(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533371
(P2024-533371A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類　ＦＩ
Ｃ１２Ｎ　15/113(2010.01)　Ｃ１２Ｎ　15/113　ＺＺＮＡ

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全262頁）

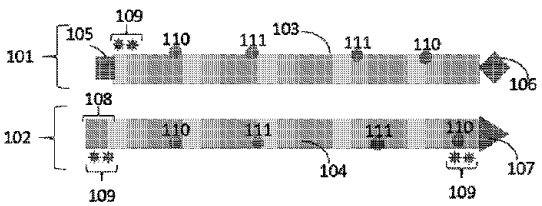
(21)出願番号　特願2024-515376(P2024-515376)
(86)(22)出願日　令和4年9月7日(2022.9.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月8日(2024.5.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/042808
(87)国際公開番号　WO2023/039005
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　63/241,935
(32)優先日　令和3年9月8日(2021.9.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521488705
アリゴス セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州，サウスサンフランシスコ，コーポレート ドライブ １，２エヌディーフロア
(74)代理人　110002572
弁理士法人平木国際特許事務所
(72)発明者　ベイジェルマン，レオニド
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州，サウスサンフランシスコ，コーポレート ドライブ １，２エヌディーフロア
(72)発明者　ラジュワンシ，ヴィヴェク クマル
最終頁に続く

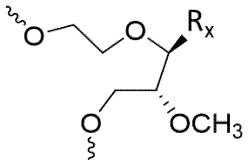
(54)【発明の名称】　修飾された短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子及びそれらの使用

(57)【要約】
修飾ヌクレオチドを含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子、組成物、及び方法、及びそれらの使用が記載される。
【選択図】図１

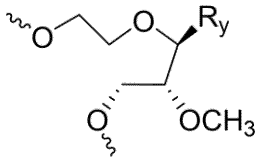
FIG. 1



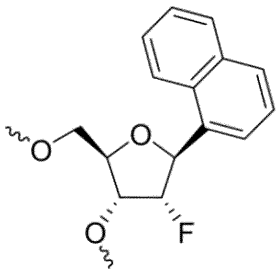
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造：
【化１】



を含む、ヌクレオチドであって、式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである、ヌクレオチド。
【請求項２】
以下の構造：
【化２】

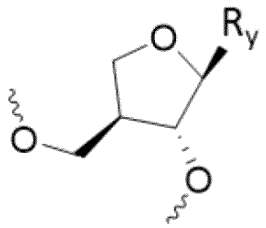


を含み、式中、Ｒｙが、核酸塩基である、請求項１に記載のヌクレオチド。
【請求項３】
以下の構造：
【化３】



（ｆＮ）

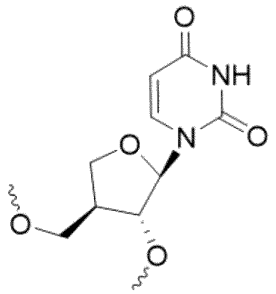
を含む、ヌクレオチド。
【請求項４】
以下の構造：
【化４】



（ａｐＮ）

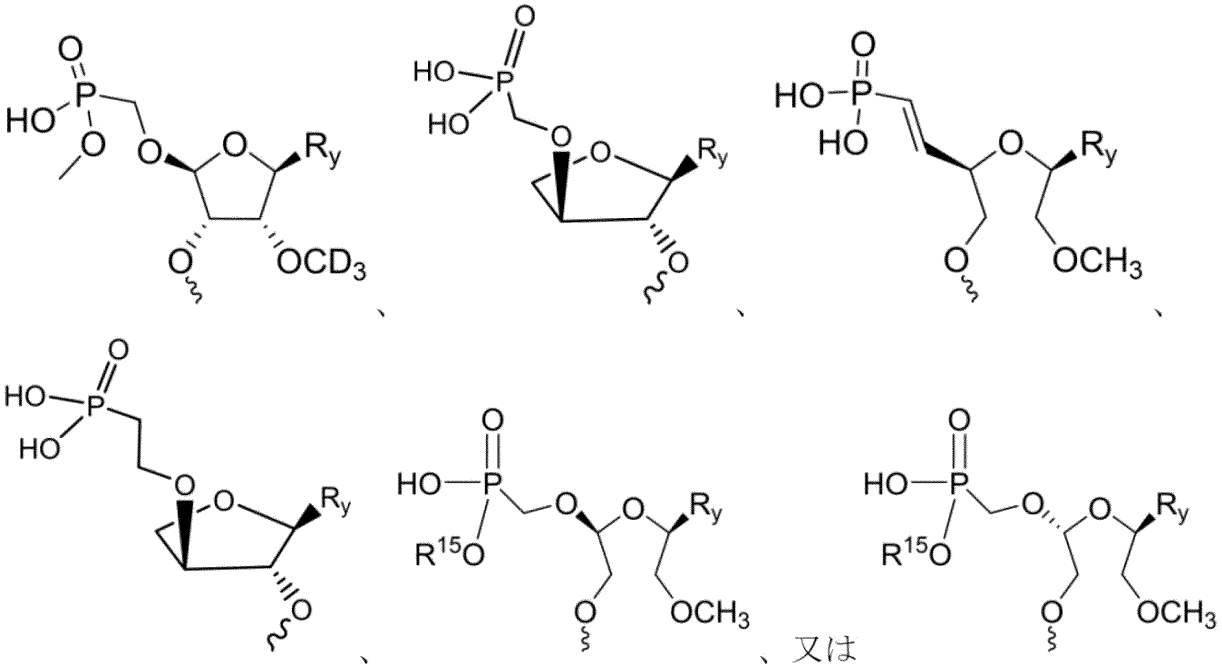
を含む、ヌクレオチドであって、式中、Ｒｙが、核酸塩基である、ヌクレオチド。
【請求項５】
Ｒｙが、ウラシルであり、前記構造が、以下である、請求項４に記載のヌクレオチド。

【化５】

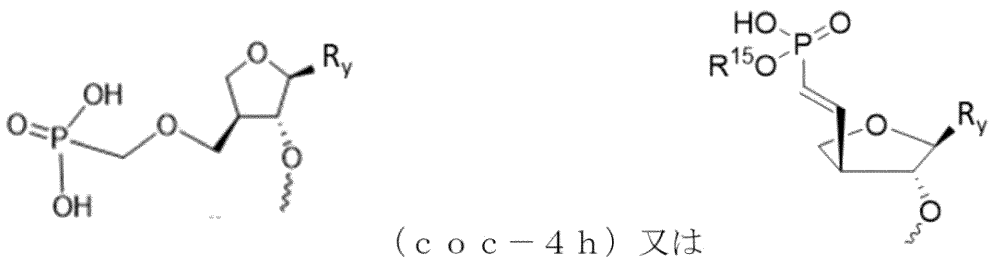


（ａｐＵ）

【請求項６】
以下の構造：
【化６】



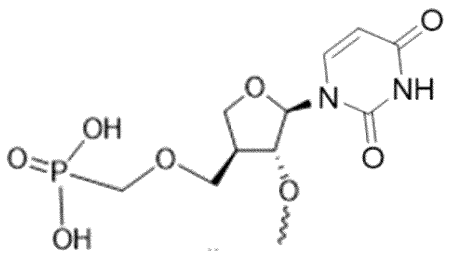
を含む、ヌクレオチドホスフェート模倣体であって、式中、Ｒ$_{y}$が、核酸塩基であり、Ｒ$_{15}$が、Ｈ又はＣＨ$_{3}$である、ヌクレオチドホスフェート模倣体。
【請求項７】
以下の構造：
【化７】



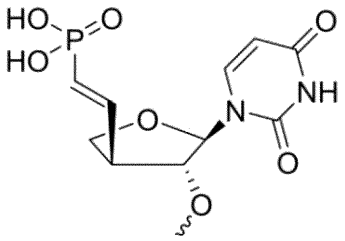
（ｃｏｃ－４ｈ）又は （４ｈ－ｖｐ）

を含む、ヌクレオチドホスフェート模倣体であって、式中、Ｒ$_{y}$が、核酸塩基であり、Ｒ$_{15}$が、Ｈ又はＣＨ$_{3}$である、ヌクレオチドホスフェート模倣体。
【請求項８】
前記ヌクレオチドホスフェート模倣体が、以下の構造：

【化８】



又は

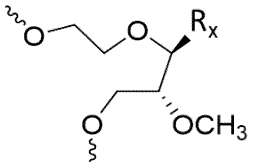


を含む、請求項７に記載のヌクレオチドホスフェート模倣体。

【請求項９】

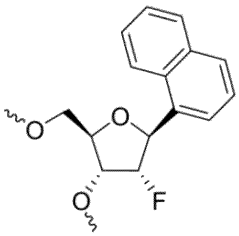
以下：

【化９】

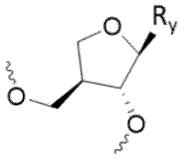


（式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）、

【化１０】



（ｆＮ）、



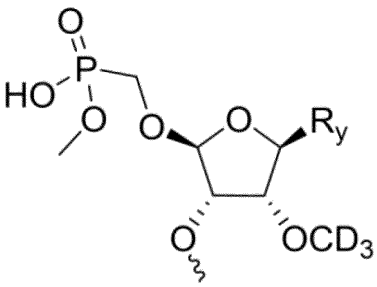
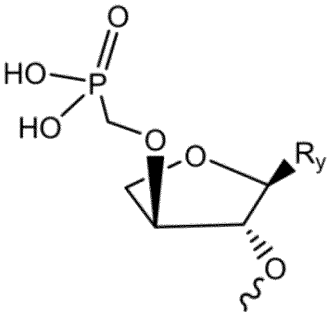
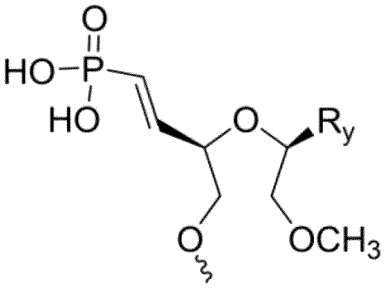
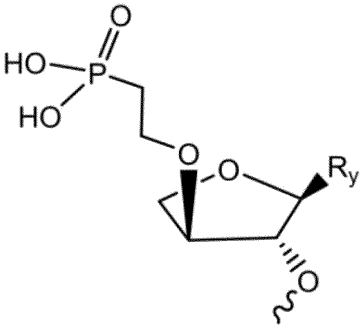
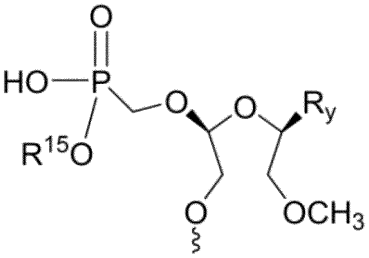
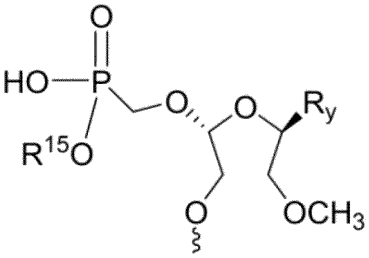
（ａｐＮ）

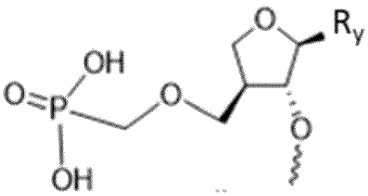
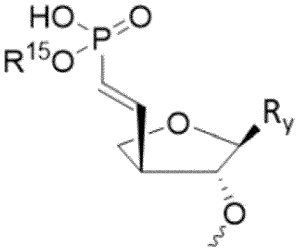
（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、及びそれらの任意の組み合わせから選択される少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個のヌクレオチドを含む、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、任意選択で、前記ヌクレオチド（複数可）が、前記ｓｉＮＡのシード領域に位置する、及び／又はそれを不安定化することが可能である、ｓｉＮＡ分子。

【請求項１０】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、前記アンチセンスが、

【化１１】


、

、

、

、

、

、


、及び


から選択されるその５’末端にヌクレオチドホスフェート模倣体を含み、式中、R_yが、核酸塩基であり、R^{15}が、Ｈ又はCH_3である、ｓｉＮＡ分子。

【請求項１１】

短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、

（ａ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、前記第１のヌクレオチド配列が、

（ｖ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｖｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、前記第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

前記標的遺伝子に対応する前記ＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、前記第２のヌクレオチド配列が、

（ｖｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｖｉｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオ

チドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｂ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、前記第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

前記標的遺伝子に対応する前記ＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、前記第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、前記第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含み、

前記センス鎖及び／又は前記アンチセンス鎖が、請求項１～５のいずれか一項に記載の少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個のヌクレオチドを含む、ｓｉＮＡ分子。

【請求項１２】

短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、

（ａ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、前記第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、前記第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

前記標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、前記第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｂ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、前記第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－

フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

前記標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、前記第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

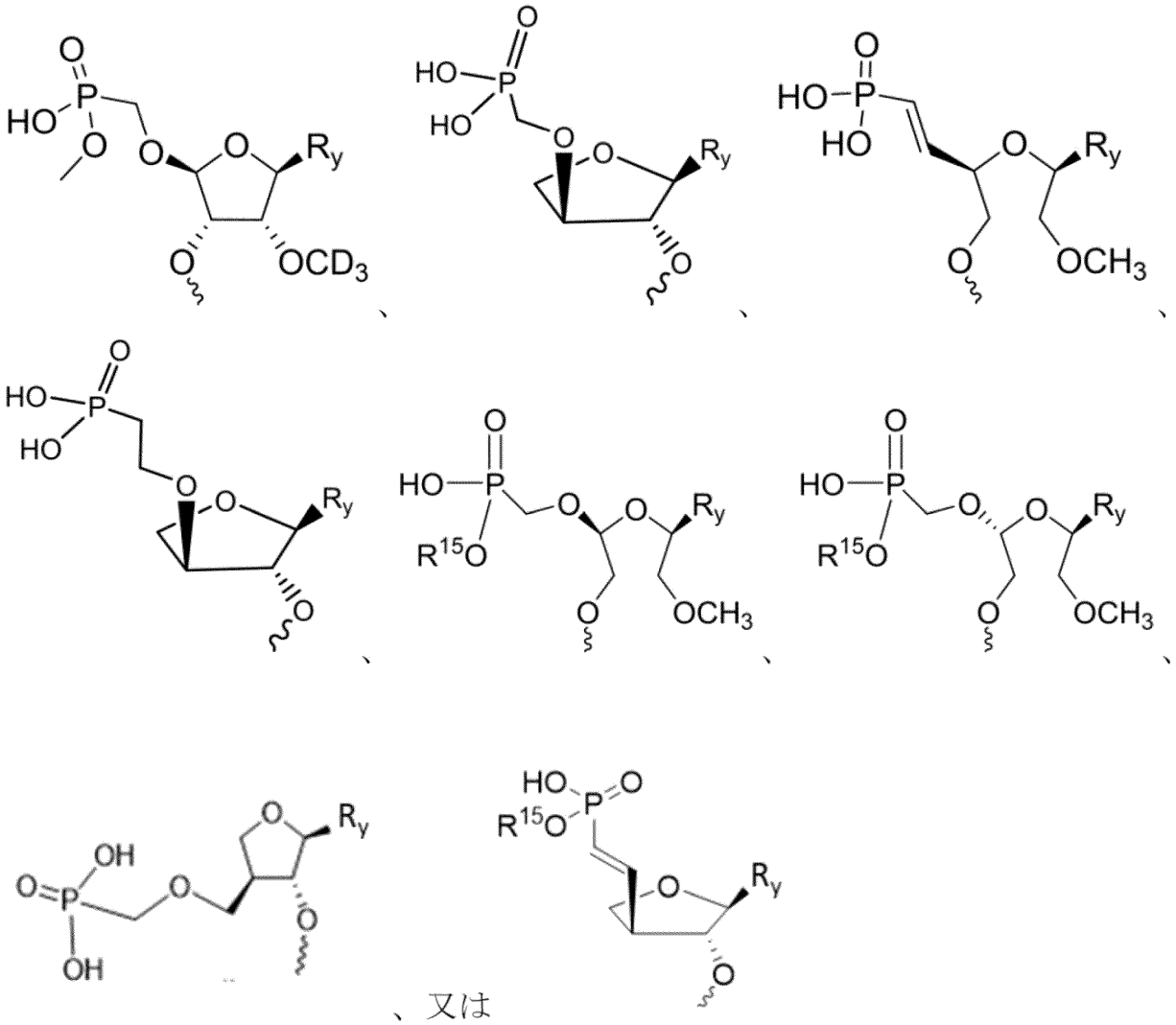
（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、前記第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含み、

前記アンチセンス鎖が、請求項６～８のいずれか一項に記載のヌクレオチドホスフェート模倣体をその５’末端に含む、ｓｉＮＡ分子。

【請求項１３】

前記アンチセンス鎖が、

【化１２】



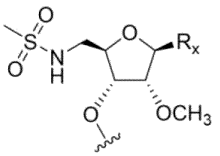
から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_yが、核酸塩基であり、R^{15}が、Ｈ又はCH_3である、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ。

【請求項１４】

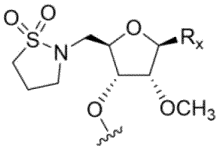
前記アンチセンス鎖が、式（１）～式（１６）、式（９Ｘ）～式（１２Ｘ）、式（１６Ｘ）、式（９Ｙ）～式（１２Ｙ）、式（１６Ｙ）、式（２１）～式（３６）、式３６Ｘ、式（４１）～（５６）、式（４９Ｘ）～（５２Ｘ）、式（４９Ｙ）～（５２Ｙ）、式５６

Ｘ、式５６Ｙ、式（６１）、式（６２）、及び式（６３）：

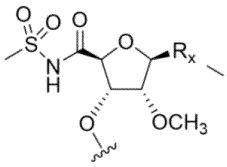
【化１３－１】



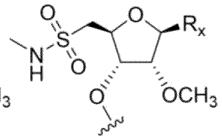
式(1)



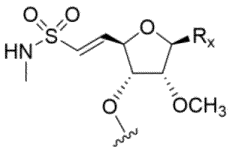
式(2)



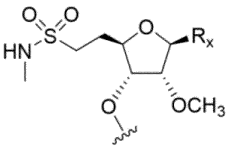
式(3)



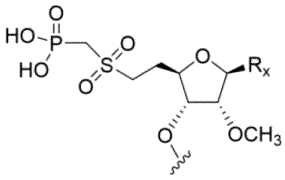
式(4)



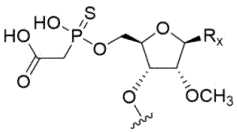
式(5)



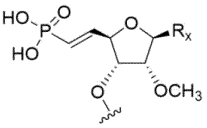
式(6)



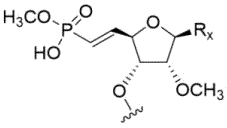
式(7)



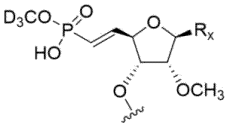
式(8)



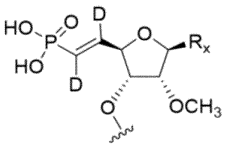
式(9)



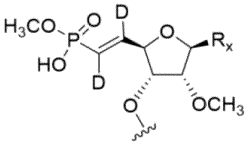
式(9X)



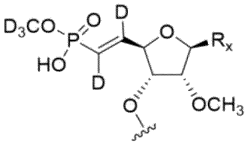
式(9Y)



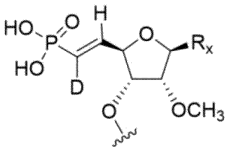
式(10)



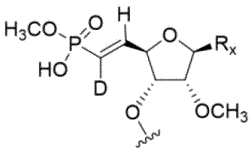
式(10X)



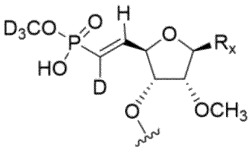
式(10Y)



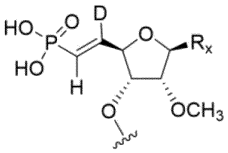
式(11)



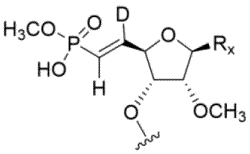
式(11X)



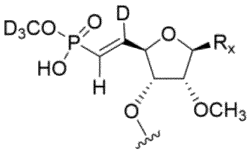
式(11Y)



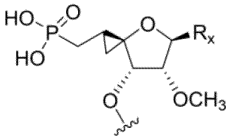
式(12)



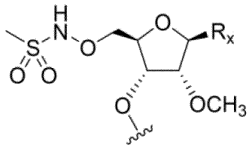
式(12X)



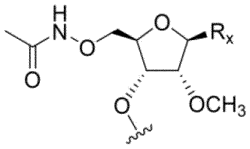
式(12Y)



式(13)

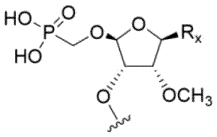


式(14)

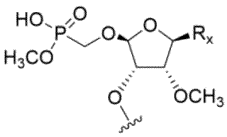


式(15)

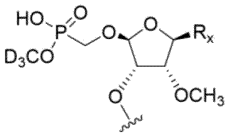
【化１３－２】



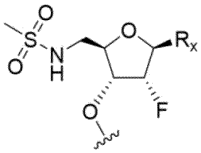
式(16)



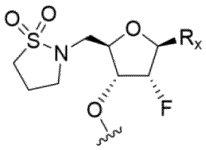
式(16X)



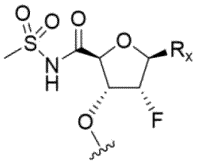
式(16Y)



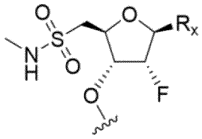
式(21)



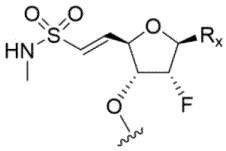
式(22)



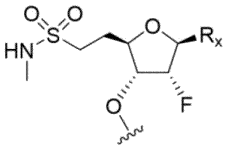
式(23)



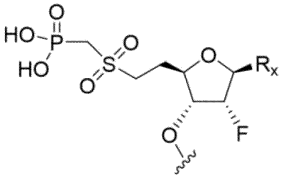
式(24)



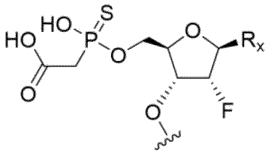
式(25)



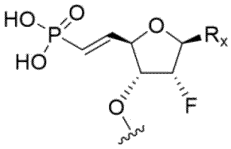
式(26)



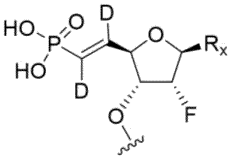
式(27)



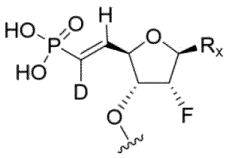
式(28)



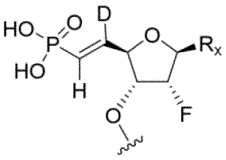
式(29)



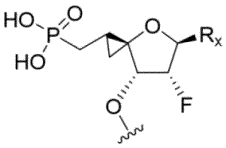
式(30)



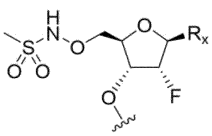
式(31)



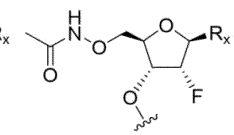
式(32)



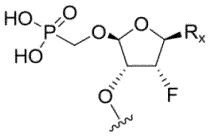
式(33)



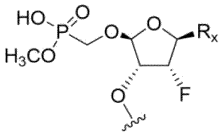
式(34)



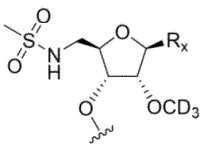
式(35)



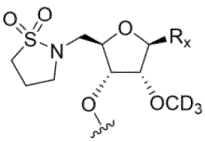
式(36)



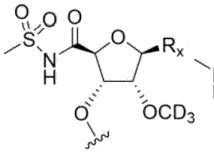
式(36X)



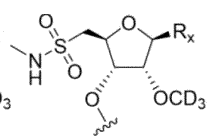
式(41)



式(42)

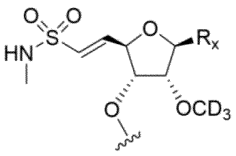


式(43)

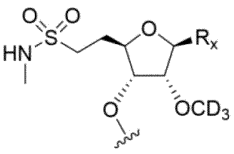


式(44)

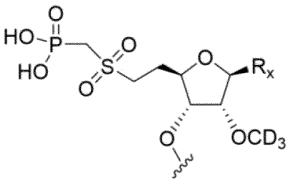
【化１３－３】



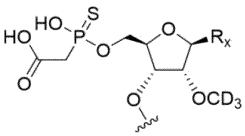
式(45)



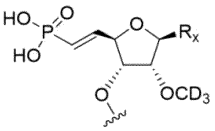
式(46)



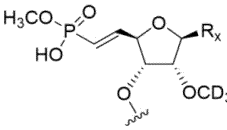
式(47)



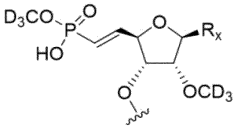
式(48)



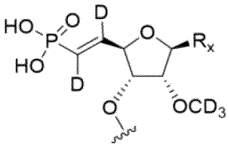
式(49)



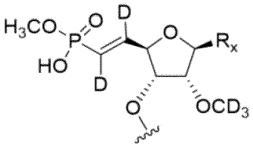
式(49X)



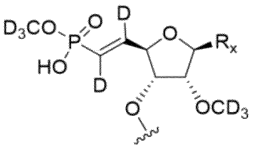
式(49Y)



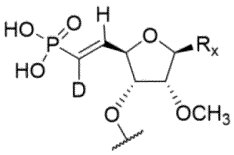
式(50)



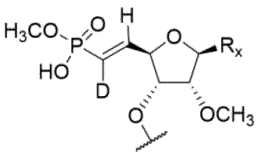
式(50X)



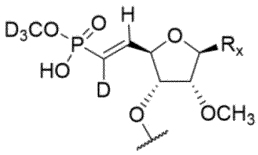
式(50Y)



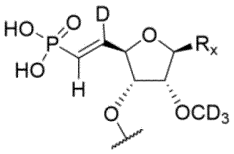
式(51)



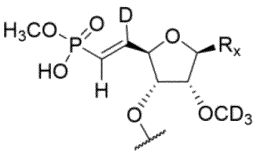
式(51X)



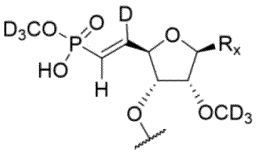
式(51Y)



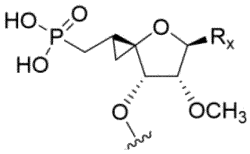
式(52)



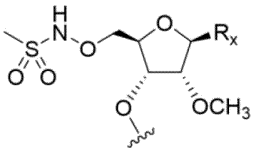
式(52X)



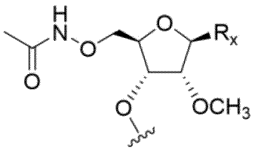
式(52Y)



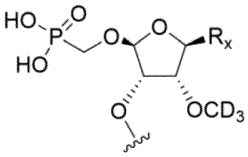
式(53)



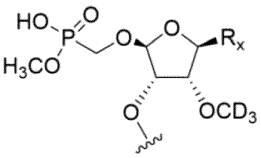
式(54)



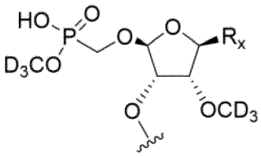
式(55)



式(56)

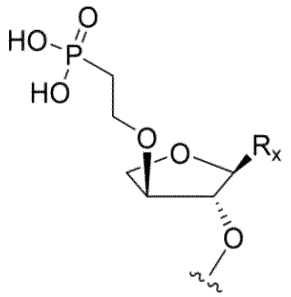


式(56X)

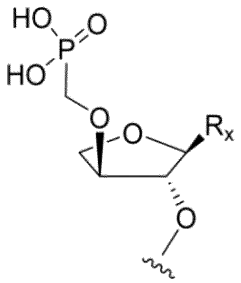


式(56Y)

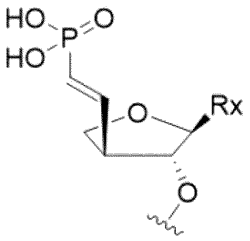
【化１３－４】



式 (61)



式(62)



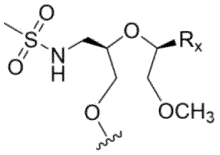
式(63)

からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ分子。

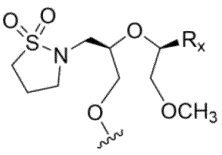
【請求項１５】

前記アンチセンス鎖が、式（７１）～式（８６）、式（７９Ｘ）～式（８２Ｘ）、式（７９Ｙ）～（８２Ｙ）、式８６Ｘ、式８６Ｘ’、式８６Ｙ、及び式８６Ｙ’：

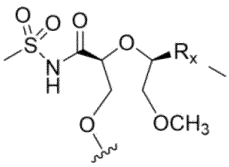
【化１４－１】



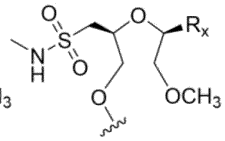
式(71)



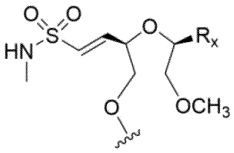
式(72)



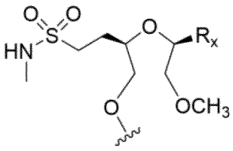
式(73)



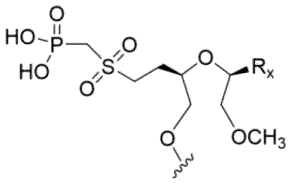
式(74)



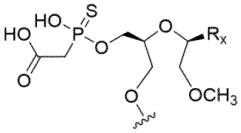
式(75)



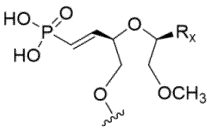
式(76)



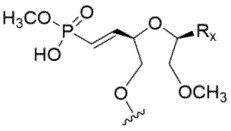
式(77)



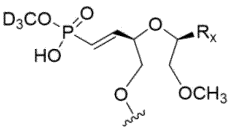
式(78)



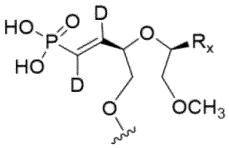
式(79)



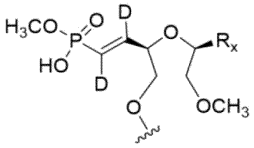
式(79X)



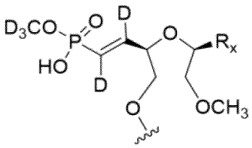
式(79Y)



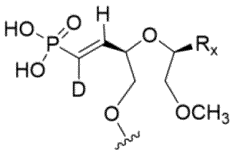
式(80)



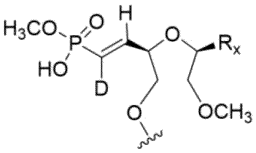
式(80X)



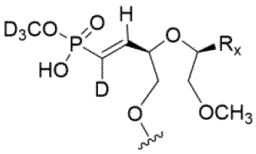
式(80Y)



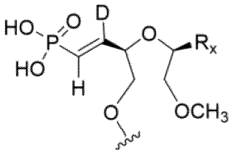
式(81)



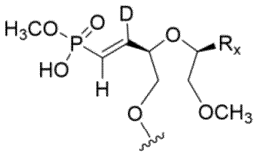
式(81X)



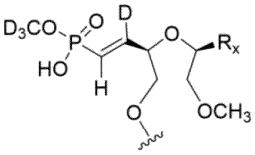
式(81Y)



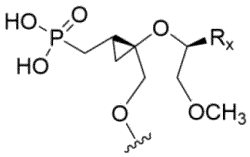
式(82)



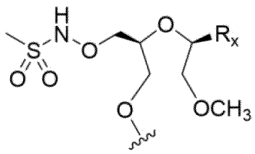
式(82X)



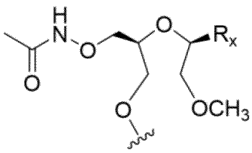
式(82Y)



式(83)

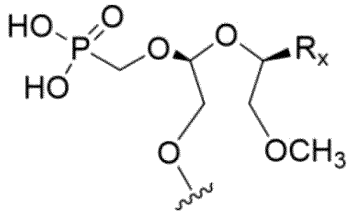


式(84)

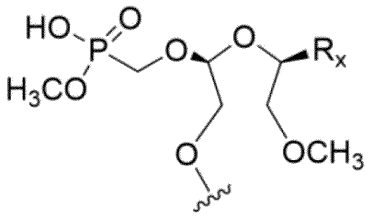


式(85)

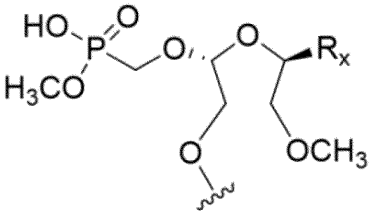
【化１４－２】



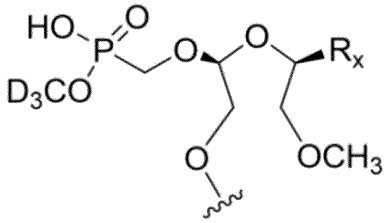
式 (86)



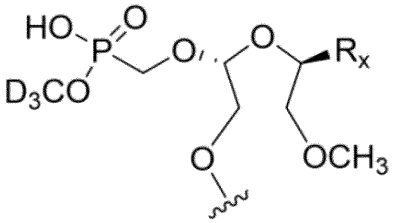
式 (86X)



式 (86X')



式(86Y)



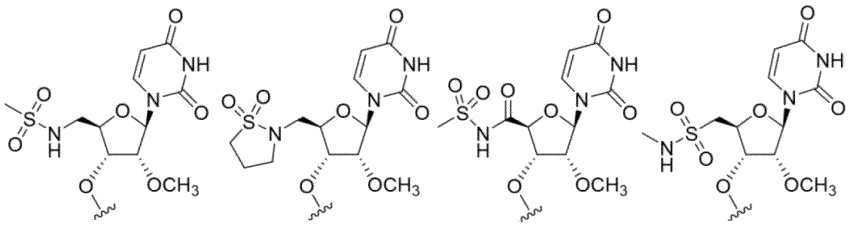
式(86Y')

からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ分子。

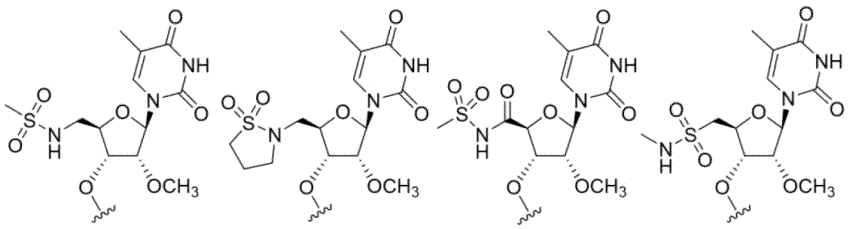
【請求項１６】

前記アンチセンス鎖が、式（１Ａ）～（１５Ａ）、式（１Ａ－１）～（７Ａ－１）、式（１Ａ－２）～（７Ａ－２）、式（１Ａ－３）～（７Ａ－３）、式（１Ａ－４）～（７Ａ－４）、式（９Ｂ）～（１２Ｂ）、式（９ＡＸ）～（１２ＡＸ）、式（９ＡＹ）～（１２ＡＹ）、式（９ＢＸ）～（１２ＢＸ）、及び式（９ＢＹ）～（１２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ。

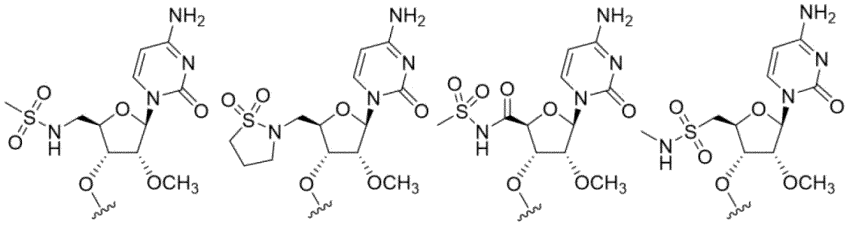
【化１５－１】



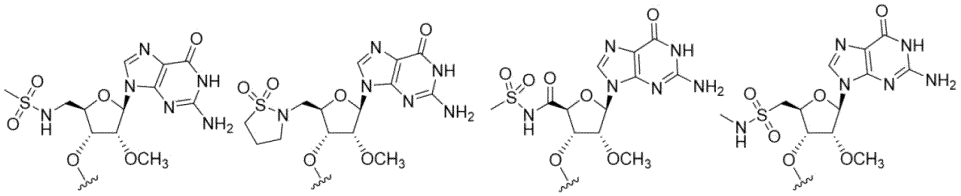
式(1A) 式(2A) 式(3A) 式(4A)



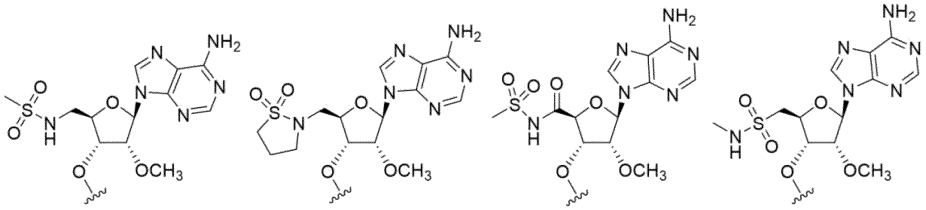
式(1A-1) 式(2A-1) 式(3A-1) 式(4A-1)



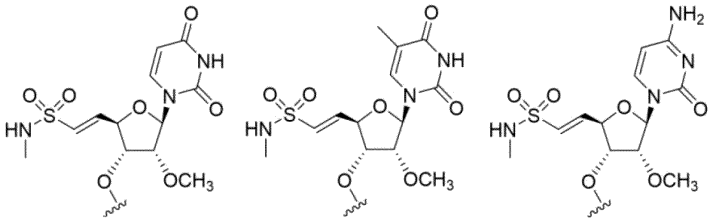
式(1A-2) 式(2A-2) 式(3A-2) 式(4A-2)



式(1A-3) 式(2A-3) 式(3A-3) 式(4A-3)

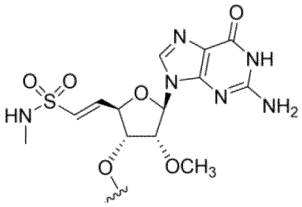


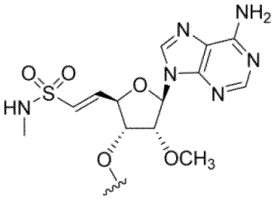
式(1A-4) 式(2A-4) 式(3A-4) 式(4A-4)

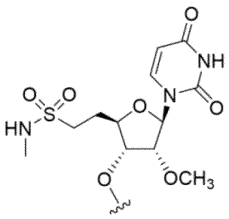


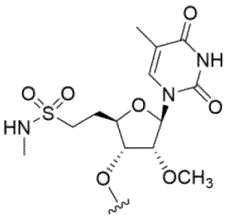
式(5A) 式(5A-1) 式(5A-2)

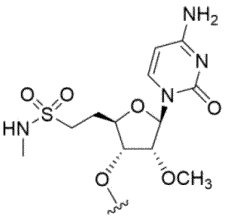
【化１５－２】

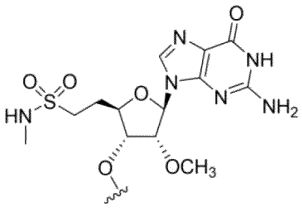

式(5A-3)

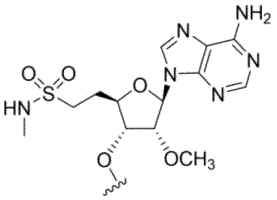

式(5A-4)

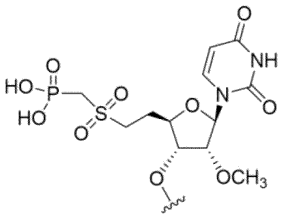

式(6A)

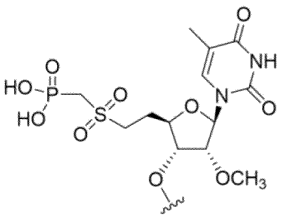

式(6A-1)

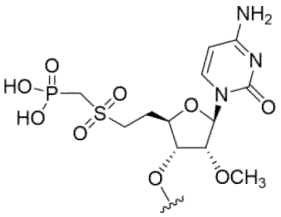

式(6A-2)

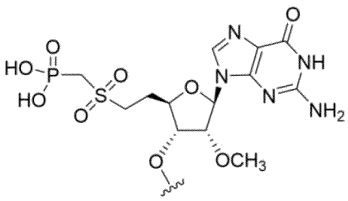

式(6A-3)

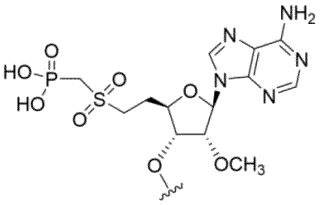

式(6A-4)

