CN、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4) \text{ アルキル}]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル (すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。例えば、 R^{654} は、Hである。いくつかの他の非限定的な例では、 R^{654} は、 NH_2 、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、ハロ、SH、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルである。

【0352】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、 R^{65} は、置換されていてもよい C_1-6 アルキル- R^{651} 又は置換されていてもよい $-C_2-6$ アルケニル- R^{651} である。

【0353】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-C$

(R^{654}) = CHR^{651} である。 $-C(R^{654}) = CHR^{651}$ の二重結合は、シス又はトランス配置にあり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^d は、 $-C(R^{654}) = CHR^{651}$ であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 R^d は、 $-C(R^{654}) = CHR^{651}$ であり、二重結合は、トランス配置にある。

【0354】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-CH=CHR^{651}$ である。

【0355】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} が $-C(R^{654}) = CHR^{651}$ である場合、 R^{654} は、Hであるか、又はOH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-アルキレン$ 、 $NH(Me)-C(O)-アルキレン$ 、 $CH_2-C(O)-アルキル$ 、 $C(O)-アルキル$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、若しくは $CH_2-アリール-アルコキシ$ から独立して選択される1、2、3、4、若しくは5つの置換基で置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6であり、 R^{651} は、リン基である。例えば、 R^{65} は、 $-CH=CHR^{651}$ である。

【0356】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{651} は、反応性リン基である。

【0357】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-CH=CH-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-CH=CH-SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-CH=CH-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、又は $-CH=CH-SP(S)(SR^{656})_2$ であり、式中、各 R^{655} は、独立して、水素、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニル、又は酸素保護基であり、各 R^{656} は、独立して、水素、置換されていてもよい C_1-C_{30} アルキル、置換されていてもよい C_2-C_{30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_2-C_{30} アルキニル、又は硫黄保護基である。

【0358】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、 $SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $SP(S)(OR^{655})_2$ 、及び $SP(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ における少なくとも1つの R^{655} は、水素である。

【0359】

態様のいずれか1つのいくつかの他の実施形態では、 $-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})_2$

)、 $SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{655})_2$ 、又は $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ における少なくとも1つの R^{655} は、水素ではない。例えば、 $P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{655})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ における少なくとも1つの R^{655} は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は酸素保護基である。

【0360】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{655})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ における少なくとも1つの R^{655} は、Hであり、少なくとも1つの R^{655} は、H以外である。

10

【0361】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における全ての R^{655} は、Hである。

20

【0362】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(O)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(OR^{655})_2$ 、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(O)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における全ての R^{655} は、H以外である。

【0363】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における少なくとも1つの R^{656} は、Hである。

30

【0364】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における少なくとも1つの R^{656} は、H以外である。例えば、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における少なくとも1つの R^{656} は、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、又は置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、又は硫黄保護基である。

40

【0365】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における少なくとも1つの R^{656} は、Hであり、少なくとも1つの R^{656} は、H以外である。

50

【0366】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における全ての R^{656} は、Hである。

【0367】

いくつかの実施形態では、 $-P(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-P(S)(SR^{656})_2$ 、 $-OP(S)(OR^{655})_2$ 、 $-OP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、 $-OP(S)(SR^{656})_2$ 、 $-SP(S)(SR^{656})(OR^{655})$ 、及び $-SP(S)(SR^{656})_2$ における全ての R^{656} は、H以外である。

10

【0368】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65} は、 $-CH=CH-P(O)(OR^{655})_2$ であり、式中、各 R^{655} は、H又は酸素保護基である。

【0369】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{63} は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体へのリンカーであり、 R^{65} は、保護ヒドロキシルである。

【0370】

R^{62x}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62x} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアシル（例えば、メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、リガンド、1つ以上のリガンドに共有結合したリンカー（例えば、N-アセチルガラクトサミン（GalNAc））、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）であり得る。

20

【0371】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62x} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、3'-オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド若しくは逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。例えば、 R^{62x} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{52} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ ）である。

30

【0372】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62x} は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

40

【0373】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62x} は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。

【0374】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{62x} は、ヒドロキシルである。

【0375】

R^{65x}

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ

50

シ、置換されていてもよい C_{1-30} アルキル、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、 $-O-C_{4-30}$ アルキル-ON (CH_2R^8) (CH_2R^9)、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-5'$)、ジホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$)、トリホスフェート ($(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-P(HO)(O)-O-5'$)；モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、 $(HO)_2(S)P-O-5'$)、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、 $(HO)(HS)(S)P-O-5'$)、ホスホロチオレート ($(HO)_2(O)P-S-5'$)；アルファーチオトリホスフェート；ベーターチオトリホスフェート；ガンマーチオトリホスフェート；ホスホルアミデート ($(HO)_2(O)P-NH-5'$ 、 $(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$)、アルキルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、アルキルエーテルホスホネート ($R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル (CH_2OMe)、エトキシメチルなど)、 $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、又は $(HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 X は、 O 、 S 、又は置換されていてもよいアルキルである)、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、 $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ (式中、 a 及び b は、各々独立して、 $1 \sim 10$ である)) であり得る。

【0376】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-30} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、ビニルホスホネート (VP) 基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート）、ホスホロチオレート、アルファーチオトリホスフェート、ベーターチオトリホスフェート、ガンマーチオトリホスフェート、ホスホルアミデート、又はアルキルホスホネートであり得る。

【0377】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{2-30} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシ、又はビニルホスホネート (VP) 基である。

【0378】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【0379】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである。

【0380】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、置

換されていてもよい C_{2-30} アルケニル又は置換されていてもよい C_{1-30} アルコキシである。

【0381】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^{65x} は、ビニルホスホネート基である。

【0382】

L

本明細書に記載される様々な態様の実施形態では、L は、リンカーである。

【0383】

本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、化合物の2つの部分を接続する有機部分を意味する。リンカーは、典型的には、直接結合、又は酸素若しくは硫黄などの原子、 NR^1 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^1$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH などの単位、又は原子の鎖、例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘテロシクリルアルキニル (alkylheterocyclalkynyl)、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘテロアリール (alkynylheteroaryl) を含み、1つ以上のメチレンは、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 、切断可能な結合基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環によって中断又は終結され得、式中、 R^1 は、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【0384】

いくつかの実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、標的細胞内部のプロセスに依存して、細胞質内での還元、リソソーム若しくはエンドソームにおける酸性条件への曝露、又は細胞内の特定の酵素（例えば、プロテアーゼ）による切断としてリンカーが一緒に保持している2つの部分を遊離するリンカーである。したがって、切断可能なリンカーは、標的細胞内の内部移行及び処理後に、2つの部分を元の形態で解放することを可能にする。切断可能なリンカーには、それらの結合が酵素（例えば、ペプチドリンカー）、還元条件（例えば、ジスルフィドリンカー）、又は酸性条件（例えば、ヒドラゾン及びカーボネート）によって切断され得るリンカーが含まれるが、これらに限定されない。

【0385】

概して、切断可能なリンカーは、少なくとも1つの切断可能な結合基を含む。切断可能な結合基とは、細胞の外部で十分に安定であるが、標的細胞内に入ると、切断されて、リンカーが一緒に保持している2つの部分を解放する基である。好ましい実施形態では、切断可能な結合基は、対象の血液若しくは血清中、又は第2の基準条件（例えば、血液若し

10

20

30

40

50

くは血清中に見られる状態を模倣するか又は表すように選択することができる) 下よりも標的細胞中若しくは第1の基準条件(例えば、細胞内条件を模倣するか又は表すように選択され得る) 下で少なくとも10倍以上、好ましくは少なくとも100倍速く切断される。

【0386】

切断可能な結合基は、切断因子、例えば、pH、酸化還元電位又は分解性分子の存在、の影響を受け易い。概して切断因子は、血清又は血液中においてよりも、細胞の内部で、より広範に広がっているか又はより高いレベル若しくは活性で見られる。このような分解剤の例としては、特定の基質のために選択される又は基質特異性を有さない酸化還元剤(例えば、還元によって酸化還元切断可能な結合基を分解できる、細胞中に存在する酸化酵素若しくは還元酵素又はメルカプタンなどの還元剤を含む) ; エステラーゼ ; 酸性環境を作り出すことができるエンドソーム又は因子(例えば、5以下のpHをもたらすもの) ; 一般酸、ペプチダーゼ(基質特異的であり得る) 及びホスファターゼとして作用することによって酸切断可能な結合基を加水分解若しくは分解できる酵素が挙げられる。

10

【0387】

切断可能な結合基、例えばジスルフィド結合などは、pHの影響を受け易い場合がある。ヒト血清のpHは7.4であるが、平均細胞内pHはわずかに低く、約7.1~7.3の範囲である。エンドソームは、5.5~6.0の範囲のより酸性のpHであり、またリソソームは、およそ5.0の更により酸性のpHである。いくつかのリンカーは、好ましいpHで切断される切断可能な結合基を有し、それによってリガンドから細胞の内側、又は細胞の所望の区画内にカチオン性脂質を放出する。

20

【0388】

リンカーは、特定の酵素によって切断可能である切断可能な結合基を含み得る。リンカー中に組み込まれる切断可能な結合基の種類は、標的とする細胞に左右され得る。例えば、肝臓ターゲティングリガンドは、エステル基を含むリンカーを介してカチオン性脂質と結合できる。肝細胞は、エステラーゼが豊富であるため、リンカーは、肝細胞中では、エステラーゼが豊富でない細胞型においてよりも効率的に切断されることとなる。エステラーゼが豊富な他の細胞型としては、肺、腎皮質及び精巣の細胞が挙げられる。肝細胞及び滑膜細胞などのペプチダーゼが豊富な細胞型を標的とする場合には、ペプチド結合を含有するリンカーを使用することができる。

30

【0389】

概して、候補の切断可能な結合基の適合性は、分解剤が候補結合基を切断する能力(又は条件)を試験することによって評価可能である。また、血液中で、又は他の非標的組織と接触したときに切断に抵抗する能力について、候補の切断可能な結合基を試験することもまた望ましいであろう。したがって、第1の条件と第2の条件との間で、切断に対する相対的な感受性を決定することができ、ここで第1の条件は、標的細胞において切断を示すように選択され、第2の条件は、他の組織又は生物学的流体中で、例えば、血液若しくは血清中で、切断を示すように選択される。評価は、無細胞系において、細胞において、細胞培養液において、臓器又は組織の培養液において、又は動物の全身において、実施され得る。無細胞条件又は培養条件において初期評価を行うこと及び動物の全身における更なる評価によって確認することが、有用であり得る。好ましい実施形態では、有用な候補化合物は、血液又は血清(又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で)と比較して、細胞において(又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で)少なくとも2、4、10、又は100倍速く切断される。

40

【0390】

切断可能な結合基の1つのクラスは、酸化還元切断可能な結合基であり、これは、還元又は酸化時に切断される、本発明によるdsRNA分子において使用され得る。還元的に切断可能な結合基の例としては、ジスルフィド結合基(-S-S-)が挙げられる。候補の切断可能な結合基が、適した「還元的に切断可能な結合基」であるか、又は例えば、特定のiRNA部分及び特定のターゲティング物質とともに使用するのに適しているか否か

50

を決定するために、本明細書において記載する方法に目を向けることができる。例えば、細胞中、例えば標的細胞中で観察されるであろう切断の速度を模倣する、当技術分野で公知の試薬を使用してジチオスレイトール（DTT）又は他の還元剤とともにインキュベートすることによって、候補を評価することができる。候補はまた、血液又は血清条件を模倣するように選択された条件下で評価することもできる。好ましい実施形態では、候補化合物は、血液中最大で10%切断される。好ましい実施形態では、有用な候補化合物は、血液中（又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞中で（又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で）少なくとも2、4、10、又は100倍速い速度で分解される。候補化合物の切断の速度は、細胞内媒体を模倣するように選択された条件下での標準酵素動態アッセイを用いて決定され、細胞外媒体を模倣するように選択された条件と比較され得る。

10

【0391】

本発明によるdsRNA分子において使用され得るリン酸系切断可能な結合基は、リン酸基を分解又は加水分解する作用物質によって切断される。細胞内においてリン酸基を切断する作用物質の例としては、細胞中のホスファターゼなどの酵素がある。リン酸系結合基の例は、 $-O-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(SR_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-S-$ であり、式中、 R_k は、各出現について独立して、水素、 $C1-C20$ アルキル、 $C1-C20$ ハロアルキル、 $C6-C10$ アリール、 $C7-C12$ アラルキルであり得る。好ましい実施形態としては、 $-O-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(OH)-S-$ 、 $-S-P(O)(OH)-S-$ 、 $-O-P(S)(OH)-S-$ 、 $-S-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(H)-O-$ 、 $-O-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-O-$ 、 $-S-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-S-$ 、 $-O-P(S)(H)-S-$ である。好ましい実施形態としては、 $-O-P(O)(OH)-O-$ がある。これらの候補は、上述のものと類似した方法を使用して評価することができる。

20

30

【0392】

本発明によるdsRNA分子において使用され得る酸切断可能な結合基は、酸性条件下で切断される結合基である。好ましい実施形態では、酸切断可能な結合基は、pHが約6.5以下（例えば、約6.0、5.5、5.0、又はそれ以下）である酸性環境において、又は一般酸として作用できる酵素などの作用物質によって、切断される。細胞内においては、特定の低pHオルガネラ、例えばエンドソーム及びリソソームが、酸切断可能な結合基のための切断環境をもたらすことができる。酸切断可能な結合基の例としては、これに限定されないが、ヒドラゾン、エステル及びアミノ酸のエステルが挙げられる。酸切断可能な基は、一般式 $-C=NN-$ 、 $C(O)O$ 、又は $-OC(O)$ を有し得る。好ましい実施形態では、エステル（アルコキシ基）の酸素に結合する炭素は、アリール基、置換アルキル基又は三級アルキル基、例えばジメチルペンチル若しくはt-ブチルである。これらの候補は、上述のものと類似した方法を使用して評価することができる。

40

【0393】

本発明によるdsRNA分子において使用され得るエステル系切断可能な結合基は、細胞内のエステラーゼ及びアミダーゼなどの酵素によって切断される。エステル系の切断可能な結合基の例としては、これに限定されないが、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基のエステルが挙げられる。エステルの切断可能な結合基は、一般式 $-C(O)O-$ 又は $-OC(O)-$ を有する。これらの候補は、上述のものと類似した方法を使用して評価することができる。

【0394】

50

本発明による dsRNA 分子において使用され得るペプチド系切断可能な結合基は、細胞内のペプチダーゼ及びプロテアーゼなどの酵素によって切断される。ペプチド系の切断可能な結合基は、アミノ酸の間で形成されて、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチドなど）及びポリペプチドが得られるペプチド結合である。ペプチド系の切断可能な基は、アミド基（ $-C(O)NH-$ ）を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレン又はアルキネレンの間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸の間で形成されて、ペプチド及びタンパク質が得られる、アミド結合の特殊な型である。ペプチド系の切断基は、概して、アミノ酸の間で形成されてペプチド及びタンパク質が得られるペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定され、全てのアミド官能基を含むものではない。ペプチド系の切断可能な結合基は、一般式 $-NHCHR^A C(O)NHCHR^B C(O)-$ を有し、式中、 R^A 及び R^B は、2つの隣接するアミノ酸の R 基である。

10

【0395】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、L は、結合である。

【0396】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、L は、存在せず、例えば、 R^6 又は R^7 は、 $-R^L$ である。

【0397】

L^P

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、リンカーである。例えば、 L^P は、結合であり得る。

20

【0398】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキレン（例えば、 $-(CH_2)_b-$ 、式中、b は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、14、15、16、17、18、19、若しくは20である）、又は置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキニレンであり、アルキレン又はアルキニレンの骨格は、O、S、S(O)、 SO_2 、 NR^1 、 $NR^1-C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、切断可能な結合基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、 R^{N1} は、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。例えば、 L^P は、置換されていてもよい C_1-C_6 アルキレンである。

30

【0399】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、置換されていてもよい C_1-C_{20} アルキレンであり、アルキレンの骨格は、ヘテロアリール（例えば、トリアゾール）又は $NHC(O)$ で中断される。

【0400】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、置換されていてもよい C_2-C_{20} アルキレンである。例えば、 L^P は、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_{11}-$ 、 $-(CH_2)_{12}-$ 、 $-(CH_2)_{13}-$ 、 $-(CH_2)_{15}-$ 、又は $-(CH_2)_{17}-$ である。

【0401】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、ポリエチレングリコールである。例えば、 L^P は、 $-(CH_2CH_2O)_{L'}-O-CH_2-$ であり、式中、 L' は、1~25 から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 L' は、1~10 から選択される整数である。例えば、 L' は、1、2、3、4、5、又は6である。

40

【0402】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 L^P は、存在しない。

【0403】

ヌクレオシド間結合

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」とは、隣接するヌクレオシド間の共有結合を指す。ヌクレオシド間結合の2つの主なクラスは、リン原子が存在するか又は

50

存在しないかによって定義される。代表的なリン含有結合には、ホスホジエステル ($P=O$)、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホルアミデート、及びホスホロチオエート ($P=S$) が含まれるが、これらに限定されない。代表的な非リン含有結合基には、メチレンメチルイミノ ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$)、チオジエステル ($-O-C(O)-S-$)、チオノカルバメート ($-O-C(O)(NH)-S-$)、シロキサン ($-O-Si(H)_2-O-$)、及び N, N' -ジメチルヒドラジン ($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$) が含まれるが、これらに限定されない。修飾ヌクレオシド間結合は、天然ホスホジエステル結合と比較して、オリゴヌクレオチド化合物のヌクレアーゼ耐性を変化、典型的には増加させるために使用され得る。特定の実施形態では、キラル原子を有する結合は、ラセミ混合物として、別個のエナンチオマーとして調製され得る。代表的なキラル結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるが、これらに限定されない。リン含有結合及び非リン含有結合の調製方法は、当業者に周知である。

10

【0404】

ヌクレオシド間結合におけるリン酸基は、酸素のうちの1つを異なる置換基で置換することによって修飾され得る。この修飾の1つの結果は、オリゴヌクレオチドの核酸分解に対する耐性の増加であり得る。修飾リン酸基の例には、ホスホロチオエート、ホスホロセレネート、ボラノホスフェート、ボラノホスフェートエステル、水素ホスホネート、ホスホロアミデート、アルキル又はアリールホスホネート、及びホスホトリエステルが含まれる。いくつかの実施形態では、ホスホジエステルヌクレオシド間結合における非架橋リン酸酸素原子のうちの1つは、以下のうちのいずれかにより置き換えられ得る： S 、 Se 、 BR_3 (R は、水素、アルキル、アリール)、 C (すなわち、アルキル基、アリール基など)、 H 、 NR_2 (R は、水素、置換されていてもよいアルキル、アリール)、又は OR (R は、置換されていてもよいアルキル若しくはアリールである)。非修飾リン酸基におけるリン原子は、アキラルである。しかしながら、非架橋酸素のうちの1つを上記の原子又は原子の基のうちの1つで置換すると、リン原子がキラルになる。言い換えれば、このように修飾されたリン酸基におけるリン原子は、不斉中心である。不斉リン原子は、「 R 」配置 (ここでは R_p) 又は「 S 」配置 (ここでは S_p) のいずれかを有することができる。

20

【0405】

ホスホロジチオエートは、硫黄によって置き換えられた両方の非架橋酸素を有する。ホスホロジチオエート中のリン中心はアキラルであり、オリゴヌクレオチドジアステレオマーの形成を妨げる。したがって、理論に拘束されることは望まないが、キラル中心を除去する両方の非架橋酸素への修飾、例えば、ホスホロジチオエート形成は、それらがジアステレオマー混合物を産生することができないという点で望ましい場合がある。非架橋酸素は、独立して、 O 、 S 、 Se 、 B 、 C 、 H 、 N 、又は OR (R は、アルキル又はアリールである) のいずれか1つであり得る。

30

【0406】

ホスホジエステルヌクレオシド間結合は、架橋酸素 (すなわち、リン酸をヌクレオシドの糖に結合する酸素) を窒素 (架橋ホスホロアミデート)、硫黄 (架橋ホスホロチオエート)、及び炭素 (架橋メチレンホスホネート) で置換することによって修飾することもできる。置換は、結合酸素のうちの1つ又は両方の結合酸素のいずれかで起こり得る。架橋酸素がヌクレオシドの3'-酸素場合、炭素での置換が好ましい。架橋酸素がヌクレオシドの5'-酸素である場合、窒素での置換が好ましい。

40

【0407】

リン酸と結合している酸素のうちの少なくとも1つが置換されているか、又はリン酸基が非リン酸基によって置換されている修飾ホスフェート結合は、「非ホスホジエステル糖間結合」又は「非ホスホジエステルリンカー」とも称される。

【0408】

特定の実施形態では、リン酸基は、非リン含有コネクタ、例えば、デホスホリンカーに

50

よって置換され得る。デホスホリンカーは、本明細書では非ホスホジエステルリンカーとも称される。理論に束縛されることは望まないが、荷電ホスホジエステル基は、ヌクレオチド分解における反応中心であるため、中性構造模倣体との置換によりヌクレアーゼの安定性が向上すると考えられる。再び、理論に束縛されることは望まないが、いくつかの実施形態では、荷電リン酸基が中性部分で置換される改変を導入することが望ましい場合がある。

【0409】

リン酸基を置換することができる部分の例には、アミド（例えば、アミド-3（3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'）、及びアミド-4（3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'））、ヒドロキシルアミノ、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキサミド、カーボネート、カルボキシメチル、カルバメート、カルボキシレートエステル、チオエーテル、エチレンオキシドリンカー、スルフィド、スルホネート、スルホンアミド、スルホネートエステル、チオホルムアセタール（3'-S-CH₂-O-5'）、ホルムアセタール（3'-O-CH₂-O-5'）、オキシム、メチレンイミノ、メチケンカルボニルアミノ、メチレンメチルイミノ（MMI、3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'）、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、メチレンオキシメチルイミノ、エーテル（C3'-O-C5'）、チオエーテル（C3'-S-C5'）、チオアセトアミド（C3'-N(H)-C(=O)-CH₂-S-C5'、C3'-O-P(O)-O-SS-C5'、C3'-CH₂-NH-NH-C5'、3'-NHP(O)(OCH₃)-O-5'、及び3'-NHP(O)(OCH₃)-O-5'、並びに混合したN、O、S、及びCH₂構成部分を含む非イオン性結合が含まれるが、これらに限定されない。例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, (pp. 40-65)を参照されたい。好ましい実施形態には、メチレンメチルイミノ（MMI）、メチレンカルボニルアミノ、アミド、カルバメート、及びエチレンオキシドリンカーが含まれる。

【0410】

当業者であれば、特定の事例では、非架橋酸素の置換が、隣接する2'-OHによる糖間結合の切断の増強をもたらし得、したがって、多くの事例では、非架橋酸素の修飾は、2'-OHの修飾、例えば、隣接する糖間結合の切断に関与しない修飾、例えば、アラビノース糖、2'-O-アルキル、2'-F、LNA、及びENAを必要とし得ることを認識している。

【0411】

好ましい非ホスホジエステルヌクレオシド間結合には、ホスホロチオエート、少なくとも1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上のSp異性体のエナンチオマー過剰率を有するホスホロチオエート、少なくとも1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上のRp異性体のエナンチオマー過剰率を有するホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリオエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチル-ホスホネート）、セレノホスフェート、ホスホルアミデート（例えば、N-アルキルホスホルアミデート）、及びボラノホスホネートが含まれる。

【0412】

更なる例示的な非リン含有ヌクレオシド間結合基は、米国特許第5,034,506号、同第5,166,315号、同第5,185,444号、同第5,214,134号、同第5,216,141号、同第5,235,033号、同第5,264,562号、同第5,264,564号、同第5,405,938号、同第5,434,257号、同第5,466,677号、同第5,470,967号、同第5,489,677号、同第5,541,307号、同第5,561,225号、同第5,596,086号、同第5,

602, 240号、同第5, 610, 289号、同第5, 602, 240号、同第5, 608, 046号、同第5, 610, 289号、同第5, 618, 704号、同第5, 623, 070号、同第5, 663, 312号、同第5, 633, 360号、同第5, 677, 437号、同第5, 792, 608号、同第5, 646, 269号、及び同第5, 677, 439号に記載されており、各々の内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0413】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、非イオン性である1つ以上の中性ヌクレオシド間結合を含む。好適な中性ヌクレオシド間結合には、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5')、アミド-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5')、アミド-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5')、ホルムアセタール (3'-O-CH₂-O-5')、及びチオホルムアセタール (3'-S-CH₂-O-5')；シロキサン (ジアルキルシロキサン)、カルボキシレートエステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホネートエステル、及び／又はアミドを含む非イオン性結合 (例えば、Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook Eds. ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, (pp. 40-65) を参照されたい)；並びに混合したN、O、S、及びCH₂構成部分を含む非イオン性結合が含まれるが、これらに限定されない。

10

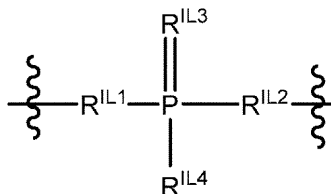
20

【0414】

一実施形態では、非ホスホジエステル骨格結合は、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、アルキル-ホスホネート、及びホスホルアミデート骨格結合からなる群から選択される。

【0415】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、ヌクレオシド間結合は、



30

であり、式中、R^{IL1}及びR^{IL2}は、各出現について各々独立して、非存在、O、S、CH₂、NR (Rは、水素、アルキル、アリールである)、又は置換されていてもよいアルキレンであり、アルキレンの骨格は、内部及び／又は末端にO、S、SS、及びNR (Rは、水素、アルキル、アリールである)のうちの1つ以上を含み得、R^{IL3}及びR^{IL4}は、各々独立して、O、OR (Rは、水素、アルキル、アリールである)、S、Se、BR₃ (Rは、水素、アルキル、アリールである)、BH₃⁻、C (すなわち、アルキル基、アリール基など)、H、NR₂ (Rは、水素、アルキル、アリールである)、アルキル、又はアリールからなる群から選択される。R^{IL1}及びR^{IL2}のうちの一方は、第1のヌクレオシド糖の5'炭素に結合した酸素を置き換えており、R^{IL1}及びR^{IL2}のうちの他方は、第2のヌクレオシド糖の3' (又は2')炭素に結合した酸素を置き換えていることが理解される。

40

【0416】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、R^{IL1}、R^{IL2}、R^{IL3}、及びR^{IL4}は全て、Oである。

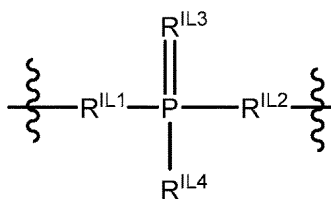
【0417】

いくつかの実施形態では、R^{IL1}及びR^{IL2}は、Oであり、R^{IL3}及びR^{IL4}のうちの少なくとも1つは、O以外である。例えば、R^{IL3}及びR^{IL4}のうちの一方は、Sであり、他方は、Oであるか、又はR^{IL3}及びR^{IL4}の両方が、Sである。

50

【0418】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 又は R^5 のうちの1つは、修飾ヌクレオシド間結合、例えば、以下の構造：



のヌクレオシド間結合への結合であり、式中、 R^{IL1} 、 R^{IL2} 、 R^{IL3} 、及び R^{IL4} のうちの少なくとも1つは、Oではない。例えば、 R^{IL3} 及び R^{IL4} のうちの少なくとも1つは、Sである。

10

【0419】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 及び R^5 の両方が、修飾ヌクレオシド間結合への結合である。

【0420】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【0421】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

20

【0422】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^3 は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、 R^5 は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【0423】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、 R^5 は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、 R^3 は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【0424】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8つ以上の修飾ヌクレオシド間結合を含むことができる。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、又は6つの修飾ヌクレオシド間結合を含むことができる。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、又は4つの修飾ヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つの修飾ヌクレオシド間結合を含み、オリゴヌクレオチドの3'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つの修飾ヌクレオシド間結合を更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間、並びにオリゴヌクレオチドの3'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間に修飾ヌクレオシド間結合を含む。

30

40

【0425】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエートである。したがって、態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、又は6つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、又は4つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて

50

最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、オリゴヌクレオチドの3'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間、並びにオリゴヌクレオチドの3'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間に修飾ヌクレオシド間結合を含む。

【0426】

酸素保護基

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態は、酸素保護基（本明細書ではヒドロキシル保護基とも称される）を含む。酸素保護基には、 R^{OP1} 、 $-N(R^{OP2})_2$ 、 $-C(=O)SR^{OP1}$ 、 $-C(=O)R^{OP1}$ 、 $-CO_2R^{OP1}$ 、 $-C(=O)N(R^{OP2})_2$ 、 $-C(=NR^{OP2})R^{OP1}$ 、 $-C(=NR^{OP2})OR^{OP1}$ 、 $-C(=NR^{OP2})N(R^{OP2})_2$ 、 $-S(=O)R^{OP1}$ 、 $-SO_2R^{OP1}$ 、 $-Si(R^{OP1})_3$ 、 $-P(R^{OP3})_2$ 、 $-P(R^{OP3})+3X^-$ 、 $-P(OR^{OP3})_2$ 、 $-P(OR^{OP3})_3X^-$ 、 $-P(=O)(R^{OP1})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{OP3})_2$ 、及び $-P(=O)(N(R^{OP2})_2)_2$ が含まれるが、これらに限定されず、式中、各 X^- は、対イオンであり、各 R^{OP1} は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、若しくは5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{OP1} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各 R^{OP2} は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{OP1}$ 、 $-N(R^{OP3})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{OP1}$ 、 $-C(=O)N(R^{OP3})_2$ 、 $-CO_2R^{OP1}$ 、 $-SO_2R^{OP1}$ 、 $-C(=NR^{OP3})OR^{OP1}$ 、 $-C(=NR^{OP3})N(R^{OP3})_2$ 、 $-SO_2N(R^{OP3})_2$ 、 $-SO_2R^{OP3}$ 、 $-SO_2OR^{OP3}$ 、 $-SOR^{OP1}$ 、 $-C(=S)N(R^{OP3})_2$ 、 $-C(=O)SR^{OP3}$ 、 $-C(=S)SR^{OP3}$ 、 $-P(=O)(R^{OP1})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{OP3})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{OP3})_2)_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{OP2} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各 R^{OP3} は、独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{OP3} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、 R^{OP1} 、 R^{OP2} 、及び R^{OP3} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル（すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ）、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-アルキレン$ 、 $NH(Me)-C(O)-アルキレン$ 、 $CH_2-C(O)-アルキル$ 、 $C(O)-アルキル$ 、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は $CH_2-アリール-アルコキシ$ から独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で任意選択的に置

10

20

30

40

50

換され得、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。

【0427】

酸素保護基は当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる *Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, P. G. M. Wuts, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2014 に詳細に記載されるものを含む。

【0428】

例示的な酸素保護基としては、限定されるものではないが、メチル、*t*-ブチルオキシカルボニル (BOC 又は Boc)、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S、S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル N-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンズイソチアゾリル S、S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルマート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、*p*-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート (レブリネート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノエート (レブリノイルジチオアセタール)、アダマントエート、クロトネート、4-メトキシクロトネート、

ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート（メシトエート）、アルキルメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート（Fmoc）、アルキルエチルカーボネート、アルキル2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート（Troc）、2-（トリメチルシリル）エチルカーボネート（TMSEC）、2-（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Psec）、2-（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Peoc）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキルp-ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルp-メトキシベンジルカーボネート、アルキル3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルo-ニトロベンジルカーボネート、アルキルp-ニトロベンジルカーボネート、アルキルS-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-（ジブロモメチル）ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-（メチルチオメトキシ）エチル、4-（メチルチオメトキシ）ブチレート、2-（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、2, 4-ビス（1, 1-ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスP3イノエート（monosusP3inoate）、（E）-2-メチル-2-ブテノアート、o-（メトキシアシル）ベンゾエート、α-ナフトエート、ニトラート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルホネート、メタンスルホネート（メシレート）、及びベンジルスルホネート、及びトシレート（Ts）が挙げられる。

10

20

30

50

【0429】

本明細書に記載の態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、酸素保護基は、ベンジル、ベンゾイル、2, 6-ジクロロベンジル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、4, 4'-ジメトキシトリチル（DMT）、9-フェニルキサンチン-9-イル（ピキシル）、及び9-（p-メトキシフェニル）キサンチン-9-イル（MOX）である。特定の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ベンジル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル及びジメトキシトリチルから選択され、より好ましいヒドロキシル保護基は、4, 4'-ジメトキシトリチルである。

【0430】

本明細書で使用される「保護ヒドロキシル」及び「保護ヒドロキシ」という用語は、式-OR^{P1}の基を意味し、R^{P1}は、本明細書で定義される酸素保護基である。

【0431】

窒素保護基

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態は、窒素保護基（本明細書ではアミノ保護基とも称される）を含む。窒素保護基には、OH、-OR^{N1}、-N(R^{N2})₂、-C(=O)R^{N1}、-C(=O)N(R^{N2})₂、-CO₂R^{N1}、-SO₂R^{N1}、-C(=NR^{N2})R^{N1}、-C(=NR^{N2})OR^{N1}、-C(=NR^{N2})N(R^{N2})₂、-SO₂N(R^{N2})₂、-SO₂R^{N2}、-SO₂OR^{N2}、-SOR^{N1}、-C(=S)N(R^{N2})₂、-C(=O)SR^{N2}、-C(=S)SR^{N2}、C₁₋₁₀アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、及び5~14員ヘテロアリール基が含まれるが、これらに限定されず、式中、各R^{N1}は、独立して、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ペルハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、ヘテロC₁₋₁₀アルキル、ヘテロC₂₋₁₀アルケニル、ヘテロC₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、若しくは5~14員ヘテロアリ

40

50

ールであるか、又は2つの R^{NP1} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各 R^{NP2} は、独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{SP3} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、 R^{NP1} 及び R^{NP2} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、OH、CN、SC(O)Ph、オキソ(=O)、SH、SO₂NH₂、SO₂(C_{1-C4})アルキル、SO₂NH(C_{1-C4})アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH₂、NH(C_{1-C4})アルキル、N[(C_{1-C4})アルキル]₂、C(O)NH₂、COOH、COOMe、アセチル、(C_{1-C8})アルキル、O(C_{1-C8})アルキル(すなわち、 C_{1-C8} アルコキシ)、O(C_{1-C8})ハロアルキル、(C_{2-C8})アルケニル、(C_{2-C8})アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH₂-C(O)-アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、CH₂-C(O)-アルキル、C(O)-アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-OH、CH₂-[CH(OH)]_m-(CH₂)_p-NH₂、又はCH₂-アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で任意選択的に置換され得、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。

10

20

【0432】

窒素保護基は当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれるGreene's Protecting Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2014に詳細に記載されるものを含む。

【0433】

例示的なアミド(例えば、-C(=O) R^{NP1})窒素保護基には、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシナミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、及びo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0434】

例示的なカルバメート(例えば、-C(=O)OR R^{NP1})窒素保護基としては、限定されるものではないが、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバメート、2,7-ジ-tert-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチル

40

50

カルバメート (DB-t-BOC)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート (Bpoc)、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (t-Bumeoc)、2-(2'-及び4'-ピリジル)エチルカルバメート (Pyoc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート (BOC又はBoc)、1-アドマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シナミルカルバメート (Coc)、4-ニトロシナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバメート (Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバメート、*p*-ブromoベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (Ms z)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバメート (Mtpc)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート (Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (Ppoc)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバメート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、*t*-アミルカルバメート、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシシアシルビニルカルバメート、*o*-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチンカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、及び2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

【0435】

例示的なスルホンアミド (例えば、-S(=O)₂R^{N^P1}) 窒素保護基には、例えば、*p*-トルエンスルホンアミド (Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mtr)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド (Mtb)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Pme)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mbs)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (Mts)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド (iMds)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド

(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが含まれるが、これらに限定されない。

【0436】

追加の例示的な窒素保護基としては、限定されるものではないが、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニン誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-dithiasuNP2inimide(Dts)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(STABASE)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N'-イソプロピルリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリリデンアミン、N-5-クロロサリリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン及びN-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペントNP1cylクロム-又はタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)が挙げられる。

【0437】

硫黄保護基

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態は、硫黄保護基(本明細書ではチオール保護基とも称される)を含む。硫黄保護基には、 $-R^{SP1}$ 、 $-N(R^{SP2})_2$ 、 $-C(=O)SR^{SP1}$ 、 $-C(=O)R^{SP1}$ 、 $-CO_2R^{SP1}$ 、 $-C(=O)N(R^{SP2})_2$ 、 $-C(=NR^{SP2})R^{SP1}$ 、 $-C(=NR^{SP2})OR^{SP1}$ 、 $-C(=NR^{SP2})N(R^{SP2})_2$ 、 $-S(=O)R^{SP1}$ 、 $-SO_2R^{SP1}$ 、 $-Si(R^{SP1})_3$ 、 $-P(R^{SP3})_2$ 、 $-P(R^{SP3})+3X^-$ 、 $-P(OR^{SP3})_2$ 、 $-P(OR^{SP3})+3X^-$ 、 $-P(=O)(R^{SP1})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{SP3})_2$ 、及び $-P(=O)(N(R^{SP2})_2)_2$ が含まれるが、これらに限定されず、式中、

X^- は、対イオンであり、各 R^{SP1} は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペ

ルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、若しくは5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{SP1} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各 R^{SP2} は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{SP1}$ 、 $-N(R^{SP3})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{SP1}$ 、 $-C(=O)N(R^{SP3})_2$ 、 $-CO_2R^{SP1}$ 、 $-SO_2R^{SP1}$ 、 $-C(=NR^{SP3})OR^{SP1}$ 、 $-C(=NR^{SP3})N(R^{SP3})_2$ 、 $-SO_2N(R^{SP3})_2$ 、 $-SO_2R^{SP3}$ 、 $-SO_2OR^{SP3}$ 、 $-SOR^{SP1}$ 、 $-C(=S)N(R^{SP3})_2$ 、 $-C(=O)SR^{SP3}$ 、 $-C(=S)SR^{SP3}$ 、 $-P(=O)(R^{SP1})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{SP3})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{SP3})_2)_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{SP2} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各 R^{SP3} は、独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、及び5～14員ヘテロアリールであるか、又は2つの R^{SP3} 基が結合して、3～14員ヘテロシクリル若しくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、 R^{SP1} 、 R^{SP2} 、及び R^{SP3} の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、 OH 、 CN 、 $SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、 SH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル(すなわち、 C_1-C_8 アルコキシ)、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2 -アリール-アルコキシから独立して選択される1、2、3、4、又は5つの置換基で任意選択的に置換され得、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。

【0438】

硫黄保護基は当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2014に詳細に記載されるものを含む。

【0439】

式(I)のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドのどこにでも位置し得ることに留意されたい。いくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの5'末端又は3'末端に存在する。いくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの内部位置に存在する。

【0440】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾糖を有するヌクレオシドを更に、すなわち、式(I)のヌクレオチドに加えて含む。「修飾糖」とは、2'-デオキシ(すなわち、2'-H)リボース糖でも2'-OHリボース糖でもない糖又は部分を意味する。修飾糖を含むいくつかの例示的なヌクレオチドは、2'-Fリボース、2'-OMeリボース、2'-O、4'-C-メチレンリボース、

(ロックド核酸、LNA)、アンヒドロヘキシトール(1,5-アンヒドロヘキシトール核酸、HNA)、シクロヘキセン(シクロヘキセン核酸、CeNA)、2'-メトキシエチルリボース、2'-O-アリルリボース、2'-C-アリルリボース、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)リボース、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)リボース、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)リボース、2'-Fアラビノース(2'-ara-F)、トレオース(トレオース核酸、TNA)、及び2,3-ジヒドロキシプロピル(グリコール核酸、GNA)である。修飾糖を有するヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

【0441】

10

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-フルオロ(2'-F)ヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の2'-Fヌクレオチドを含むことができる。2'-Fヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

【0442】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)の2'-ヌクレオシド及び2'-Fヌクレオシドを、例えば単独で、含む。

【0443】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-OMeヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の2'-OMeヌクレオチドを含むことができる。2'-OMeヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

20

【0444】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)の2'-ヌクレオシド及び2'-OMeヌクレオシドを、例えば単独で、含む。いくつかの他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)の2'-ヌクレオシド、2'-OMeヌクレオシド、及び2'-Fヌクレオシドを、例えば単独で、含む。

【0445】

30

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-デオキシ、例えば、2'-Hヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の2'-デオキシ、例えば、2'-Hヌクレオチドを含むことができる。2'-デオキシ、例えば、2'-Hヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて、2位、5位、7位、12位、14位、及び16位のうちの1、2、3、4、5、又は6つに2'-デオキシ、例えば、2'-Hヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの5'末端から数えて、5位及び7位に2'-デオキシヌクレオチドを含む。

40

【0446】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)のヌクレオシド及び2'-デオキシ(2'-H)ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)のヌクレオシド、2'-OMeヌクレオシド、及び2'-デオキシ(2'-H)ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)のヌクレオシド、2'-Fヌクレオシド、及び2'-デオキシ(2'-H)ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式(I)のヌクレオシド、2'-OMeヌクレオシド、2'-Fヌクレオシド、及び2'-デオキシ(2'-H)ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。

【0447】

50

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非天然核酸塩基を更に、すなわち、式(I)のヌクレオチドに加えて含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立して選択される非天然核酸塩基を含む1つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上のヌクレオチドを含むことができる。存在する場合、非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドのどこへでも存在し得る。

【0448】

「非天然核酸塩基」とは、アデニンでも、グアニンでも、シトシンでも、ウラシルでも、チミンでもない核酸塩基を意味する。例示的な非天然核酸塩基には、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、ヌブラリン、イソグアニシン、ツルシジン、並びにアデニン、グアニン、シトシン、及びウラシルの置換又は修飾類似体、例えば、2-アミノアデニン並びにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、2-プロピル並びにアデニン及びグアニンの他のアルキル誘導体、5-ハロウラシル及びシトシン、5-プロピニルウラシル及びシトシン、6-アゾウラシル、シトシン、及びチミン、5-ウラシル（シュードウラシル）、4-チオウラシル、5-ハロウラシル、5-（2-アミノプロピル）ウラシル、5-アミノアリルウラシル、8-ハロ、アミノ、チオール、チオアルキル、ヒドロキシル、並びに他の8-置換アデニン及びグアニン、5-トリフルオロメチル並びに他の5-置換ウラシル及びシトシン、7-メチルグアニン、5-置換ピリミジン、6-アザピリミジン並びにN-2、N-6、及びO-6置換プリンが挙げられ、2-アミノプロピルアデニン、5-プロピニルウラシル及び5-プロピニルシトシン、ジヒドロウラシル、3-デアザ-5-アザシトシン、2-アミノプリン、5-アルキルウラシル、7-アルキルグアニン、5-アルキルシトシン、7-デアザアデニン、N6、N6-ジメチルアデニン、2,6-ジアミノプリン、5-アミノ-アリル-ウラシル、N3-メチルウラシル、置換1,2,4-トリアゾール、2-ピリジノン、5-ニトロインドール、3-ニトロピロール、5-メトキシウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸、5-メトキシカルボニルメチルウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、5-メトキシカルボニルメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチル-2-チオウラシル、3-（3-アミノ-3カルボキシプロピル）ウラシル、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N⁴-アセチルシトシン、2-チオシトシン、N6-メチルアデニン、N6-イソペンテニルアデニン、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、N-メチルグアニン、又はO-アルキル化塩基が含まれるが、これらに限定されない。更なるプリン及びピリミジンには、米国特許第3,687,808号に開示されているもの、the Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. I., ed. John Wiley & Sons, 1990に開示されているもの、及びEnglisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613によって開示されているものが含まれ、これら全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0449】

いくつかの実施形態では、非天然核酸塩基は、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、ヌブラリン、イソグアニシン、ツルシジン、2-（ハロ）アデニン、2-（アルキル）アデニン、2-（プロピル）アデニン、2-（アミノ）アデニン、2-（アミノアルキル）アデニン、2-（アミノプロピル）アデニン、2-（メチルチオ）-N⁶-（イソペンテニル）アデニン、7-（デアザ）アデニン、8-（アルケニル）アデニン、8-（アルキル）アデニン、8-（アルキニル）アデニン、8-（アミノ）アデニン、8-（ハロ）アデニン、8-（ヒドロキシル）アデニン、8-（チオアルキル）アデニン、8-（チオール）アデニン、N⁶-（イソペンチル）アデニン、N⁶-（メチル）アデニン、N⁶-（ジメチル）アデニン、2-（アルキル）グアニン、2-（プロピル）グアニン、6-（アルキル）グアニン、6-（メチル）グアニン、7-（アルキル）グアニン、7-（メチル）グアニン、7-（デアザ）グアニン、8-（アルキル）グアニン、8-（ア

ルケニル) グアニン、8-(アルキニル) グアニン、8-(アミノ) グアニン、8-(ハ
 口) グアニン、8-(ヒドロキシル) グアニン、8-(チオアルキル) グアニン、8-(
 チオール) グアニン、N-(メチル) グアニン、2-(チオ) シトシン、3-(デアザ)
 -5-(アザ) シトシン、3-(アルキル) シトシン、3-(メチル) シトシン、5-(
 アルキル) シトシン、5-(アルキニル) シトシン、5-(ハ口) シトシン、5-(メチ
 ル) シトシン、5-(プロピニル) シトシン、5-(プロピニル) シトシン、5-(トリ
 フルオロメチル) シトシン、6-(アゾ) シトシン、N⁴-(アセチル) シトシン、3-
 (3-アミノ-3-カルボキシプロピル) ウラシル、2-(チオ) ウラシル、5-(メチ
 ル)-2-(チオ) ウラシル、5-(メチルアミノメチル)-2-(チオ) ウラシル、4-
 (チオ) ウラシル、5-(メチル)-4-(チオ) ウラシル、5-(メチルアミノメチ
 ル)-4-(チオ) ウラシル、5-(メチル)-2, 4-(ジチオ) ウラシル、5-(メ
 チルアミノメチル)-2, 4-(ジチオ) ウラシル、5-(2-アミノプロピル) ウラシ
 ル、5-(アルキル) ウラシル、5-(アルキニル) ウラシル、5-(アリルアミノ) ウ
 ラシル、5-(アミノアリル) ウラシル、5-(アミノアルキル) ウラシル、5-(グ
 アニジニウムアルキル) ウラシル、5-(1, 3-ジアゾール-1-アルキル) ウラシル、
 5-(シアノアルキル) ウラシル、5-(ジアルキルアミノアルキル) ウラシル、5-(
 ジメチルアミノアルキル) ウラシル、5-(ハ口) ウラシル、5-(メトキシ) ウラシル
 、ウラシル-5-オキシ酢酸、5-(メトキシカルボニルメチル)-2-(チオ) ウラシ
 ル、5-(メトキシカルボニル-メチル) ウラシル、5-(プロピニル) ウラシル、5-
 (プロピニル) ウラシル、5-(トリフルオロメチル) ウラシル、6-(アゾ) ウラシル
 、ジヒドロウラシル、N³-(メチル) ウラシル、5-ウラシル (すなわち、シュード
 ウラシル)、2-(チオ) シュードウラシル、4-(チオ) シュードウラシル、2, 4-(
 ジチオ) シュードウラシル、5-(アルキル) シュードウラシル、5-(メチル) シュ
 ードウラシル、5-(アルキル)-2-(チオ) シュードウラシル、5-(メチル)-2-
 (チオ) シュードウラシル、5-(アルキル)-4-(チオ) シュードウラシル、5-(
 メチル)-4-(チオ) シュードウラシル、5-(アルキル)-2, 4-(ジチオ) シュ
 ードウラシル、5-(メチル)-2, 4-(ジチオ) シュードウラシル、1-置換シュ
 ードウラシル、1-置換2(チオ)-シュードウラシル、1-置換4-(チオ) シュード
 ウラシル、1-置換2, 4-(ジチオ) シュードウラシル、1-(アミノカルボニルエチレ
 ニル)-シュードウラシル、1-(アミノカルボニルエチレニル)-2(チオ)-シュ
 ードウラシル、1-(アミノカルボニルエチレニル)-4-(チオ) シュードウラシル、1-
 (アミノカルボニルエチレニル)-2, 4-(ジチオ) シュードウラシル、1-(アミ
 ノアルキルアミノカルボニルエチレニル)-シュードウラシル、1-(アミノアルキル
 アミノカルボニルエチレニル)-2(チオ)-シュードウラシル、1-(アミノアルキル
 アミノカルボニルエチレニル)-4-(チオ) シュードウラシル、1-(アミノアルキル
 アミノカルボニルエチレニル)-2, 4-(ジチオ) シュードウラシル、1, 3-(ジ
 アザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、1-(アザ)-2-(チオ)-3-
 (アザ)-フェノキサジン-1-イル、1, 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェンチ
 アジン-1-イル、1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェンチアジン-1-
 イル、7-置換1, 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-置換
 1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサジン-1-イル、7-置換
 1, 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェンチアジン-1-イル、7-置換1-(アザ)
)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェンチアジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒ
 ドロキシ)-1, 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-(
 アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)-フェノキサ
 ジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1, 3-(ジアザ)-2-(オキ
 ソ)-フェンチアジン-1-イル、7-(アミノアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-
 2-(チオ)-3-(アザ)-フェンチアジン-1-イル、7-(グアニジニウムアルキ
 ルヒドロキシ)-1, 3-(ジアザ)-2-(オキソ)-フェノキサジン-1-イル、7-
 (グアニジニウムアルキルヒドロキシ)-1-(アザ)-2-(チオ)-3-(アザ)

10

20

30

40

50

ーフェノキサジン-1-イル、7-（グアニジニウムアルキル-ヒドロキシ）-1, 3-（ジアザ）-2-（オキソ）-フェンチアジン-1-イル、7-（グアニジニウムアルキル-ヒドロキシ）-1-（アザ）-2-（チオ）-3-（アザ）-フェンチアジン-1-イル、1, 3, 5-（トリアザ）-2, 6-（ジオキサ）-ナフタレン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、ヌブラリン、ツルシジン、イソグアニシン、イノシニル、2-アザ-イノシニル、7-デアザ-イノシニル、ニトロイミダゾリル、ニトロピラゾリル、ニトロベンズイミダゾリル、ニトロインダゾリル、アミノインドリル、ピロロピリミジニル、3-（メチル）イソカルボスチリリル、5-（メチル）イソカルボスチリリル、3-（メチル）-7-（プロピニル）イソカルボスチリリル、7-（アザ）インドリル、6-（メチル）-7-（アザ）インドリル、イミジゾピリジニル、9-（メチル）-イミジゾピリジニル、ピロロピリジニル、イソカルボスチリリル、7-（プロピニル）イソカルボスチリリル、プロピニル-7-（アザ）インドリル、2, 4, 5-（トリメチル）フェニル、4-（メチル）インドリル、4, 6-（ジメチル）インドリル、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、フェナントラセニル、ピレニル、スチルベニル、テトラセニル、ペンタセニル、ジフルオロトリル、4-（フルオロ）-6-（メチル）ベンズイミダゾール、4-（メチル）ベンズイミダゾール、6-（アゾ）チミン、2-ピリジノン、5-ニトロインドール、3-ニトロピロール、6-（アザ）ピリミジン、2-（アミノ）プリン、2, 6-（ジアミノ）プリン、5-置換ピリミジン、 N^2 -置換プリン、 N^6 -置換プリン、 O^6 -置換プリン、置換1, 2, 4-トリアゾール、及びその任意のO-アルキル化又はN-アルキル化誘導体からなる群から選択され得る。

10

20

【0450】

いくつかの実施形態では、非天然核酸塩基は、修飾核酸塩基であり、すなわち、核酸塩基は、本明細書に説明される核酸塩基修飾を含み、例えば、核酸塩基は、天然核酸塩基のうちの任意の核酸塩基の置換又は修飾類似体である。核酸塩基修飾の例には、当技術分野で知られている、アルキル基又はアミノアルキル、並びにグアニジニウム及びアミジン官能基などの他のカチオン性基を有するC-5ピリミジン、アルキル基又はアミノアルキル、並びにプリン、G-クランプ、グアニジニウムG-クランプ、及びシュードウリジンのグアニジニウム及びアミジン官能基などの他のカチオン性基を有する N^2 -及び N^6 -が含まれるが、これらに限定されない。

【0451】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、非天然核酸塩基は、ユニバーサル核酸塩基である。本明細書で使用される場合、ユニバーサル核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、及びウラシルの全てと、溶融挙動、細胞内酵素による認識、又はユニバーサル核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドの活性に実質的に影響せずに、塩基対形成し得る任意の修飾又は非修飾の天然又は非天然核酸塩基である。いくつかの例示的なユニバーサル核酸塩基には、2, 4-ジフルオロトルエン、ニトロピロリル、ニトロインドリル、8-アザ-7-デアザアデニン、4-フルオロ-6-メチルベンズイミダゾール、4-メチルベンズイミダゾール、3-メチルイソカルボスチリリル、5-メチルイソカルボスチリリル、3-メチル-7-プロピニルイソカルボスチリリル、7-アザインドリル、6-メチル-7-アザインドリル、イミジゾピリジニル、9-メチル-イミジゾピリジニル、ピロロピリジニル、イソカルボスチリリル、7-プロピニルイソカルボスチリリル、プロピニル-7-アザインドリル、2, 4, 5-トリメチルフェニル、4-メチルイノリル、4, 6-ジメチルインドリル、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、フェナントラセニル、ピレニル、スチルベニル、テトラセニル、ペンタセニル、及びその構造誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0452】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、非成熟核酸塩基は、保護核酸塩基である。本明細書で使用される場合、「保護核酸塩基」は、窒素保護基、及び／又は酸素保護基、及び／又は硫黄保護基を含む、核酸塩基を指す。

【0453】

50

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、非天然核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、及びウラシルから選択される核酸塩基の修飾、保護、又は置換類似体である。

【0454】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、それに結合した固体支持体を更に含む。

【0455】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、数個のヌクレオチド（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のヌクレオチド）の長さから数百のヌクレオチド長までの範囲であり得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、5つのヌクレオチド～100個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、10個のヌクレオチド～50個のヌクレオチドの長さである。例えば、オリゴヌクレオチドは、15～35、より一般的には18～25、更により一般的には19～24、最も一般的には19～21個の塩基対の長さである。いくつかの実施形態では、25～30個のヌクレオチドの長さのより長いオリゴヌクレオチドが好ましい。いくつかの実施形態では、10～15個のヌクレオチドの長さのより短いオリゴヌクレオチドが好ましい。別の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも21個のヌクレオチドの長さである。

【0456】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心のパターンを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも5つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも6つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも7つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも8つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも9つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも10個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも11個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも12個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも13個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも14個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも15個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置での少なくとも16個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置で少なくとも17個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置で少なくとも18個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p配置で少なくとも19個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で8つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で7つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で6つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で5つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で4つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、R p配置で3つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心

10

20

30

40

50

の通常のパターンは、R p 配置で1つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない8つ以下のヌクレオチド間結合を含む（限定されない例として、ホスホジエステル）。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない7つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない6つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない5つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない4つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない3つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない2つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない1つ以下のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも10個のヌクレオチド間結合と、キラルでない8つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも11個のヌクレオチド間結合と、キラルでない7つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも12個のヌクレオチド間結合と、キラルでない6つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも13個のヌクレオチド間結合と、キラルでない6つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも14個のヌクレオチド間結合と、キラルでない5つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、S p 配置での少なくとも15個のヌクレオチド間結合と、キラルでない4つ以下のヌクレオチド間結合とを含む。いくつかの実施形態では、S p 配置でのヌクレオチド間結合は、任意選択的に連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。いくつかの実施形態では、R p 配置でのヌクレオチド間結合は、任意選択的に連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。いくつかの実施形態では、キラルでないヌクレオチド間結合は、任意選択的に連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。