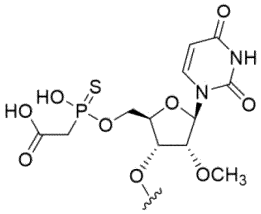

式(7A)

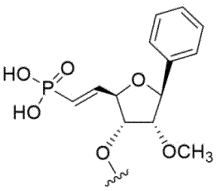

式(7A-1)

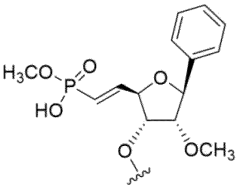

式(7A-2)

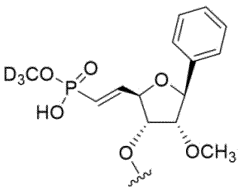

式(7A-3)


式(7A-4)

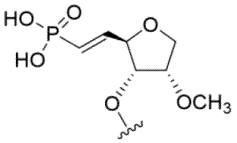

式(8A)

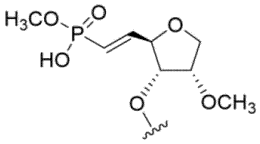

式(9A)

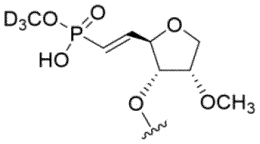

式(9AX)

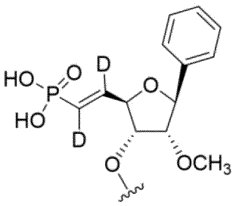

式(9AY)

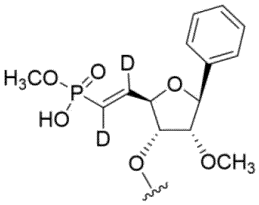
【化１５－３】

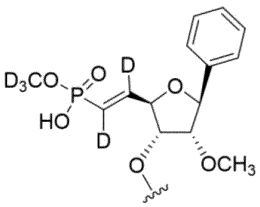

式(9B)

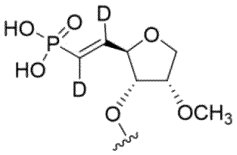

式(9BX)

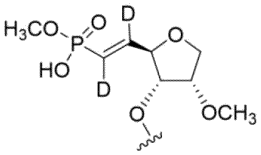

式(9BY)

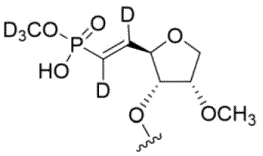

式(10A)

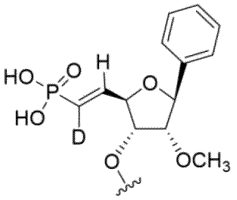

式(10AX)

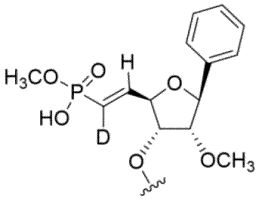

式(10AY)

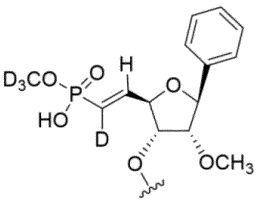

式(10B)

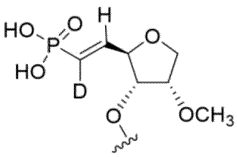

式(10BX)

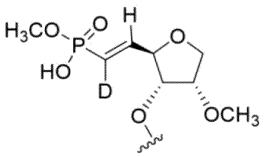

式(10BY)

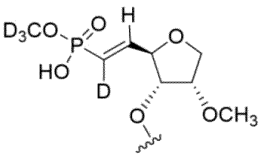

式(11A)

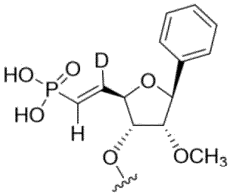

式(11AX)

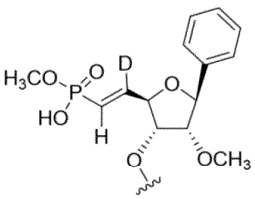

式(11AY)

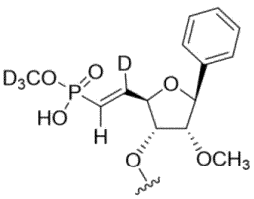

式(11B)

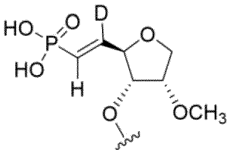

式(11BX)

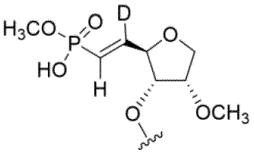

式(11BY)

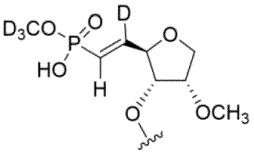

式(12A)


式(12AX)

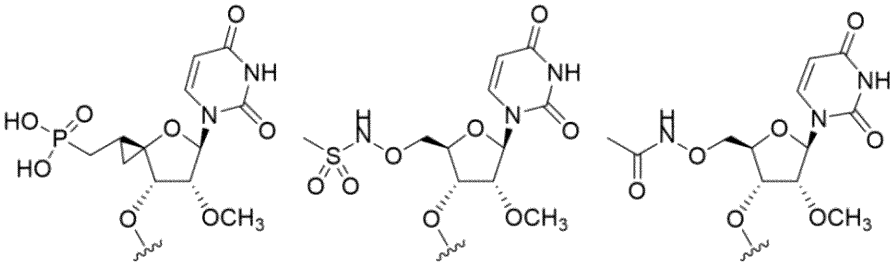

式(12AY)


式(12B)


式(12BX)


式(12BY)

【化１５－４】

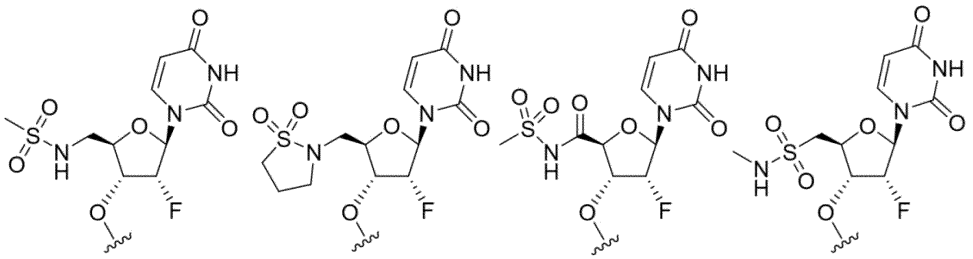


式(13A)　式(14A)　式(15A)

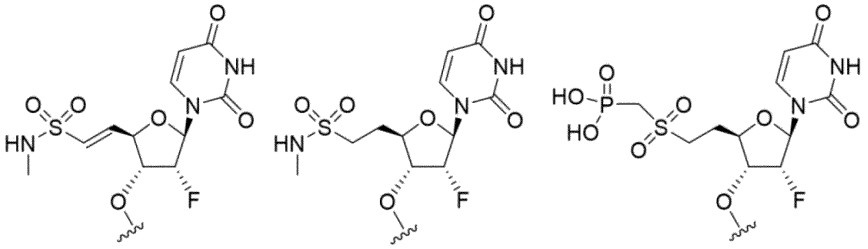
【請求項１７】

前記アンチセンス鎖が、式（２１Ａ）～（３５Ａ）、式（２９Ｂ）～（３２Ｂ）、式（２９ＡＸ）～（３２ＡＸ）、式（２９ＡＹ）～（３２ＡＹ）、式（２９ＢＸ）～（３２ＢＸ）、及び式（２９ＢＹ）～（３２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ。

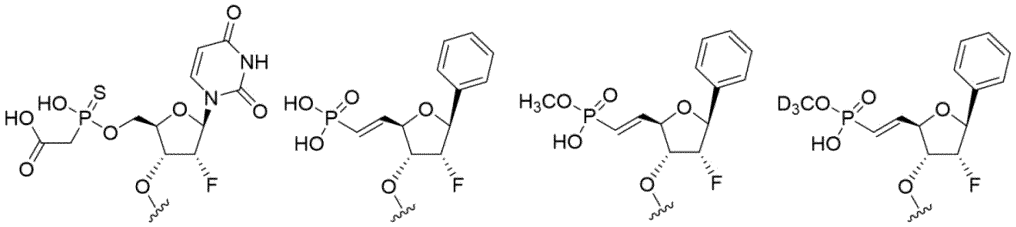
【化１６－１】



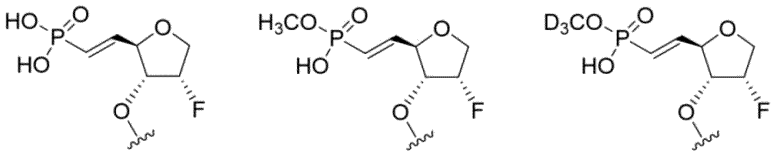
式(21A) 式(22A) 式(23A) 式(24A)



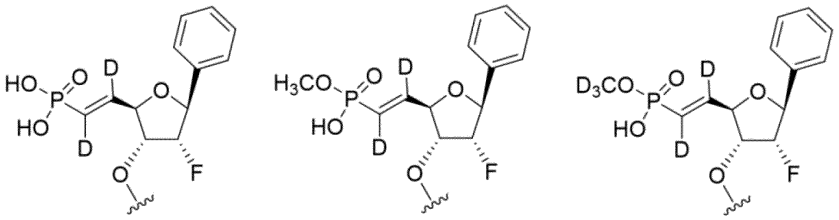
式(25A) 式(26A) 式(27A)



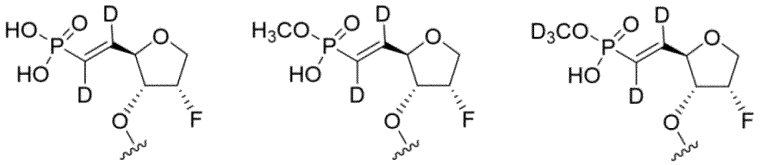
式(28A) 式(29A) 式(29AX) 式(29AY)



式(29B) 式(29BX) 式(29BY)

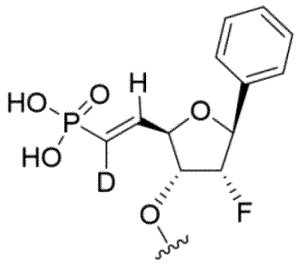


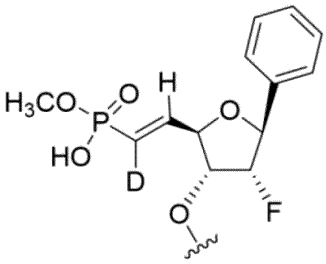
式(30A) 式(30AX) 式(30AY)

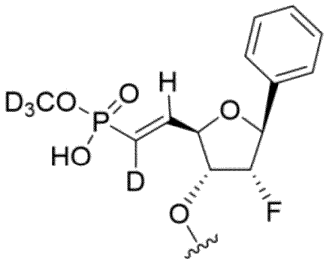


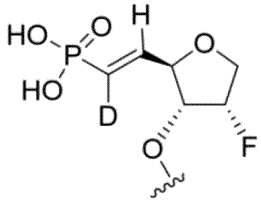
式(30B) 式(30BX) 式(30BY)

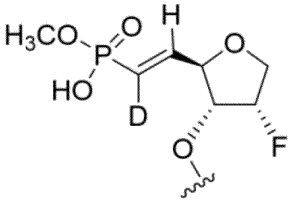
【化１６－２】

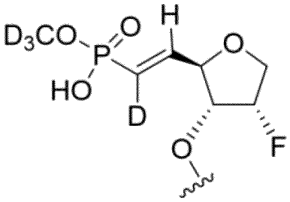

式(31A)

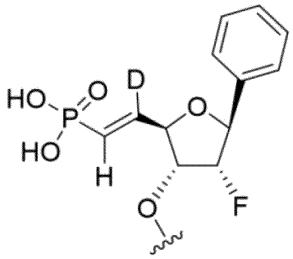

式(31AX)

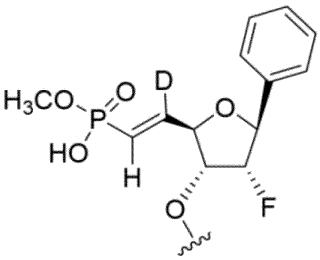

式(31AY)

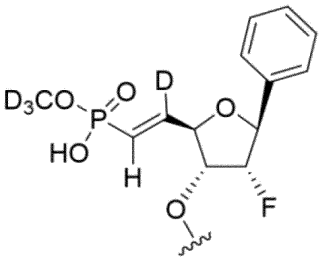

式(31B)

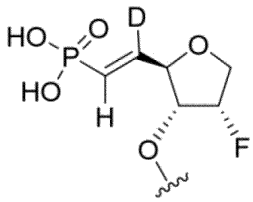

式(31BX)

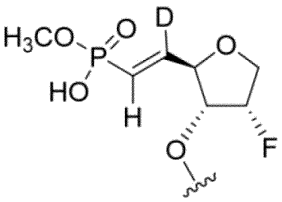

式(31BY)

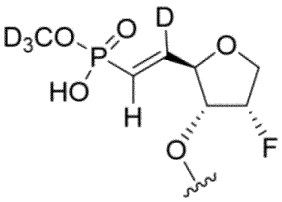

式(32A)

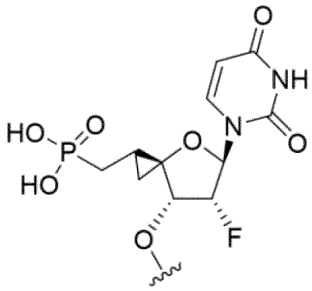

式(32AX)

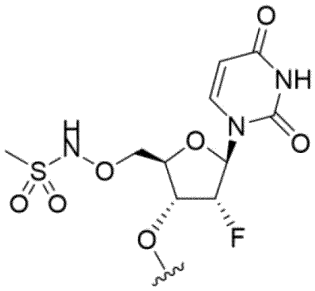

式(32AY)

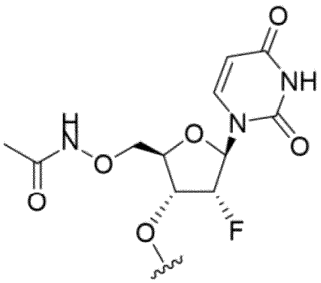

式(32B)


式(32BX)


式(32BY)


式(33A)

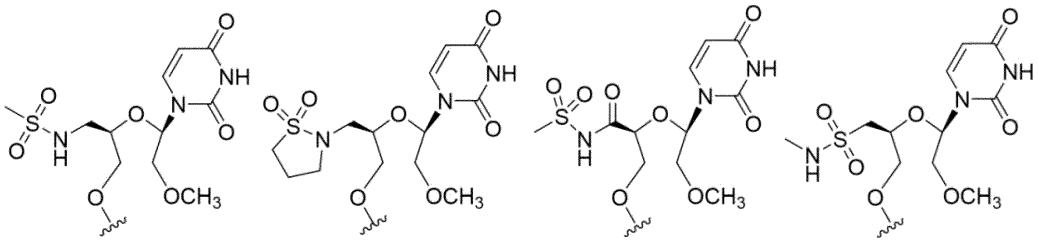

式(34A)


式(35A)

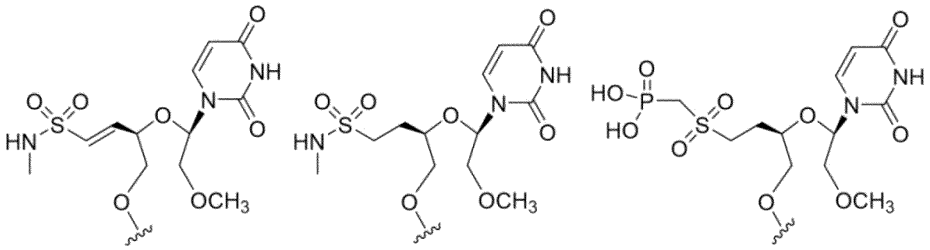
【請求項１８】

前記アンチセンス鎖が、式（７１Ａ）～（８６Ａ）、式（７９ＸＡ）～（８２ＸＡ）、式（７９ＹＡ）～（８２ＹＡ）、式（８６ＸＡ）、式（８６Ｘ’Ａ）、式（８６Ｙ）、及び式（８６Ｙ’）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む、請求項９又は１１に記載のｓｉＮＡ。

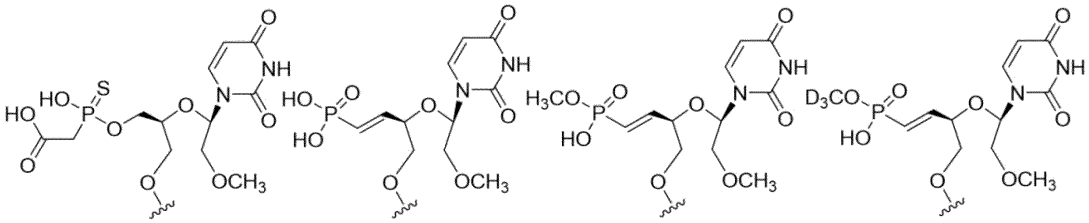
【化１７－１】



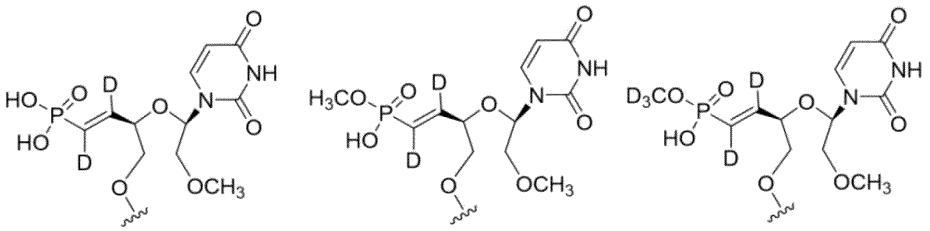
式(71A) 式(72A) 式(73A) 式(74A)



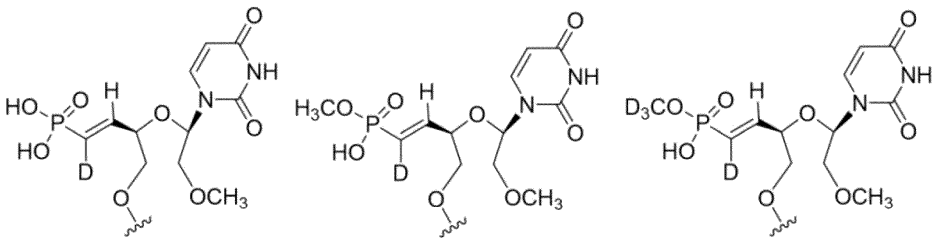
式(75A) 式(76A) 式(77A)



式(78A) 式(79A) 式(79XA) 式(79YA)

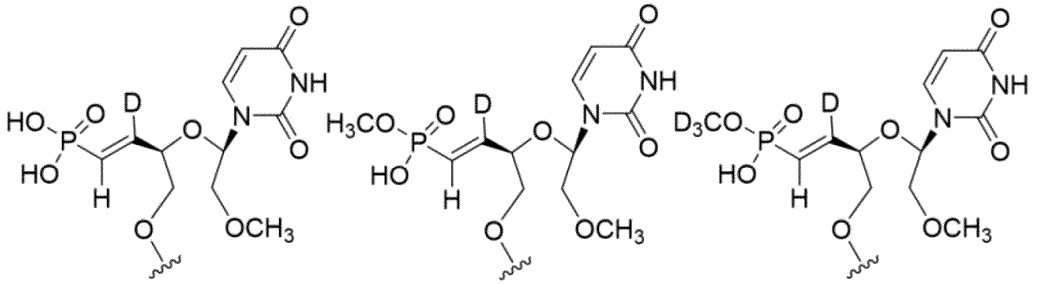


式(80A) 式(80XA) 式(80YA)

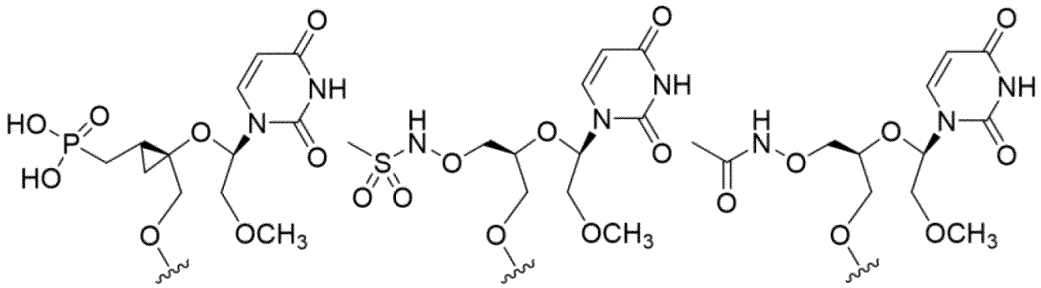


式(81A) 式(81XA) 式(81YA)

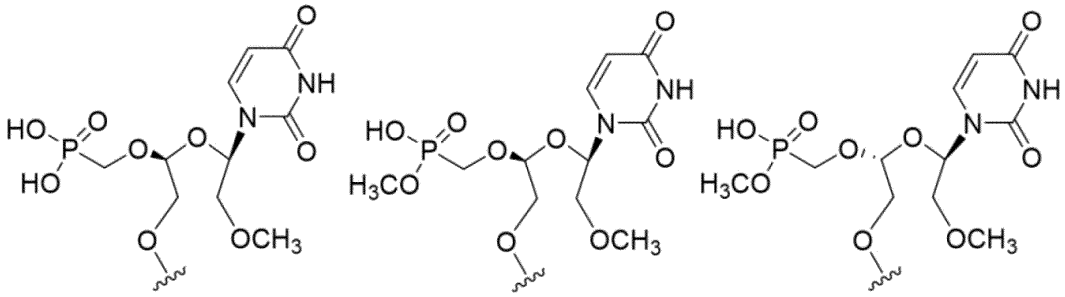
【化１７－２】



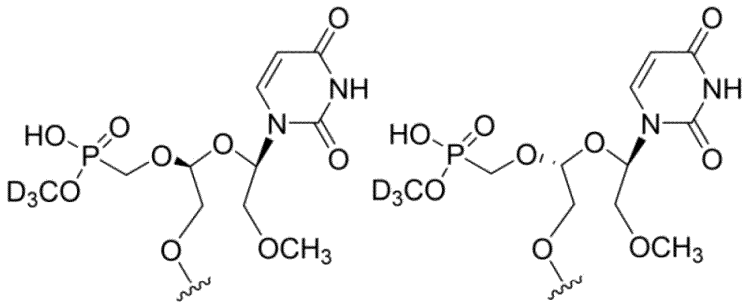
式(82A)　式(82XA)　式(82YA)



式(83A)　式(84A)　式(85A)



式(86A)　式(86XA)　式(86X'A)



式(86Y)　式(86Y')

【請求項１９】
前記センス鎖及び／又は前記アンチセンス鎖が、独立して、１個以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む、請求項９～１８のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ。
【請求項２０】
前記センス鎖及び／又は前記アンチセンス鎖が、独立して、１個以上のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結を含む、請求項９～１９のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ。
【請求項２１】
前記ｓｉＮＡが、リン酸化ブロッカーを更に含む、請求項９～２０のいずれか一項に記

載のｓｉＮＡ。
【請求項２２】
前記センス鎖が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む、請求項９～２１のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２３】
（ｉ）前記センス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第１のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置の前記ヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第１のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にある、請求項２２に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２４】
前記アンチセンス鎖が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を更に含む、請求項９～２３のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２５】
（ｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記５’末端から１及び２位置の前記ヌクレオチド間にあり、
（ｉｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記５’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にあり、
（ｉｉｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記３’末端から１及び２位置の前記ヌクレオチド間にあり、（ｉｖ）少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記３’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にある、請求項２４に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２６】
前記センス鎖が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結を含む、請求項９～２５のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２７】
（ｉ）前記センス鎖の少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第１のヌクレオチド配列の前記５’末端から１及び２位置の前記ヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第１のヌクレオチド配列の前記５’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にある、請求項２６に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２８】
前記アンチセンス鎖が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結を更に含む、請求項９～２７のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ分子。
【請求項２９】
（ｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記５’末端から１及び２位置の前記ヌクレオチド間にあり、
（ｉｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記５’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にあり、
（ｉｉｉ）前記アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記３’末端から１及び２位置の前記ヌク

レオチド間にあり、（ｉｖ）少なくとも１個のメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結が、前記第２のヌクレオチド配列の前記３’末端から２及び３位置の前記ヌクレオチド間にある、請求項２８に記載のｓｉＮＡ分子。

【請求項３０】

センス鎖及びアンチセンス鎖を含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）であって、前記センス鎖及び／又はアンチセンス鎖が、独立して、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホロアミデートヌクレオシド間連結を含む、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）。

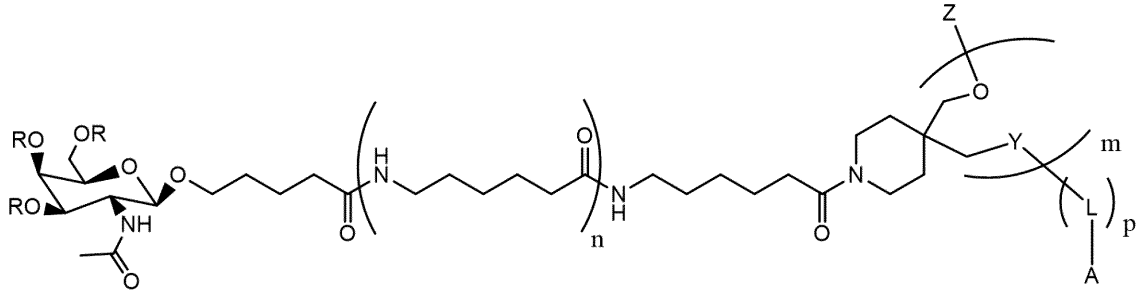
【請求項３１】

前記ｓｉＮＡが、ガラクトサミンを更に含む、請求項９～３０のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ。

【請求項３２】

前記ガラクトサミンが、式（ＶＩ）：

【化１８】



のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）であり、式中、

ｍが、１、２、３、４、又は５であり、

各ｎが、独立して、１又は２であり、

ｐが、０又は１であり、

各Ｒが、独立して、Ｈであり、

各Ｙが、独立して、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＨ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）－、及び－Ｏ－Ｐ（Ｓ）Ｓ－から選択され、

Ｚが、Ｈ又は第２の保護基であり、

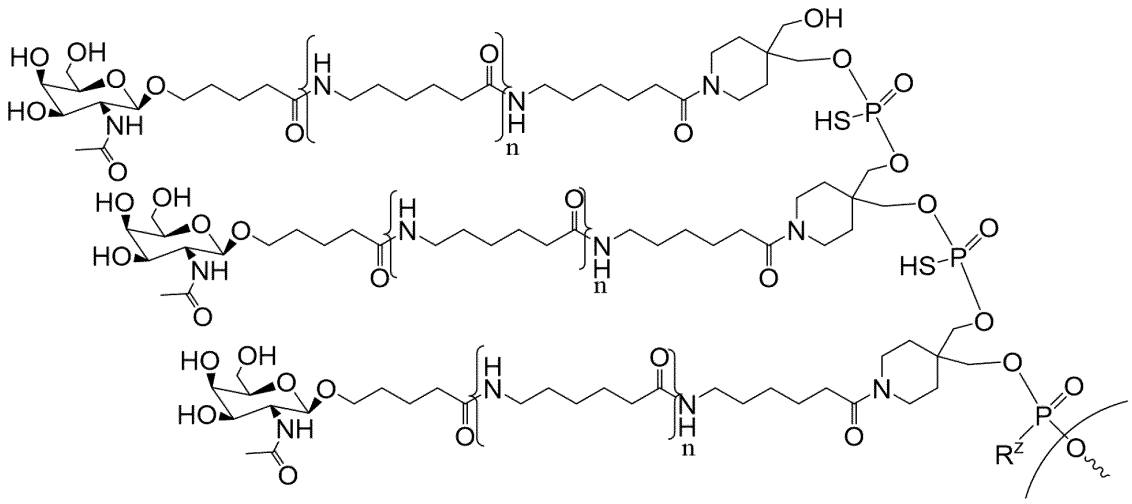
いずれかのＬがリンカーであるか、又はＬ及びＹが組み合わさってリンカーであり、

Ａが、Ｈ、ＯＨ、第３の保護基、活性化基、又はオリゴヌクレオチドである、請求項３１に記載のｓｉＮＡ。

【請求項３３】

前記ガラクトサミンが、式（ＶＩＩ）：

【化１９】



のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）であり、式中、Ｒ^{z}が、ＯＨ又はＳＨであり、各ｎが、独立して、１又は２である、請求項３１に記載のｓｉＮＡ。

【請求項３４】

（ｉ）前記ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端が、平滑末端であり、

（ｉｉ）前記ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端が、オーバーハングを含み、前記オーバーハングが、少なくとも１つのヌクレオチドを含むか、又は

（ｉｉｉ）前記ｓｉＮＡの両方の末端が、オーバーハングを含み、前記オーバーハングが、少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項９～３３のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ。

【請求項３５】

（ｉ）前記標的遺伝子が、ウイルス遺伝子であるか、

（ｉｉ）前記標的遺伝子が、遺伝子であり、ＤＮＡウイルス由来であるか、

（ｉｉｉ）前記標的遺伝子が、二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルス由来の遺伝子であるか、

（ｉｖ）前記標的遺伝子が、ヘパドナウイルス由来の遺伝子であるか、

（ｖ）前記標的遺伝子が、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）由来の遺伝子であるか、

（ｖｉ）前記標的遺伝子が、遺伝子型Ａ～Ｊのうちのいずれか１つのＨＢＶ由来の遺伝子であるか、又は

（ｖｉｉ）前記標的遺伝子が、ＨＢＶの前記Ｓ遺伝子若しくはＸ遺伝子から選択される、請求項９～３４のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ。

【請求項３６】

表１、表２、表３、表４、又は表５に示される、ｓｉＮＡ。

【請求項３７】

請求項９～３６のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、組成物。

【請求項３８】

請求項９～３６のいずれか一項に記載の２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれより多くのｓｉＮＡを更に含む、請求項３７に記載の組成物。

【請求項３９】

追加の治療薬剤を更に含む、請求項３７又は３８に記載の組成物。

【請求項４０】

前記追加の治療薬剤が、ヌクレオチド類似体、ヌクレオシド類似体、カプシドアセンブリモジュレーター（ＣＡＭ）、組換えインターフェロン、侵入阻害剤、小分子免疫モジュレーティブ、及びオリゴヌクレオチド療法から選択される、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４１】

前記オリゴヌクレオチド療法が、追加のｓｉＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、ＮＡＰ、又はＳＴＯＰＳ（商標）である、請求項４０に記載の組成物。

【請求項４２】

疾患の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、請求項９～３６のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ又は請求項３７～４１のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項４３】

前記疾患が、ＤＮＡウイルス又は二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルスによって任意選択で引き起こされるウイルス性疾患である、請求項４３に記載の方法。

【請求項４４】

前記ｄｓＤＮＡウイルスが、ヘパドナウイルスである、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記ヘパドナウイルスが、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）であり、任意選択で、前記ＨＢＶが、ＨＢＶ遺伝子型Ａ～Ｊから選択される、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

追加のＨＢＶ治療薬剤を投与することを更に含む、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】

前記ｓｉＮＡ又は前記組成物及び前記追加のＨＢＶ治療薬剤が、同時に投与されるか、又は順次投与される、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

前記追加のＨＢＶ治療薬剤が、ヌクレオチド類似体、ヌクレオシド類似体、カプシドアセンブリモジュレーター（ＣＡＭ）、組換えインターフェロン、侵入阻害剤、小分子免疫モジュレーター、及びオリゴヌクレオチド療法から選択される、請求項４６又は４７に記載の方法。

【請求項４９】

前記ウイルス性疾患が、コロナウイルスによって引き起こされる疾患であり、任意選択で、前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である、請求項４３に記載の方法。

【請求項５０】

前記疾患が、肝臓疾患である、請求項４２に記載の方法。

【請求項５１】

前記肝臓疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）又は肝細胞がん腫（ＨＣＣ）である、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記ＮＡＦＬＤが、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である、請求項５１に記載の方法。

【請求項５３】

肝臓疾患治療薬剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項５０～５２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５４】

前記肝臓疾患治療薬剤が、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）アゴニスト、脂質改変剤、及びインクレチン系療法から選択される、請求項５３に記載の方法。

【請求項５５】

（ｉ）前記ＰＰＡＲアゴニストが、ＰＰＡＲαアゴニスト、デュアルＰＰＡＲα／δアゴニスト、ＰＰＡＲγアゴニスト、及びデュアルＰＰＡＲα／γアゴニストから選択されるか、（ｉｉ）前記脂質改変剤が、アラムコールであるか、又は（ｉｉｉ）前記インクレチン系療法が、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト若しくはジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－４）阻害剤である、請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記ｓｉＮＡ又は前記組成物及び前記肝臓疾患治療薬剤が、同時に投与されるか、又は

順次投与される、請求項４２～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、少なくとも１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、又は１５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項４２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、０．５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、又は５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項４２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回投与される、請求項４２～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、１日に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回、１週間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回、又は１ヶ月に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回投与される、請求項４２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日ごとに少なくとも１回投与される、請求項４２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日間、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５１、５２、５３、５４、又は５５週間の期間にわたって投与される、請求項４２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、５ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇの単回用量で、１０ｍｇ／ｋｇの３回用量で１週間に１回、１０ｍｇ／ｋｇの３回用量で３日に１回、又は１０ｍｇ／ｋｇの５回用量で３日に１回投与される、請求項４２～６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、１ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、又は３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの範囲の６回用量で投与され、前記第１回用量及び第２回用量が、任意選択で、少なくとも３日間隔を置いて投与され、前記第２回用量及び第３回用量は、任意選択で、少なくとも４日間隔を置いて投与され、前記第３回用量及び第４回用量、第４回用量及び第５回用量、並びに／又は第５回用量

及び第６回用量が、任意選択で、少なくとも７日間隔を置いて投与される、請求項４２～６２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６５】

前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、粒子又はウイルスベクターで投与され、前記ウイルスベクターが、任意選択で、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、フラビウイルス、単純ヘルペスウイルス、レンチウイルス、麻疹ウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、レトロウイルス、及びラブドウイルスのベクターから選択される、請求項４２～６４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】

前記ウイルスベクターが、組換えウイルスベクターである、請求項６５に記載の方法。

【請求項６７】

前記ウイルスベクターが、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ．１０、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶ－１、ＡＡＶ－２、ＡＡＶ－３、ＡＡＶ－４、ＡＡＶ－５、ＡＡＶ－６、ＡＡＶ－７、ＡＡＶ－８、ＡＡＶ－９、ＡＡＶ－１０、ＡＡＶ－１１、ＡＡＶ－１２、及びＡＡＶ－１３から選択される、請求項６５又は６６に記載の方法。

【請求項６８】

前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、全身的に投与されるか、又は局所的に投与される、請求項４２～６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】

前記ｓｉＮＡ又は前記組成物が、静脈内、皮下、又は筋肉内に投与される、請求項４２～６８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７０】

対象の疾患を治療するための、請求項９～３６のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ、又は請求項３７～４１のいずれか一項に記載の組成物の、使用。

【請求項７１】

前記疾患が、ＤＮＡウイルス若しくは二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルス又は前記疾患によって任意選択で引き起こされるウイルス性疾患である、請求項７０に記載の使用。

【請求項７２】

前記疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び肝細胞がん腫（ＨＣＣ）から任意選択で選択される、肝臓疾患である、請求項７０に記載の使用。

【請求項７３】

対象の疾患の治療に使用するための、請求項９～３６のいずれか一項に記載のｓｉＮＡ、又は請求項３７～４１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７４】

前記疾患が、ＤＮＡウイルス又は二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルス又は前記疾患によって任意選択で引き起こされるウイルス性疾患である、請求項７３に記載のｓｉＮＡ又は組成物。

【請求項７５】

前記疾患が、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び肝細胞がん腫（ＨＣＣ）から任意選択で選択される、肝臓疾患である、請求項７３に記載のｓｉＮＡ又は組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年９月８日に出願された米国仮出願第６３／２４１，９３５号に対する優先権を主張するものであり、その開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

修飾ヌクレオチドを含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子、組成物、及び方法、及びそれらの使用が記載される。

【背景技術】

【０００３】

ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）は、内因性寄生性核酸及び外因性病原性核酸の両方に対する抵抗性を媒介し、タンパク質コード遺伝子の発現を調節する、二本鎖ＲＮＡに対する生物学的応答である。短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）、例えば、ｓｉＲＮＡは、様々な疾患を治療するためのＲＮＡｉ療法のために開発されてきた。例えば、ＲＮＡｉ療法は、代謝性疾患、神経変性疾患、がん、及び病原性感染症の治療のために提案されてきた（例えば、Ｒｏｎｄｉｎｄｏｎｅ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，２０１８，４０（４Ｓ），ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．２１４４／０００１１２１６３、Ｂｏｕｄｒｅａｕ ａｎｄ Ｄａｖｉｄｓｏｎ，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ，２００６，７５：７３－９２、Ｃｈａｌｂａｔａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，２０１９，１４：３１１１－３１２８、Ａｒｂｕｔｈｎｏｔ，Ｄｒｕｇ Ｎｅｗｓ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ，２０１０，２３（６）：３４１－５０、及びＣｈｅｒｎｉｋｏｖ ｅｔ．ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０１９，ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．３３８９／ｆｐｈａｒ．２０１９．００４４４を参照されたい、それらの各々が、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）。しかしながら、ＲＮＡｉ療法の主な制限は、ｓｉＲＮＡを標的細胞に効果的に送達する能力及び、ｓｉＲＮＡの分解である。

【０００４】

本開示は、修飾核酸塩基を含むｓｉＮＡ分子を提供することによって、ｓｉＮＡ分子の送達及び安定性を改善する。本開示のｓｉＮＡ分子は、ｓｉＮＡ分子の送達及び安定性を改善するための最適化された組み合わせ及び数の修飾ヌクレオチド、ヌクレオチド長、設計（平滑末端又はオーバーハング、ヌクレオシド間連結、コンジュゲート）、並びに修飾パターンを提供する。

【発明の概要】

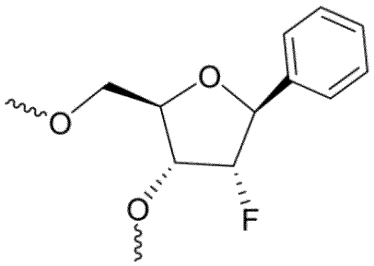
【０００５】

本明細書に記載されるのは、新規の修飾核酸塩基モノマー、ホスフェート模倣体、及び／又は他の修飾を含む、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子である。本明細書に記載されるのはまた、様々な疾患及び状態を治療するために開示されるｓｉＮＡ分子を使用する方法である。

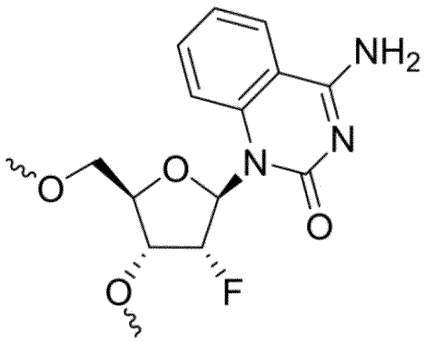
【０００６】

第１の態様では、本開示は、以下の構造：

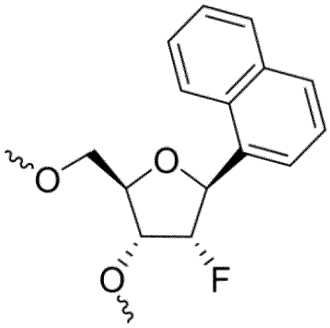
【化１】



（ｆＢ）、



（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、



又は （ｆＮ）

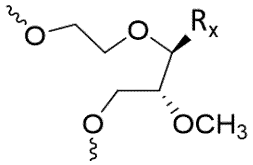
を含むヌクレオチド、並びに前述のヌクレオチドのうちのいずれか１つ又はこれらのヌクレオチドの組み合わせを含む核酸配列及びｓｉＮＡを提供する。

【０００７】

第２の態様では、本開示は、以下の構造：

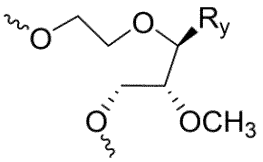
【０００８】

【化２】



を含むヌクレオチドを提供し、式中、Ｒｘは、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。例えば、ヌクレオチドは、以下の構造：

【化３】

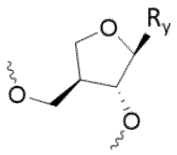


を含み得、式中、Ｒｙは、核酸塩基である。

【０００９】

第３の態様では、本開示は、以下の構造：

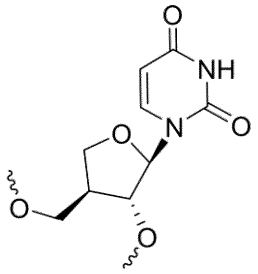
【化４】



（ａｐＮ）

を含むヌクレオチドを提供し、式中、Ｒ$_y$は、核酸塩基であり、核酸配列及びｓｉＮＡは、前述のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチドは、以下の構造を含み得る。

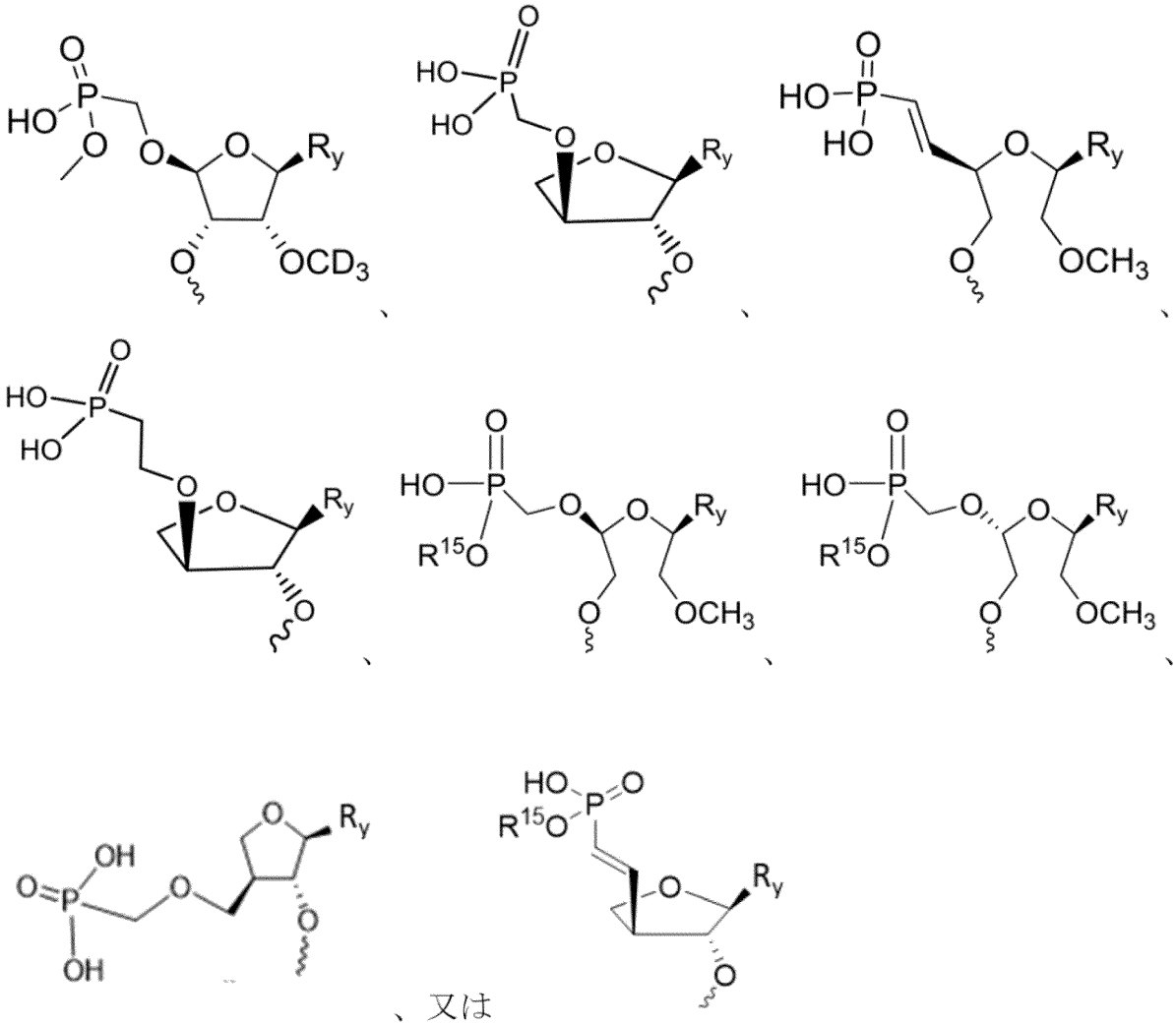
【化５】



【００１０】

第４の態様では、本開示は、以下の構造：

【化６】



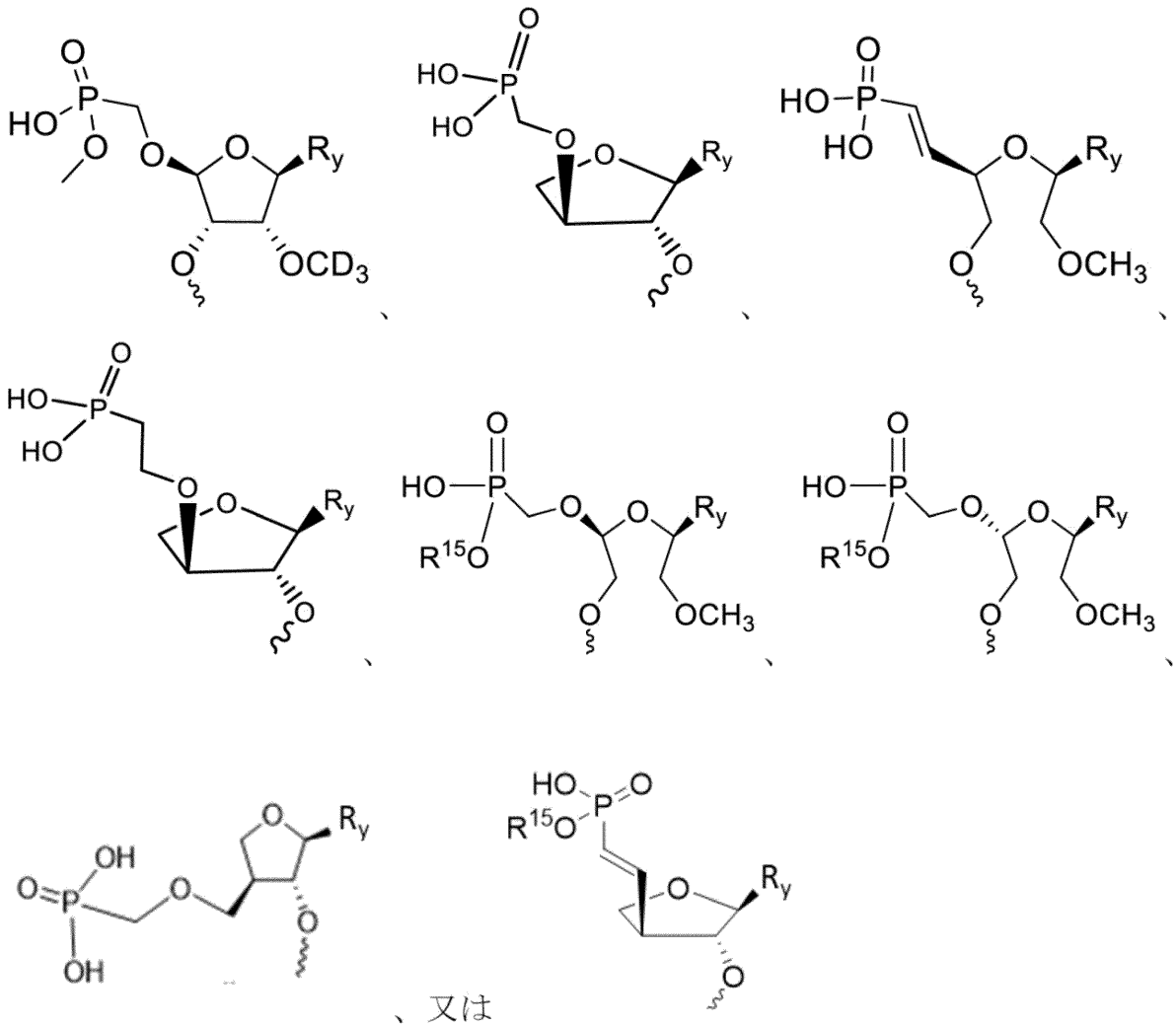
を含むヌクレオチドホスフェート模倣体を提供し、式中、Ｒ$_y$は、核酸塩基であり、Ｒ^{15}は、Ｈ又はＣＨ$_3$である。

【００１１】

本開示は、第１、第２、又は第３の態様による、少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個のヌクレオチドを含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子を提供し、これらは、任意選択で、ｓｉＮＡのシード領域に位置してもよく、及び／又はそれを不安定化することが可能であってもよい。いくつかの実施形態で

は、アンチセンス鎖は、

【化７】



から選択される５’安定化エンドキャップを含み得、式中、R_yは、核酸塩基であり、R^{15}は、Ｈ又はCH_3である。

【００１２】

本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子を提供し、アンチセンスは、その５’末端に第４の態様に一致するヌクレオチドホスフェート模倣体を含む。

【００１３】

本開示は、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、

（ａ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

１５～３０ヌクレオチド長であり、

２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、

８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

１５～３０ヌクレオチド長であり、

２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｂ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

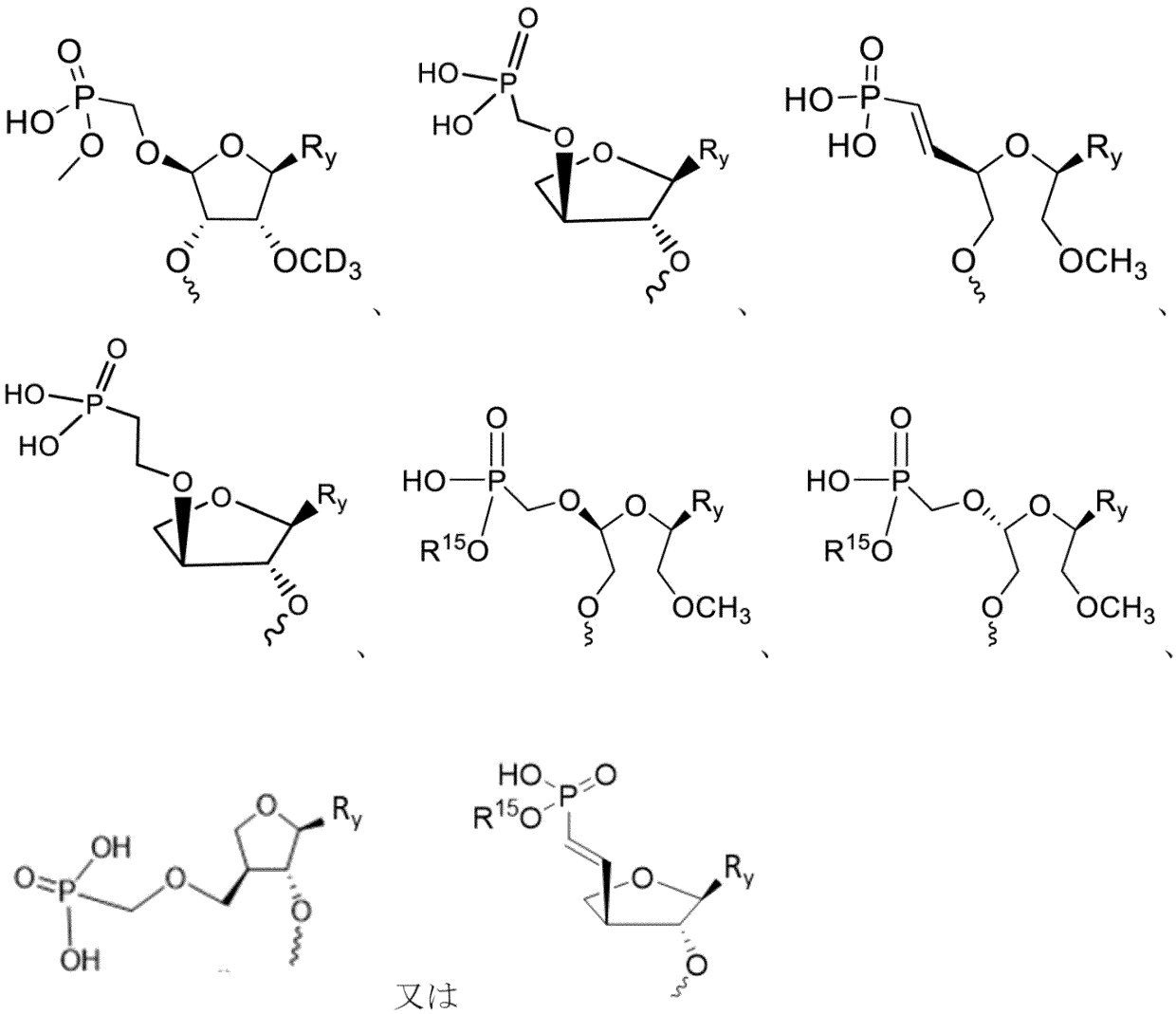
（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含み、

センス鎖及び／又はアンチセンス鎖が、第１、第２、又は第３の態様による、少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個のヌクレオチドを含む、ｓｉＮＡ分子を提供する。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、

【００１４】

【化８】



から選択される５’安定化エンドキャップを含み得、式中、R_yは、核酸塩基であり、R^{15}は、Ｈ又はＣＨ$_3$である。

【００１５】

本開示は、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子であって、

（ａ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

１５～３０ヌクレオチド長であり、

２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

１５～３０ヌクレオチド長であり、

２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される

１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｂ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含み、

アンチセンス鎖が、第４の態様によるヌクレオチドホスフェート模倣体をその５’末端に含む、ｓｉＮＡ分子を提供する。

【００１６】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、独立して、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。

【００１７】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、独立して、１つ以上のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。

【００１８】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、リン酸化ブロッカー、ガラクトサミン、及び／又は５’安定化エンドキャップを更に含む。

【００１９】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、（ｉ）センス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。

【００２０】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を更に含む。いくつかの実施形態では、（ｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にあり、（ｉｉｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にあり、並びに／又は（ｉｖ）少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３

’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。

【００２１】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、（ｉ）センス鎖の少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。

【００２２】

開示されたｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を更に含む。いくつかの実施形態では、（ｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にあり、（ｉｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３’末端のヌクレオチド間にあり、（ｉｉｉ）アンチセンス鎖の少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３’末端から１及び２’位置のヌクレオチド間にあり、並びに／又は（ｉｖ）少なくとも１個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。

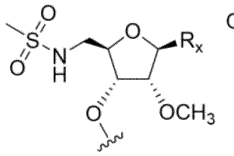
【００２３】

本開示は、センス鎖及びアンチセンス鎖を含む短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）を更に提供し、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖は、独立して、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。

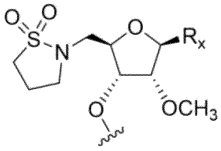
【００２４】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式（１）～式（１６）、式（９Ｘ）～式（１２Ｘ）、式（１６Ｘ）、式（９Ｙ）～式（１２Ｙ）、式（１６Ｙ）、式（２１）～式（３６）、式３６Ｘ、式（４１）～（５６）、式（４９Ｘ）～（５２Ｘ）、式（４９Ｙ）～（５２Ｙ）、式５６Ｘ、式５６Ｙ、式（６１）、式（６２）、及び式（６３）：

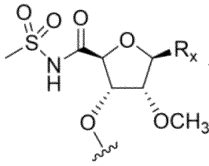
【化９－１】



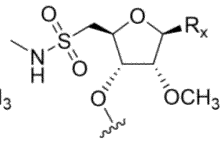
式(1)



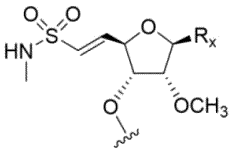
式(2)



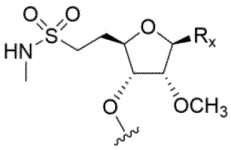
式(3)



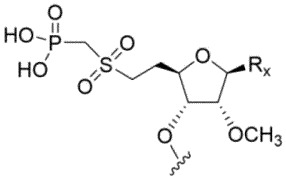
式(4)



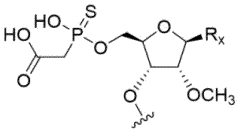
式(5)



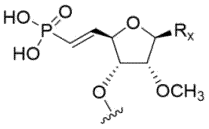
式(6)



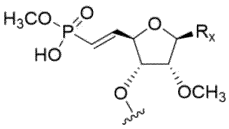
式(7)



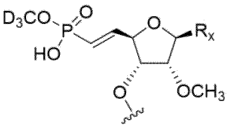
式(8)



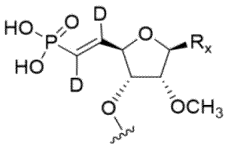
式(9)



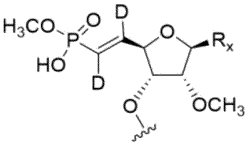
式(9X)



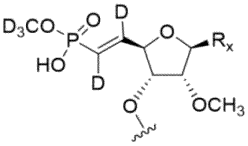
式(9Y)



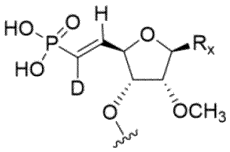
式(10)



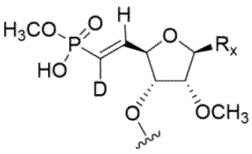
式(10X)



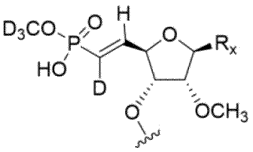
式(10Y)



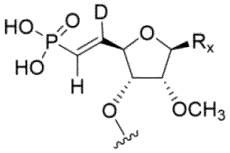
式(11)



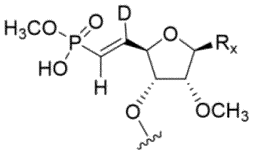
式(11X)



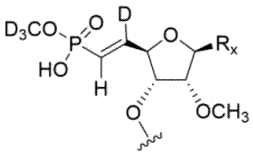
式(11Y)



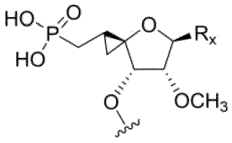
式(12)



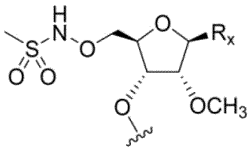
式(12X)



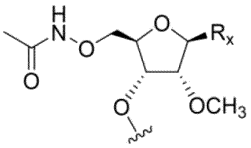
式(12Y)



式(13)

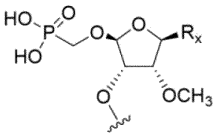


式(14)

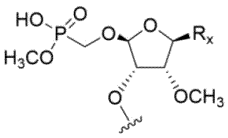


式(15)

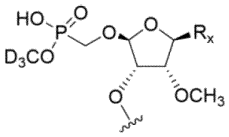
【化９－２】



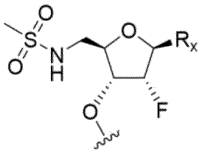
式(16)



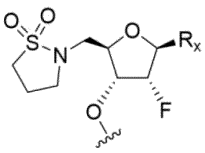
式(16X)



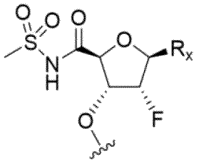
式(16Y)



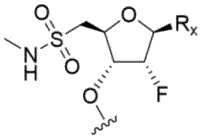
式(21)



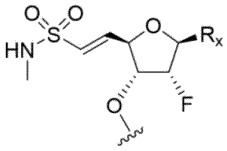
式(22)



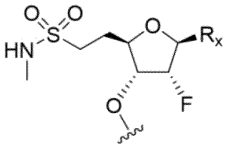
式(23)



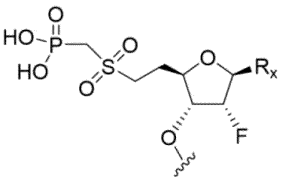
式(24)



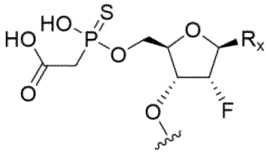
式(25)



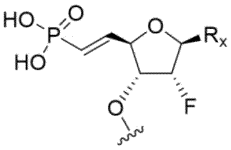
式(26)



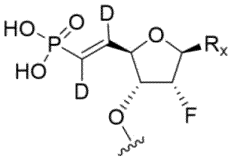
式(27)



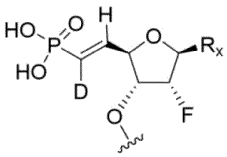
式(28)



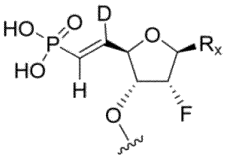
式(29)



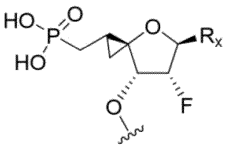
式(30)



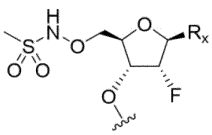
式(31)



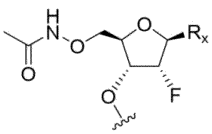
式(32)



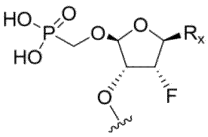
式(33)



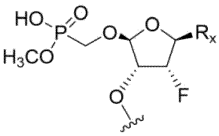
式(34)



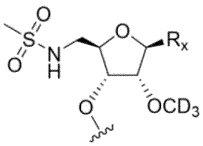
式(35)



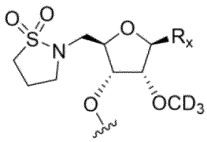
式(36)



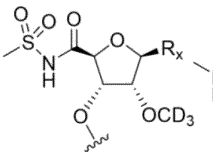
式(36X)



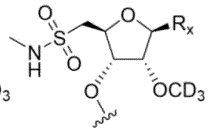
式(41)



式(42)

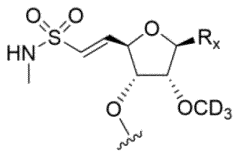


式(43)

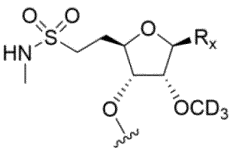


式(44)

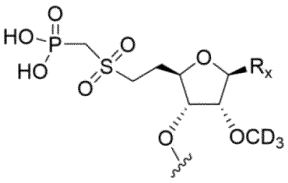
【化９－３】



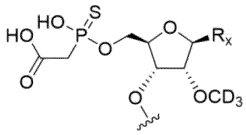
式(45)



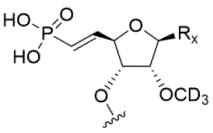
式(46)



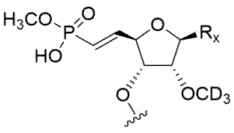
式(47)



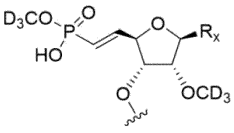
式(48)



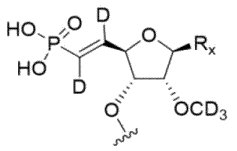
式(49)



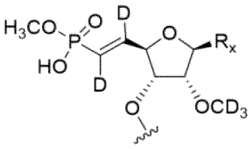
式(49X)



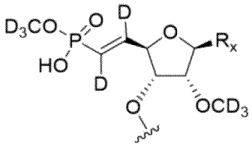
式(49Y)



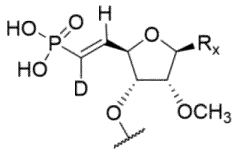
式(50)



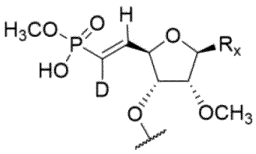
式(50X)



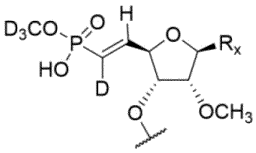
式(50Y)



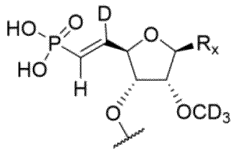
式(51)



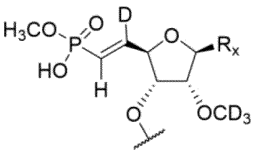
式(51X)



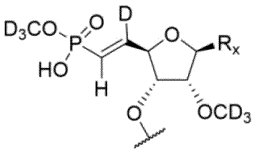
式(51Y)



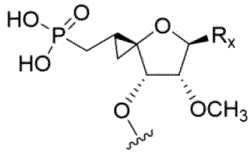
式(52)



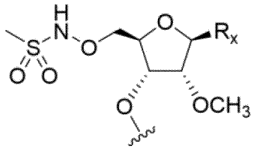
式(52X)



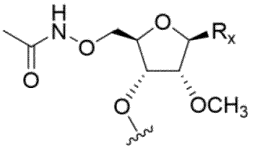
式(52Y)



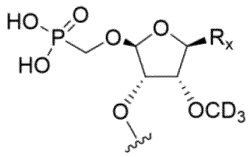
式(53)



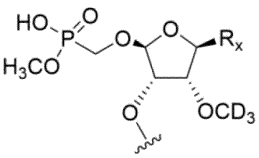
式(54)



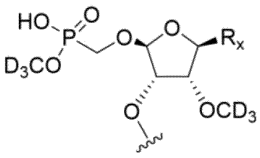
式(55)



式(56)

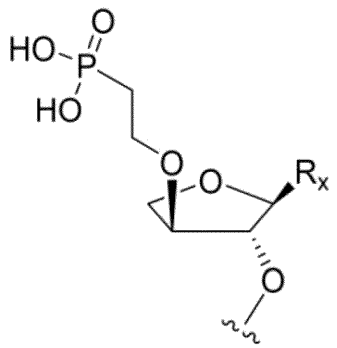


式(56X)

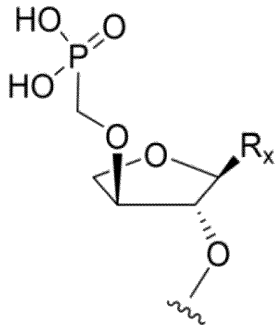


式(56Y)

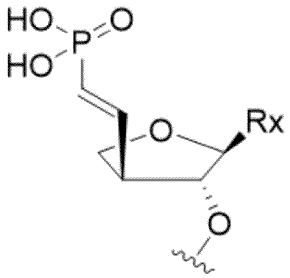
【化９－４】



式(61)



式(62)



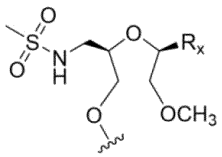
式(63)

からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_xは、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

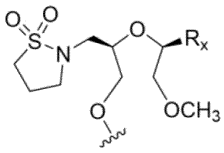
【００２５】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式（７１）～式（８６）、式（７９Ｘ）～式（８２Ｘ）、式（７９Ｙ）～（８２Ｙ）、式８６Ｘ、式８６Ｘ’、式８６Ｙ、及び式８６Ｙ’：

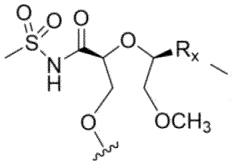
【化１０－１】



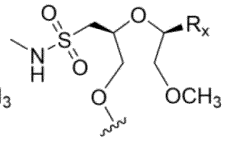
式(71)



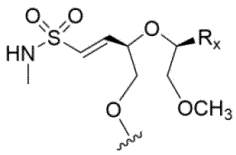
式(72)



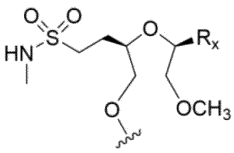
式(73)



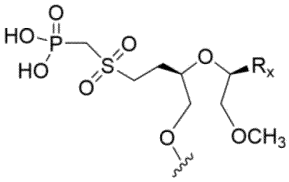
式(74)



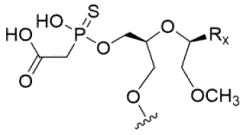
式(75)



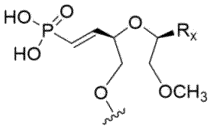
式(76)



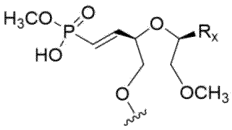
式(77)



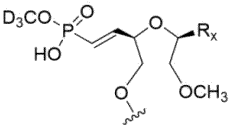
式(78)



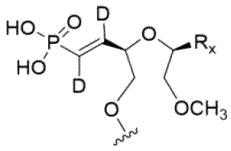
式(79)



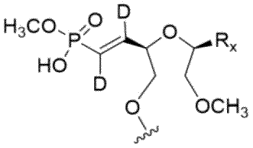
式(79X)



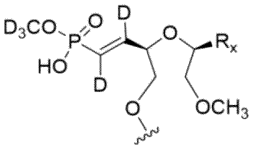
式(79Y)



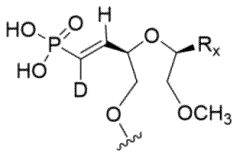
式(80)



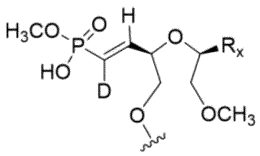
式(80X)



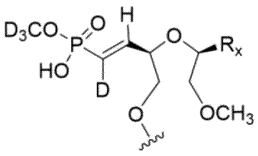
式(80Y)



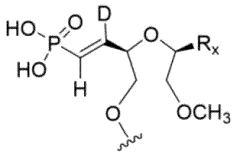
式(81)



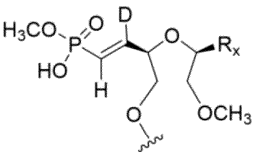
式(81X)



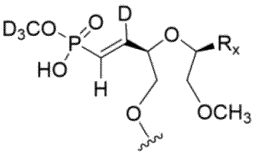
式(81Y)



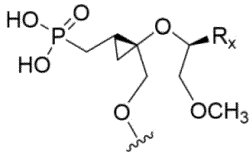
式(82)



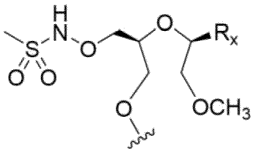
式(82X)



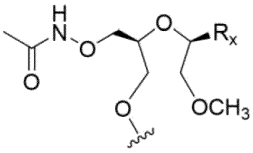
式(82Y)



式(83)

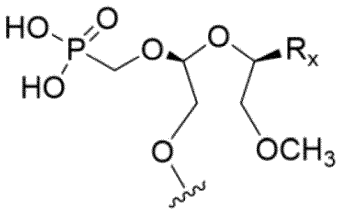


式(84)

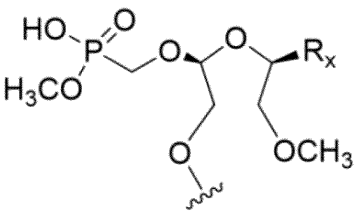


式(85)

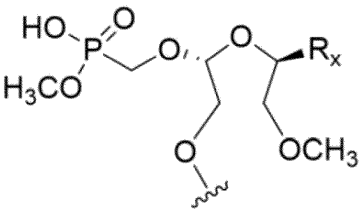
【化１０－２】



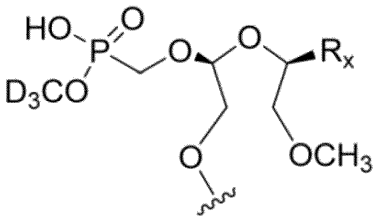
式(86)



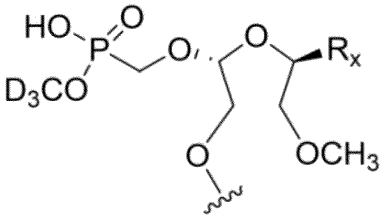
式(86X)



式(86X')



式(86Y)



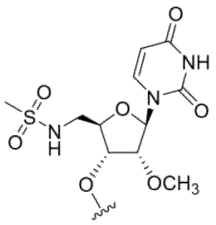
式(86Y')

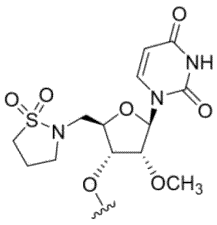
からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_xは、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

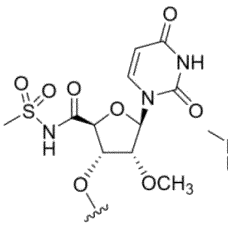
【００２６】

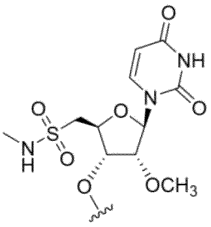
開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式（１Ａ）～（１５Ａ）、式（１Ａ－１）～（７Ａ－１）、式（１Ａ－２）～（７Ａ－２）、式（１Ａ－３）～（７Ａ－３）、式（１Ａ－４）～（７Ａ－４）、式（９Ｂ）～（１２Ｂ）、式（９ＡＸ）～（１２ＡＸ）、式（９ＡＹ）～（１２ＡＹ）、式（９ＢＸ）～（１２ＢＸ）、及び式（９ＢＹ）～（１２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

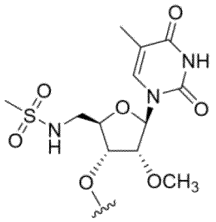
【化１１－１】

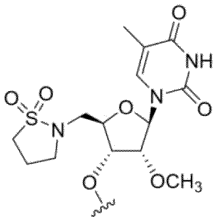

式(1A)

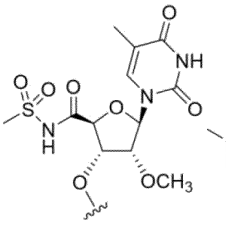

式(2A)

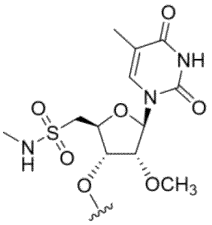

式(3A)

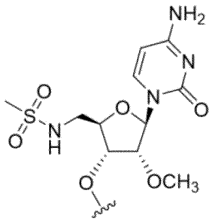

式(4A)

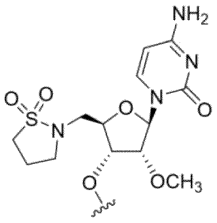

式(1A-1)

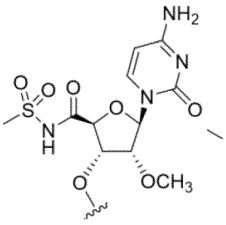

式(2A-1)

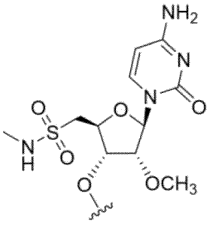

式(3A-1)

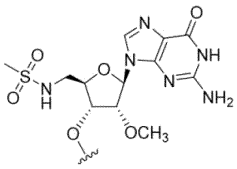

式(4A-1)

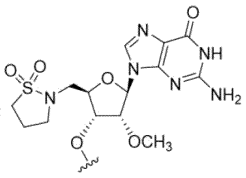

式(1A-2)

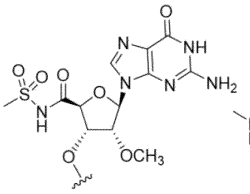

式(2A-2)

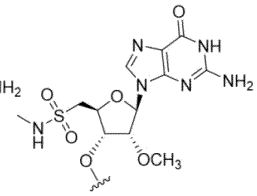

式(3A-2)

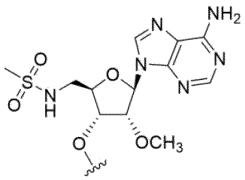

式(4A-2)

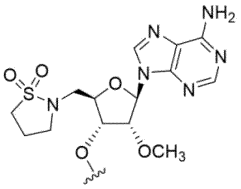

式(1A-3)

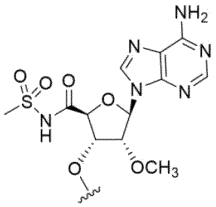

式(2A-3)

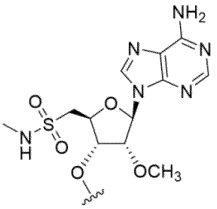

式(3A-3)

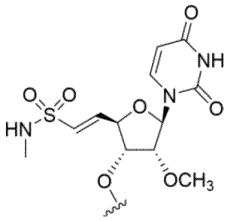

式(4A-3)

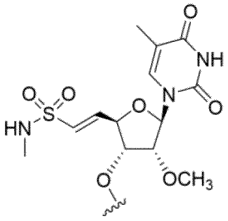

式(1A-4)

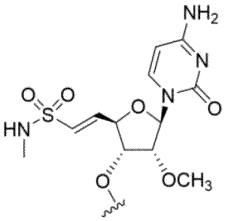

式(2A-4)


式(3A-4)

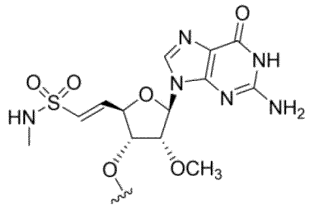

式(4A-4)

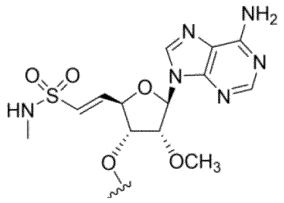

式(5A)

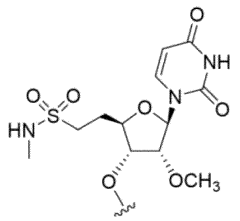

式(5A-1)

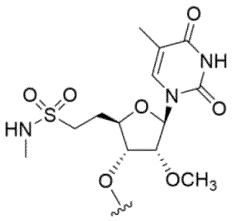

式(5A-2)

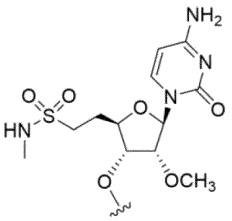
【化１１－２】

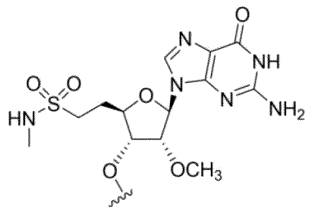

式(5A-3)

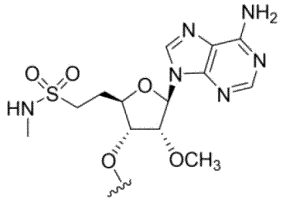

式(5A-4)

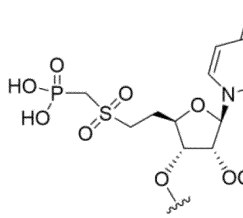

式(6A)

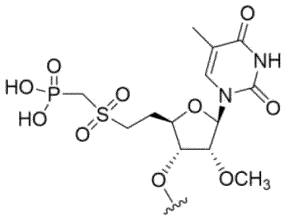

式(6A-1)

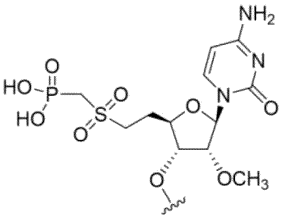

式(6A-2)

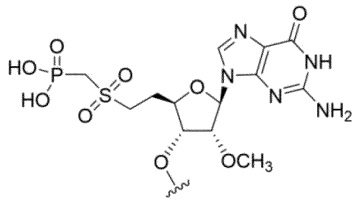

式(6A-3)

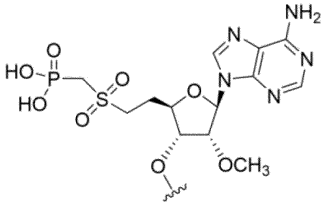

式(6A-4)

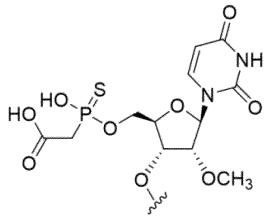

式(7A)

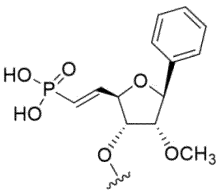

式(7A-1)

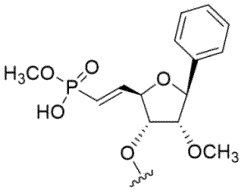

式(7A-2)

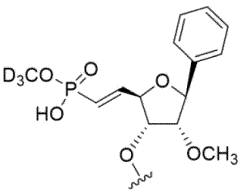

式(7A-3)


式(7A-4)

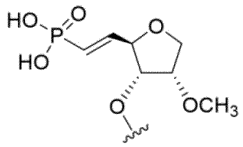

式(8A)

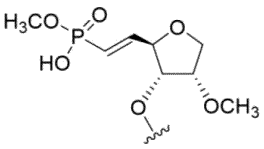

式(9A)

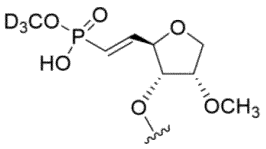

式(9AX)

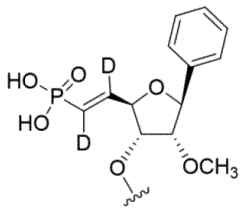

式(9AY)

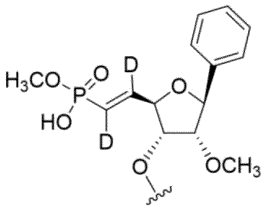
【化１１－３】

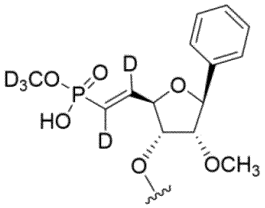

式 (9B)

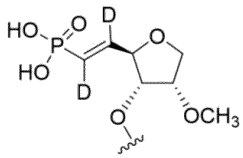

式 (9BX)

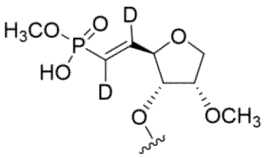

式(9BY)

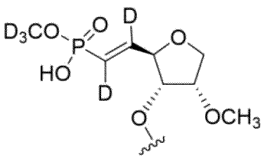

式 (10A)

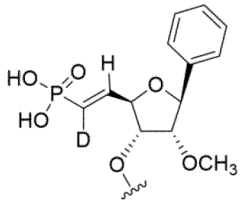

式(10AX)