10

20

30

40

【0457】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、立体化学ブロックを含む。いくつかの実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がR p である点でR p ブロックである。いくつかの実施形態では、5'-ブロックは、R p ブロックである。いくつかの実施形態では、3'-ブロックは、R p ブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がS p である点でS p ブロックである。いくつかの実施形態では、5'-ブロックは、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、3'-ブロックは、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、R p ブロック及びS p ブロックの両方を含む。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは、1つ以上のR p ブロックを含むが、S p ブロックを含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上のS p ブロックを含むが、R p ブロックを含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上のP O ブロックであって、各ヌクレオチド間結合が天然のホスフェート結合であるP O ブロックを含む。

【0458】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴンヌクレオチドは、各糖部分が2'-フルオロ修飾を含む、S p ブロックである5'-ブロックを含む。いくつかの実施形態では、5'-ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が2'-フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、5'-ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が2'-フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、5'-

50

ブロックは、4以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5'ーブロックは、5以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5'ーブロックは、6以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5'ーブロックは、7以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、各糖部分が2'ーフルオロ修飾を含む、Spブロックである。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が2'ーフルオロ修飾を含む、Spブロックである。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が2'ーフルオロ修飾を含む、Spブロックである。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、4以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、5以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、6以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3'ーブロックは、7以上のヌクレオシド単位を含む。

10

【0459】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、あるタイプのヌクレオシドをある領域内に含むか、又はオリゴヌクレオチドに、特定のタイプのヌクレオチド間結合、例えば、天然のホスフェート結合、修飾ヌクレオチド間結合、Rpキラルヌクレオチド間結合、Spキラルヌクレオチド間結合などが続く。いくつかの実施形態では、Aに、Spが続く。いくつかの実施形態では、Aに、Rpが続く。いくつかの実施形態では、Aに、天然のホスフェート結合(PO)が続く。いくつかの実施形態では、Uに、Spが続く。いくつかの実施形態では、Uに、Rpが続く。いくつかの実施形態では、Uに、天然のホスフェート結合(PO)が続く。いくつかの実施形態では、Cに、Spが続く。いくつかの実施形態では、Cに、Rpが続く。いくつかの実施形態では、Cに、天然のホスフェート結合(PO)が続く。いくつかの実施形態では、Gに、Spが続く。いくつかの実施形態では、Gに、Rpが続く。いくつかの実施形態では、Gに、天然のホスフェート結合(PO)が続く。いくつかの実施形態では、C及びUに、Spが続く。いくつかの実施形態では、C及びUに、Rpが続く。いくつかの実施形態では、C及びUに、天然のホスフェート結合(PO)が続く。いくつかの実施形態では、A及びGに、Spが続く。いくつかの実施形態では、A及びGに、Rpが続く。

20

【0460】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、5'リン酸化されるか、又は5'プライム末端にホスホリル類似体を含む。5'ーリン酸修飾は、RISC媒介性遺伝子サイレンシングと適合性がある修飾を含む。好適な修飾には、5'ーモノホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'ージホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'ートリホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'ーグアノシンキャップ(7-メチル化又は非メチル化)(7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')、5'ーアデノシンキャップ(Appp)、及び任意の修飾又は未修飾ヌクレオチドキャップ構造(N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')、5'ーモノチオホスフェート(ホスホロチオエート、 $(\text{HO})_2(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'ーモノジチオホスフェート(ホスホロジチオエート、 $(\text{HO})(\text{HS})(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'ーホスホロチオレート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{S}-5'$)、酸素/硫黄置換モノホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェートの任意の追加の組み合わせ(例えば、5'ーアルファーチオトリホスフェート、5'ーガンマーチオトリホスフェートなど)、5'ーホスホルアミデート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{NH}_2)(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'ーアルキルホスホネート(例えば、RP(OH)(O)-O-5'-、R=アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、5'ーアルケニルホスホネート(すなわち、ビニル、置換ビニル、例えば、 $\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-5'-\text{CH}=\text{又は}(\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-5'-\text{CH}_2-$)、5'ーアルキル

30

40

50

エーテルホスホネート（例えば、 $R(OH)(O)P-O-5'$ 、 R =アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ $MeOCH_2-$ ）、エトキシメチルなど）が含まれる。他の例示的な $5'$ -修飾としては、 Z が少なくとも1回置換されていてもよいアルキルである場合、例えば、 $((HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5')$ 、 $((HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5')$ 、 $((HO)_2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5')$ 、ジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体： $HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ 、 $Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$ が挙げられ、式中、 a 及び b は、各々独立して、 $1\sim 10$ である。他の実施形態は、酸素及び／又は硫黄の BH_3 、 BH_3^- 、及び／又は Se による置換を含む。

10

【0461】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、 $5'$ -ビニルホスホネート基を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、 $5'$ - E -ビニルホスホネート基を含む。いくつかの他の非限定的な例では、オリゴヌクレオチドは、 $5'$ - Z -ビニルホスホネート基を含む。

20

【0462】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、 $5'$ 末端に、 $5'$ -モルホリノ、 $5'$ -ジメチルアミノ、 $5'$ -デオキシ、逆脱塩基、又は逆脱塩基ロックド核酸修飾を含む。

【0463】

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、熱的不安定化修飾を含み得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの $5'$ 末端から数えて、最初の9つのヌクレオチド位置内に二本鎖の少なくとも1つの熱的不安定化修飾を含み得る。いくつかの実施形態では、熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の $5'$ 末端から数えて、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、又は9位に位置する。いくつかの実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの $5'$ 末端から数えて、2位～9位、又は好ましくは4位～8位に位置する。いくつかの更なる実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの $5'$ 末端から数えて、5位、6位、7位、又は8位に位置する。いくつかの更なる実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの $5'$ 末端から数えて、7位に位置する。

30

【0464】

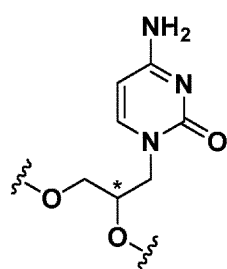
「熱的不安定化修飾」という用語は、そうした修飾を有していない $dsRNA$ の融解温度(T_m)よりも、好ましくは1度、2度、3度又は4度低い、より低い全体的な融解温度(T_m)を有する $dsRNA$ をもたらすこととなる修飾を含む。いくつかの実施形態では、熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の $5'$ 末端から数えて、2位、3位、4位、5位、6位、7位、8位、又は9位に位置する。

40

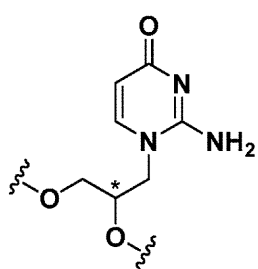
【0465】

熱的不安定化修飾としては、これらに限らないが、脱塩基修飾、対向する鎖における対向するヌクレオチドとのミスマッチ、及び糖修飾、例えば、 $2'$ -デオキシ修飾又は非環式ヌクレオチド、例えば、アンロック核酸(UNA)又はグリコール核酸(GNA)を挙げることができる。例えば、熱不安定化修飾は、限定されないが、以下のような $mUNA$ 及び GNA 構成要素を含み得る。

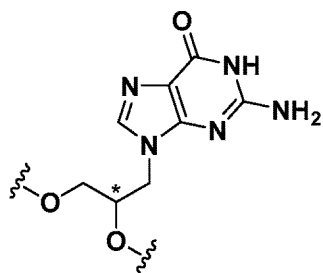
50



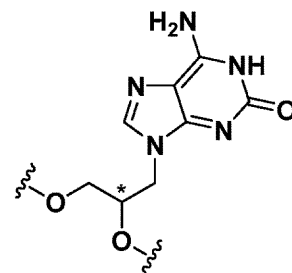
Mod 1
(GNA-C)



Mod 2
(GNA-isoC)

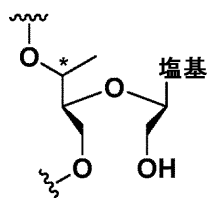


Mod 3
(GNA-G)

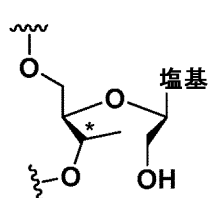


Mod 4
(GNA-isoG)

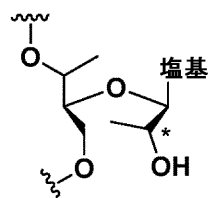
10



Mod 5
(5'-mUNA)



Mod 6
(3'-mUNA)



Mod 7
(2'-mUNA)



Mod 8
(2'-5'-RNA)

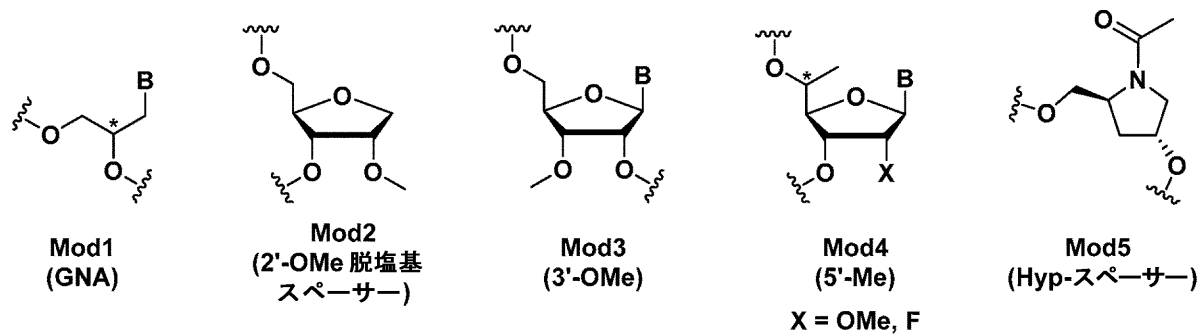
20

*試験した両方の立体異性体

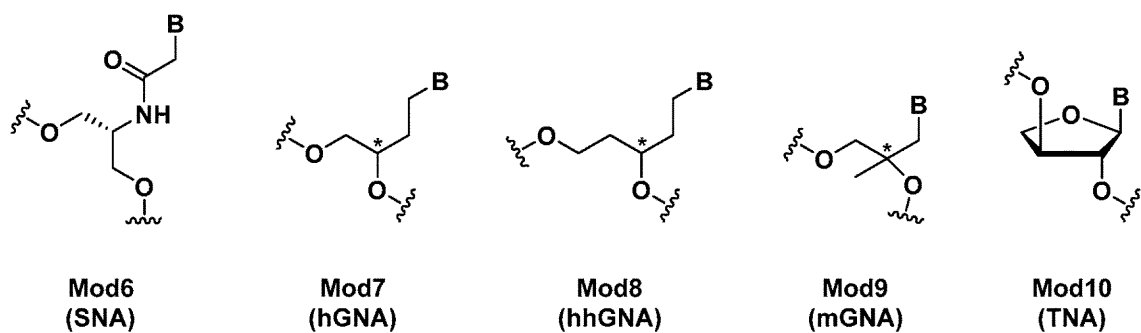
30

40

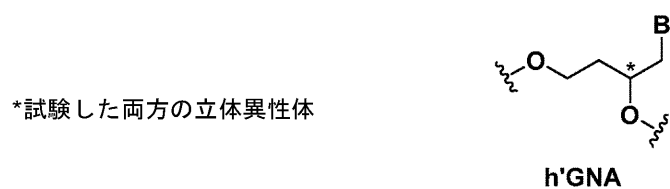
50



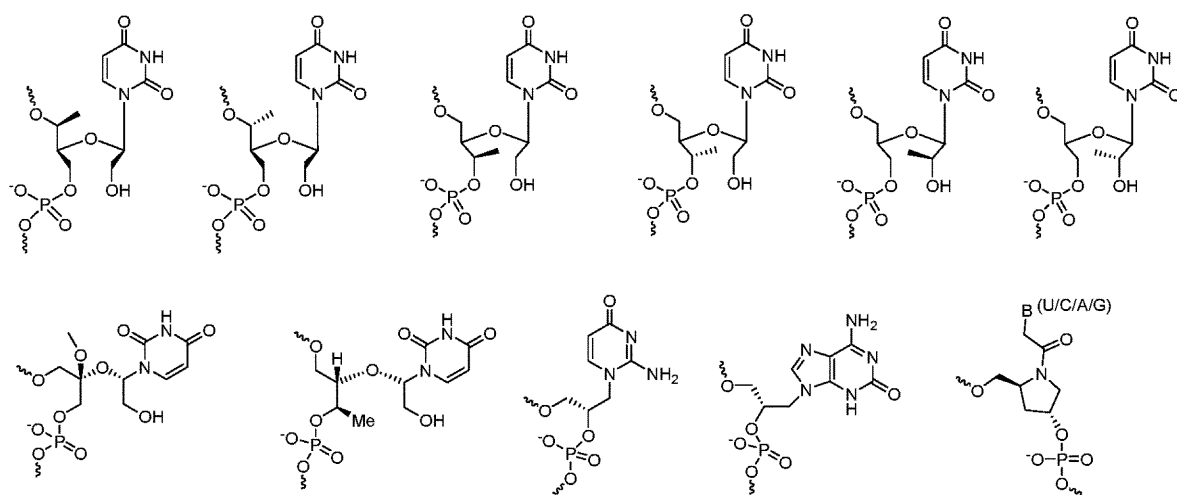
10



20

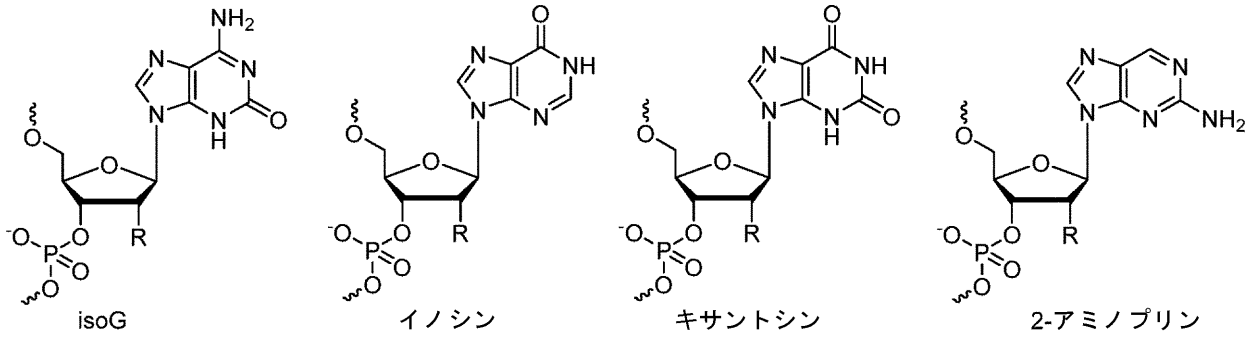


30

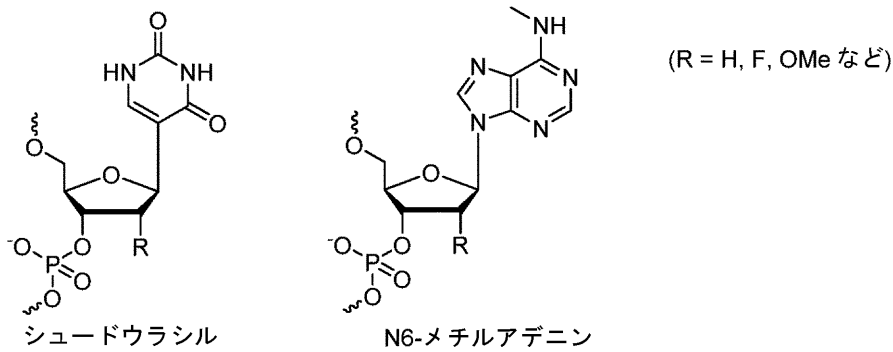


40

50



10



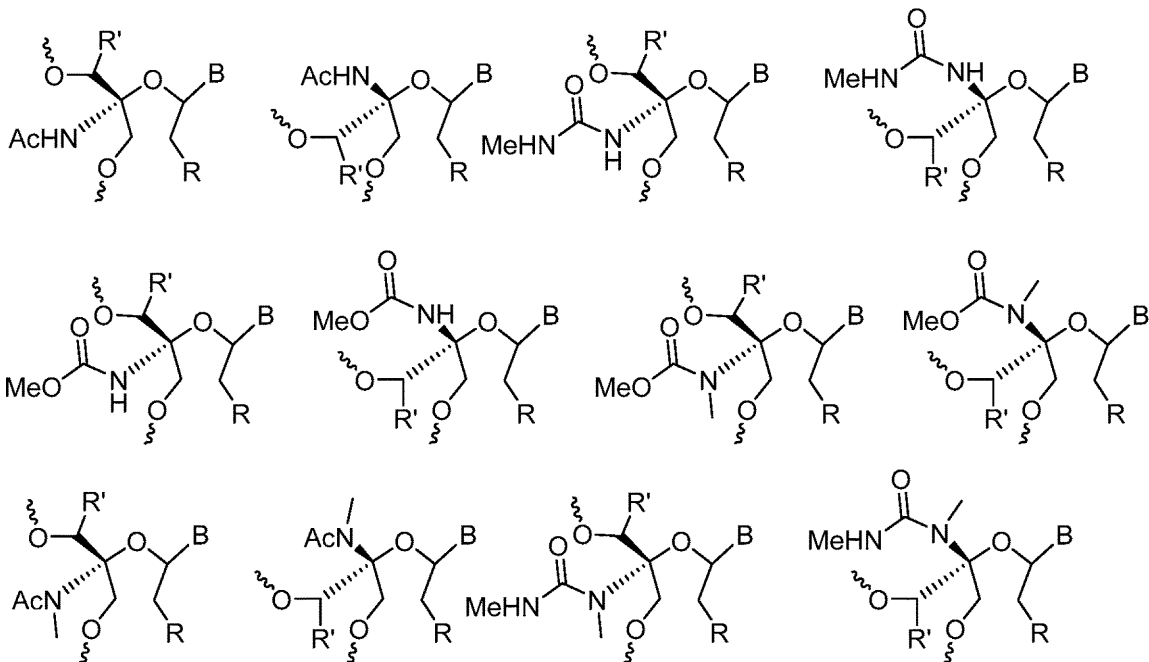
20

【0466】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾は、GNA-isoC、GNA-isoG、5'-mUNA、4'-mUNA、3'-mUNA、及び2'-mUNAからなる群から選択される。

【0467】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾mUNAは、以下からなる群から選択される。



30

40

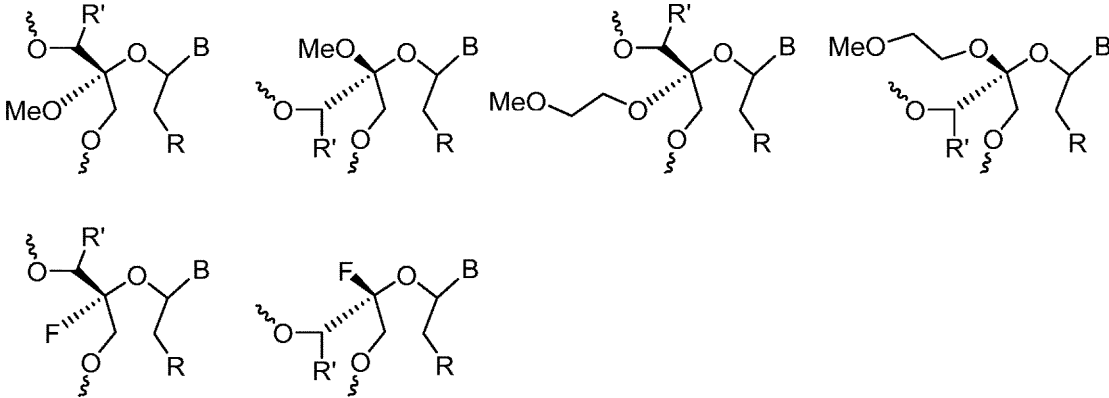
R = H、OH、OMe、Cl、F、OH、O-(CH₂)₂OMe、SMe、NMe₂、NH₂、Me、CCH (アルキン)、O-nPr、O-アルキル、O-アルキルアミノ、
 R' = H、Me、
 B = A、C、5-Me-C、G、I、U、T、Y、2-チオウリジン、4-チオウリジン

50

、C 5 -修飾ピリミジン、C 2 -修飾プリン、N 8 -修飾プリン、フェノキサジン、G -クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、i s o C、i s o G、2, 6 -ジアミノプリン、シュードシトシン、2 -アミノプリン、キサントシン、N 6 -アルキル - A、O 6 -アルキル - G、2 -チオウリジン、4 -チオウリジン、C 5 -修飾ピリミジン、C 2 -修飾プリン、N 8 -修飾プリン、7 -デアザプリン、フェノキサジン、G -クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、
立体化学は、R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

【0468】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾 m U N A は、以下からなる群から選択される。



R = H、OH、OMe、Cl、F、OH、O - (CH₂)₂OMe、SMe、NMe₂、NH₂、Me、CCH (アルキン)、O - nPr、O - アルキル、O - アルキルアミノ、
R' = H、Me、

B = A、C、5 - Me - C、G、I、U、T、Y、2 -チオウリジン、4 -チオウリジン、C 5 -修飾ピリミジン、C 2 -修飾プリン、N 8 -修飾プリン、フェノキサジン、G -クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、i s o C、i s o G、2, 6 -ジアミノプリン、シュードシトシン、2 -アミノプリン、キサントシン、N 6 -アルキル - A、O 6 -アルキル - G、2 -チオウリジン、4 -チオウリジン、C 5 -修飾ピリミジン、C 2 -修飾プリン、N 8 -修飾プリン、7 -デアザプリン、フェノキサジン、G -クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、
立体化学は、R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

【0469】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾 m U N A は、以下からなる群から選択される。

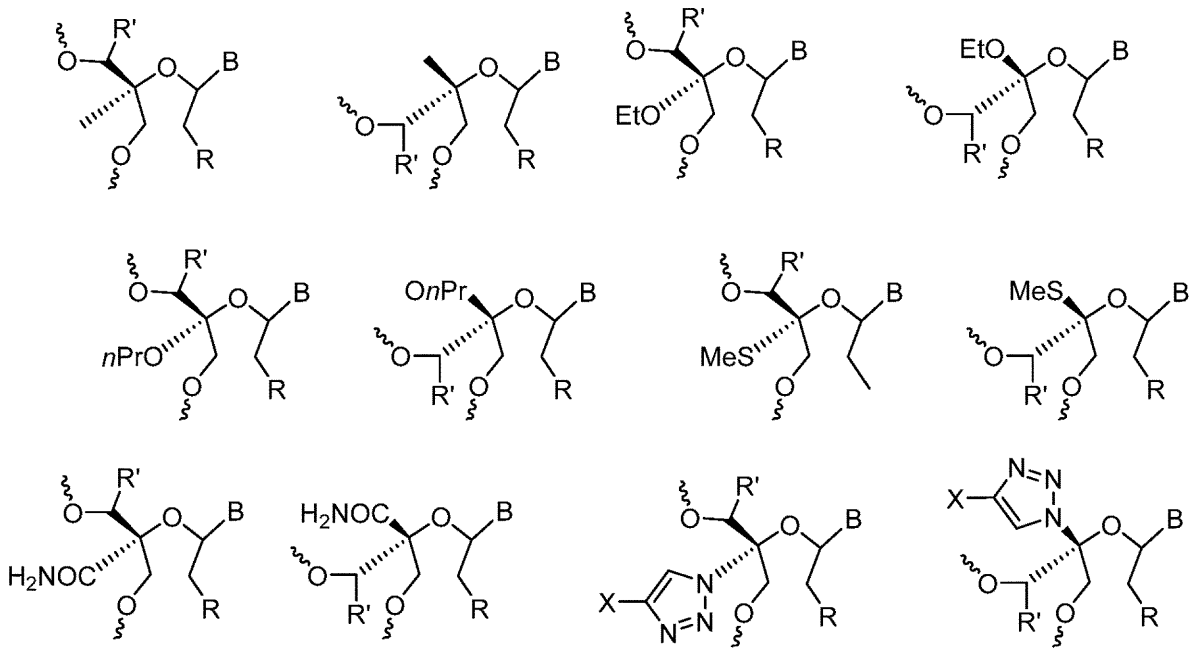
10

20

30

40

50



10

20

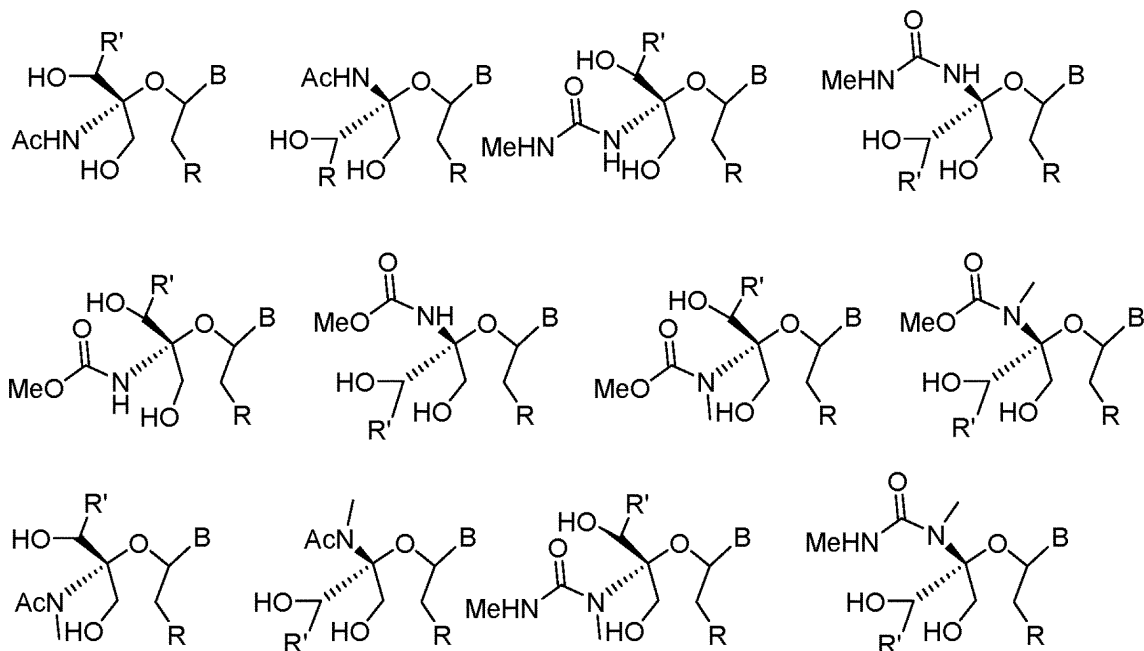
$R = H, OMe, F, OH, O-(CH_2)_2OMe, SMe, NMe_2, NH_2, Me, O-nPr, O\text{-アルキル}, O\text{-アルキルアミノ},$
 $R' = H, Me,$

$B = A, C, 5-Me-C, G, I, U, T, Y, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一}, \text{二}, \text{及び三環式複素環}, \text{シュドウラシル}, isoC, isoG, 2, 6\text{-ジアミノプリン}, \text{シュドシトシン}, 2\text{-アミノプリン}, \text{キサントシン}, N6\text{-アルキル-A}, O6\text{-アルキル-G}, 7\text{-デアザプリン},$
 立体化学は、 R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

【0470】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾mUNAは、以下からなる群から選択される。

30



40

$R = H, OH, OMe, Cl, F, OH, O-(CH_2)_2OMe, SMe, NMe_2, NH_2, Me, CCH \text{ (アルキン)}, O-nPr, O\text{-アルキル}, O\text{-アルキルアミノ}$

50

、
 $R' = H, Me,$

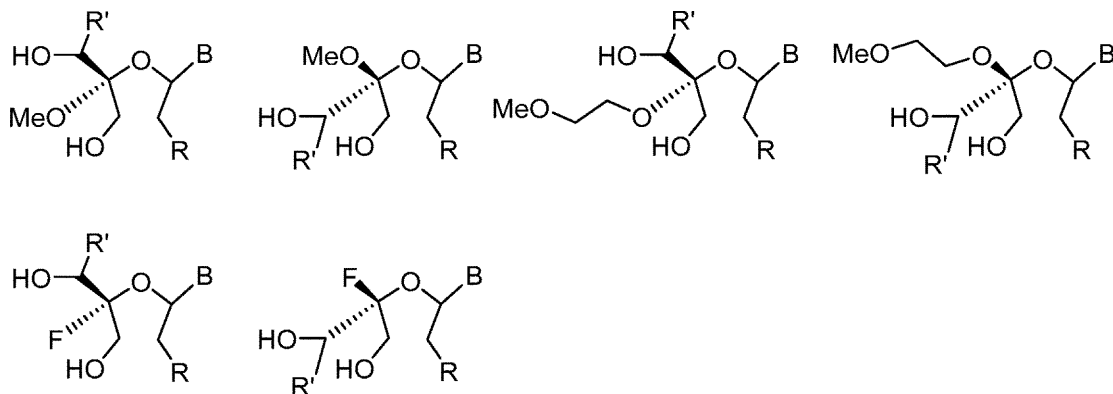
$B = A, C, 5-Me-C, G, I, U, T, Y, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一、二、及び三環式複素環}, \text{シュードウラシル}, isoC, isoG, 2, 6\text{-ジアミノプリン}, \text{シュードシトシン}, 2\text{-アミノプリン}, \text{キサントシン}, N6\text{-アルキル-A}, O6\text{-アルキル-G}, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, 7\text{-デアザプリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一、二、及び三環式複素環},$

立体化学が、 R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

10

【0471】

いくつかの実施形態では、不安定化修飾mUNAは、以下からなる群から選択される。



20

$R = H, OH, OMe, Cl, F, OH, O-(CH_2)_2OMe, SMe, NMe_2, NH_2, Me, CCH$ (アルキン)、 $O-nPr$ 、 $O\text{-アルキル}$ 、 $O\text{-アルキルアミノ}$ 、

、
 $R' = H, Me,$

$B = A, C, 5-Me-C, G, I, U, T, Y, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一、二、及び三環式複素環}, \text{シュードウラシル}, isoC, isoG, 2, 6\text{-ジアミノプリン}, \text{シュードシトシン}, 2\text{-アミノプリン}, \text{キサントシン}, N6\text{-アルキル-A}, O6\text{-アルキル-G}, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, 7\text{-デアザプリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一、二、及び三環式複素環},$

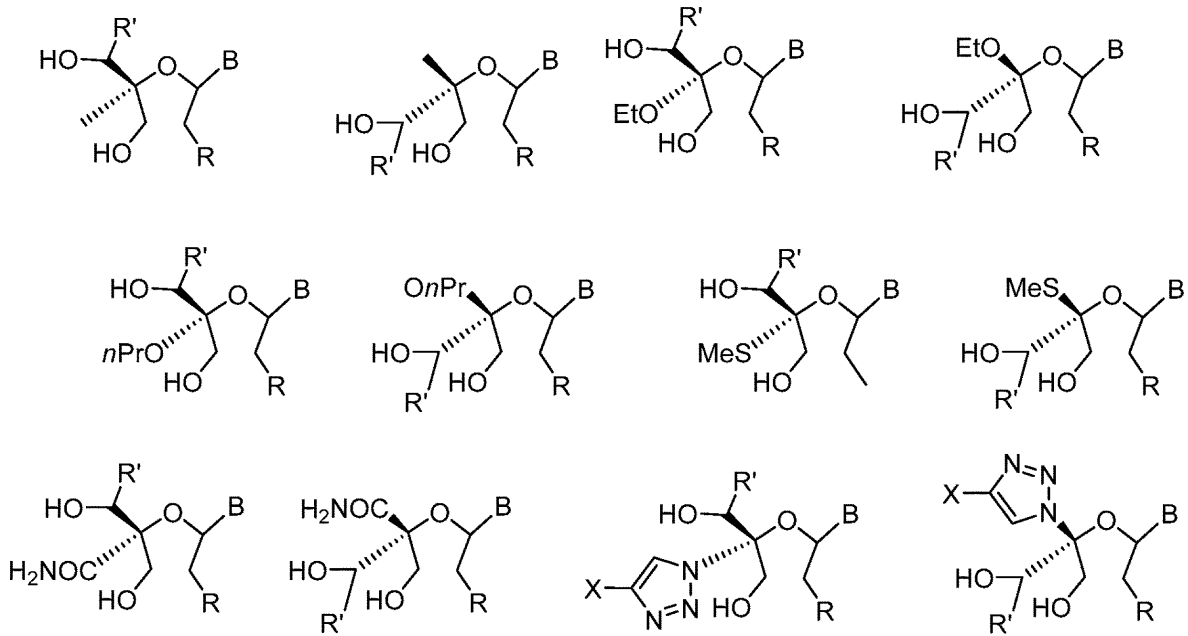
立体化学が、 R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

30

【0472】

いくつかの実施形態では、修飾mUNAは、以下からなる群から選択される。

40



10

$R = H, OMe, F, OH, O-(CH_2)_2OMe, SMe, NMe_2, NH_2, Me, O-nPr, O\text{-アルキル}, O\text{-アルキルアミノ},$

20

$R' = H, Me,$

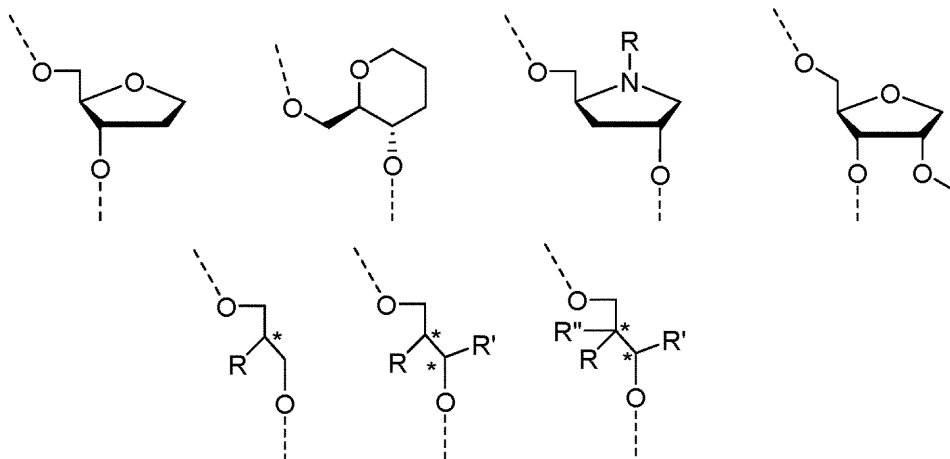
$B = A, C, 5-Me-C, G, I, U, T, Y, 2\text{-チオウリジン}, 4\text{-チオウリジン}, C5\text{-修飾ピリミジン}, C2\text{-修飾プリン}, N8\text{-修飾プリン}, \text{フェノキサジン}, G\text{-クランプ}, \text{非標準一}, \text{二}, \text{及び三環式複素環}, \text{シュドウラシル}, isoC, isoG, 2, 6\text{-ジアミノプリン}, \text{シュドシトシン}, 2\text{-アミノプリン}, \text{キサントシン}, N6\text{-アルキル-A}, O6\text{-アルキル-G}, 7\text{-デアザプリン},$

立体化学が、 R 又は S であり、不特定のキラル中心については R と S との組み合わせである。

【0473】

例示的な脱塩基修飾としては、これに限定されないが、以下が挙げられる。

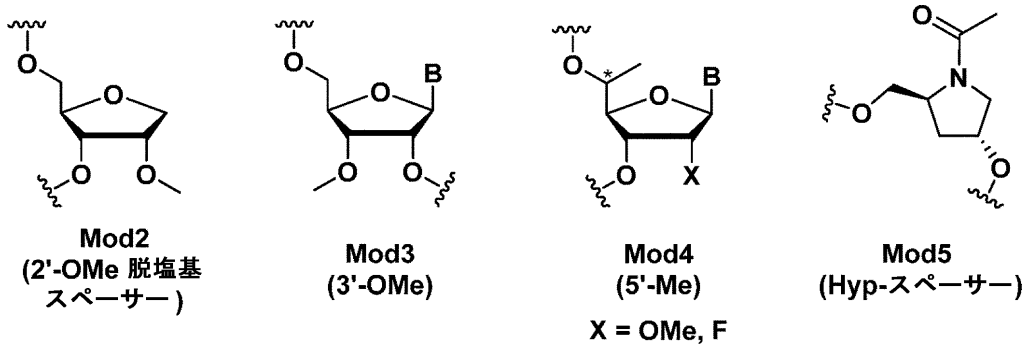
30



40

式中、 $R = H, Me, Et$ 又は OMe 、 $R' = H, Me, Et$ 又は OMe 、 $R'' = H, Me, Et$ 又は OMe である。

50

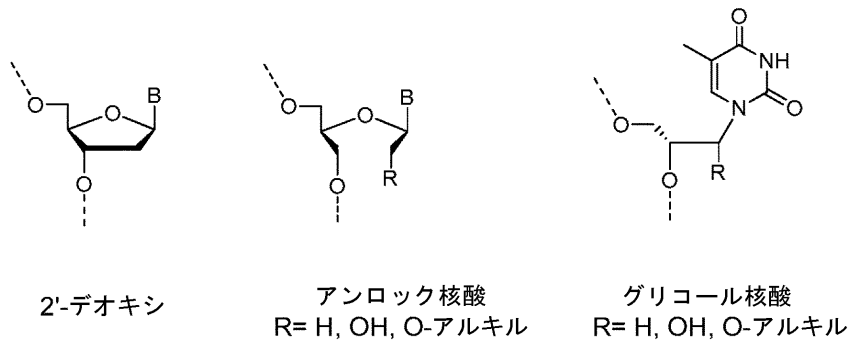


10

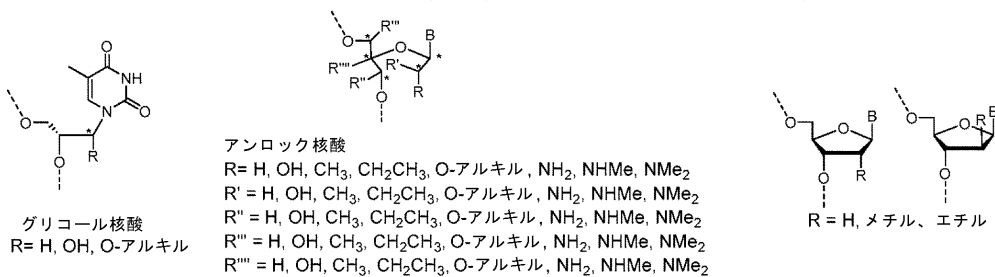
式中、B は、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、また各構造上のアスタリスクは、R、S 又はラセミのいずれかを表す。

【0474】

例示の糖修飾としては、これに限定されないが、以下が挙げられ、



20



30

式中、B は、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、また各構造上のアスタリスクは、R、S 又はラセミのいずれかを表す。

【0475】

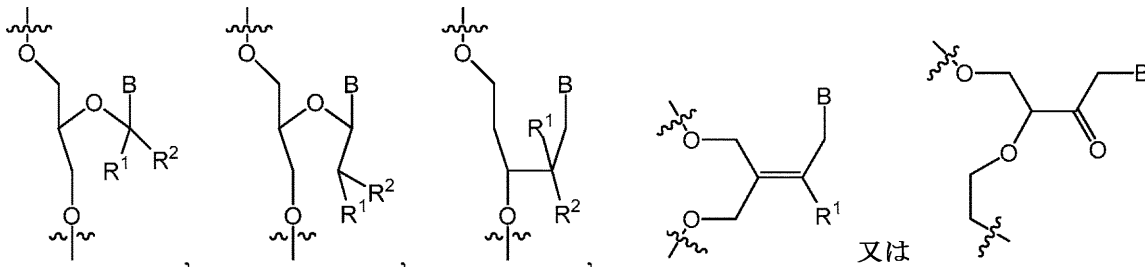
いくつかの実施形態では、二本鎖の熱不安定化修飾は、本明細書の実施例1～3に記載されるmUNA及びGNA構成要素から選択される。いくつかの実施形態では、不安定化修飾は、GNA-isoC、GNA-isoG、5'-mUNA、4'-mUNA、3'-mUNA、及び2'-mUNAからなる群から選択される。このいくつかの更なる実施形態では、dsRNA分子は、GNA、2'-OMe、3'-OMe、5'-Me、Hyp-スパーサー、SNA、hGNA、hhGNA、mGNA、TNA、及びh'GNA (Mod A-Mod K) からなる群から選択される少なくとも1つの熱的不安定化修飾を更に含む。

40

【0476】

「非環式ヌクレオチド」という用語は、非環式のリボース糖を有する任意のヌクレオチドを指し、例えばリボース炭素間の結合（例えば、C1'-C2'、C2'-C3'、C3'-C4'、C4'-O4'、又はC1'-O4'）のいずれかが存在しない、及び／又はリボース炭素若しくは酸素のうちの少なくとも一方（例えば、C1'、C2'、C3'、C4'、又はO4'）が独立に、若しくは組み合わせて、ヌクレオチドに存在しない。いくつかの実施形態では、非環式ヌクレオチドは、

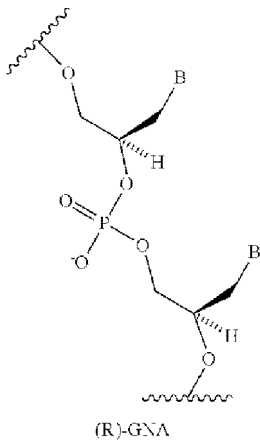
50



であり、Bは、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、R1及びR2は、独立して、H、ハロゲン、OR3、又はアルキルであり、R3は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、又は糖である）。「UNA」という用語は、糖の結合のいずれかが除去されて、アンロックド「糖」残基を形成するものである、非環式のアンロックド核酸を指す。一実施例では、UNAはまた、C1'-C4'間の結合が除去されているモノマーを包含する（すなわち、C1'炭素とC4'炭素との間の炭素-酸素-炭素の共有結合）。別の実施例では、糖のC2'-C3'結合（すなわち、C2'炭素とC3'炭素との間の炭素-炭素の共有結合）が除去される（Mikhailov et al., Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985)、及びFluiter et al., Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009)を参照されたく、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。非環式誘導体は、ワトソン-クリック対合に影響を及ぼすことなく、より大きな骨格柔軟性を与える。非環式ヌクレオチドは、2'-5'又は3'-5'結合を介して結合され得る。

【0477】

「GNA」という用語は、グリコール核酸を指し、これはDNA又はRNAと類似のポリマーであるが、ホスホジエステル結合によって結合された反復するグリセロール単位から構成される点でその「骨格」の組成が異なる。

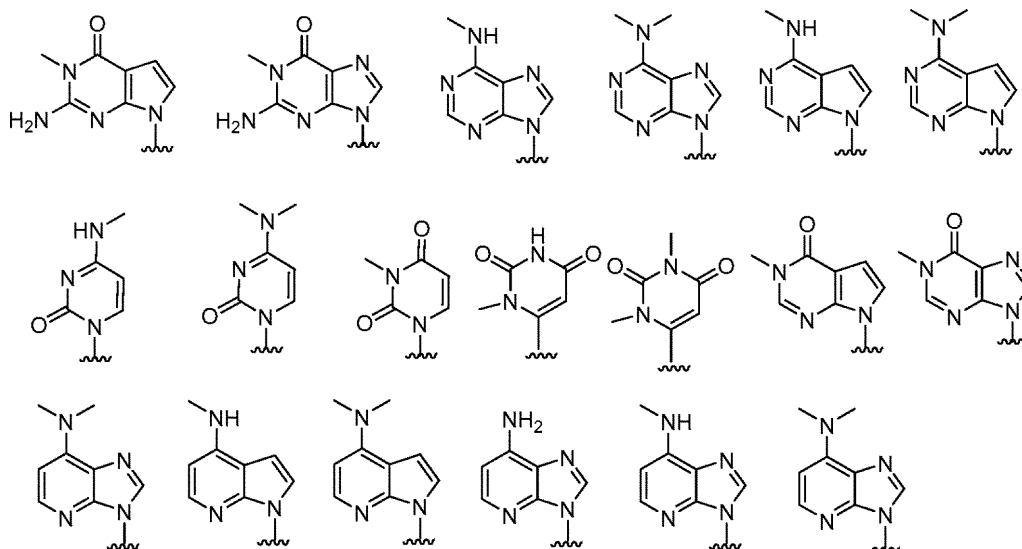


【0478】

二本鎖の熱的不安定化修飾は、熱的不安定化ヌクレオチドと、dsRNA二本鎖内の対向する鎖内の対向するヌクレオチドとの間のミスマッチ（すなわち、非相補的な塩基対）であり得る。例示的なミスマッチ塩基対としては、G:G、G:A、G:U、G:T、A:A、A:C、C:C、C:U、C:T、U:U、T:T、U:T、又はそれらの組み合わせが挙げられる。当技術分野で公知の他のミスマッチ塩基対合も本発明に従う。ミスマッチは、天然に存在するヌクレオチド又は修飾ヌクレオチドのいずれかであるヌクレオチドの間に生じ得、すなわち、ミスマッチ塩基対合は、ヌクレオチドのリボース糖上の修飾とは、独立して、それぞれのヌクレオチドに由来する核酸塩基間で生じ得る。特定の実施形態では、dsRNA分子は、2'-デオキシ核酸塩基であるミスマッチ対合内の少なくとも1つの核酸塩基を含有し、例えば、2'-デオキシ核酸塩基は、センス鎖内にある。

【0479】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域内の二本鎖の熱不安定化修飾は、標的 mRNA 上の相補的塩基との W-C H 結合が損なわれたヌクレオチドを含み、例えば以下のものである：



10

20

。

【0480】

脱塩基ヌクレオチド、非環式ヌクレオチド修飾（UNA 及び GNA を含む）及びミスマッチ修飾のより多くの例は、WO2011/133876 に詳細に記載されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

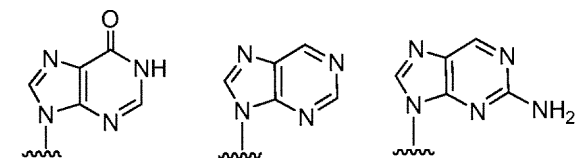
【0481】

熱的不安定化修飾はまた、対向し合う塩基と水素結合を形成する能力が低減又は消失したユニバーサル塩基及びリン酸修飾を含み得る。

【0482】

いくつかの実施形態では、熱的不安定化修飾には、非標準塩基を有するヌクレオチド、例えばこれに限定されないが、対向する鎖内の塩基と水素結合を形成する能力が損なわれた、又は完全に消失した核酸塩基修飾が含まれる。これらの核酸塩基修飾は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる WO2010/0011895 に記載されるように、dsRNA 二本鎖の中央領域の不安定化について評価されている。例示的な核酸塩基の修飾としては、以下がある：

30

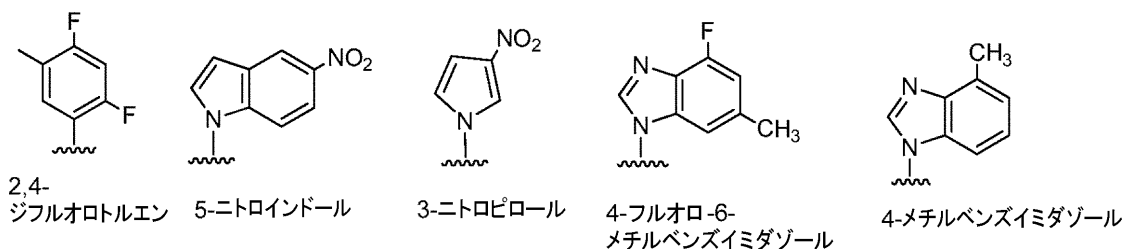


イノシン

ネブラリン

2-アミノプリン

40



2,4-ジフルオロトルエン

5-ニトロインドール

3-ニトロピロール

4-フルオロ-6-メチルベンズイミダゾール

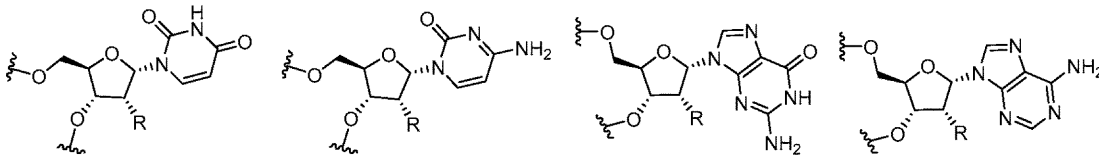
4-メチルベンズイミダゾール

。

【0483】

50

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域内の二本鎖の熱的不安定化修飾は、

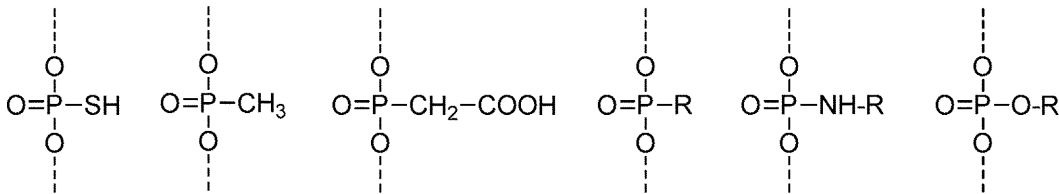


などの、標的 mRNA 上の塩基と相補的である 1 つ以上の α -ヌクレオチドを含み、式中、R は、H、OH、OCH₃、F、NH₂、NHMe、NMe₂ 又は O-アルキルである。

10

【0484】

天然のホスホジエステル結合と比較して、dsRNA 二本鎖の熱的安定性を低下させることがわかっている例示的なリン酸修飾としては以下のものがある：



R = アルキル

20

。

【0485】

R 基のアルキルは、C₁ - C₆ アルキルであり得る。R 基の具体的なアルキルとしては、これに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられる。

【0486】

本明細書に記載される態様のいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の安定化修飾を含むことができる。例えば、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 2 つ（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個以上）の安定化修飾を含み得る。

30

【0487】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 2 つ（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、オリゴヌクレオチドにおける安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5' 末端から数えて、2 位、6 位、8 位、9 位、14 位、及び 16 位に安定化修飾を含む。いくつかの他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5' 末端から数えて、2 位、6 位、14 位、及び 16 位に安定化修飾を含む。更にいくつかの他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5' 末端から数えて、2 位、14 位、及び 16 位に安定化修飾を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5' 末端から数えて、7 位、10 位、及び 11 位に安定化修飾を含む。いくつかの他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、5' 末端から数えて、7 位、9 位、10 位、及び 11 位に安定化修飾を含む。

40

【0488】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾と隣接する少なくとも 1 つの安定化修飾を含む。例えば、安定化修飾は、不安定化修飾の 5' 末端又は 3' 末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から -1 位又は +1 位にある、ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾の 5' 末端及び 3' 末端の各々にある、すなわち、不安定化修飾の位置から -1 位及び +1 位にある、安定化修飾を含む。

50

【0489】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾の3'末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から+1位及び+2位にある、少なくとも2つの安定化修飾を含む。

【0490】

例示的な熱的安定化修飾としては、これに限定されないが、2'-フルオロ修飾が挙げられる。他の熱的安定化修飾としては、これに限定されないが、LNAが挙げられる。

【0491】

二本鎖RNA

当業者は、20～23個の塩基対、具体的には、21個の塩基対の二本鎖構造を有する二本鎖RNAが、RNA干渉を導入する際に特に有効であるとして評価されてきたことを十分に認識する(Elbashir et al., EMBO 2001, 20:6877-6888)。しかしながら、他方で、より短い又はより長い二本鎖オリゴヌクレオチドも同様に、有効であり得ることが見出されている。

【0492】

したがって、一態様では、第1の鎖(アンチセンス鎖又はガイド鎖とも呼ばれる)と第2の鎖(センス鎖又はパッセンジャー鎖とも呼ばれる)とを含む二本鎖RNA(dsRNA)が本明細書に提供され、第1の鎖(すなわち、アンチセンス鎖)又は第2の鎖(すなわち、センス鎖)のうちの少なくとも1つが、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、第1の鎖(すなわち、アンチセンス鎖)又は第2の鎖(すなわち、センス鎖)のうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの式(I)のヌクレオチドを含む。

【0493】

本明細書に記載される態様のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、センス鎖は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、センス鎖は、少なくとも1つの式(I)のヌクレオチドを含む。

【0494】

本明細書に記載される態様のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、アンチセンス鎖は、少なくとも1つの式(I)のヌクレオチドを含む。

【0495】

本明細書に記載される様々な態様のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、標的核酸、例えば、標的遺伝子又はmRNA遺伝子に対して実質的に相補的であり、dsRNAは、標的核酸の標的化された切断を誘導することができる。

【0496】

dsRNA分子の各鎖は、15～35個のヌクレオチドの長さの範囲であり得る。例えば、各鎖は、17～35個のヌクレオチドの長さ、17～30個のヌクレオチドの長さ、25～35個のヌクレオチドの長さ、27～30個のヌクレオチドの長さ、17～23個のヌクレオチドの長さ、17～21個のヌクレオチドの長さ、17～19個のヌクレオチドの長さ、19～25個のヌクレオチドの長さ、19～23個のヌクレオチドの長さ、19～21個のヌクレオチドの長さ、21～25個のヌクレオチドの長さ、又は21～23個のヌクレオチドの長さであり得る。限定されないが、センス鎖及びアンチセンス鎖は、等しい長さ又は等しくない長さであり得る。例えば、センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、18、19、20、21、22、23、24、又は25個のヌクレオチドの長さを有する。

【0497】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、15～35個のヌクレオチドの長さのものである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、15～35、17～35、17～30、25～35、27～30、17～23、17～21、17～19、19～25、19～23、19～21、21～25、21～25、又は21～23個のヌクレオチドの

長さである。例えば、アンチセンス鎖は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、19、20、21、22、23、24又は25個のヌクレオチドの長さである。例えば、アンチセンス鎖は、21、22、23、24、又は25個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、22、23、又は24個のヌクレオチドの長さである。例えば、アンチセンス鎖は、23個のヌクレオチドの長さである。

【0498】

アンチセンス鎖と同様に、センス鎖は、いくつかの実施形態では、15～35個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、センス鎖は、15～35、17～35、17～30、25～35、27～30、17～23、17～21、17～19、19～25、19～23、19～21、21～25、21～25、又は21～23個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、センス鎖は、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖は、19、20、21、22、又は23個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、センス鎖は、20、21、又は22個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖は、21個のヌクレオチドの長さである。

【0499】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、15～35個のヌクレオチドの長さであり得、アンチセンス鎖は、センス鎖から独立して、15～35個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、センス鎖は、15～35、17～35、17～30、25～35、27～30、17～23、17～21、17～19、19～25、19～23、19～21、21～25、21～25、又は21～23個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、独立して、15～35、17～35、17～30、25～35、27～30、17～23、17～21、17～19、19～25、19～23、19～21、21～25、21～25、又は21～23個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、又は35個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖は、19、20、21、22、又は23個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、21、22、23、24、又は25個のヌクレオチドの長さである。いくつかの特定の実施形態では、センス鎖は、20、21、又は22個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、22、23、又は24個のヌクレオチドの長さである。例えば、センス鎖は、21個のヌクレオチドの長さであり、アンチセンス鎖は、23個のヌクレオチドの長さである。

【0500】

センス鎖及びアンチセンス鎖は、典型的には、二本鎖又は二本鎖領域を形成する。限定されるものではないが、本明細書に説明されるdsRNA剤の二本鎖領域は、長さが12～35個のヌクレオチド（又は塩基）対であり得る。例えば、二本鎖領域は、14～35個のヌクレオチド対の長さ、17～30個のヌクレオチド対の長さ、25～35個のヌクレオチド対の長さ、27～35個のヌクレオチド対の長さ、17～23個のヌクレオチド対の長さ、17～21個のヌクレオチド対の長さ、17～19個のヌクレオチド対の長さ、19～25個のヌクレオチド対の長さ、19～23個のヌクレオチド対の長さ、19～21個のヌクレオチド対の長さ、21～25個のヌクレオチド対の長さ、又は21～23個のヌクレオチド対の長さであり得る。別の実施例では、二本鎖領域は、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、及び27個のヌクレオチド対の長さから選択される。いくつかの実施形態では、二本鎖領域は、18、19、20、