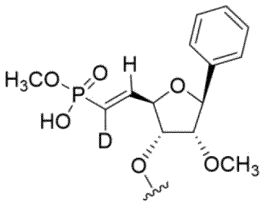

式 (10AY)

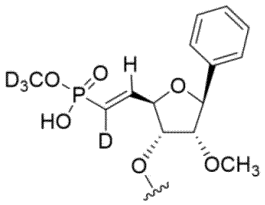

式 (10B)

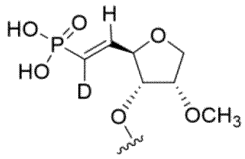

式 (10BX)

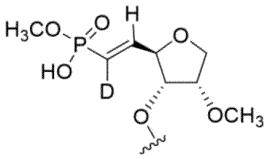

式(10BY)

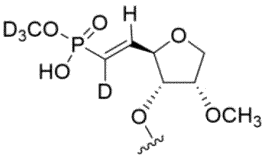

式 (11A)

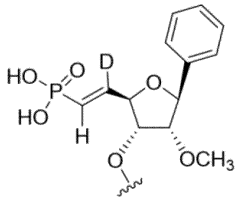

式(11AX)

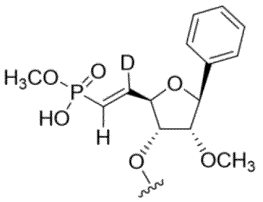

式 (11AY)

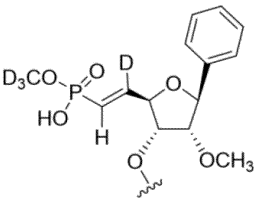

式 (11B)

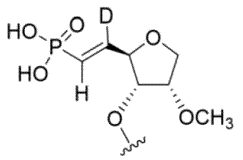

式 (11BX)

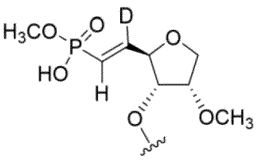

式 (11BY)

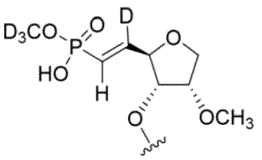

式(12A)


式(12AX)

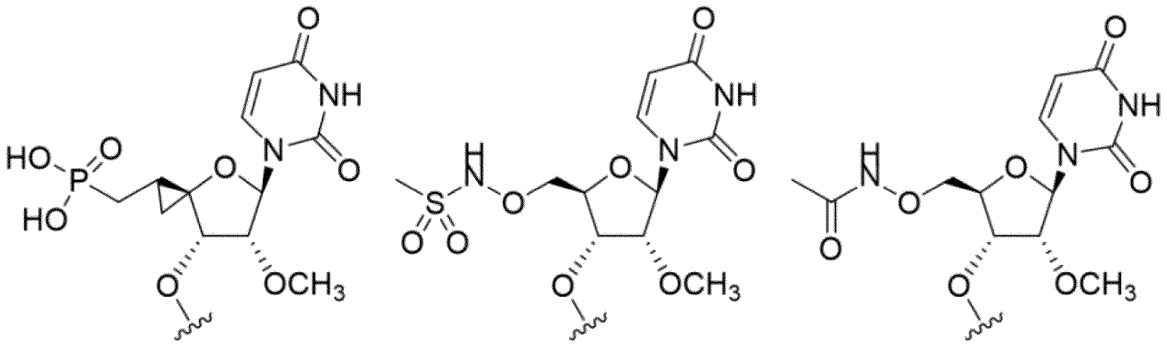

式 (12AY)


式 (12B)


式 (12BX)


式(12BY)

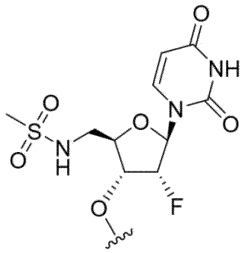
【化１１－４】

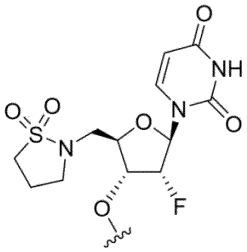


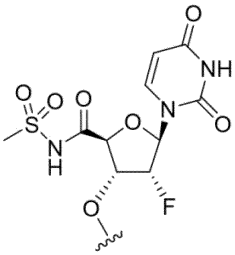
式 (13A)　式(14A)　式(15A)

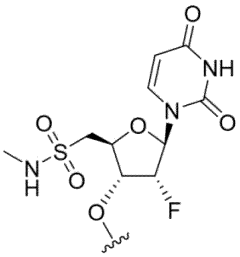
【００２７】
開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式（２１Ａ）～（３５Ａ）、式（２９Ｂ）～（３２Ｂ）、式（２９ＡＸ）～（３２ＡＸ）、式（２９ＡＹ）～（３２ＡＹ）、式（２９ＢＸ）～（３２ＢＸ）、及び式（２９ＢＹ）～（３２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

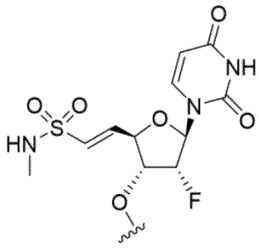
【化１２－１】

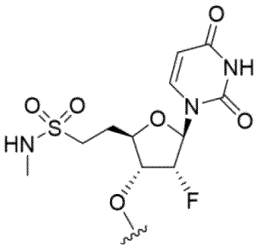

式(21A)

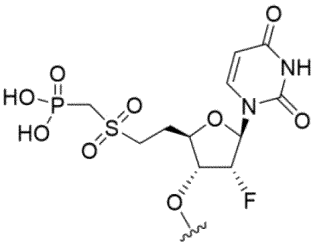

式(22A)

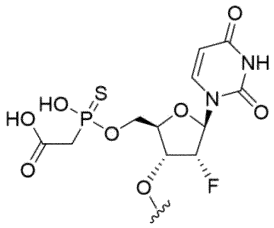

式(23A)

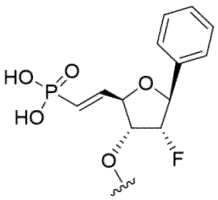

式(24A)

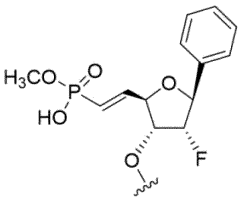

式(25A)

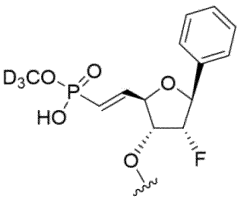

式(26A)

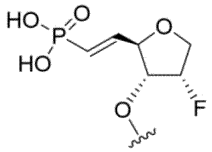

式(27A)

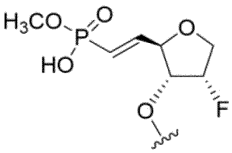

式(28A)

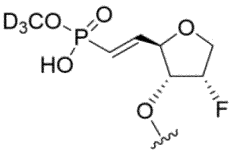

式(29A)

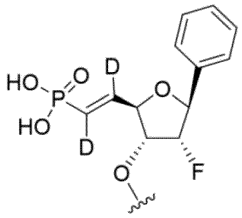

式(29AX)

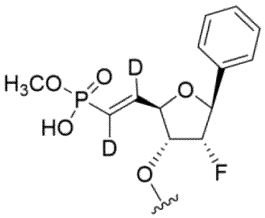

式(29AY)

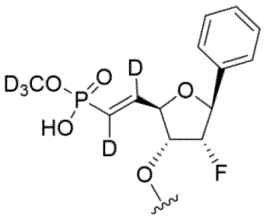

式(29B)

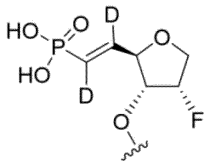

式(29BX)

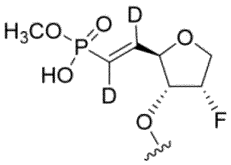

式(29BY)

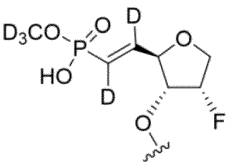

式(30A)


式(30AX)

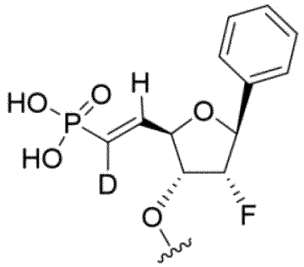

式(30AY)

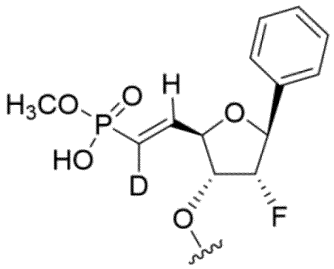

式(30B)

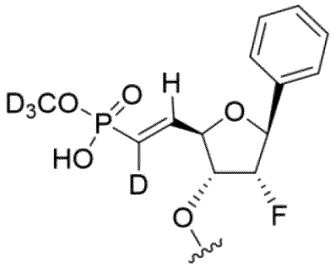

式(30BX)

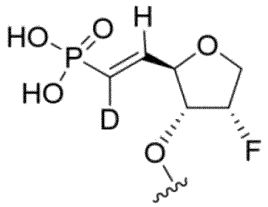

式(30BY)

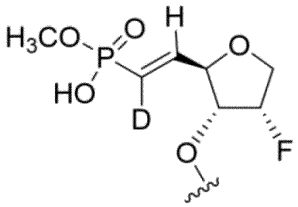
【化１２－２】

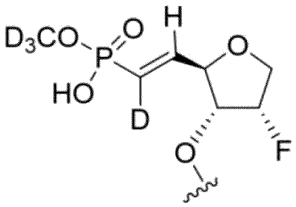

式(31A)

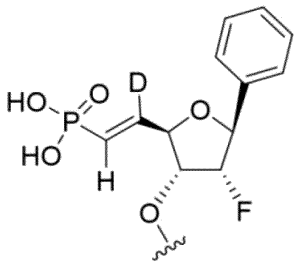

式(31AX)

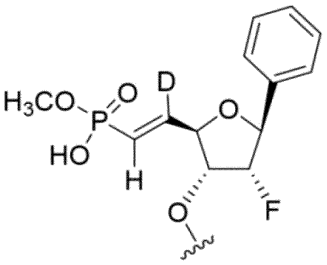

式(31AY)

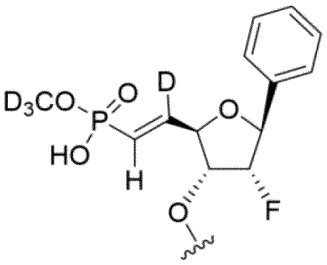

式(31B)

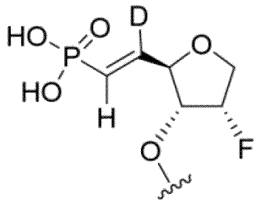

式(31BX)

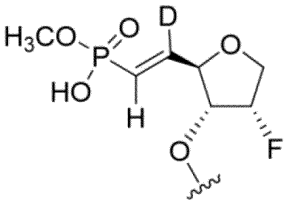

式(31BY)

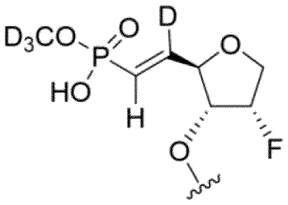

式(32A)

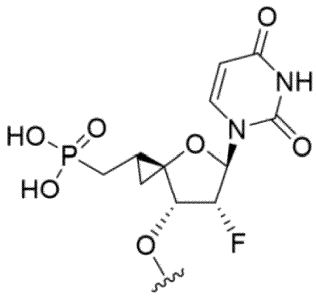

式(32AX)

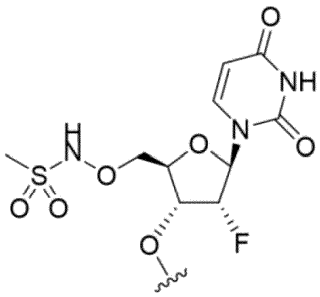

式(32AY)

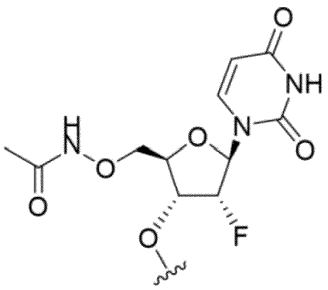

式(32B)


式(32BX)


式(32BY)


式(33A)

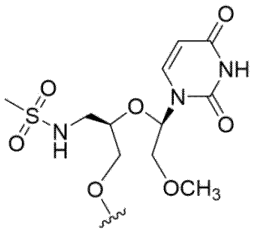

式(34A)


式(35A)

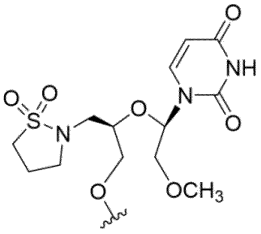
【００２８】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、式（７１Ａ）～（８６Ａ）、式（７９ＸＡ）～（８２ＸＡ）、式（７９ＹＡ）～（８２ＹＡ）、式（８６ＸＡ）、式（８６Ｘ’Ａ）、式（８６Ｙ）、及び式（８６Ｙ’）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

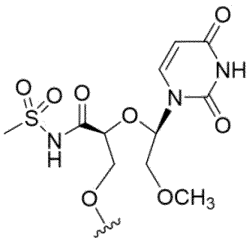
【化１３－１】



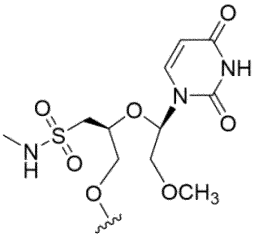
式(71A)



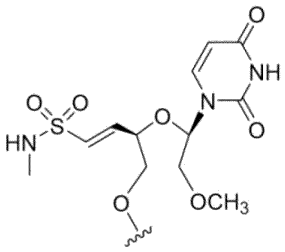
式(72A)



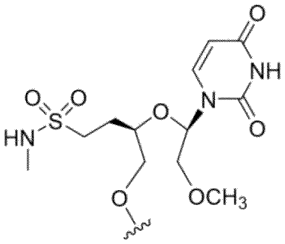
式(73A)



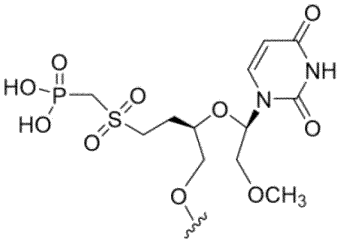
式(74A)



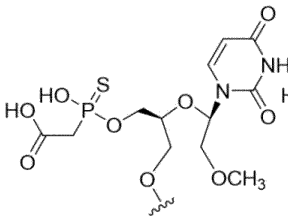
式(75A)



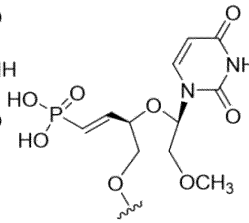
式(76A)



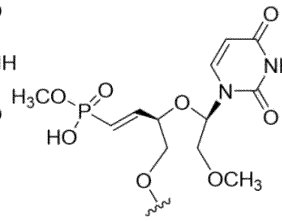
式(77A)



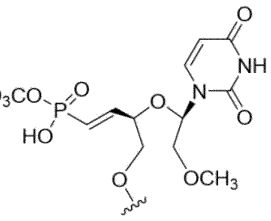
式(78A)



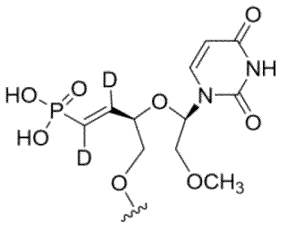
式(79A)



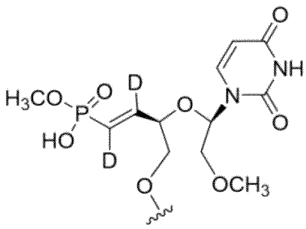
式(79XA)



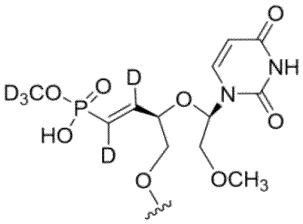
式(79YA)



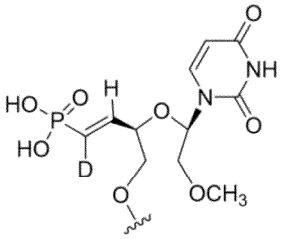
式(80A)



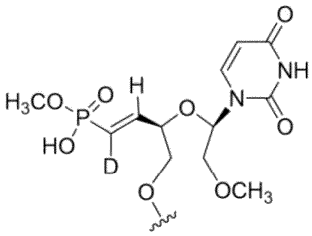
式(80XA)



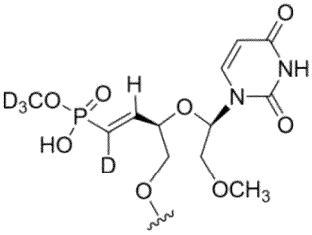
式(80YA)



式(81A)

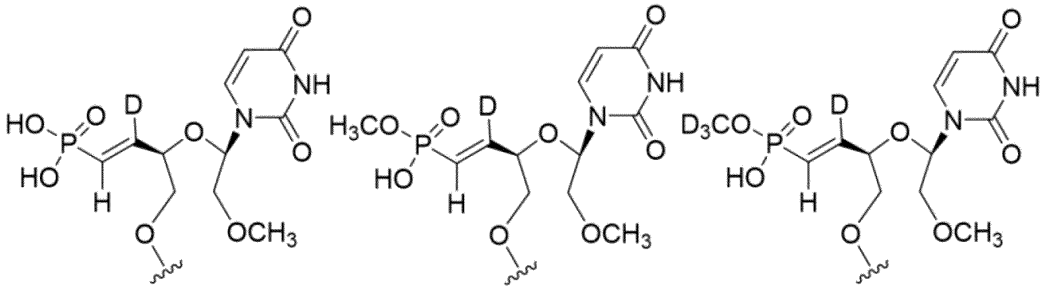


式(81XA)

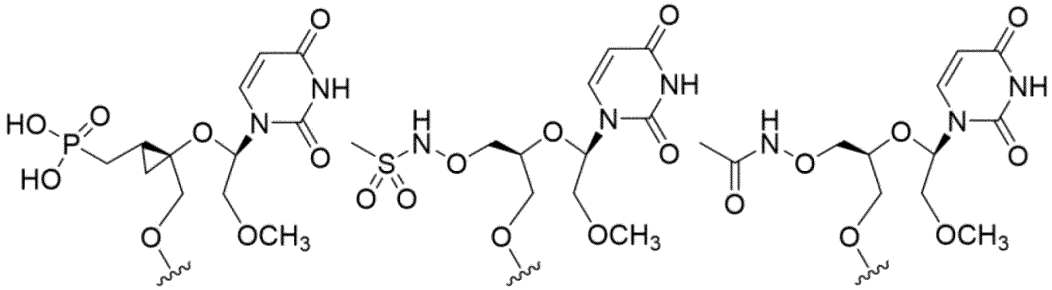


式(81YA)

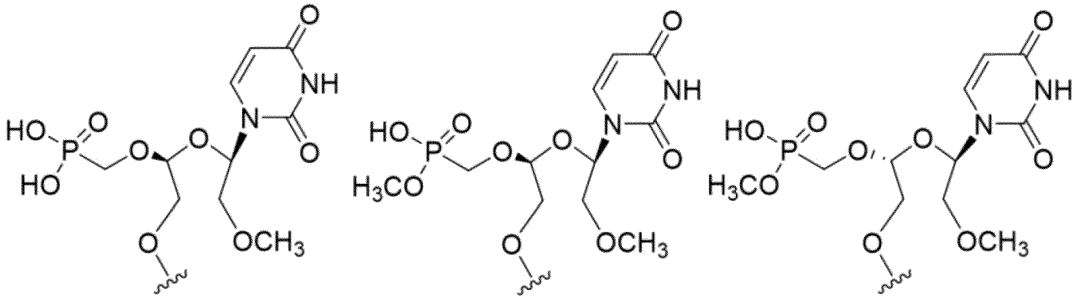
【化１３－２】



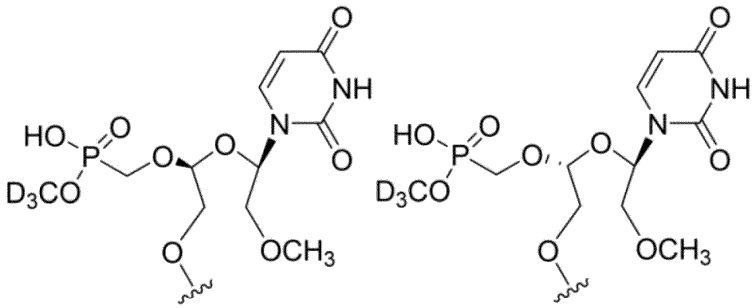
式(82A)　式(82XA)　式(82YA)



式(83A)　式(84A)　式(85A)



式(86A)　式(86XA)　式(86X'A)

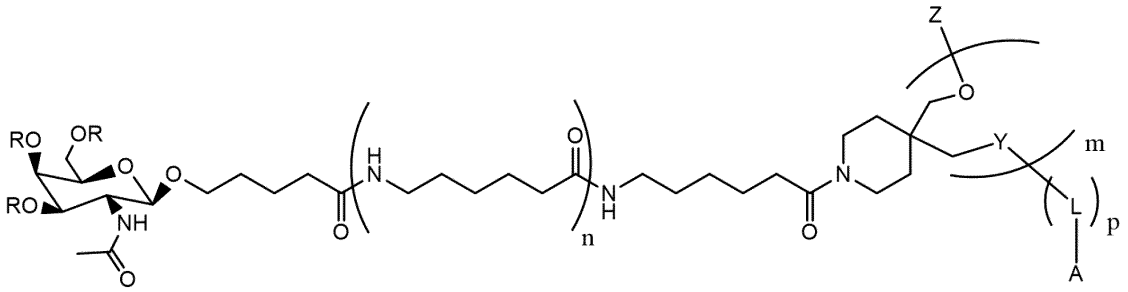


式(86Y)　式(86Y')

【００２９】

開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、ガラクトサミンを更に含む。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、式（ＶＩ）：

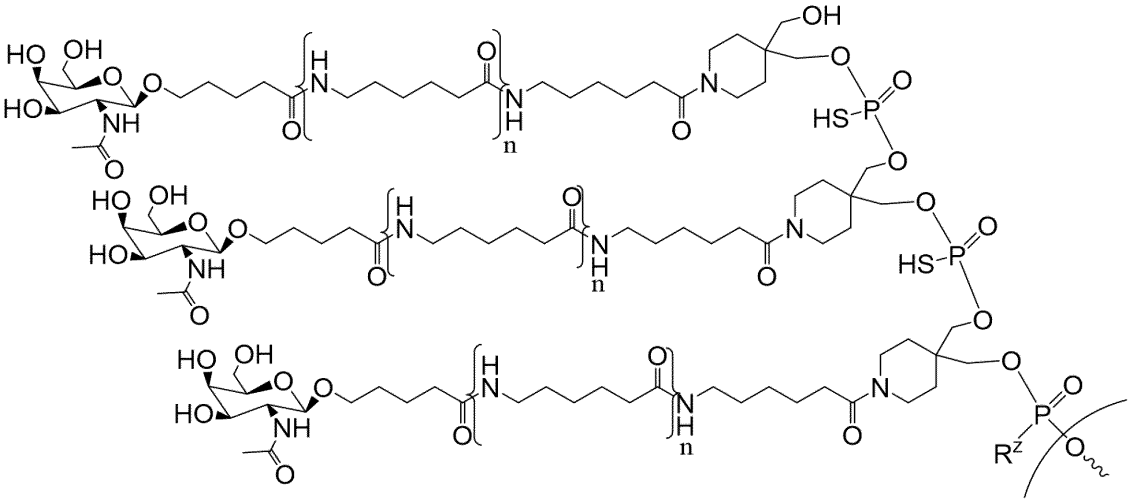
【化１４】



のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）であり、式中、
ｍが、１、２、３、４、又は５であり、
各ｎが、独立して、１又は２であり、
ｐが、０又は１であり、
各Ｒが、独立して、Ｈであり、
各Ｙが、独立して、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＨ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）－、及び－Ｏ－Ｐ（Ｓ）Ｓ－から選択され、
Ｚが、Ｈ、又は第２の保護基であり、
いずれかのＬがリンカーであるか、又はＬ及びＹが、組み合わせてリンカーであり、
Ａが、Ｈ、ＯＨ、第３の保護基、活性化基、又はオリゴヌクレオチドである。

【００３０】
開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、式（ＶＩＩ）：

【化１５】



のＮ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）であり、式中、R^zは、ＯＨ又はＳＨであり、各ｎは、独立して、１又は２である。

【００３１】
開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、（ｉ）ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端は、平滑末端であり、（ｉｉ）ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端は、オーバーハングを含み、オーバーハングは、少なくとも１つのヌクレオチドを含むか、又は（ｉｉｉ）ｓｉＮＡの両方の末端は、オーバーハングを含み、オーバーハングは、少なくとも１つのヌクレオチドを含む。

【００３２】
開示されるｓｉＮＡ分子のいくつかの実施形態では、（ｉ）標的遺伝子は、ウイルス遺伝子であるか、（ｉｉ）標的遺伝子は、ＤＮＡウイルス由来の遺伝子であるか、（ｉｉｉ）標的遺伝子は、二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルス由来の遺伝子であるか、（ｉｖ）

標的遺伝子は、ヘパドナウイルス由来の遺伝子であるか、（ｖ）標的遺伝子は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）由来の遺伝子であるか、（ｖｉ）標的遺伝子は、遺伝子型Ａ～Ｊのいずれか１つのＨＢＶ由来の遺伝子であるか、又は（ｖｉｉ）標的遺伝子は、ＨＢＶのＳ遺伝子若しくはＸ遺伝子から選択される。

【００３３】

本開示は、表１、表２、表３、表４、及び表５に示されるｓｉＮＡを提供する。

【００３４】

本開示は、本明細書に開示されるｓｉＮＡと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に開示される２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれより多くのｓｉＮＡを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、追加の治療薬剤を更に含んでいてもよい。例えば、追加の治療薬剤は、ヌクレオチド類似体、ヌクレオシド類似体、カプシドアセンブリモジュレーター（ＣＡＭ）、組換えインターフェロン、侵入阻害剤、小分子免疫モジュレーティブ、及び追加のｓｉＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）、ＮＡＰ、又はＳＴＯＰＳ（商標）などのオリゴヌクレオチド療法から選択される。

【００３５】

本開示は、本明細書に開示されるｓｉＮＡ又は本明細書に開示されるｓｉＮＡを含む組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における疾患の治療方法を提供する。本開示は、対象における疾患を治療するための開示されるｓｉＮＡ及び組成物の使用を更に提供する。本開示は、対象における疾患の治療に使用するためのｓｉＮＡ及び組成物を更に提供する。

【００３６】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、疾患は、ＤＮＡウイルス又は二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルスによって任意選択で引き起こされるウイルス性疾患である。いくつかの実施形態では、ｄｓＤＮＡウイルスは、ヘパドナウイルスである。いくつかの実施形態では、ヘパドナウイルスは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）であり、任意選択で、ＨＢＶは、ＨＢＶ遺伝子型Ａ～Ｊから選択される。いくつかの実施形態では、方法及び使用は、追加のＨＢＶ治療薬剤を投与することを更に含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物及び追加のＨＢＶ治療薬剤は、同時に投与されるか、又は順次投与される。いくつかの実施形態では、追加のＨＢＶ治療薬剤は、ヌクレオチド類似体、ヌクレオシド類似体、カプシドアセンブリモジュレーター（ＣＡＭ）、組換えインターフェロン、侵入阻害剤、小分子免疫モジュレーター、及びオリゴヌクレオチド療法から選択される。いくつかの実施形態では、ウイルス性疾患は、コロナウイルスによって引き起こされる疾患であり、任意選択で、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。

【００３７】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、疾患は、肝臓疾患である。いくつかの実施形態では、肝臓疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）又は肝細胞がん腫（ＨＣＣ）である。いくつかの実施形態では、ＮＡＦＬＤは、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。いくつかの実施形態は、肝臓疾患治療薬剤を対象に投与することを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、肝臓疾患治療薬剤は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）アゴニスト、脂質改変剤、及びインクレチン系療法から選択される。いくつかの実施形態では、（ｉ）ＰＰＡＲアゴニストは、ＰＰＡＲαアゴニスト、デュアルＰＰＡＲα／δアゴニスト、ＰＰＡＲγアゴニスト、及びデュアルＰＰＡＲα／γアゴニストから選択されるか、（ｉｉ）脂質改変剤は、アラムコールであるか、又は（ｉｉｉ）インクレチン系療法は、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト若しくはジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－４）阻害剤である。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物及び肝臓疾患治療薬剤は、同時に投与されるか、又は順次投与される。

【００３８】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、少なくとも

１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、又は１５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００３９】

開示される方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、０．５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、又は５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００４０】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回投与される。

【００４１】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、１日に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回、１週間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回、又は１ヶ月に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０回投与される。

【００４２】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日ごとに少なくとも１回投与される。

【００４３】

開示された方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日間、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５１、５２、５３、５４、又は５５週間の期間にわたって投与される。

【００４４】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、５ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇの単回用量で、１０ｍｇ／ｋｇの３回用量で１週間に１回、１０ｍｇ／ｋｇの３回用量で３日に１回、又は１０ｍｇ／ｋｇの５回用量で３日に１回投与される。

【００４５】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、１ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ、又は３ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの範囲の６回用量で投与され、第１回用量及び第２回用量は、任意選択で、少なくとも３日間隔を置いて投与され、第２回用量及び第３回用量は、任意選択で、少なくとも４日間隔を置いて投与され、第３回用量及び第４回用量、第４回用量及び第５回用量、並びに／又は第５回用量及び第６回用量は、任意選択で、少なくとも７日間隔を置いて投与される。

【００４６】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、粒子又はウイルスベクターで投与され、ウイルスベクターは、任意選択で、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、フラビウイルス、単純ヘルペスウイルス、レンチウイルス、麻疹ウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、レトロウイルス、及びラブドウイルスのベクターから選択される。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、組換えウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ．１０、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶ－１、ＡＡＶ－２、ＡＡＶ－３、ＡＡＶ－４、ＡＡＶ－５、ＡＡＶ－６、ＡＡＶ－７、ＡＡＶ－８、ＡＡＶ－９、ＡＡＶ－１０、ＡＡＶ－１１、ＡＡＶ－１２、及びＡＡＶ－１３から選択される。

【００４７】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、全身的に投与されるか、又は局所的に投与される。

【００４８】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ又は組成物は、静脈内、皮下、又は筋肉内に投与される。

【００４９】

前述の概要及び以下の発明を実施するための形態は、例示的及び説明的であり、特許請求される本開示の更なる説明を提供することを意図している。他の目的、利点、及び新規の特徴は、以下の図面の簡単な説明及び本開示の詳細な説明から、当業者に容易に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００５０】

【図１】例示的なｓｉＮＡ分子を示す。

【図２】例示的なｓｉＮＡ分子を示す。

【図３Ａ－３Ｄ】例示的な二本鎖ｓｉＮＡ分子を示す。

【図３Ｅ－３Ｈ】例示的な二本鎖ｓｉＮＡ分子を示す。

【図４】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－００９、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１０で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【図５Ａ】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１７（ＧａｌＮＡｃの添加を伴う）、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１８（ＧａｌＮＡｃの添加を伴う）で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【図５Ｂ】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、対照７、又は対照８で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【図６】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１１、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１２、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１３で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【図７】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２６、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２７、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２８、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２９、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３０、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３１、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０３２で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【図８】ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４６、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４７、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４８、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０４９で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【００５１】

本明細書に開示されるのは、塩基の代わりに独自の化学部分を含み得、中央フラノース環の３’及び４’炭素間の結合（すなわち、アンロックドヌクレオチド）を欠き得、及び／又はリン酸模倣基（そのようなヌクレオチドは、以降「ヌクレオチドホスフェート模倣体」と称され得る）を有し得る新規の修飾ヌクレオベースモノマーである。また、本明細書に開示されるのは、修飾核酸塩基（すなわち、ヌクレオチド）を含む短い干渉核酸（ｓｉ

ＮＡ）分子である。

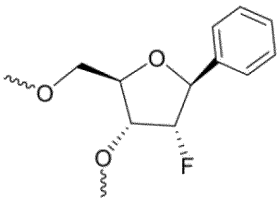
【００５２】

一般に、本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、二本鎖ｓｉＮＡ（ｄｓ－ｓｉＮＡ）分子であってもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから選択される修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、少なくとも１つのリン酸化ブロッカーを含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、５’安定化エンドキャップ（本開示のヌクレオチドホスフェート模倣体を含むが、これらに限定されない）を含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、ガラクトサミンを含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、１つ以上の平滑末端を含んでいてもよい。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子は、１つ以上のオーバーハングを含んでいてもよい。

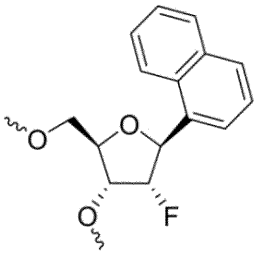
【００５３】

例えば、本開示は、以下の構造を含む修飾ヌクレオチドを提供する：

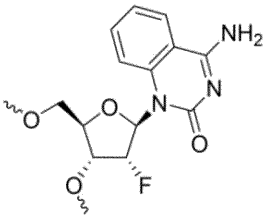
【化１６】



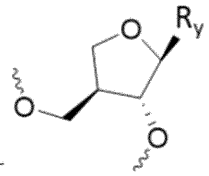
（ｆＢ）、



（ｆＮ）、



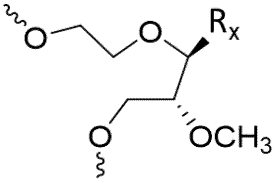
（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、又は



（ａｐＮ）

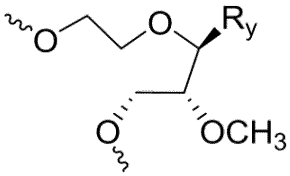
（式中、Ｒ$_{y}$が核酸塩基である）、並びに

【化１７】



の構造を含む修飾ヌクレオチド（式中、Ｒ$_{x}$が核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、以下の構造：

【化１８】



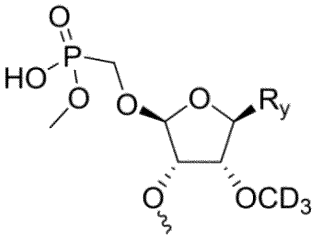
を含み得、式中、Ｒ$_{y}$が、核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミ

ン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

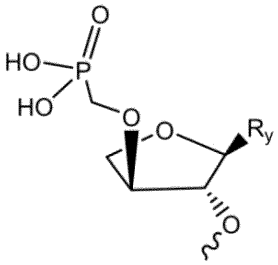
【００５４】

本開示はまた、本開示のｓｉＮＡのいずれかのアンチセンス鎖の５’末端で安定化エンドキャップとして機能することができるヌクレオチドホスフェート模倣体を提供する。本開示のヌクレオチドホスフェート模倣体としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない：

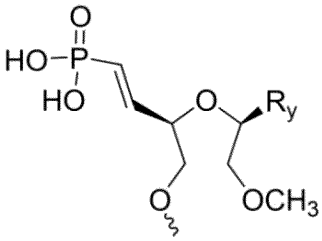
【化１９】



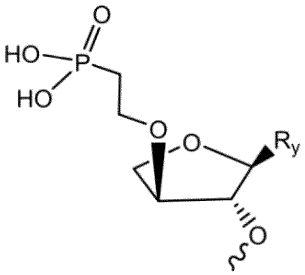
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド）、



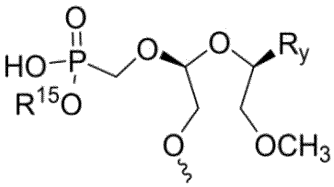
（４ｈヌクレオチド）、



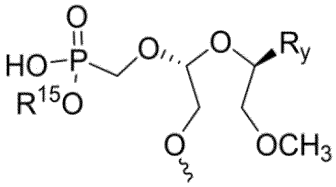
（ｖ－ｍｕｎヌクレオチド）、



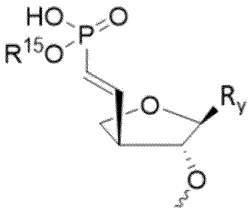
（ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド）、



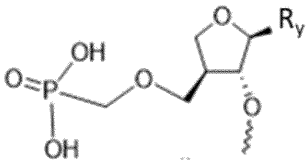
（ｏｍｃｅｏ－ｍｕｎ*エナンチオマー１）、



（ｏｍｃｅｏ－ｍｕｎ*エナンチオマー２）、



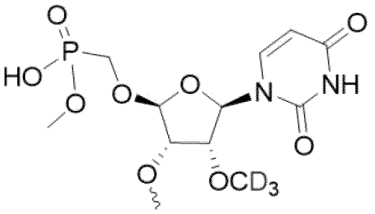
（４ｈ－ｖｐヌクレオチド）、及び



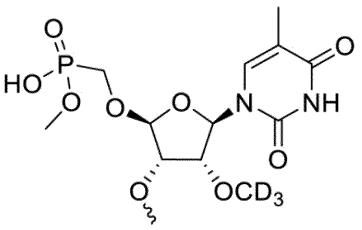
（ｃｏｃ－４ｈヌクレオチド）、

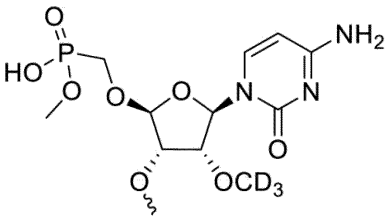
式中、R_yは、核酸塩基であり、R^{15}は、Ｈ又はCH_3である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。いくつかの実施形態では、本開示のヌクレオチドホスフェート模倣体としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない：

【化２０－１】



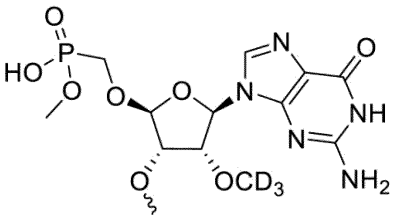
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ）、



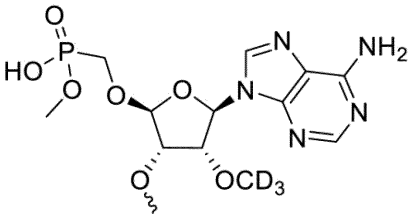


（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｔ）、

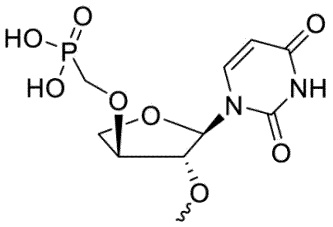
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｃ）、

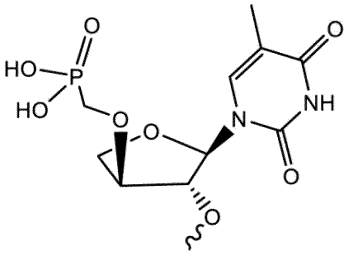


（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｇ）、

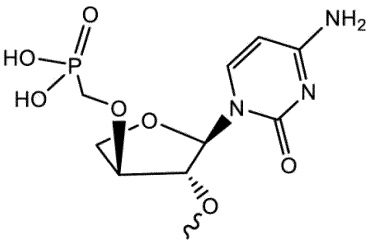


（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ａ）、

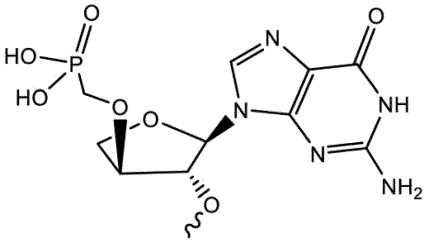




（４ｈＵ）、



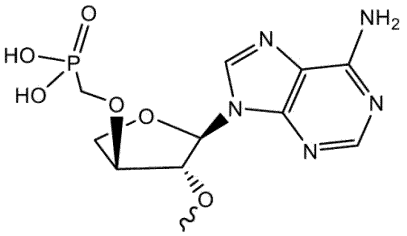
（４ｈＴ）、



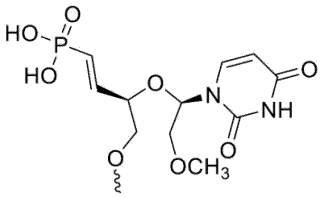
（４ｈＣ）、

（４ｈＧ）、

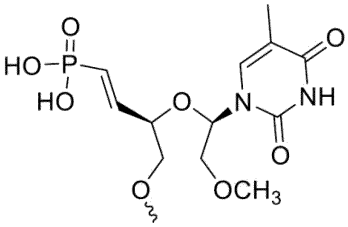
【化２０－２】



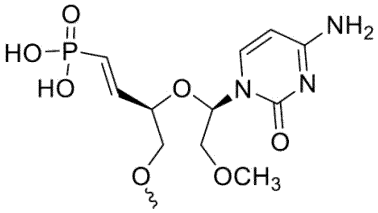
（４ｈＡ）、



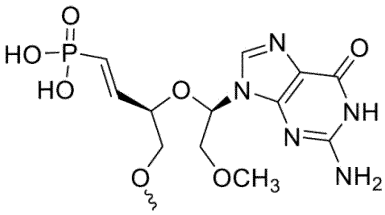
（ｖ－ｍｕｎＵ）、



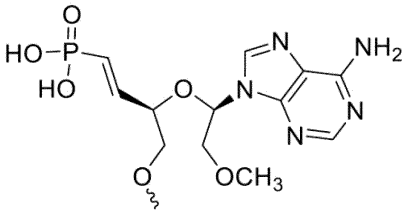
（ｖ－ｍｕｎＴ）、



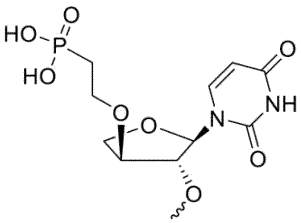
（ｖ－ｍｕｎＣ）、



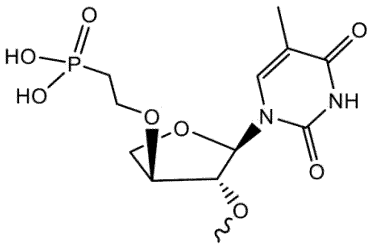
（ｖ－ｍｕｎＧ）、



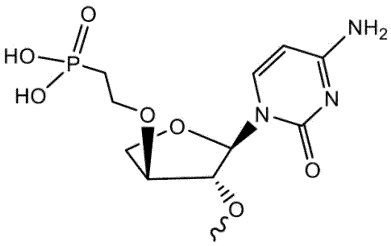
（ｖ－ｍｕｎＡ）、



（ｃ２ｏ－４ｈＵ）、

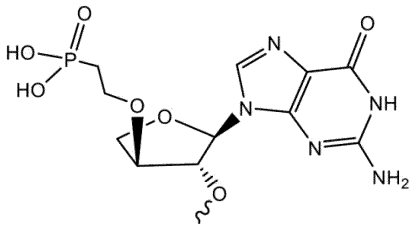


（ｃ２ｏ－４ｈＴ）、

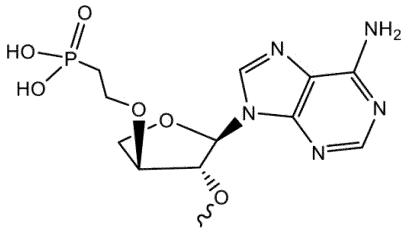


（ｃ２ｏ－４ｈＣ）、

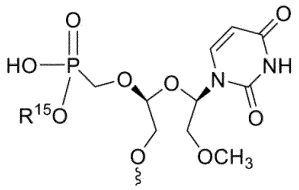
【化２０－３】



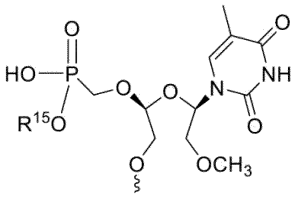
（ｃ２ｏ－４ｈＧ）、



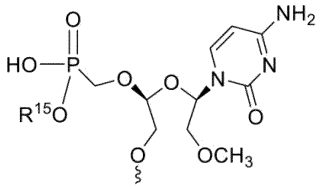
（ｃ２ｏ－４ｈＡ）、



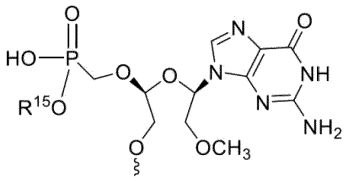
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ）、



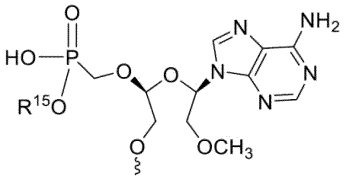
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＴ）、



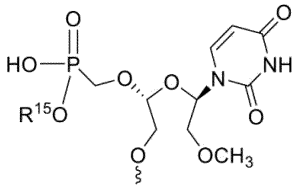
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＣ）、



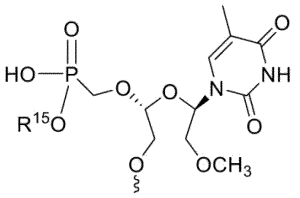
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＧ）、



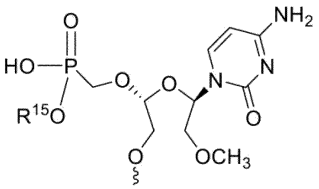
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＡ）、



（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ）、

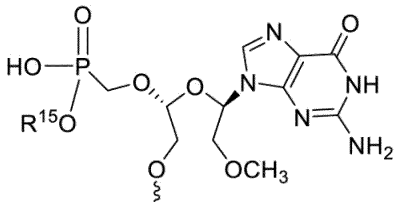


（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＴ）、

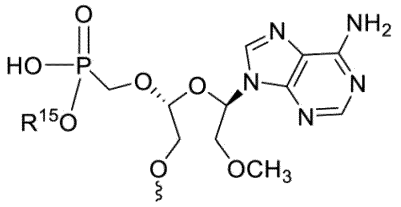


（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＣ）、

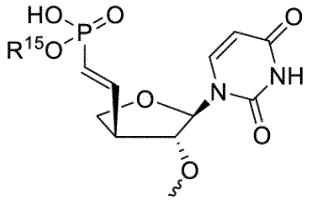
【化２０－４】



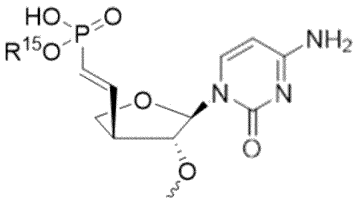
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＧ）、



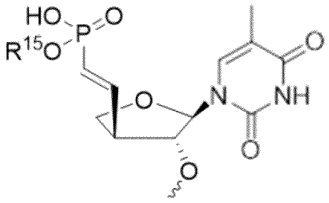
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＡ）、



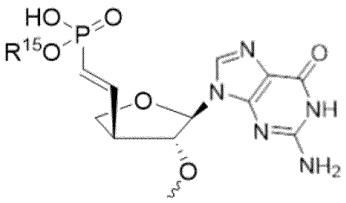
（４ｈ－ｖｐ　－Ｕ）、



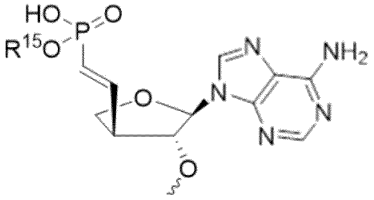
（４ｈ－ｖｐ　－Ｃ）、



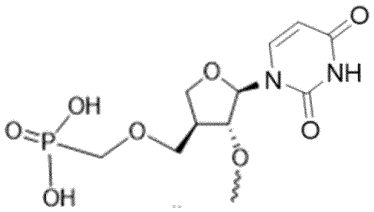
（４ｈ－ｖｐ　－Ｔ）、



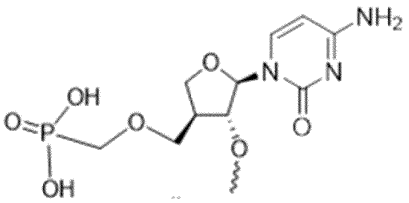
（４ｈ－ｖｐ　－Ｇ）、



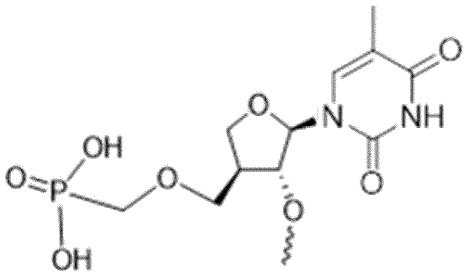
（４ｈ－ｖｐ　－Ａ）、



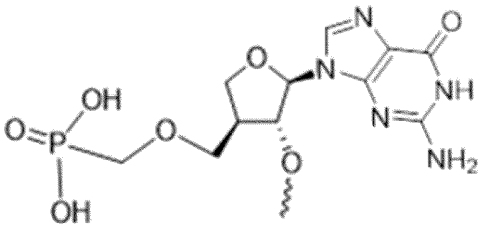
（ｃｏｃ－４ｈＵ）、



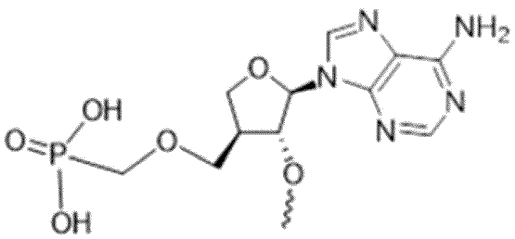
【化２０－５】



（ｃｏｃ－４ｈＣ）、



（ｃｏｃ－４ｈＴ）、



（ｃｏｃ－４ｈＧ）、及び

（ｃｏｃ－４ｈＡ）

であり、Ｒ^{15}は、Ｈ又はＣＨ$_3$である。

【００５５】

本開示の短干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子は、前述の修飾ヌクレオチドのうちの少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、若しくは少なくとも５個、及び／又は前述のヌクレオチドホスフェート模倣体のうちの１つを、アンチセンス鎖の５’末端に含んでもよい。

実際、本開示の短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子は、

（ａ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立し

て選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｂ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含むか、あるいは

（ｃ）標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であって、第１のヌクレオチド配列が、

（ｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｉ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであるか、又は少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、センス鎖と、

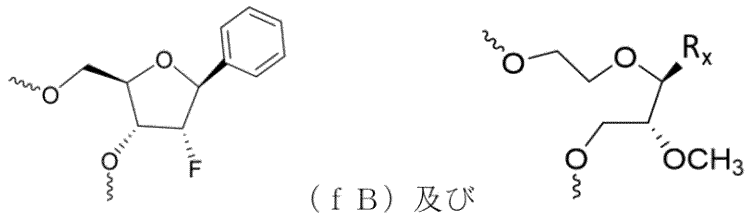
標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であって、第２のヌクレオチド配列が、

（ｉｉｉ）１５～３０ヌクレオチド長であり、

（ｉｖ）２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含み、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含み、

センス鎖及び／又はアンチセンス鎖が、

【化２１】

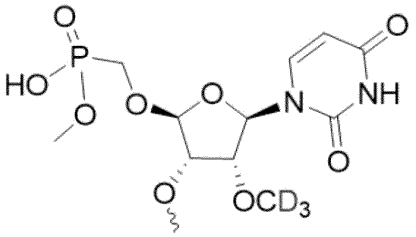


（ｆＢ）及び

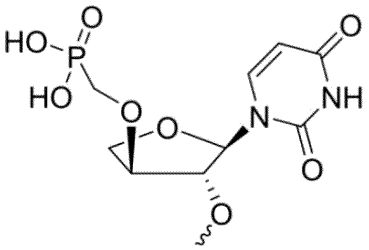
（式中、Ｒｘは、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）から選択される

少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個の修飾ヌクレオチドを含む限りにおいて、並びに／又はアンチセンス鎖が、

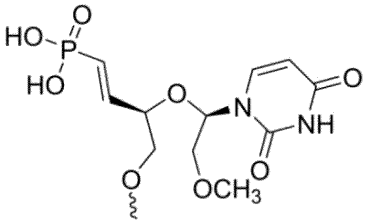
【化２２】



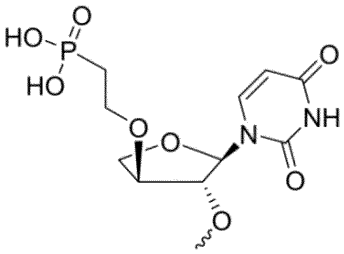
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ）、



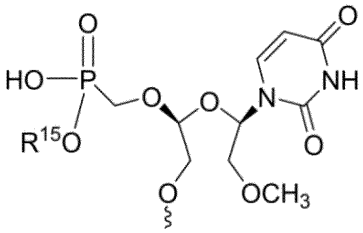
（４ｈＵ）、



（ｖ－ｍｕｎ）、



（ｃ２ｏ－４ｈ）、及び



（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ、R^{15}がCH_3である場合）

（式中、R^{15}は、Ｈ又はCH_3である）から選択されるヌクレオチドリン酸模倣体を含む限りにおいてである。

【００５６】

更に、本開示のｓｉＮＡは、各々独立して、１個以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結、１個以上のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結、又はそれらの組み合わせを含むセンス鎖及び／又はアンチセンス鎖を含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、リン酸化ブロッカー、ガラクトサミン、及び／又は（上述のもの以外の）５’安定化エンドキャップを含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、ガラクトサミンなどの標的化部分にコンジュゲートされてもよい。

【００５７】

本明細書に更に開示されるのは、本明細書に記載されるｓｉＮＡ分子のうちの２つ以上を含む組成物である。

【００５８】

本明細書に更に開示されるのは、記載されるｓｉＮＡ分子のいずれかと、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む組成物である。そのような組成物はまた、追加の治療剤を含んでもよく、又は追加の治療剤と併せて（同時に又は連続的に）投与されてもよい。

【００５９】

本明細書に更に開示されるのは、医薬として使用するための、本明細書に記載されるｓｉＮＡ分子のうちの２つ以上を含む組成物である。

【００６０】

本明細書に更に開示されるのは、医薬として使用するための、記載されるｓｉＮＡ分子のいずれかと、薬学的に許容される担体又は希釈剤と、を含む組成物である。そのような薬剤はまた、追加の治療剤を含んでもよく、又は追加の治療剤と併せて（同時に又は連続的に）投与されてもよい。

【００６１】

本明細書に更に開示されるのは、疾患の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に記載のｓｉＮＡ分子（又はそれらの組み合わせ）又は組成物／医薬のいずれかを対象に投与することを含む、方法である。

【００６２】

本明細書に更に開示されるのは、疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に記載のｓｉＮＡ分子のいずれか（又はそれらの組み合わせ）の使用である。

【００６３】

短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）分子

上述のように、本開示は、修飾ヌクレオチドを含むｓｉＮＡ分子を提供する。本明細書に記載のｓｉＮＡ分子のいずれも、二本鎖ｓｉＮＡ（ｄｓ－ｓｉＮＡ）分子であってもよい。「ｓｉＮＡ分子」及び「ｄｓ－ｓｉＮＡ分子」という用語は、互換的に使用されてもよい。いくつかの実施形態では、ｄｓ－ｓｉＮＡ分子は、センス鎖と、アンチセンス鎖と、を含む。

【００６４】

本開示の目的のために、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、概して、（ａ）少なくとも１つのリン酸化ブロッカー、コンジュゲート化部分、及び／又は５’安定化エンドキャップと、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含んでもよい。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、本明細書に開示されるリン酸化ブロッカーである。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、本明細書に開示されるガラクトサミンである。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、本明細書に開示される５’安定化エンドキャップである。

【００６５】

ｓｉＮＡは、本明細書に開示される第１のヌクレオチド、第２のヌクレオチド、センス鎖、又はアンチセンス鎖配列のうちのいずれかを含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、５～１００、５～９０、１０～１００、１０～９０、１０～８０、１０～７０、１０～６０、１０～５０、１０～３０、１０～２５、１５～１００、１５～９０、１５～８０、１５～７０、１５～６０、１５～５０、１５～３０、又は１５～２５個のヌクレオチドを含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、少なくとも５、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、又は４０個のヌクレオチドを含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、５０、４５、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、又は１９個以下のヌクレオチドを含んでいてもよい。ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドであってもよい。ｓｉＮＡは、一本鎖であってもよい（ｓｓ－ｓｉＮＡ）。ｓｉＮＡは、二本鎖であってもよい（ｄｓ－ｓｉＮＡ）。

【００６６】

ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１５～３０、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～３０、１７～２５、１７～２４、１７～２３、１７～２２、１７～２１、１８～３０、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１９～３０、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２１～２５、２１～２４、又は２１～２３個のヌクレオチドを含むセンス鎖と、（ｂ）１５～３０、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～３０、１７～２５、１７～２４、１７～２３、１７～２２、１７～２１、１８～３０、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１９～３０、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２１～２５、２１～２４、又は２１～２３個のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）約１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３個のヌクレオチドを含むセンス鎖と、（ｂ）約１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３個のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）約１９

個のヌクレオチドを含むセンス鎖と、（ｂ）約２１個のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）約２１個のヌクレオチドを含むセンス鎖と、（ｂ）約２３個のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。

【００６７】

本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、ホスホジエステル（ＰＯ）リンカー、ホスホロチオエート（ＰＳ）リンカー、ホスホロジチオエートリンカー、メシルホスホルアミデート（Ｍｓ）、及びＰＳ－模倣体リンカーから独立して選択される１つ以上のリンカーを更に含み得る。いくつかの実施形態では、ＰＳ－模倣体リンカーは、硫黄リンカーである。いくつかの実施形態では、リンカーは、ヌクレオシド間リンカーである。代替的又は追加的に、リンカーは、少なくとも１つのリン酸化ブロッカー、コンジュゲート化部分、又は５’安定化エンドキャップに対し、ｓｉＮＡ分子のヌクレオチドを接続してよい。いくつかの実施形態では、リンカーは、リン酸化ブロッカー又は５’安定化エンドキャップに対し、コンジュゲート化部分を接続する。

【００６８】

本開示の例示的なｓｉＮＡ分子を図１に示す。図１に示されるように、例示的なｓｉＮＡ分子は、センス鎖（１０１）と、アンチセンス鎖（１０２）と、を含む。センス鎖（１０１）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）は、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）を含んでいてもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）の５’末端又は３’末端のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）の５’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）は、１つ以上の２’－フルオロヌクレオチド（１１０）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）は、１つ以上の２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（１１１）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（１０３）は、２’－フルオロヌクレオチド（１１０）及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（１１１）から独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。センス鎖（１０１）は、リン酸化ブロッカー（１０５）を更に含んでいてもよい。センス鎖（１０１）は、ガラクトサミン（１０６）を更に含んでいてもよい。アンチセンス鎖（１０２）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）は、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）を含んでいてもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）の５’末端又は３’末端のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）の５’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（１０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）の３’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）は、１つ以上の２’－フルオロヌクレオチド（１１０）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）は、１つ以上の２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（１１１）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（１０４）は、２’－フルオロヌクレオチド（１１０）及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（１１１）から独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。アンチセンス鎖（１０２）は、５’安定化エンドキャップ（１０７）を更に含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、１つ以上の平滑末端を更に含んでいてもよい。代替的に、又は追加的に、ｓｉＮＡの一端は、オーバーハング（１０８）を含んでいてもよい。オーバーハング（１０８）は、センス鎖（１０１）の一部であってもよい。オーバーハング（１０８）は、アンチセンス鎖（１０２）の一部であってもよい。オーバーハング（１０８）は、第１のヌクレオチド配列（１０３）とは異なっていてもよい。オーバーハング（１０８）は、第２のヌクレオチド配列（１０４）とは異なっていてもよい。オーバーハング（１０８）は、第１のヌクレ

オチド配列（１０３）の一部であってもよい。オーバーハング（１０８）は、第２のヌクレオチド配列（１０４）の一部であってもよい。オーバーハング（１０８）は、１個以上のヌクレオチドを含んでいてもよい。オーバーハング（１０８）は、１個以上のデオキシリボヌクレオチドを含んでいてもよい。オーバーハング（１０８）は、１個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。オーバーハング（１０８）は、１個以上の修飾リボヌクレオチドを含んでいてもよい。センス鎖（１０１）は、アンチセンス鎖（１０２）よりも短くてもよい。センス鎖（１０１）は、アンチセンス鎖（１０２）と同じ長さであってもよい。センス鎖（１０１）は、アンチセンス鎖（１０２）よりも長くてもよい。

【００６９】

本開示の例示的なｓｉＮＡ分子を図２に示す。図２に示されるように、例示的なｓｉＮＡ分子は、センス鎖（２０１）と、アンチセンス鎖（２０２）と、を含む。センス鎖（２０１）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）は、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）を含んでいてもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）の５’末端又は３’末端のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）は、第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）の５’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）は、１つ以上の２’－フルオロヌクレオチド（２１０）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）は、１つ以上の２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（２１１）を含んでいてもよい。第１のオリゴヌクレオチド配列（２０３）は、２’－フルオロヌクレオチド（２１０）及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（２１１）から独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。センス鎖（２０１）は、リン酸化ブロッカー（２０５）を更に含んでいてもよい。センス鎖（２０１）は、ガラクトサミン（２０６）を更に含んでいてもよい。アンチセンス鎖（２０２）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）は、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）を含んでいてもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）の５’末端又は３’末端のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）の５’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。ホスホロチオエートヌクレオシド間連結（２０９）は、第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）の３’末端からの第１の３個のヌクレオチド間にあってもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）は、１つ以上の２’－フルオロヌクレオチド（２１０）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）は、１つ以上の２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（２１１）を含んでいてもよい。第２のオリゴヌクレオチド配列（２０４）は、２’－フルオロヌクレオチド（２１０）及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチド（２１１）から独立して選択される１５個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。アンチセンス鎖（２０２）は、５’安定化エンドキャップ（２０７）を更に含んでいてもよい。ｓｉＮＡは、１つ以上のオーバーハング（２０８）を更に含んでいてもよい。オーバーハング（２０８）は、センス鎖（２０１）の一部であってもよい。オーバーハング（２０８）は、アンチセンス鎖（２０２）の一部であってもよい。オーバーハング（２０８）は、第１のヌクレオチド配列（２０３）とは異なっていてもよい。オーバーハング（２０８）は、第２のヌクレオチド配列（２０４）とは異なっていてもよい。オーバーハング（２０８）は、第１のヌクレオチド配列（２０３）の一部であってもよい。オーバーハング（２０８）は、第２のヌクレオチド配列（２０４）の一部であってもよい。オーバーハング（２０８）は、第１のヌクレオチド配列（２０３）の３’末端に隣接していてもよい。オーバーハング（２０８）は、第１のヌクレオチド配列（２０３）の５’末端に隣接していてもよい。オーバーハング（２０８）は、第２のヌクレオチド配列（２０４）の３’末端に隣接していてもよい。オーバーハング（２０８）は、第２のヌクレオチド配列（２０４）の５’末端に隣接していてもよい。オーバーハング（２０８）は、１個以上のヌクレオチドを含んで

いてもよい。オーバーハング（２０８）は、１個以上のデオキシリボヌクレオチドを含んでいてもよい。オーバーハング（２０８）は、ＴＴ配列を含んでいてもよい。オーバーハング（２０８）は、１個以上の修飾ヌクレオチドを含んでいてもよい。オーバーハング（２０８）は、本明細書に開示される１個以上の修飾ヌクレオチド（例えば、２’－フルオロヌクレオチド、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、２’－フルオロヌクレオチド模倣体、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体、又は修飾核酸塩基を含むヌクレオチド）を含んでいてもよい。オーバーハング（２０８）は、１個以上の修飾リボヌクレオチドを含んでいてもよい。センス鎖（２０１）は、アンチセンス鎖（２０２）よりも短くてもよい。センス鎖（２０１）は、アンチセンス鎖（２０２）と同じ長さであってもよい。センス鎖（２０１）は、アンチセンス鎖（２０２）よりも長くてもよい。

【００７０】

図３Ａ～３Ｈは、例示的なｄｓ－ｓｉＮＡ修飾パターンを示す。図３Ａ～３Ｇに示されるように、例示的なｄｓ－ｓｉＮＡ分子は、以下の式を有していてもよく、

５’－$A_{n^1}B_{n^2}A_{n^3}B_{n^4}A_{n^5}B_{n^6}A_{n^7}B_{n^8}A_{n^9}$－３’

３’－$C_{q^1}A_{q^2}B_{q^3}A_{q^4}B_{q^5}A_{q^6}B_{q^7}A_{q^8}B_{q^9}A_{q^{10}}B_{q^{11}}A_{q^{12}}$－５’

式中、

上鎖が、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であり、第１のヌクレオチド配列が、１５～３０個のヌクレオチドを含み、

下鎖が、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であり、第２のヌクレオチド配列が、１５～３０個のヌクレオチドを含み、

各Ａが、独立して、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、又は５’安定化エンドキャップ若しくはリン酸化ブロッカーを含むヌクレオチドであり、

Ｂが、２’－フルオロヌクレオチドであり、

Ｃが、オーバーハンギングヌクレオチドを表し、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、デオキシヌクレオチド、又はウラシルであり、

n^1＝１～６ヌクレオチド長であり、

各n^2、n^6、n^8、q^3、q^5、q^7、q^9、q^{11}、及びq^{12}が、独立して、０～１ヌクレオチド長であり、

各n^3及びn^4が、独立して、１～３ヌクレオチド長であり、

n^5が、１～１０ヌクレオチド長であり、

n^7が、０～４ヌクレオチド長であり、

各n^9、q^1、及びq^2が、独立して、０～２ヌクレオチド長であり、

q^4が、０～３ヌクレオチド長であり、

q^6が、０～５ヌクレオチド長であり、

q^8が、２～７ヌクレオチド長であり、

q^{10}が、２～１１ヌクレオチド長である。

ｄｓ－ｓｉＮＡは、コンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。コンジュゲート化部分は、本明細書に開示されるガラクトサミンのいずれかを含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、５’安定化エンドキャップを更に含んでもよい。５’安定化エンドキャップは、ビニルホスホネートであってもよい。５’安定化エンドキャップは、アンチセンス鎖の５’末端に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更

に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。例示的なｄｓ－ｓｉＮＡ分子は、以下の式を有していてもよく、

５’－$A_{2-4}B_1A_{1-3}B_{2-3}A_{2-10}B_{0-1}A_{0-4}B_{0-1}A_{0-2}$－３’

３’－$C_2A_{0-2}B_{0-1}A_{0-3}B_{0-1}A_{0-5}B_{0-1}A_{2-7}B_1A_{2-11}B_1A_1$－５’

式中、

上鎖が、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である第１のヌクレオチド配列を含むセンス鎖であり、第１のヌクレオチド配列が、１５～３０個のヌクレオチドを含み、

下鎖が、標的遺伝子に対応するＲＮＡに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である第２のヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖であり、第２のヌクレオチド配列が、１５～３０個のヌクレオチドを含み、

各Ａが、独立して、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、又は５’安定化エンドキャップ若しくはリン酸化ブロッカーを含むヌクレオチドであり、

Ｂが、２’－フルオロヌクレオチドであり、

Ｃが、オーバーハンギングヌクレオチドを表し、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、デオキシヌクレオチド、又はウラシルであり、

ｄｓ－ｓｉＮＡは、コンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。コンジュゲート化部分は、本明細書に開示されるガラクトサミンのいずれかを含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、５’安定化エンドキャップを更に含んでもよい。５’安定化エンドキャップは、ビニルホスホネートであってもよい。ビニルホスホネートは、重水素化ビニルホスホネートであってもよい。重水素化ビニルホスホネートは、モノ－重水素化ビニルホスホネートであってもよい。重水素化ビニルホスホネートは、モノ－ジ－重水素化ビニルホスホネートであってもよい。５’安定化エンドキャップは、アンチセンス鎖の５’末端に結合していてもよい。５’安定化エンドキャップは、アンチセンス鎖の３’末端に結合していてもよい。５’安定化エンドキャップは、センス鎖の５’末端に結合していてもよい。５’安定化エンドキャップは、センス鎖の３’末端に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の

３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。

【００７１】

図３Ａ～３Ｈに示される例示的なｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）１９～２１個のヌクレオチドを含むセンス鎖と、（ｉｉ）２１～２３個のヌクレオチドを含むアンチセンス鎖と、を含む。ｄｓ－ｓｉＮＡは、任意選択で、（ｉｉｉ）コンジュゲート化部分を更に含んでいてもよく、コンジュゲート化部分（例えば、図３Ａ～３ＧでＧ３として示されるＧａｌＮＡｃ）は、センス鎖又はアンチセンス鎖の３’末端又は５’末端に接続する。ｄｓ－ｓｉＮＡは、アンチセンス鎖の５’末端から２０及び２１位置のヌクレオチドからなる２個のヌクレオチドオーバーハングを含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、アンチセンス鎖の５’末端から２２及び２３位置のヌクレオチドからなる２個のヌクレオチドオーバーハングを含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、１、２、３、４、５、６個、又はそれより多くのホスホロチオエート（ｐｓ）ヌクレオシド間連結又はメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（Ｍｓ）を更に含んでいてもよい。少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結又はメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（Ｍｓ）は、センス鎖の５’末端から１及び２位置、又は２及び３位置のヌクレオチド間にあってもよい。少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結又はメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（Ｍｓ）は、アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、又は２及び３位置のヌクレオチド間にあってもよい。少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオシド間連結又はメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（Ｍｓ）は、アンチセンス鎖の５’末端から１９及び２０位置、２０及び２１位置、２１及び２２位置、又は２２及び２３位置のヌクレオチド間にあってもよい。図３Ａ～３Ｈに示されるように、センス鎖中の４～６個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドであってもよい。図３Ａ～３Ｈに示されるように、アンチセンス鎖中の２～５個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドであってもよい。図３Ａ～３Ｈに示されるように、センス鎖中の１３～１５個のヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであってもよい。図３Ａ～３Ｈに示されるように、アンチセンス鎖中の１４～１９個のヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであってもよい。図３Ａ～３Ｈに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖及びアンチセンス鎖上の２’－フルオロヌクレオチド間に塩基対を含有しない。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。

【００７２】

図３Ａに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から３、７～９、１２、及び１７位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１、２、４～６、１０、１１、１３～１６、１８、及び１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖の５’末端から２及び１４位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであり、１、３～１３、及び１５～２１位置のヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末

端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７３】

図３Ｂに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から３、７、８、及び１７位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１、２、４～６、９～１６、１８、及び１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖の５’末端から２及び１４位置のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであり、１、３～１３、及び１５～２１位置の

ヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７４】

図３Ｃに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から３、７～９、１２、及び１７位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１、２、４～６、１０、１１、１３～１６、１８、及び１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）

２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖中のヌクレオチドが、交互１：３修飾パターンを含み、１個のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであり、３個のヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、アンチセンス鎖上に２～５個の交互１：３修飾パターンを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチド

であってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７５】

図３Ｄに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から５及び７～９位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～４、６、及び１０～１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖中のヌクレオチドが、交互１：３修飾パターンを含み、１個のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであり、３個のヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、アンチセンス鎖上に２～５個の交互１：３修飾パターンを含んでいてもよい。交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１０、１４、及び／又は１８位置のいずれかのヌクレオチド位置で始まってもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ

、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７６】

図３Ｅに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から５及び７～９位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～４、６、及び１０～１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、アンチセンス鎖中のヌクレオチドが、交互１：２修飾パターンを含み、１個のヌクレオチドが、２’－フルオロヌクレオチドであり、２個のヌクレオチドが、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、アンチセンス鎖上に２～５個の交互１：２修飾パターンを含んでいてもよい。交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２、５、８、１４、及び／又は１７位置のいずれかのヌクレオチド位置で始まってもよい。いくつかの実施形態では、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から５及び７～９位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～４、６、及び１０～１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から２、５、８、１４、及び１７位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１、３、４、６、７、９－１３、１５、１６、及び１８～２１位置にある、アンチセンス鎖と、を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレ

オチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７７】

図３Ｆに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）１９個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から５及び７～９位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～４、６、及び１０～１９位置にある、センス鎖と、（ｂ）２１個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から１、３～５、７～１３、１５、及び１７～２１位置にある、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１、２、３、又は４個は、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも２つは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの３個以下は、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの２個以下は、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチ

センス鎖の５’末端から２位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１４位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ４Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１、２、３、又は４個は、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１個は、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも２個は、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの３個以下は、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの２個以下は、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１４位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆ２Ｐヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１、２、３、又は４個は、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも１つは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの少なくとも２つは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの３個以下は、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置の２’－フルオロヌクレオチドのうちの２個以下は、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から２位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１４位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１６位置の２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオ

チドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７８】

図３Ｇに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）２１個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から５、９～１１、１４、及び１９位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～４、６～８、１２、１３、１５～１８、２０、及び２１位置にある、センス鎖と、（ｂ）２３個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から２及び１４位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から１、３～１３、及び１５～２３位置にある、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に結合したコンジュゲート化部分を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置並びに２及び３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、１９及び２０位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチ

ルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００７９】

図３Ｈに示されるように、ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ａ）２１個のヌクレオチドからなるセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から７及び９～１１位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から１～６、８、及び１２～２１位置にある、センス鎖と、（ｂ）２３個のヌクレオチドからなるアンチセンス鎖であって、２’－フルオロヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１４、及び１６位置にあり、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドが、アンチセンス鎖の５’末端から１、３～５、７～１３、１５、及び１７～２３位置にある、アンチセンス鎖と、を含んでいてもよい。任意選択で、アンチセンス鎖の５’末端から２２及び２３位置のヌクレオチドは、アンロックドヌクレオチドであってもよい。任意選択で、ｄｓ－ｓｉＮＡは、センス鎖の３’末端に接続したコンジュゲート化部分（図示せず）を更に含んでいてもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、任意選択で、アンチセンス鎖の５’末端に接続するビニルホスホネート（図示）を含んでもよいが、いくつかの実施形態では、本明細書に開示する５’エンド

キャップも同様に好適であってもよい。ｄｓ－ｓｉＮＡは、（ｉ）センス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、並びに２０及び２１位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｉｉ）アンチセンス鎖の５’末端から１及び２位置、２及び３位置、２１及び２２位置、並びに２２及び２３位置のヌクレオチド間にあるホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、センス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の５’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖の３’末端から１位置の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、ｄ２ｖｄ３ヌクレオチド、ｄ２ｖｄ３Ｕヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕヌクレオチド、４ｈＵヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、ｄ２ｖｍヌクレオチド、又はｄ２ｖｍＡヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－フルオロヌクレオチドは、ｆＢ、ｆＮ、ｆ（４ｎｈ）Ｑ、ｆ４Ｐ、ｆ２Ｐ、又はｆＸヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、センス鎖又はアンチセンス鎖上の少なくとも１、２、３、４個、又はそれより多くの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖中の１つ以上のヌクレオチドは、フラノース環の３’位置と４’位置との間の結合が切断されている３’、４’セコ修飾ヌクレオチドであってもよい（例えば、ｍｕｎ３４）。

【００８０】

ｓｉＮＡセンス鎖

本明細書に記載のｓｉＮＡ分子のいずれかは、センス鎖を含んでいてもよい。センス鎖は、第１のヌクレオチド配列を含んでいてもよい。第１のヌクレオチド配列は、１５～３０、１５～２５、１５～２３、１７～２３、１９～２３、又は１９～２１ヌクレオチド長であってよい。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、少なくとも１９ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、少なくとも２１ヌクレオチド長である。

【００８１】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、第１のヌクレオチド配列と同じ長さである。いくつかの実施形態では、センス鎖は、第１のヌクレオチド配列よりも長い。いくつかの実施形態では、センス鎖は、第１のヌクレオチド配列よりも１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多いヌクレオチドを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、ＤＮＡは、チミン（Ｔ）である。いくつかの実施形態では、センス鎖は、ＴＴ配列を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、第１のヌクレオチド配列に隣接する１つ以上の修飾ヌクレオチドを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、本明細書に開示される修飾ヌクレオチド（例えば、２’－フルオロヌクレオチド、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、２’－フルオロヌクレオチド模倣体、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体、又は修飾核酸塩基を含むヌクレオチド）のいずれかから独立して選択される。

【００８２】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３個、又はそれより多い修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列中のヌクレオチドの７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％が、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列中のヌクレオチドの１００％が、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の約１５～３０、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～３０、１７～２５、１７～２４、１７～２３、１７～２２、１７～２１、１８～３０、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１９～３０、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２１～２５、２１～２４、又は２１～２３個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の約２～２０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の約５～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の約１０～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の約１２～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、又は２２個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１２個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつ

かの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１３個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１４個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１６個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１７個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１８個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも約１９個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２１個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２０個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１９個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１８個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１７個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１６個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１５個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１４個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１３個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルピリミジンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも５、６、７、８、９、又は１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルピリミジンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルプリンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも５、６、７、８、９、又は１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルプリンである。いくつかの実施形態では、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。

【００８４】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２～１５個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２～１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２～６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１～６、１～５、１～４、又は１～３個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも２個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも３個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも４個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、

第１のヌクレオチド配列の少なくとも５個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１０、９、８、７、６、５、４、３個、又はそれより少ない修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１０個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の７個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の６個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の４個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の３個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の２個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロピリミジンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロピリミジンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロプリンである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロプリンである。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【００８５】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも２個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも３個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも４個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも５個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１２位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【００８６】

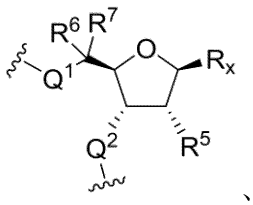
いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９

、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも１、２、３、４、５、６、又は７個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも２個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置の少なくとも３個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、５、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１７、及び／又は１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から５位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１０位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１１位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１２位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１４位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、７、８、９、１２、及び／又は１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、７、８、及び／又は１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から３、７、８、９、１２、及び／又は１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から５、７、８、及び／又は９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の５’末端から５、９、１０、１１、１２、及び／又は１９位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、式（Ｖ）のヌクレオチド模倣体であり、

【化２３】



、

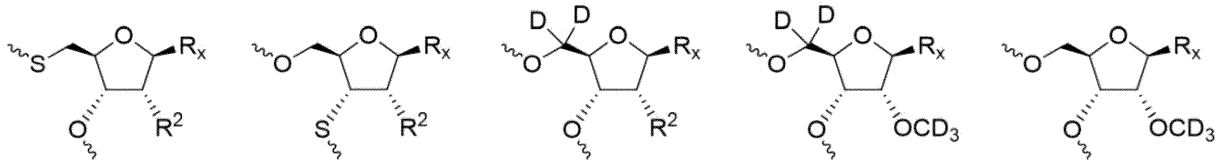
式中、R_xは、独立して、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Q^1及

びＱ^{2}は、独立して、Ｓ又はＯであり、Ｒ^{5}は、独立して、－ＯＣＤ$_{3}$、－Ｆ、又は－ＯＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ、Ｄ、又はＣＤ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【００８８】

いくつかの実施形態では、２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、式（１６）～式（２０）のヌクレオチド模倣体であり、

【化２４】



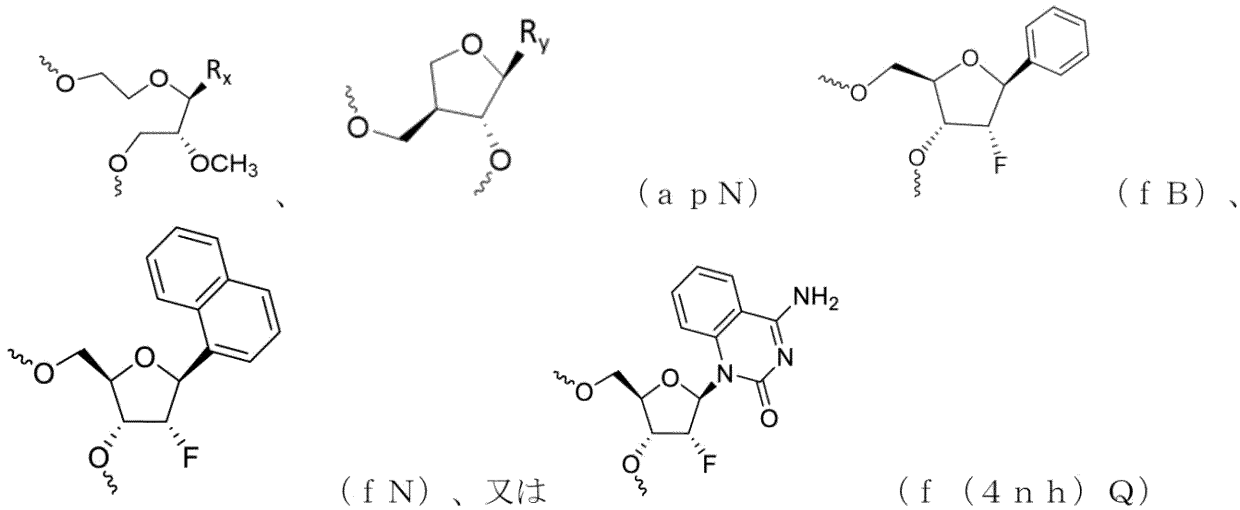
式(16)　式(17)　式(18)　式(19)　式(20)、

式中、Ｒ$_{x}$が、独立して、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Ｒ^{2}が、Ｆ又は－ＯＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【００８９】

いくつかの実施形態では、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方は、各々独立して、以下の化学構造：

【化２５】



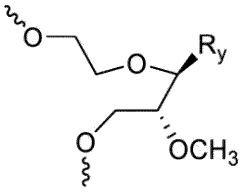
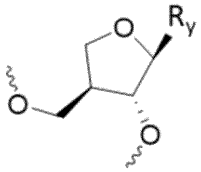
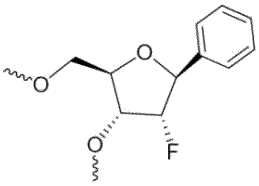
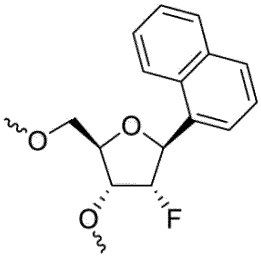
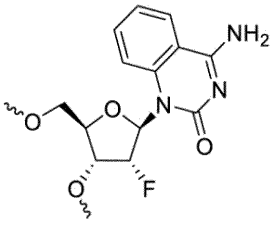
（ａｐＮ）、（ｆＢ）、（ｆＮ）、又は（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）