21、22、23、24、又は25個のヌクレオチド対の長さである。例えば、二本鎖領域は、19、20、21、22、又は23個のヌクレオチド対の長さである。いくつかの実施形態では、二本鎖領域は、20、21、又は22個のヌクレオチド対の長さである。例えば、dsRNA分子は、21個の塩基対の二本鎖領域を有する。

【0501】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載されるdsRNA分子は、式(I)のヌクレオチドのうちの少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上を含み得る。これに限定されるものではないが、式(I)のヌクレオチドは全て、一方の鎖内に存在し得る。式(I)のヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置において生じ得る。

10

【0502】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、本明細書に記載される式(I)の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上のヌクレオチドを含む。本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の任意の位置に存在し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の末端領域に存在し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位のうちの1つ以上に存在し得る。別の非限定的な例では、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の3'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位のうちの1つ以上に存在し得る。いくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、18位、19位、20位、及び21位のうちの1つ以上に存在し得る。本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドはまた、センス鎖の中央領域に位置し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、及び13位のうちの1つ以上に位置し得る。いくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオチドは、センス鎖の5末端にある。

20

【0503】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドのうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上を含む。本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の位置に存在し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の末端領域に存在し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位のうちの1つ以上に存在し得る。別の非限定的な例では、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の3'末端から数えて、1位、2位、3位、4位、5位、及び6位のうちの1つ以上に存在し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、18位、19位、20位、21位、22位、及び23位のうちの1つ以上に存在し得る。本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドはまた、アンチセンス鎖の中央領域に位置し得る。例えば、本明細書に記載される式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、及び13位のうちの1つ以上に位置し得る。いくつかの実施形態では、式(I)のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の3'末端にある。

30

40

【0504】

本明細書に記載されるように、dsRNA剤は、修飾糖を含む1つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上のヌクレオチドを含み得る。したがって、いくつかの実施形態では、dsRNA剤は、2'-F、2'-OMe、非環式ヌクレオチド、ロックド核酸(LNA)、HNA、CeNA、2'-メトキシエチル、2'-O-アリル、2'-C-アリル、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)、2'-O-ジメチルアミノエトキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、及び2'-アラールFからなる群から独立して選択される1つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上のヌクレオチドを含み得る。修飾

50

糖を含むヌクレオチドは、 $dsRNA$ 分子の任意の場所に存在し得る。例えば、修飾糖を含むヌクレオチドは、センス鎖に存在し得るか、又は修飾糖を含むヌクレオチドは、アンチセンス鎖に存在し得る。修飾糖を含む2つ以上のヌクレオチドが $dsRNA$ 分子中に存在するとき、それらは、全て、センス鎖、アンチセンス鎖、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方にあり得る。

【0505】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載される $dsRNA$ 分子は、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-フルオロ(2'-F)ヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、センス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-フルオロヌクレオチドを含む。2'-フルオロヌクレオチドは、センス鎖の任意の場所に位置し得る。例えば、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、10位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて10位に2'-フルオロヌクレオチドを含み、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、8位、9位、11位、又は12位に2'-フルオロヌクレオチドを更に含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、9位、10位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。別の実施例では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、10位及び11位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、9位、10位、及び11位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、8位、9位、及び10位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。更にいくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、10位、11位、及び12位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。

【0506】

いくつかの実施形態では、アンチセンスは、5'末端から7位、10位、及び11位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの他の実施形態では、センス鎖は、5'末端から7位、9位、10位、及び11位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、アンチセンス鎖の11位、12位、及び15位に対して対向する位置又は相補的な位置に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの他の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、アンチセンス鎖の11位、12位、13位、及び15位に対して対向する位置又は相補的な位置に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、2、3、又は4つの2'-フルオロヌクレオチドのブロックを含む。

【0507】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖内の二本鎖の熱的不安定化修飾に対向する位置又は相補的な位置に2'-フルオロヌクレオチドを含まない。

【0508】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-フルオロヌクレオチドを含む。2'-フルオロヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の場所に位置し得る。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、14位に2'-フルオロヌクレオチドを含み得る。いくつかの実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、2位、14位、及び16位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの他の実施形態では、アンチセンスは、5'末端から2位、6位、14位、及び16位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。更にいくつかの実施形態では、アンチセンスは、5'末端から2位、6位、8位、9位、14位、及び16位に2'-フルオロヌクレオチドを含む。

【0509】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも1つの2'-フルオロヌクレオチドを含む。例えば、2'-フルオロヌクレオチドは、不安定化修飾の5'末端又は3'末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から-1位又は+1位の位置にある、ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、

不安定化修飾の5'末端及び3'末端の各々に、すなわち、不安定化修飾の位置から-1及び+1位の位置に、2'-フルオロヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の3'末端に、すなわち、不安定化修飾の位置から+1及び+2位に、少なくとも2つの2'-フルオロヌクレオチドを含む。

【0510】

いくつかの実施形態では、センス及びアンチセンス鎖の両方が、少なくとも1つの2'-フルオロヌクレオチドを含む。2'-フルオロ修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかのヌクレオチド上で生じ得る。例えば、2'-フルオロ修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチド上でも生じ得るか、各2'-フルオロ修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターンで両方の2'-フルオロ修飾を含む。センス鎖上の2'-フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、またセンス鎖上の2'-フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の2'-フルオロ修飾の交互パターンに対して相対的な移動があり得る。

10

【0511】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載されるdsRNA分子は、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-OMeヌクレオチドを含み得る。限定されるものではないが、2'-OMeヌクレオチドは全て、一方の鎖内に存在し得る。2'-OMeヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置において生じ得る。

20

【0512】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-OMeヌクレオチドを含む。2'-OMeヌクレオチドは、センス鎖の任意の場所に位置し得る。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-OMeヌクレオチドを含む。2'-OMeヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の場所に位置し得る。

【0513】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載されるdsRNA分子は、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上の2'-デオキシ、例えば、2'-Hリボースヌクレオチドを含み得る。例えば、dsRNAは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の2'-デオキシ、例えば、2'-Hヌクレオチドを含み得る。2'-デオキシヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置において生じ得る。

30

【0514】

本明細書に記載されるように、dsRNAは、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の中央領域に、少なくとも1つ、例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ又はそれ以上、2'-デオキシ修飾を含み得る。例えば、センススタンド及びアンチセンスのうちの少なくとも1つが、少なくとも1つ、例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ又はそれ以上の2'-デオキシ修飾を、センス鎖又はアンチセンス鎖の5'末端から数えて、5位~17位、例えば、6位~16位、6位~15位、6位~14位、6位~13位、6位~12位、7位~15位、7位~14位、7位~13位、7位~12位、8位~16位、8位~15位、8位~14位、8位~13位、8位~12位、9位~16位、9位~15位、9位~14位、9位~13位、9位~12位、10位~16位、10位~15位、10位~14位、10位~13位、又は10位~12位に含み得る。

40

【0515】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、又は6つの2'-デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、2、3、4、5、又は6つの2'-デオキシヌクレオチドを含む。2'-デオキシヌクレオチドは、アンチセンス鎖

50

の任意の場所に位置し得る。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、12 位、14 位、及び 16 位の 1、2、3、4、5、又は 6 に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。1つの非限定的な例では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、及び 12 位の 1、2、3、又は 4 に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。

【0516】

いくつかの実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、5 位及び 7 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、5 位、7 位、及び 12 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、及び 7 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、及び 12 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、12 位、及び 14 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、12 位、14 位、及び 16 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。

10

【0517】

いくつかの実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位又は 12 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンスは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、12 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含む。

20

【0518】

いくつかの実施形態では、dsRNA は、少なくとも 3 つの 2'-デオキシ修飾を含み、2'-デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、アンチセンス鎖の 2 位及び 14 位に、かつセンス鎖の 5' 末端から数えて、センス鎖の 11 位にある。

【0519】

いくつかの実施形態では、dsRNA は、少なくとも 5 つの 2'-デオキシ修飾を含み、2'-デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、アンチセンス鎖の 2 位、12 位、及び 14 位に、かつセンス鎖の 5' 末端から数えて、センス鎖の 9 位及び 11 位にある。

【0520】

いくつかの実施形態では、dsRNA は、少なくとも 7 つの 2'-デオキシ修飾を含み、2'-デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、アンチセンス鎖の 2 位、5 位、7 位、12 位、及び 14 位に、かつセンス鎖の 5' 末端から数えて、センス鎖の 9 位及び 11 位にある。

30

【0521】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、2 位、5 位、7 位、12 位、及び 14 位に少なくとも 5 つの 2'-デオキシ修飾を含む。

【0522】

1つの非限定的な例では、センス鎖は、センス鎖の 5' 末端から数えて、11 位に 2'-デオキシヌクレオチドを含まない。

40

【0523】

いくつかの実施形態では、dsRNA は、非天然核酸塩基を含む 1 つ以上、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個以上のヌクレオチドを含み得る。

【0524】

非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、dsRNA 分子のどこにでも存在し得る。例えば、非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、センス鎖に存在し得るか、又は非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、アンチセンス鎖に存在し得る。非天然核酸塩基を含む 2 つ以上のヌクレオチドが dsRNA 分子中に存在するとき、それらは、全て、センス鎖、アンチセンス鎖、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方にあり得る。

【0525】

50

本明細書に記載される dsRNA 分子は、少なくとも 1 つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を更に含み得る。ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置において生じ得る。例えば、ヌクレオシド間結合修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチドでも生じ得るか、各ヌクレオシド間結合修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターンにおいて生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターンにおける両方のヌクレオシド間結合修飾を含む。センス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一又は異なり得、センス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンに対して相対的なシフトを有し得る。

10

【0526】

いくつかの実施形態では、dsRNA 分子は、オーバーハング領域中にホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を含む。例えば、オーバーハング領域は、2 つのヌクレオチドを含み、その 2 つのヌクレオチドの間にホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を有する。ヌクレオシド間結合修飾はまた、オーバーハングヌクレオチドを二本鎖領域内の末端の対合されるヌクレオチドと結合するようになされ得る。例えば、少なくとも 2、3、4、又は全てのオーバーハングヌクレオチドは、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合によって結合され得、任意選択的に、オーバーハングヌクレオチドを、オーバーハングヌクレオチドに隣接する対になるヌクレオチドと連結する追加のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合が、存在し得る。例えば、3 つのヌクレオチドのうちの 2 つがオーバーハングヌクレオチドであり、3 つ目が、オーバーハングヌクレオチドに隣接する対になるヌクレオチドである、末端の 3 つのヌクレオチド間に少なくとも 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が存在し得る。好ましくは、これらの末端の 3 つのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 3' 末端にあり得る。

20

【0527】

いくつかの実施形態では、dsRNA 分子のセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は 16 個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる 2～10 個のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の 1～10 個のブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの 1 つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該センス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むアンチセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

30

【0528】

いくつかの実施形態では、dsRNA 分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は 18 個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる 2 つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の 2 つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの 1 つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

40

【0529】

いくつかの実施形態では、dsRNA 分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は 16 個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる 3 つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌ

50

クレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【0530】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる4つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

10

【0531】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる5つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

20

【0532】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる6つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

30

【0533】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、6、7、又は8つのホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる7つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

40

【0534】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、4、5、又は6つのホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる8つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれか

50

を含むアンチセンス鎖と対合する。

【0535】

いくつかの実施形態では、dsRNA分子のアンチセンス鎖は、1、2、3、又は4つのホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる9つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の2つのブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合のうちの1つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

10

【0536】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス及び／又はアンチセンス鎖の末端の1～10位の範囲内に1つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含む。例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のヌクレオチドが、センス及び／又はアンチセンス鎖のうちの一方の末端又は両末端においてホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を介して結合され得る。

【0537】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス又はアンチセンス鎖の各々の二本鎖の内側領域の1～10の範囲内に1つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含む。例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のヌクレオチドが、センス鎖の5'末端から数えて二本鎖領域の8～16位にあるホスホロチオエートメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を介して結合され得、dsRNA分子は、任意選択的に、その末端の1～10位の範囲内に1つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含み得る。

20

【0538】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の（5'末端から数えて）1～5位の範囲内に1～5つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の3位の範囲内に1～5つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5'末端から数えて）1位と2位に1～5つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1～5つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

30

【0539】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の（5'末端から数えて）1～5位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5'末端から数えて）1位と2位に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位、最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

40

【0540】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の（5'末端から数えて）1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5'末端から数えて）1位と2位に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0541】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の（5'

50

末端から数えて) 1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の4位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0542】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の4位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

10

【0543】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の4位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0544】

20

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つ、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0545】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

30

【0546】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0547】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つ、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

40

【0548】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、センス鎖の(5'末端から数えて) 1～5位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に1つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の(5'末端から数えて) 1位と2位に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の6位の範囲内に2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

50

【0549】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1～5 位の範囲内に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の 6 位の範囲内に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の 6 位の範囲内に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0550】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 20 位と 21 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つを、更に含む。

10

【0551】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 20 位と 21 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0552】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位と 22 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

20

【0553】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位と 22 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

30

【0554】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 22 位と 23 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【0555】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、センス鎖の（5' 末端から数えて）1 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 21 位に 1 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（5' 末端から数えて）1 位と 2 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び 22 位と 23 位に 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

40

【0556】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の 5' 末端から数えて、最初の 5 つのヌクレオチドの間に少なくとも 2 つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1 と 2 との間、及びヌクレオチド 2 と 3 との間のホスホロチオエート結合を含む。

【0557】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、

50

最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間のホスホロチオエート結合を含む。

【0558】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端から数えて、最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、アンチセンス鎖は、ヌクレオチド n と $n-1$ との間、及びヌクレオチド $n-1$ と $n-2$ との間のホスホロチオエート結合を含み、 n は、アンチセンス鎖の長さ、すなわち、アンチセンス鎖中のヌクレオチドの数である。言い換えると、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間、及びヌクレオチド2と3との間のホスホロチオエート結合を含む。

10

【0559】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合と、アンチセンス鎖の5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合と、を含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間、並びにアンチセンス鎖の3'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間にホスホロチオエート結合を含む。

【0560】

20

いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間にホスホロチオエート結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間にホスホロチオエート結合を含む。

【0561】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端から数えて最初の5つのヌクレオチドの間に少なくとも2つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間にホスホロチオエート結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の3'末端から数えて、ヌクレオチド1と2との間及びヌクレオチド2と3との間にホスホロチオエート結合を含む。

30

【0562】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、骨格キラル中心のパターンを含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも5つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも6つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも7つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも8つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも9つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも10個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なくとも11個のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Sp配置での少なく

40

50

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される d s R N A 分子は、立体化学ブロックであるブロックを含む。いくつかの実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合が R p である点で R p ブロックである。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、R p ブロックである。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、R p ブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合が S p である点で S p ブロックである。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、R p ブロック及び S p ブロックの両方を含む。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは、1つ以上の R p ブロックを含むが、S p ブロックを含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の S p ブロックを含むが、R p ブロックを含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の P O ブロックであって、各ヌクレオチド間結合が天然のホスフェート結合である P O ブロックを含む。

10

【0564】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される d s R N A 分子は、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである 5' - ブロックを含む。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、4 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、5 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、6 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、5' - ブロックは、7 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が 2' - フルオロ修飾を含む、S p ブロックである。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、4 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、5 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、6 以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態では、3' - ブロックは、7 以上のヌクレオシド単位を含む。

20

30

【0565】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される d s R N A 分子は、あるタイプのヌクレオシドをある領域内に含むか、又はオリゴヌクレオチドに、特定のタイプのヌクレオチド間結合、例えば、天然のホスフェート結合、修飾ヌクレオチド間結合、R p キラルヌクレオチド間結合、S p キラルヌクレオチド間結合などが続く。いくつかの実施形態では、A に、S p が続く。いくつかの実施形態では、A に、R p が続く。いくつかの実施形態では、A に、天然のホスフェート結合 (P O) が続く。いくつかの実施形態では、U に、S p が続く。いくつかの実施形態では、U に、R p が続く。いくつかの実施形態では、U に、天然のホスフェート結合 (P O) が続く。いくつかの実施形態では、C に、S p が続く。いくつかの実施形態では、C に、R p が続く。いくつかの実施形態では、C に、天然のホスフェート結合 (P O) が続く。いくつかの実施形態では、G に、S p が続く。いくつかの実施形態では、G に、R p が続く。いくつかの実施形態では、G に、天然のホスフェート結合 (P O) が続く。いくつかの実施形態では、C 及び U に、S p が続く。いくつかの実施形態では、C 及び U に、R p が続く。いくつかの実施形態では、C 及び U に、天然のホスフェート結合 (P O) が続く。いくつかの実施形態では、A 及び G に、S p が続く。いくつかの実施形態では、A 及び G に、R p が続く。

40

【0566】

種々の刊行物に多量体 s i R N A が記載されており、これらは全て、本開示のオリゴヌ

50

クレオチド及び dsRNA とともに使用され得る。そのような刊行物としては、WO 2007/091269、米国特許第 7858769 号、WO 2010/141511、WO 2007/117686、WO 2009/014887、及び WO 2011/031520 が挙げられ、これらは、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0567】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、鎖の 3' 末端、又は 5' 末端、又は両末端に、dsRNA 分子の 1 つ以上のオーバーハング領域及び／又はキャッピング基を含む。オーバーハングは、1～10 個のヌクレオチドの長さであり得る。例えば、オーバーハングは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 個のヌクレオチドの長さであり得る。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、1～6 つのヌクレオチドの長さ、例えば、2～6 つのヌクレオチドの長さ、1～5 つのヌクレオチドの長さ、2～5 つのヌクレオチドの長さ、1～4 つのヌクレオチドの長さ、2～4 つのヌクレオチドの長さ、1～3 つのヌクレオチドの長さ、2～3 つのヌクレオチドの長さ、又は 1～2 つのヌクレオチドの長さであり得る。オーバーハングは、一方の鎖がもう一方よりも長い結果、又は同一の長さの二本の鎖がねじれている結果であり得る。オーバーハングは、標的配列とミスマッチを形成し得るか、又は標的とされる遺伝子配列に対して相補的であり得るか、又は他の配列であり得る。第 1 及び第 2 の鎖を、例えば、ヘアピンを形成する追加の塩基によって、又は他の非塩基リンカーによって、結合することもできる。

【0568】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子のオーバーハング領域中のヌクレオチドは、各々独立して、限定されるものではないが、2'-フルオロ、2'-オームethyl、チミジン (T)、2'-オームethylキシエチル-5'-メチルウリジン、2'-オームethylキシエチルアデノシン、2'-オームethylキシエチル-5'-メチルシチジン、GNA、SNA、hGNA、hhGNA、mGNA、TNA、h'GNA、及びそれらの任意の組み合わせなどの修飾された 2'-糖を含む、修飾又は未修飾ヌクレオチドであり得る。例えば、dTdT は、いずれかの鎖上のいずれかの末端のためのオーバーハング配列であり得る。オーバーハングは、標的 mRNA とミスマッチを形成し得るか、又は標的とされる遺伝子配列に対して相補的であり得るか、又は他の配列であり得る。

【0569】

本明細書に記載される dsRNA 分子のセンス鎖、アンチセンス鎖、又は両鎖の 5'-又は 3'-のオーバーハングは、リン酸化され得る。いくつかの実施形態では、オーバーハング領域は、2 つのヌクレオチドの間にホスホロチオエートを有する 2 つのヌクレオチドを含有し、2 つのヌクレオチドは、同一であり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両鎖の 3' 末端に存在する。いくつかの実施形態では、この 3'-オーバーハングは、アンチセンス鎖内に存在する。いくつかの実施形態では、この 3'-オーバーハングは、センス鎖内に存在する。

【0570】

本明細書に記載される dsRNA 分子は、その全体的な安定性に影響を及ぼすことなく、dsRNA の干渉活性を強化し得る単一のオーバーハングのみを含み得る。例えば、一本鎖オーバーハングは、センス鎖の 3' 末端に、あるいはアンチセンス鎖の 3' 末端に位置する。dsRNA はまた、アンチセンス鎖の 5' 末端（又はセンス鎖の 3' 末端）に位置する平滑末端を有してもよく、又は逆も同様である。

【0571】

概して、dsRNA のアンチセンス鎖は、3' 末端にヌクレオチドオーバーハングを有し、また 5' 末端は平滑である。理論に拘束されないが、非対称である、アンチセンス鎖の 5' 末端にある平滑末端及びアンチセンス鎖の 3' 末端オーバーハングが、RISC プロセスへのガイド鎖挿入に好都合である。例えば、単一のオーバーハングは、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 個のヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態では、dsRNA は、アンチセンス鎖の 3' 末端に 2 ヌクレオチドオーバーハングを、及びアンチセンス鎖の 5' 末端に平滑末端を有する。

【0572】

本明細書に記載される dsRNA は、1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含み得る。例えば、dsRNA 分子のセンス鎖及びアンチセンス鎖内のどのヌクレオチドも修飾され得る。各ヌクレオチドは、同一又は異なる修飾で修飾され得、修飾としては、一方若しくは両方の非結合ホスフェート酸素の、及び／又は 1 つ以上の結合ホスフェート酸素の 1 つ以上の変更、リボース糖の構成成分の変更、リボース糖の置換、ホスフェート部分の「脱リン酸化」リンカーでの大規模な置換、天然起源塩基の修飾又は置換、並びにリボースホスフェート骨格の置換又は修飾が挙げられ得る。

【0573】

核酸はサブユニットのポリマーであるので、修飾の多くは、核酸内で反復される位置で生じ、例えば、塩基又はホスフェート部分、又はホスフェート部分の非結合 O の修飾である。いくつかの場合においては、修飾は、核酸中の対象位置の全てにおいて生じることとなるが、多くの場合、生じることとならない。例として、修飾は、3' 末端又は 5' 末端の位置においてのみ生じ得るか、中央領域においてのみ生じ得るか、非末端領域においてのみ生じ得るか、又は末端領域においてのみ生じ得、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置、若しくは鎖の最後の 2、3、4、5 若しくは 10 ヌクレオチドにおいて生じ得る。修飾は、二本鎖領域、一本鎖領域又は両方において生じ得る。修飾は、RNA の二本鎖領域内においてのみ生じ得るか、又は RNA の一本鎖領域内においてのみ生じ得る。例えば、非結合性 O 位におけるホスホロチオエート修飾は、一方又は両方の末端においてのみ生じ得、末端領域においてのみ生じ得、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置又は鎖の最後の 2、3、4、5 若しくは 10 ヌクレオチド内において生じ得、又は二本鎖内及び一本鎖領域において、特に末端で、生じ得る。5' 末端をリン酸化することが可能である。

【0574】

それにより、例えば、安定性を増強すること、オーバーハング内に特定の塩基を含めること、又は一本鎖のオーバーハング内、例えば、5' オーバーハング若しくは 3' オーバーハング内、又は両オーバーハング内に、修飾ヌクレオチド若しくはヌクレオチド代替物を含めることが可能であり得る。例えば、オーバーハング内にプリンヌクレオチドを含めることが望ましい可能性がある。いくつかの実施形態では、3' オーバーハング又は 5' オーバーハング内の塩基の全て又は一部が、例えば、本明細書に記載される修飾で修飾され得る。修飾は、例えば、当技術分野で公知である修飾でのリボース糖の 2' 位における修飾の使用、例えば、核酸塩基のリボ糖の代わりに修飾された、デオキシリボヌクレオチド、2'-デオキシ-2'-フルオロ (2'-F) 又は 2'-O-メチルの使用、及びリン酸基における修飾、例えば、ホスホロチオエート修飾、を含み得る。オーバーハングは、標的配列と相同である必要はない。

【0575】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される dsRNA 分子は、特に B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'、B4' 領域における、交互パターンの修飾を含む。「交互モチーフ」又は「交互パターン」という用語は、本明細書で使用する場合、1 つ以上の修飾を有するモチーフを指し、各修飾は、一本の鎖の交互ヌクレオチド上で生じる。交互ヌクレオチドとは、1 つ置き of ヌクレオチド毎に 1 つ又は 3 つのヌクレオチド毎に 1 つ又は類似のパターンを指し得る。例えば、A、B 及び C が各々、ヌクレオチドに対する 1 タイプの修飾を表す場合、当該交互モチーフは、「A B A B A B A B A B A B...」、「A A B B A A B B A A B B...」、「A A B A A B A A B A A B...」、「A A A B A A A B A A A B...」、「A A A B B B A A A B B B...」又は「A B C A B C A B C A B C...」などであり得る。

【0576】

交互モチーフ内に含有されるこのタイプの修飾は、同一である場合も、異なっている場合もある。例えば、A、B、C、D が各々、ヌクレオチド上の 1 タイプの修飾を表す場合、交互パターンが、すなわち、1 つ置き of ヌクレオチド上の修飾が、同一であり得るが、センス鎖又はアンチセンス鎖の各々が、例えば「A B A B A B...」、「A C A C A C...」

、「BDBDBD…」又は「CDCDCD…」などである交互モチーフの範囲内のいくつかの可能性のある修飾から選択され得る。

【0577】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNA分子は、アンチセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンに対して相対的にシフトされているセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンを含む。当該移動は、センス鎖のヌクレオチドの修飾基が、アンチセンス鎖のヌクレオチドの異なるように修飾された基に対応するようになされたものであり得、逆もまた同様である。例えば、センス鎖は、dsRNA二本鎖内のアンチセンス鎖と対合される場合には、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の5'から3'に「ABABAB」で開始し得、またアンチセンス鎖内の交互モチーフは、二本鎖領域内の鎖の3'から5'に「BABABA」で開始し得る。別の例としては、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の5'から3'に「AABBAABB」で開始し得、またアンチセンス鎖内の交互モチーフは、二本鎖領域内の鎖の3'から5'に「BBAABBA A」で開始し得、その結果、センス鎖及びアンチセンス鎖間の修飾パターンの完全な移動又は部分的な移動が存在する。

【0578】

本明細書に記載される態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は本明細書に記載されるdsRNAの少なくとも1つの鎖、例えば、両鎖は、5'リン酸化されるか、又は5'プライム末端にホスホリル類似体を含む。5'-リン酸修飾は、RISC媒介性遺伝子サイレンシングと適合性がある修飾を含む。好適な修飾には、5'-モノホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'-ジホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'-トリホスフェート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'-グアノシンキャップ(7-メチル化又は非メチル化)($7\text{m}-\text{G}-\text{O}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'-アデノシンキャップ(Appp)、及び任意の修飾又は未修飾ヌクレオチドキャップ構造($\text{N}-\text{O}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})\text{P}-\text{O}-\text{P}(\text{HO})(\text{O})-\text{O}-5'$)、5'-モノチオホスフェート(ホスホロチオエート、 $(\text{HO})_2(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'-モノジチオホスフェート(ホスホロジチオエート、 $(\text{HO})(\text{HS})(\text{S})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'-ホスホロチオレート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{S}-5'$)、酸素/硫黄置換モノホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェートの任意の追加の組み合わせ(例えば、5'-アルファーチオトリホスフェート、5'-ガンマーチオトリホスフェートなど)、5'-ホスホルアミデート($(\text{HO})_2(\text{O})\text{P}-\text{NH}-5'$ 、 $(\text{HO})(\text{NH}_2)(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$)、5'-アルキルホスホネート(例えば、 $\text{RP}(\text{OH})(\text{O})-\text{O}-5'$ 、 $\text{R}=\text{アルキル}$ 、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど)、5'-アルケニルホスホネート(すなわち、ビニル、置換ビニル、例えば、 $(\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-5'$ 、 $-\text{CH}=\text{又は}(\text{OH})_2(\text{O})\text{P}-5'$ 、 $-\text{CH}_2-$)、5'-アルキルエーテルホスホネート(例えば、 $\text{R}(\text{OH})(\text{O})\text{P}-\text{O}-5'$ 、 $\text{R}=\text{アルキルエーテル}$ 、例えば、メトキシメチル(MeOCH_2-)、エトキシメチルなど)が含まれる。他の例示的な5'-修飾としては、Zが少なくとも1回置換されていてもよいアルキルである場合、例えば、 $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-\text{O}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-\text{O}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $(\text{HO})_2(\text{X})\text{P}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、ジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体： $\text{HO}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}_2\text{N}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{O}-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{HO}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}_2\text{N}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{H}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-[\text{-(CH}_2)_a-\text{P}(\text{X})(\text{OH})-\text{O}]_b-5'$ が挙げられ、式中、a及びbは、各々独立して、1~10である。他の実施形態は、酸素及び/又は硫黄の BH_3 、 BH_3^- 、及び/又はSeによる置換を含む。

【0579】

本明細書に記載される態様のうちのいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるdsRNAのオリゴヌクレオチド又は少なくとも1つの鎖（例えば、両鎖）は、5'-ビニルホスホネート基を含む。例えば、本明細書に記載されるdsRNAのオリゴヌクレオチド又は少なくとも1つの鎖（例えば、両鎖）は、5'-E-ビニル又は本明細書に記載されるdsRNAの少なくとも1つの鎖（例えば、両鎖）のホスホネート基を含む。いくつかの他の非限定的な例では、オリゴヌクレオチドは、5'-Z-ビニルホスホネート基を含む。

【0580】

一例では、5'-修飾は、二本鎖核酸、例えば、dsRNA分子のアンチセンス鎖に配置され得る。例えば、アンチセンスは、5'-E-ビニルホスホネートを含む。いくつかの他の非限定的な例では、アンチセンス鎖は、5'-Z-ビニルホスホネート基を含む。

【0581】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、5'末端に、5'-モルホリノ、5'-ジメチルアミノ、5'-デオキシ、逆脱塩基、又は逆脱塩基ロックド核酸修飾を含む。

【0582】

本発明のdsRNA剤は、オフターゲット遺伝子サイレンシングを低減又は阻害するために、アンチセンス鎖のシード領域（すなわち、アンチセンス鎖の5'末端の2～9位）に熱的不安定化修飾を含み得る。理論に束縛されることを望むものではないが、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、最初の9ヌクレオチドの位置内にある二本鎖の少なくとも1つの熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖を有するdsRNAが、オフターゲット遺伝子サイレンシング活性を低減したことを発見した。したがって、いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の5'領域の最初の9ヌクレオチドの位置内に、二本鎖の少なくとも1つ（例えば、1、2、3、4、5つ以上）の熱的不安定化修飾を含む。いくつかの実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の5'末端から2～9位、又は好ましくは4～8位に位置する。いくつかの更なる実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の5'末端から5位、6位、7位、又は8位に位置する。

【0583】

更にいくつかの更なる実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の5'末端から7位に位置する。

【0584】

dsRNAはまた、熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖に加えて、1つ以上の安定化修飾を含み得る。例えば、dsRNAは、少なくとも2つ（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上）の安定化修飾を含み得る。限定するものではないが、安定化修飾は全て、一方の鎖内に存在し得る。いくつかの実施形態では、センス及びアンチセンス鎖の両方が、少なくとも2つの安定化修飾を含む。安定化修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかのヌクレオチドで生じ得る。例えば、安定化修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチド上でも生じ得るか、各安定化修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターンにおいて生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターンにおける両方の安定化修飾を含む。センス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、またセンス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の安定化修飾の交互パターンに対して相対的な移動がある場合がある。

【0585】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも2つ（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、アンチセンス鎖内の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。いくつかの実施形態では、アンチセンスは、5'末端から2位、6位、8位、9位、14位、及び16位に安定化修飾を含む。いくつかの他の実施形態では、アンチセンスは、5'末端から2位、6位、14

10

20

30

40

50

位、及び 16 位に安定化修飾を含む。更にいくつか他の実施形態では、アンチセンスは、5'末端から 2 位、14 位、及び 16 位に安定化修飾を含む。

【0586】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも 1 つの安定化修飾を含む。例えば、安定化修飾は、不安定化修飾の 5'末端又は 3'末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から -1 位又は +1 位にある、ヌクレオチドであり得る。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の 5'末端及び 3'末端の各々にある、すなわち、不安定化修飾の位置から -1 位及び +1 位にある、安定化修飾を含む。

【0587】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の 3'末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から +1 位及び +2 位にある、少なくとも 2 つの安定化修飾を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも 2 つ（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、センス鎖内の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。いくつかの実施形態では、センス鎖は、5'末端から 7 位、10 位、及び 11 位に安定化修飾を含む。いくつかの他の実施形態では、センス鎖は、5'末端から 7 位、9 位、10 位、及び 11 位に安定化修飾を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の 5'末端から数えて、アンチセンス鎖の 11 位、12 位、及び 15 位に対して対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含む。いくつかの他の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の 5'末端から数えて、アンチセンス鎖の 11 位、12 位、13 位、及び 15 位に対して対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、2 つ、3 つ、又は 4 つの安定化修飾のブロックを含む。

【0588】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖内の二本鎖の熱的不安定化修飾に対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含まない。

【0589】

熱的不安定化修飾は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の 2'フルオロヌクレオチドを置き換え得ることに留意されたい。例えば、センス鎖の 5'末端から数えて、8 位、9 位、10 位、11 位、及び／又は 12 位の 2'フルオロヌクレオチドは、熱的不安定化修飾で置き換えられ得る。同様に、アンチセンス鎖の 5'末端から数えて 14 位の 2'フルオロヌクレオチドは、熱的不安定化修飾で置き換えられ得る。

【0590】

dsRNA 分子がインビボでより効果的であるためには、アンチセンス鎖は、ある程度の代謝安定性を有していなければならない。言い換えると、dsRNA 分子がインビボでより効果的であるためには、ある程度の量のアンチセンススタンドが、投与後の期間後にインビボで存在する必要がある。したがって、いくつかの実施形態では、dsRNA のアンチセンス鎖の少なくとも 40%、例えば、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、又は少なくとも 80%は、インビボ投与後 5 日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNA のアンチセンス鎖の少なくとも 40%、例えば、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、又は少なくとも 80%は、インビボ投与後 6 日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNA のアンチセンス鎖の少なくとも 40%、例えば、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、又は少なくとも 80%は、インビボ投与後 7 日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNA のアンチセンス鎖の少なくとも 40%、例えば、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、

10

20

30

40

50

少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後8日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後9日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後10日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後11日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後12日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後13日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後14日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。いくつかの実施形態では、dsRNAのアンチセンス鎖の少なくとも40%、例えば、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%は、インビボ投与後15日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。

10

20

30

40

50

【0591】

オリゴヌクレオチド及びdsRNAの使用

態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド又は本明細書に記載されるdsRNA分子のアンチセンス鎖は、標的核酸、例えば、標的遺伝子又はmRNAに対して実質的に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【0592】

したがって、別の態様では、本開示は、標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子の使用を目的とする。いくつかの実施形態では、本発明は、インビトロにおける標的遺伝子の発現を阻害するための本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子の使用に更に関する。

【0593】

別の態様では、本開示は、対象における標的遺伝子の発現の阻害に使用するための、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子の使用を目的とする。対象は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ、又はヒトなどの任意の動物であってもよい。

【0594】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子は、緩衝液中で投与される。

【0595】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子は、対象への投与のために製剤化され得る。製剤化されたオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA組成物は、様々な状態をとることができる。いくつかの例では、組成

物は、少なくとも部分的に結晶性、均一に結晶性、及び／又は無水（例えば、80、50、30、20、又は10%未満の水）である。別の例では、siRNAは、水相、例えば、水を含む溶液中にある。

【0596】

水相又は結晶性組成物は、例えば、送達ビヒクル、例えば、リポソーム（特に水相用）又は粒子（例えば、結晶性組成物に適切であり得る微粒子）に組み込まれ得る。概して、siRNA組成物は、本明細書に記載されるように、意図される投与方法に適合する様式で製剤化される。例えば、特定の実施形態では、組成物は、噴霧乾燥、凍結乾燥、真空乾燥、蒸発、流動床乾燥、若しくはこれらの技術の組み合わせ、又は脂質、凍結乾燥、凝縮、及び他の自己集合を用いた超音波処理のうちの少なくとも1つによって調製される。

10

【0597】

オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA調製物は、別の作用物質、例えば、別の治療剤、又はオリゴヌクレオチド及び／若しくはdsRNAを安定化させる作用物質、例えば、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAと複合体を形成するタンパク質と組み合わせて製剤化され得る。更に他の作用物質としては、キレート剤、例えば、EDTA（例えば、 Mg^{2+} などの二価カチオンを除去するため）、塩、RNAse阻害剤（例えば、RNAsinなどの広範な特異性RNAse阻害剤）などが挙げられる。

【0598】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA調製物は、別のdsRNA化合物、例えば、第2の遺伝子に対して、又は同じ遺伝子に対してRNAiを媒介し得る第2のdsRNAを含む。更に他の調製物は、少なくとも3、5、10、20、50、又は100種以上の異なるsiRNA種を含み得る。そのようなdsRNAは、同様の数の異なる遺伝子に関してRNAiを媒介し得る。

20

【0599】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA調製物は、少なくとも第2の治療剤（例えば、RNAでもDNAでもない剤）を含む。例えば、ウイルス性疾患、例えば、HIVの治療のためのオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA組成物は、既知の抗ウイルス剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤又は逆転写酵素阻害剤）を含み得る。別の例では、がんの治療のためのdsRNA組成物は、化学療法剤を更に含み得る。

【0600】

本発明によるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAの投与に使用され得る例示的な製剤が、以下で考察される。

30

【0601】

リポソーム。オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA調製物は、膜分子アセンブリ、例えば、リポソーム又はミセル中で送達するために製剤化され得る。本明細書において使用する場合、「リポソーム」という用語は、少なくとも1つの二分子層、例えば、1つの二分子層又は複数の二分子層内に整列した両親媒性脂質で構成されたベシクルを指す。リポソームは、親油性材料から形成された膜と水性の内部とを有する単層膜及び多重膜のベシクルを含む。水性部分は、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA組成物を含有する。親油性材料は、典型的には、オリゴヌクレオチド及び／又はdsDNAを含まないが、いくつかの例では含む場合もある、水性の外側部分から、水性の内側部分を隔離する。リポソームは、作用部位への活性成分の移送及び送達に有用である。リポソーム膜は、生体膜と構造的に似ているため、リポソームが組織に適用されるとリポソーム二分子層は細胞膜の二分子層と融合する。リポソーム及び細胞の融合が進むにつれて、RNAi剤を含む内側水性部分の内容物は、細胞内に送達されて、そこでRNAi剤が、標的RNAに特異的に結合することができ、そしてRNAiを媒介することができる。いくつかの実施形態では、リポソームはまた、例えば、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを特定の細胞種に誘導するために、特異的に標的指向化される。

40

【0602】

オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを含有するリポソームは、様々な方法によっ

50

て調製され得る。一実施例では、リポソームの脂質成分が界面活性剤に溶解され、それによって脂質成分でミセルが形成される。例えば、脂質成分は、両親媒性カチオン性脂質又は脂質コンジュゲートであり得る。界面活性剤は、高い臨界ミセル濃度を有し得、また非イオン性であり得る。例示的な界面活性剤としては、コール酸、CHAPS、オクチルグルコシド、デオキシコール酸及びラウロイルサルコシンが挙げられる。次いで、dsRNA調製物は、脂質成分を含むミセルに加えられる。脂質上のカチオン性基が、siRNAと相互作用して、dsRNAの周りに凝縮してリポソームを形成する。凝縮後、界面活性剤は、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAのリポソーム調製物を得るために、例えば、透析によって、除去される。

【0603】

必要であれば、凝集反応の際に、例えば、制御された添加によって、凝集を補助する担体化合物を加えることもできる。例えば、担体化合物は、核酸以外のポリマーであり得る（例えば、スペルミン又はスペルミジン）。pHはまた、縮重に都合よく調節可能である。

【0604】

送達ビヒクルの構造的な成分としてポリヌクレオチド／カチオン性脂質複合体を組み込んだ安定なポリヌクレオチド送達ビヒクルを産生する方法の更なる説明が、例えば、WO 96 / 37194に記載される。リポソーム形成はまた、Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8: 7413-7417, 1987、米国特許第4,897,355号、米国特許第5,171,678号、Bangham, et al. M. Mol. Biol. 23: 238, 1965、Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta 557: 9, 1979、Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194, 1978、Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775: 169, 1984、Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta 728: 339, 1983、及びFukunaga, et al. Endocrinol. 115: 757, 1984に記載される例示的な方法のうちの1つ以上の態様を含むことができ、これらは参照によりそれらの全体が組み込まれる。送達ビヒクルとして使用するための適切なサイズの脂質凝集体を調製するための一般的に使用される技術としては、超音波処理及び凍結融解＋押出が挙げられる（例えば、Mayer, et al. Biochim. Biophys. Acta 858: 161, 1986を参照のこと。当該文献は、参照によりその全体が組み込まれる）。マイクロ流体化は、一貫して小さく（50～200nm）、比較的均一な凝集体が望ましい場合に使用することができる（Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775: 169, 1984を参照のこと。当該文献は、参照によりその全体が組み込まれる）。これらの方法は、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAの調製物をリポソームに包含させるために容易に適合される。

【0605】

pH感応性であるか又は負に帯電しているリポソームは、核酸分子と複合体化するのではなく、核酸分子を捕捉する。核酸分子及び脂質の両方が、同様の電荷であるため、複合体形成ではなく反発が生じる。それにもかかわらず、一部の核酸分子は、これらリポソームの水性内側部分内に捕捉される。チミジンキナーゼ遺伝子をコードするDNAを、培養液中の細胞単一層に送達するために、pH感応性リポソームが使用されてきた。外因性遺伝子の発現が、標的細胞内において検出された（Zhou et al., Journal of Controlled Release, 19, (1992) 269-274を参照のこと。当該文献は、参照によりその全体が組み込まれる）。

【0606】

リポソーム組成物の主要なタイプの1つは、天然由来のホスファチジルコリン以外のリン脂質を含む。中性リポソーム組成物は、例えば、ジミリスチルホスファチジルコリン（DMPC）又はジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）から形成され得る。

アニオン性リボソーム組成物は、概して、ジミリストイルホスファチジルグリセロールから形成され、その一方で、アニオン性融合性リボソームは、主に、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE) から形成される。別のタイプのリボソーム組成物は、ホスファチジルコリン (PC) から形成され、例えば大豆製 PC 及び卵製 PC などである。別のタイプは、リン脂質及び／又はホスファチジルコリン及び／又はコレステロールの混合物から形成される。

【0607】

インビトロでリボソームを細胞に導入するための他の方法の例には、米国特許第 5, 283, 185 号、米国特許第 5, 171, 678 号、WO 94/00569、WO 93/24640、WO 91/16024、Felgner, J. Biol. Chem. 269: 2550, 1994、Nabel, Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 11307, 1993、Nabel, Human Gene Ther. 3: 649, 1992、Gershon, Biochem. 32: 7143, 1993、及び Strauss EMBO J. 11: 417, 1992 が含まれる。

【0608】

いくつかの実施形態では、カチオン性リボソームが使用される。カチオン性リボソームは、細胞膜に融合することができるという利点を有する。非カチオン性リボソームは、原形質膜と効率的には融合することができないが、インビボでマクロファージによって取り込まれるため、siRNA をマクロファージに送達するために使用することができる。

【0609】

リボソームの更なる利点としては、天然のリン脂質から得られるリボソームが、生体適合性及び生分解性であること、リボソームが、広範囲の水及び脂質溶解性薬物を組み込むことができること、リボソームが、それらの内部コンパートメント内のカプセル化された siRNA を代謝及び分解から保護することができることが挙げられる (Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245)。リボソーム製剤の調製における重要な検討事項は、脂質表面の電荷、ベシクルのサイズ、及びリボソームの水の量である。

【0610】

正に帯電した合成カチオン性脂質である N-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA) は、小リボソームを形成するために使用することができ、小リボソームは、組織培養細胞の細胞膜の負に帯電した脂質と融合することができる脂質-核酸複合体を形成する核酸と自発的に相互作用して、結果として siRNA の送達がなされる (例えば、参照によりそれらの全体が組み込まれる、Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 7413-7417, 1987、並びに DOTMA の説明及び DNA とのその使用についての米国特許第 4, 897, 355 号を参照のこと)。

【0611】

DOTMA 類似体である 1,2-ビス (オレオイルオキシ)-3-(トリメチルアンモニア)プロパン (DOTAP) は、リン脂質と組み合わせて使用することにより、DNA 複合体化ベシクルを形成することができる。リポフェクチン (商標) Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) は、負に帯電したポリヌクレオチドと自発的に相互作用して複合体を形成する正に帯電した DOTMA リボソームを含む、生組織培養細胞内へのアニオン性の核酸の高度な送達に有効な作用物質である。十分に正に帯電したリボソームを使用すると、結果として得られる複合体上の正味電荷も正である。この方法において調製された正に帯電した複合体は、負に帯電した細胞表面に自発的に結合し、原形質膜と融合して、機能的核酸を、例えば組織培養細胞内へと効率的に送達する。別の市販のカチオン性脂質である 1,2-ビス (オレオイルオキシ)-3,3-(トリメチルアンモニア)プロパン (「DOTAP」) (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana) は

、オレオイル部分が、エーテル結合ではなくエステルで結合している点がDOTMAと異なる。

【0612】

他の報告されたカチオン性脂質化合物としては、様々な部分にコンジュゲートしているものが挙げられ、例えば2つのタイプの脂質の一方にコンジュゲートしているカルボキシスペルミンなどが挙げられ、また例えば5-カルボキシスペルミルグリシンジオクタオレオイルアミド（「DOGS」）（トランスフェクタム（Transfectam）（商標））、Promega、Madison, Wisconsin）及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン5-カルボキシスペルミルアミド（「DPPEs」）などの化合物が挙げられる（例えば、米国特許第5,171,678号を参照）。

10

【0613】

別のカチオン性脂質コンジュゲートは、DOPEと組み合わせてリポソーム中へと製剤化されているコレステロールでの脂質の誘導体化（「DC-Chol」）を含む（Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991）を参照）。ポリリジンとDOPEにコンジュゲートすることによって作製されたリポポリリジンは、血清の存在下でのトランスフェクションに効果的であることが報告されている（Zhou, X. et al., Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991を参照のこと。当該文献は、参照によりその全体が組み込まれる）。特定の細胞系の場合、コンジュゲートしたカチオン性脂質を含むこれらのリポソームは、低い毒性を示すと言われており、またDOTMA含有組成物よりもより効率的なトランスフェクションをもたらす。他の市販のカチオン性脂質製品としては、DMRIE及びDMRIE-HP（Vical, La Jolla, California）及びリポフェクタミン（DOSPA）（Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland）が挙げられる。オリゴヌクレオチドの送達に好適な他のカチオン性脂質は、WO98/39359及びWO96/37194に記載されている。

20

【0614】

リポソーム製剤は、局所投与に特に好適である。リポソームは、他の製剤よりも優れたいくつかの利点を呈する。こうした利点としては、投与された薬物の高い体内吸収に関連する副作用の減少、所望の標的における投与された薬物の蓄積の増加、及びsiRNAを皮膚に投与する能力が挙げられる。いくつかの実践形態では、リポソームは、siRNAを上皮細胞に送達するために、及び真皮組織内、例えば、皮膚内へのsiRNAの浸透を増強するために使用される。例えば、リポソームは、局所的に塗布することができる。リポソームとして製剤化された薬物の皮膚への局所送達が報告されている（例えば、Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2, 405-410及びdu Plessis et al., Antiviral Research, 18, 1992, 259-265、Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988、Itani, T. et al. Gene 56:267-276, 1987、Nicolau, C. et al. Meth. Enz. 149:157-176, 1987、Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983、Wang, C. Y. and Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987を参照されたく、これらは、参照によりそれらの全体が組み込まれる）。

30

40

【0615】

非イオン性リポソーム系は、特に非イオン性界面活性剤及びコレステロールを含む系は、皮膚への薬物の送達におけるそれらの有用性を判定するためにも試験されてきた。マウスの皮膚の真皮内に薬物を送達するために、Novasome I（ジラウリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル）及びNova

50

some II (ジステアリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレンー10-ステアリルエーテル)を含む非イオン性リポソーム製剤が使用された。本明細書に記載されるdsRNAを含むこうした製剤は、皮膚障害を治療するのに有用である。

【0616】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを含むリポソームは、高度に変形可能にすることができる。こうした変形能は、リポソームがリポソームの平均半径より小さい孔を通して浸透することを可能にする。例えば、トランスファーソーム (transfersome) は、変形可能なタイプのリポソームである。トランスファーソームは、表面エッジ活性化剤 (surface edge activator)、通常は界面活性剤、を標準のリポソーム組成物に加えることによって作製することができる。本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを含むトランスファーソームは、dsRNAを皮膚のケラチン生成細胞に送達するために、感染によって、例えば、皮下に送達され得る。脂質ベシクルは、インタクトな哺乳動物の皮膚を通過するために、好適な経皮勾配の影響下において、それぞれが50nm未満の直径を有する一連の微細孔を通過しなければならない。加えて、脂質特性に起因して、これらのトランスファーソームは、自己最適性 (例えば、皮膚などにおいて、孔の形状に順応性のある) で、自己修復性であり得、並びに断片化することなくそれらの標的に頻繁に到達することができ、また多くの場合、自己負荷性 (self-loading) であり得る。

10

【0617】

本発明に適した他の製剤は、2008年1月2日に出願された米国仮出願第61/018,616号、2008年1月2日に出願された第61/018,611号、2008年3月26日に出願された第61/039,748号、2008年4月22日に出願された第61/047,087号、及び2008年5月8日に出願された第61/051,528号に記載されている。2007年10月3日に出願されたPCT出願第PCT/US2007/080331号にも、本発明に従う製剤が記載されている。

20

【0618】

界面活性剤。オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA組成物は、界面活性剤を含み得る。いくつかの実施形態では、dsRNAは、界面活性剤を含むエマルジョンとして製剤化される。天然及び合成の、多くの異なるタイプの界面活性剤の特性を分類及び格付けする最もよくある手法としては、親水性／親油性バランス (HLB) を使用するものがある。親水性基の性質が、製剤中で使用される様々な界面活性剤を分類するのに最も有用な手段となる (Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285)。

30

【0619】

界面活性剤分子がイオン化されない場合、それらは、非イオン性界面活性剤として分類される。非イオン性界面活性剤は、医薬品において広い応用が見出され、広範囲のpH値にわたって使用可能である。概して、それらのHLB値は、それらの構造に応じて2～約18の範囲である。非イオン性界面活性剤としては、非イオン性エステル、例えばエチレングリコールエステル、プロピレングリコールエステル、グリセリルエステル、ポリグリセリルエステル、ソルビタンエステル、スクロースエステル、及びエトキシ化エステルが挙げられる。例えば脂肪アルコールエトキシレート、プロポキシ化アルコール及びエトキシ化／プロポキシ化ブロックポリマーなどである非イオン性のアルカノールアミド及びエーテルもまた、このクラスに含まれる。ポリオキシエチレン界面活性剤は、非イオン性界面活性剤のクラスの最も普及した要素である。

40

【0620】

水に溶解又は分散されたときに、界面活性剤分子が負電荷を保持する場合、界面活性剤は、アニオン性として分類される。アニオン性界面活性剤としては、例えばセッケンなどであるカルボン酸エステル、アシル乳酸エステル、アミノ酸のアシルアミド、例えばアルキル硫酸エステル及びエトキシ化アルキル硫酸エステルなどである硫酸のエステル、アル

50

キルベンゼンスルホン酸エステルなどであるスルホン酸エステル、アシルイセチオン酸エステル、アシルタウリン酸塩、及びスルホコハク酸塩、及びリン酸塩が挙げられる。アニオン性界面活性剤のクラスの最も重要な要素は、アルキル硫酸エステル及びセッケンである。

【0621】

水に溶解又は分散されたときに、界面活性剤分子が正電荷を保持する場合、界面活性剤は、カチオン性として分類される。カチオン性界面活性剤としては、四級アンモニウム塩及びエトキシ化アミンが挙げられる。四級アンモニウム塩は、このクラスの最も使用される要素である。

【0622】

界面活性剤分子が、正電荷又は負電荷のどちらかを保持する能力を有する場合、界面活性剤は、両性として分類される。両性界面活性剤としては、アクリル酸誘導体、置換アルキルアミド、N-アルキルペタイン及びホスファチドが挙げられる。

【0623】

薬品、製剤、及びエマルション中での界面活性剤の使用は、概説されている (Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285)。

【0624】

ミセル及び他の膜製剤。「ミセル」は、本明細書においては、分子の全ての疎水性部分が内側に向くように両親媒性分子が球状構造で整列され、それによって親水性部分が周囲の水相に接触したままになる、特定のタイプの分子アセンブリとして定義される。環境が疎水性である場合、逆の配置で存在する。

【0625】

経皮的な膜を通る送達に好適な混合ミセル製剤は、オリゴヌクレオチド及び／又は dsRNA 組成物の水溶液、アルカリ金属の C₈-C₂₂ アルキルスルフェート、並びにミセル形成化合物を混合することによって調製され得る。例示的なミセル形成化合物としては、レシチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の薬学的に許容可能な塩、グリコール酸、乳酸、カモミール抽出物、キュウリ抽出物、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、モノオレイン、モノオレエート、モノラウレート、ルリジサ油、月見草油、メントール、トリヒドロキシオキソコラニルグリシン (trihydroxy oxo cholanyl glycyline) 及びその薬学的に許容可能な塩、グリセリン、ポリグリセリン、リシン、ポリリジン、トリオレイン、ポリオキシエチレンエーテル及びその類似体、ポリドカノールアルキルエーテル及びその類似体、ケノデオキシコール酸塩 (chenodeoxycholate)、デオキシコール酸塩、並びにそれらの混合物が挙げられる。ミセル形成化合物は、アルカリ金属のアルキル硫酸塩と同時に加えてもよく、又はそれらを加えた後に加えてもよい。混合ミセルは、原材料の、実質的に任意の種類の混合によって形成されることとなるが、より小さいサイズのミセルを提供するために激しい混合によって形成されることとなる。

【0626】

一方法では、オリゴヌクレオチド及び／又は dsRNA 組成物と、少なくともアルカリ金属のアルキル硫酸塩とを含む第1のミセル組成物が調製される。次いで、第1のミセル組成物を、少なくとも三種のミセル形成化合物と混合し、混合ミセル組成物を形成する。別の方法では、ミセル組成物は、dsRNA 組成物とアルカリ金属のアルキル硫酸塩と、ミセル形成化合物のうちの少なくとも1つとを混合して、その後激しく混合しながら、残りのミセル形成化合物を加えることによって調製される。

【0627】

製剤を安定化させるため、及び細菌増殖から保護するために、フェノール及び／又は m-クレゾールを混合ミセル組成物に加えてもよい。あるいは、フェノール及び／又は m-クレゾールを、ミセル形成原材料とともに加えてもよい。グリセリンなどの等張剤を、混合ミセル組成物の形成後に加えてもよい。

10

20

30

40

50

【0628】

ミセル製剤を噴霧剤として送達する場合には、当該製剤を、エアロゾルディスペンサーに入れることができ、そしてディスペンサーには、噴射剤が装填される。噴射剤は、加圧されており、ディスペンサー中では液体状態である。原材料の比率は、水相及び噴射剤の相が1つになるように、すなわち、一相で存在するように、調節される。二相で存在する場合には、例えば、計量弁などによって、内容物の一部を噴出する前に、ディスペンサーを振る必要がある。医薬品の分配用量が、微細な噴霧で計量弁から射出される。

【0629】

噴射剤は、含水素クロロフルオロカーボン、含水素フルオロカーボン、ジメチルエーテル、及びジエチルエーテルを含み得る。特定の実施形態では、HFA 134a (1, 1, 1, 2テトラフルオロエタン) が使用され得る。

10

【0630】

必須の原材料の特定の濃度は、比較的簡単な実験によって決定することができる。口腔による吸収の場合には、注射での又は胃腸管経由の投与のための投与量を、例えば、少なくとも2倍又は3倍に、増加させることが望ましいことが多い。

【0631】

粒子。いくつかの実施形態では、dsRNA調製物は、粒子、例えば、マイクロ粒子に組み込まれ得る。マイクロ粒子は、噴霧乾燥によって製造することができるが、凍結乾燥、蒸発、流動床乾燥、真空乾燥、又はこれらの技術の組み合わせなどの他の方法によっても製造され得る。