を有する少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個以上の修飾ヌクレオチドを含み得、式中、Ｒ$_{y}$は核酸塩基であり、Ｒ$_{x}$は核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【００９０】

いくつかの実施形態では、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方は、各々独立して、以下の化学構造：

【化２６】

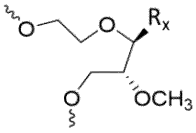
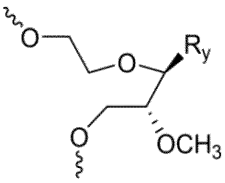

（ｍｕｎ３４）、

（ａｐＮ）、

（ｆＢ）、

（ｆＮ）、又は

（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）

を有する少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個以上の修飾ヌクレオチドを含み得、式中、R_yは核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【００９１】

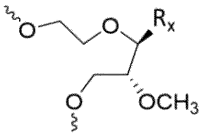
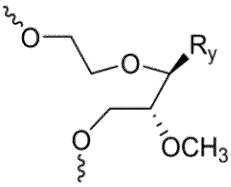
本開示の目的のために、修飾ヌクレオチドは、センス鎖の任意の位置にあってもよい。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、５’末端に対してセンス鎖の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３位置にあり得る。例えば、修飾ヌクレオチドが、

【化２７】


又は

（ｍｕｎ３４）

である場合、それは、５’末端に対してセンス鎖の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３位置に位置し得る。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドが、

【化２８】


又は

（ｍｕｎ３４）

である場合、センス鎖の５’末端に対して、３、１６、１７、又は１８位置に位置し得る。

【００９２】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、リボ核酸（ＲＮＡ）を含むか、それからなるか、又は本質的にそれからなる。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、修飾ＲＮＡを含むか、それからなるか、又は本質的にそれからなる。いくつかの実施形態では、修飾ＲＮＡは、２’－Ｏ－メチルＲＮＡ及び２’－フルオロＲＮＡから選択される。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列の１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３個の修飾ヌクレオチドは、独立して、２’－Ｏ－メチルＲＮＡ及び２’－フルオロＲＮＡから選択される。

【００９３】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、ホスホジエステル（ＰＯ）ヌクレオシド間連結、ホスホロチオエート（ＰＳ）ヌクレオシド間連結、メシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（Ｍｓ）、ホスホロジチオエートヌクレオシド間連結、及びＰＳ－模倣体ヌクレオシド間連結から独立して選択される１つ以上のヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、ＰＳ－模倣体ヌクレオシド間連結は、スルホヌクレオシド間連結である。

【００９４】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、若しくは３個、又はそれより少ないホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、１～２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２～４個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、センス鎖は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１～３位置のヌクレオチド間にある２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。

【００９５】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、若しくは３個、又はそれより少ないメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、１～２個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、センス鎖は、２～４個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。

【００９６】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、以下の「修飾ヌクレオチド」と題されるサブセクションに開示される修飾ヌクレオチドのいずれかを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、５’安定化エンドキャップを含んでもよく、５’安定化エンドキャップは、以下の「５’安定化エンドキャップ」と題されるサブセクションに開示されるものから選択されてもよい。

【００９７】
ｓｉＮＡアンチセンス鎖
本明細書に記載のｓｉＮＡ分子のいずれかは、アンチセンス鎖を含んでいてもよい。アンチセンス鎖は、第２のヌクレオチド配列を含んでいてもよい。第２のヌクレオチド配列は、１５～３０、１５～２５、１５～２３、１７～２３、１９～２３、又は１９～２１ヌクレオチド長であってよい。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、少なくとも１９ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、少なくとも２１ヌクレオチド長である。

【００９８】
いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第２のヌクレオチド配列と同じ長さである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第２のヌクレオチド配列よりも長い。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第２のヌクレオチド配列よりも１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多いヌクレオチドを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、センス鎖と同じ長さである。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、センス鎖よりも長い。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、センス鎖よりも１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多いヌクレオチドを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、ＤＮＡは、チミン（Ｔ）である。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、ＴＴ配列を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第２のヌクレオチド配列に隣接する１つ以上の修飾ヌクレオチドを更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、本明細書に開示される修飾ヌクレオチド（例えば、２’－フルオロヌクレオチド、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、２’－フルオロヌクレオチド模倣体、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体、又は修飾核酸塩基を含むヌクレオチド）のいずれかから独立して選択される。

【００９９】
いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３個、又はそれより多い修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列中のヌクレオチドの７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％が、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される修飾ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列中のヌクレオチドの１００％が、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド及び２’－フルオロヌクレオチドから独立して選択される修飾ヌクレオチドである。

【０１００】
いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の約１５～３０、１５～２５、１５～２４、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～３０、１７～２５、１７～２４、１７～２３、１７～２２、１７～２１、１８～３０、１８～２５、１８～２４、１８～２３、１８～２２、１８～２１、１９～３０、１９～２５、１９～２４、１９～２３、１９～２２、１９～２１、２０～２５、２０～２４、２０～２３、２１～２５、２１～２４、又は２１～２３個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の約２～２０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の約５～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の約１０～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の約１２～２５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、又は２２個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１２個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１３個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１４個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１５個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１６個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１７個の修飾

ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１８個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも約１９個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２１個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２０個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１９個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１８個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１７個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１６個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１５個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１４個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１３個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルピリミジンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも５、６、７、８、９、又は１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルピリミジンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルプリンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも５、６、７、８、９、又は１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルプリンである。いくつかの実施形態では、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。

【０１０１】

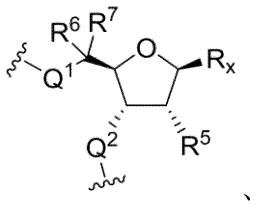
いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２～１５個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２～１０個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２～６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１～６、１～５、１～４、又は１～３個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも２個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも３個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも４個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも５個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１０、９、８、７、６、５、４、３個、又はそれより少ない修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１０個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の７個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の６個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－

フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の４個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の３個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の２個以下の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロピリミジンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロピリミジンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の少なくとも１個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロプリンである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロプリンである。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチド又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体である。いくつかの実施形態では、２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、式（Ｖ）のヌクレオチド模倣体であり、

【化２９】

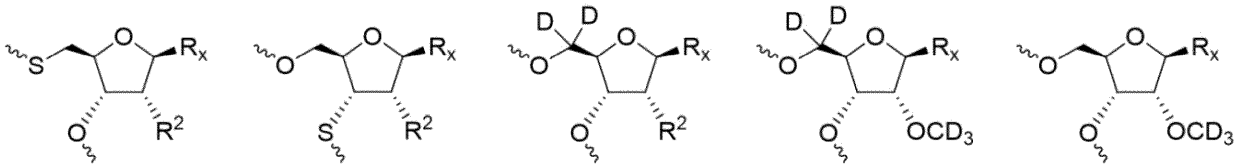


式中、R_xは、独立して、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Q^1及びQ^2は、独立して、Ｓ又はＯであり、R^5は、独立して、$-OCD_3$、－Ｆ、又は$-OCH_3$であり、R^6及びR^7は、独立して、Ｈ、Ｄ、又はCD_3である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、式（１６）～式（２０）のヌクレオチド模倣体であり、

【化３０】



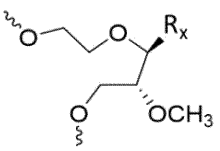
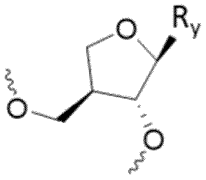
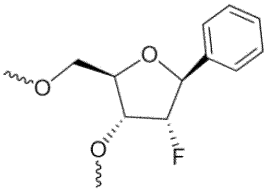
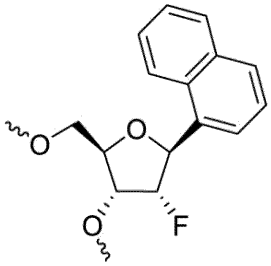
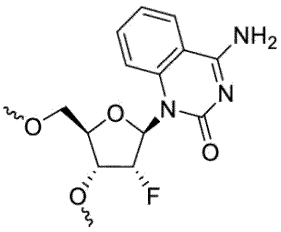
式(16) 式(17) 式(18) 式(19) 式(20)

式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、R^2が、独立して、Ｆ又は$-OCH_3$である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖、センス鎖、又はその両方は、各々独立して、以下の化学構造：

【化３１】

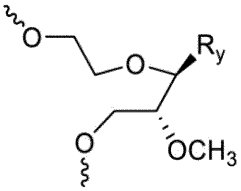
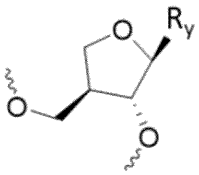
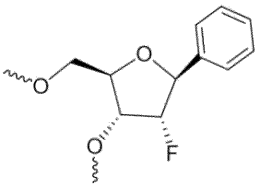
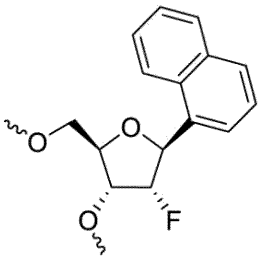
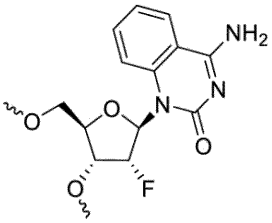

、

（ａｐＮ）、

（ｆＢ）、

（ｆＮ）、又は

（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）；

を有する少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個以上の修飾ヌクレオチドを含み得、式中、Ｒｙは核酸塩基であり、Ｒｘは核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖、センス鎖、又はその両方は、各々独立して、以下の化学構造：

【化３２】


（ｍｕｎ３４）、

（ａｐＮ）、


（ｆＢ）、

（ｆＮ）、又は
（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）

を有する少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５個以上の修飾ヌクレオチドを含み得、式中、Ｒｙは核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１０６】

本開示の目的のために、修飾ヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の位置にあってもよい。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、５’末端に対してアンチセンス鎖の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３位置にあり得る。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、

８、又は９個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置の少なくとも２個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置の少なくとも３個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置の少なくとも４個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、６、８、１０、１４、１６、１７、及び／又は１８位置の少なくとも５個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２及び／又は１４位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、６、及び／又は１６位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、６、１４、及び／又は１６位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、６、１０、１４、及び／又は１８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２、５、８、１４、及び／又は１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から５位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から６位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１０位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１４位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１６位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１７位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１８位置のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列中のヌクレオチドは、交互１：３修飾パターンで整列し、１個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドであり、３個のヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、交互１：３修飾パターンは、少なくとも２回生じる。いくつかの実施形態では、交互１：３修飾パターンは、２～５回生じる。いくつかの実施形態では、交互１：３修飾パターンのうちの少なくとも２つは、連続して生じる。いくつかの実施形態では、交互１：３修飾パターンのうちの少なくとも２つは、非連続的に生じる。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２、３、４、又は５つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２、６、１０、１４、及び／又は１８のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から６のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から１０のヌクレオチ

ド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から１４のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：３修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から１８のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列中のヌクレオチドは、交互１：２修飾パターンで整列し、１個のヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチドであり、２個のヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチルヌクレオチドであり、交互１：２修飾パターンは、少なくとも２回生じる。いくつかの実施形態では、交互１：２修飾パターンは、２～５回生じる。いくつかの実施形態では、交互１：２修飾パターンのうちの少なくとも２つは、連続して生じる。いくつかの実施形態では、交互１：２修飾パターンのうちの少なくとも２つは、非連続的に生じる。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２、３、４、又は５個の交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２、５、８、１４、及び／又は１７のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から２のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から５のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から８のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から１４のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの交互１：２修飾パターンは、アンチセンス鎖の５’末端から１７のヌクレオチド位置で始まる。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、リボ核酸（ＲＮＡ）を含むか、それからなるか、又は本質的にそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、修飾ＲＮＡを含むか、それからなるか、又は本質的にそれからなる。いくつかの実施形態では、修飾ＲＮＡは、２’－Ｏ－メチルＲＮＡ及び２’－フルオロＲＮＡから選択される。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列の１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、又は２３個の修飾ヌクレオチドは、独立して、２’－Ｏ－メチルＲＮＡ及び２’－フルオロＲＮＡから選択される。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド模倣体である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、ホスホジエステル（ＰＯ）ヌクレオシド間連結、ホスホロチオエート（ＰＳ）ヌクレオシド間連結、ホスホロジチオエートヌクレオシド間連結、及びＰＳ－模倣体ヌクレオシド間連結から独立して選択される１つ以上のヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、ＰＳ－模倣体ヌクレオシド間連結は、スルホヌクレオシド間連結である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５個、又はそれより多くのホスホロチオエートヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、若しくは３個、又はそれより少ないホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～８個のホスホロチオエートヌクレオ

シド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、３～８個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、４～８個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の５’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３’末端から１及び２位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、少なくとも１個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結は、第２のヌクレオチド配列の３’末端から２及び３位置のヌクレオチド間にある。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第１のヌクレオチド配列の５’末端から１～３位置のヌクレオチド間にある２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、第１のヌクレオチド配列の３’末端から１～３位置のヌクレオチド間にある２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、（ａ）第１のヌクレオチド配列の５’末端から１～３位置のヌクレオチド間にある２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、（ｂ）第１のヌクレオチド配列の３’末端から１～３位置のヌクレオチド間にある２個のホスホロチオエートヌクレオシド間連結と、を含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、若しくは１５個、又はそれより多くのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、若しくは３個、又はそれより少ないメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～１０、２～８、２～６、１～５、１～４、１～３、又は１～２個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、２～８個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、３～８個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、４～８個のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ｄｓ－ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端は、平滑末端である。いくつかの実施形態では、ｄｓ－ｓｉＮＡの少なくとも１つの末端は、オーバーハングを含み、オーバーハングは、少なくとも１つのヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ｄｓ－ｓｉＮＡの両方の末端は、オーバーハングを含み、オーバーハングは、少なくとも１つのヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、１～５個のヌクレオチド、１～４個のヌクレオチド、１～３個のヌクレオチド、又は１～２個のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オーバーハングは、１～２個のヌクレオチドからなる。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、センス鎖は、以下の「修飾ヌクレオチド」と題されるサブセクションに開示される修飾ヌクレオチドのいずれかを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、５’安定化エンドキャップを含んでもよく、５’安定化エンドキャップは、以下の「５’安定化エンドキャップ」と題されるサブセクションに開示されるものから選択されてもよい。

【０１１６】

修飾ヌクレオチド

本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のヌクレオチド配列のいずれかは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖は、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第２のヌクレオチド配列のいずれかは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、第１のヌクレオチド配列に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第１のヌクレオチド配列の５’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第１のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第１のヌクレオチド配列の５’末端に隣接し、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第１のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、第２のヌクレオチド配列に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第２のヌクレオチド配列の５’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第２のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第２のヌクレオチド配列の５’末端に隣接し、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドは、第２のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖又は第１のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドで置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、修飾ヌクレオチドで置き換えられる。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子、ｓｉＮＡ、センス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、及び第２のヌクレオチド配列のいずれかは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、若しくは３０個、又はそれより多くの修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ分子、ｓｉＮＡ、センス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、又は第２のヌクレオチド配列中のヌクレオチドの１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％が修飾ヌクレオチドである。

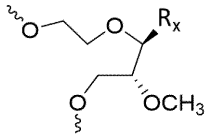
【０１１８】

いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、２’－フルオロヌクレオチド、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド、２’－フルオロヌクレオチド模倣体、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体、ロックド核酸、アンロックド核酸、及び修飾核酸塩基を含むヌクレオチドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、アンロックド核酸は、２’，３’－アンロックド核酸である。いくつかの実施形態では、アンロックド核酸は、フラノース環が３’と４、炭素との間の結合を欠く３’、４’－アンロックド核酸（例えば、ｍｕｎ３４）である。

【０１１９】

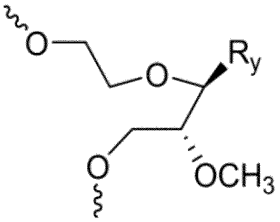
いくつかの態様では、本開示のｓｉＮＡは、

【化３３】



（式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）、

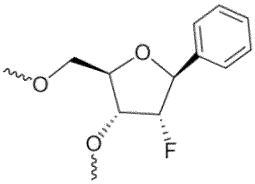
【化３４】



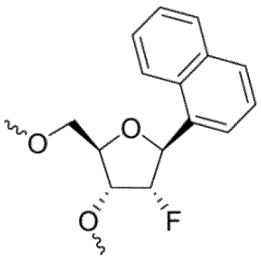
（ｍｕｎ３４）

（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、

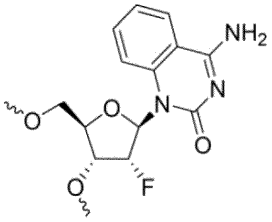
【化３５】



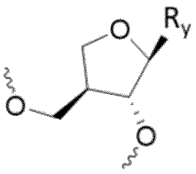
（ｆＢ）、



（ｆＮ）、



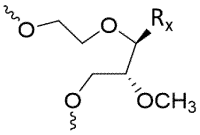
（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、及び



（ａｐＮ）

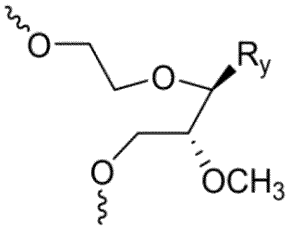
（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、又はそれらの組み合わせから選択される少なくとも１つの修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、これらの修飾ヌクレオチドの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つ、若しくはそれより多くを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、センス鎖は、

【化３６】



（式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、Ｈである）、

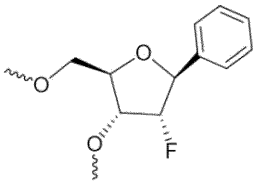
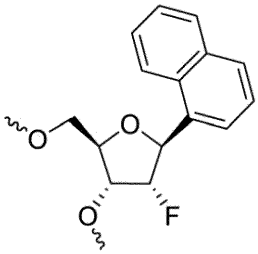
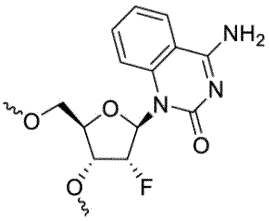
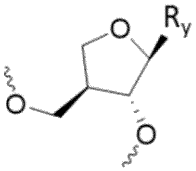
【化３７】



（ｍｕｎ３４）

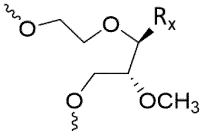
（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、

【化３８】


（ｆＢ）、

（ｆＮ）、

（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、又は

（ａｐＮ）

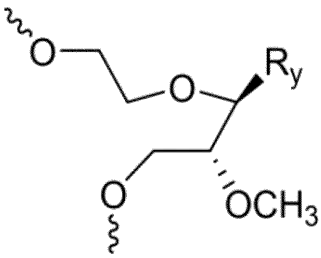
（式中、Ｒ$_{y}$が、核酸塩基である）、又はそれらの組み合わせのうちの少なくとも１個、少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、又は少なくとも５つ以上を含み得る。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖は、

【化３９】



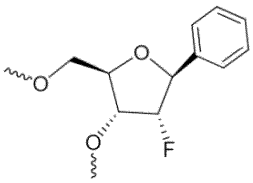
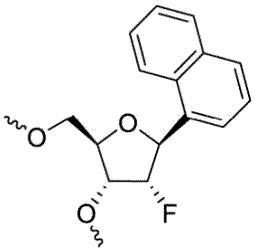
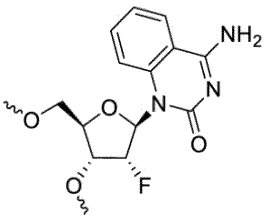
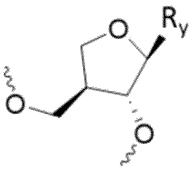
（式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、Ｈである）、

【化４０】


（ｍｕｎ３４）

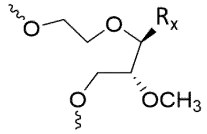
（式中、Ｒ$_{y}$が、核酸塩基である）、

【化４１】


（ｆＢ）、

（ｆＮ）、

（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、又は

（ａｐＮ）

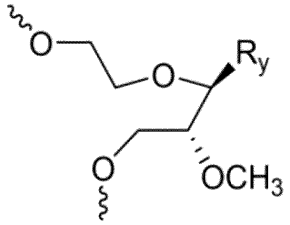
（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、又はそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つ以上を含み得る。いくつかの実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖の両方は、各々独立して、

【化４２】



（式中、Ｒｘが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、Ｈである）、

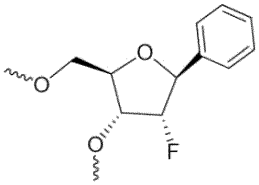
【化４３】



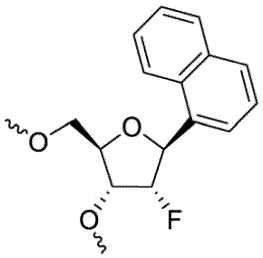
（ｍｕｎ３４）

（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、

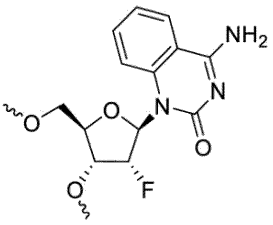
【化４４】



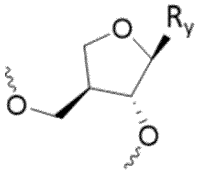
（ｆＢ）、



（ｆＮ）、



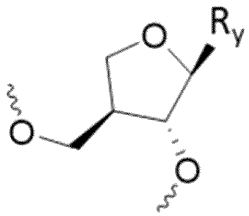
（ｆ（４ｎｈ）Ｑ）、又は



（ａｐＮ）

（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）、又はそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、又は少なくとも５つ以上を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。例えば、

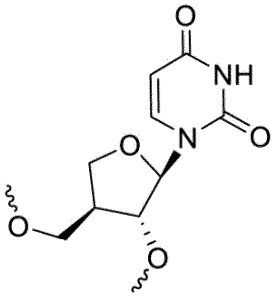
【化４５】



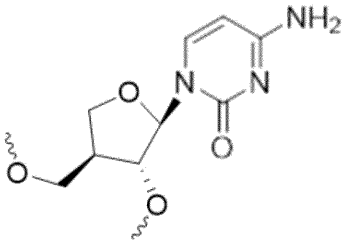
（ａｐＮ）

のいくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、

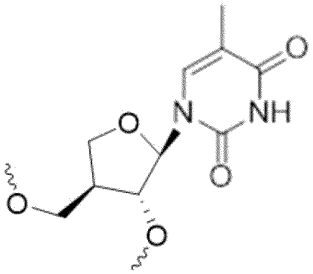
【化４６】



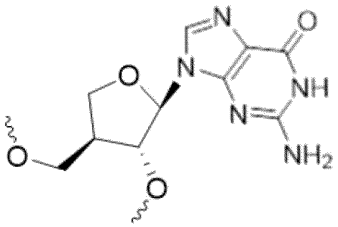
（ａｐＵ）、



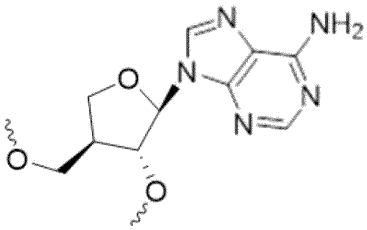
（ａｐＣ）、



（ａｐＴ）、



（ａｐＧ）、又は



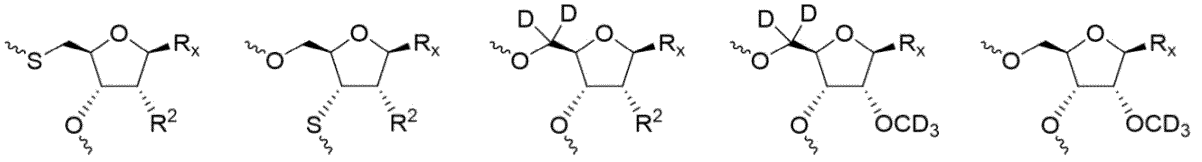
（ａｐＡ）

の構造を有し得る。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＲＮＡのいずれかは、２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体などの他の修飾ヌクレオチドを任意選択で含み得る。例えば、開示されるｓｉＮＡは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖のいずれかは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第１のヌクレオチド配列のいずれかは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖のいずれかは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される第２のヌクレオチド配列のいずれかは、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はそれより多くの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含む。いくつかの実施形態では、２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、式（１６）～式（２０）のヌクレオチド模倣体であり、

【化４７】



式(16) 式(17) 式(18) 式(19) 式(20)

式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、R^2が、独立して、Ｆ又は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

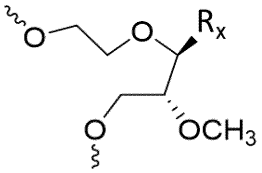
【０１２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、少なくとも１つの２’－フルオロヌクレオチドと、少なくとも１つの２’－Ｏ－メチルヌクレオチドと、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体と、を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第１のヌクレオチド配列に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第１のヌクレオチド配列の５’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第１のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第２のヌクレオチド配列に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第２のヌクレオチド配列の５’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの２’－フルオロ又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体は、第２のヌクレオチド配列の３’末端に隣接する。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、２’－フルオロヌクレオチド模倣体を含まない。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含まない。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、２’－フルオロヌクレオチド模倣体を含まない。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、２’－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体を含まない。

【０１２２】

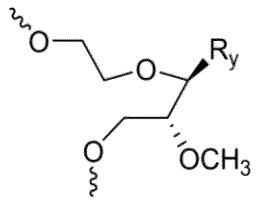
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＲＮＡ、センス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかは、

【化４８】



（式中、Ｒｘが核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）、又は

【化４９】



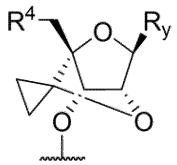
（ｍｕｎ３４）

（式中、R_yが核酸塩基である）である、少なくとも１つの修飾ヌクレオチドを含む。

【０１２３】
リン酸化ブロッカー
本明細書に更に開示されるのは、リン酸化ブロッカーを含むｓｉＮＡ分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖又は第１のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するヌクレオチドで置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するヌクレオチドで置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖又は第１のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、リン酸化ブロッカーを含有するように更に修飾される。

【０１２４】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（ＩＶ）：

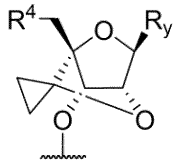
【化５０】



のリン酸化ブロッカー（式中、R_yが、核酸塩基であり、R^4が、$-O-R^{30}$又は$-NR^{31}R^{32}$であり、R^{30}が、C_1-C_8置換又は非置換アルキルであり、R^{31}及びR^{32}が、それらが接続する窒素と一緒になって、置換又は非置換複素環式環を形成する）を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（ＩＶ）のリン酸化ブロッカーを含み、

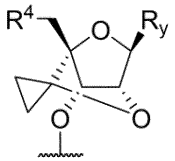
【化５１】



式（ＩＶ）、式中、R_yが、核酸塩基であり、R^4が、$-OCH_3$又は$-N(CH_2CH_2)_2O$である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ分子は、（ａ）式（ＩＶ）：

【化５２】



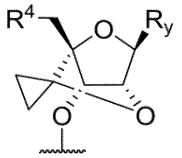
のリン酸化ブロッカー（式中、R_yが、核酸塩基であり、R^4が、$-O-R^{30}$又は$-NR^{31}R^{32}$であり、R^{30}が、C_1-C_8置換又は非置換アルキルであり、R^{31}及びR

^{32}が、それらが接続する窒素と一緒になって、置換又は非置換複素環式環を形成する）と、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含み、リン酸化ブロッカーは、ｓｉＮＡにコンジュゲートする。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ分子は、（ａ）式（ＩＶ）のリン酸化ブロッカー：

【化５３】



式（ＩＶ）（式中、R_yが、核酸塩基であり、R^4が、$-OCH_3$又は$-N(CH_2CH_2)_2O$である）と、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含み、リン酸化ブロッカーは、ｓｉＮＡにコンジュゲートする。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、独立して、ホスホジエステルリンカー、ホスホロチオエートリンカー、メシルホスホルアミデートリンカー、及びホスホロジチオエートリンカーからなる群から選択される。

【０１２９】

コンジュゲート化部分

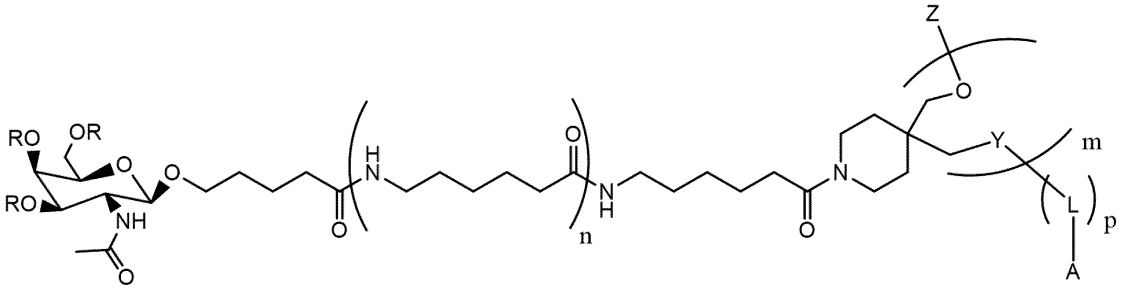
本明細書に更に開示されるのは、コンジュゲート化部分を含むｓｉＮＡ分子である。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、ガラクトサミン、ペプチド、タンパク質、ステロール、脂質、リン脂質、ビオチン、フェノキサジン、活性薬物基質、コレステロール、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、及び染料から選択される。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に

結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、独立して、ホスホジエステルリンカー、ホスホロチオエートリンカー、ホスホロジチオエートリンカー、及びメシルホスホルアミデートリンカーからなる群から選択される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、ガラクトサミンである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、ガラクトサミンであるコンジュゲート化部分に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、ＧａｌＮＡｃを含む。いくつかの実施形態では、ＧａｌＮＡｃは、式（ＶＩ）を有し、

【化５４】

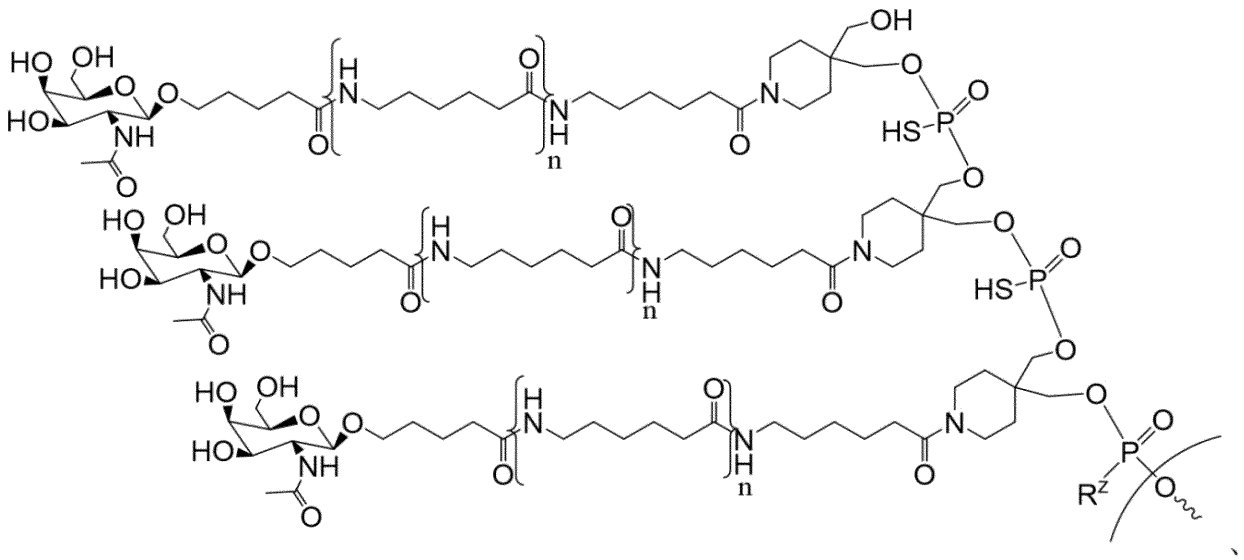


式中、ｍが、１、２、３、４、又は５であり、各ｎが、独立して、１又は２であり、ｐが、０又は１であり、各Ｒが、独立して、Ｈ、又は第１の保護基であり、各Ｙが、独立して、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＳＨ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ）－、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）Ｓ－、及び－Ｏ－から選択され、Ｚが、Ｈ、又は第２の保護基であり、いずれかのＬがリンカーであるか、又はＬ及びＹが、組み合わせてリンカーであり、Ａが、Ｈ、ＯＨ、第３の保護基、活性化基、又はオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、第１の保護基は、アセチルである。いくつかの実施形態では、第２の保護基は、トリメトキシトリチル（ＴＭＴ）である。いくつかの実施形態では、活性化基は、ホスホラミダイト基である。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト基は、シアノエトキシＮ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト基である。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｃ６－ＮＨ$_2$基である。いくつかの実施形態では、Ａは、短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）又はｓｉＮＡ分子である。いくつかの実施形態では、ｍは、３である。いくつかの実施形態では、ＲはＨであり、ＺはＨであり、ｎは１である。いくつかの実施形態では、ＲはＨであり、ＺはＨであり、ｎは２である。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ＧａｌＮＡｃは、式（ＶＩＩ）：

【化５５】

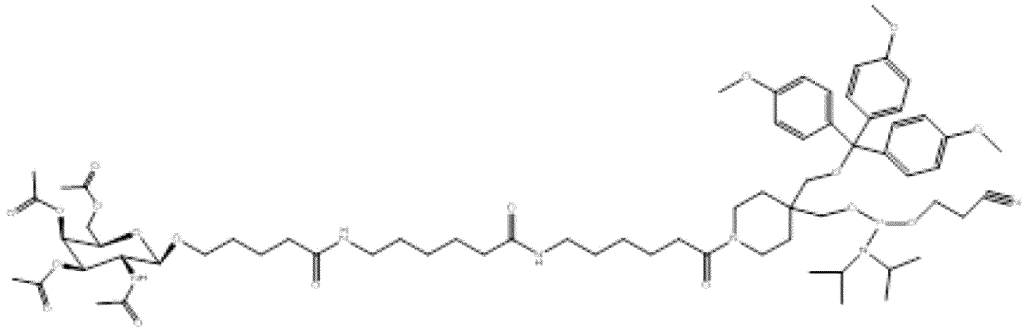
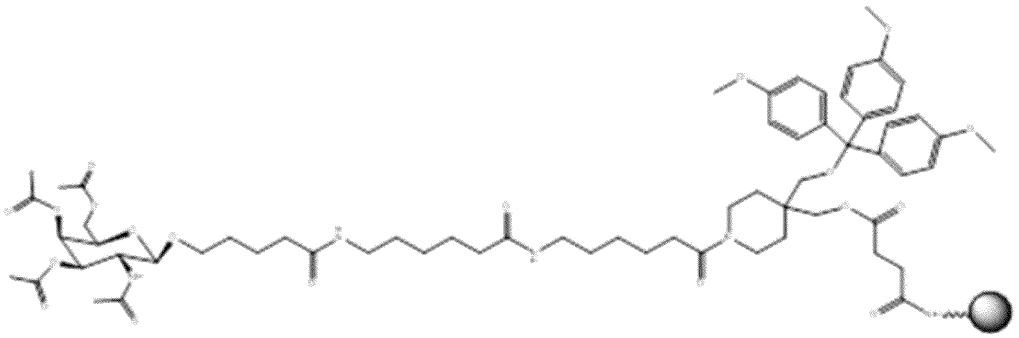


であり、式中、Ｒ^{z}は、ＯＨ又はＳＨであり、各ｎは、独立して、１又は２である。いくつかの実施形態では、標的化リガンドは、ＧａｌＮＡｃであり得、標的化リガンドは、１、２、３、４、５、又は６個のＧａｌＮＡｃ単位を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、標的リガンドは、ＧａｌＮＡｃ２、ＧａｌＮＡｃ３、ＧａｌＮＡｃ４（式ＶＩＩのＧａｌＮＡｃ、式中、ｎ＝１及びＲ^{z}＝ＯＨである）、ＧａｌＮＡｃ５、及びＧａｌＮＡｃ６から選択されるＧａｌＮＡｃであってもよい。

【０１３２】

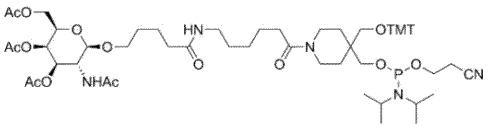
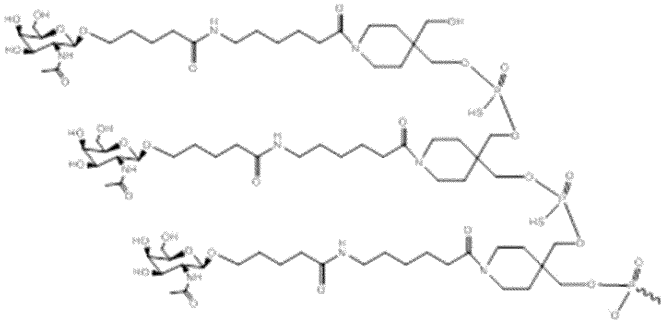
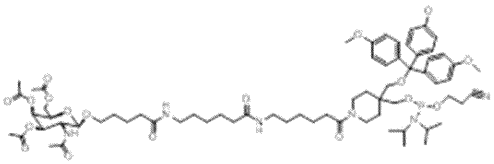
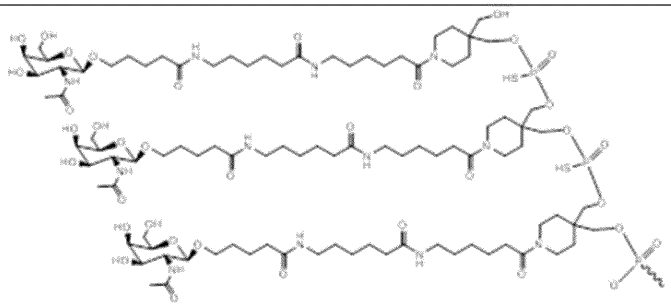
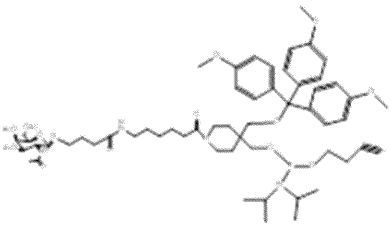
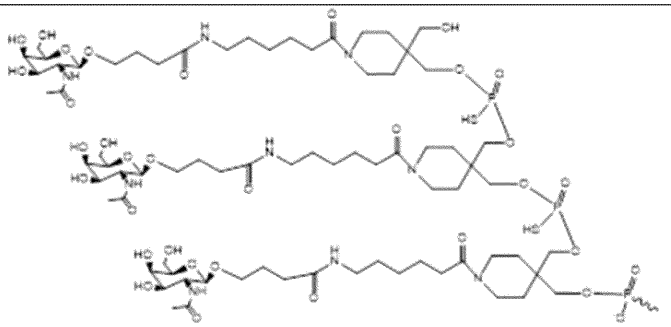
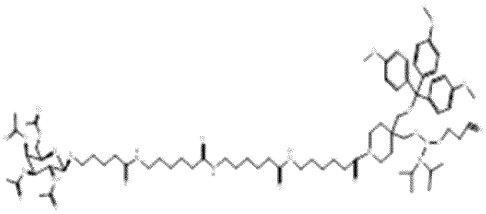
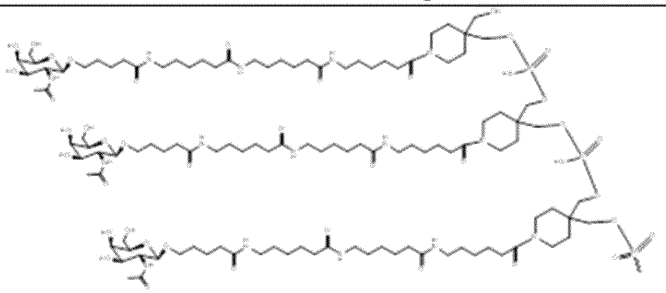
いくつかの実施形態では、ＧａｌＮＡｃは、ＧａｌＮＡｃアミダイト（すなわち、化合物４０－９、実施例２２を参照されたい）、ＧａｌＮＡｃ４　ＣＰＧ（すなわち、化合物４０－８、実施例２２及び実施例２３を参照されたい）、ＧａｌＮＡｃホフォラミダイト、又はＧａｌＮＡｃ４－ｐｓ－ＧａｌＮＡｃ４－ｐｓ－ＧａｌＮＡｃ４であってもよい。これらのＧａｌＮＡｃ部分を以下に示す。

【表１】

GalNAc 4 部分
GalNAc4 ホスホロアミダイト 
GalNAc4 CPG 

【０１３３】
ＧａｌＮＡｃ３、ＧａｌＮＡｃ４、ＧａｌＮＡｃ５及びＧａｌＮＡｃ６は、１、２、又は３部分を用いた合成中に、本明細書に開示されるｓｉＮＡにコンジュゲートされてもよい。ＧａｌＮＡｃ１及びＧａｌＮＡｃ２などの更なるＧａｌＮＡｃ部分は、合成後コンジュゲーションを使用して５`及び３`－ＧａｌＮＡｃを形成するために使用することができる。
【０１３４】
ＧａｌＮＡｃホスホロアミダイト

【表２】

GalNAc ビルディングブロック	オリゴへの付着後(命名法)
GalNAc-3 ホスホロアミダイト 	 (GalNAc3-(PS)2-p)
GalNAc-4 ホスホロアミダイト 	 (GalNAc4-(PS)2-p)
GalNAc-5 ホスホロアミダイト 	 (GalNAc5-(PS)2-p)
GalNAc-6 ホスホロアミダイト 	 (GalNAc6-(PS)2-p)

いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、センス鎖又は第１のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、１、２、３、４、若しくは５個

、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の３’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、ガラクトサミンは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、独立して、ホスホジエステル（ｐ又はｐｏ）リンカー、ホスホロチオエート（ｐｓ）リンカー、メシルホスホルアミデートリンカー（Ｍｓ）、ホスホラミダイト（ＨＥＧ）リンカー、トリエチレングリコール（ＴＥＧ）リンカー、及び／又はホスホロジチオエートリンカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、ｐ－（ＰＳ）２、（ＰＳ）２－ｐ－ＴＥＧ－ｐ、（ＰＳ）２－ｐ－ＨＥＧ－ｐ、及び（ＰＳ）２－ｐ－（ＨＥＧ－ｐ）２からなる群から独立して選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、脂質部分である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、脂質部分であるコンジュゲート化部分に結合している。脂質部分の例としては、限定されないが、コレステロール部分、チオエーテル、例えば、ヘキシル－Ｓ－トリチルチオール、チオコレステロール、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオール又はウンデシル残基、リン脂質、例えば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロール又はトリエチルアンモニウム　１－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－Ｓ－Ｈ－ホスホネート、ポリアミン又はポリエチレングリコール鎖、アダマンタン酢酸、パルミチル部分、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－オキシコレステロール部分が挙げられる。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、活性薬物基質である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、活性薬物基質であるコンジュゲート化部分に結合している。活性薬物基質の例としては、限定されないが、アスピリン、ワルファリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、（５）－（＋）－プラノプロフェン、カルプロフェン、ダンシルサルコシン、２，３，５－トリヨード安息香酸、フルフェナム酸、葉酸、ベンゾチアジアジド、クロロチアジド、ジアゼピン、インドメチシン、バルビツレート、セファロスポリン、サルファ剤、抗糖尿病薬、抗菌剤、又は抗生物質が挙げられる。

【０１３７】

５’安定化エンドキャップ

本明細書では、５’安定化エンドキャップを含むｓｉＮＡ分子が更に開示される。本明細書で使用される場合、「５’安定化エンドキャップ」及び「５’エンドキャップ」という用語は、互換的に使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖又は第１のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するヌクレオチドで置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するヌクレオチドで置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるセンス鎖又は第１のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるアンチセンス鎖又は第２のヌクレオチド配列のいずれかの中の２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、５’安定化エンドキャップを含有するように更に修飾される。

【０１３８】

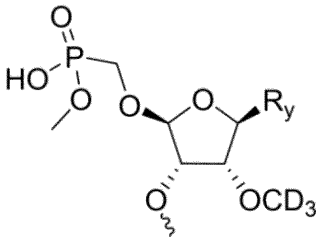
いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、５’ホスフェート模倣体である。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、修飾５’ホスフェート模倣体である。いくつかの実施形態では、修飾５’ホスフェートは、化学修飾５’ホスフェートである。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、５’－ビニルホスホネートで

ある。いくつかの実施形態では、５’－ビニルホスホネートは、５’－（Ｅ）－ビニルホスホネート又は５’－（Ｚ）－ビニルホスホネートである。いくつかの実施形態では、５’－ビニルホスホネートは、重水素化ビニルホスホネートである。いくつかの実施形態では、重水素化ビニルホスホネートは、モノ－重水素化ビニルホスホネートである。いくつかの実施形態では、重水素化ビニルホスホネートは、ジ－重水素化ビニルホスホネートである。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、ホスフェート模倣体である。ホスフェート模倣体の例は、Ｐａｒｍａｒ　ｅｔ　ａｌ．，，Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ，２０１８６１（３）：７３４－７４４、国際公開第２０１８／０４５３１７号及び同第２０１８／０４４３５０号、並びに米国特許第１０，０８７，２１０号に開示されており、それらの各々が、参照によりその全体が組み込まれる。

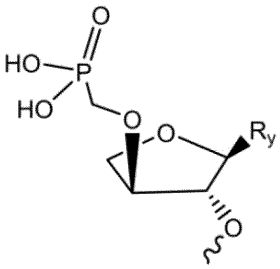
【０１３９】

いくつかの態様では、本開示は、以下から選択されるヌクレオチドホスフェート模倣体を含むｓｉＮＡを提供する：

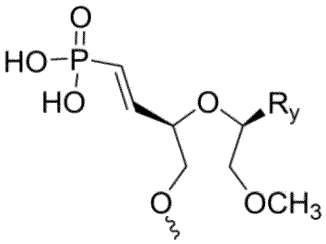
【化５６】



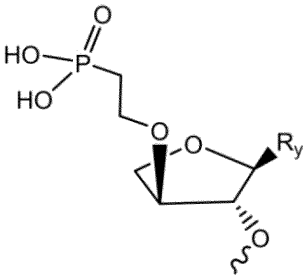
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド）、



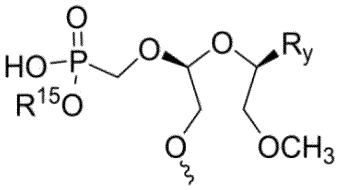
（４ｈヌクレオチド）、



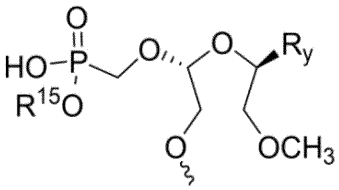
（ｖ－ｍｕｎヌクレオチド）、



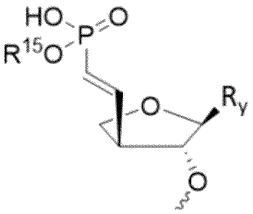
（ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド）、



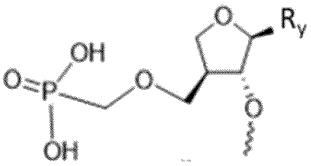
（ｏｍｃｅｏ－ｍｕｎ*エナンチオマー１）、



（ｏｍｃｅｏ－ｍｕｎ*エナンチオマー２）、



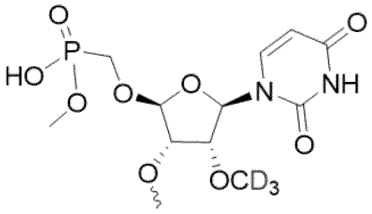
（４ｈ－ｖｐヌクレオチド）、及び



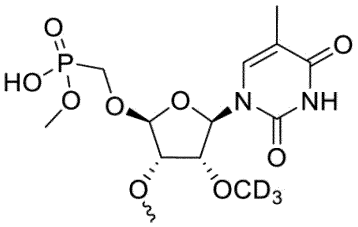
（ｃｏｃ－４ｈヌクレオチド）、

式中、Ｒｙは、核酸塩基であり、Ｒ１５は、Ｈ又はＣＨ３である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、チミン、シトシン、グアニン、アデニン、ウラシル、及びそれらの類似体又は誘導体から選択される。いくつかの実施形態では、本開示のヌクレオチドホスフェート模倣体としては、以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない：

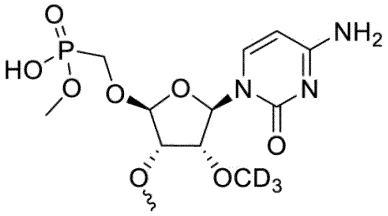
【化５７－１】



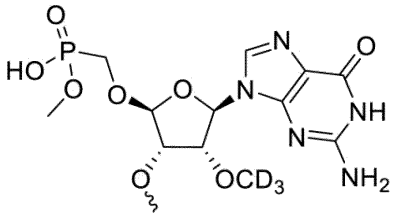
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ）、



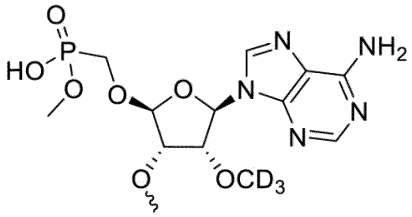
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｔ）、



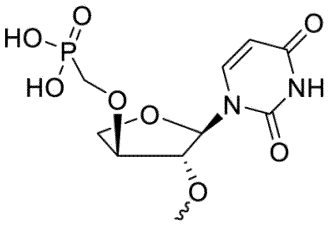
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｃ）、



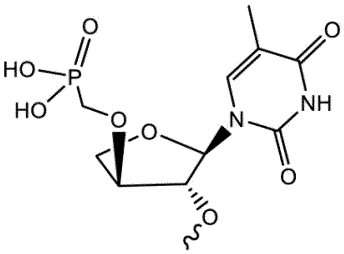
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｇ）、



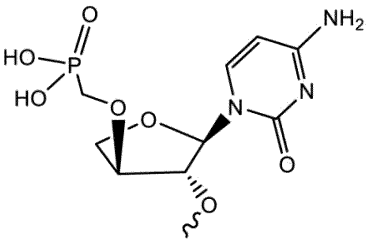
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ａ）、



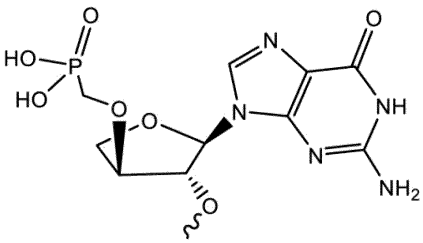
（４ｈＵ）、



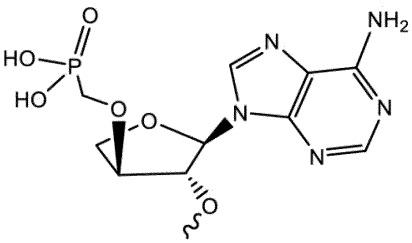
（４ｈＴ）、



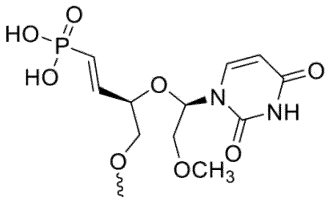
（４ｈＣ）、



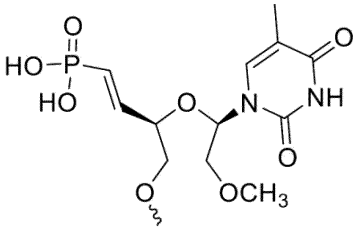
（４ｈＧ）、



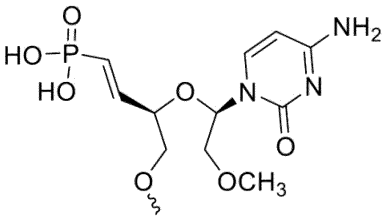
【化５７－２】



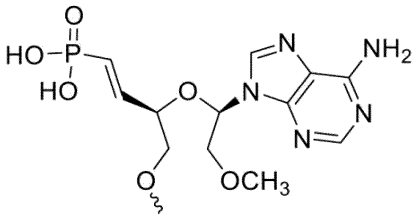
（４ｈＡ）、



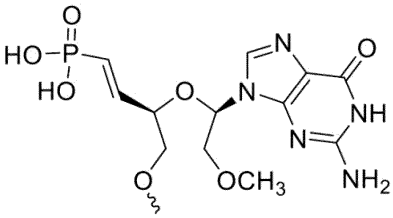
（ｖ－ｍｕｎＵ）、



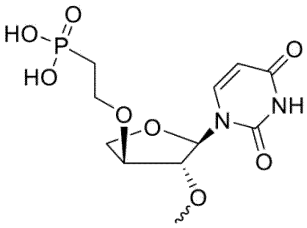
（ｖ－ｍｕｎＴ）、



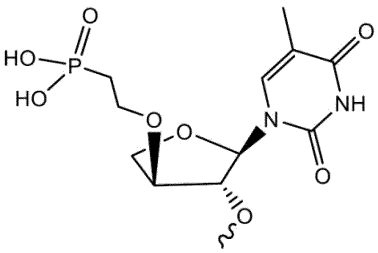
（ｖ－ｍｕｎＣ）、



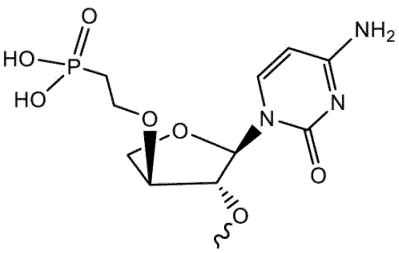
（ｖ－ｍｕｎＧ）、



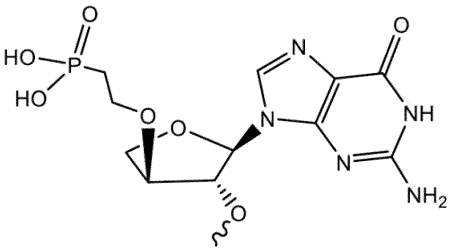
（ｖ－ｍｕｎＡ）、



（ｃ２ｏ－４ｈＵ）、



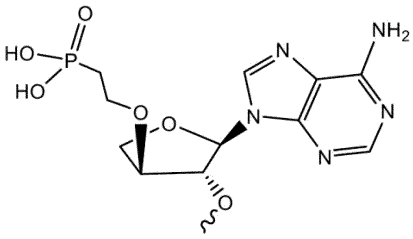
（ｃ２ｏ－４ｈＴ）、



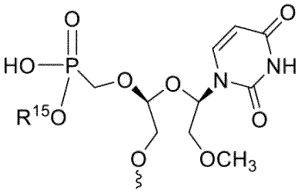
（ｃ２ｏ－４ｈＣ）、

（ｃ２ｏ－４ｈＧ）、

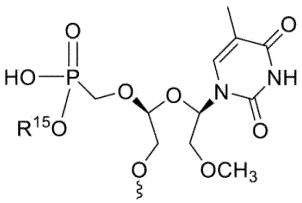
【化５７－３】



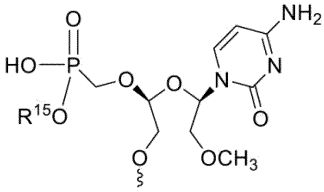
（ｃ２ｏ－４ｈＡ）、



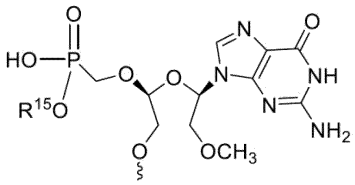
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ）、



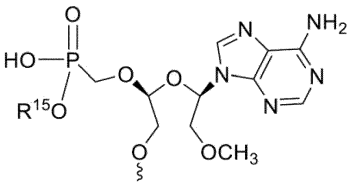
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＴ）、



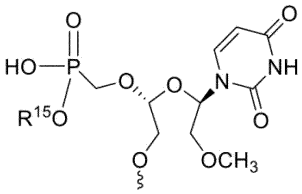
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＣ）、



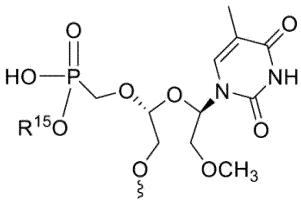
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＧ）、



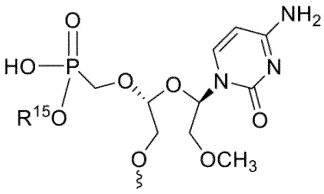
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＡ）、



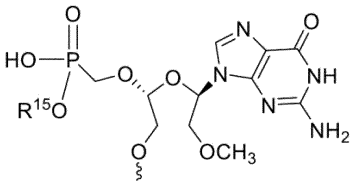
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ）、



（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＴ）、

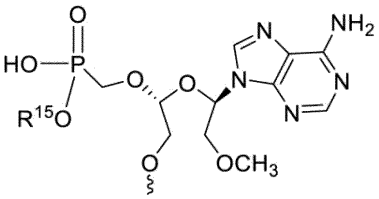


（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＣ）、

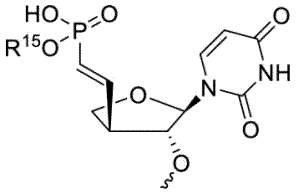


（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＧ）、

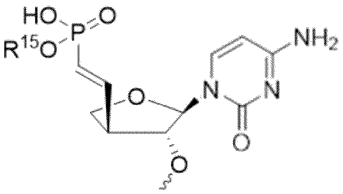
【化５７－４】



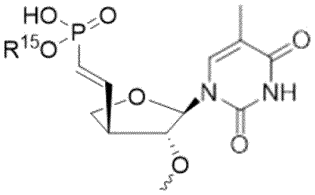
（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＡ）、



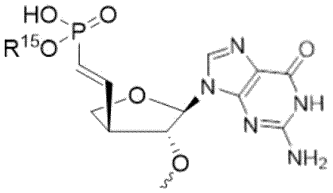
（４ｈ－ｖｐ　－Ｕ）、



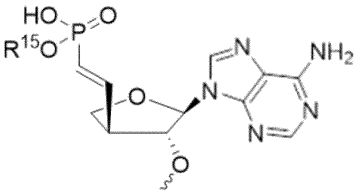
（４ｈ－ｖｐ　－Ｃ）、



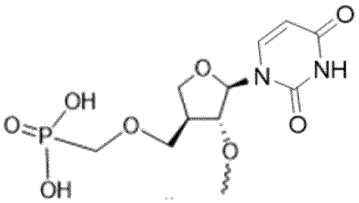
（４ｈ－ｖｐ　－Ｔ）、



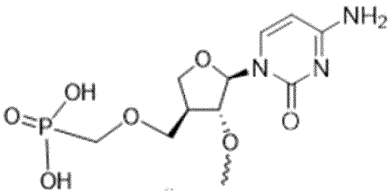
（４ｈ－ｖｐ　－Ｇ）、



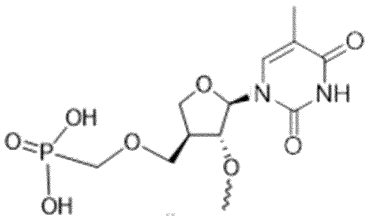
（４ｈ－ｖｐ　－Ａ）、



（ｃｏｃ－４ｈＵ）、

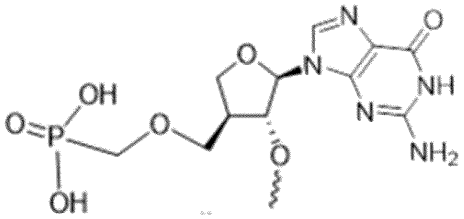


（ｃｏｃ－４ｈＣ）、

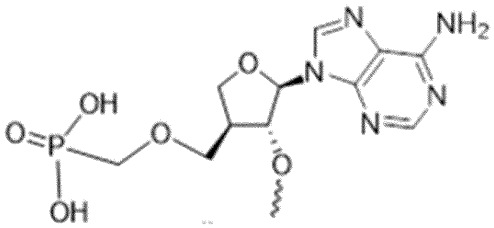


（ｃｏｃ－４ｈＴ）、

【化５７－５】



（ｃｏｃ－４ｈＧ）、及び



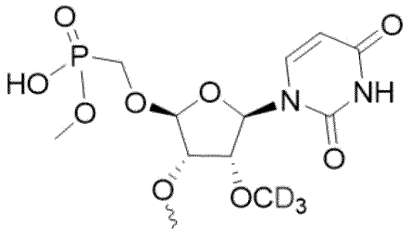
（ｃｏｃ－４ｈＡ）

であり、式中、R^{15}は、Ｈ又はCH_3である。

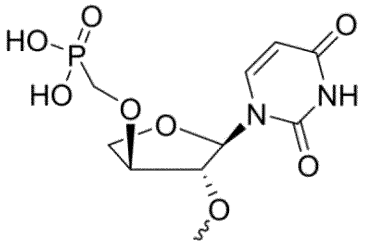
【０１４０】

いくつかの態様では、本開示は、以下から選択されるヌクレオチドホスフェート模倣体を含むｓｉＮＡを提供する：

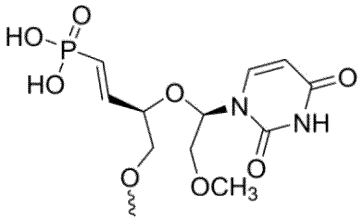
【化５８】



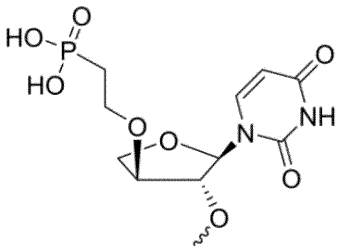
（ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ）、



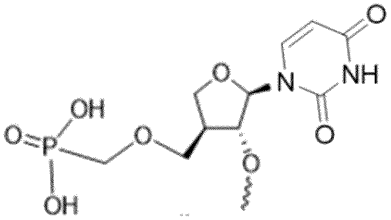
（４ｈＵ）、



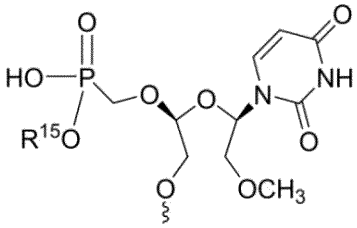
（ｖ－ｍｕｎ）、



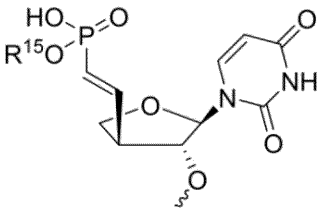
（４ｈ－ｖｐ－Ｕ）、



（ｃ２ｏ－４ｈ）、



（ｃｏｃ－４ｈＵ）、



（ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎＵ、式中、R^{15}がCH_3である）、及び

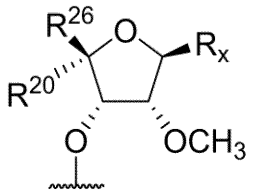
、

式中、R^{15}がＨ又はCH_3である。いくつかの実施形態では、これらの新規のヌクレオチドホスフェート模倣体（例えば、ｏｍｅｃｏ－ｄ３ヌクレオチド、４ｈヌクレオチド、ｖ－ｍｕｎヌクレオチド、ｃ２ｏ－４ｈヌクレオチド、ｃｏｃ－４ｈヌクレオチド、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎヌクレオチド、４ｈ－ｖｐヌクレオチド、又はｄ２ｖｍヌクレオチド）の１つは、アンチセンス鎖の５’末端に位置するが、これらの新規のヌクレオチドホスフェート模倣体は、センス鎖の５’末端、アンチセンス鎖の３’末端、又はセンス鎖の３’末端に組み込まれてもよい。

【０１４１】

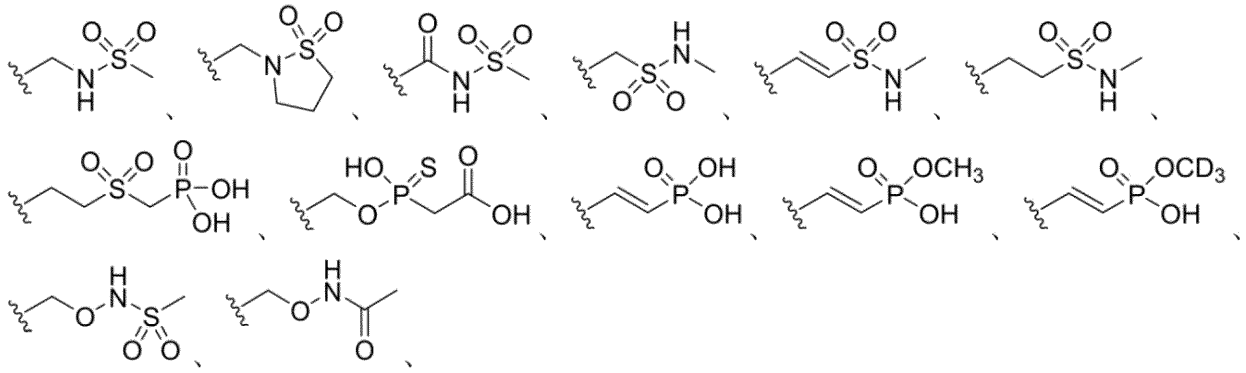
追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（Ｉａ）

【化５９】



の５’－安定化エンドキャップを含み得、式中、R_xは、Ｈ、核酸塩基、アリール、又はヘテロアリールであり、R^{26}は、

【化６０】

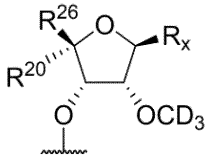


－ＣＨ＝ＣＤ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＨ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＤ－Ｚ、－（$CR^{21}R^{22}$）$_n$－Ｚ、又は－（C_2－C_6アルケニレン）－Ｚであり、R^{20}は、Ｈであるか、又はR^{26}及びR^{20}は一緒になって、－（$CR^{21}R^{22}$）$_n$－Ｚ又は－（C_2－C_6アルケニレン）－Ｚで置換された３～７員の炭素環式環式環を形成し、ｎは、１、２、３、又は４であり、Ｚは、－ＯＮ$R^{23}R^{24}$、－ＯＰ（Ｏ）ＯＨ（CH_2）$_m$$CO_2R^{23}$、－ＯＰ（Ｓ）ＯＨ（$CH_2$）$_m$$CO_2R^{23}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（$OCH_3$）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（$OCD_3$）、－$SO_2$（$CH_2$）$_m$Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－$SO_2NR^{23}R^{25}$、－$NR^{23}R^{24}$、－$NR^{23}SO_2R^{24}$であり、$R^{21}$及び$R^{22}$のいずれかは、独立して、水素又は$C_1$－$C_6$アルキルであるか、又は$R^{21}$及び$R^{22}$は一緒になってオキソ基を形成し、$R^{23}$は、水素又は$C_1$－$C_6$アルキルであり、$R^{24}$は、－$SO_2R^{25}$若しくは－Ｃ（Ｏ）$R^{25}$であるか、又は$R^{23}$及び$R^{24}$はそれらが結合している窒素と一緒になって、置換若しくは非置換の複素環式環を形成し、R^{25}は、C_1－C_6アルキルであり、ｍは、１、２、３、又は４である。いくつかの実施形態では、R^1は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１４２】

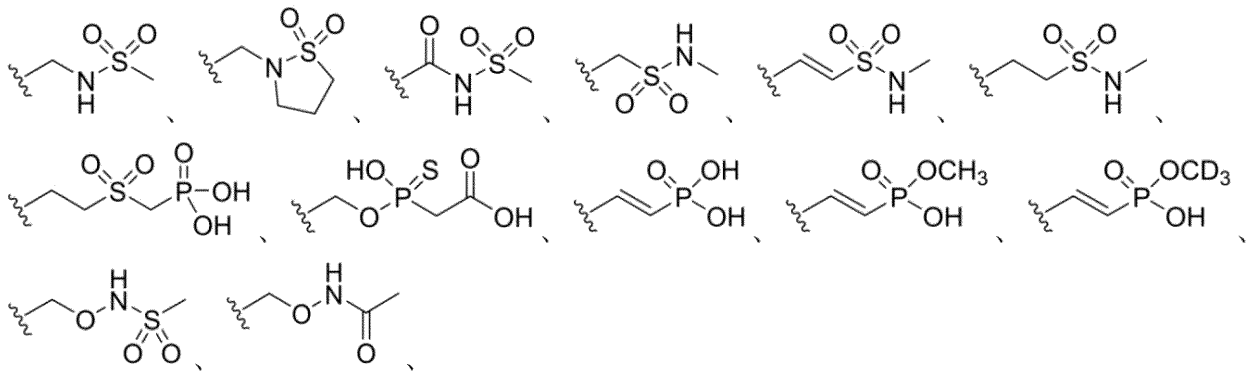
追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（Ｉｂ）

【化６１】



の５’－安定化エンドキャップを含み得、式中、R_xは、Ｈ、核酸塩基、アリール、又はヘテロアリールであり、R^{26}は、

【化６２】

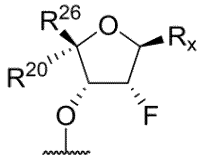


－ＣＨ＝ＣＤ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＨ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＤ－Ｚ、－（ＣＲ^{21}Ｒ^{22}）$_n$－Ｚ、又は－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）－Ｚであり、Ｒ^{20}は、Ｈであるか、又はＲ^{26}及びＲ^{20}は一緒になって、－（ＣＲ^{21}Ｒ^{22}）$_n$－Ｚ又は－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）－Ｚで置換された３～７員の炭素環式環式環を形成し、ｎは、１、２、３、又は４であり、Ｚは、－ＯＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＯＰ（Ｏ）ＯＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯ$_2$Ｒ^{23}、－ＯＰ（Ｓ）ＯＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯ$_2$Ｒ^{23}、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＣＨ$_3$）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＣＤ$_3$）、－ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{23}Ｒ^{25}、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＮＲ^{23}ＳＯ$_2$Ｒ^{24}であり、Ｒ^{21}及びＲ^{22}のいずれかは、独立して、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであるか、又はＲ^{21}及びＲ^{22}は一緒になってオキソ基を形成し、Ｒ^{23}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{24}は、－ＳＯ$_2$Ｒ^{25}若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{25}であるか、又はＲ^{23}及びＲ^{24}はそれらが結合している窒素と一緒になって、置換若しくは非置換の複素環式環を形成し、Ｒ^{25}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、ｍは、１、２、３、又は４である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１４３】

追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（Ｉｃ）

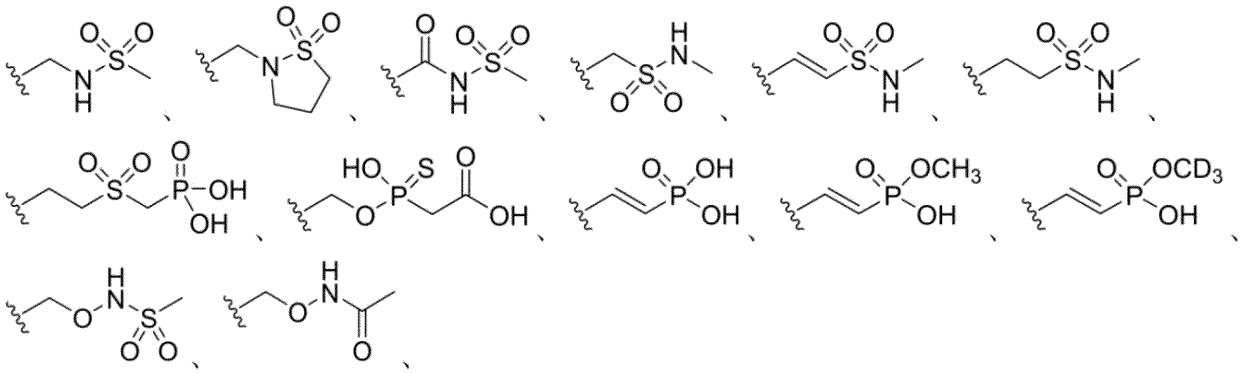
【化６３】



の５’安定化エンドキャップを含み得、式中、Ｒ$_x$は、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、

Ｒ^{26}が、

【化６４】



－ＣＨ＝ＣＤ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＨ－Ｚ、－ＣＤ＝ＣＤ－Ｚ、－（ＣＲ^{21}Ｒ^{22}）$_n$－Ｚ、又は－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）－Ｚであり、Ｒ^{20}が、水素であるか、又はＲ^{26}及びＲ^{20}が、一緒になって、－（ＣＲ^{21}Ｒ^{22}）$_n$－Ｚ若しくは－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）－Ｚで置換された３～７員の炭素環式環を形成し、ｎが、１、２、３、又は４であり、

Ｚが、－ＯＮＲ^{23}Ｒ^{24}、－ＯＰ（Ｏ）ＯＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯ$_2$Ｒ^{23}、－ＯＰ（Ｓ）ＯＨ（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯ$_2$Ｒ^{23}、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＣＨ$_3$）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）（ＯＣＤ$_3$）、－ＳＯ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{23}Ｒ^{25}、－ＮＲ^{23}Ｒ^{24}、又は－ＮＲ^{23}ＳＯ$_2$Ｒ^{24}であり、Ｒ^{21}及びＲ^{22}のいずれかが、独立して、水素若しくはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであるか、又はＲ^{21}及びＲ^{22}が一緒になってオキソ基を形成し、Ｒ^{23}が、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{24}が、－ＳＯ$_2$Ｒ^{25}若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{25}であるか、又は

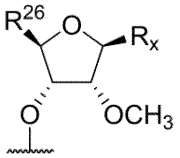
【０１４４】

Ｒ^{23}及びＲ^{24}が、それらが結合している窒素と一緒になって、置換又は非置換複素環式環を形成し、Ｒ^{25}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、ｍが、１、２、３、又は４である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１４５】

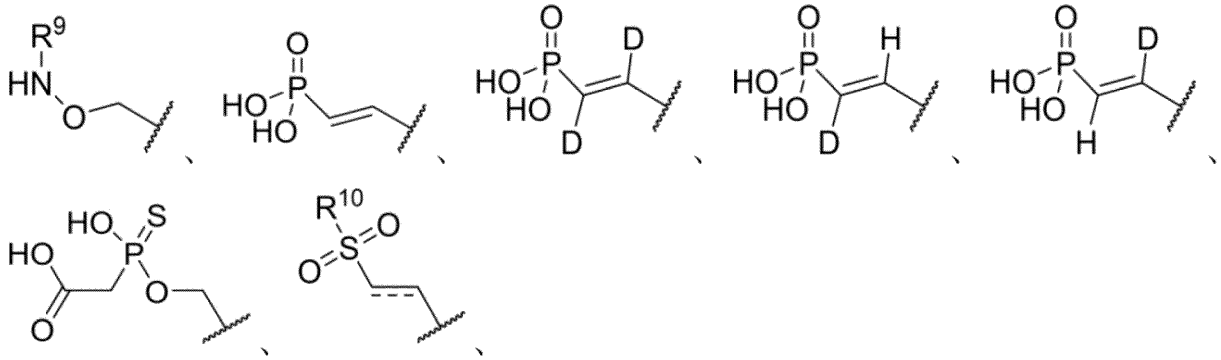
追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（ＩＩａ）

【化６５】



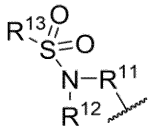
の５’安定化エンドキャップを含み得、式中、Ｒ$_x$が、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Ｒ^{26}が、

【化６６】



－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、又は

【化６７】



であり、Ｒ^{9}が、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$又は－ＣＯＣＨ$_3$であり、

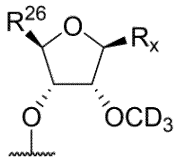
【化６８】

が、二重結合又は単結合であり、Ｒ^{10}＝－ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ又は－ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ^{11}が、－ＣＨ$_2$－又は－ＣＯ－であり、Ｒ^{12}が、Ｈであり、Ｒ^{13}が、ＣＨ$_3$であるか、又はＲ^{12}及びＲ^{13}が、一緒になって、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１４６】

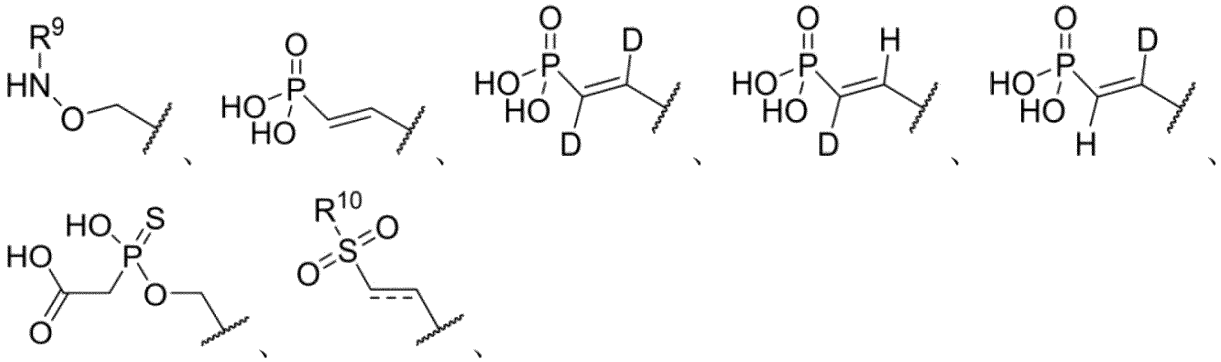
追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（ＩＩｂ）

【化６９】



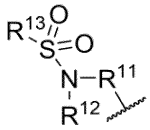
の５’安定化エンドキャップを含み得、式中、Ｒ$_x$が、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Ｒ^{26}が、

【化７０】



－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、又は

【化７１】



であり、Ｒ^{9}が、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$又は－ＣＯＣＨ$_3$であり、

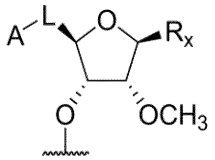
【化７２】

が、二重結合又は単結合であり、Ｒ^{10}＝－ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ又は－ＮＨＣＨ$_3$であり、Ｒ^{11}が、－ＣＨ$_2$－又は－ＣＯ－であり、Ｒ^{12}が、Ｈであり、Ｒ^{13}が、ＣＨ$_3$であるか、又はＲ^{12}及びＲ^{13}が、一緒になって、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１４７】

追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、センス鎖、アンチセンス鎖、又はその両方に、式（ＩＩＩ）

【化７３】

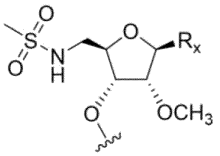


の５’安定化エンドキャップを含み得、式中、Ｒ$_x$が、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨであり、Ｌが、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯ－、又は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ａが、－ＯＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＯＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＰＯ$_3$Ｈ、－ＯＰ（ＳＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$－Ｈ、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、又は－Ｎ（ＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

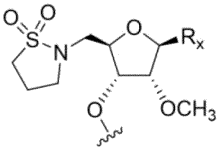
【０１４８】

追加的又は代替的に、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子は、式（１）～式（１６）、式（９Ｘ）～式（１２Ｘ）、式（１６Ｘ）、式（９Ｙ）～式（１２Ｙ）、式（１６Ｙ）、式（２１）～式（３６）、式３６Ｘ、式（４１）～（５６）、式（４９Ｘ）～（５２Ｘ）、式（４９Ｙ）～（５２Ｙ）、式５６Ｘ、式５６Ｙ、式（６１）、及び式（６２）：

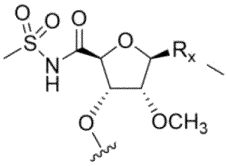
【化７４－１】



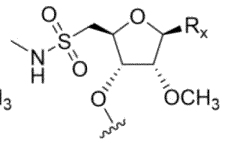
式(1)



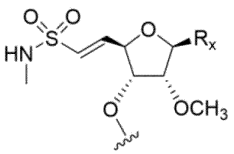
式(2)



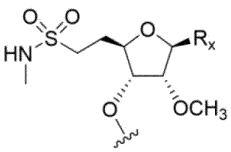
式(3)



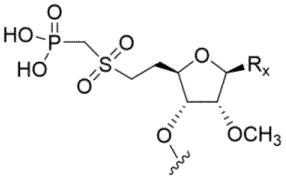
式(4)



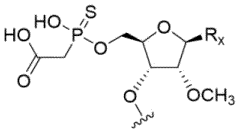
式(5)



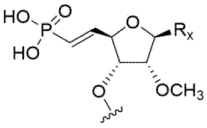
式(6)



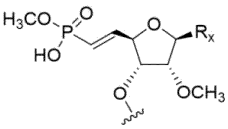
式(7)



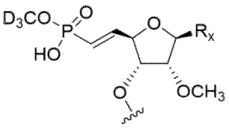
式(8)



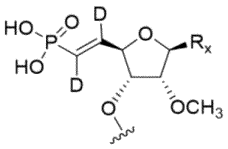
式(9)



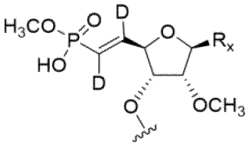
式(9X)



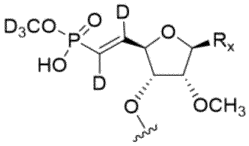
式(9Y)



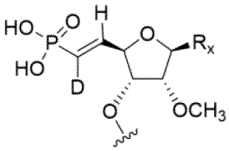
式(10)



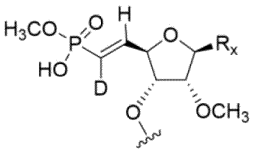
式(10X)



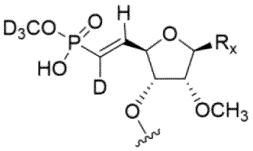
式(10Y)



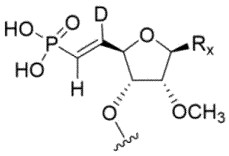
式(11)



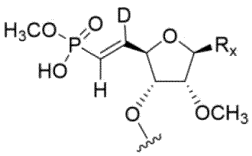
式(11X)



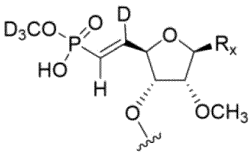
式(11Y)



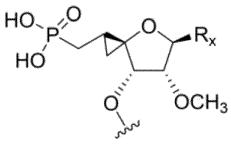
式(12)