20

【0632】

医薬組成物

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAは、医薬用途のために製剤化され得る。本発明は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを含む医薬組成物に更に関する。医薬的に許容可能な組成物は、単独で、又は1つ以上の医薬的に許容可能な担体（添加剤）、賦形剤、及び／又は希釈剤とともに製剤化されて、上記の実施形態のいずれかにおけるdsRNA分子のうちの1つ以上の治療有効量を含む。

【0633】

医薬組成物は、固体形態又は液体形態で投与するために特別に製剤化することができ、以下に適合されたものを含む：（1）経口投与、例えば、飲薬（水溶液又は非水溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を対象としたもの、丸薬、粉末、顆粒、舌に塗布するためのペースト、（2）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射、例えば、滅菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放性製剤、（3）局所適用、例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏、又は徐放性のパッチ若しくはスプレー、（4）腔内又は直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム、又はフォーム、（5）舌下、（6）眼内、（7）経皮的、あるいは（8）経鼻。皮下又は静脈内方法を使用した送達は、特に有利であり得る。

30

【0634】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、任意の治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で、動物における細胞の少なくとも亜集団において何らかの望ましい治療効果をもたらすのに有効な、本明細書に記載されるdsRNA分子を含む化合物、材料、又は組成物の量を意味する。

40

【0635】

「薬学的に許容可能な」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、合理的な利益／リスク比に見合う、健全な医学的判断の範囲内でのヒト及び動物の組織との接触での使用に好適であるそれら化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【0636】

「薬学的に許容可能な担体」という語句は、本明細書において使用する場合、1つの臓

50

器又は身体の部分から、別の臓器又は身体の部分への主題化合物の運搬又は輸送に関与する、薬学的に許容可能な材料、組成物、又はビヒクルであって、例えば液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、潤滑剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸亜鉛、又はステアリン酸）、又は溶媒封入材料などを意味する。各担体は、製剤の他の原材料に対して適合性であり、かつ患者に対して有害であってはならないという意味において「許容可能な」ものでなければならない。薬学的に許容可能な担体として役立ち得る材料のいくつかの例には、以下が含まれる：（１）糖類、例えば乳糖、グルコース及びショ糖など、（２）デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど、（３）セルロース、及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなど、（４）トラガカント末、（５）モルト、（６）ゼラチン、（７）潤滑剤、例えばマグネシウムステート（magnesium stearate）、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクなど、（８）賦形剤、例えばココアバター及び座薬ワックスなど、（９）オイル、例えばピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油及び大豆油など、（１０）グリコール、例えばプロピレングリコールなど、（１１）ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなど、（１２）エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど、（１５）アルギニン酸、（１６）発熱因子なしの水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンゲル溶液、（１９）エチルアルコール、（２０）pH緩衝溶液、（２１）ポリエステル、ポリカーボネート、及び／又はポリ酸無水物、（２２）充填剤、例えばポリペプチド、及びアミノ酸など、（２３）血清成分、例えば血清アルブミン、HDL及びLDLなど、並びに（２２）医薬品製剤に採用される他の非毒性の適合性物質。

10

20

30

【０６３７】

製剤は、単位剤形で好都合に提示され得、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製され得る。担体材料と組み合わせて単一剤形を生成することができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、概して、治療効果を生成する化合物の量である。概して、１００パーセントのうち、この量は、有効成分の約０．１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

【０６３８】

特定の実施形態では、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及びポリマー担体、例えば、ポリエステル及びポリ無水物からなる群から選択される賦形剤と、本発明の化合物と、を含む。特定の実施形態では、上述の製剤は、本発明の化合物を経口的にバイオアベイラビリティにする。

【０６３９】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、オリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを担体、及び任意選択的に１つ以上の副成分と会合させる工程を含む。概して、製剤は、本発明の化合物を、液体担体又は微粉化された固体担体又はその両方と均一にかつ密接に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

40

【０６４０】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶性又は非結晶性材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の吸収の遅延は、薬物を油性ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。

【０６４１】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAは、他の医薬品と類似して、ヒト又は獣医学で使用するための任意の簡便な方式で投与するために製剤化され得

50

る。

【0642】

「治療」という用語は、療法及び治癒を包含することを意図している。この治療を受けている患者は、霊長類、特にヒト、及びウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジなどの他の哺乳動物、並びに概して家禽及びペットを含む、治療を必要とする任意の動物である。

【0643】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／若しくはdsRNA、又は本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／若しくはdsRNAを含む医薬組成物は、異なる送達経路を使用して対象に投与され得る。本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを含む組成物は、様々な経路によって対象に送達され得る。例示的な経路としては、静脈内、皮下、局所、経直腸、経肛門、経膈、経鼻、肺、眼内が挙げられる。

10

【0644】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAは、局所治療又は全身治療が望ましいかどうか、及び治療されるエリアに応じて、いくつかの方式で投与され得る。投与は、局所（眼内、経膈、経直腸、鼻腔内、経皮を含む）、経口、又は非経口投与であり得る。非経口投与は、点滴静注、皮下、腹腔内、若しくは筋肉内注射、又は髄腔内又は脳室内の投与を含む。

【0645】

投与の経路及び部位は、ターゲティングを増強するように選択され得る。例えば、筋肉細胞を標的とするため、目的の筋肉内への筋肉内注射が、論理的な選択となるであろう。肺細胞は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAをエアロゾル形態で投与することによって標的とされ得る。血管内皮細胞は、バルーンカテーテルを本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAでコーティングし、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを機械的に導入することによって標的とされ得る。

20

【0646】

一態様では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAを対象に（例えば、ヒト対象）投与する方法が本明細書に提供される。別の態様では、本発明は、対象における標的遺伝子の発現の阻害に使用するための、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAに関する。方法又は医学的使用は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAの単位用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、単位用量は、体重1kg当たり10mg未満、又は体重1kg当たり10、5、2、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001、0.0005、0.0001、0.00005、又は0.00001mg未満、及び体重1kg当たり200ナノモル未満のRNA剤（例えば、約 4.4×10^{16} コピー）、又は体重1kg当たり1500、750、300、150、75、15、7.5、1.5、0.75、0.15、0.075、0.015、0.0075、0.0015、0.00075、0.00015ナノモル未満である。

30

【0647】

定義された量は、疾患又は障害、例えば、標的遺伝子と関連付けられた疾患又は障害を治療又は予防するのに有効な量であり得る。単位用量は、例えば、注射（例えば、静脈内、皮下、若しくは筋肉内）、吸入用量、又は局所適用によって投与され得る。いくつかの実施形態では、投与量は、体重1kg当たり、10、5、2、1、又は0.1mg未満であってもよい。

40

【0648】

いくつかの実施形態では、単位用量は、1日1回よりも少ない頻度で、例えば、2、4、8、又は30日毎に投与される。別の実施形態では、単位用量は、頻度によって投与されない（例えば、規則的な頻度ではない）。例えば、単位用量は、単回で投与されてもよい。

【0649】

50

いくつかの実施形態では、有効量は、他の従来の治療モダリティとともに投与される。

【0650】

いくつかの実施形態では、対象は、初回用量及び1回以上の維持用量を投与される。維持用量は、初回用量と同じか、又はそれより低く、例えば、初回用量の半分未満であり得る。維持レジメンは、1日当たり体重1kg当たり0.01µg~15mgの範囲の用量、例えば、1日当たり体重1kg当たり10、1、0.1、0.01、0.001、又は0.00001mgで対象を治療することを含み得る。維持用量は、例えば、2日、5日、10日、又は30日に1回以下で投与される。更に、治療レジメンは、特定の疾患の性質、その重症度、及び患者の全体的な状態に応じて変化することになる期間にわたって継続し得る。特定の実施形態では、投与量は、1日1回以下、例えば、24時間、36時間、48時間、又はそれ以上に1回以下、例えば、5日又は8日毎に1回以下で送達され得る。治療後、患者は、その状態の変化について、及び病態の症状の軽減についてモニタリングされ得る。化合物の投与量は、使用中の投与量レベルに患者が有意に応答しない場合に増加され得、又は、投与量は、病態の症状の軽減が観察された場合か、病態が除去された場合か、若しくは望ましくない副作用が観察された場合に、減少され得る。

10

【0651】

有効量は、所望に応じて、又は特定の状況下で適切であるとみなされるように、単回用量又は2回以上の用量で投与され得る。繰り返しの又は頻繁な注入を容易にするために望ましい場合、送達デバイス、例えば、ポンプ、半永久ステント（例えば、静脈内、腹腔内、大槽内、又は嚢内）、又は貯蔵部の移植が望ましい場合がある。

20

【0652】

いくつかの実施形態では、組成物は、複数のdsRNA分子種を含む。別の実施形態では、dsRNA分子種は、天然起源標的配列に関して、非重複、かつ別の種に隣接しない配列を有する。別の実施形態では、複数のdsRNA分子種は、異なる天然起源標的遺伝子に特異的である。別の実施形態では、dsRNA分子は、対立遺伝子特異的である。

【0653】

本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNAは、哺乳動物、特に非ヒト霊長類又はヒトなどの大型哺乳動物に、多くの方法で投与することができる。

【0654】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA化合物の投与は、非経口であり、例えば、静脈内（例えば、ボラスとして、又は拡散性注入として）、皮内、腹腔内、筋肉内、髄腔内、脳室内、頭蓋内、皮下、経粘膜、頬側、舌下、内視鏡下、経直腸、経口、経膈、局所、肺内、鼻腔内、経尿道、又は眼内である。投与は、対象自身によって、又は別の者、例えば、医療提供者などによって提供され得る。医薬品は、測定された用量で、又は計量された用量を送達するディスペンサーで、提供することができる。選択される送達様式は、以下においてより詳細に説明する。

30

【0655】

本発明は、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA組成物の直腸投与又は送達のための方法、組成物、及びキットを提供する。

【0656】

標的遺伝子の発現を阻害する方法

本開示の態様はまた、標的遺伝子の発現を阻害するための方法に関する。方法は、標的遺伝子の発現を阻害するのに十分な量で、(i)本明細書に記載される二本鎖RNAであって、第1の鎖が標的遺伝子に対して相補的である、二本鎖RNA、及び／又は(ii)標的遺伝子に対して相補的である、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含む。

【0657】

本開示は、標的細胞における標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子の使用に更に関する。本開示は、インビトロでの標的細胞における標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に記載されるオ

40

50

リゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子の使用に更に関する。

【0658】

本発明の別の態様は、細胞における標的遺伝子の発現を調節する方法であって、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド及び／又はdsRNA分子を当該細胞に投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、第VII因子、Eg5、PCSK9、TPX2、apoB、SAA、TTR、RSV、PDGFベータ遺伝子、Erbb-B遺伝子、Src遺伝子、CRK遺伝子、GRB2遺伝子、RAS遺伝子、MEK K遺伝子、JNK遺伝子、RAF遺伝子、Erk1／2遺伝子、PCNA (p21) 遺伝子、MYB遺伝子、JUN遺伝子、FOS遺伝子、BCL-2遺伝子、ヘプシジン、活性化タンパク質C、サイクリンD遺伝子、VEGF遺伝子、EGFR遺伝子、サイクリンA 遺伝子、サイクリンE遺伝子、WNT-1遺伝子、ベータカテニン遺伝子、c-MET 遺伝子、PKC遺伝子、NFkB遺伝子、STAT3遺伝子、サバイビン遺伝子、Her 2／Neu遺伝子、トポイソメラーゼI遺伝子、トポイソメラーゼIIアルファ遺伝子、p73遺伝子における変異、p21 (WAF1／CIP1) 遺伝子における変異、p27 (KIP1) 遺伝子における変異、PPM1D遺伝子における変異、RAS遺伝子における変異、カベオリンI遺伝子における変異、MIB I遺伝子における変異、MTAI遺伝子における変異、M68遺伝子における変異、腫瘍抑制遺伝子における変異、及びp53腫瘍抑制遺伝子における変異からなる群から選択される。

【0659】

いくつかの選択される定義

便宜上、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語を、ここに集める。別段の記載がない限り、又は文脈から暗示されない限り、以下の用語及び語句は、以下に提供される意味を含む。別段の明示的な記載がない限り、又は文脈から明らかでない限り、以下の用語及び語句は、当該用語又は語句が、それが関連する当該技術分野で取得した意味を除外しない。本発明の範囲は特許請求の範囲によってのみ限定されるため、定義は特定の実施形態の説明を助けるために提供され、特許請求の範囲に記載された本発明を限定することを意図するものではない。更に、文脈によって別段の要求がない限り、単数形の用語は、複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【0660】

別段の定義がない限り、本明細書において使用する全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者に通常理解されるものと同じ意味を有する。任意の既知の方法、デバイス、及び材料が本発明の実施又は試験に使用され得るが、これに関する方法、デバイス、及び材料が本明細書に記載される。

【0661】

更に、本発明の実施は、別段の示唆がない限り、当技術分野の技術の範囲内にある分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来技術を採用することができる。こうした技術は、“Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, second edition (Sambrook et al., 1989)、“Oligonucleotide Synthesis” (M. J. Gait, ed., 1984)、“Animal Cell Culture” (R. I. Freshney, ed., 1987)、“Methods in Enzymology” (Academic Press, Inc.)、“Current Protocols in Molecular Biology” (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates)、“PCR: The Polymerase Chain Reaction”, (Mullis et al., ed., 1994)、“A Practical Guide to Molecular Cloning” (Perbal Bernard V., 1988)、“Phage Display: A Laboratory Manual” (Barbas et al., 2001)などの文献で完全に説明されている。

【0662】

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に示さない限り、その範囲の上限と下限との間、及びその記載された範囲内の任意の他の記載値又は介在値との間に、下限の単位の10分の1までの各介在値が本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれ得、本発明内に包含され、指定範囲内の任意の具体的に除外された限界の対象となる。記載された範囲が限界のうちの一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界のうちの一方又は両方を除外する範囲もまた、本発明に含まれる。

【0663】

特定の範囲が本明細書に提示され、数値は、「約」という用語が先行する。本明細書における「約」という用語は、それが先行する正確な数、並びにその用語が先行する数に近い、又はおよそその数に対する文字通りの支持を提供するために使用される。数字が具体的に列挙された数に近い、又はおよそその数であるかを判定する際に、近くの又はおよその列挙されていない数は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数と実質的に同等な数を提供する数であり得る。

10

【0664】

本明細書で使用される場合、「含むこと (comprising)」又は「含む (comprises)」という用語は、本発明に必須であるが、必須であるかどうかにかかわらず、指定されていない要素の包含が開放されている、組成物、方法、及びそれらのそれぞれの構成要素を参照して使用される。

20

【0665】

単数形の用語「1つの (a)」、「1つの (an)」、及び「その (the)」は、文脈が別途明確に示さない限り、複数の指示物を含む。同様に、文脈が別段明確に示さない限り、「又は」という単語は「及び」を含むことが意図される。更に、特許請求の範囲は、いかなる任意選択的な要素も除外するように草案され得ることに留意されたい。このように、本明細書は、特許請求の範囲の要素の列挙、又は「否定的な」限定の使用に関連して、「単独」、「のみ」などの、そのような排他的な用語の使用のための先見的基礎としての役割を果たすことを意図する。

【0666】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、鎖に1～約60個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖であり得、鎖に約6～約50個の炭素を有することが好ましい脂肪族炭化水素基を指す。「低級アルキル」とは、1～約8つの炭素原子を有するアルキル基を指す。「高級アルキル」とは、約10～約20個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、同一であるか又は異なり得る1つ以上のアルキル基置換基で任意選択的に置換され得、「アルキル基置換基」は、ハロ、アミノ、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、及びシクロアルキルを含む。「分岐鎖」とは、メチル、エチル、又はプロピルなどの低級アルキル基が直鎖アルキル鎖と結合しているアルキル基を指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、及びヘキサデシルが挙げられる。有用なアルキル基としては、6～50個の炭素の分岐鎖又は直鎖アルキル基が挙げられ、また1～約4つの炭素の低級アルキル基及び約12～約16個の炭素の高級アルキル基が挙げられる。

30

40

【0667】

「ヘテロアルキル」基は、アルキル基の炭素のいずれか1つを、適切な数の水素原子が結合しているヘテロ原子（例えば、NH基又はO基に対するCH₂基）で置換する。「ヘテロアルキル」という用語は、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、又はそれらの組み合わせから選択される1つ以上の骨格鎖原子を有する、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、及びアルキニルラジカルを含む。特定の実施形態では

50

、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置される。例としては、限定されるものではないが、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、例として、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などの、最大2つのヘテロ原子が連続している。

【0668】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有するアルキル基を指す。アルケニル基は、1つ以上の「アルキル基置換基」で任意選択的に置換され得る。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、*n*-ペンテニル、デセニル、ドデセニル、テトラデカジエニル、ヘプタデカ-8-エン-1-イル、及びヘプタデカ-8, 11-ジエン-1-イルが挙げられる。

【0669】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、炭素-炭素三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニル基は、1つ以上の「アルキル基置換基」で任意選択的に置換され得る。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロパルギル、*n*-ペンチニル、デシニル、及びドデシニルが挙げられる。有用なアルキニル基としては、低級アルキニル基が挙げられる。

【0670】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、約3～約12個の炭素原子の非芳香族単環式又は多環式環系を指す。シクロアルキル基は、任意選択的に部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキル基はまた、アリール基置換基、オキソ、及び／又はアルキレンで任意選択的に置換され得る。代表的な単環式シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。有用な多環式シクロアルキル環としては、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファー、カンファン、及びノラダマンチルが挙げられる。

【0671】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合は1～3つのヘテロ原子、二環式の場合は1～6つのヘテロ原子、又は三環式の場合は1～9つのヘテロ原子を有する非芳香族3～8員単環式、8～12員二環式、又は11～14員三環式環系を指し、ヘテロ原子は、O、N、又はS（例えば、炭素原子、及び単環式、二環式、又は三環式の場合は、それぞれ、N、O、又はSの1～3つ、1～6つ、又は1～9つのヘテロ原子）から選択される。 C_x ヘテロシクリル及び C_x-C_y ヘテロシクリルは、典型的には、X及びYが環系内の炭素原子の数を示す場合に使用される。いくつかの実施形態では、各環の1、2、又は3つの水素原子は、置換基によって置換され得る。例示的なヘテロシクリル基としては、限定されるものではないが、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1, 4-ジアザベルヒドロエピニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニルなどが挙げられる。

【0672】

「アリール」は、約3～約13個の炭素原子を含有する芳香族炭素環式ラジカルを指す。アリール基は、同一であるか又は異なり得る1つ以上のアリール基置換基で任意選択的に置換され得、「アリール基置換基」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルアルコキシ、カルボキシ、アロイル、ハロ、ニトロ、トリハロメチル、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、リルチオ、アル

10

20

30

40

50

キルチオ、アルキレン、及び $-NRR'$ を含み、 R 及び R' は、各々独立して、水素、アルキル、アリール、及びアラルキルである。例示的なアリール基としては、置換又は非置換フェニル、及び置換又は非置換ナフチルが挙げられる。

【0673】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は 1～3 つのヘテロ原子、二環式の場合は 1～6 つのヘテロ原子、又は三環式の場合は 1～9 つのヘテロ原子を有する芳香族 3～8 員単環式、8～12 員融合二環式、又は 11～14 員融合三環式環系を指し、ヘテロ原子は、 O 、 N 、又は S （例えば、炭素原子、及び単環式、二環式、又は三環式の場合は、それぞれ、 N 、 O 、又は S の 1～3 つ、1～6 つ、又は 1～9 つのヘテロ原子）から選択される。

10

【0674】

例示的なアリール及びヘテロアリールとしては、限定されるものではないが、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、ベンジル、ナフチル、アントラセニル、アズレニル、フルオレニル、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aHカルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、及びキサンテニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、各環の 1, 2, 3、又は 4 つの水素原子は、置換基によって置換され得る。

20

30

40

【0675】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子を指す。「ハロゲン放射性同位体」又は「ハロ同位体」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子の放射性核種を指す。

【0676】

より大きい基の単離基又は一部としての「ハロゲン置換部分」又は「ハロ置換部分」は、1 つ以上の「ハロ」原子で置換された、本明細書に記載される脂肪族部分、脂環式部分、又は芳香族部分を意味し、そのような用語は本出願に定義される。

50

【0677】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、フッ素、塩素、臭素、若しくはヨウ素の少なくとも1つの置換基、又はそれらの組み合わせを有するアルキル構造及びアルコキシ構造を指す。2つ以上のハロゲンが基に含まれる実施形態では、ハロゲンは同じであるか、又はそれらは異なる。「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロアルキル基及びハロアルコキシ基をそれぞれ含み、ハロは、フッ素である。例示的なハロ置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、パーハロアルキルなどが挙げられる（例えば、ハロ置換（ C_1-C_3 ）アルキルは、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル（ CF_3 ）、ペルフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジクロロエチルなどを含む）。 10

【0678】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を意味する。「アルキルアミノ」という用語は、窒素に結合した1つの直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族、シクリル、又はヘテロシクリルラジカルを有する窒素部分、例えば、 $-NH$ （アルキル）を意味する。「ジアルキルアミノ」という用語は、窒素に結合した2つの直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族、シクリル、又はヘテロシクリルラジカルを有する窒素部分、例えば、 $-N$ （アルキル）（アルキル）を意味する。「アルキルアミノ」という用語は、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「シクリルアミノ」、及び「ヘテロシクリルアミノ」を含む。「アリールアミノ」という用語は、窒素に結合した少なくとも1つのアリールラジカルを有する窒素部分を意味する。例えば、 $-NH$ アリール、及び $-N$ （アリール）₂である。「ヘテロアリールアミノ」という用語は、窒素に結合した少なくとも1つのヘテロアリールラジカルを有する窒素部分を意味する。例えば、 $-NH$ ヘテロアリール、及び $-N$ （ヘテロアリール）₂である。任意選択的に、窒素と一緒に2つの置換基も環を形成することができる。別段の示唆がない限り、アミノ部分を含有する本明細書に記載される化合物は、その保護された誘導体を含み得る。アミノ部分のための好適な保護基としては、アセチル、tertブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。例示的なアルキルアミノとしては、 NH （ C_1-C_{10} アルキル）、例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、及び $-NHCH(CH_3)_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なジアルキルアミノとしては、 $-N$ （ C_1-C_{10} アルキル）₂、例えば、 $N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、及び $-N(CH(CH_3)_2)_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。 20 30

【0679】

「アミノアルキル」という用語は、1つ以上の置換又は非置換窒素原子（ $-N-$ ）がアルキル、アルケニル、又はアルキニルの炭素原子の間に位置付けられていることを除いて上記に定義される、アルキル、アルケニル、及びアルキニルを意味する。例えば、（ C_2-C_6 ）アミノアルキルは、2～6つの炭素と、炭素原子の間に位置する1つ以上の窒素原子とを含む鎖を指す。

【0680】

「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」という用語は、ラジカル $-OH$ を意味する。 40

【0681】

本明細書で使用される場合、「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、上記に定義されるように、それに結合した酸素ラジカルを有するアルキル基を指し、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、及び $-O-$ アルキニルのうちの1つによって表され得る。アロキシは、 $-O-$ アリール又は $O-$ ヘテロアリールによって表され得、アリール及びヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。アルコキシ及びアロキシ基は、アルキルに対して上記に記載されたように置換され得る。例示的なアルコキシ基としては、 O -メチル、 O -エチル、 O -n-プロピル、 O -イソプロピル、 O -n-ブチル、 O -イソブチル、 O -sec-ブチル、 O -tert-ブチル、 O -ペンチル、 O -ヘキシル、 O -シクロプロピル、 O -シクロブチル、 O -シクロペンチル、 O -シクロヘキシルなど 50

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0682】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」という用語は、ラジカル- $C(O)-$ を意味する。カルボニルラジカルは、酸、ハロゲン化酸、アミド、エステル、ケトンなどを含む異なるカルボニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。

【0683】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、二重結合酸素、すなわち、 $=O$ を意味する。

【0684】

「カルボキシ」という用語は、ラジカル- $C(O)O-$ を意味する。カルボキシ部分を含有する本明細書に記載される化合物は、その保護された誘導体、すなわち、酸素が保護基で置換されている場合を含み得ることに留意されたい。カルボキシ部分のための好適な保護基としては、ベンジル、tert-ブチルなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、カルボキシ基は、 $-COOH$ 、すなわち、カルボキシル基を含む。

【0685】

「エステル」という用語は、式- $C(=O)OR$ を有する化学部分を意味し、式中、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【0686】

「シアノ」という用語は、ラジカル- CN を意味する。

【0687】

「ニトロ」という用語は、ラジカル- NO_2 を意味する。

【0688】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の特定の例としては、窒素、酸素、硫黄、及びハロゲンが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロ原子部分」は、その部分が結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、 $-N=$ 、 $-NR^N-$ 、 $-N^+(O^-)=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、及び $-SS-$ が挙げられ、 R^N は、 H 又は更なる置換基である。

【0689】

「アルキルチオ」及び「チオアルコキシ」という用語は、上記に定義されるアルコキシ基を指し、酸素原子は、硫黄で置換される。好ましい実施形態では、「アルキルチオ」部分は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、及び $-S-$ アルキニルのうちの1つによって表される。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。「アルキルチオ」という用語はまた、シクロアルキル基、アルケン及びシクロアルケン基、並びにアルキン基を包含する。「アリールチオ」は、アリール又はヘテロアリール基を指す。

【0690】

「スルフィニル」という用語は、ラジカル- $SO-$ を意味する。スルフィニルラジカルは、スルフィニル酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、スルホキシドなどを含む異なるスルフィニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。

【0691】

「スルホニル」という用語は、ラジカル- SO_2- を意味する。スルホニルラジカルは、スルホン酸($-SO_3H$)、スルホンアミド、スルホン酸エステル、スルホンなどを含む異なるスルホニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。

【0692】

「チオカルボニル」という用語は、ラジカル- $C(S)-$ を意味する。チオカルボニル

10

20

30

40

50

ラジカルは、様々な置換基で更に置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル、チオケトンなどを含む異なるチオカルボニル基を形成し得ることに留意されたい。

【0693】

「アシル」は、アルキル-CO-基を指し、アルキルは、上記のとおりである。例示的なアシル基は、1～約30個の炭素原子のアルキルを含む。例示的なアシル基はまた、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、及びパルミトイルを含む。

【0694】

「アロイル」は、アリール-CO-基を意味し、アリールは、上記のとおりである。例示的なアロイル基としては、ベンゾイル、並びに1-及び2-ナフトイルが挙げられる。

10

【0695】

「アリールチオ」は、アリール-S-基を指し、アリール基は、上記のとおりである。例示的なアリールチオ基としては、フェニルチオ及びナフチルチオが挙げられる。

【0696】

「アラルキル」は、アリール-アルキル-基を指し、アリール及びアルキルは、上記のとおりである。例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、及びナフチルメチルが挙げられる。

【0697】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O-基を指し、アラルキル基は、上記のとおりである。例示的なアラルキルオキシ基は、ベンジルオキシである。

20

【0698】

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-基を指し、アラルキル基は、上記のとおりである。例示的なアラルキルチオ基は、ベンジルチオである。

【0699】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を指す。例示的なアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、及びセブチルオキシカルボニルが挙げられる。

【0700】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-CO-基を指す。例示的なアリールオキシカルボニル基としては、フェノキシ-及びナフトキシ-カルボニルが挙げられる。

30

【0701】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル-O-CO-基を指す。例示的なアラルコキシカルボニル基は、ベンジルオキシカルボニルである。

【0702】

「カルバモイル」は、 H_2N-CO- 基を指す。

【0703】

「アルキルカルバモイル」は、 $R'RN-CO-$ 基を指し、式中、 R 及び R' のうちの一方は、水素であり、 R 及び R' のうちの他方は、上記のようなアルキルである。

【0704】

「ジアルキルカルバモイル」は、 $R'RN-CO-$ 基を指し、式中、 R 及び R' の各々は、独立して、上記のようなアルキルである。

40

【0705】

「アシルオキシ」は、アシル-O-基を指し、アシルは、上記のとおりである。「アシルアミノ」は、アシル-NH-基を指し、アシルは、上記のとおりである。「アロイルアミノ」は、アロイル-NH-基を指し、アロイルは、上記のとおりである。

【0706】

「置換されていてよい」という用語は、指定された基若しくは部分が非置換であるか、又は「置換基」の定義において以下に列挙されるか若しくは別段に指定される置換基の群から独立して選択される1つ以上（典型的には1、2、3、4、5、又は6つの置換基）で置換されていることを意味する。「置換基」という用語は、置換基の任意の原子にお

50

ける置換基上の「置換された」基を指す。好適な置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カボキシ、オキソ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリル、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバノイル、アリールカルバノイル、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンシルホニル、アレーンシルホニル、アルカンシルホンアミド、アレーンシルホンアミド、アラルキルシルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ、又はウレイドが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合では、2つの置換基は、それらが結合している炭素と一緒にあって、環を形成し得る。

【0707】

例えば、任意のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールは、OH、CN、 $-SC(O)Ph$ 、オキソ(=O)、SH、 SO_2NH_2 、 $SO_2(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2NH(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ アルキル、 $N[(C_1-C_4)アルキル]_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、アセチル、 (C_1-C_8) アルキル、 $O(C_1-C_8)$ アルキル、 $O(C_1-C_8)$ ハロアルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、 $NH_2-C(O)-$ アルキレン、 $NH(Me)-C(O)-$ アルキレン、 $CH_2-C(O)-$ アルキル、 $C(O)-$ アルキル、アルキルカルボニルアミニル、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$ 、 $CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$ 、又は CH_2- アリール-アルコキシから選択される1、2、3、4、又は5つの基で置換されていてもよく、「m」及び「p」は、独立して、1、2、3、4、5、又は6である。

【0708】

いくつかの実施形態では、置換されていてもよい基は、1つの置換基で置換されている。いくつかの他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか又は異なり得る、2つの独立して選択される置換基で置換されている。いくつかの他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、3つの独立して選択される置換基で置換されている。更にいくつかの他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、4つの独立して選択される置換基で置換されている。なお更にいくつかの他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、5つの独立して選択される置換基で置換されている。

【0709】

「イソシアナト」基とは、 NCO 基を指す。

【0710】

「チオシアナト」基とは、 CNS 基を指す。

【0711】

「イソチオシアナト」基とは、 NCS 基を指す。

【0712】

「アルコイルオキシ」とは、 $RC(=O)O-$ 基を指す。

【0713】

「アルコイル」とは、 $RC(=O)-$ 基を指す。

【0714】

本明細書で使用される場合、「dsRNA」、「siRNA」、及び「iRNA剤」という用語は、標的RNA、例えば、mRNA、例えば、タンパク質をコードする遺伝子の転写物のサイレンシングを媒介し得る作用物質を指すために互換的に使用される。便宜上、そのようなmRNAはまた、本明細書ではサイレンシングされるmRNAとも称される。そのような遺伝子はまた、標的遺伝子とも称される。概して、サイレンシングされるR

10

20

30

40

50

NAは、内因性遺伝子、外因性遺伝子、又は病原体遺伝子である。加えて、mRNA以外のRNA、例えば、tRNA、及びウイルスRNAもまた、標的とされ得る。

【0715】

本明細書で使用される場合、「RNAiを媒介する」という語句は、配列特異的な様式で、標的遺伝子、例えば、mRNAをサイレンシングする能力を指す。理論に束縛されることは望まないが、サイレンシングは、RNAi機構又はプロセス、及びガイドRNA、例えば、dsRNAのアンチセンス鎖を使用すると考えられ、アンチセンス鎖は、21～23個のヌクレオチドの長さである。

【0716】

「特異的にハイブリダイズ可能である」及び「相補的」とは、核酸が、従来のワトソククリック又は他の非従来タイプのいずれかによって、別の核酸配列と水素結合を形成し得ることを意味する。本発明の核酸分子に関して、その相補的配列を有する核酸分子の結合自由エネルギーは、核酸の関連機能、例えば、RNAi活性を進行させることを可能にするのに十分である。核酸分子の結合自由エネルギーの決定は、当技術分野で周知である（例えば、Turner et al., 1987, CSH Symp. Quant. Biol. LII pp. 123-133、Frier et al., 1986, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 83: 9373-9377、Turner et al., 1987, / Am. Chem. Soc. 109: 3783-3785）。相補性パーセントは、第2の核酸配列（例えば、10個中5、6、7、8、9、10個が50%、60%、70%、80%、90%、及び100%の相補性である）と水素結合（例えば、ワトソククリック塩基対合）を形成し得る核酸分子中の連続残基のパーセンテージを示す。「完全に相補的」又は100%の相補性とは、核酸配列の全ての連続残基が、第2の核酸配列中の同数の連続残基と水素結合することになることを意味する。完全な相補性未満とは、2つの鎖の一部であるが、全てではないヌクレオシド単位が互いに水素結合し得る状況を指す。「実質的な相補性」とは、非相補的であるように選択される、オーバーハングなどのポリヌクレオチド鎖の領域を除外する、90%以上の相補性を呈するポリヌクレオチド鎖を指す。特異的結合は、特異的結合が望ましい条件下で、すなわち、インビボアッセイ若しくは治療的処置の場合には生理学的条件下、又はインビトロアッセイの場合にはアッセイが実施される条件下で、非標的配列へのオリゴマー化合物の非特異的結合を避けるために十分な程度の相補性を必要とする。非標的配列は、典型的には、少なくとも5つのヌクレオチドが異なる。

【0717】

「オフターゲット」という用語及び「オフターゲット効果」という語句は、所与の標的に対するエフェクター分子が、別の標的配列、DNA配列、若しくは細胞タンパク質、又は他の部分と直接的又は間接的に相互作用することによって、意図しない影響を引き起こす任意の事例を指す。例えば、「オフターゲット効果」は、siRNAの他の転写物とセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖との間の部分的な相同性又は相補性に起因して、他の転写物の同時分解があるときに生じ得る。

【0718】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」という用語は、核酸塩基及び糖を含むグリコシルアミンを意味する。ヌクレオシドとしては、天然起源ヌクレオシド、非塩基ヌクレオシド、修飾ヌクレオシド、並びに模倣塩基及び／又は糖基を有するヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0719】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、核酸塩基と、糖に共有結合したリン酸基を有する糖と、を含む、グリコソミンを指す。ヌクレオチドは、様々な置換基のいずれかで修飾され得る。

【0720】

本明細書で使用される場合、「ロックド核酸」、又は「LNA」、又は「ロックドヌクレオシド」、又は「ロックドヌクレオチド」という用語は、ヌクレオシド又はヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドを指し、ヌクレオシドのフラノース部分は、フラノース環上に2つの炭素原子を接続する架橋を含み、それによって、二環式環系を形成する。ロックド核酸はまた、二環式核酸 (BNA) とも称される。

【0721】

本明細書で使用される場合、別段の示唆がない限り、「メチレンオキシLNA」という用語は、 β -D-メチレンオキシLNAを指す。

【0722】

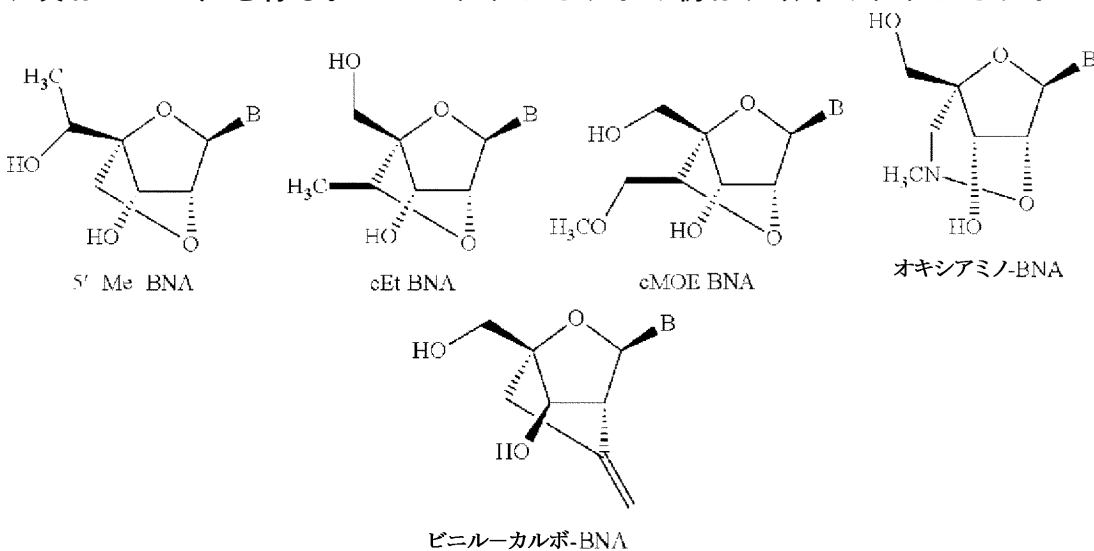
本明細書で使用される場合、「MOE」という用語は、2'-O-メトキシエチル置換基を指す。

【0723】

本明細書で使用される場合、「ギャップマー」という用語は、中央領域（「ギャップ」）及び中央領域の両側の領域（「ウイング」）を含むキメラオリゴマー化合物を指し、ギャップは、各ウイングの修飾とは異なる少なくとも1つの修飾を含む。そのような修飾としては、核酸塩基、モノマー結合、及び糖修飾、並びに修飾の非存在（非修飾）が挙げられる。したがって、特定の実施形態では、ウイングの各々のヌクレオチド結合は、ギャップのヌクレオチド結合とは異なる。特定の実施形態では、各ウイングは、高親和性修飾を有するヌクレオチドを含み、ギャップは、その修飾を含まないヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、ギャップ中のヌクレオチド及びウイング中のヌクレオチドは、全て、高親和性修飾を含むが、ギャップ中の高親和性修飾は、ウイング中の高親和性修飾とは異なる。特定の実施形態では、ウイング中の修飾は、互いに同一である。特定の実施形態では、ウイング中の修飾は、互いに異なる。特定の実施形態では、ギャップ中のヌクレオチドは、修飾されず、ウイング中のヌクレオチドが、修飾される。特定の実施形態では、各ウイング中の修飾は、同一である。特定の実施形態では、一方のウイング中の修飾は、他方のウイング中の修飾とは異なる。特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、ギャップ中に2'-デオキシヌクレオチドを有するギャップマー、及びウイング中に高親和性修飾を有するヌクレオチドである。

【0724】

「BNA」という用語は、架橋核酸を指し、多くの場合、拘束されたRNA又はアクセス不可能なRNAと称される。BNAは、「固定された」C₃'-エンド糖パッカリングを有する5員、6員、又は更には7員架橋構造を含有し得る。架橋は、典型的には、リボースの2'-、4'-位に組み込まれて、2', 4'-BNAヌクレオチド（例えば、LNA、又はENA）を得る。BNAヌクレオチドの例は、以下のヌクレオシド：



を含む。

【0725】

、2位、3位、及び4位である。アンチセンス鎖の好ましい5'末端領域は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、1位、2位、及び3位である。アンチセンス鎖の3'末端領域は、鎖の3'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位であり得る。アンチセンス鎖の好ましい3'末端領域は、アンチセンス鎖の3'末端から数えて、1位、2位、及び3位である。

【0731】

同様に、センス鎖の5'末端領域は、センス鎖の5'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位である。センス鎖の好ましい5'末端領域は、センス鎖の5'末端から数えて、1位、2位、及び3位である。センス鎖の3'末端領域は、鎖の3'末端から数えて、1位、2位、3位、及び4位であり得る。センス鎖の好ましい3'末端領域は、センス鎖の3'末端から数えて、1位、2位、及び3位である。

【0732】

本明細書で使用される場合、鎖の「中央領域」は、鎖の5'末端から数えて、5位～17位、例えば、6位～16位、6位～15位、6位～14位、6位～13位、6位～12位、7位～15位、7位～14位、7位～13位、7位～12位、8位～16位、8位～15位、8位～14位、8位～13位、8位～12位、9位～16位、9位～15位、9位～14位、9位～13位、9位～12位、10位～16位、10位～15位、10位～14位、10位～13位、又は10位～12位を指す。例えば、鎖の中央領域は、鎖の5位、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、又は17位を意味する。センス鎖の好ましい中央領域は、センス鎖の5'末端から数えて、6位、7位、8位、9位、10位、11位、12位、13位、及び14位である。センス鎖のより好ましい中央領域は、センス鎖の5'末端から数えて、7位、8位、9位、10位、11位、12位、及び13位である。アンチセンス鎖の好ましい中央領域は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、9位、10位、11位、12位、13位、14位、15位、16位、及び17位である。アンチセンス鎖のより好ましい中央領域は、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、10位、11位、12位、13位、14位、15位、及び16位である。

【0733】

本明細書で使用される場合、「インビトロ」という用語は、生物（例えば、動物又は植物）内ではなく、人工環境、例えば、試験管又は反応容器内、細胞培養などで発生する事象を指す。本明細書で使用される場合、「エクスピボ」という用語は、生存している生物から除去され、生物の外側（例えば、試験管内）で培養される細胞を指す。本明細書で使用される場合、「インビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で発生する事象を指す。

【0734】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、本明細書に開示される組成物が、例えば、実験、診断、及び／又は治療目的のために投与され得る任意の生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物）及び／又は植物が挙げられる。通常、動物は、霊長類、齧歯類、家畜、又は狩猟動物などの脊椎動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、及びマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。齧歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギ、及びハムスターが挙げられる。家畜及び狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ種、例えば、家ネコ、イヌ種、例えば、イヌ、キツネ、オオオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、及び魚、例えば、マス、ナマズ、及びサケが挙げられる。患者又は対象は、上記の任意のサブセット、例えば、上記の全てを含むが、ヒト、霊長類、又は齧歯類などの1つ以上の群又は種を除外する。本明細書に記載される態様の特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。「患者」及び「対象」という用語は、本明細書で互換的に使用される。対象は、男性又は女性とすることができる。

【0735】

対象は、哺乳動物であることが好ましい。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、又はウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、ヒト疾患及び障害の動物モデルを表す対象として有利に使用され得る。更に、本明細書に記載される化合物、組成物、及び方法は、家畜動物及び／又はペットとともに使用することができる。

【0736】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、疾患モデルとして代替された実験動物又は動物である。この用語は、特定の年齢又は性別を示唆しない。したがって、成人及び新生児の対象、並びに胎児は、男性又は女性にかかわらず、カバーされることが意図される。対象の例としては、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、及びマウスが挙げられる。対象という用語は、トランスジェニック種を含むことを更に意図する。いくつかの実施形態では、対象は、ヨーロッパ系であってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、アフリカ系アメリカ系であってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、アジア系であってもよい。

10

【0737】

人体に対して実施される方法の特許化を禁止している管轄区域では、組成物のヒト対象への「投与」の意味は、ヒト対象が任意の技術（例えば、経口、吸入、局所適用、注射、挿入など）によって自己投与することになる規制物質を処方することに制約されるものとする。特許性のある主題を定義する法律又は規制と一致する、最も広範な合理的な解釈が意図されている。人体に対して実施される方法の特許化を禁止しない管轄区域では、組成物の「投与」は、人体に対して実施される方法及び上記の活動の両方を含む。

20

【0738】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」という用語は、注射又は注入による投与を指す。非経口投与としては、皮下投与、静脈内投与、又は筋肉内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

【0739】

本明細書で使用される場合、「皮下投与」という用語は、皮膚のすぐ下の投与を指す。「静脈内投与」は、静脈内への投与を意味する。

【0740】

本明細書で使用される場合、「用量」という用語は、単回投与で提供される特定の量の医薬品を指す。特定の実施形態では、用量は、2回以上のボラス、錠剤、又は注射で投与され得る。例えば、皮下投与が望ましい特定の実施形態では、所望の用量は、単回注射によって容易に収容されない体積を必要とする。そのような実施形態では、2回以上の注射が、所望の用量を達成するために使用され得る。特定の実施形態では、用量は、個体における注射部位反応を最小化するために、2回以上の注射で投与され得る。

30

【0741】

本明細書で使用される場合、「用量単位」という用語は、医薬品が提供される形態を指す。特定の実施形態では、用量単位は、凍結乾燥アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むバイアルである。特定の実施形態では、用量単位は、再構成アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むバイアルである。

40

【0742】

本開示は、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、及び試薬などに限定されず、そのため変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、特許請求の範囲によってのみ定義される本開示の範囲を限定することを意図するものではない。本発明について、以下の実施例によって更に例示されるが、これらは更なる限定として解釈されるべきではない。

【0743】

銅触媒アジドアルキン環化付加（CuAAC）^{1~4}は、多用途であり、発明者らは、このアプローチを使用して、複数のリガンドでオリゴヌクレオチドを修飾する目的で、1

50

’-ペントース-アジド足場を官能基化してきた。1’-ペントース-アジド足場を様々な多価アルキンと反応させて、一価、二価、三価、及び五価のライゲーション部位を有する足場を産生した。リガンドとして、本発明者らは、一価及び三価糖質、アルキル、コレステロール、並びに他の脂質、PEG、ペプチド、ポリアミン、フルオロフォア、及びビオチンを使用してきた。 α -及び β -アノマーをCuAAC反応後に分離して、同じ足場からより大きな化合物ライブラリの作成を可能にした。反応を溶液中及び固体支持体上で行った。ルテニウム触媒クリックケミストリー (RuAAC) ^{5~7} を使用して、位置異性体コンジュゲートを得ることができる

【0744】

これまでの多くの例は、銅 (Cu) /ルテニウム (Ru) 触媒アジドアルキン環化付加 (CuAAC ^{1~4} 及び RuAAC ^{5~7})、無金属環化付加 ^{8~9} (歪み促進型環化付加 (SPAAC ¹⁰) 及び逆電子要請型ディールス・アルダー化学 (IEDDA ^{11~13}))、並びに Sharpless、Meldal、及び Fokin ^{18~20} による先駆的研究後に他の金属イオン ^{14~17} によって触媒された環化付加反応で実証してきた。堅牢な性質、汎用性、及び適用の容易さにより、CuAACは依然として、幅広い用途を包含するこの分野における比類のないツールである。

【0745】

この研究では、発明者らは、CuAAC化学のペントース及びプロリン足場を利用して、クリックコンジュゲーションへのアプローチを実証する。異なる多価アルキンを用いたCuAAC反応後の α -及び β -アノマーペントース及びヘキソース糖の分離により、同じ足場からより大きな化合物ライブラリの調製が可能になる。本明細書に提示される結果が示すように、様々な多価アルキンを用いたアノマーアジド間のCuAAC化学は、固体支持体 ¹⁹、²¹、又は溶液 ^{1~4} のいずれかでのCuAACによって官能化され得る一価、二価、三価、及び五価のライゲーション部位を産生する。アジドの選択は、糖及びプロリン足場から生成される複数のクリック可能な部位におけるターゲティングリガンド/酵素/活性部位に依存する。アジドは、様々な官能基、すなわち、i) 糖足場 (例えば、MonoGalNAc、TriGalNAc)、ii) 単純なアルキル (ヘキシルアジド)、iii) PEG基 (mPEGアジド)、iv) バイオマーカー (ビオチンアジド)、v) ペプチド (cRGD ²²)、vi) ポリアミン、vii) コレステロール及び脂質、viii) 蛍光色素、ix) アダメンチル、キュバン、x) DUPAなどを含有する。リガンドは、治療剤、診断剤、造影剤、及び/又はターゲティングリガンドであり得る。RuAAC化学をCuAAC化学と組み合わせて、本明細書で実証されるマルチクリック反応の範囲を広げることができる。CuAACは、古典的な1,4-位置異性体を生成し、RuAACは、アジド-アルキン環化付加のための1,5-二置換トリアゾールを誘発する。

【0746】

この研究で使用するための-を、スキーム1~7、13、及び14に示される方法に従って合成した。

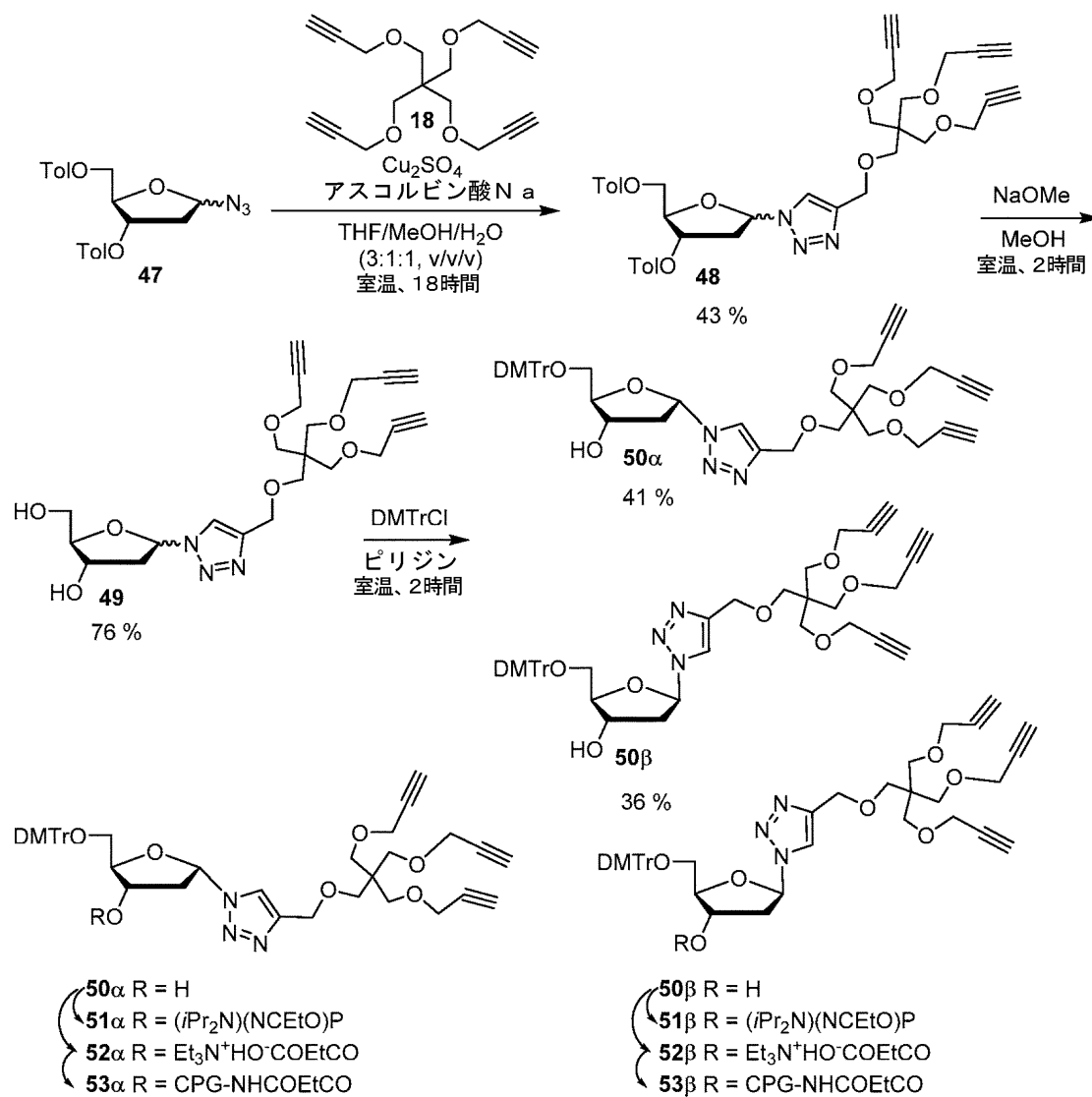
10

20

30

40

50



スキーム1：三価コンジュゲーション部位のためのアミダイト及びCPGの合成

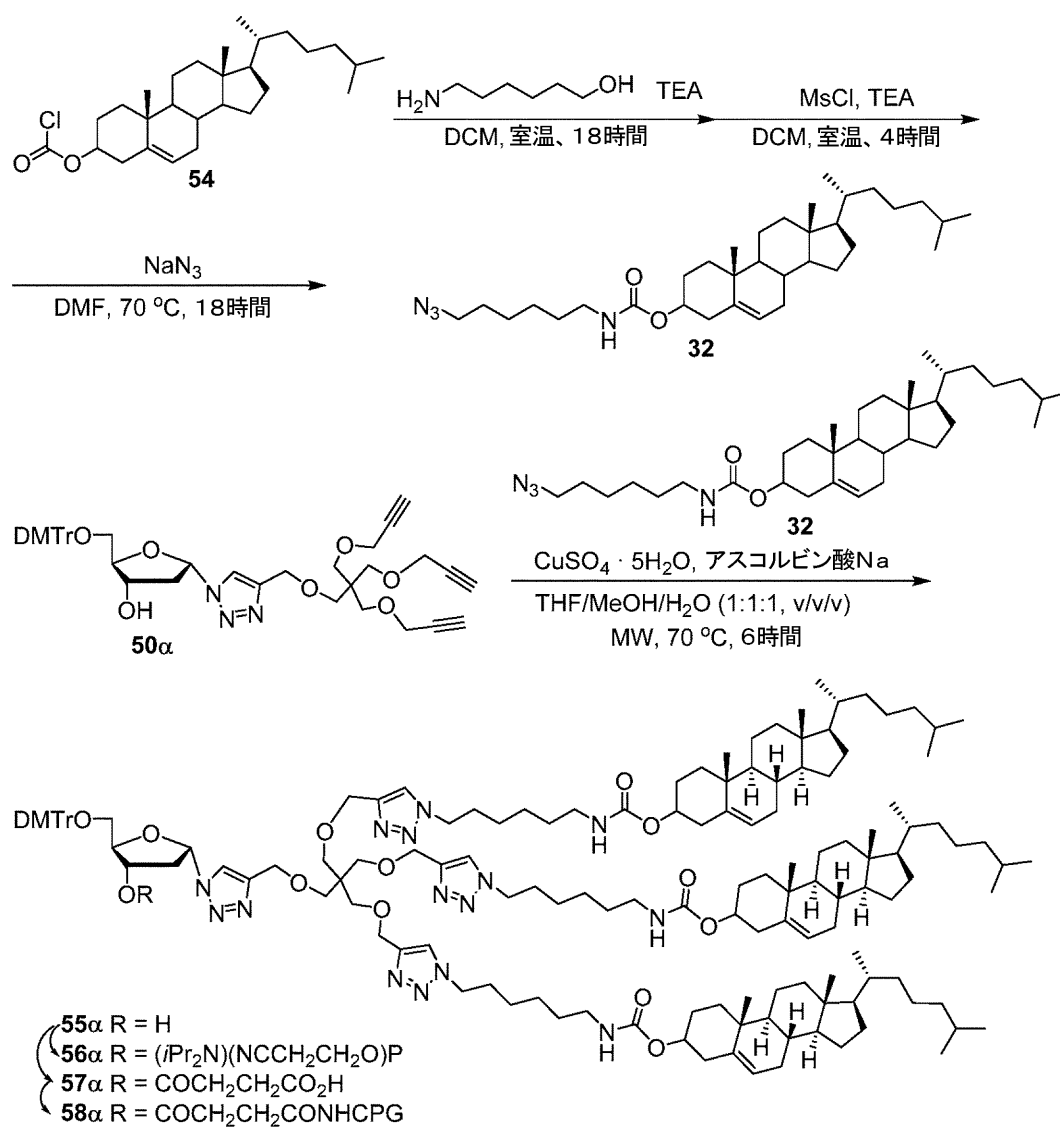
10

20

30

40

50



スキーム2: コレステロールアジド (32) の合成、50 α を用いたそのCuAAC、並びにアミダイト56 α 及びCPG58 α の合成

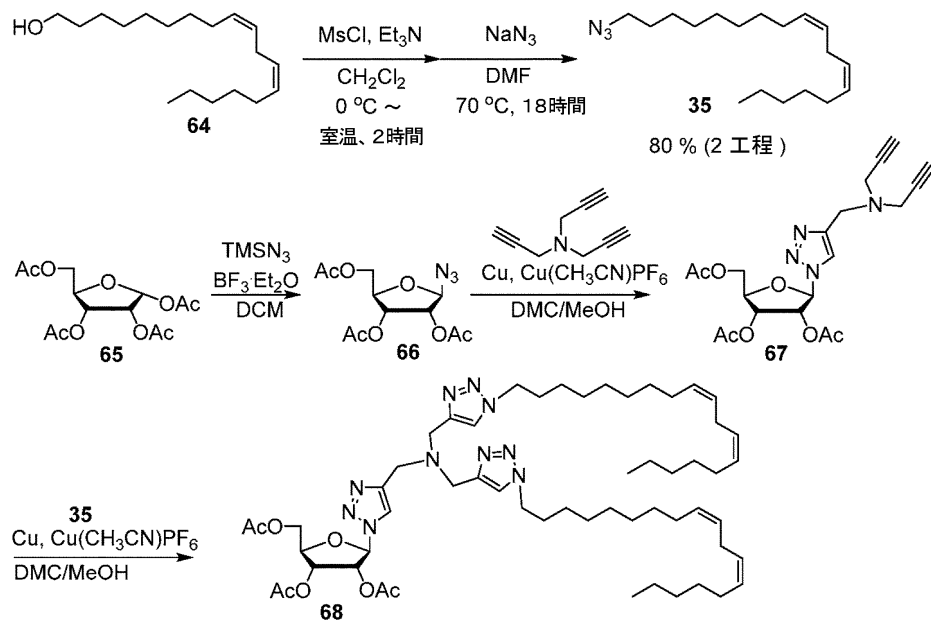
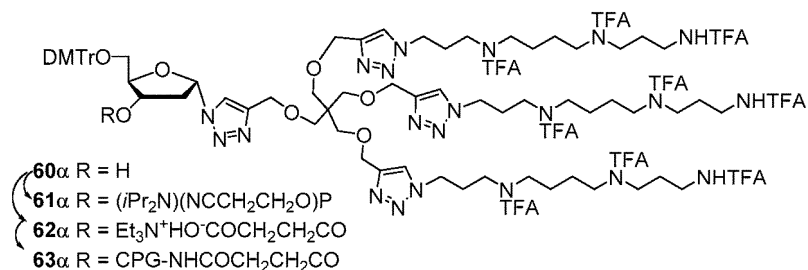
10