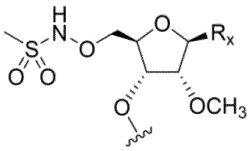
式(12X)



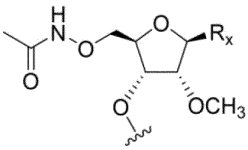
式(12Y)



式(13)

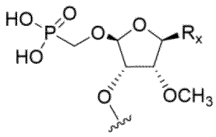


式(14)

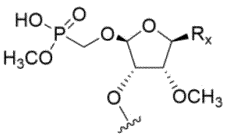


式(15)

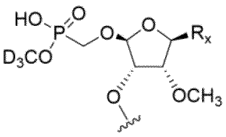
【化７４－２】



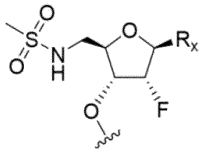
式(16)



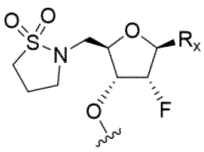
式(16X)



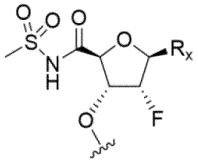
式(16Y)



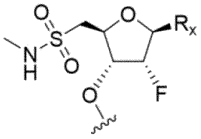
式(21)



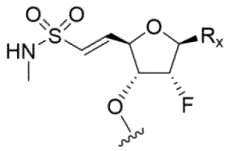
式(22)



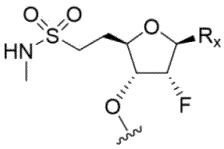
式(23)



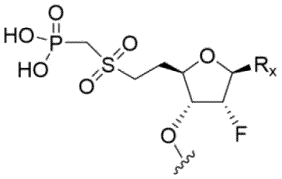
式(24)



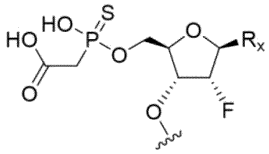
式(25)



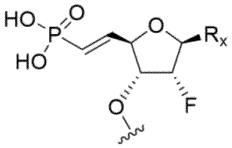
式(26)



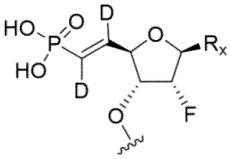
式(27)



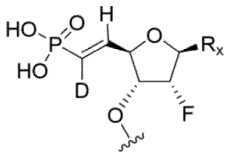
式(28)



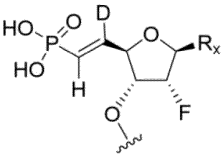
式(29)



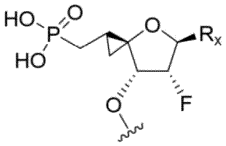
式(30)



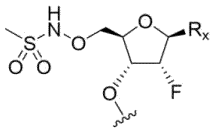
式(31)



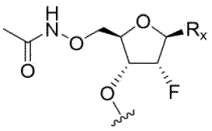
式(32)



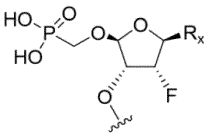
式(33)



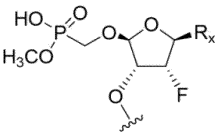
式(34)



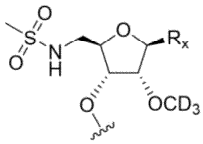
式(35)



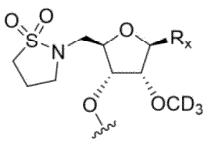
式(36)



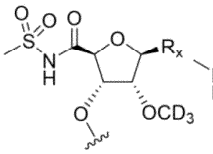
式(36X)



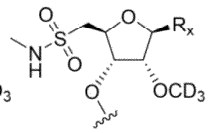
式(41)



式(42)

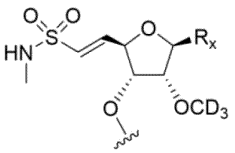


式(43)

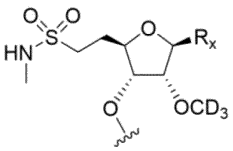


式(44)

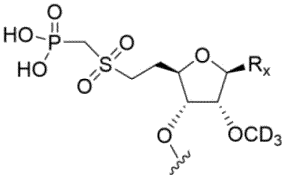
【化７４－３】



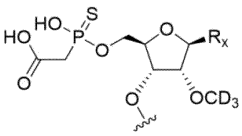
式(45)



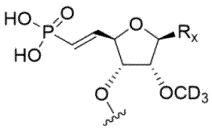
式(46)



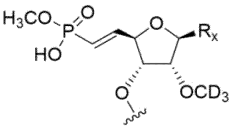
式(47)



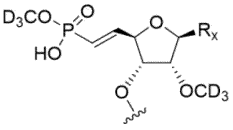
式(48)



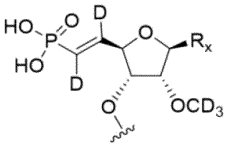
式(49)



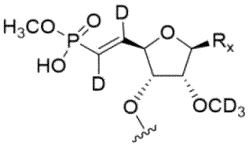
式(49X)



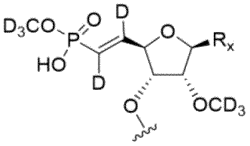
式(49Y)



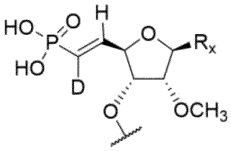
式(50)



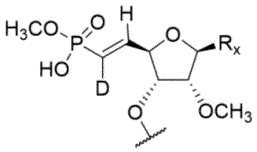
式(50X)



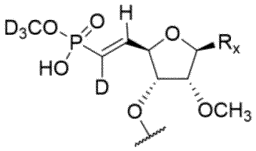
式(50Y)



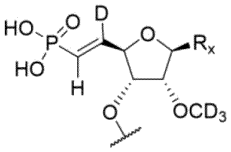
式(51)



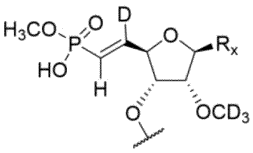
式(51X)



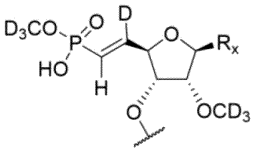
式(51Y)



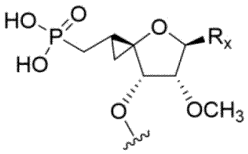
式(52)



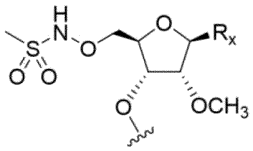
式(52X)



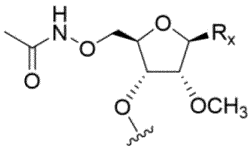
式(52Y)



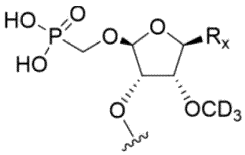
式(53)



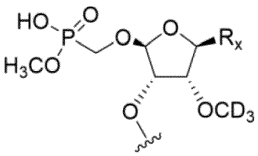
式(54)



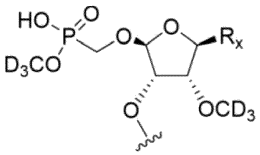
式(55)



式(56)

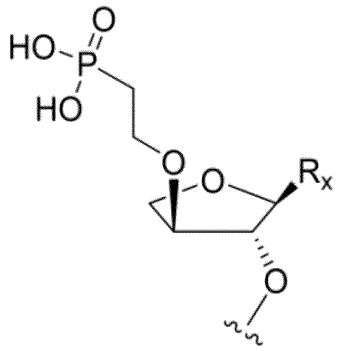


式(56X)

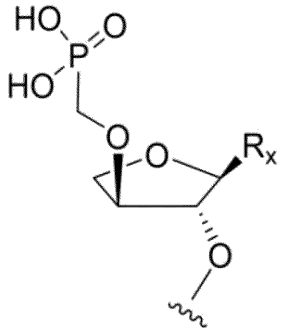


式(56Y)

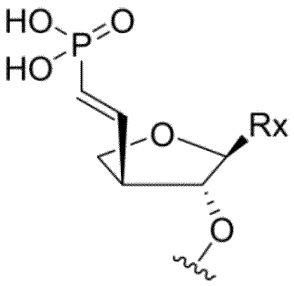
【化７４－４】



式 (61)



式 (62)

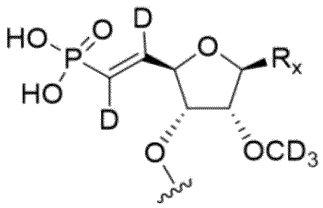


からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み得、式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

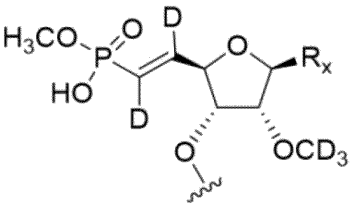
【０１４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（５０）、式（５０Ｘ）、式（５０Ｙ）、式（５６）、式（５６Ｘ）、式（５６Ｙ）、式（６１）、式（６２）、及び式（６３）：

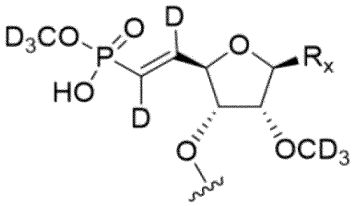
【化７５】



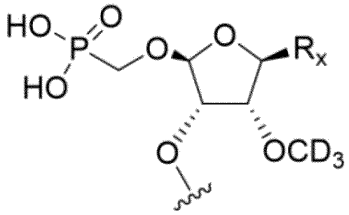
式 (50)



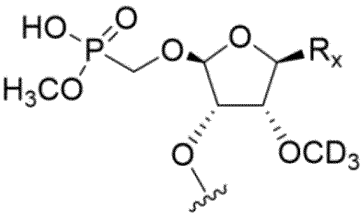
式(50X)



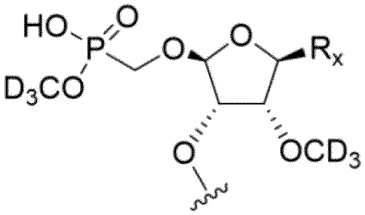
式(50Y)



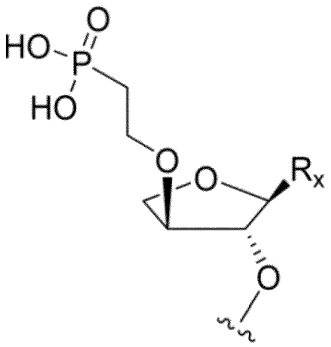
式(56)



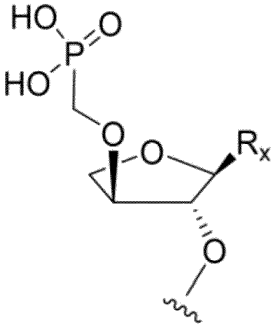
式(56X)



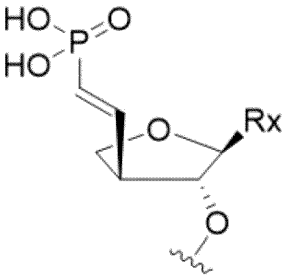
式(56Y)



式 (61)



式 (62)



式 (63)

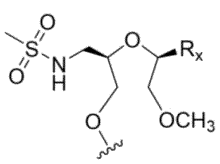
からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_xが、核酸塩基、

アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

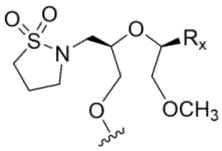
【０１５０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（７１）～式（８６）、式（７９Ｘ）～式（８２Ｘ）、式（７９Ｙ）～（８２Ｙ）、式８６Ｘ、式８６Ｘ’、式８６Ｙ、及び式８６Ｙ’：

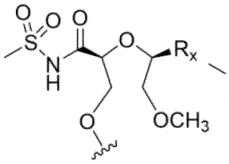
【化７６－１】



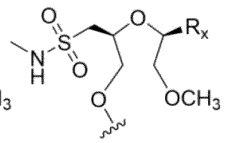
式(71)



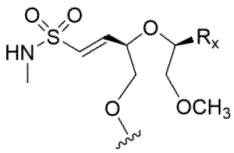
式(72)



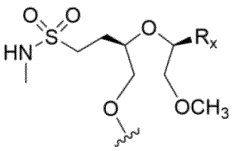
式(73)



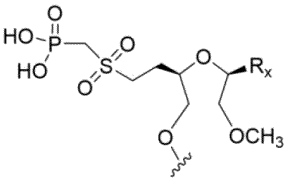
式(74)



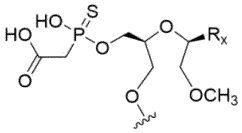
式(75)



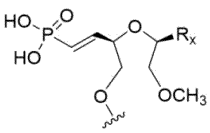
式(76)



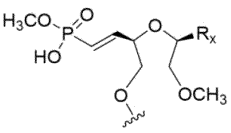
式(77)



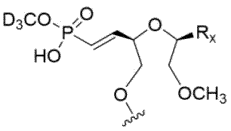
式(78)



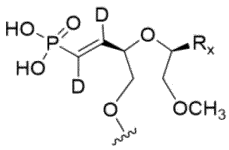
式(79)



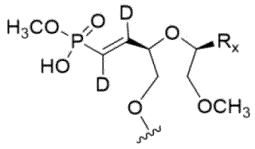
式(79X)



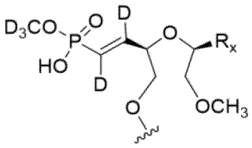
式(79Y)



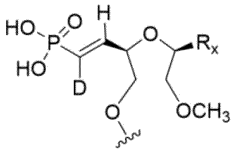
式(80)



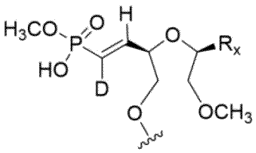
式(80X)



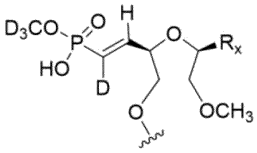
式(80Y)



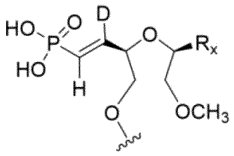
式(81)



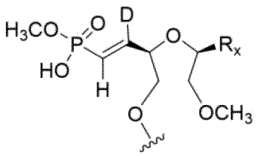
式(81X)



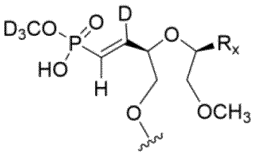
式(81Y)



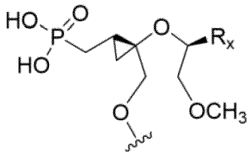
式(82)



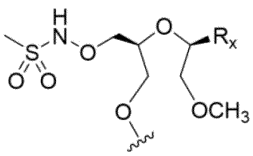
式(82X)



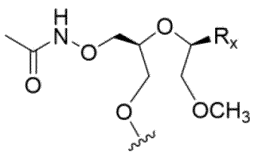
式(82Y)



式(83)

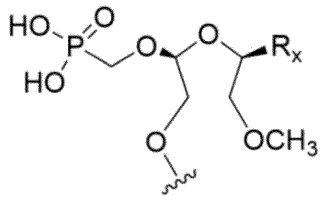


式(84)

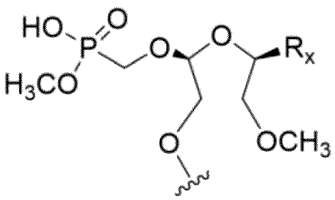


式(85)

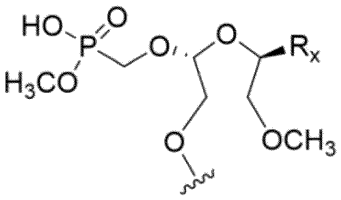
【化７６－２】



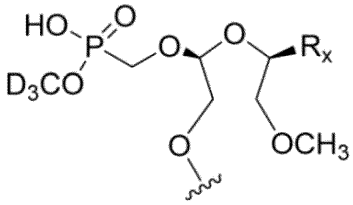
式(86)



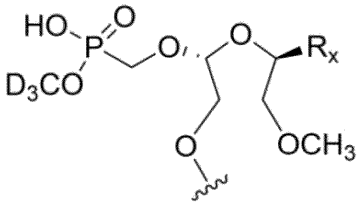
式(86X)



式(86X')



式(86Y)



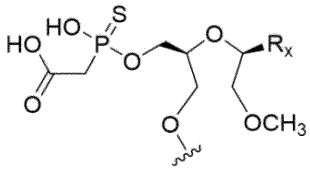
式(86Y')

からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_Xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

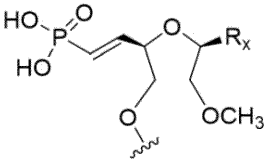
【０１５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（７８）、式（７９）、式（７９Ｘ）、式（７９Ｙ）、式（８６）、式（８６Ｘ）、及び式（８６Ｘ’）：

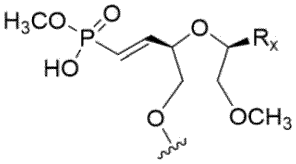
【化７７】



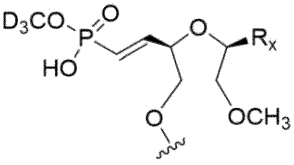
式(78)



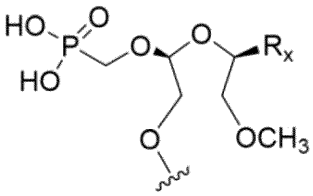
式(79)



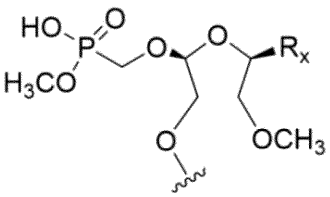
式(79X)



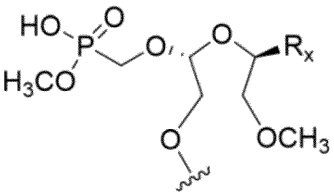
式(79Y)



式(86)



式(86X)



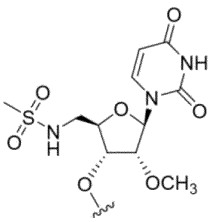
式(86X')

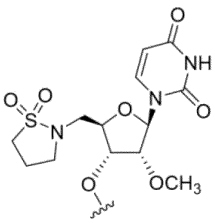
からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含み、式中、R_Xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである。

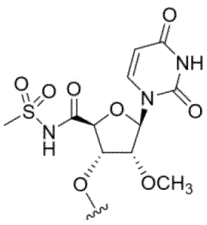
【０１５２】

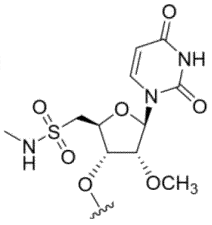
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（１Ａ）～（１５Ａ）、式（１Ａ－１）～（７Ａ－１）、式（１Ａ－２）～（７Ａ－２）、式（１Ａ－３）～（７Ａ－３）、式（１Ａ－４）～（７Ａ－４）、式（９Ｂ）～（１２Ｂ）、式（９ＡＸ）～（１２ＡＸ）、式（９ＡＹ）～（１２ＡＹ）、式（９ＢＸ）～（１２ＢＸ）、及び式（９ＢＹ）～（１２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

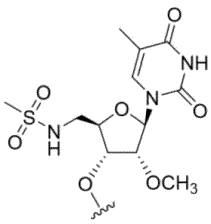
【化７８－１】

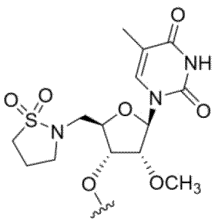

式(1A)

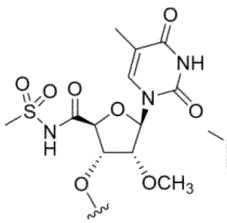

式(2A)

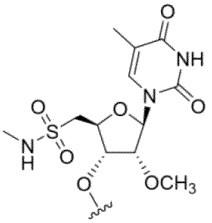

式(3A)

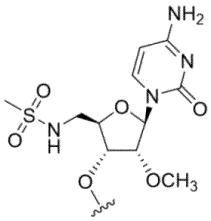

式(4A)

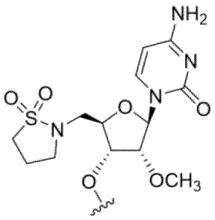

式(1A-1)

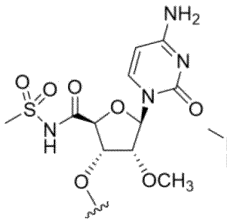

式(2A-1)

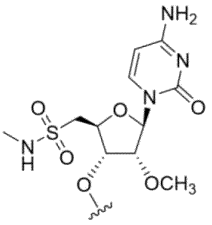

式(3A-1)

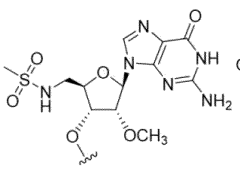

式(4A-1)

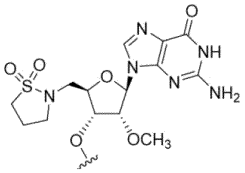

式(1A-2)

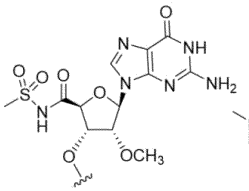

式(2A-2)

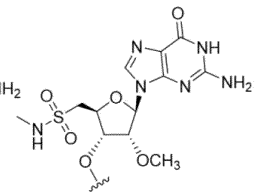

式(3A-2)

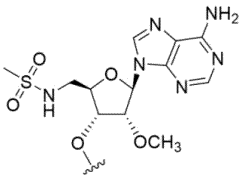

式(4A-2)

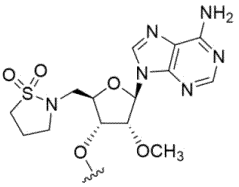

式(1A-3)

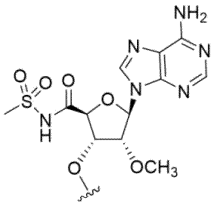

式(2A-3)

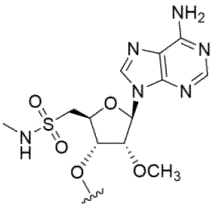

式(3A-3)

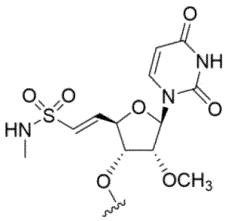

式(4A-3)

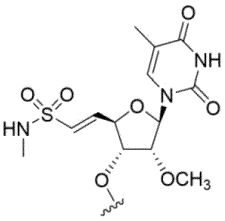

式(1A-4)

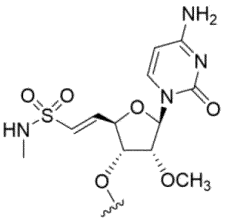

式(2A-4)


式(3A-4)

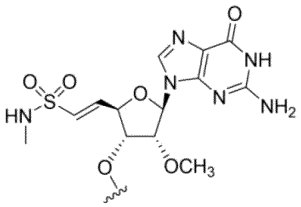

式(4A-4)

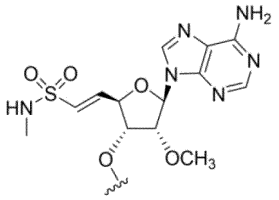

式(5A)

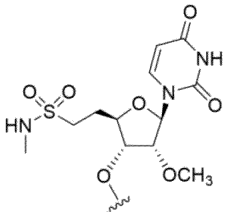

式(5A-1)

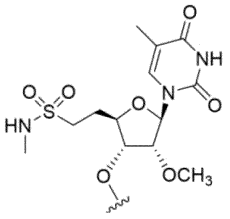

式(5A-2)

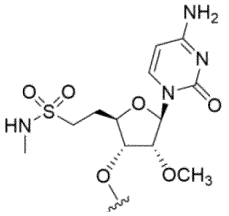
【化７８－２】

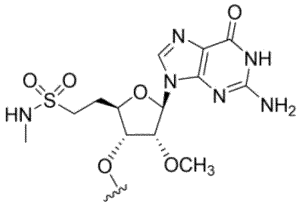

式(5A-3)

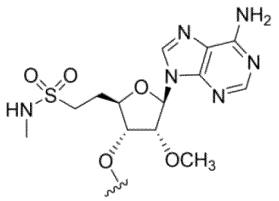

式(5A-4)

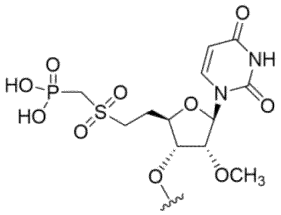

式(6A)

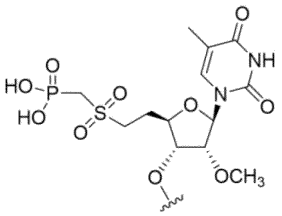

式(6A-1)

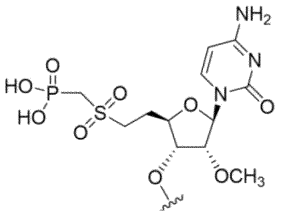

式(6A-2)

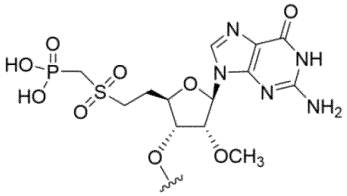

式(6A-3)

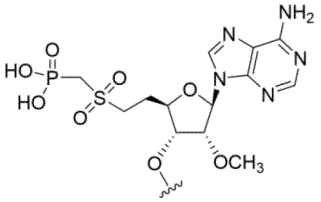

式(6A-4)

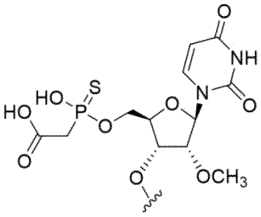

式(7A)

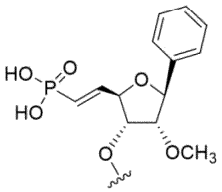

式(7A-1)

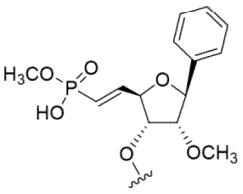

式(7A-2)

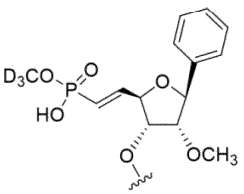

式(7A-3)


式(7A-4)

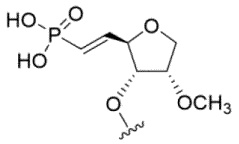

式(8A)

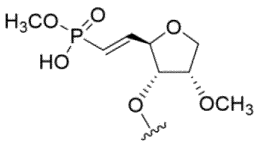

式(9A)

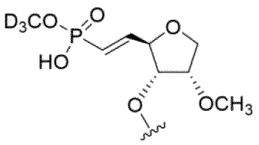

式(9AX)

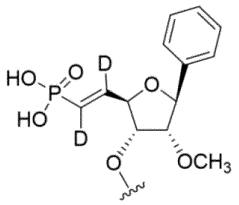

式(9AY)

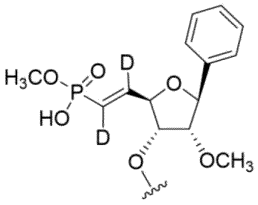
【化７８－３】

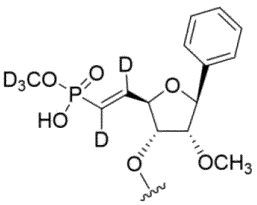

式(9B)

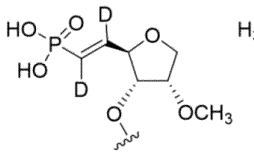

式(9BX)

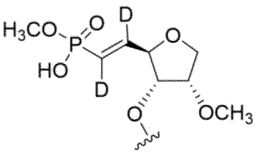

式(9BY)

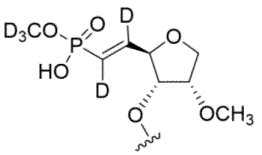

式(10A)

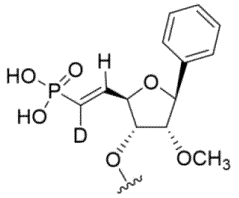

式(10AX)

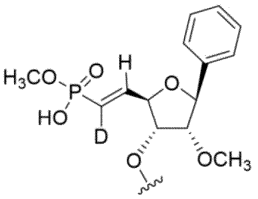

式(10AY)

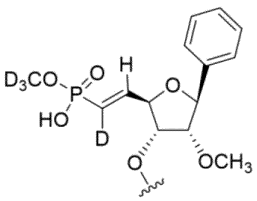

式(10B)

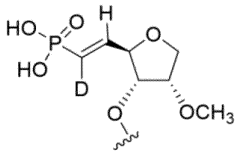

式(10BX)

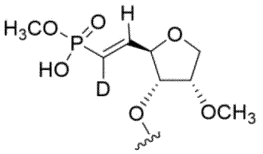

式(10BY)

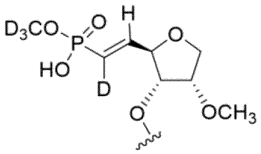

式(11A)

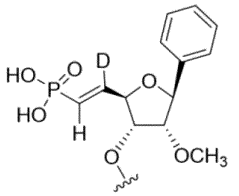

式(11AX)

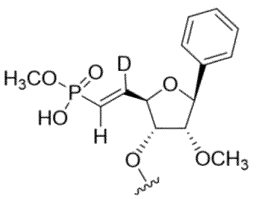

式(11AY)

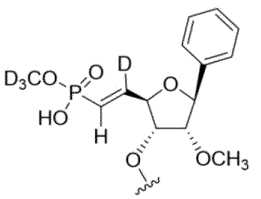

式(11B)

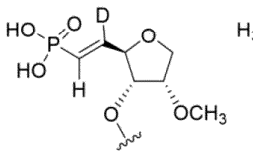

式(11BX)

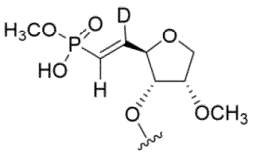

式(11BY)

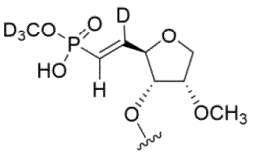

式(12A)


式(12AX)

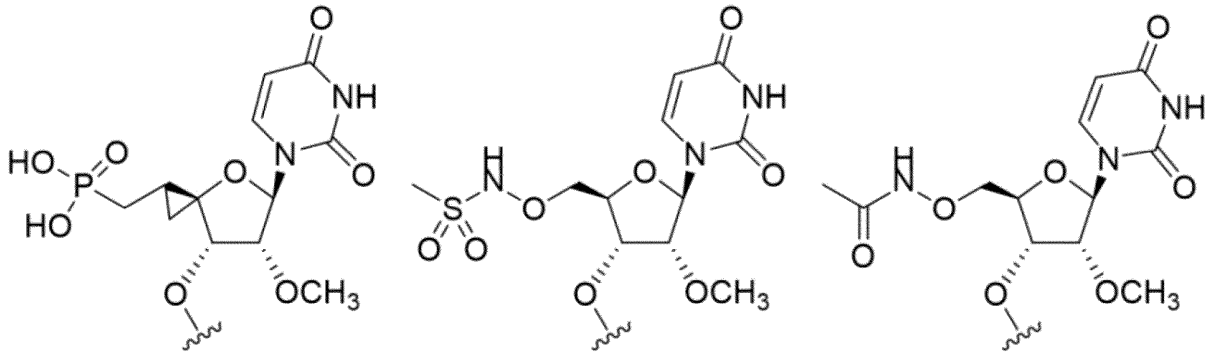

式(12AY)


式(12B)


式(12BX)


式(12BY)

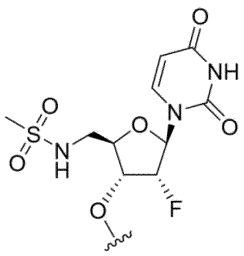
【化７８－４】

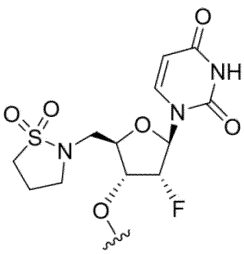


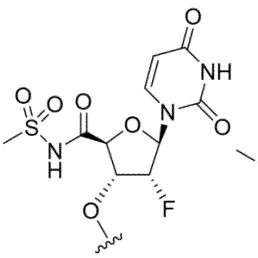
式(13A)　式(14A)　式(15A)

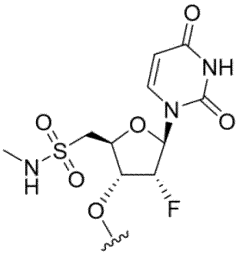
【０１５３】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（２１Ａ）～（３５Ａ）、式（２９Ｂ）～（３２Ｂ）、式（２９ＡＸ）～（３２ＡＸ）、式（２９ＡＹ）～（３２ＡＹ）、式（２９ＢＸ）～（３２ＢＸ）、及び式（２９ＢＹ）～（３２ＢＹ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

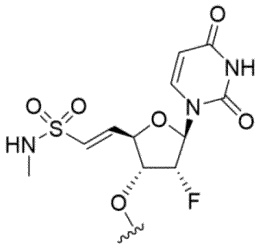
【化７９－１】

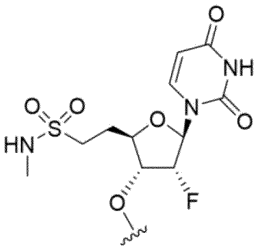

式(21A)

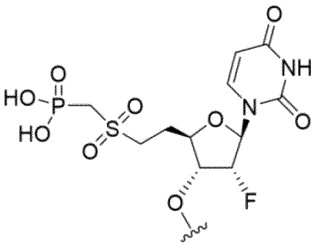

式(22A)

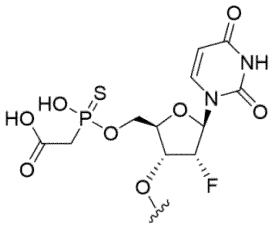

式(23A)

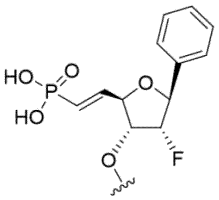

式(24A)

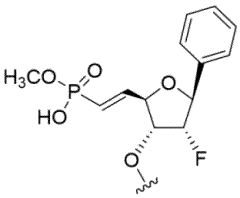

式(25A)

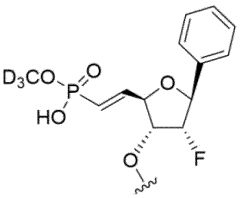

式(26A)

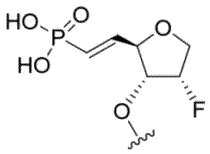

式(27A)

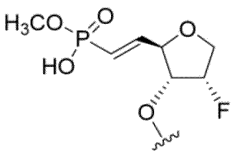

式(28A)

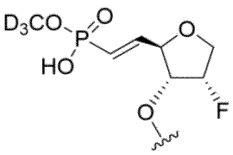

式(29A)

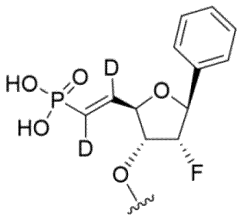

式(29AX)

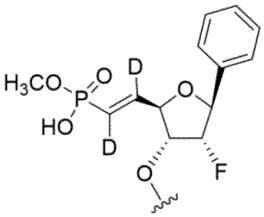

式(29AY)

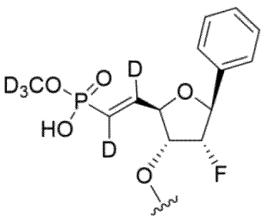

式(29B)

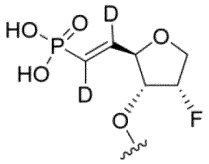

式(29BX)

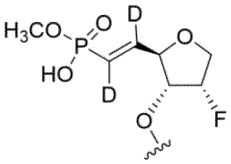

式(29BY)

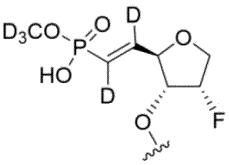

式(30A)


式(30AX)

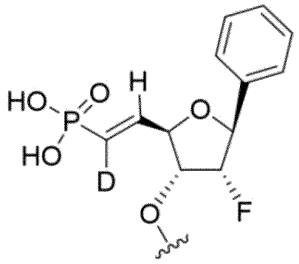

式(30AY)

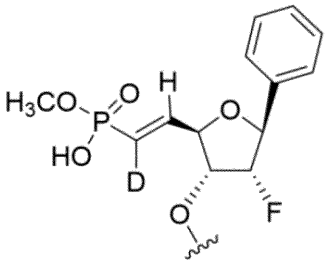

式(30B)

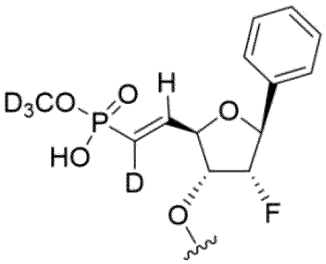

式(30BX)

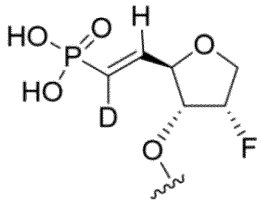

式(30BY)

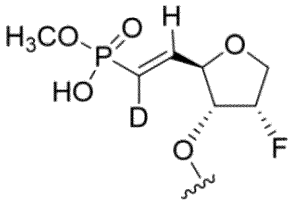
【化７９－２】

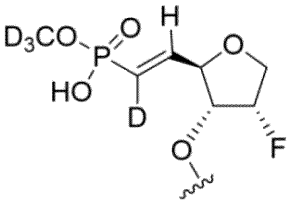

式(31A)

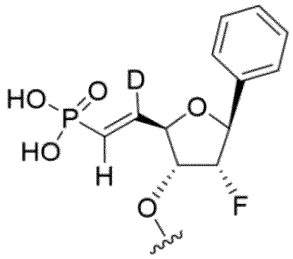

式(31AX)

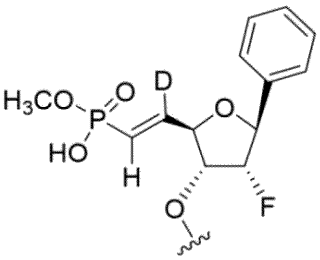

式(31AY)

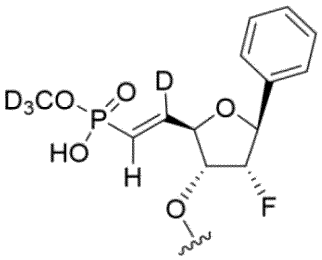

式(31B)

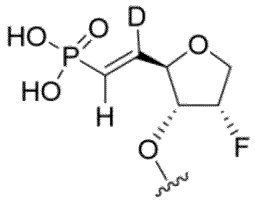

式(31BX)

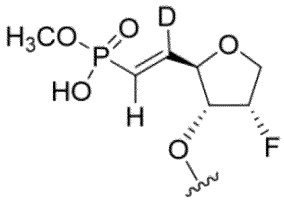

式(31BY)

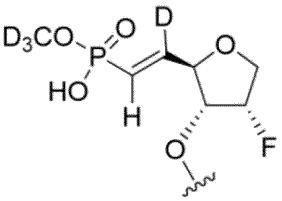

式(32A)

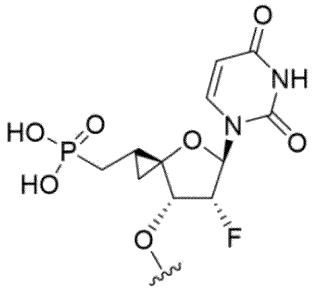

式(32AX)

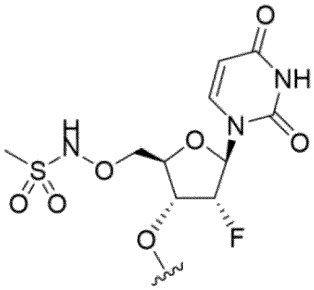

式(32AY)

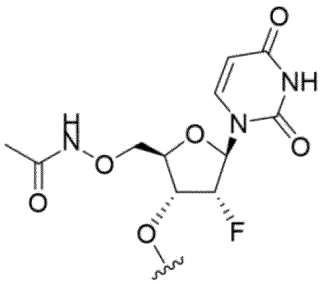

式(32B)


式(32BX)


式(32BY)


式(33A)

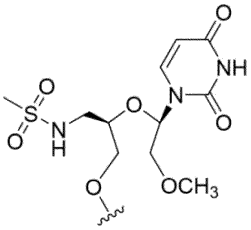

式(34A)


式(35A)

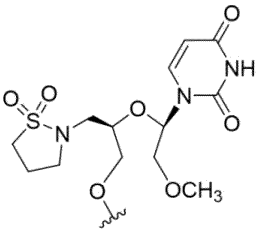
【０１５４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（７１Ａ）～（８６Ａ）、式（７９ＸＡ）～（８２ＸＡ）、式（７９ＹＡ）～（８２ＹＡ）、式（８６ＸＡ）、式（８６Ｘ’Ａ）、式（８６Ｙ）、及び式（８６Ｙ’）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

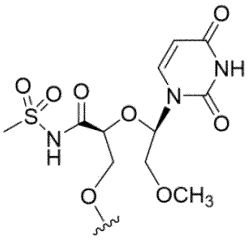
【化８０－１】