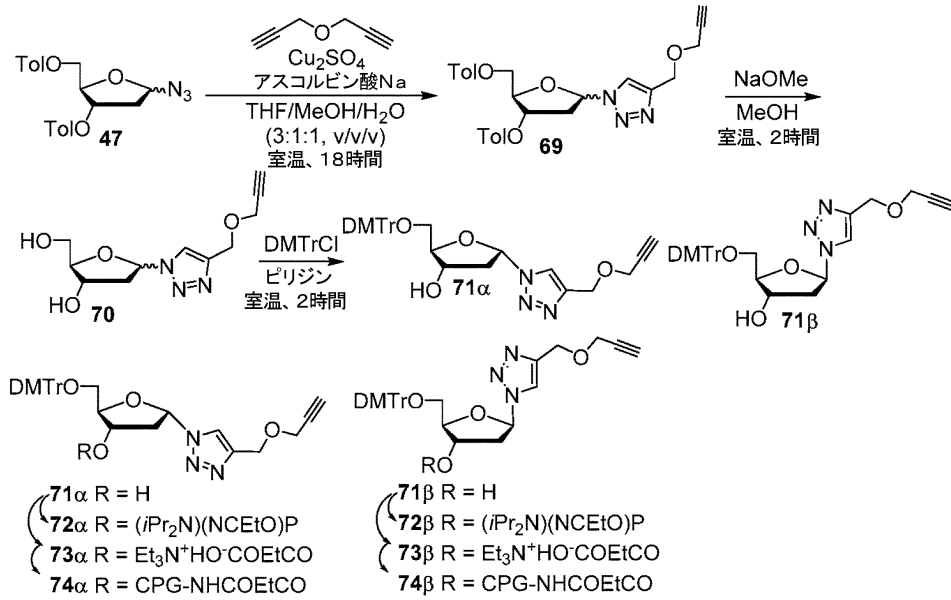
20

30

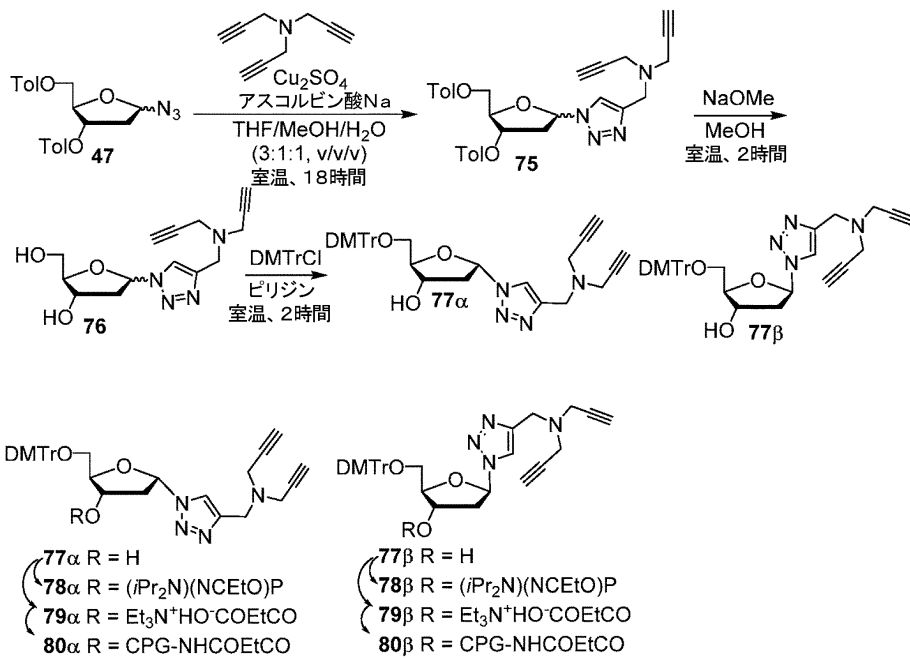
40

50

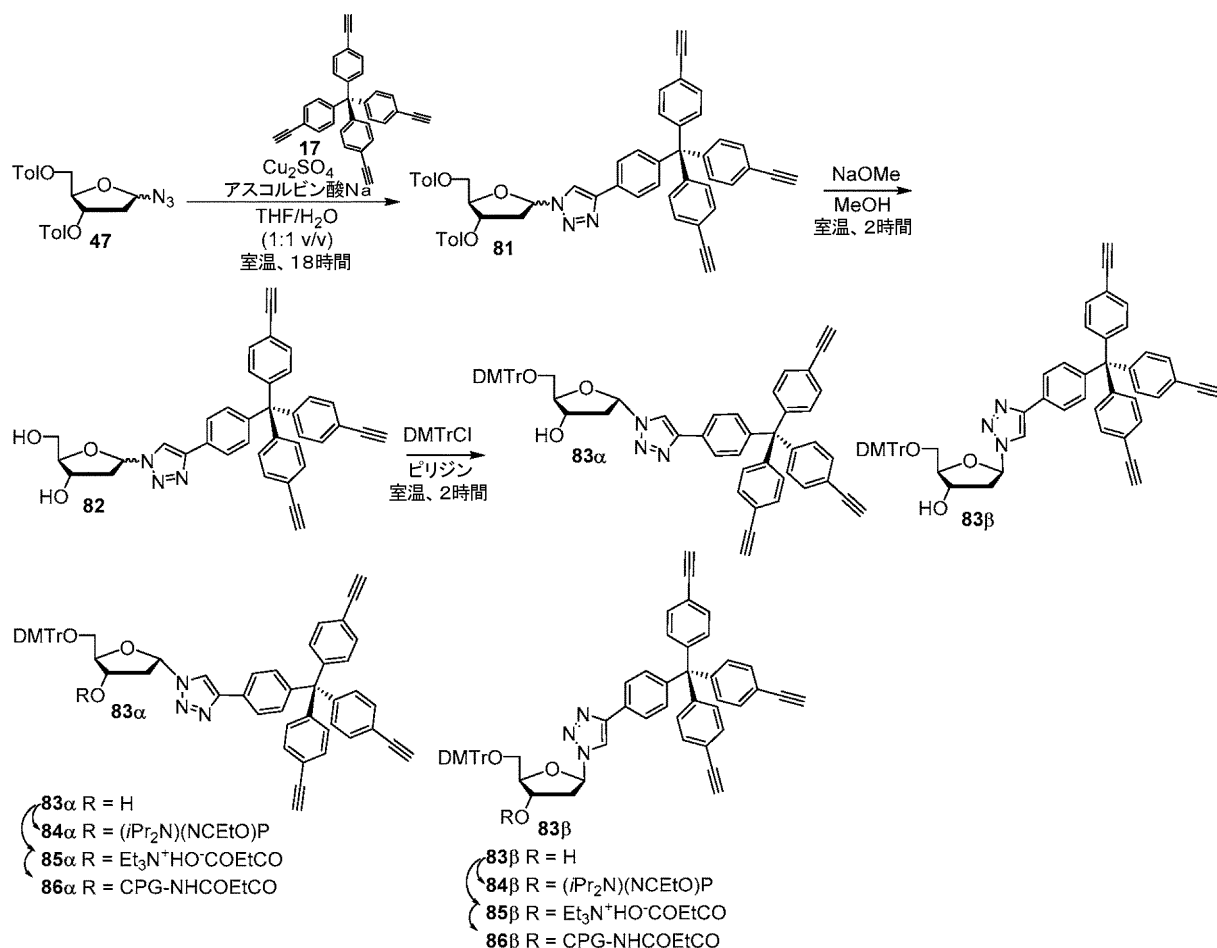




スキーム5：一価コンジュゲーション部位のためのアミダイト及びCPGの合成



スキーム6：二価コンジュゲーション部位のためのアミダイト及びCPGの合成



スキーム7：三価コンジュゲーション部位のためのアミダイト及びCPGの合成

【0747】

実験セクション

CuAACの概括的条件：溶液相中：THF／MeOH／H₂O（3：1：1、v／v／v）中のアジド（1当量）を、アルキン（4当量）、硫酸銅五水和物（0.02当量）、及びアスコルビン酸ナトリウム（0.1当量）で、室温において18時間処理した。次いで、溶液全体をEtOAc／ブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。DCM及びMeOH混合物で溶出して、純粋な化合物を得た。

【0748】

固体支持体上のCuAAC^{27～28}及びRuAAC^{29～30}：

固体支持リガンド-Cu（I）複合体の調製：DMF中のテトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート[Cu(CH₃CN)₄PF₆]（0.23mmol）の溶液に、キレートリガンド（0.11mmol）を添加した。懸濁液を室温で2時間、リストアクションシェイカー上で穏やかに振とうさせた。濾過後、樹脂をDCM（1体積）、DCM／メタノール（9：1、2体積）、DCM（1体積）、及びエーテル（2体積）で洗浄し、真空下で乾燥させて、固体支持体7（0.507g）を得た。樹脂上のCu（I）の充填をICP／OESによって分析した。充填量は、222μmol／gであり、樹脂上の総アミン含有量の約97％に相当する（図37A）。

【0749】

クリック反応：DMF／DCM（2：1）中のアルキン（1.0当量）及びアジド（1.0当量）の混合物に、Cu複合体（0.1当量）を添加し、混合物をリストアクションシェイカー上で一晩穏やかに振とうさせた。反応の完了をTLCによって確認した。反応

混合物を濾過し、DCM（2体積）で洗浄した。濾液を氷上に注ぎ、生成物をDCM中に抽出した。有機層を過剰な水で洗浄し、次いで、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：DCM/MeOHによって精製して、純粋な化合物を得た。

【0750】

固体支持体上でのクリック反応の概括的手順。²⁸⁰、6 μmolの固体支持アルキン-RNAホスホトリエステルに、アジド（アルキンにより3当量、1.8 μmol、THF中36 μLの50 mM溶液）、新たに調製されたCuSO₄・5H₂O（0.4当量、0.24 μmol、H₂O中5 μLの50 mM溶液）、新たに調製されたアスコルビン酸ナトリウム（3当量、1.8 μmol、H₂O中37 μLの50 mM溶液）、及びTBT A（3当量、1.8 μmol、THF中37 μLの50 mM溶液）の混合物を添加した。水/MeOH/THF（2:2:1 v/v）を添加して、1200 μLの総体積を得た。得られた調製物を、100 W及び30秒の予混合時間で、Explorer-48マイクロ波合成装置内の密封ガラス管中で加熱した。温度を内部赤外線プローブで監視し、45分間にわたって60℃に保持した。溶液を除去し、CPG支持体をTHF及びMeOHで洗浄し、次いで乾燥させた。固体支持体を100 μLのメチルアミン溶液（水中40重量%）で65℃において10分間処理することによって、CPG支持体上の生成物を切断及び脱保護した。混合物をドライアイス上で5分間冷却し、固体懸濁液を遠心沈殿させた。上清のうち、80 μLを別のマイクロチューブに移し、120 μLのTEA・3HFを用いて65℃で12分間加熱した。生成物を、LC-MSによって、及びRP-HPLC（C4カラム、150×3.9 μm i.d.、5 μm、300 Å）によって、1 mL/分の流量で、30℃において24分間にわたって0~70% Bの直線勾配を使用して分析した（緩衝液A：50 mM TEA・A、pH 7.0、緩衝液B：CH₃CN）。出発物質アルキン-RNA及びそれらの対応するトリアゾール生成物の純度をRP-HPLCによって比較することによって、CuAAC反応の完了を推定した。塩基及び糖脱保護の後、オリゴヌクレオチドを、3 mL/分の流量で、室温において40分間で0~90% Bの直線勾配を使用して、C4カラム（300×7.8 mm i.d.、15 μm、300 Å）を用いたRP-HPLCによって精製した（緩衝液A：50 mM TEA・A、pH 7.0、緩衝液B：CH₃CN）。

【0751】

RuAACの概括的条件：典型的なRuAAC手順は、非プロトン性溶媒中の[Cp* RuCl]単位を含有するルテニウム(II)複合体の触媒量の存在下での、有機アジドとのアルキンの反応を伴う。反応には様々な溶媒を使用することができ、最も使用されるのは、ベンゼン若しくはトルエンなどの芳香族溶媒、又はテトラヒドロフラン（THF）及びジオキサンなどのエーテルである。特定の極性溶媒、すなわち、ジメチルホルムアミド（DMF）及びジメチルアセトアミド（DMA）も適用することができるが、ジメチルスルホキシド（DMSO）を使用する反応は、問題であることが報告されており、これは、DMSOがルテニウムに対するリガンドとして作用する能力に関連する可能性が最も高い。プロトン性溶媒は収率が低く、副生成物の形成の程度が高く、適していない。ほとんどの報告されたRuAAC反応は、1~5 mol%の触媒を使用し、触媒としてCp*RuCl(PPh₃)₂又はCp*RuCl(COD)のいずれかを用い、両方の複合体は市販されている。反応時間を短縮するために加熱が一般的に用いられるが、特にCp*RuCl(COD)などの高い反応性を有する触媒を使用する場合、周囲温度での反応も可能である。RuAAC反応の典型的な手順は、Oakdale and Fokin.⁵によって説明されている。Cp*は、ペンタメチルシクロペンタジエニルであり、CODは、シクロオクタジエンであることに留意されたい。

【0752】

ポリマー支持体上のRuAAC^{29~30}：固体支持Ru触媒は、ポリマー支持体³⁰を用いて説明されている。RuCl₃をポリスチレン係留されたβ-アラニンリガンドと反応させることによって、ポリマー結合ルテニウム(III)触媒5（図37B）を調製

し、8.5重量%のルテニウムを含有する担持触媒（AASによって決定される）を得た。RuAACでの触媒を試験するために、フェニルアセチレンを、様々な量の担持触媒の存在下で、ナトリウムアジド及び臭化ベンジルと混合した。ここで、水は、この変換のための最良の媒体をもたらした。濾過、エタノールを用いた洗浄、及び濃縮のみを伴う単純な処理の後、2mol%触媒及び40℃で3時間の反応時間を用いて、定量的収率で1,4-二置換1,2,3-トリアゾールを得た。生成物の置換パターンは、触媒がCpもCp*リガンドも含有しないことを考慮すると驚くべきものではなく、したがって、この結果は、Jia、Fokin、及び共同作業者による以前の研究と一致する。³¹リサイクル可能性を調査し、担持触媒を、触媒活性の顕著な減少なしに最大6回まで用いることができた。

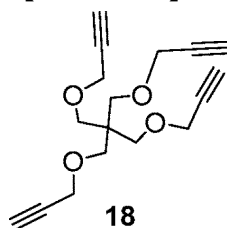
10

【0753】

概括的条件：TLCを、F254でコーティングされたMerckシリカゲル60プレート上で実施した。化合物をUV光（254nm）下で、又はp-アニスアルデヒド染色溶液で噴霧した後、加熱して可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、予め充填されたRediSep Teledyne ISCOシリカゲルカートリッジを含むTeledyne ISCO Combi Flashシステムを使用して実施した。全ての感湿性反応を、乾燥ガラス製品、無水溶媒、及びアルゴン雰囲気を使用して無水条件下で行った。全ての市販の試薬及び溶媒は、別段の記載がない限り、Sigma-Aldrichから購入し、受け取ったまま使用した。ESI-MSスペクトルを、Premier instrumentのWaters QT上で直接流注入モードを使用して記録した。1H NMRスペクトルを300、400、及び500MHzで記録した。¹³C NMRスペクトルを75、101、及び126MHzで記録した。³¹P NMRスペクトルを、162及び202MHzで記録した。化学シフトは、溶媒残留ピークを基準としてppmで与えられる（DMSO-d₆ - ¹H：2.50ppmのδ、及び¹³C 39.5ppmのδ；CDCl₃ - ¹H：7.26ppmのδ、及び¹³C 77.16ppmのδ）。結合定数は、ヘルツで与えられる。信号分割パターンは、シングレット（s）、ダブルット（d）、トリプレット（t）、セプテット（sept）、ブロード信号（brs）、又はマルチプレット（m）として説明される。

20

【0754】



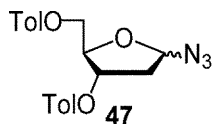
30

化合物18。無水DMF（50ml）中のペンタエリスリトール（4.00g、29.40mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（3.52g、146.98mmol）を0℃で添加した。溶液を0℃で30分間激しく攪拌した。次いで、臭化プロパルギル（17.48g、146.98mmol）を0℃でゆっくり添加した。次いで、溶液を60℃に加熱させ、次いで、18時間激しく攪拌した。TLC及びLC質量分析は、反応が完了したことを示した（ヘキサン/EtOAc=9：1でRf=0.5、PMAで染色）。水でクエンチした後、Et₂O/飽和NH₄Cl水溶液で全溶液を抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。得られた黄色のシロップをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに供した。ヘキサン/EtOAc（9：1、v/v）での溶出液により、黄色発泡体として18（7.70g、26.7mmol、90%）を得た。LC質量：C₁₇H₂₁O₄の計算値=289.0、実測値=289.0。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 3.32-3.42（12H，m），4.10-4.16（8H，d）。

40

【0755】

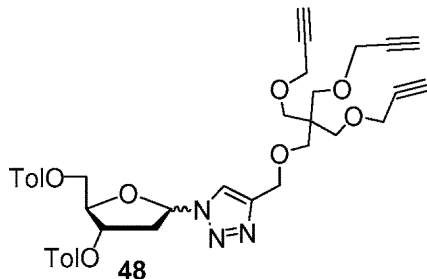
50



47

化合物 47¹⁵ : ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の [(2R, 3S) - 5-クロロ-3-(4-メチルベンゾイル) オキシテトラヒドロフラン-2-イル] 4-メチル安息香酸メチル (Hoffer のクロ口糖) (10.0 g、25.72 mmol) の懸濁液に、ナトリウムアジド (2.6 g、39.99 mmol、1.41 mL) を数回に分けてゆっくり添加し、2.5 時間激しく攪拌し、TLC を確認した。反応が完了した後、反応混合物を EtOAc (100 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (3 × 100 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗茶色油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中 5 ~ 20 % EtOAc) によって精製して、透明な油 (両方の異性体の混合物) として 47 (8.5 g、収率 84 %) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.07 - 7.77 (m, 4H), 7.25 (ddd, J = 13.0, 8.0, 4.1 Hz, 4H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 5.63 - 5.41 (m, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 3H), 2.63 - 2.15 (m, 8H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.43, 166.42, 166.28, 166.06, 144.44, 144.39, 144.16, 144.03, 129.95, 129.92, 129.88, 129.84, 129.82, 129.79, 129.34, 129.32, 129.28, 129.25, 127.01, 126.93, 126.74, 126.62, 92.22, 92.16, 83.71, 82.81, 75.00, 74.69, 64.31, 64.11, 38.96, 38.77, 21.86, 21.84, 21.82 ppm.

【0756】

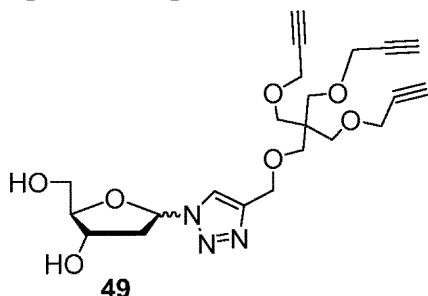


48

化合物 48。THF / MeOH / H₂O (3 : 1 : 1、v / v / v) (200 mL) 中の化合物 47 (10.34 g、26.15 mmol) を、18 (23.78 g、82.4 mmol)、硫酸銅五水和物 (130 mg、0.52 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (518 mg、2.62 mmol) で、室温において 18 時間処理した。次いで、溶液全体を EtOAc / ブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。ヘキサン / EtOAc (8 : 2、v / v) での溶出液により、黄色ガム (7.67 g、11.19 mmol、43 %) として 48 を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 - 7.73 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 6.47 (ddd, J = 6.4, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.58 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 5H), 4.15 - 4.06 (m, 7H), 3.56 - 3.44 (m, 9H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 9H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.27, 166.12, 165.99, 146.28, 145.97, 144.63, 144.59, 144.37, 144.23, 129.92, 129.85, 129.83, 129.45, 129.41, 129.39

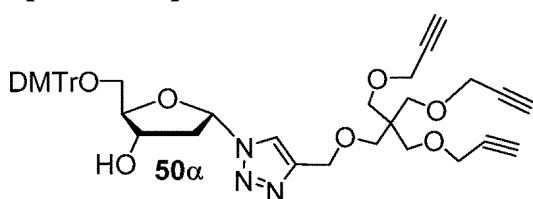
, 129.37, 126.84, 126.78, 126.54, 126.31, 121.36, 120.81, 89.95, 88.89, 84.75, 83.65, 80.20, 80.18, 80.16, 74.99, 74.63, 74.30, 74.21, 69.38, 69.35, 69.18, 69.03, 68.98, 65.38, 65.19, 64.11, 64.01, 60.53, 58.87, 58.82, 58.80, 53.56, 45.05, 45.04, 38.70, 38.25, 21.87, 21.85, 21.83 ppm. $C_{38}H_{42}O_9N_3$ $[M+H]^+$ の HRMS 計算値 684.2921、実測値 684.2913。

【0757】



化合物 49。メタノール (200 ml) 中の 48 (6.00 g、8.78 mmol) の溶液に、メタノール (200 ml) 中の 0.5 M のナトリウムメトキシドを添加した。2 時間激しく攪拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc / 飽和 NH_4Cl 水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮して、暗色ガムを得た。ガムをシリカゲルクロマトグラフィーに供した。DCM 中の 7% メタノールでの溶出液により、黄色ガムとして 49 (3.14 g、6.68 mmol、76%) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.39–6.33 (m, 3H), 5.47 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.93–4.84 (m, 3H), 4.49 (d, $J=8.1$ Hz, 7H), 4.37 (dq, $J=6.0, 4.1$ Hz, 2H), 4.28 (dq, $J=7.1, 3.5$ Hz, 2H), 4.15–4.02 (m, 22H), 3.86 (td, $J=5.1, 3.4$ Hz, 2H), 3.55–3.48 (m, 2H), 3.45–3.38 (m, 33H), 3.16 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.77 (dt, $J=14.4, 7.3$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J=13.3, 6.1$ Hz, 2H), 2.40–2.33 (m, 3H), 2.29 (dt, $J=14.2, 3.1$ Hz, 2H) ppm。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.36, 144.37, 144.31, 143.10, 129.38, 129.19, 128.03, 122.50, 122.23, 88.67, 88.60, 88.28, 87.96, 80.37, 77.23, 70.53, 70.44, 68.90, 68.88, 68.64, 64.17, 64.10, 61.68, 61.41, 58.11, 48.65, 44.36, 21.19 ppm. $C_{22}H_{30}N_3O_7$ $[M+H]^+$ の HRMS 計算値 448.2084、実測値 448.2083。

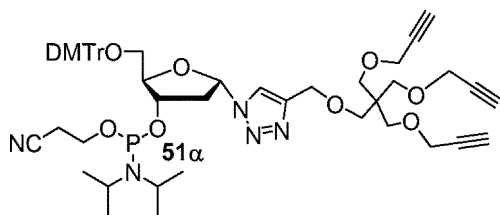
【0758】



化合物 50 α 。無水ピリジン (100 ml) 中の化合物 49 (3.14 g、7.02 mmol) を、DMTrCl (2.61 g、7.72 mmol) で、周囲温度において 2 時

間処理した。溶液をEtOAc／飽和NaHCO₃水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに供した。ヘキサン／EtOAc（4：6、v／v）での溶出液により、50α（2.18g、2.91mmol、41%）を得た。LC質量：C₄₃H₄₇N₃O₉Naの計算値=772.2、実測値772.2。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 2.31-2.36（1H，dd），2.78-2.85（1H，m）2.97-3.02（1H，dd），3.13-3.17（1H，dd），3.33-3.40（11H，m），3.73（6H，s），4.05-4.09（6H，d），4.21-4.27（2H，m），4.52（2H，s），5.50-5.51（1H，d、D₂Oで低下），6.46-6.49（1H，dd），6.88-6.92（4H，d），7.20-7.40（9H，m），8.31（1H，s）。¹³C-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 44.37，55.02，58.08，63.70，64.16，68.63，68.88，70.83，77.03，80.29，85.51，86.63，88.69，113.21，122.21，126.66，127.66，127.84，129.67，135.43，135.53，144.37，144.77，158.07ppm。C₄₃H₄₈N₃O₉ [M+H]⁺のHRMS計算値750.3391、実測値750.3392。

【0759】



化合物51α。無水DCM（10mL）中の化合物50α（500mg、0.56mmol）の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン（290mL、1.67mmol）及び2-シアノエチル-N，N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（185mL、0.83mmol）で、室温において1時間処理した。メタノールでクエンチした後、溶液をDCM／飽和NaHSO₄水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。ヘキサン／EtOAc／TEA（60：40：0.5、v／v／v）での溶出液により、51α（538mg、0.56mmol、99%）を得た。LC質量：C₅₂H₆₄N₅NaO₁₀Pの計算値=972.2、実測値972.2。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 0.96-1.24（12H，m），2.58-2.72（4H，m），2.92-3.06（2H，m），3.22-3.30（2H，m），3.40（8H，b），3.45-3.66（5H，m），3.74-3.75（6H，d），4.08-4.09（6H，d），4.34-4.42（1H，m），4.50-4.51（2H，d），6.55-6.56（1H，m），6.89-6.92（4H，m），7.23-7.41（9H，m），8.23-8.24（1H，d）。¹³C-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 19.77，24.13，24.21，24.30，42.51，42.64，44.35，55.03，58.08，58.13，62.69，68.60，77.11，80.28，85.63，88.74，88.81，109.31，113.22，118.68，118.88，122.05，122.09，126.73，127.60，127.67，127.88，127.91，129.69，135.24，135.36，135.44，144.19，144.22，144.68，158.11。³¹P-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 152.43，152.84。

【0760】

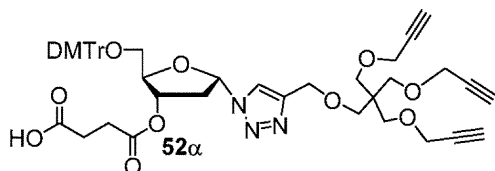
10

20

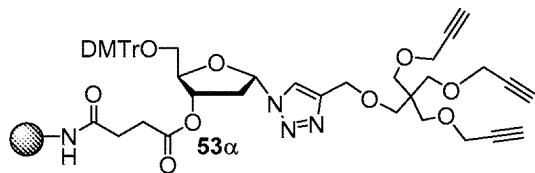
30

40

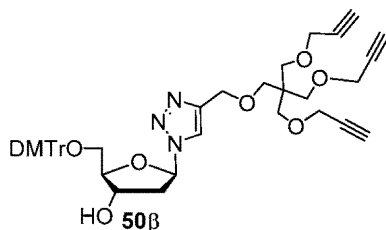
50



化合物 52α。無水 DCM (10 ml) 中の化合物 50α (500 mg、0.56 mmol) を、N, N-ジメチルアミノピリジン (162 mg、1.33 mmol) 及び無水コハク酸 (339 mg、1.00 mmol) で 4 時間処理した。溶液を、水系処理をすることなくシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。DCM/メタノール/TEA (90 : 5 : 5、v/v/v) での溶出液により、52α (630 mg、0.66 mmol、99%) を得た。LC 質量：C₄₇H₅₁N₃NaO₁₂ の計算値 = 872.2、実測値 = 872.2。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95–0.97 (9 H, dd), 2.33–2.41 (3 H, m), 2.48–2.53 (8 H, m), 2.93–3.04 (1 H, m), 3.08–3.11 (1 H, m), 3.21–3.25 (1 H, m), 3.35–3.39 (11 H, m), 3.73 (6 H, s), 4.07–4.08 (6 H, d), 4.44–4.47 (1 H, dd), 4.51 (2 H, s), 5.20–5.22 (1 H, m), 6.61–6.63 (1 H, dd), 6.89–6.91 (4 H, m), 7.23–7.40 (9 H, m), 8.20 (1 H, s)。¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01, 11.02, 11.08, 11.30, 11.35, 29.16, 29.30, 44.37, 45.55, 55.21, 58.09, 64.08, 68.62, 77.19, 80.31, 80.33, 85.76, 89.11, 113.39, 113.43, 113.45, 121.90, 122.12, 129.53, 129.85, 129.86, 129.90, 129.92, 135.27, 135.43, 144.23, 158.13, 172.05, 173.73。
【0761】



化合物 53α。DMF/DCM (2 : 1、v/v) (150 ml) 中の化合物 52α (630 mg、0.66 mmol) を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (462 ml、2.65 mmol)、HBTU (276 mg、0.73 mmol)、及び CPG-NH₂ (Prime Synthesis CPG-500、NH₂ 充填量 = 140 mmol/g) (5.21 g) で、周囲温度において 4 時間処理した。固体を濾過によって収集し、DMF (100 ml)、次いで、DCM (200 ml) 中の 10% MeOH で洗浄し、吸引下で 10 分間乾燥させた。残留アミノ基を、Ac₂O/ピリジン/TEA (75 : 25 : 5、v/v/v) (50 ml) で 30 分間振とうすることによってキャップした。濾過し、10% MeOH/DCM (300 ml) で洗浄し、次いで、一晚乾燥させて、53α (5.38 g、充填比 = 70 μmol/g) を得た。
【0762】



10

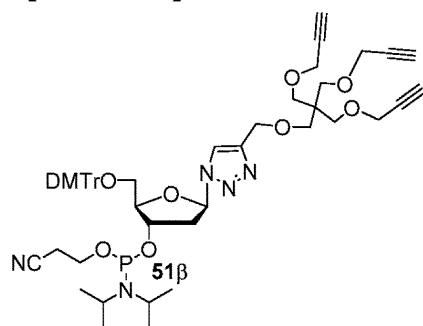
20

30

40

50

化合物 50 β 。化合物 50 β を、50 α の異性体として合成した。50 α が完全に溶出された後、化合物 50 β (1.99 g、2.57 mmol、36%) をヘキサン/EtOAc (4:6、v/v) で溶出した。LC 質量: C₄₃H₄₇N₃O₉Na の計算値 = 772.2、実測値 772.2。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.36–2.42 (1H, m), 2.67–2.71 (1H, m), 3.04–3.10 (2H, m), 3.35–3.40 (11H, m), 3.73 (6H, s), 3.96–4.09 (7H, m), 4.39–4.42 (1H, m), 4.45 (2H, s), 5.40–5.42 (1H, d、D₂Oで低下), 6.37–6.40 (1H, dd), 6.82–6.92 (4H, m), 7.18–7.33 (9H, m), 8.16 (1H, s)。¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 44.34, 55.00, 58.06, 64.05, 68.55, 68.80, 70.34, 77.10, 80.29, 85.40, 86.02, 87.44, 113.11, 122.89, 126.59, 127.65, 127.76, 129.63, 129.70, 135.36, 135.60, 144.16, 144.72, 157.99 ppm。
[0763]



化合物 51 β 。無水DCM (10 mL) 中の化合物 50 β (554 mg、0.62 mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (320 mL、1.85 mmol) 及び 2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト (210 mL、0.83 mmol) で、室温において1時間処理した。メタノールでクエンチした後、溶液をDCM/飽和NaHSO₄水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。ヘキサン/EtOAc/TEA (60:40:0.5、v/v/v) での溶出液により、51 β (552 mg、0.58 mmol、93%) を得た。LC 質量: C₅₂H₆₄N₅NaO₁₀P の計算値 = 972.2、実測値 972.2。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95–1.24 (12H, m), 2.53–2.65 (2H, m), 2.74–2.77 (1H, dd), 2.84–2.90 (1H, m), 3.03–3.19 (2H, m), 3.36–3.38 (11H, m), 3.47–3.62 (3H, m), 3.67–3.77 (7H, m), 3.97–4.14 (8H, m), 4.45 (2H, b), 4.63–4.71 (1H, m), 6.40–6.45 (1H, m), 6.81–6.85 (4H, m), 7.16–7.32 (9H, m), 8.21–8.22 (1H, d)。¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.1, 19.7, 19.8, 19.9, 20.8, 24.1, 24.2, 24.3, 24.3, 24.4, 42.5, 42.6, 44.3, 55.0, 58.1, 59.8, 64.1, 68.5, 77.1, 80.3, 85.5, 87.3, 113.1, 118.7, 119.0, 123.2, 126.6, 127.8, 129.7, 129.7, 135.4, 144.2, 144.6, 144.6, 158.0。³¹P-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 152.36, 152.93 ppm。
[0764]

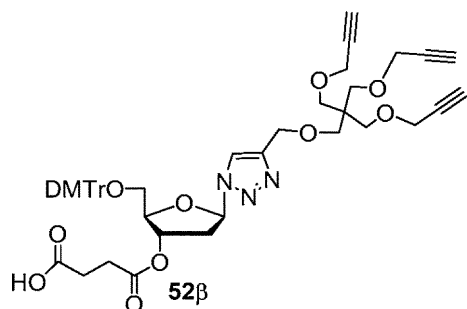
10

20

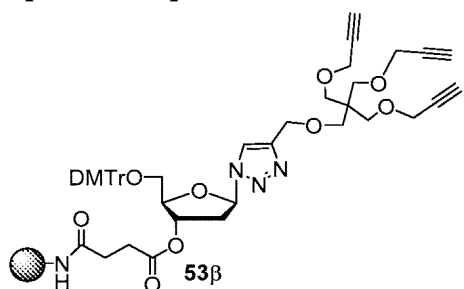
30

40

50



化合物 52β。無水 DCM (10 ml) 中の化合物 50β (560 mg、0.75 mmol) を、N, N-ジメチルアミノピリジン (182 mg、1.49 mmol) 及び無水コハク酸 (379 mg、1.12 mmol) で 4 時間処理した。溶液を、水系処理をすることなくシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。DCM/メタノール/TEA (90:5:5、v/v/v) での溶出液により、52β (680 mg、0.71 mmol、95%) を得た。LC 質量: $C_{47}H_{51}N_3NaO_{12}$ の計算値 = 872.2、実測値 = 872.2。 ^1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98–1.22 (9 H, m), 2.49–2.58 (8 H, m), 2.97–3.03 (3 H, m), 3.13–3.14 (3 H, m), 3.36–3.37 (11 H, m), 3.73 (6 H, s), 4.04–4.05 (6 H, d), 4.15–4.16 (1 H, dd), 4.46 (2 H, s), 5.36–5.37 (1 H, m), 6.41–6.44 (4 H, dd), 6.83–6.85 (4 H, dd), 7.17–7.32 (9 H, m), 8.19 (1 H, s)。 $^{13}C-NMR$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 28.7, 28.8, 44.4, 45.5, 58.1, 64.1, 68.6, 74.2, 74.5, 76.1, 77.1, 77.1, 77.2, 78.1, 80.3, 85.7, 113.1, 113.3, 113.3, 113.4, 113.5, 128.0, 130.0, 130.1, 135.3, 135.4, 144.4, 144.6, 158.1, 171.8, 173.4 ppm。【0765】



化合物 53β。DMF/DCM (2:1、v/v) (150 ml) 中の化合物 52β (680 mg、0.71 mmol) を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (498 ml、2.86 mmol)、HBTU (298 mg、0.79 mmol)、及び CPG-NH₂ (Prime Synthesis CPG-500、NH₂ 充填量 = 140 mmol/g) (6.35 g) で、周囲温度において 4 時間処理した。固体を濾過によって収集し、DMF (100 ml)、次いで、DCM (200 ml) 中の 10% MeOH で洗浄し、吸引下で 10 分間乾燥させた。残留アミノ基を、Ac₂O/ピリジン/TEA (75:25:5、v/v/v) (50 ml) で 30 分間振とうすることによってキャップした。濾過し、10% MeOH/DCM (300 ml) で洗浄し、次いで、一晚乾燥させて、53β (6.51 g、充填比 = 77 μmol/g) を得た。【0766】

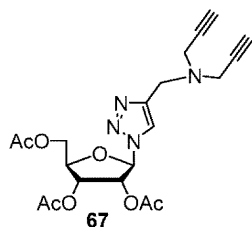
10

20

30

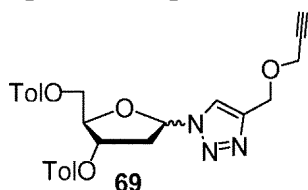
40

50



化合物 67。DCM/MeOH (4:1、30 mL) 中の化合物 66 (800 mg、2.66 mmol) を、銅 (33 mg、0.53 mmol)、テトラキスーアセトニトリル銅ヘキサフルオロホスフェート (197 mg、0.53 mmol)、及びトリプロパルギルアミン (1.90 mL、13.28 mmol) で、周囲温度において 3 日間処理した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィーにより、黄色ガムとして 67 (668 mg、1.54 mmol、58%) を得た。[M+H]⁺ の LC-MS 計算値 433.1、実測値 433.1。

【0767】



化合物 69: THF (30 mL) メタノール (10 mL) 及び水 (10 mL) 中の 47 (2.0 g、5.06 mmol) の透明な懸濁液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (25.26 mg、101.16 μmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (100.21 mg、505.81 μmol) を一度に添加した。この反応混合物に、プロパルギルエーテル (1.43 g、15.17 mmol、1.56 mL) を一度に添加した。反応混合物を 22°C で 18 時間攪拌し、TLC を確認し、次いで、EtOAc (40 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン (2×30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中 10~70% EtOAc) によって精製して、透明ガムとして 69 (1.22 g、収率 49) を得た (ヘキサン中 25% EtOAc において R_f = 0.5)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.00–7.74 (m, 4H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 15.1, 8.0 Hz, 2H), 6.58–6.42 (m, 1H), 5.87–5.58 (m, 1H), 4.82–4.49 (m, 5H), 4.18 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H), 3.19–3.12 (m, 1H), 3.07–2.77 (m, 1H), 2.46 (td, J = 2.4, 1.4 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.27, 166.25, 166.07, 165.99, 145.03, 144.68, 144.66, 144.59, 144.40, 144.27, 129.93, 129.84, 129.46, 129.43, 129.41, 126.81, 126.76, 126.50, 126.26, 121.61, 121.18, 90.15, 89.02, 85.04, 83.75, 79.40, 79.34, 75.10, 75.07, 74.93, 74.67, 64.05, 64.04, 63.12, 62.96, 57.63, 38.87, 38.51, 21.87, 21.85, 21.83 ppm. C₂₇H₂₇O₆N₃Na [M+Na]⁺ の HRMS 計算値 512.1798、実測値 512.1804。

【0768】

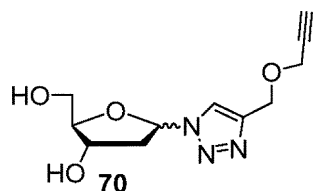
10

20

30

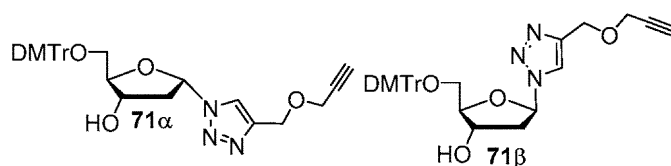
40

50



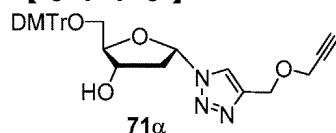
化合物 70：乾燥メタノール（30 mL）中の 69（1.5 g、3.06 mmol）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド（397.27 mg、7.35 mmol）を添加し、2 時間撹拌した。TLC を確認し、出発物質の完全な消費を示した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去し、このようにして粗残渣を得て、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：DCM 中 0～5% MeOH）によって精製して、透明ガムとして 70（0.69 g、収率 89%）を得た。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ 8.33（s, 1H）, 8.30（s, 1H）, 6.40–6.33（m, 2H）, 5.45（d, J = 3.9 Hz, 1H）, 5.34（d, J = 4.4 Hz, 1H）, 4.90（t, J = 5.5 Hz, 1H）, 4.85（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 4.57（d, J = 7.3 Hz, 4H）, 4.37（dq, J = 5.9, 4.1 Hz, 1H）, 4.29（dq, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H）, 4.18（dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 5H）, 4.13–4.04（m, 2H）, 3.86（td, J = 4.9, 3.5 Hz, 1H）, 3.55–3.49（m, 1H）, 3.48（td, J = 2.4, 1.4 Hz, 2H）, 3.47–3.40（m, 3H）, 3.17（d, J = 5.2 Hz, 1H）, 2.77（ddd, J = 14.4, 7.7, 6.8 Hz, 1H）, 2.59（dt, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H）, 2.36（ddd, J = 13.4, 6.6, 4.3 Hz, 1H）, 2.27（dt, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H）ppm。¹³C NMR（151 MHz, DMSO-d₆）δ 143.60, 143.58, 122.72, 122.55, 88.81, 88.77, 88.27, 88.04, 80.04, 77.53, 77.51, 70.49, 70.44, 62.11, 62.04, 61.60, 61.43, 56.76, 56.75, 48.62, 40.20, 40.06 ppm。C₁₁H₁₅O₄N₃Na [M+Na]⁺ の HRMS 計算値 276.0960、実測値 276.0956。

【0769】



化合物 71α 及び 71β：ピリジン（10 mL）中の 70（0.73 g、2.88 mmol）（α 異性体と β 異性体との混合物）の透明な溶液に、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド（1.17 g、3.46 mmol）を 2 回に分けて添加した。反応混合物を 10 時間撹拌し、DCM（20 mL）で希釈し、次いで、10% NaHCO₃（20 mL）でクエンチした。有機層をブラインで洗浄し（2×20 mL）、分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を高真空ポンプ下で蒸発させ、粗塊を得て、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中 20～70% EtOAc）によって精製して、白色発泡体として α 異性体（0.8 g）及び β 異性体（0.36 g）を得た（合わせた収率 72%）。

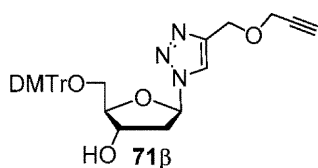
【0770】



71 α のデータ：¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, J=8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.28–7.19 (m, 5H), 6.95–6.88 (m, 4H), 6.48 (dd, J=7.6, 3.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28–4.25 (m, 1H), 4.24–4.22 (m, 1H), 4.19 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 7H), 3.49 (dd, J=2.7, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=10.2, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=10.2, 5.0 Hz, 1H), 2.82 (dt, J=14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.33 (dt, J=14.2, 3.1 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 158.09, 144.82, 143.62, 135.55, 135.44, 129.70, 127.90, 127.68, 126.71, 122.66, 113.25, 88.84, 86.78, 85.52, 80.03, 77.52, 70.87, 63.72, 62.09, 56.75, 55.08, 55.04, 40.22 ppm. C₃₂H₃₃N₃O₆Na [M+Na]⁺のHRMS計算値578.2267、実測値578.2271。

10

【0771】

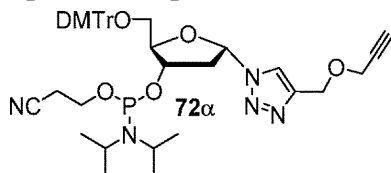


20

71 β のデータ：¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.35–7.30 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 5H), 6.87–6.81 (m, 4H), 6.39 (dd, J=6.8, 4.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (q, J=5.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.99 (q, J=5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.49 (t, J=2.4 Hz, 1H), 3.08 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.70 (ddd, J=13.3, 6.5, 4.6 Hz, 1H), 2.40 (dt, J=13.1, 6.5 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 158.02, 144.79, 143.45, 135.61, 135.37, 129.71, 129.66, 127.78, 127.66, 126.61, 123.23, 113.13, 87.52, 86.07, 85.41, 79.96, 77.49, 70.33, 64.06, 61.95, 56.70, 55.02 ppm. C₃₂H₃₃N₃O₆Na [M+Na]⁺のHRMS計算値578.2267、実測値578.2289。

30

【0772】



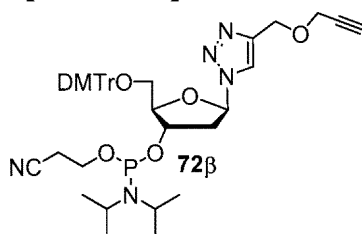
40

3-[[(2R, 5R) -2-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[4-(プロプ-2-イノキシメチル)トリアゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパニトリル化合物72 α ：

ジクロロメタン(20 mL)中の71 α (0.57 g、1.03 mmol)の透明な溶液に、N-メチルイミダゾール(126.34 mg、1.54 mmol、122.66 μ L)及びジイソプロピルエチルアミン(662.92 mg、5.13 mmol、893.

50

43 μL) を一度に添加した。反応混合物を 22℃で 5 分間攪拌した後、2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト (485.61 mg、2.05 mmol、458.12 μL) を加えて、1 時間攪拌し続け、TLCを確認した。出発物質を消費し、反応混合物を DCM (15 mL) で希釈した。DCM 層を、10% NaHCO₃ (2×25 mL) 溶液、及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を 36℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20~70% EtOAc) によって精製して、吸湿性発泡体として 72 α (0.64 g、収率 82%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 8.13 (s, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 6H), 7.27–7.21 (m, 1H), 6.91–6.85 (m, 4H), 6.52 (ddd, J=13.3, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J=3.7 Hz, 2H), 4.56 (ddddt, J=11.0, 7.0, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 4.50–4.35 (m, 1H), 4.19 (t, J=2.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J=2.2, 0.5 Hz, 6H), 3.72–3.59 (m, 2H), 3.53 (dh, J=10.4, 6.8 Hz, 2H), 3.34–3.24 (m, 1H), 3.10 (ddd, J=10.4, 4.3, 2.8 Hz, 1H), 3.01–2.89 (m, 1H), 2.74 (td, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 2.68–2.45 (m, 3H), 1.26 (dd, J=11.1, 6.7 Hz, 0H), 1.14 (dd, J=6.8, 1.7 Hz, 6H), 1.10–0.98 (m, 6H) ppm。¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 159.71, 146.04, 146.03, 145.02, 145.00, 136.88, 136.82, 136.72, 136.68, 131.02, 130.99, 128.98, 128.93, 128.89, 127.87, 122.95, 122.92, 119.49, 119.37, 114.11, 114.09, 90.93, 90.87, 88.15, 88.12, 88.03, 87.99, 87.17, 87.16, 80.63, 76.03, 76.02, 75.32, 75.20, 74.78, 74.67, 64.54, 63.50, 63.47, 60.96, 59.54, 59.50, 59.41, 59.38, 57.87, 57.86, 55.90, 44.04, 44.00, 43.95, 43.92, 41.07, 41.04, 40.89, 40.87, 24.90, 24.84, 24.79, 21.01, 20.97, 20.93 ppm。³¹P NMR (243 MHz, CD₃CN) δ 148.67, 148.19 ppm。C₄₁H₅₁N₅O₇P [M+H]⁺ の HRMS 計算値 756.3526、実測値 756.3532。
【0773】

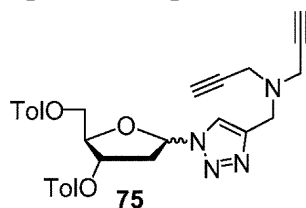


3-[[(2R, 5R) -2-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[4-(プロプ-2-イノキシメチル)トリアゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル化合物 72 β :

ジクロロメタン (20 mL) 中の 71 β (0.77 g、1.39 mmol) の透明な溶液に、N-メチルイミダゾール (170.67 mg、2.08 mmol、165.70 μL) 及びジイソプロピルエチルアミン (895.53 mg、6.93 mmol、1.21 mL) を一度に添加した。反応混合物を 22℃で 5 分間攪拌した後、2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト (656.00 mg、2.77 mmol、618.87 μL) を添加し、1 時間攪拌し続け、TLCを確認した。出発物質を消費

し、反応混合物をDCM (15 mL) で希釈した。DCM層を、10% NaHCO₃ (2 × 25 mL) 溶液、及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を36℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20~70% EtOAc) によって精製して、白色の吸湿性発泡体として72β (0.87 g、1.15 mmol、収率83.06%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃CN) δ 7.91 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.30–7.18 (m, 7H), 6.82 (ddd, J=9.0, 6.8, 2.1 Hz, 4H), 6.35 (ddd, J=9.9, 6.7, 4.7 Hz, 1H), 4.82–4.69 (m, 1H), 4.57–4.52 (m, 2H), 4.22–4.14 (m, 1H), 4.10 (td, J=2.3, 0.8 Hz, 2H), 3.83–3.72 (m, 7H), 3.69–3.51 (m, 3H), 3.28–3.19 (m, 1H), 3.14 (dt, J=10.6, 5.4 Hz, 1H), 2.91 (dtd, J=13.3, 6.5, 4.7 Hz, 1H), 2.72 (td, J=2.4, 1.1 Hz, 1H), 2.67–2.55 (m, 2H), 2.52 (t, J=6.0 Hz, 1H), 1.19–1.11 (m, 9H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃CN) δ 159.63, 145.93, 145.08, 145.06, 136.79, 136.76, 136.70, 136.63, 131.01, 130.99, 130.95, 128.98, 128.93, 128.81, 127.80, 127.79, 123.70, 119.54, 119.37, 114.02, 89.18, 89.16, 87.06, 87.05, 86.77, 86.74, 86.59, 86.55, 80.55, 76.01, 74.19, 74.08, 73.60, 73.48, 64.46, 64.20, 63.23, 60.95, 59.62, 59.53, 59.50, 59.40, 57.76, 55.90, 55.88, 44.04, 43.96, 40.11, 40.09, 39.87, 39.84, 24.92, 24.90, 24.89, 24.87, 24.84, 24.80, 21.14, 21.05, 21.00, 20.96, 20.91 ppm. ³¹P NMR (243 MHz, CD₃CN) δ 148.29, 148.19 ppm.

[0774]

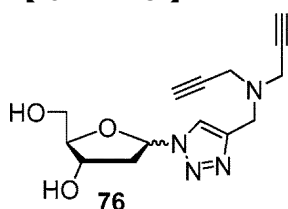


化合物75: THF (30 mL) メタノール (10 mL) 及び水 (10 mL) 中の47 (2 g、5.06 mmol) の透明な懸濁液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (25.26 g、101.16 μmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (100.21 mg、505.81 μmol) を一度に添加した。この反応混合物に、トリスプロパルギルアミン (1.99 g、15.17 mmol、2.14 mL) を一度に添加した。反応混合物を22℃で18時間攪拌し、TLCを確認し、次いで、EtOAc (40 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中10~40% EtOAc) によって精製して、透明ガムとして75 (1.54 g、収率58%) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=14.6, 8.2 Hz, 2H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.39–7.28 (m, 4H), 6.64–6.56 (m, 1H), 5.79–5.55 (m, 1H), 4.91–4.56 (m, 1H), 4.42 (dd, J=11.8, 5.8 Hz, 1H), 3.73–3.65 (m, 2H), 3.37–3.3

0 (m, 6 H), 3.21–3.04 (m, 3 H), 2.93–2.80 (m, 1 H), 2.41–2.36 (m, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 165.49, 165.41, 165.24, 165.18, 144.09, 144.00, 143.92, 143.81, 143.77, 143.50, 129.51, 129.40, 129.37, 129.31, 129.28, 129.26, 129.25, 126.56, 126.53, 126.46, 126.36, 123.34, 122.15, 89.11, 87.72, 83.47, 82.20, 78.86, 78.82, 75.96, 75.94, 74.66, 74.56, 64.02, 63.90, 59.75, 54.91, 47.25, 47.15, 41.19, 41.16, 37.81, 36.59, 21.19 ppm. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の HRMS 計算値 527.2294、実測値 527.2285。

10

【0775】



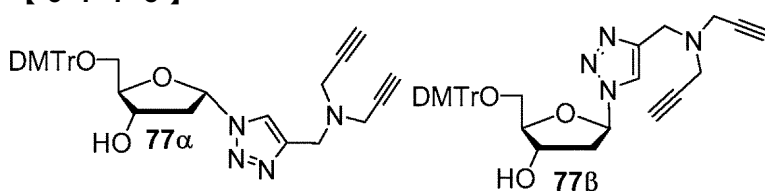
化合物 76：乾燥メタノール (30 mL) 中の 75 (1.5 g、2.85 mmol) の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (1.48 g、6.84 mmol) を添加し、3 時間攪拌した。TLC を確認し、出発物質の完全な消費を示した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去し、このようにして粗残渣を得て、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配：DCM 中 0～5% MeOH) によって精製して、透明ガムとして 76 (0.75 g、2.58 mmol、収率 90.69%) を得て、これを白色固体に変化させた。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 6.39–6.32 (m, 2 H), 5.44 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 4.90–4.81 (m, 2 H), 4.37 (dq, $J=6.0, 4.1$ Hz, 1 H), 4.31–4.25 (m, 1 H), 4.12–4.05 (m, 2 H), 3.86 (td, $J=4.9, 3.5$ Hz, 1 H), 3.70 (d, $J=6.2$ Hz, 3 H), 3.56–3.40 (m, 3 H), 3.36 (d, $J=2.4$ Hz, 7 H), 3.21 (td, $J=2.4, 0.9$ Hz, 3 H), 3.19–3.15 (m, 2 H), 2.76 (ddd, $J=14.4, 7.7, 6.9$ Hz, 1 H), 2.60 (dt, $J=13.4, 6.0$ Hz, 1 H), 2.36 (ddd, $J=13.4, 6.6, 4.3$ Hz, 1 H), 2.27 (dt, $J=14.2, 2.9$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 143.64, 143.61, 122.38, 122.23, 88.71, 88.66, 88.21, 87.97, 78.87, 75.98, 70.48, 70.42, 61.56, 61.43, 48.60, 47.24, 47.21, 41.18, 41.16, 40.17, 40.03 ppm. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の HRMS 計算値 291.1457、実測値 291.1466。

20

30

40

【0776】



ピリジン (20 mL) 中の 76 (0.62 g、2.14 mmol) (α 異性体と β 異性体との混合物) の透明な溶液に、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (868.33

50

10

C#CCN(CC#C)Cc1cnc(NC[C@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H](O3)COC(=O)OC)O[C@H]2)c1

20

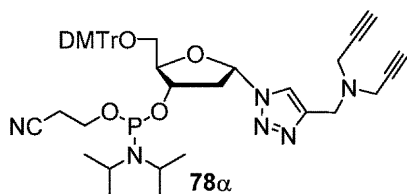
DMTrO

HO **77β**

40

50

04, 59.76, 55.02, 47.20, 41.12, 40.06 ppm.
[0779]



3-[[[(2R, 5R)-2-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[4-[[[ビス(-2-イニル)アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル]78α:

ジクロロメタン(30mL)中の77α(0.33g、556.79μmol)の透明な溶液に、N-メチルイミダゾール(68.57mg、835.19μmol、66.57μL)及びジイソプロピルエチルアミン(359.80mg、2.78mmol、484.90μL)を一度に添加した。反応混合物を22℃で5分間攪拌した後、2-シアノエチルN,N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト(263.56mg、1.11mmol、248.64μL)を添加し、1時間攪拌し続け、TLCを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をDCM(15mL)で希釈した。DCM層を、10%NaHCO₃(2×25mL)溶液、及びブライン(30mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を36℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20~70%EtOAc)によって精製して、白色発泡体として78α(0.37g、収率84%)を得た。¹H NMR(600MHz, CD₃CN) δ 8.05(d, J=2.5Hz, 1H), 7.48-7.42(m, 2H), 7.32(tdd, J=8.0, 4.5, 2.6Hz, 7H), 7.27-7.20(m, 1H), 6.91-6.85(m, 5H), 6.50(dddd, J=9.5, 7.6, 2.0Hz, 1H), 4.61-4.52(m, 1H), 4.48-4.33(m, 1H), 3.79-3.74(m, 9H), 3.74-3.61(m, 2H), 3.54(dp d, J=10.6, 6.8, 5.1Hz, 2H), 3.41(dd, J=2.5, 1.4Hz, 5H), 3.33-3.24(m, 1H), 3.10(dddd, J=10.4, 5.1, 4.4Hz, 1H), 2.94(tq, J=14.7, 7.3Hz, 1H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.55-2.48(m, 4H), 1.26(dd, J=11.2, 6.8Hz, 0H), 1.14(dd, J=6.8, 2.1Hz, 7H), 1.11-1.02(m, 7H) ppm. ¹³C NMR(151MHz, CD₃CN) δ 159.71, 146.05, 146.03, 145.25, 145.23, 136.89, 136.82, 136.74, 136.68, 131.02, 130.99, 128.99, 128.93, 128.89, 127.86, 122.77, 122.75, 119.49, 119.38, 114.11, 114.09, 90.81, 90.77, 88.02, 87.99, 87.90, 87.86, 87.16, 87.15, 79.65, 79.64, 75.34, 75.22, 74.71, 74.65, 74.63, 74.60, 64.54, 64.52, 59.59, 59.55, 59.46, 59.42, 55.90, 48.62, 48.56, 44.05, 44.01, 43.97, 43.93, 42.29, 42.27, 40.96, 40.93, 40.83, 40.81, 24.91, 24.89, 24.86, 24.85, 24.80, 21.05, 21.00, 20.96 ppm. ³¹P NMR(243MHz, CD₃CN) δ 148.89, 148.21 ppm.

[0780]

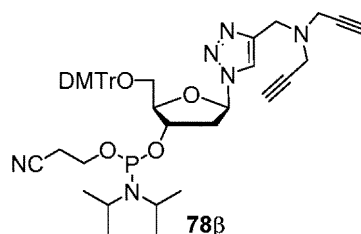
10

20

30

40

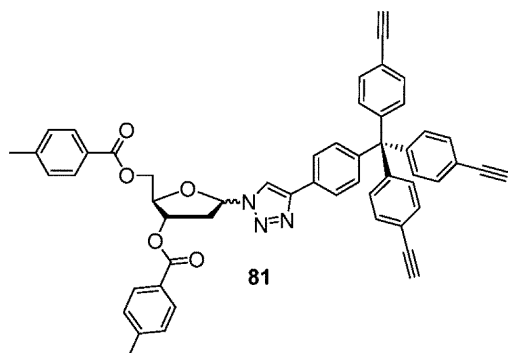
50



3-[[[(2R, 5R)-2-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[4-[[[ビス(-2-イニル)アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル] 78β:

ジクロロメタン(30mL)中の77β(0.62g、1.05mmol)の透明な溶液に、N-メチルイミダゾール(128.83mg、1.57mmol、125.07μL)及びジイソプロピルエチルアミン(675.98mg、5.23mmol、911.03μL)を一度に添加した。反応混合物を22℃で5分間攪拌した後、2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト(495.18mg、2.09mmol、467.15μL)を添加し、1時間攪拌し続け、TLCを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をDCM(15mL)で希釈した。DCM層を、10%NaHCO₃(2×25mL)溶液、及びブライン(30mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を36℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20~70%EtOAc)によって精製して、透明ガムとして78β(0.64g、収率77%)を得た。¹H NMR(600MHz, CD₃CN) δ 7.82(d, J=2.6Hz, 1H), 7.47-7.13(m, 11H), 6.91-6.79(m, 5H), 6.33(ddd, J=10.9, 6.7, 4.8Hz, 1H), 4.91-4.61(m, 1H), 4.24(dtd, J=8.2, 6.0, 1.9Hz, 1H), 4.18(dq, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 3.85-3.71(m, 9H), 3.71-3.51(m, 6H), 3.32(t, J=2.1Hz, 5H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.14(ddd, J=10.5, 6.8, 5.2Hz, 1H), 2.91(dtd, J=13.7, 6.9, 4.9Hz, 1H), 2.82(td, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 2.67-2.55(m, 3H), 2.54-2.47(m, 3H), 1.26(dd, J=11.2, 6.8Hz, 4H), 1.19-1.12(m, 11H), 1.06(d, J=6.8Hz, 4H) ppm. ¹³C NMR(151MHz, CD₃CN) δ 159.63, 145.92, 145.19, 145.17, 136.83, 136.79, 136.71, 136.63, 131.03, 131.01, 130.99, 130.96, 129.00, 128.94, 128.89, 128.83, 127.81, 127.80, 123.50, 123.48, 119.54, 119.38, 114.03, 89.17, 89.13, 87.07, 87.06, 86.73, 86.70, 86.57, 86.53, 79.58, 74.64, 74.61, 74.20, 74.09, 73.58, 73.46, 64.43, 64.14, 62.83, 62.79, 59.64, 59.55, 59.52, 59.42, 55.91, 55.90, 55.33, 48.41, 48.37, 48.33, 44.05, 43.96, 42.27, 42.21, 40.17, 40.15, 39.92, 39.90, 24.93, 24.91, 24.90, 24.88, 24.85, 24.80, 22.78, 22.76, 21.34, 21.33, 21.06, 21.01, 20.97, 20.92, 20.12, 20.06 ppm. ³¹P NMR(243MHz, CD₃CN) δ 148.24, 148.16 ppm.

[0781]



81

化合物 81：THF（30 mL）メタノール（10 mL）及び水（10 mL）中の 47（0.5 g、1.26 mmol）の透明な懸濁液に、硫酸銅（II）五水和物（15.79 mg、63.23 μ mol）及びアスコルビン酸ナトリウム（125.26 mg、632.26 μ mol）を一度に添加した。反応混合物を 22℃で 18 時間攪拌し、TLCを確認し、次いで、EtOAc（40 mL）で希釈した。有機層を水（30 mL）及びブライン（2×30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空中で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中 10～40% EtOAc）によって精製して、黄色発泡体として 81（0.9 g、収率 88%）を得た（両方の異性体を合わせて）。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆） δ 8.82（d，J=5.2 Hz，1H），8.71（d，J=4.1 Hz，1H），7.97–7.90（m，4H），7.83–7.76（m，4H），7.74–7.67（m，2H），7.63–7.58（m，2H），7.49–7.41（m，9H），7.39–7.34（m，4H），7.25–7.12（m，13H），7.08–6.98（m，2H），6.74–6.70（m，1H），6.64（td，J=6.2，2.2 Hz，1H），5.81（dt，J=7.3，4.1 Hz，1H），5.62（dt，J=6.6，1.7 Hz，1H），4.99（p，J=2.3 Hz，1H），4.64（td，J=5.0，3.5 Hz，1H），4.59–4.48（m，3H），4.41（dd，J=11.9，5.2 Hz，1H），4.26（t，J=7.1 Hz，0H），4.21（s，4H），3.24–3.17（m，1H），3.13–3.06（m，1H），2.91（ddd，J=13.9，6.5，4.2 Hz，0H），2.85（d，J=15.1 Hz，1H），2.40（d，J=5.4 Hz，6H），2.28（d，J=6.0 Hz，3H），2.22（d，J=15.5 Hz，3H）ppm。¹³C NMR（151 MHz，DMSO） δ 165.54，165.45，165.30，165.02，146.33，146.28，145.76，144.93，144.72，144.18，144.01，143.81，131.57，131.48，130.79，130.71，130.59，130.57，129.58，129.47，129.44，129.38，129.36，129.33，129.10，128.78，128.45，126.58，126.52，126.46，126.40，125.04，120.66，120.13，119.80，119.73，89.63，88.05，84.00，83.09，82.34，81.19，74.66，74.50，68.31，64.29，64.24，64.12，63.86，59.81，54.98，38.44，36.78，27.46，21.79，21.27，21.25，21.16，20.82 ppm。C₅₄H₄₄N₃O₅ [M+H]⁺の HRMS 計算値 812.3124、実測値 812.3123。

【0782】

アジドリガンド：

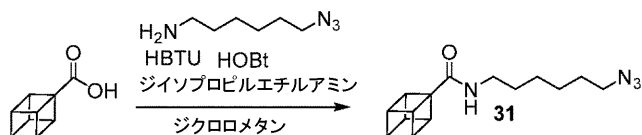
10

20

30

40

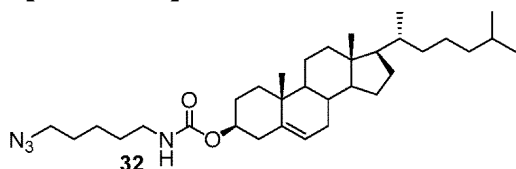
50



スキーム 8 : アジド 31 の合成

化合物 31 : ジクロロメタン (20 mL) 中のキュバン-1-カルボン酸 (0.5 g、3.37 mmol) の透明な溶液に、HBTU (1.28 g、3.37 mmol)、続いて HOBT (456.00 mg、3.37 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (872.31 mg、6.75 mmol、1.18 mL) を添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、得られた溶液に、6-アジドヘキサン-1-アミン (527.88 mg、3.71 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 22℃ で 16 時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。このようにして得られた粗塊を、フラッシュクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中 20~60% EtOAc) によって精製して、白色固体として 31 (0.78 g、収率 85%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 5.9, 3.9, 2.3 Hz, 3H), 4.00 (tt, J = 7.1, 2.7 Hz, 4H), 3.28 (dt, J = 8.0, 6.2 Hz, 4H), 1.61 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45–1.31 (m, 4H) ppm。¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 172.33, 57.73, 51.45, 49.42, 47.97, 44.80, 39.11, 29.78, 28.83, 26.55, 26.51 ppm。C₁₅H₂₁N₄O [M+H]⁺ の HRMS 計算値 273.1715、実測値 273.1719。

【0783】



化合物 32。無水ジクロロメタン中の 1-アミノ-6-ヘキサノール (5.00 g、42.67 mmol) を、トリエチルアミン (11.9 mL、85.33 mmol) 及びクロロ酸コレステロール 54 (19.16 g、42.67 mmol) で、室温において 4 時間処理した。溶液をメタノールでクエンチした後、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を DCM/ブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。次いで、残渣 (15.0 g、28.31 mmol) を、トリエチルアミン (7.9 mL、56.62 mmol) 及びメタンスルホンクロリド (2.4 mL、31.14 mmol) で、室温において 4 時間処理した。次いで、溶液を DCM/ブラインで抽出した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、粗メシル酸塩を得た。無水 DMF (300 mL) 中の粗生成物を、ナトリウムアジドで 60℃ において 18 時間処理した。次いで、溶液を EtOAc/ブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc 中で周囲温度において結晶化した。結晶を水で洗浄した。濾過し、吸引漏斗で乾燥させ、次いで真空することにより、黄色結晶として 32 を得た (13.24 g、23.87 mmol、84% (3 工程))。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.67 (3H, s), 0.85–2.02 (45H, m), 2.26–2.37 (2H, m), 3.13–3.27 (2H, m), 4.46–4.60 (2H, m), 5.36–5.37 (1H, m) ppm。

【0784】

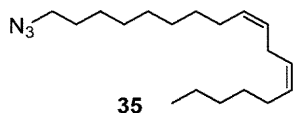
10

20

30

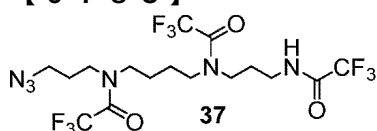
40

50



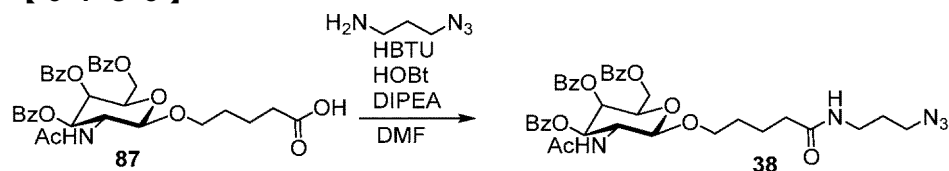
化合物 35：無水 DCM（80 mL）中のリノレイルアルコール 64（10 mL、32.3 mmol）を、メタンスルホニルクロリド（2.75 mL、35.5 mmol）及びトリエチルアミン（5.8 mL、42.0 mmol）で、室温において 2 時間処理した。DCM／水で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで蒸発させて、粗メシル酸塩を得た。この粗生成物を次の工程に直接使用した。無水 DMF（300 mL）中の粗生成物を、ナトリウムアジド（10.5 g、161.50 mmol）で 60℃において 18 時間処理した。EtOAc／水で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで蒸発させて、暗色油を得た。油をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた。ヘキサンでの溶出液により、透明油としてリノレイルアジド 35 を得た（7.51 g、25.67 mmol、80%（2 工程））。

【0785】



化合物 37。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（6.0 mL、35.3 mmol）を、氷浴中で事前に調製した CH₃CN（80 mL）中のナトリウムアジド（4.36 g、67.07 mmol）の懸濁液に、滴下漏斗によってゆっくり添加した。滴下中、内部温度を 10℃未満に保った。氷浴中で 2 時間激しく攪拌した後、溶液を濾過した。濾液を、氷浴中で事前に調製した CH₃CN（50 mL）中のスペルミン（7.16 mmol、35.3 mmol）、トリエチルアミン（15.5 mL、107.31 mmol）、及び硫酸銅五水和物（87 mg、0.35 mmol）の溶液に、滴下漏斗によってゆっくり添加した。滴下中、内部温度を 10℃未満に保った。0℃から周囲温度で 18 時間激しく攪拌した後、トリエチルアミン（96.0 mL、670.67 mmol）を溶液に添加した。次いで、トリフルオロ酢酸無水物（46.0 mL、335.33 mmol）を氷浴中の溶液に、滴下漏斗によってゆっくり添加した。滴下中、内部温度を 10℃未満に保った。0℃から周囲温度で 18 時間激しく攪拌した後、反応物を水でクエンチした。溶液を、反応溶液を濃縮することなく EtOAc／飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに供した。DCM 中 5% MeOH での溶出液により、黄色ガムとして 37（9.20 g、17.8 mmol、50%、R_f = 0.15）を得た。LC 質量：C₁₆H₂₁F₉N₆O₃ の計算値 = 534.0、実測値 = 534.0。

【0786】

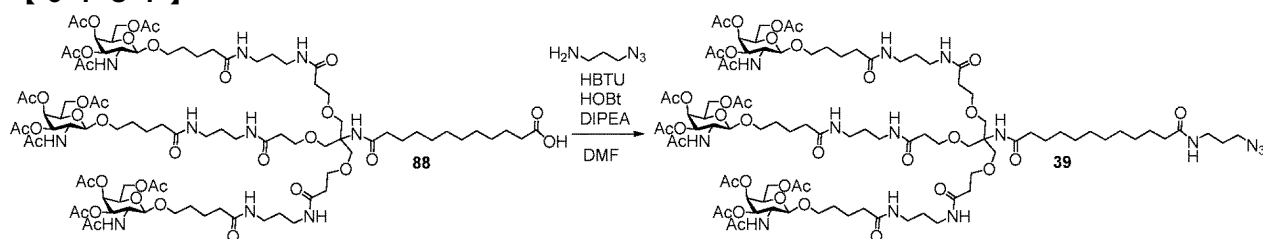


スキーム 9: TriGalNAc 酸 87 からの MonoGalNAc アジド 38 の合成²⁵

化合物 38：乾燥ジメチルホルムアミド（23.19 mL）中の 87（3.0 g、4.73 mmol）の透明な溶液に、HBTU（2.02 g、5.21 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（813.83 mg、5.21 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（1.85 g、14.20 mmol、2.50 mL）を一度に添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、次いで、3-アジドプロパン-1-アミン（711.

0.5 mg、7.10 mmol) をゆっくり添加した。得られた混合物を 22℃で 16 時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣を DCM (70 mL) で希釈し、NH₄Cl 溶液 (3×30 mL)、NaHCO₃ 溶液 (3×40 mL)、水 (50 mL)、及びブライン (2×50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。このようにして得られた固体残渣を DCM (20 mL) で蒸発させ、22℃で一晩乾燥させ続け、黄色固体として 38 (2.71 g、収率 80%) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.93 (ddt, J=8.3, 6.9, 1.4 Hz, 4H), 7.82 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.74–7.68 (m, 3H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.58 (ddd, J=8.4, 7.4, 6.3 Hz, 3H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 5.76 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.50–4.43 (m, 2H), 4.38–4.33 (m, 1H), 4.28 (dt, J=11.0, 8.9 Hz, 1H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.64–3.47 (m, 1H), 3.35–3.31 (m, 3H), 3.17–3.07 (m, 2H), 2.07 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (p, J=6.8 Hz, 2H), 1.53 (tdd, J=12.0, 7.4, 4.4 Hz, 4H), 1.25 (dd, J=8.3, 6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 172.03, 169.42, 165.23, 165.18, 164.89, 133.80, 133.53, 133.50, 129.23, 129.21, 129.19, 129.06, 129.04, 128.99, 128.73, 128.61, 100.91, 71.86, 70.00, 68.76, 67.94, 62.05, 53.60, 49.76, 48.41, 41.85, 38.23, 35.75, 35.02, 28.59, 28.49, 22.71, 21.83, 18.07, 16.72, 12.48 ppm. C₃₇H₄₁N₅O₁₀ Na [M+Na]⁺ の HRMS 計算値 738.2751、実測値 738.2747。

【0787】



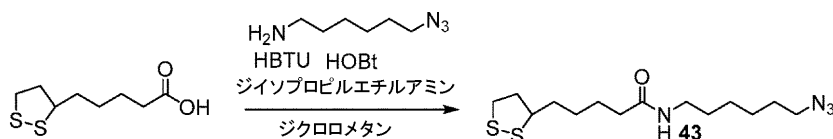
スキーム10: TriGalNAc酸88からのTriGalNAcアジド39の合成²⁶

化合物 39: 乾燥ジメチルホルムアミド (22.36 mL) 中の 88 (3.0 g、1.50 mmol) の透明な溶液に、HBTU (636.55 mg、1.64 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (257.04 mg、1.64 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (585.64 mg、4.49 mmol、789.28 μL) を一度に添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、次いで、3-アジドプロパン-1-アミン (299.44 mg、2.99 mmol) をゆっくり添加した。得られた混合物を 22℃で 16 時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣を DCM (70 mL) で希釈し、NH₄Cl 溶液 (3×30 mL)、NaHCO₃ 溶液 (3×40 mL)、水 (50 mL)、及びブライン (2×50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。このようにして得られた固体残渣を DCM (20 mL) で共蒸発させ、22℃で一晩乾燥させるために保ち、黄色固体として 39 (2.95 g、収率 95%) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85–7.79 (m, 7H), 7.73 (t, J=5.7 Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.21 (d, J=3.4 Hz, 3H), 4.96 (

dd, $J=11.2, 3.4$ Hz, 3H), 4.48 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 4.07–3.98 (m, 9H), 3.87 (dt, $J=11.2, 8.8$ Hz, 3H), 3.70 (dt, $J=9.6, 5.9$ Hz, 3H), 3.53 (dd, $J=12.3, 5.8$ Hz, 12H), 3.41 (tt, $J=9.6, 6.3$ Hz, 3H), 3.11–2.99 (m, 14H), 2.27 (t, $J=6.4$ Hz, 6H), 2.10 (s, 9H), 2.04 (td, $J=7.4, 4.3$ Hz, 10H), 1.99 (s, 9H), 1.89 (s, 8H), 1.77 (s, 9H), 1.63 (p, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.54–1.41 (m, 22H), 1.22 (s, 12H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 172.49, 172.18, 171.93, 170.08, 170.00, 169.91, 169.63, 169.35, 162.30, 100.97, 70.46, 69.82, 68.65, 68.25, 67.32, 66.69, 61.42, 59.46, 49.36, 48.42, 38.24, 36.35, 36.26, 36.01, 35.89, 35.78, 35.72, 35.40, 35.04, 30.76, 29.34, 28.95, 28.83, 28.78, 28.67, 28.62, 28.58, 28.46, 25.31, 25.27, 22.75, 21.83, 20.51, 20.45, 20.43 ppm. $\text{C}_{94}\text{H}_{154}\text{O}_{38}\text{N}_{14}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の MALDI 質量計算値 2110.0446、実測値 2113.793。

10

【0788】



20

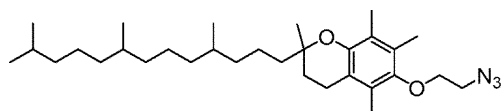
スキーム11:アジド43の合成

化合物43:ジクロロメタン(20 mL)中の5-(ジチオラン-3-イル)ペンタン酸(1.0 g、4.85 mmol)の透明な溶液に、HBTU(1.84 g、4.85 mmol)、続いてHOBt(654.89 mg、4.85 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.25 g、9.69 mmol、1.69 mL)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、得られた溶液に、6-アジドヘキサン-1-アミン(689.21 mg、4.85 mmol)を一度に添加した。反応混合物を22℃で16時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。このようにして得られた粗塊をフラッシュクロマトグラフィー(勾配:ヘキサン中20~60% EtOAc)によって2回精製して、黄色油として46(1.53 g、収率96%)を得た。 ^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ 5.51 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.57 (dq, $J=8.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.31–3.22 (m, 4H), 3.18 (ddd, $J=11.0, 7.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.12 (dt, $J=11.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.46 (dtd, $J=13.1, 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.74–1.57 (m, 4H), 1.53–1.31 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR(151 MHz, CDCl_3) δ 172.78, 56.57, 51.45, 40.37, 39.45, 38.73, 38.58, 36.66, 34.73, 29.71, 29.02, 28.85, 26.56, 26.51, 25.55 ppm. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_1\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の HRMS 計算値 331.1626、実測値 331.1628。

30

40

【0789】



44

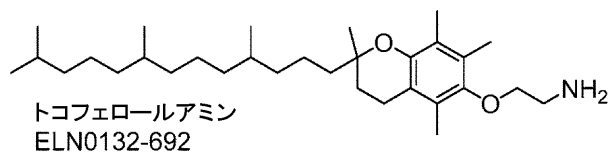
50

化合物 44 : 2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4, 8, 12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-オール (α -トコフェロール) (5 g、11.61 mmol)、2-ブロモエタノール (1.81 g、14.51 mmol)、及び水酸化ナトリウム (696.53 mg、17.41 mmol、327.01 μ L) を、無水ジメチルホルムアミド (25 mL) 中で混合し、90℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで水 (100 mL) 中に注いだ。溶液をメチル tert-ブチルエーテル (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、真空中で蒸発させて、残渣を残し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中5~25% EtOAc) によって更に精製して、茶色油として2-[2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4, 8, 12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル]オキシエタノール (トコフェロールアルコール^{32~33}) (4.92 g、収率89%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.90 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.37 (t, J=6.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 3H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 9H), 1.18-1.01 (m, 4H), 0.89-0.83 (m, 13H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.10, 147.73, 127.82, 125.85, 123.11, 117.74, 74.96, 73.81, 62.55, 40.23, 40.19, 39.50, 37.71, 37.69, 37.62, 37.59, 37.54, 37.52, 37.49, 37.47, 37.42, 32.93, 32.90, 32.83, 32.80, 31.37, 31.32, 28.11, 24.95, 24.94, 24.57, 24.00, 22.86, 22.76, 21.18, 21.16, 20.78, 19.88, 19.82, 19.79, 19.75, 19.73, 12.85, 11.99, 11.92 ppm. [0790]

ジクロロメタン (50 mL) 中のトコフェロールアルコール (3.48 g、7.33 mmol) の透明な溶液に、トリエチルアミン (2.97 g、29.32 mmol、4.09 mL) を添加し、0℃まで冷却した。この反応混合物に、塩化メタンスルホニル (1.68 g、14.66 mmol、1.13 mL) を5分間滴下した。反応混合物を0℃で10分間攪拌するために保ち、次いで、22℃で攪拌した。1時間後、反応混合物を水 (40 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層をDCM (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させて、茶色油を得た。得られた粗生成物をジメチルホルムアミド (30 mL) 中に溶解し、反応混合物に、ナトリウムアジド (2.86 g、43.98 mmol) を添加した。反応混合物を65℃で10時間攪拌し、次いで冷却した。メチル-tert-ブチルエーテル (40 mL) を反応混合物に添加し、得られた有機層を水 (2×40 mL) 及びブライン (3×40 mL) でそれぞれ洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。このようにして得られた粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中0~10% EtOAc) によって精製して、黄色い透明ガムとして44 (2.89 g、2工程で収率79%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (dd, J=5.5, 4.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=5.5, 4.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 9H), 1.18-1.01 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 12H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.20, 147.70, 127.85, 125.90, 123.17, 117.79, 75.00, 71.30, 51.37, 40.18, 40.13, 39.51, 37.71, 37.69, 37.62, 37.60, 37.55, 37.53, 37.50, 37.47, 37.43, 32.94, 32.92, 32.84, 32.82, 31.39, 31.34, 28.12

, 24.96, 24.95, 24.58, 24.01, 22.87, 22.77, 21.18, 21.16, 20.79, 19.89, 19.83, 19.80, 19.76, 19.74, 12.77, 11.93, 11.90 ppm. $C_{31}H_{53}N_3O_2$ [M]⁺ の HRMS 計算値 499.4138、実測値 499.4159。

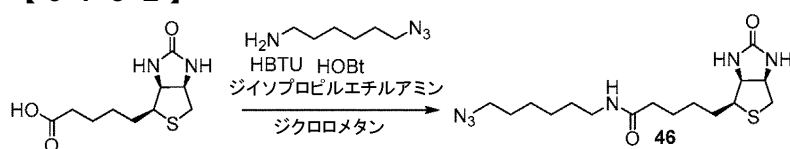
【0791】



2-[2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)クロマン-6-イル]オキシエタンアミントコフェロールアミン:

THF (20 mL) 中の 44 (1.27 g、2.54 mmol) の透明な溶液に、トリフェニルホスフィン (1.33 g、5.08 mmol) を一度に添加した。この反応混合物に、発泡が止まるまで水 (5 mL) を滴下した。次いで、混合物が乳白色になっている間に、追加の分量の水 (4 mL) を添加した。反応混合物を、12 時間攪拌し続けた。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去し、CHCl₃ (30 mL) をそれに添加した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固して粗生成物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM 中 0~10% MeOH) によって精製して、無色油としてトコフェロールアミン (1.11 g、収率 92%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (dt, J=14.0, 7.1 Hz, 1H), 1.75 (dt, J=13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.62-1.45 (m, 5H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 8H), 1.19-1.01 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 12H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148.01, 147.91, 127.83, 125.83, 123.00, 117.65, 74.92, 42.72, 40.19, 40.15, 39.48, 37.68, 37.67, 37.59, 37.57, 37.52, 37.49, 37.47, 37.44, 37.39, 32.90, 32.88, 32.80, 32.77, 31.37, 31.32, 28.09, 24.93, 24.91, 24.55, 23.99, 22.84, 22.74, 21.15, 21.13, 20.76, 19.86, 19.80, 19.77, 19.73, 19.71, 12.87, 12.00, 11.90 ppm.

【0792】



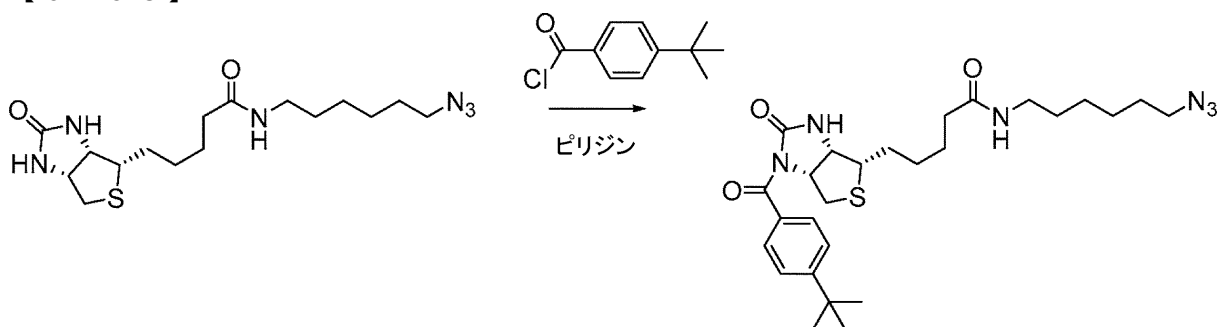
スキーム12:アジド46の合成

5-[(3aS, 4S, 6aR)-2-オキソ-1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロチエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]-N-(6-アジドヘキシル)ペンタンアミド化合物 46:

ジクロロメタン (20 mL) 中の 5-(2-オキソ-1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロチエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタン酸 (1.0 g、4.09 mmol) の透明な溶液に、HBTU (1.55 g、4.09 mmol)、続いて HOBt (553.07 mg、4.09 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.

0.6 g、8.19 mmol、1.43 mL) を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、得られた溶液に、6-アジドヘキサン-1-アミン (640.26 mg、4.50 mmol) を一度に添加した。反応混合物を22℃で16時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去して、白色の吸湿性固体として化合物46 (1.44 g、収率96%) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83–7.49 (m, 1H), 6.45 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.30 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.12 (dddd, J=7.7, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 3.62 (pd, J=6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (dt, J=12.4, 6.9 Hz, 2H), 3.18–3.09 (m, 2H), 3.01 (q, J=6.7 Hz, 2H), 2.92–2.86 (m, 4H), 2.82 (ddd, J=12.4, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.22–1.97 (m, 2H), 1.69–1.43 (m, 6H), 1.44–1.19 (m, 13H) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 174.51, 171.82, 162.74, 160.87, 61.07, 59.20, 55.51, 55.45, 53.58, 50.60, 50.53, 44.34, 41.85, 40.06, 38.28, 35.24, 29.11, 29.08, 28.27, 28.25, 28.16, 28.13, 28.09, 25.98, 25.92, 25.77, 25.64, 25.39, 24.58, 18.10, 16.75, 12.54 ppm.

10



20

5-[(3aR, 6S, 6aS)-3-(4-tert-butylbenzoyl)-2-oxiso-3a, 4, 6, 6a-tetrahydro-1H-cheno[3, 4-d]imidazole-6-yl]-N-(6-azidohexyl)pentanamide:

30

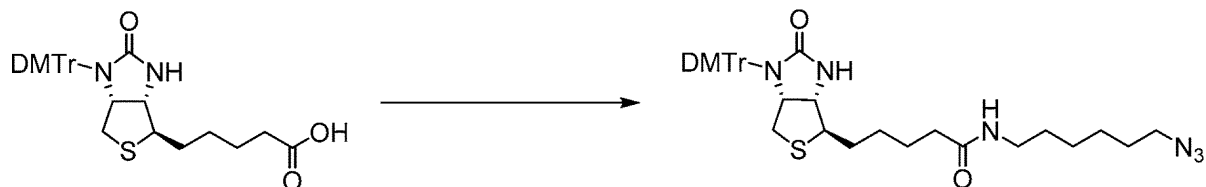
ピリジン (20 mL) 中の46 (1.25 g、3.39 mmol) の懸濁液に、4-tert-butylbenzoylクロリド (800.58 mg、4.07 mmol、792.65 μL) をゆっくり添加した。混濁反応混合物は、4時間後に透明になった。室温で12時間攪拌し続け、次いで、飽和NaHCO₃溶液 (30 mL) でクエンチし、水層をDCM (3×20 mL) で抽出した。混合有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM中0~5% MeOH) によって精製して、黄色がかった白色発泡体として、5-[(3aR, 6S, 6aS)-3-(4-tert-butylbenzoyl)-2-oxiso-3a, 4, 6, 6a-tetrahydro-1H-cheno[3, 4-d]imidazole-6-yl]-N-(6-azidohexyl)pentanamide (1.35 g、収率75%) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=0.8 Hz, 5H), 5.06 (ddd, J=7.8, 5.2, 1.0 Hz, 1H), 4.21 (ddd, J=8.0, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 3.31 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J=8.9, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 3.03 (p, J=6.2 Hz, 3H), 2.88 (d, J=13.1 Hz, 1H), 2.06 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.74–1.64 (m, 1H), 1.60–1.46 (m, 6H), 1.38 (p, J=7.1 Hz, 2H), 1.29 (d, J=0.8 Hz, 10H) ppm. ¹³C NMR (1

40

50

51 MHz, DMSO) δ 171.77, 168.90, 155.48, 153.58, 132.59, 128.47, 124.13, 61.74, 57.31, 54.84, 50.58, 38.27, 38.25, 37.43, 35.21, 34.63, 30.96, 29.05, 28.27, 28.21, 28.19, 27.93, 25.95, 25.92, 25.89, 25.86, 25.29 ppm.

【0794】



10

5-[(3aR, 6aS)-3-[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メチル]-2-オキソ-3a, 4, 6, 6a-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-6-イル]-N-(6-アジドヘキシル)ペンタンアミド:

DMF (15 mL) 中の 5-[(3aR, 6aS)-3-[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メチル]-2-オキソ-3a, 4, 6, 6a-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-6-イル]ペンタン酸 (0.8 g、1.46 mmol) の透明な溶液に、HBTU (554.98 mg、1.46 mmol)、続いて HOBt (197.73 mg、1.46 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (378.26 mg、2.93 mmol、509.78 μ L) を添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、得られた溶液に、6-アジドヘキサン-1-アミン (228.91 mg、1.61 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 22°C で 16 時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣を DCM (30 mL) 中に溶解し、有機層を飽和 NaHCO₃ (20 mL) 溶液、10% NH₄Cl 溶液 (20 mL)、及びブライン (2 $\times$ 20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: DCM 中 0~5% MeOH) によって精製して、白色発泡体として、5-[(3aR, 6aS)-3-[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メチル]-2-オキソ-3a, 4, 6, 6a-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-6-イル]-N-(6-アジドヘキシル)ペンタンアミド (0.59 g、収率 60%) を得た。1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.72 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.12-7.01 (m, 5H), 6.91-6.81 (m, 5H), 6.75 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J=7.7, 4.4, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (dt, J=5.6, 2.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.30 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.12 (ddd, J=8.9, 6.1, 4.1 Hz, 1H), 3.01 (td, J=6.9, 5.6 Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 3H), 2.03 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.56-1.21 (m, 1H) ppm. 13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 171.77, 160.79, 157.78, 144.10, 135.93, 135.91, 131.03, 129.40, 127.23, 126.48, 112.61, 112.58, 71.74, 64.49, 59.29, 55.02, 54.34, 50.58, 38.25, 35.23, 29.04, 28.45, 28.21, 28.17, 25.94, 25.88, 25.32 ppm.

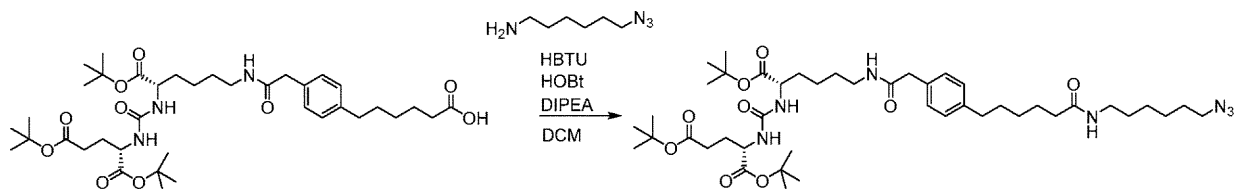
20

30

40

【0795】

50

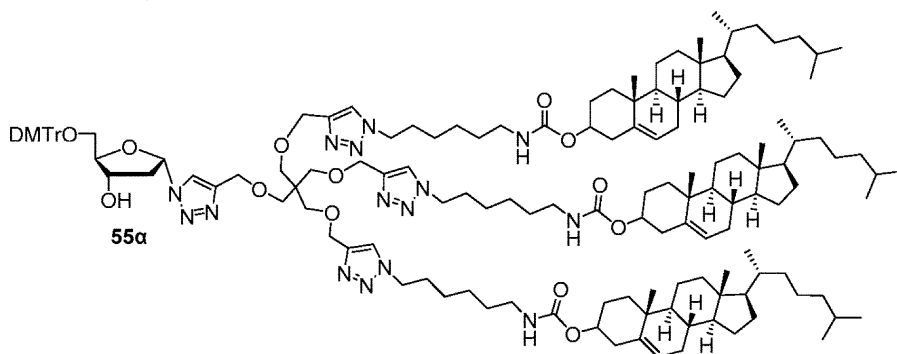


ジtert-ブチル(2*S*)-2-[[[(1*S*)-5-[[2-[4-[6-(6-アジドヘキシルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]フェニル]アセチル]アミノ]-1-tert-ブトキシカルボニル-ペンチル]カルバモイルアミノ]ペンタンジオエート化合物45:

DCM(20mL)中の6-[4-[2-[[[(5*S*)-6-tert-ブトキシ-5-[[[(1*S*)-4-tert-ブトキシ-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソ-ブチル]カルバモイルアミノ]-6-オキソ-ヘキシル]アミノ]-2-オキソ-エチル]フェニル]ヘキサン酸(0.41g、569.52μmol)の透明な溶液に、HBTU(215.99mg、569.52μmol)、続いてHOBT(76.95mg、569.52μmol)及びDIPEA(147.21mg、1.14mmol、198.40μL)を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、得られた溶液に、6-アジドヘキサン-1-アミン(105.28mg、740.38μmol)を一度に添加した。反応混合物を22℃で18時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。このようにして得られた粗塊をフラッシュクロマトグラフィー(勾配:DCM中0~5%MeOH)によって精製して、白色の吸湿性発泡体として45(0.41g、収率85%)を得た。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.04(m, 4H), 5.75(s, 1H), 5.51(s, 1H), 5.22(d, J=16.7Hz, 1H), 4.32(td, J=8.2, 4.9Hz, 1H), 4.26(td, J=7.9, 4.6Hz, 1H), 3.62-3.43(m, 2H), 3.30-3.20(m, 5H), 3.17-3.09(m, 1H), 2.60(t, J=7.7Hz, 2H), 2.38-2.24(m, 2H), 2.14(t, J=7.6Hz, 2H), 2.07(ddt, J=15.6, 9.3, 5.3Hz, 1H), 1.85(dddd, J=14.1, 9.4, 8.3, 6.1Hz, 1H), 1.79-1.69(m, 1H), 1.66-1.57(m, 10H), 1.52-1.46(m, 2H), 1.45(d, J=0.9Hz, 19H), 1.43(s, 10H), 1.41-1.32(m, 5H) ppm. ¹³C NMR(151MHz, CDCl₃) δ 173.12, 172.61, 172.52, 172.37, 171.70, 157.11, 141.68, 132.52, 129.50, 129.14, 82.16, 81.82, 80.71, 53.38, 53.14, 51.48, 43.49, 39.45, 39.15, 36.88, 35.45, 32.47, 31.75, 31.19, 29.73, 28.98, 28.94, 28.88, 28.50, 28.22, 28.17, 28.15, 26.58, 26.54, 25.76, 22.28 ppm.

【0796】

コンジュゲート



10

20

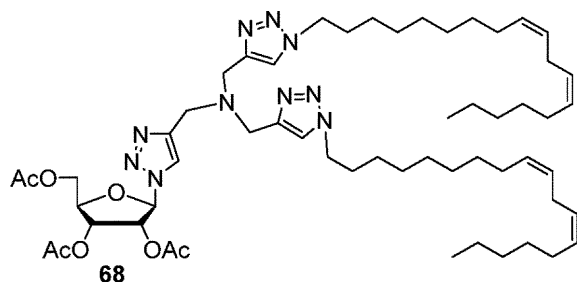
30

40

50

化合物 55 α 。化合物 50 α (300mg、0.40mmol) 及び 32 (3.00mmol、1.20mmol) を、THF/MeOH (1:1、v/v) (4ml) 中に溶解した。溶液に、H₂O (2ml)、硫酸銅五水和物 (2mg、0.01mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (8g、0.04mmol) を添加した。不均一溶液を、70℃で6時間マイクロ波照射した。照射後、不均一溶液は、二相溶液になった。全溶液をDCM/ブラインで抽出した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに供した。DCM中の3% MeOHでの溶出液により、白色発泡体として55 α (710mg、0.29mmol、73%、R_f=0.5) を得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.65 (9H, s), 0.84-1.54, 1.76-1.98, 2.19-2.36 (6H, m), 2.91-2.95 (6H, m), 3.37 (6H, s), 3.40 (2H, s), 3.74 (6H, s), 4.01-4.07 (1H, m), 4.22-4.32 (12H, m), 4.44 (6H, s), 4.47 (2H, s), 5.31-5.34 (4H, m, 1H、D₂Oで低下), 6.41-6.44 (1H, dd), 6.69-6.77 (1H, b), 6.87-6.89 (4H, d), 7.19-7.39 (10H, m), 7.92 (3H, s), 8.23 (1H, s)。¹³C-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 60℃) δ 11.65, 18.57, 18.94, 20.61, 22.31, 22.52, 23.27, 23.82, 25.52, 25.56, 27.31, 27.67, 27.91, 29.16, 29.52, 31.35, 31.49, 35.13, 35.73, 36.12, 36.64, 41.92, 45.04, 49.23, 49.63, 55.07, 55.77, 56.20, 63.80, 64.39, 68.81, 70.98, 72.86, 85.67, 86.79, 88.76, 113.25, 121.64, 123.17, 126.63, 127.72, 127.76, 129.65, 135.59, 135.66, 139.90, 144.11, 144.49, 144.73, 155.61, 158.19 ppm。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 8H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 4H), 6.64-6.54 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.36 (dt, J=5.1, 2.2Hz, 3H), 4.80 (t, J=6.0Hz, 3H), 4.63-4.57 (m, 5H), 4.54 (s, 7H), 4.52-4.43 (m, 3H), 4.32 (t, J=7.2Hz, 7H), 3.79 (d, J=0.9Hz, 6H), 3.45 (s, 8H), 3.32 (dd, J=10.2, 3.9Hz, 1H), 3.15-3.09 (m, 7H), 2.98 (ddd, J=14.4, 7.9, 6.5Hz, 1H), 2.49 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.95-1.72 (m, 19H), 1.62-1.20 (m, 56H), 1.18-1.07 (m, 13H), 1.07-0.88 (m, 29H), 0.86 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 19H), 0.67 (s, 9H) ppm。[M+H]⁺のLC-MS計算値2413.71、実測値2413.70。

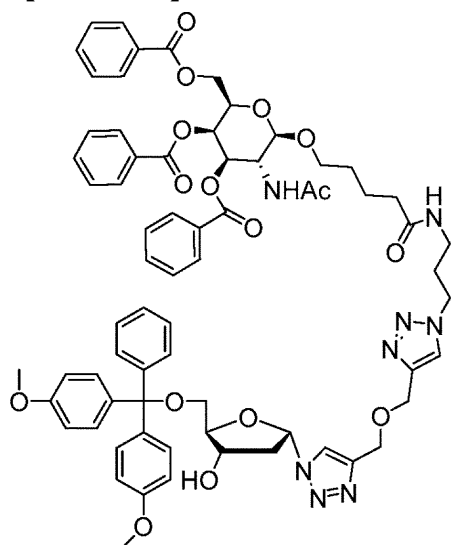
【0797】



化合物 68。化合物 67 (640mg、1.48mmol) を、銅 (18mg、0.3

0 mmol)、テトラキスーアセトニトリル銅ヘキサフルオロホスフェート (110 mg、0.30 mmol)、及び 35 (950 mg、3.26 mmol) で、周囲温度において一晩処理した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、次いで、クロマトグラフィーにより粗生成物 68 を得た。[M+H]⁺ の LC-MS 計算値 1015.4、実測値 1015.4。

【0798】

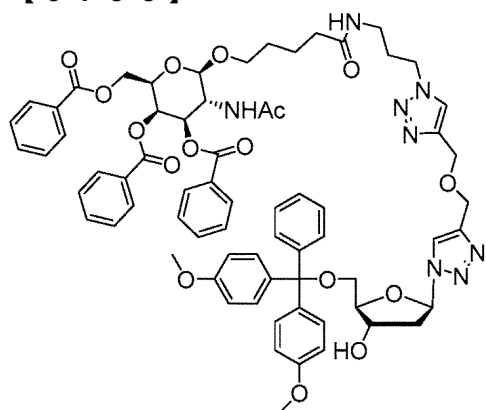


[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5 - アセトアミド - 3, 4 - ジベンゾイルオキシ - 6 - [5 - [3 - [4 - [[1 - [(2S, 5R) - 5 - [[ビス(4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] トリアゾール - 4 - イル] メトキシメチル] トリアゾール - 1 - イル] プロピルアミノ] - 5 - オキソ - ペントキシ] テトラヒドロピラン - 2 - イル] メチルベンゾエート ELN0132-573 :

THF (30 mL) メタノール (10 mL) 及び水 (10 mL) 中の 71α (0.8 g、1.44 mmol) の透明な懸濁液に、38 (1.03 g、1.44 mmol)、硫酸銅 (II) 五水和物 (17.98 mg、71.99 μmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (142.62 mg、719.92 μmol) を一度に添加した。反応混合物を 22 °C で 16 時間攪拌し、TLC を確認し、次いで、EtOAc (40 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン (2 × 30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配：ヘキサン中 10 ~ 70 % EtOAc) によって精製して、白色発泡体として ELN0132-573 (1.16 g、収率 63 %) を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 5H), 7.70 (ddt, J = 10.4, 7.7, 1.3 Hz, 3H), 7.64 (ddt, J = 8.8, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dddd, J = 10.0, 8.4, 7.4, 1.5 Hz, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 6.94 - 6.87 (m, 4H), 6.49 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.51 (dt, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.97 (m

, 3 H), 2.82 (p, $J=7.2$ Hz, 1 H), 2.33 (dt, $J=14.2, 3.0$ Hz, 1 H), 2.08 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 1.94 (p, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.57–1.48 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.16, 169.42, 165.22, 165.17, 164.87, 158.07, 144.79, 144.05, 143.62, 135.52, 135.41, 133.80, 133.53, 133.51, 129.68, 129.20, 129.18, 129.04, 129.01, 128.99, 128.72, 128.61, 127.88, 127.66, 126.69, 124.33, 122.72, 113.23, 100.90, 88.90, 86.80, 85.51, 71.84, 70.84, 69.97, 68.75, 67.92, 63.69, 62.37, 62.02, 55.02, 54.91, 49.73, 47.26, 35.63, 34.99, 29.94, 28.59, 22.70, 21.79 ppm.

[0799]



[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)–5–アセトアミド–3, 4–ジベンゾイルオキシ–6–[5–[3–[4–[[1–[(2S, 5R)–5–[[ビス(4–メトキシフェニル)–フェニル–メトキシ]メチル]–4–ヒドロキシ–テトラヒドロフラン–2–イル]トリアゾール–4–イル]メトキシメチル]トリアゾール–1–イル]プロピルアミノ]–5–オキソ–ペントキシ]テトラヒドロピラン–2–イル]メチルベンゾエート

ELN0132–574:

THF (30 mL) 及び水 (10 mL) 中の 71 β (0.4 g、719.92 μmol) 及び 38 (515.28 mg、719.92 μmol) の透明な懸濁液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (179.76 mg、719.92 μmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (71.31 mg、359.96 μmol) を一度に添加した。反応混合物を 22℃ で 16 時間攪拌し、TLC を確認し、次いで、EtOAc (40 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン (2×30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中 10~70% EtOAc) によって精製して、白色発泡体として ELN0132–574 (0.48 g、収率 52%) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.92 (tt, $J=7.9, 1.4$ Hz, 4 H), 7.87 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.70 (ddt, $J=9.8, 7.3, 1.3$ Hz, 3 H), 7.67–7.61 (m, 1 H), 7.60–7.53 (m, 3 H), 7.52–7.46 (m, 2 H), 7.42–7.36 (m, 2 H), 7.33–7.27 (m, 2 H), 7.27–7.20 (m, 2 H), 7.17 (ddd, $J=9.9, 4.9, 2.1$ Hz, 5 H), 6.87–6.79 (m, 4 H), 6.38 (dd, $J=6.8, 4.6$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 5.36 (dd, $J=11.1, 3.4$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J=5.8$ Hz, 4 H), 4.48–4.39 (m, 3 H), 4.38–4.

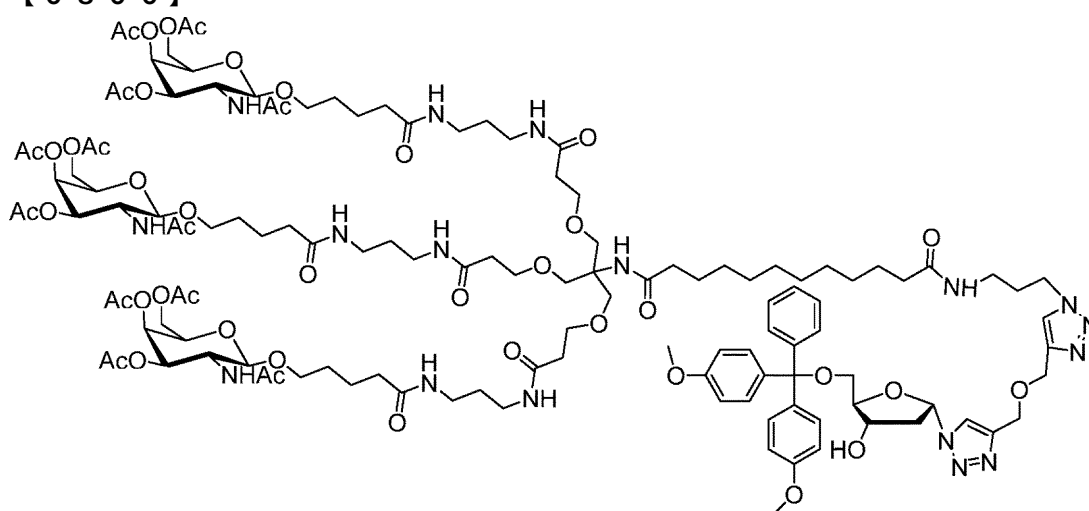
2.3 (m, 4H), 3.97 (q, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.80 (dq, $J=9.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=1.0$ Hz, 6H), 3.51 (dt, $J=9.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.11–3.00 (m, 4H), 2.69 (ddd, $J=13.3, 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J=13.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.10–2.05 (m, 2H), 1.91 (p, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.55–1.49 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.14, 169.40, 165.21, 165.16, 164.86, 157.97, 144.75, 143.90, 135.58, 135.34, 133.79, 133.53, 133.50, 129.68, 129.61, 129.19, 129.17, 129.03, 128.99, 128.89, 128.72, 128.60, 127.74, 127.61, 127.40, 126.55, 124.05, 123.16, 113.09, 112.74, 100.88, 87.46, 86.02, 85.37, 71.83, 70.27, 69.96, 68.74, 67.90, 63.95, 62.71, 62.54, 62.01, 54.98, 54.96, 54.90, 49.72, 47.15, 35.62, 34.98, 29.98, 28.58, 22.69, 21.78 ppm.

10

20

30

[0800]



[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)–5–アセトアミド–6–[5–[3–[3–[3–[3–[5–[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)–3–アセトアミド–4, 5–ジアセトキシ–6–(アセトキシメチル)テトラヒドロピラン–2–イル]オキシペンタノイルアミノ]プロピルアミノ]–3–オキソ–プロポキシ]–2–[[3–[3–[5–[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)–3–アセトアミド–4, 5–ジアセトキシ–6–(アセトキシメチル)テトラヒドロピラン–2–イル]オキシペンタノイルアミノ]プロピルアミノ]–3–オキソ–プロポキシ]メチル]–2–[[12–[3–[4–[[1–[(2S, 5R)–5–[[ビス(4–メトキシフェニル)–フェニル–メトキシ]メチル]–4–ヒドロキシ–テトラヒドロフラン–2–イル]トリアゾール–4–イル]メトキシメチル]トリアゾール–1–イル]プロピルアミノ]–12–オキソ–ドデカノイル]アミノ]プロポキシ]プロパノイルアミノ]プロピルアミノ]–5–オキソ–ペントキシ]–3, 4–ジアセトキシ–テトラヒドロピラン–2–イル]酢酸メチル E L N 0132–580:

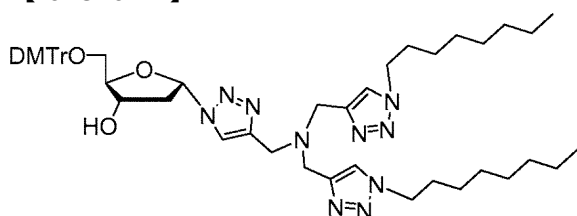
40

THF (30 mL) 及び水 (10 mL) 中の 71 α 及び 39 (1.20 g、575.93 μmol) の透明な懸濁液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (7.19 mg、28.80 μmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (57.05 mg、287.97 μmol) を一度に添加した。反応混合物を 22°C で 16 時間攪拌し、TLC を確認し、次いで、EtOAc (40 mL) で希釈した。有機層を水 (30 mL) 及びブライン (2 $\times$ 30 mL) で

50

洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を粉碎（ヘキサン中1：1の EtOAc ）によって精製して、黄色がかった白色発泡体として ELN0132-580 （1.21 g、収率79%）を得た。 ^1H NMR（600 MHz, DMSO ） δ 8.37（s, 1H）, 8.15（s, 1H）, 7.92–7.84（m, 11H）, 7.78（t, $J=5.7\text{ Hz}$, 5H）, 7.38（dt, $J=8.6, 1.8\text{ Hz}$, 3H）, 7.35–7.28（m, 4H）, 7.28–7.20（m, 7H）, 7.00（s, 2H）, 6.93–6.86（m, 6H）, 6.48（dd, $J=7.6, 3.1\text{ Hz}$, 1H）, 5.53（d, $J=4.1\text{ Hz}$, 1H）, 5.21（d, $J=3.4\text{ Hz}$, 5H）, 4.96（dd, $J=11.3, 3.4\text{ Hz}$, 5H）, 4.61–4.55（m, 5H）, 4.49（d, $J=8.5\text{ Hz}$, 5H）, 4.34（t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H）, 4.29–4.19（m, 3H）, 4.02（qt, $J=8.4, 4.4\text{ Hz}$, 20H）, 3.87（dt, $J=11.2, 8.8\text{ Hz}$, 5H）, 3.75–3.67（m, 14H）, 3.53（dd, $J=12.0, 5.7\text{ Hz}$, 22H）, 3.40（dt, $J=9.6, 6.3\text{ Hz}$, 5H）, 3.03（p, $J=6.6\text{ Hz}$, 25H）, 2.94–2.77（m, 3H）, 2.28（t, $J=6.4\text{ Hz}$, 11H）, 2.10（d, $J=1.8\text{ Hz}$, 14H）, 2.08（s, 8H）, 1.99（s, 9H）, 1.89（d, $J=1.4\text{ Hz}$, 16H）, 1.77（d, $J=0.9\text{ Hz}$, 15H）, 1.54–1.40（m, 42H）, 1.25–1.19（m, 21H） ppm。

【0801】

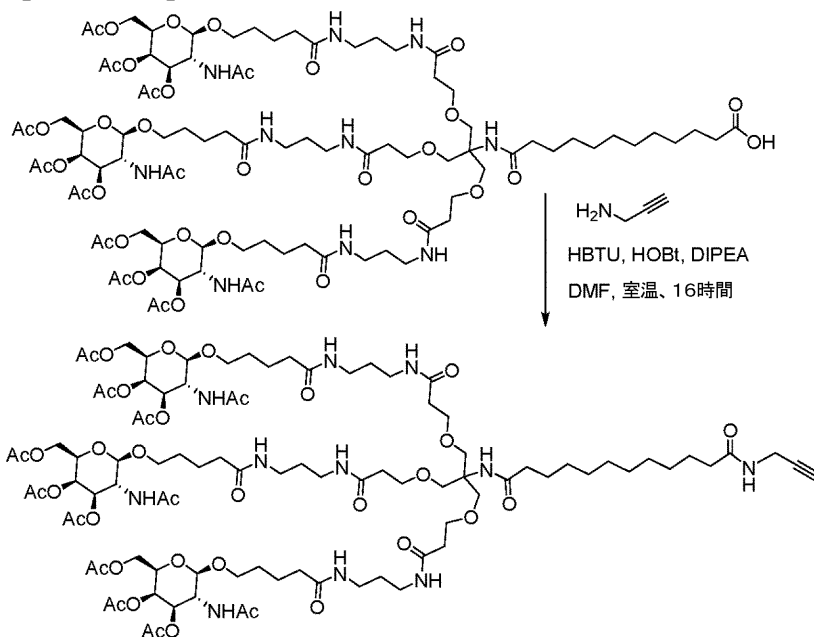


（2R, 5S）-2-[[[ビス（4-メトキシフェニル）-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[4-[[[ビス（1-オクタートリアゾール-4-イル）メチル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-3-オール ELN0132-591 ：

THF （30 mL）及び水（20 mL）中の 77α （0.8 g、1.35 mmol）及び1-アジドオクタン（1.26 g、8.1 mmol）の透明な懸濁液に、硫酸銅（II）五水和物（33.70 mg、134.98 μmol ）及びアスコルビン酸ナトリウム（267.41 mg、1.35 mmol）を一度に添加した。反応混合物を22℃で16時間攪拌し、TLCを確認し、次いで、 EtOAc （40 mL）で希釈した。有機層を水（30 mL）及びブライン（2×30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を高真空下で蒸発させた。粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配： DCM 中0～5% MeOH ）によって精製して、白色発泡体として ELN0132-591 （0.71 g、収率58%）を得た。 ^1H NMR（600 MHz, DMSO ） δ 8.36（s, 1H）, 8.12–8.09（m, 2H）, 7.41–7.37（m, 2H）, 7.31（t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H）, 7.28–7.20（m, 5H）, 6.94–6.87（m, 4H）, 6.50–6.46（m, 1H）, 5.52（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）, 4.33（t, $J=7.0\text{ Hz}$, 4H）, 4.26（dt, $J=15.6, 3.7\text{ Hz}$, 2H）, 3.73（s, 6H）, 3.68（s, 5H）, 3.01（dd, $J=10.3, 4.9\text{ Hz}$, 1H）, 2.83（d, $J=6.6\text{ Hz}$, 0H）, 2.34（d, $J=14.2\text{ Hz}$, 1H）, 1.79（t, $J=7.8\text{ Hz}$, 4H）, 1.30–1.14（m, 17H）, 0.81（t, $J=7.0\text{ Hz}$, 6H） ppm。 ^{13}C NMR（151 MHz, DMSO ） δ 158.09, 144.79, 135.53, 135.42, 129.69, 127.88, 127.67, 12

6.70, 113.23, 86.87, 85.52, 70.87, 63.71, 55.03, 49.48, 31.13, 29.59, 28.49, 28.30, 25.81, 22.03, 13.91 ppm.

【0802】



10

20

[(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 5 - アセトアミド - 6 - [5 - [3 - [3 - [3 - [3 - [3 - [5 - [(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシペンタノイルアミノ] プロピルアミノ] - 3 - オキソ - プロポキシ] - 2 - [[3 - [3 - [5 - [(2R, 3R, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシペンタノイルアミノ] プロピルアミノ] - 3 - オキソ - プロポキシ] メチル] - 2 - [[12 - オキソ - 12 - (プロプ - 2 - イニルアミノ) ドデカノイル] アミノ] プロポキシ] プロパノイルアミノ] プロピルアミノ] - 5 - オキソ - ペントキシ] - 3, 4 - ジアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - イル] 酢酸メチル (ELN0132-288) 34~35:

30

乾燥ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の Tri Gal Nac 酸 (6.4 g、3.19 mmol) の透明な溶液に、HBTU (1.36 g、3.51 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (548.36 mg、3.51 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (1.25 g、9.57 mmol、1.68 mL) を一度に添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次いで、プロプ - 2 - イン - 1 - アミン (537.88 mg、9.57 mmol、625.44 μL) をゆっくり添加した。得られた混合物を22°Cで16時間攪拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をDCM (70 mL) で希釈し、 NH_4Cl 溶液 (3 $\times$ 30 mL)、 NaHCO_3 溶液 (3 $\times$ 40 mL)、水 (50 mL)、及びブライン (2 $\times$ 50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固した。このようにして得られた固体残渣をDCM (20 mL) で共蒸発させ、22°Cで一晩乾燥させるために保ち、黄色固体としてELN0132-288 (6.08 g、収率93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 0H), 7.72 (t, $J=5.6$ Hz, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.21 (d, $J=3.4$ Hz, 3H), 4.97 (dd, $J=11.2, 3.4$ Hz, 3H), 4.48 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 4.01 (d, $J=5.1$ Hz, 8H), 3.93-3.79 (m, 4H), 3.70 (dt, $J=10.2, 5.5$ Hz, 3H), 3.53 (d, $J=7.3$ Hz, 12H), 3.41 (dt, $J=9.5, 6.0$ Hz, 3H), 3.08-2.98 (m, 13

40

50

H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (t, J=6.3 Hz, 6H), 2.10 (s, 9H), 2.04 (t, J=6.9 Hz, 10H), 1.99 (s, 9H), 1.89 (s, 9H), 1.77 (s, 9H), 1.56-1.39 (m, 23H), 1.22 (s, 13H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 172.47, 171.91, 171.89, 170.06, 169.97, 169.89, 169.60, 169.33, 100.96, 81.35, 79.15, 72.67, 70.44, 69.81, 68.63, 68.26, 67.31, 66.68, 61.41, 59.45, 49.36, 38.22, 36.34, 36.25, 36.00, 35.89, 35.03, 29.33, 28.92, 28.81, 28.75, 28.61, 28.57, 27.67, 25.29, 25.12, 22.73, 21.81, 20.49, 20.43, 20.41 ppm. $\text{C}_{94}\text{H}_{151}\text{N}_{11}\text{O}_{38}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の MALDI 計算値 2066.27、実測値 2068.86。

10

【0803】

ヘキサオースーアジドの合成

例示的なヘキサオースーアジドは、スキーム 13 及び 14 に示される合成プロトコルで調製される。

20

30

40

50

メチル-グアノシンホスホラミダイトは、 CH_3CN 中の無水15%DCM中で0.15 Mであった。酸化試薬は、 $\text{THF}/\text{ピリジン}/\text{H}_2\text{O}$ 中で0.02 Mの I_2 であった。脱トリチル化試薬は、 CH_2Cl_2 中の3%ジクロロ酢酸であった。自動合成の完了後、オリゴヌクレオチドを支持体から手動で放出し、 MeNH_3 水溶液(40重量%)の混合物を使用して、60℃で12分間脱保護した。0.45 μm のナイロンフィルタを通した濾過後、オリゴヌクレオチドを精製するか、又はリボース糖を含有するオリゴヌクレオチドについては、2'ヒドロキシルを、60℃で30分間、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を用いた処理によって脱保護した。オリゴヌクレオチドを、移動相の適切な勾配(緩衝液A: 0.15 Mの NaCl 、10% CH_3CN 、緩衝液B 1.0 Mの NaBr 、10% MeCN)を使用した IEX-HPLC を使用して精製し、溶出液として水を用いたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して脱塩した。次いで、オリゴヌクレオチドを、260 nmにおける吸光度を測定することによって定量化した。吸光係数を、各残基について以下の吸光係数を使用して計算した。A、13.86、T/U、7.92、C、6.57、及びG、10.53 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 。修飾ONの純度及び同一性を、それぞれ、分析的陰イオン交換クロマトグラフィー及び質量分析によって検証した。

10

【0805】

MerMade192を使用したトリチルオフ合成後、カラムを、室温で30分間、150 μL の40%メチルアミン水溶液とともにインキュベートし、溶液を真空を介して96ウェルプレート内に排出した。インキュベーションを繰り返し、メチルアミン水溶液の新鮮な部分とともに排出した後、粗オリゴヌクレオチドを含有するプレートを密封し、室温で60分間振とうして、全ての保護基を完全に除去した。RNAの場合、2'ヒドロキシルを、60℃で60分間、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ で処理することによって脱保護した。粗オリゴヌクレオチドの沈殿を、各ウェルへの1.2 mLの ACN/EtOH (9:1、v/v)の追加、続いて、3000 rpmで45分間、4℃における遠心分離を介して達成した。上清を各ウェルから除去し、ペレットを950 μL の20 mMの NaOAc 水溶液中に再懸濁した。オリゴヌクレオチドを、溶出液として水を使用して、 GE Hi-Tra 脱塩カラム($\text{Sephadex G25 Superfine}$)上で脱塩した。全てのオリゴヌクレオチドの同一性及び純度を、それぞれ、 ESI-MS 及び IEX-HPLC を使用して確認した。

20

【0806】

ABI394を使用して合成されたオリゴヌクレオチドについては、製造業者の標準プロトコルを切断及び脱保護に使用した。粗オリゴヌクレオチドを、 NaBr を含有するリン酸緩衝液(pH 8.5)との強い陰イオン交換を使用して精製した。全てのオリゴヌクレオチドの同一性及び純度を、それぞれ、 ESI-LC/MS 及び IEX-HPLC を使用して確認した。

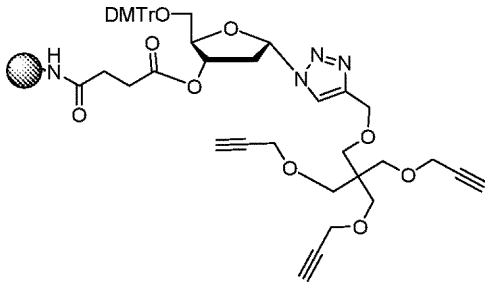
30

【0807】

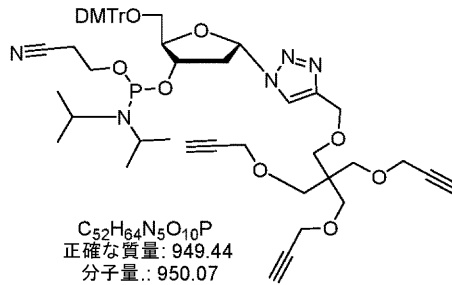
例示的な結果

40

50

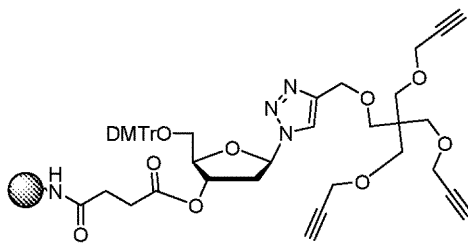


TY-376-115
5.38 mg
70 μmol/g

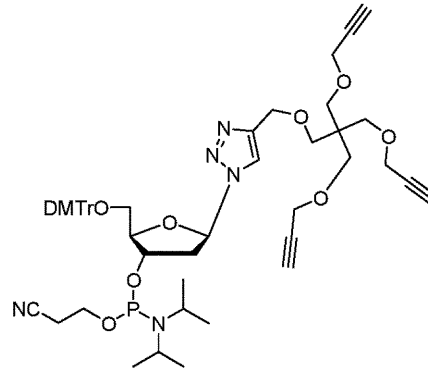


TY-376-108
538 mg

10



TY-376-116
6.51 g
77 μmol/g



C₅₂H₆₄N₅O₁₀P
正確な質量: 949.44
分子量: 950.07

TY-376-119
552 mg

20

【0808】

いくつかの例示的な標的配列が、表1に示される。

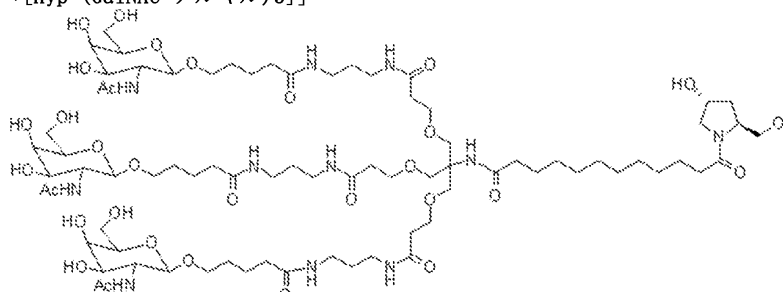
【0809】

(表1) 例示的な標的配列

30

標的配列(図20)		
A-117799 (センス)	対照-1	AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAf L96
	対照-2	AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfa UfsasAf
	1	AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAf (M1)
	2	AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAf (M2)(M2)(M2)
	3	(M1)Afa CfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfa UfsasAf
	4	(M2)(M2)(M2)Afa CfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfa UfsasAf
A-117800 (アンチ センス)	対照	usUfsaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfususu
	1	usUfsaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfususu (M1)
	2	usUfsaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfususu (M2)(M2)(M2)

40

	3	usUfsaUfaGf(M1)GfcAfagaAfcAfcUfgUfususu
	4	usUfsaUfaGf(M1)aGfcAfagaAfcAfcUfgUfususu
肝外標的SOD-1 (図21)		
センス	対照	csasuuu(Uhd)AfaUfCfCfucacucuasasa
	1	csasuuu(M3)AfaUfCfCfucacucuasasa
	2	(M3)csasuuuAfaUfCfCfucacucuasasa
	3	csasuuuAfaUfCfCfucacucuasasa(M3)
アンチ センス	1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg
	2	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg(M3)
	3	VPusUfsuagAf(M3)UfGfaggaUfuAfaaaugsasg
モノマー		
(M1)	三価アルキン(例えば、化合物49、50 α 、50 β 、82、83 α 、若しくは83 β)又は コンジュゲート(例えば、図9の化合物55 α 、60 α 、若しくは化合物III、MonoGalNAc 及びアジド前駆体については図8Aを参照)を有するビルディングブロック	
(M2)	一価アルキン(例えば、化合物70、71 α 、若しくは71 β)又はコンジュゲート (例えば、図9の化合物I又はII、MonoGalNAc及びTriGalNAcアジド前駆体については 図8Aを参照)を有するビルディングブロック	
(M3)	多価親油性コンジュゲート(例えば、化合物55 α 、68、又は図21に示される実施例)を 有するビルディングブロック	
L96	N-[トリス(GalNAc-アルキル)-アミド-ドデカノイル]-4-ヒドロキシプロリノール 「[Hyp-(GalNAc-アルキル)3]」 	
(Uhd)	2'-0-ヘキサデシル-ウリジン-3'-ホスフェート	
Af	2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン-3'-ホスフェート	
Afs	2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン-3'-ホスホロチオエート	
Cf	2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン-3'-ホスフェート	
Cfs	2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン-3'-ホスホロチオエート	
Gf	2'-デオキシ-2'-フルログアノシン-3'-ホスフェート	
Gfs	2'-デオキシ-2'-フルログアノシン-3'-ホスホロチオエート	
Uf	2'-デオキシ-2'-フルオロウリジン-3'-ホスフェート	
Ufs	2'-デオキシ-2'-フルオロウリジン-3'-ホスホロチオエート	
a	2'-0-メチルアデノシン-3'-ホスフェート	
as	2'-0-メチルアデノシン-3'-ホスホロチオエート	
c	2'-0-メチルシチジン-3'-ホスフェート	
cs	2'-0-メチルシチジン-3'-ホスホロチオエート	
g	2'-0-メチलगアノシン-3'-ホスフェート	
gs	2'-0-メチलगアノシン-3'-ホスホロチオエート	

t	2'-0-メチル-5-メチルウリジン-3'-ホスフェート
ts	2'-0-メチル-5-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
u	2'-0-メチルウリジン-3'-ホスフェート
us	2'-0-メチルウリジン-3'-ホスホロチオエート
s	ホスホロチオエート結合
VP	5'-E-ビニルホスホネート

参考文献：

1. Fantoni, N. Z.; El-Sagheer, A. H.; Brown, T., A Hitchhiker's Guide to Click-Chemistry with Nucleic Acids. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2021**, *121* (12), 7122-7154.
2. Agrahari, A. K.; Bose, P.; Jaiswal, M. K.; Rajkhowa, S.; Singh, A. S.; Hotha, S.; Mishra, N.; Tiwari, V. K., Cu(I)-Catalyzed Click Chemistry in Glycoscience and Their Diverse Applications. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2021**, *121* (13), 7638-7956.
3. Perrone, D.; Marchesi, E.; Preti, L.; Navacchia, M. L., Modified nucleosides, nucleotides and nucleic acids via click azide-alkyne cycloaddition for pharmacological applications. *Molecules* **2021**, *26* (11), 3100.
4. Salta, J.; Arp, F. F.; Kuehne, C.; Reissig, H.-U., Multivalent 1,2,3-Triazole-Linked Carbohydrate Mimetics by Huisgen-Meldal-Sharpless Cycloadditions of an Azidopyran. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (47), 7333-7342. 10
5. Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Staalsmeden, A.; Kann, N., Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2016**, *116* (23), 14726-14768.
6. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V., Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (28), 8923-8930.
7. Engholm, E.; Stuhr-Hansen, N.; Blixt, O., Facile solid-phase ruthenium assisted azide-alkyne cycloaddition (RuAAC) utilizing the Cp*RuCl(COD)-catalyst. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58* (23), 2272-2275. 20
8. Kim, E.; Koo, H., Biomedical applications of copper-free click chemistry: in vitro, in vivo, and ex vivo. *Chemical Science* **2019**, *10* (34), 7835-7851.
9. Ganz, D.; Harijan, D.; Wagenknecht, H.-A., Labelling of DNA and RNA in the cellular environment by means of bioorthogonal cycloaddition chemistry. *RSC Chemical Biology* **2020**, *1* (3), 86-97.
10. Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R., A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (46), 15046-15047.
11. Haun, J. B.; Devaraj, N. K.; Hilderbrand, S. A.; Lee, H.; Weissleder, R., Bioorthogonal chemistry amplifies nanoparticle binding and enhances the sensitivity of cell detection. *Nature Nanotechnology* **2010**, *5* (9), 660-665. 30
12. Oliveira, B. L.; Guo, Z.; Bernardes, G. J. L., Inverse electron demand Diels-Alder reactions in chemical biology. *Chemical Society Reviews* **2017**, *46* (16), 4895-4950.
13. Kubota, M.; Nainar, S.; Parker, S. M.; England, W.; Furche, F.; Spitale, R. C., Expanding the Scope of RNA Metabolic Labeling with Vinyl Nucleosides and Inverse Electron-Demand Diels-Alder Chemistry. *ACS Chemical Biology* **2019**, *14* (8), 1698-1707.
14. Ding, S.; Jia, G.; Sun, J., Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53* (7), 1877-1880. 40

15. Maity, A.; Choi, J.-S.; Teets, T. S.; Deligonul, N.; Berdis, A. J.; Gray, T. G., Cyclometalated Iridium(III) Complexes with Deoxyribose Substituents. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19* (47), 15924-15932.
16. Powers, A. R.; Yang, X.; Del Castillo, T. J.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Veige, A. S., Inorganic click (iClick) synthesis of heterotrinnuclear PtII/AuI2 complexes. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (42), 14963-14966.
17. Sultana, J.; Sarma, D., Ag-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: copper free approaches for synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Catal. Rev.: Sci. Eng.* **2020**, *62* (1), 96-117.
18. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40* (11), 2004-2021. 10
19. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (9), 3057-3064.
20. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (14), 2596-2599.
21. Eltepu, L.; Jayaraman, M.; Rajeev, K. G.; Manoharan, M., An immobilized and reusable Cu(i) catalyst for metal ion-free conjugation of ligands to fully deprotected oligonucleotides through click reaction. *Chemical Communications* **2013**, *49* (2), 184-186. 20
22. Alam, M. R.; Ming, X.; Fisher, M.; Lackey, J. G.; Rajeev, K. G.; Manoharan, M.; Juliano, R. L., Multivalent Cyclic RGD Conjugates for Targeted Delivery of Small Interfering RNA. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22* (8), 1673-1681.
23. Stühr-Hansen, N.; Risinger, C.; Engholm, E.; Blixt, O., Synthesis of oligo-(alkyne-triplet)peptide constructs. *Org. Lett.* **2017**, *19* (24), 6522-6525.
24. Maksimovic, I.; Zheng, Q.; Trujillo, M. N.; Galligan, J. J.; David, Y., An Azidoribose Probe to Track Ketoamine Adducts in Histone Ribose Glycation. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (22), 9999-10007.
25. Valentijn, A. R. P. M.; van der Marel, G. A.; Slidregt, L. A. J. M.; van Berkel, T. J. C.; Biessen, E. A. L.; van Boom, J. H., Solid-phase synthesis of lysine-based cluster galactosides with high affinity for the asialoglycoprotein receptor. *Tetrahedron* **1997**, *53* (2), 759-770. 30
26. Nair, J. K.; Willoughby, J. L. S.; Chan, A.; Charisse, K.; Alam, M. R.; Wang, Q.; Hoekstra, M.; Kandasamy, P.; Kel'in, A. V.; Milstein, S.; Taneja, N.; O'Shea, J.; Shaikh, S.; Zhang, L.; van der Sluis, R. J.; Jung, M. E.; Akinc, A.; Hutabarat, R.; Kuchimanchi, S.; Fitzgerald, K.; Zimmermann, T.; van Berkel, T. J. C.; Maier, M. A.; Rajeev, K. G.; Manoharan, M., Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (49), 16958-16961.
27. Jayaprakash, K. N.; Peng, C.-G.; Butler, D.; Varghese, J. P.; Maier, M. A.; Rajeev, K. G.; Manoharan, M., Non-Nucleoside Building Blocks for Copper-Assisted and Copper-Free Click Chemistry for the Efficient Synthesis of RNA Conjugates. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5410-5413.
28. Yamada, T.; Peng, C. G.; Matsuda, S.; Addepalli, H.; Jayaprakash, K. N.; Alam, M. R.; Mills, K.; Maier, M. A.; Charisse, K.; Sekine, M.; Manoharan, M.; Rajeev, K. G., 40

- Versatile Site-Specific Conjugation of Small Molecules to siRNA Using Click Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76 (5), 1198-1211.
29. Johansson, J. R.; Beke-Somfai, T.; Said Stålsmeden, A.; Kann, N., Ruthenium-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition Reaction: Scope, Mechanism, and Applications. *Chemical Reviews* **2016**, 116 (23), 14726-14768.
 30. Molla, R. A.; Roy, A. S.; Ghosh, K.; Salam, N.; Iqbal, M. A.; Tuhina, K.; Islam, S. M., Polymer anchored ruthenium complex: A highly active and recyclable catalyst for one-pot azide-alkyne cycloaddition and transfer-hydrogenation of ketones under mild conditions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, 776, 170-179.
 31. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G., Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (46), 15998-15999.
 32. Chen, W.; Park, S. K.; Yu, W.; Xiong, A.; Sanders, B. G.; Kline, K., Synthesis and screening of novel vitamin E derivatives for anticancer functions. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 72-83.
 33. Liu, J.; Feng, M.; Liang, D.; Yang, J.; Tang, X., Vitamin E-Labeled Polyethylenimine for in vitro and in vivo Gene Delivery. *Biomacromolecules* **2016**, 17 (10), 3153-3161.
 34. Farzan, V. M.; Ulashchik, E. A.; Martynenko-Makaev, Y. V.; Kvach, M. V.; Aparin, I. O.; Brylev, V. A.; Prikazchikova, T. A.; Maklakova, S. Y.; Majouga, A. G.; Ustinov, A. V.; Shipulin, G. A.; Shmanai, V. V.; Korshun, V. A.; Zatsepin, T. S., Automated Solid-Phase Click Synthesis of Oligonucleotide Conjugates: From Small Molecules to Diverse N-Acetylgalactosamine Clusters. *Bioconjugate Chem.* **2017**, 28 (10), 2599-2607.
 35. Hofmeister, A.; Jahn-Hofmann, K.; Brunner, B.; Helms, M. W.; Metz-Weidmann, C.; Krack, A.; Kurz, M.; Li, Z.; Weitzenberg, M. M.; Pflimlin, E.; Plettenburg, O.; Scheidler, S., Syntheses of Morpholine-Based Nucleotide Analogs for Hepatic siRNA Targeting and Stabilization. *J. Med. Chem.* **2021**, 64 (10), 6838-6855.
 36. Tanaka, T.; Nagai, H.; Noguchi, M.; Kobayashi, A.; Shoda, S.-i., One-step conversion of unprotected sugars to β -glycosyl azides using 2-chloroimidazolium salt in aqueous solution. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2009**, (23), 3378-3379.
 37. Fuchs, P.; Vana, P.; Zhang, K., Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition-assisted polymerization of linear glucose-derived co/polymers. *Journal of Polymer Science* **2020**, 58 (11), 1535-1543.
 38. Banerjee, A.; Senthilkumar, S.; Baskaran, S., Benzylidene Acetal Protecting Group as Carboxylic Acid Surrogate: Synthesis of Functionalized Uronic Acids and Sugar Amino Acids. *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22 (3), 902-906.

10

20

30

【 0 8 1 1 】

本明細書及び実施例で特定される全ての特許及び他の刊行物は、全ての目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前の開示のためにのみ提供される。この点に関して、発明者らが、先行する発明によって、又はいかなる他の理由によっても、かかる開示を先取りする権利を有していないことを認めるものとして解釈されるべきではない。これらの文書の日付又は内容の表現に関する全ての記述は、申請者が入手可能な情報に基づいており、これらの文書の日付又は内容の正確性を認めるものではない。

40

【 0 8 1 2 】

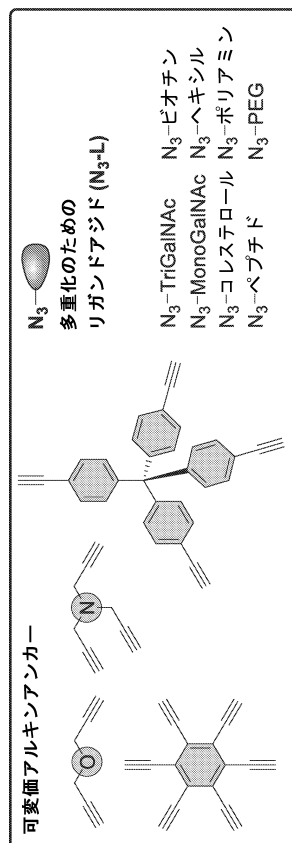
好ましい実施形態が本明細書に詳細に図示及び記載されているが、本発明の趣旨から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換などを行うことができることは、当業者には明らかであろう。したがって、これらは、以下の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であるとみなされる。更に、まだ示されていない範囲で、本明細書において記載及び図示される様々な実施形態のうちのいずれか1つを更に修正して、本明細書に開示される他

50

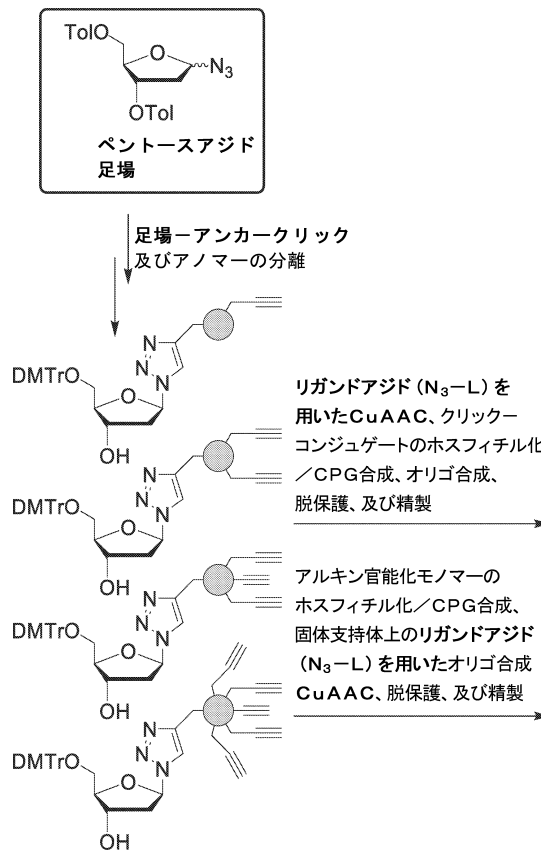
の実施形態のうちのいずれかに示される特徴を組み込むことができることは、当業者によって理解されるであろう。

【凶面】

【圖 1 - 1】



【圖 1 - 2】



10

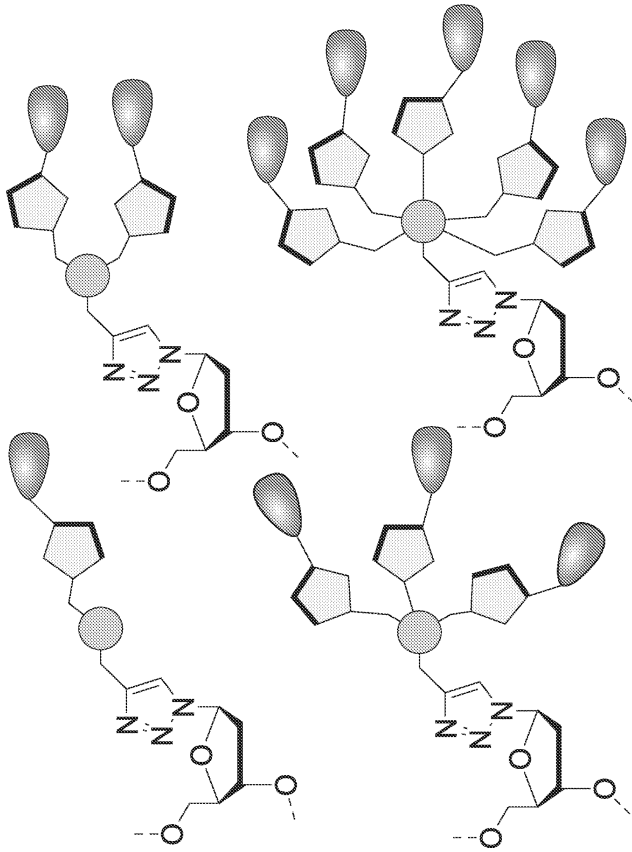
20

30

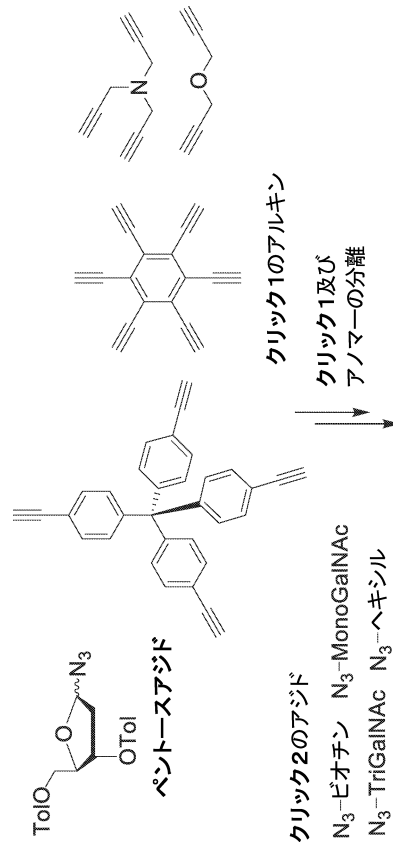
40

50

【図 1 - 3】



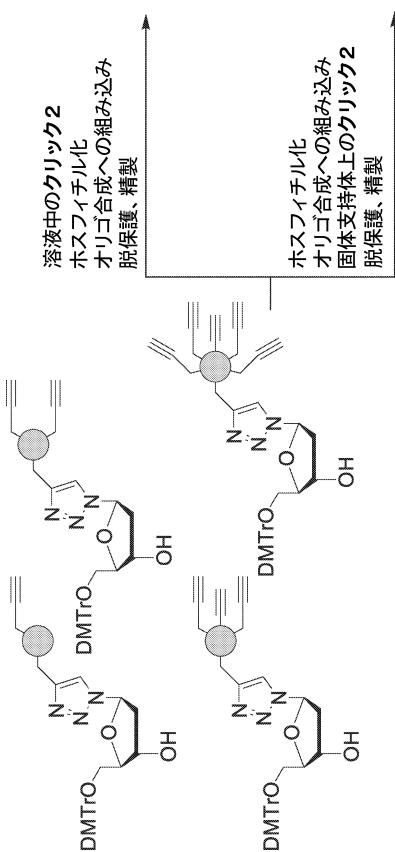
【図 2 - 1】



10

20

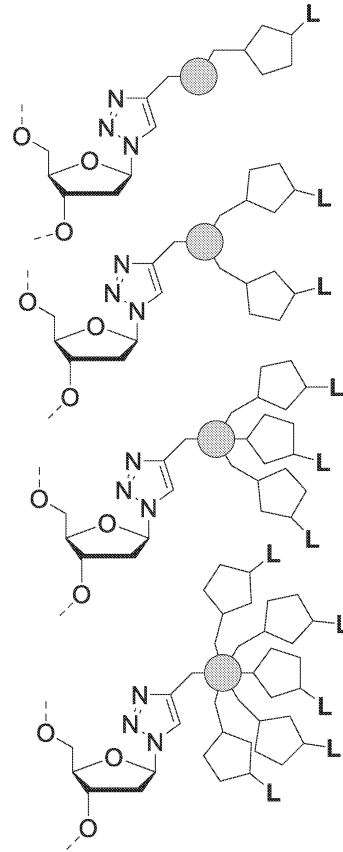
【図 2 - 2】



30

40

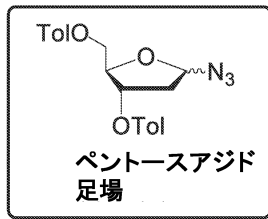
【図 2 - 3】



50

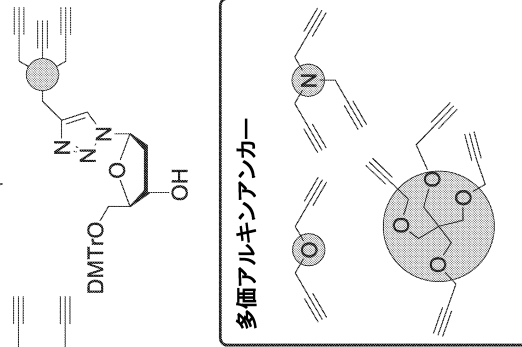
【図 3 - 1】

工程 1

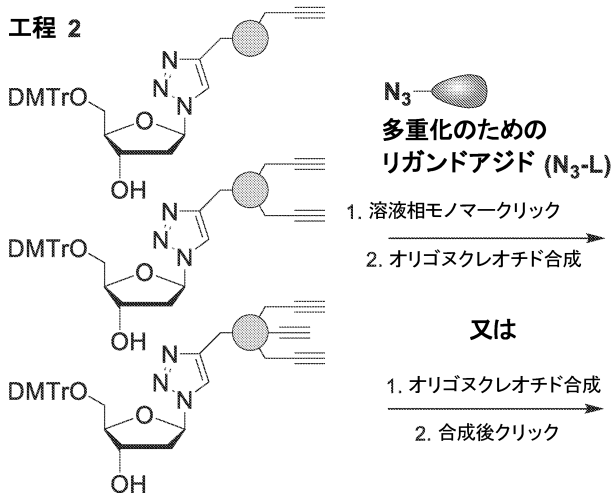


足場-多価アルキンによる
アンカークリック及び
アノマーの分離

【図 3 - 2】



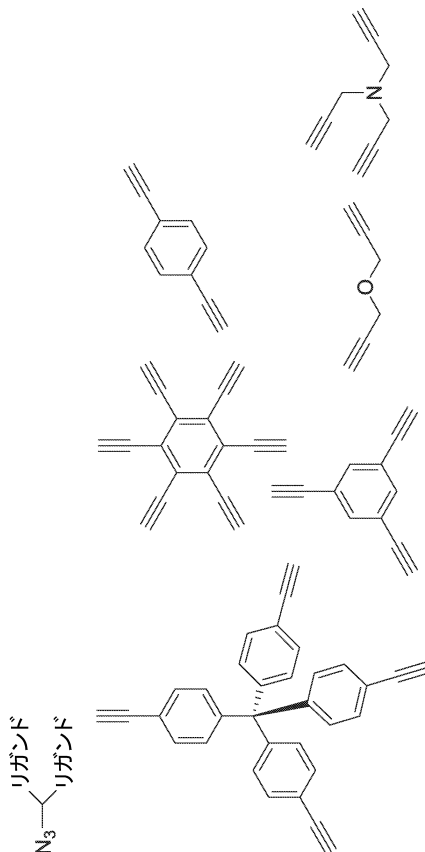
工程 2



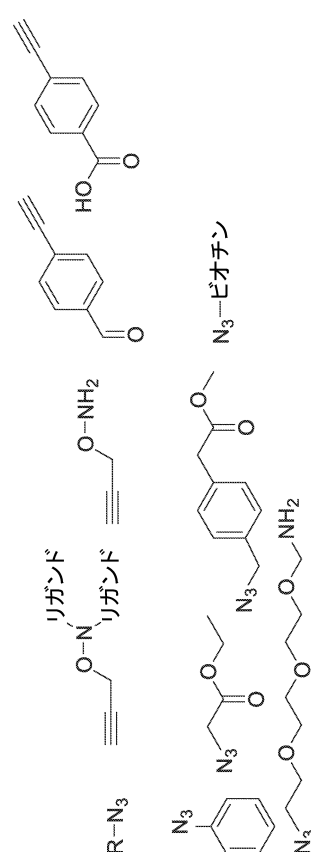
10

20

【図 4 - 1】



【図 4 - 2】



30

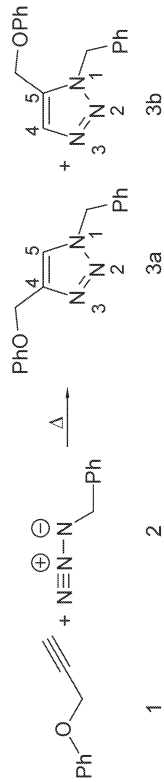
40

50

【図 5 - 1】

クリックケミストリーは、優れたコンジュゲーション化学ツールである

アジド-アルキンヒュスゲン環化付加



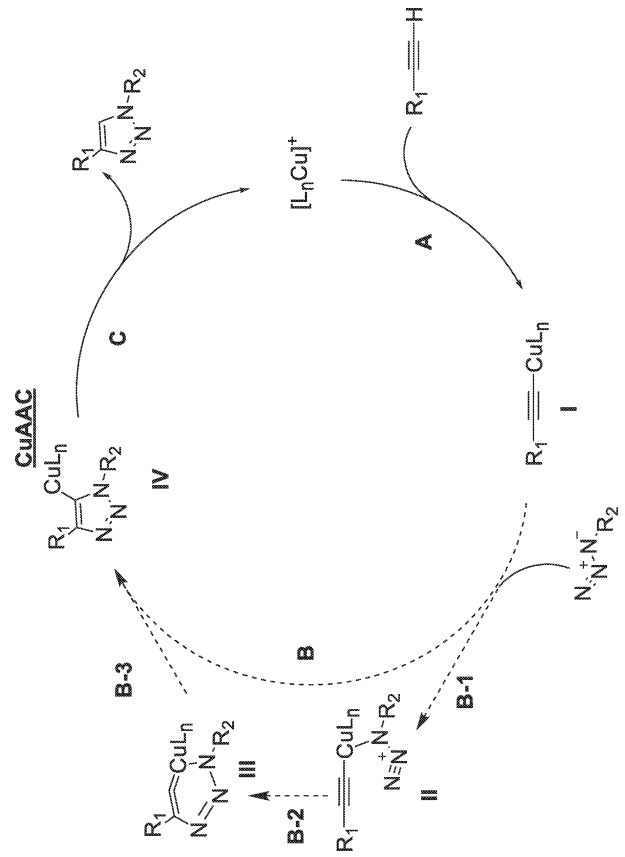
Fantoni, N.Z.; El-Sagheer, A. H.; Brown, T. Chem. Rev. 2021, 121, 7122.

Agrahari, A. K.; Bose, P.; Jaiswal, M. K.; Rajkhowa, S.; Singh, A. S.; Hoitha, S.; Mishra, N.; Tiwari, V. K. Chem. Rev. 2021, 121, 7638.

Perrone, D.; Marchesi, E.; Prefi, L.; Navacchia, M. L. Molecules 2021, 26, 3100.

Johansson, J. R.; Beke-Somlai, T.; Stalsmeden, A. S.; Kann, N. Chem. Rev. 2016, 116, 14726.

【図 5 - 2】

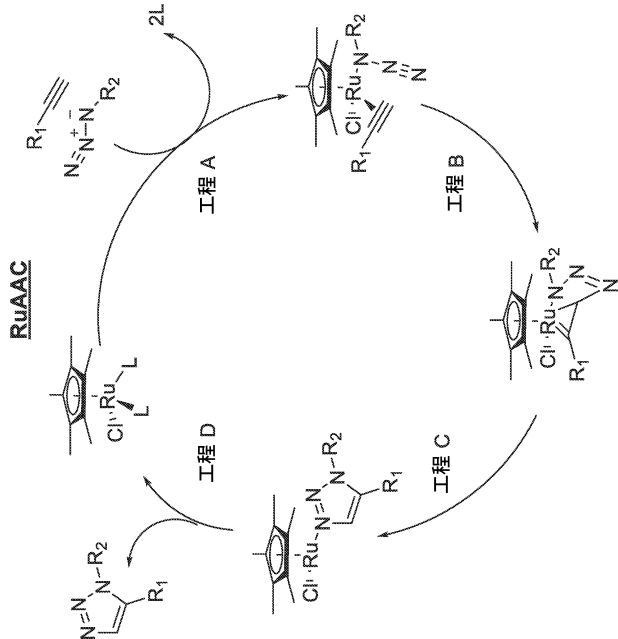


Sharpless et. al. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596

10

20

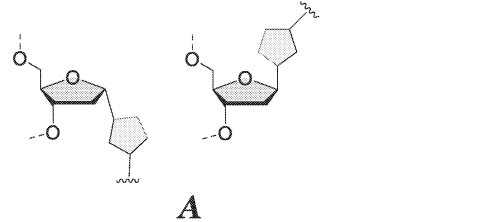
【図 5 - 3】



Fokin et. al. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8923

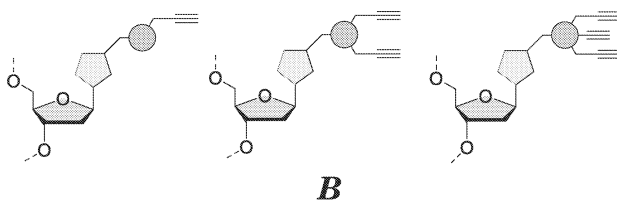
【図 6】

1'-クリックを介した多重化のパラメータ - α及びβアノマー



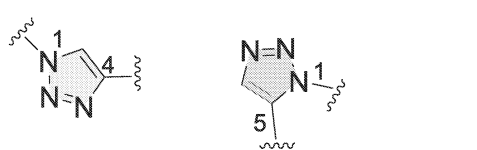
30

1'-クリックを介した多重化のパラメータ - 結合価



40

1'-クリックを介した多重化のパラメータ - トリアゾールの位置異性体

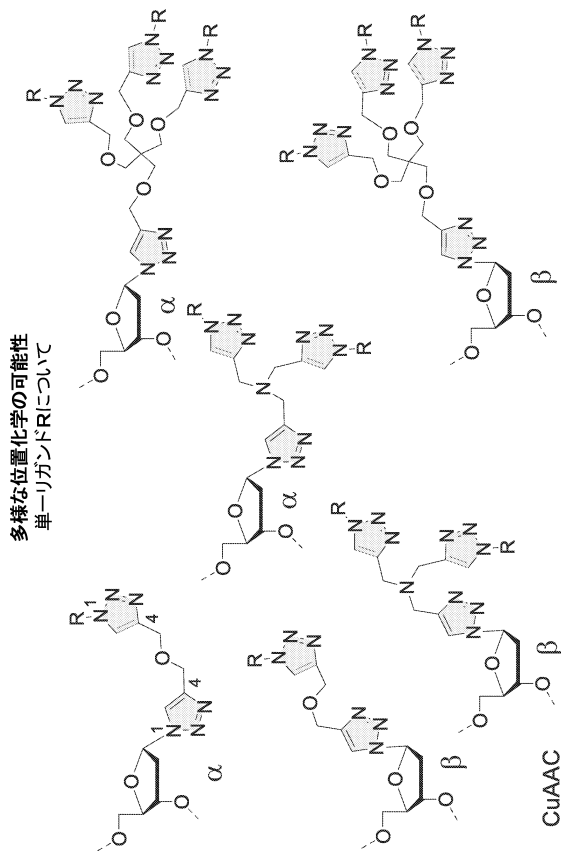


CuAAC (1, 4-DT) 又はRuAAC (1, 5-DT) からのトリアゾール

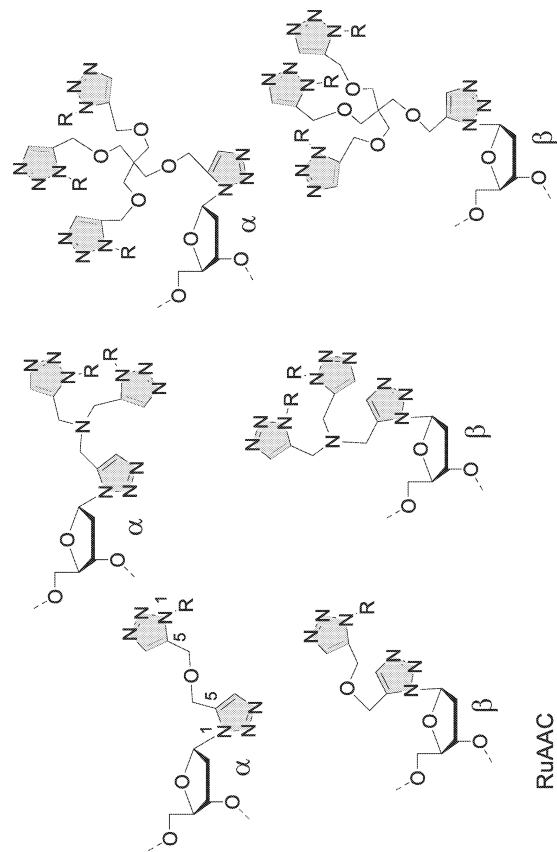
C

50

【図 7 - 1】



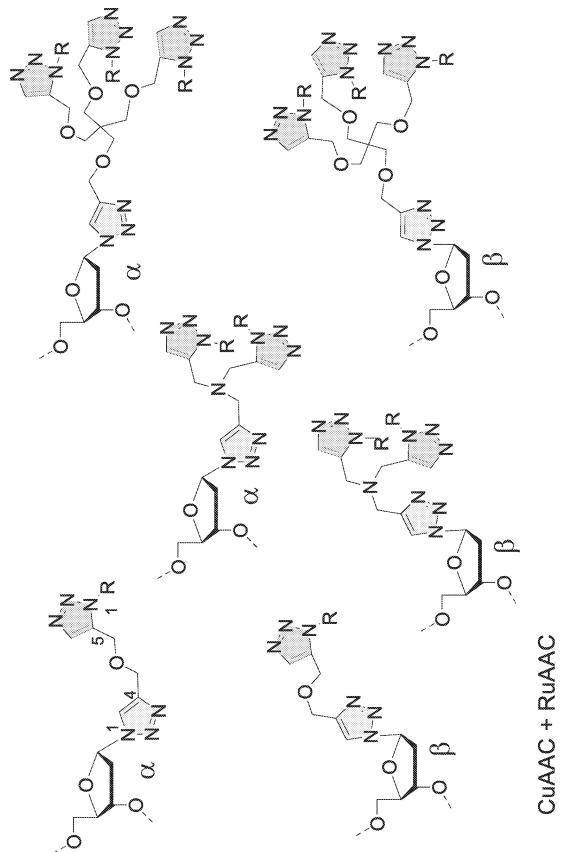
【図 7 - 2】



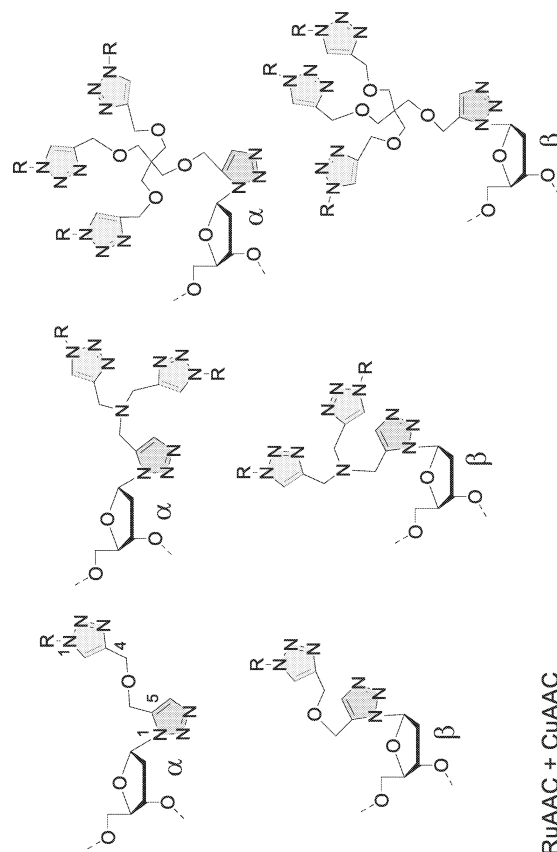
10

20

【図 7 - 3】



【図 7 - 4】

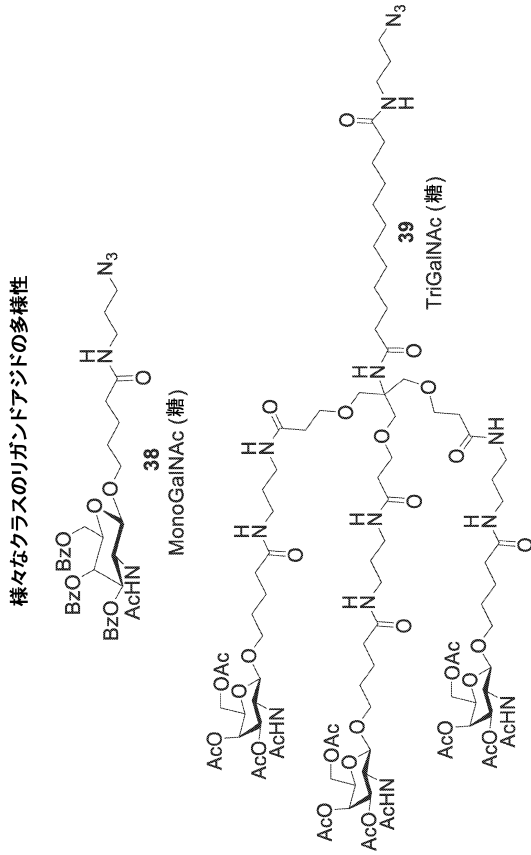


30

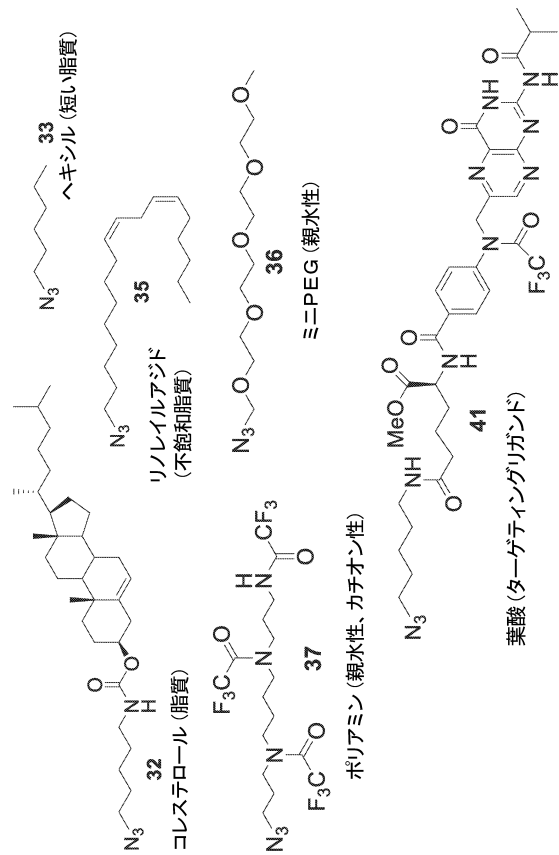
40

50

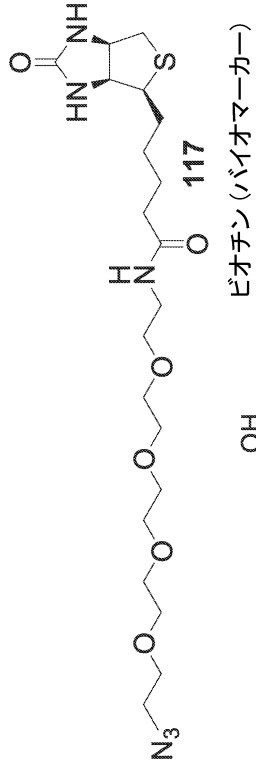
【図 8 A - 1】



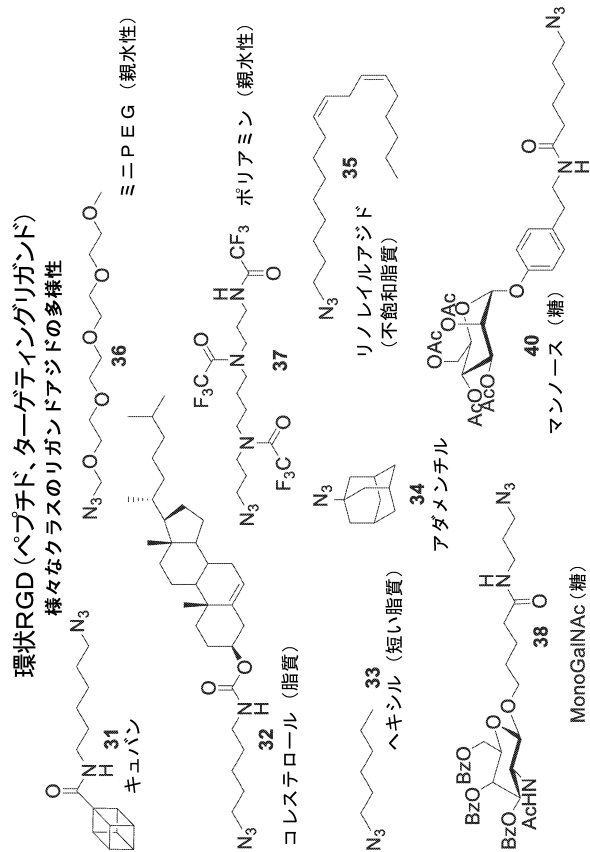
【図 8 A - 2】



【図 8 A - 3】



【図 8 B - 1】



10

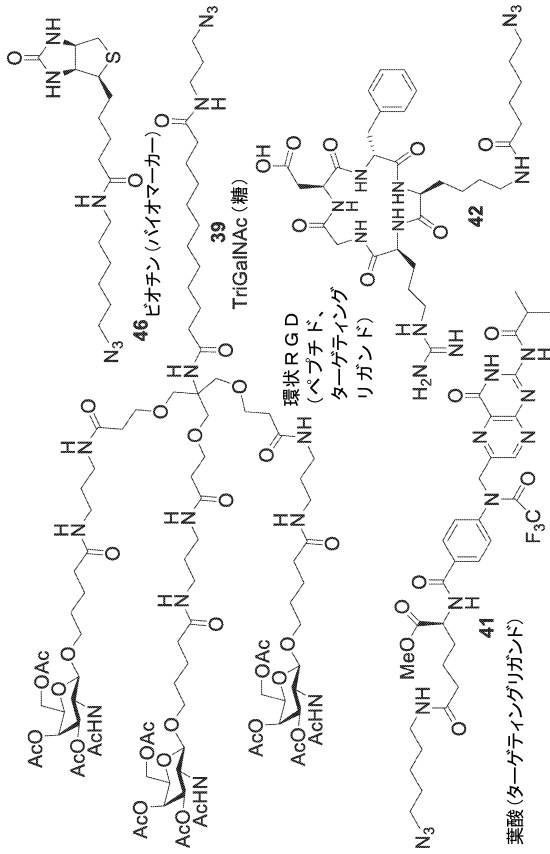
20

30

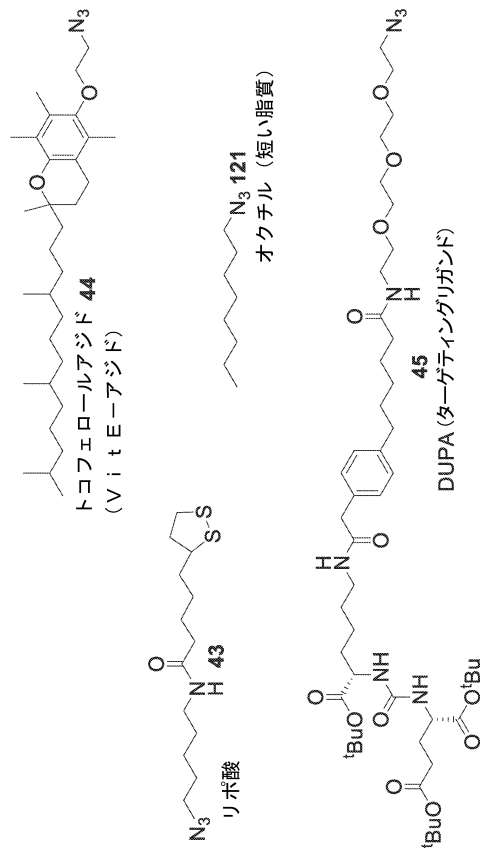
40

50

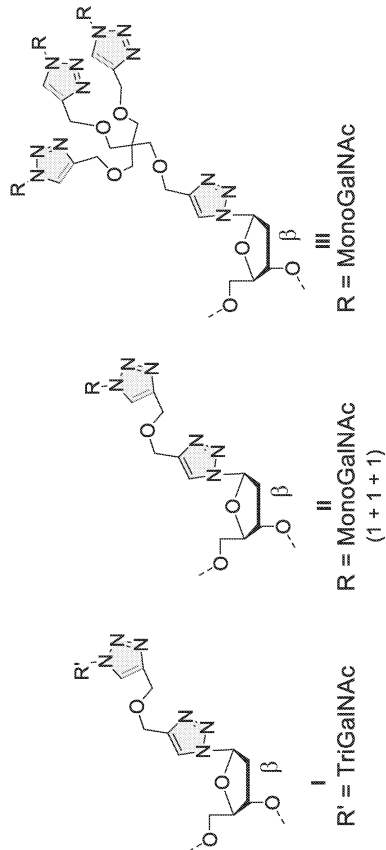
【圖 8 B - 2】



【圖 8 B - 3】

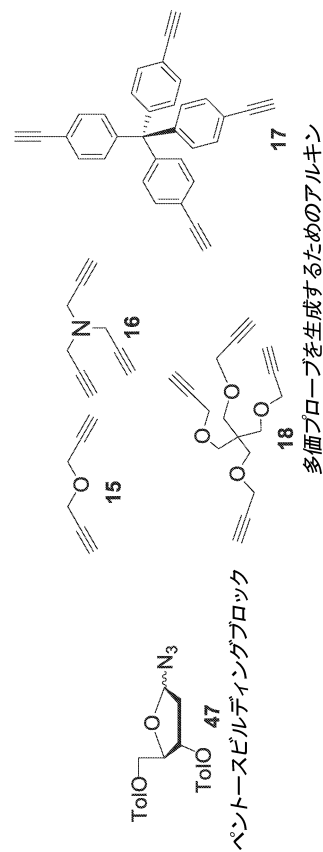


【圖 9】

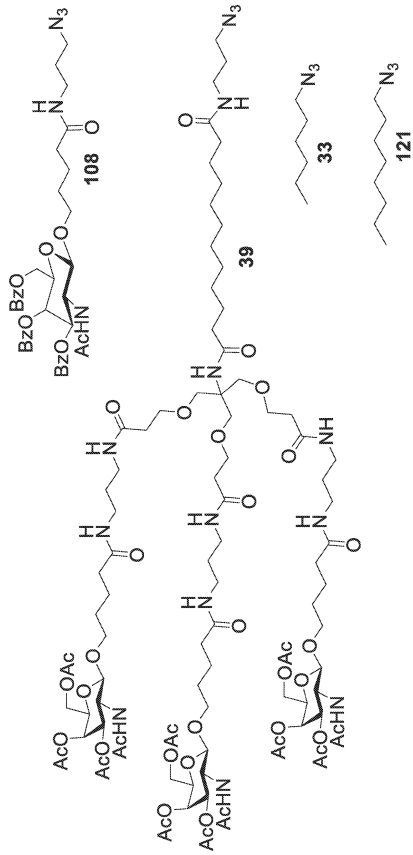


アミダイト及びCPGを含有する1, 4-二置換トリアゾール

【圖 10-1】



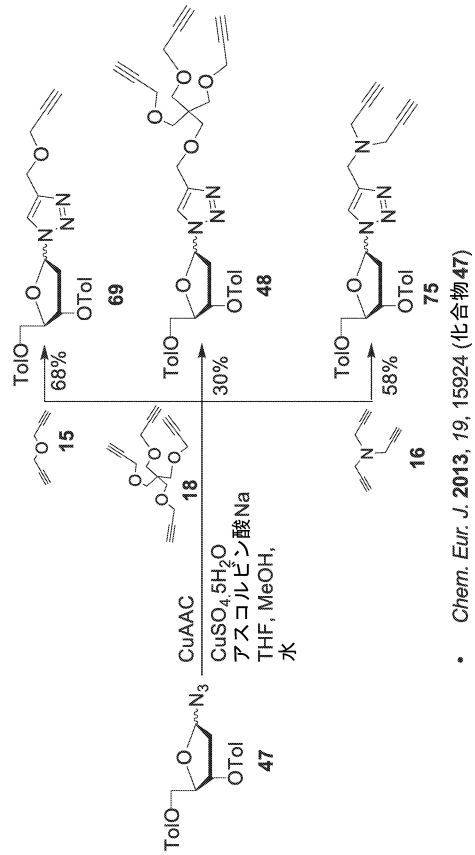
【図 10-2】



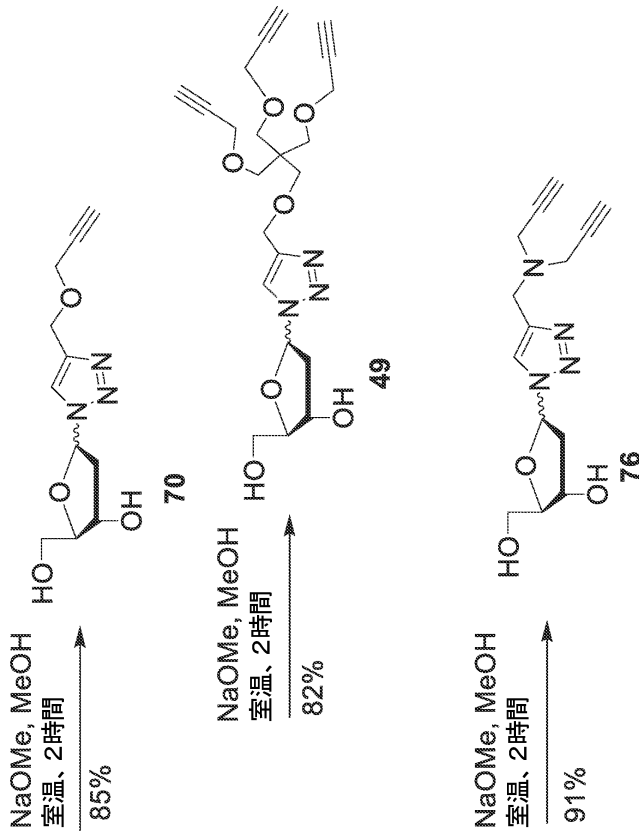
代表的なリガンドアジド

【図 11-1】

オリゴヌクレオチド合成ビルディングブロック (アルキン) のための溶液化学

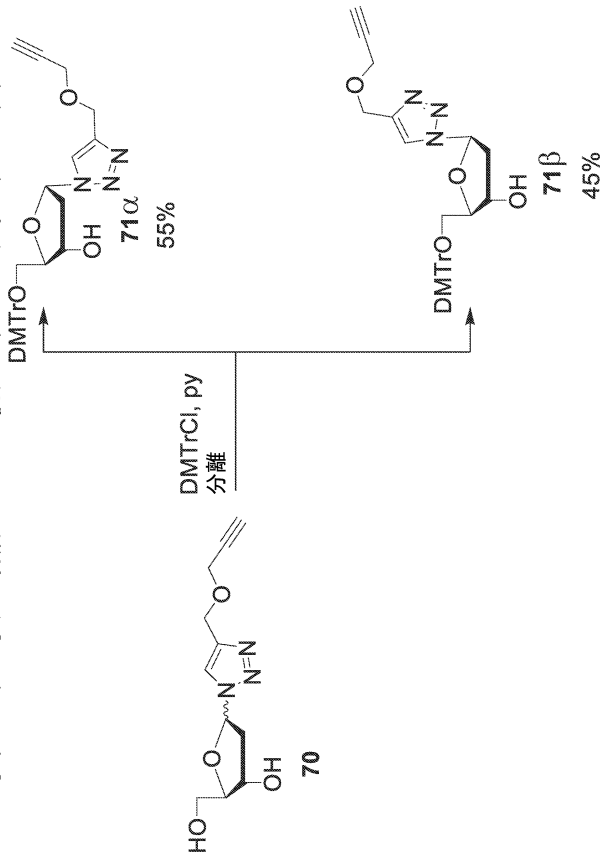


【図 11-2】



【図 12-1】

オリゴヌクレオチド合成のための一価アルキンビルディングブロック



10

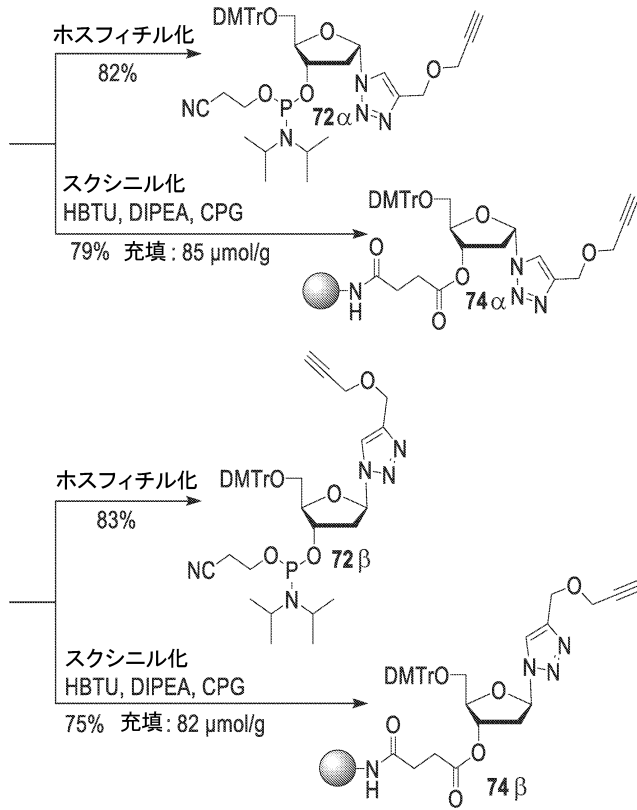
20

30

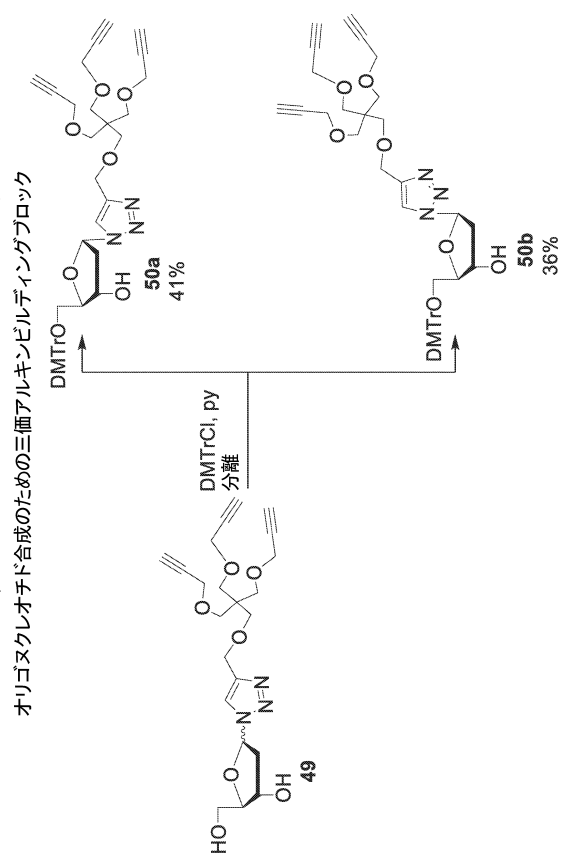
40

50

【図 12-2】



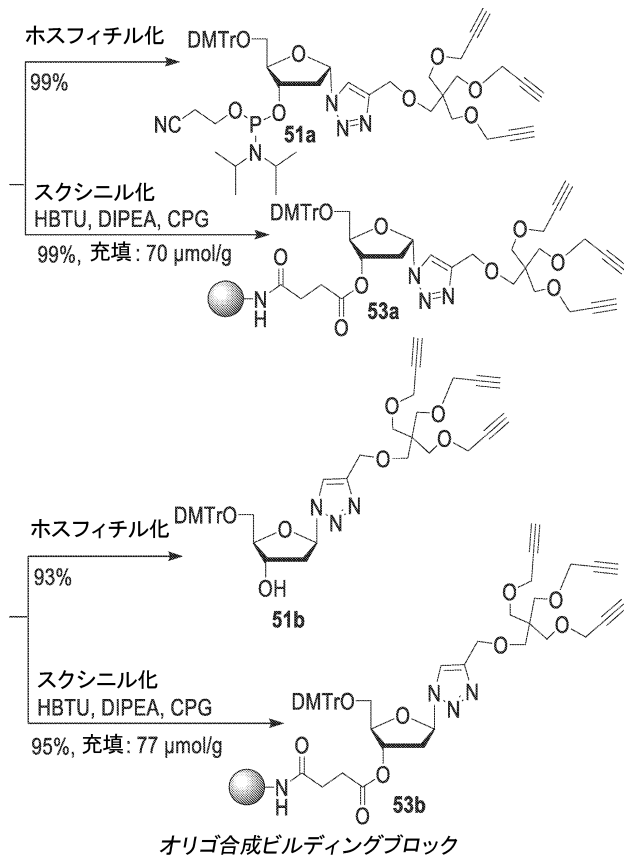
【図 13-1】



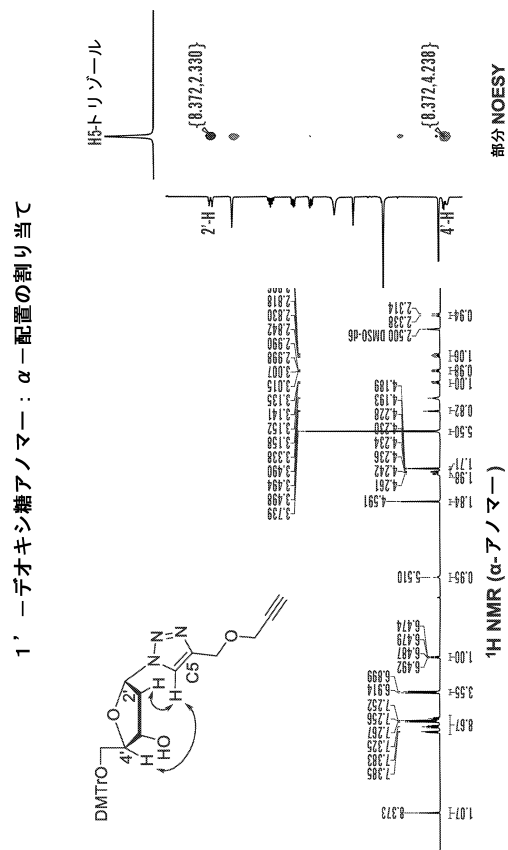
10

20

【図 13-2】



【図 14】

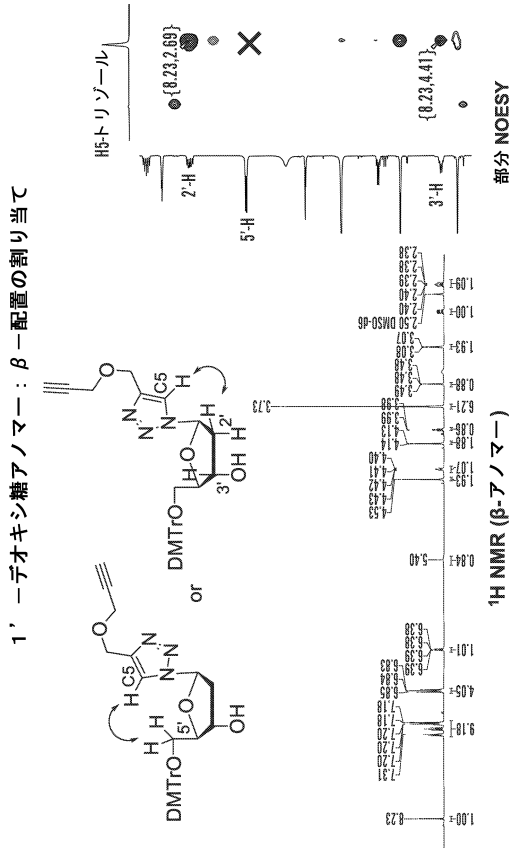


30

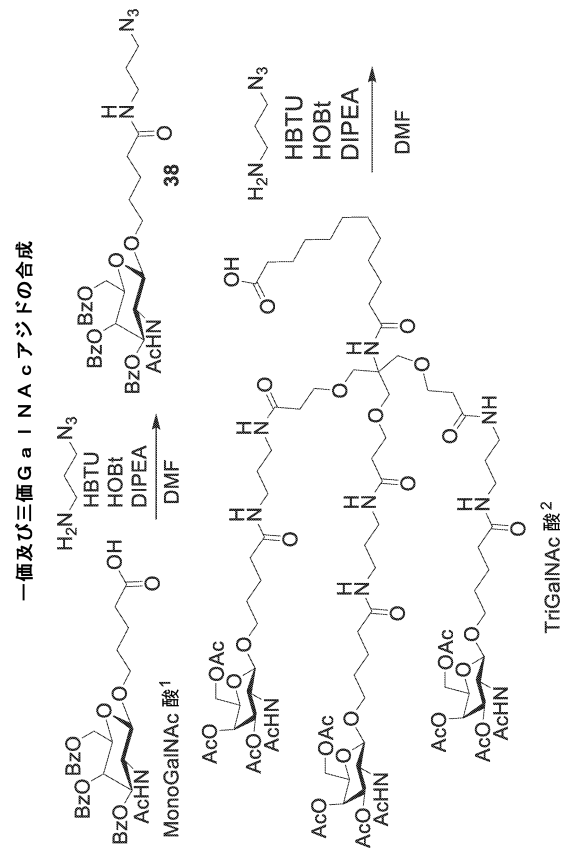
40

50

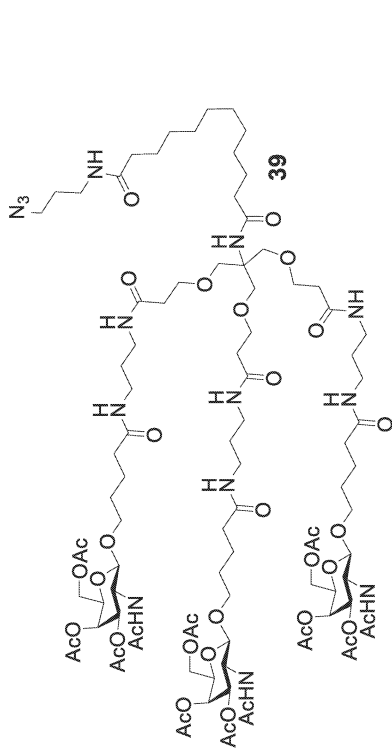
【図 15】



【図 16-1】

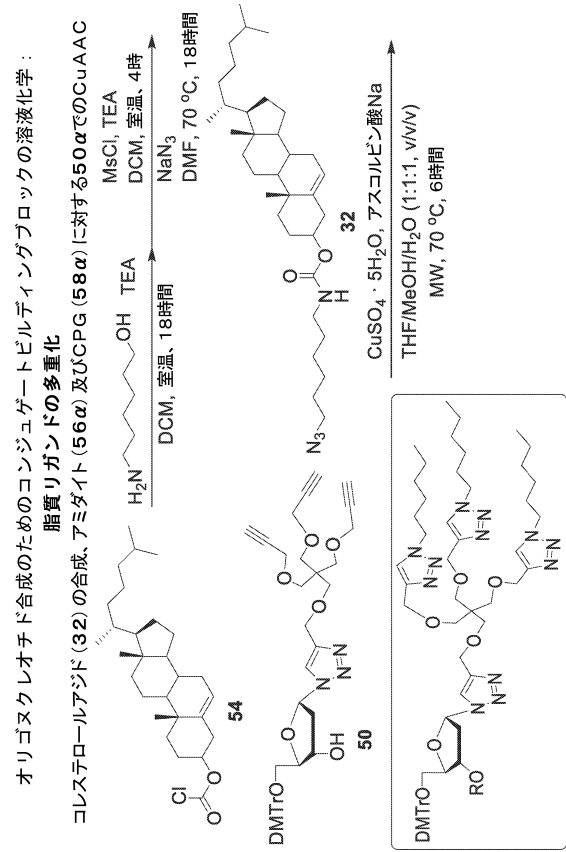


【図 16-2】

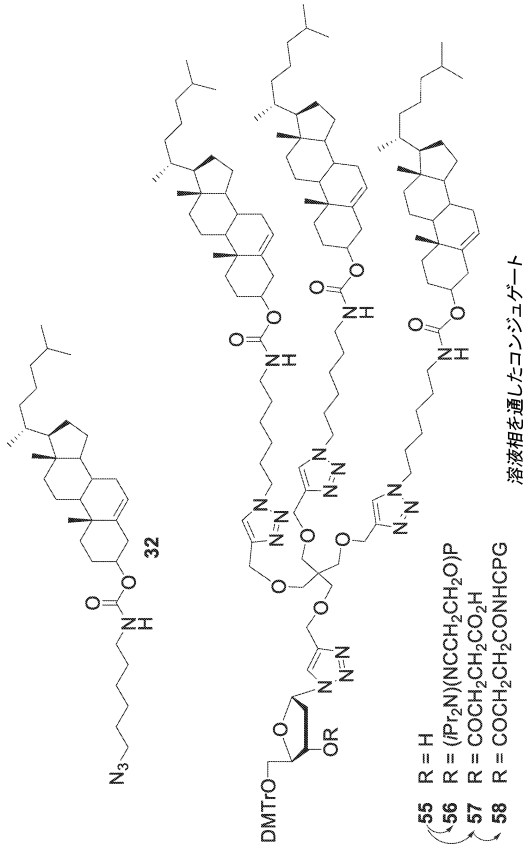


1. Valentijn et. al. *Tetrahedron* **1997**, 53, 759; 2. Nair et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16958

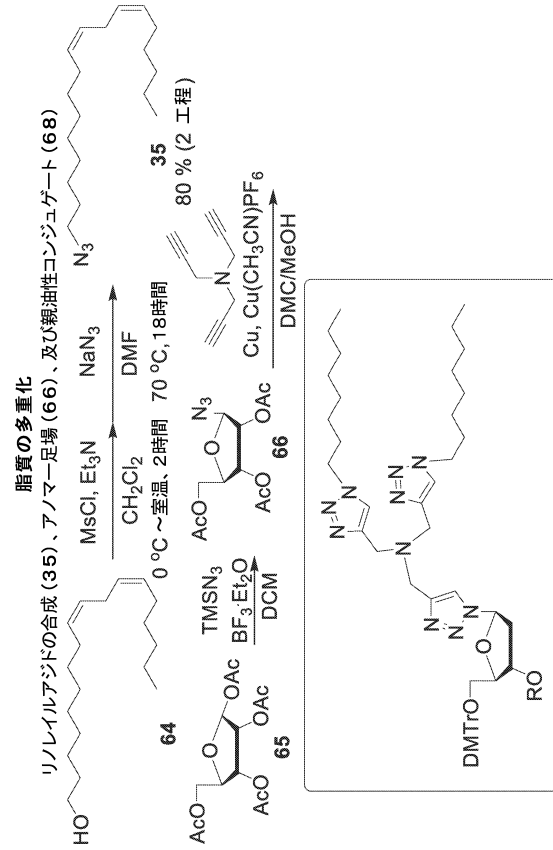
【図 17-1】



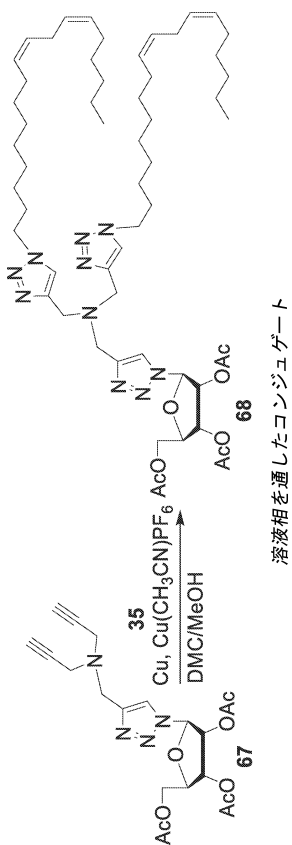
【図 17-2】



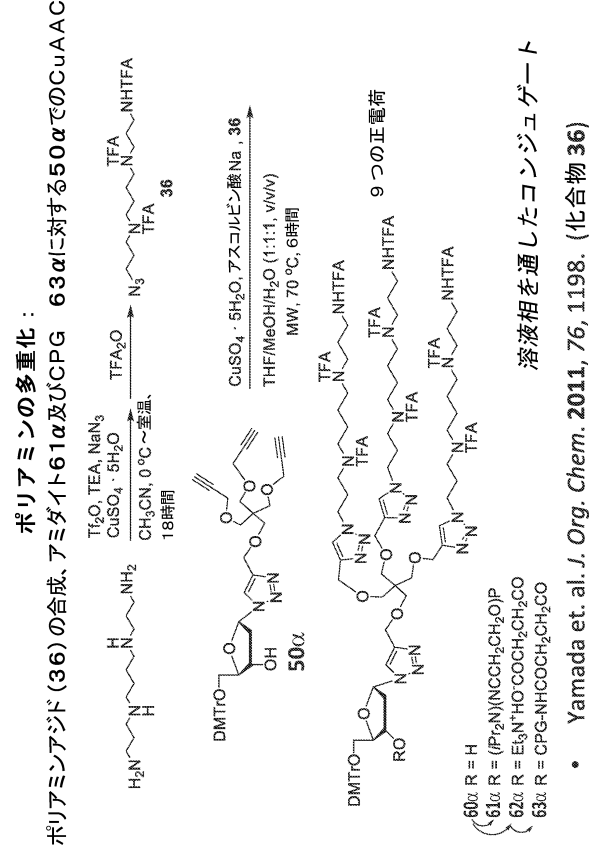
【図 18-1】



【図 18-2】

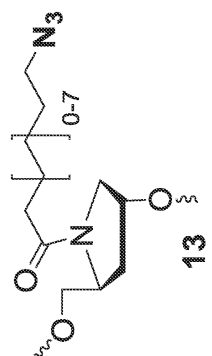
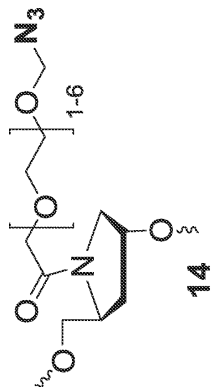


【図 19】

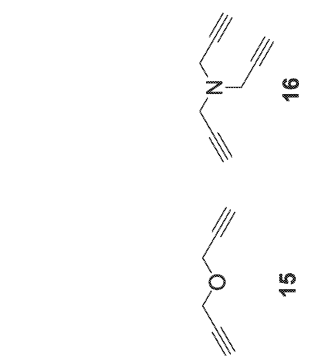
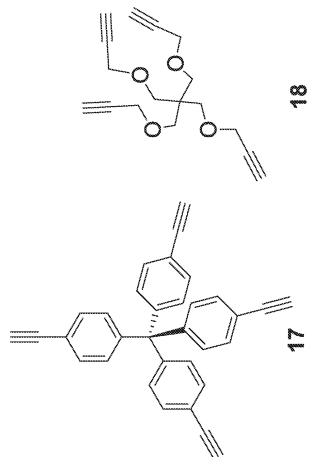


• Yamada et. al. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1198. (化合物 36)

【図 2 3】



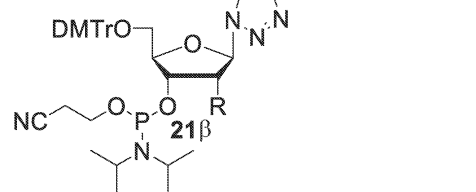
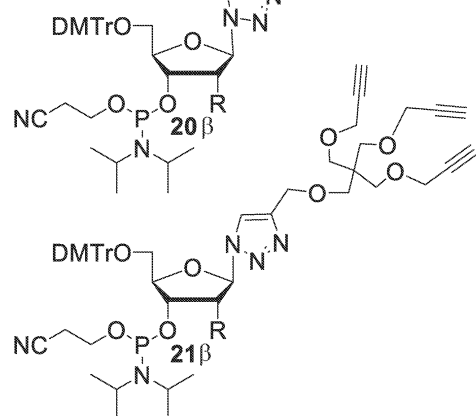
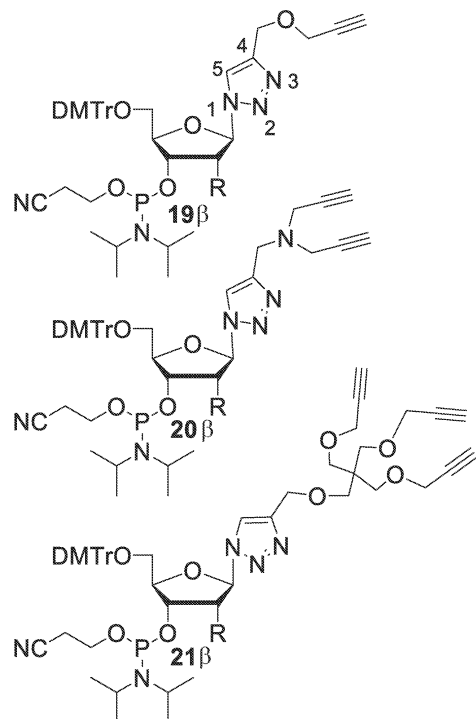
【図 2 4】



10

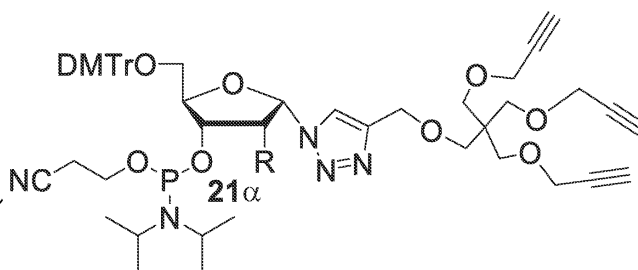
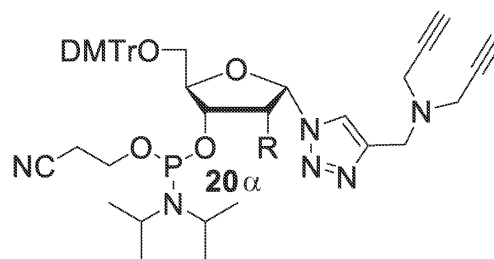
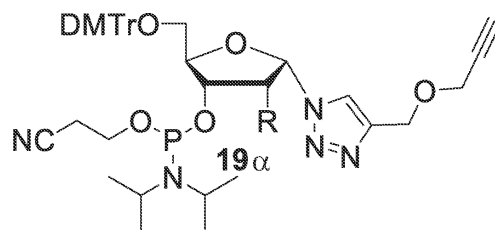
20

【図 2 5 - 1】



R = H, OM_e, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質、アミノアルキル

【図 2 5 - 2】

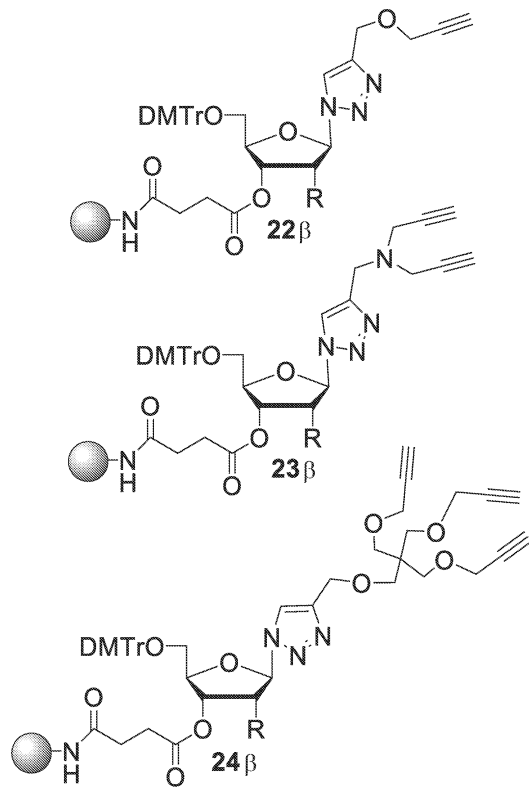


30

40

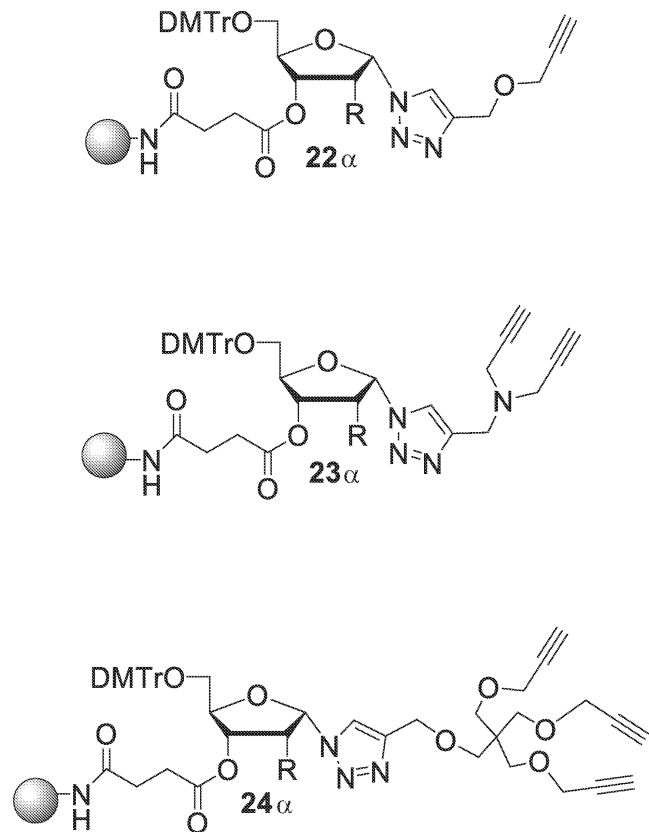
50

【図 26 - 1】



R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質, アミノアルキル

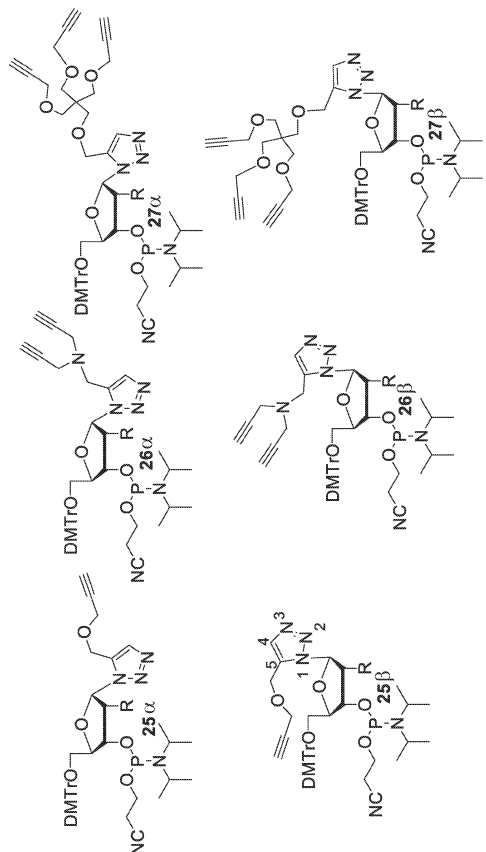
【図 26 - 2】



10

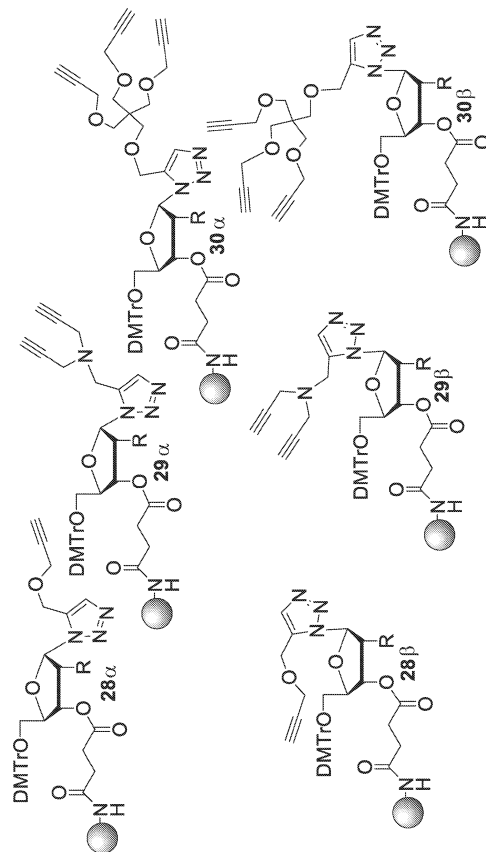
20

【図 27】



R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質, アミノアルキル

【図 28】



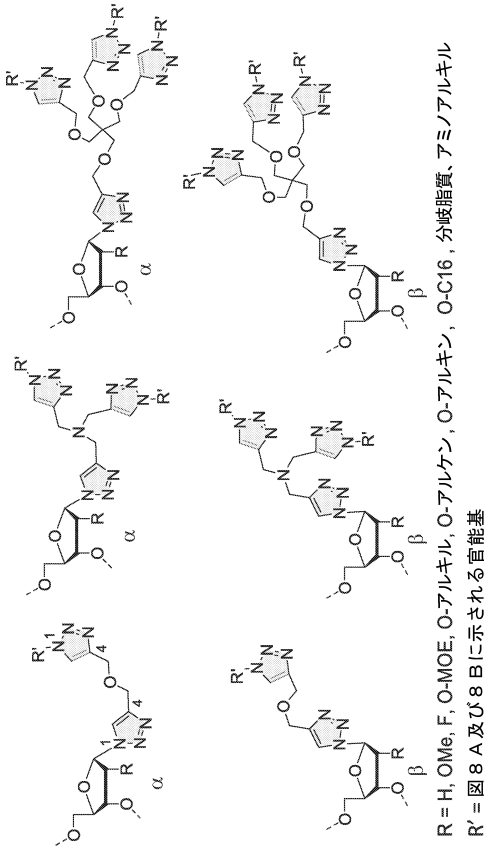
R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質, アミノアルキル

30

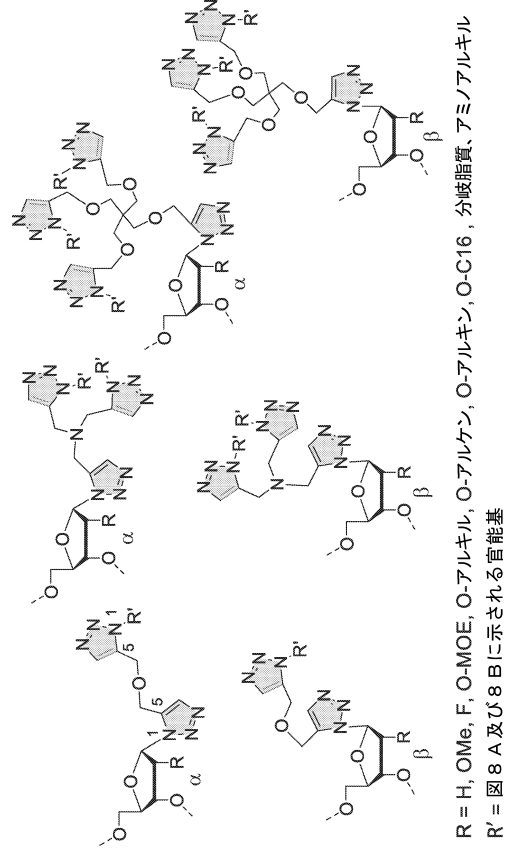
40

50

【図 29】



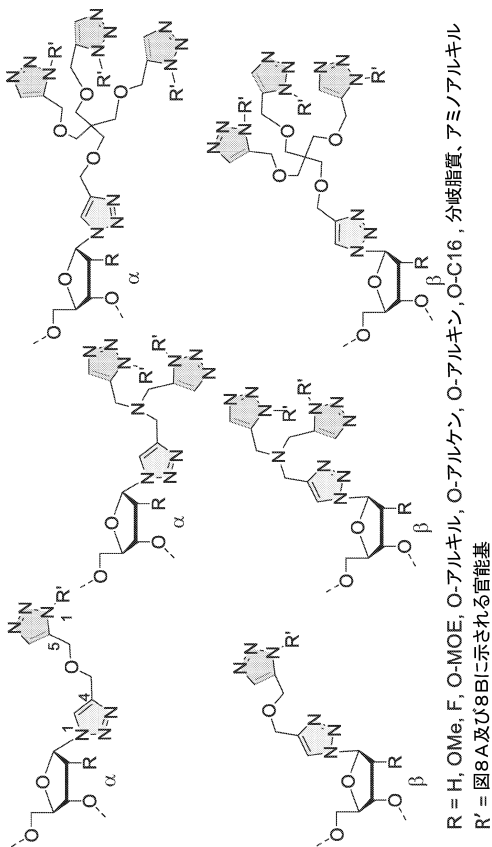
【図 30】



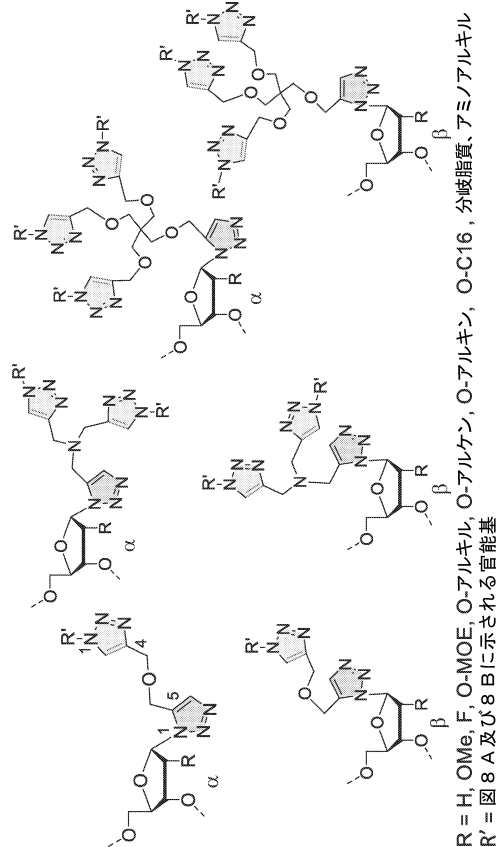
10

20

【図 31】



【図 32】

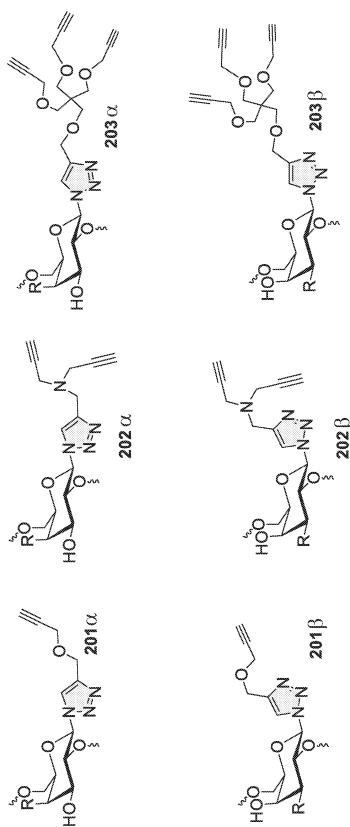


30

40

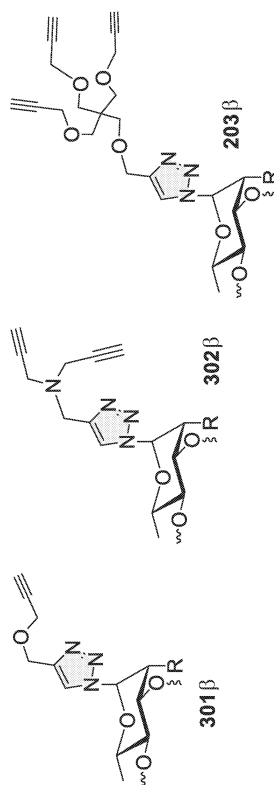
50

【図 3 3】



R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質、アミノアルキル

【図 3 4】

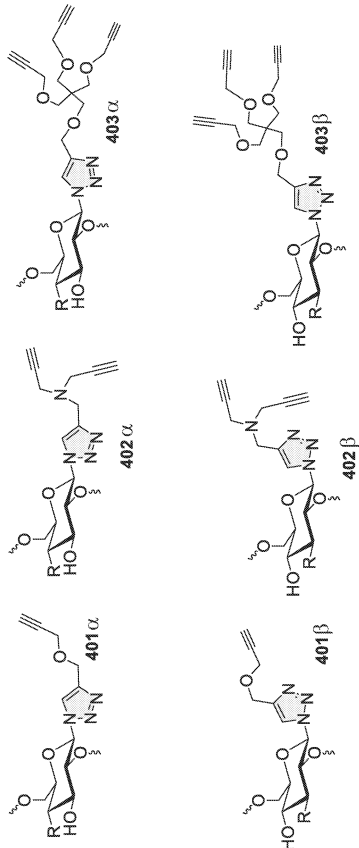


R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質、アミノアルキル

10

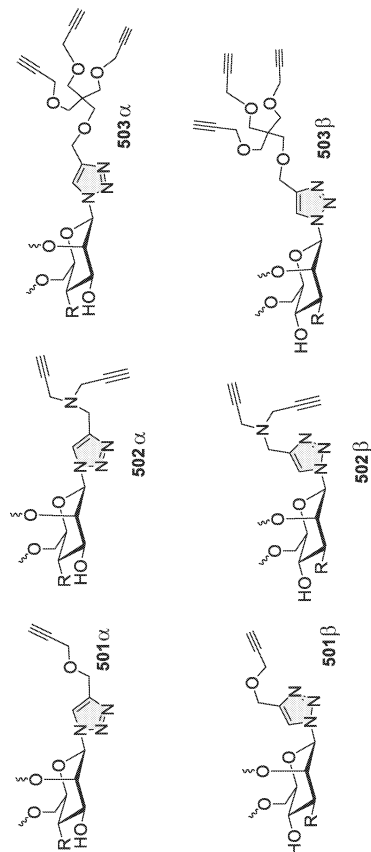
20

【図 3 5】



R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質、アミノアルキル

【図 3 6】



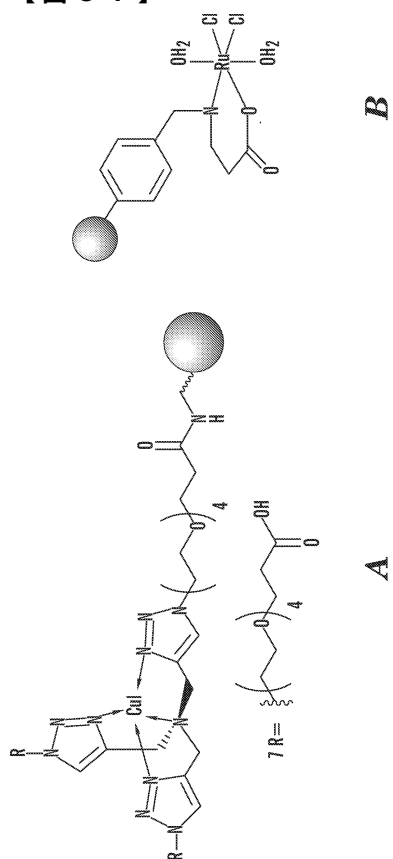
R = H, OMe, F, O-MOE, O-アルキル, O-アルケン, O-アルキン, O-C16, 分岐脂質、アミノアルキル

30

40

50

【図 37】



10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月25日(2024.6.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2024525713000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/37262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/7008; A61K 31/7052; A61K 31/7056; C07H 19/056; C08K 5/28 (2022.01)

ADD.

CPC - INV. A61K 31/7008; A61K 31/7052; A61K 31/7056; C07H 19/056; C08K 5/28

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	(PUBCHEM.) [(2S,5R)-5-azidooxolan-2-yl]methanol. CID 118102560. Pubchem Entry (online). National Center for Biotechnology Information. 23 February 2026 [retrieved on 2022-10-23]. Retrieved from the Internet URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/311524810 ; page 2	1-2
Y	US 5,773,607 A (TAKEUCHI, T et al.) 30 June 1998; column 7, lines 30-40; column 21, lines 45-67; column 22, lines 1-5	1-2
Y	US 2006/0160830 A1 (WEBBER, SE et al.) 20 July 2006; paragraphs [0106], [0499]-[0500]	1-2
A	US 6,573,248 B2 (RAMASAMY, K et al.) 3 June 2003; figure 8; column 31, lines 35-45	1
A	WO 2009/067191 A2 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION, et al.) 28 May 2009; page 17, lines 3-7	1
A	US 5,891,882 A (MANDEVILLE, III WH et al.) 6 April 1999; column 19, lines 45-55	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2022 (12.12.2022)

Date of mailing of the international search report

JAN 25 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/37262

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☐ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/37262

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-52, 54-56, 61-64, 68-116
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+, Claims 1-3, 53, 57-60, a compound of Formula IIIa, wherein: R1 is N3; R32 is hydrogen; R33 is hydrogen; R4 is hydrogen; R35 is hydroxy (compound).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/37262

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+, Claims 1-3, 53, 57-60, are directed toward individual nucleosides or glycosides of Formula IIIa, wherein: R1 is N3; R32 is hydrogen; R33 is hydrogen; R4 is hydrogen; R35 is hydroxy (compound).

Group II, Claims 65-67, are directed toward a nucleoside or glycoside of Formula I, V, Vix, Vlix, Vlix or IXx, provided that when both of R2 and R3 are not a bond to an internucleotide linkage to a subsequent nucleotide, then R5 is a bond to an internucleotide linkage to a preceding nucleotide, i.e., where nucleoside or glycoside is incorporated to the oligonucleotide.

The compounds of Claims 1-2 are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they encompass a compound of Formula IIIa, wherein: R1 is N3; R32 is hydrogen; R33 is hydrogen; R4 is hydrogen; R35 is hydroxy (first exemplary compound). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claim 1 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional compounds, with specified substituents for each Rx, and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula IIIb, wherein: R1 is a triazolyl moiety, wherein a' is 0, n is 1, RB is O, RC is the first moiety, b' is 0; R32 is hydroxy; R33 is hydroxy; R4 is C1alkyl; R35 is protected hydroxy (second exemplary compound).

Groups I+ share the technical features including a compound of Formula III-IV or VI-IX comprising moiety R1. However, these shared technical features are previously disclosed by US 6,773,607 A by Takeuchi, et al. (hereinafter "Takeuchi").

Takeuchi discloses a compound of Formula III, as shown (alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides are represented by formula III in which X is a hydrogen atom and X' is a fluorine atom; column 21, lines 45-67), wherein R1 is N3 (the azido group is attached to the C1 carbon atom of the ribofuranosyl residue in alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides; column 21, lines 45-67); R32 is halogen (the fluorine atom is attached to the C2 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R33 is hydroxy (the hydroxy group is attached to the C3 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R4 is hydrogen (the hydrogen atom is attached to the C4 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R35 is hydroxy (the hydroxy group is attached to the C5 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67), where the stereo-chemical configuration of the compound is as shown (the stereo-chemical configuration of the alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides is as shown; column 21, lines 45-67).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Takeuchi reference, unity of invention is lacking.

The inventions listed as Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I+ include the individual glycosides of Formula III-IV or VI-IX, which are not present in Group II; the special technical features of Group II include an oligonucleotide comprising a nucleoside or glycoside of Formula I, V, Vix, Vlix, Vlix or IXx, provided that when both of R2 and R3 are not a bond to an internucleotide linkage to a subsequent nucleotide, then R5 is a bond to an internucleotide linkage to a preceding nucleotide, i.e., where nucleoside or glycoside of Formula I, V, Vix, Vlix, Vlix or IXx is incorporated to the oligonucleotide by at least one internucleotide linkage, which are not present in Group I+.

Groups I+ and II share the technical features including an individual glycoside or glycoside incorporated into oligonucleotide, where glycoside comprise a sugar core of Formula III-IV, VI-IX, I, V, Vix, Vlix, Vlix or IXx. However, these shared technical features are previously disclosed by Takeuchi.

Takeuchi discloses an individual glycoside of Formula III as shown (alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides are represented by formula III in which X is a hydrogen atom and X' is a fluorine atom; column 21, lines 45-67), wherein R1 is N3 (the azido group is attached to the C1 carbon atom of the ribofuranosyl residue in alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides; column 21, lines 45-67); R32 is halogen (the fluorine atom is attached to the C2 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R33 is hydroxy (the hydroxy group is attached to the C3 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R4 is hydrogen (the hydrogen atom is attached to the C4 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67); R35 is hydroxy (the hydroxy group is attached to the C5 carbon atom of the ribofuranosyl residue; column 21, lines 45-67), where the stereo-chemical configuration of the compound is as shown (the stereo-chemical configuration of the alpha or beta 2-deoxy-2-fluoro-D-ribofuranosyl azides is as shown; column 21, lines 45-67).

Since none of the special technical features of the Groups I+ and II is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Takeuchi reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 マノハラン ムタイア

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウェスト ケンドール ストリート
6 7 5 ヘンリ エイ. ターミア スクエア アルナイラム ファーマシューティカルズ, インコー
ポレイテッド内

(72)発明者 ダッタ デウルバジョティ

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウェスト ケンドール ストリート
6 7 5 ヘンリ エイ. ターミア スクエア アルナイラム ファーマシューティカルズ, インコー
ポレイテッド内

F ターム (参考) 4C057 AA17 BB02 BB05 CC03 DD03 LL07 MM05

4C084 AA13 NA03

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA03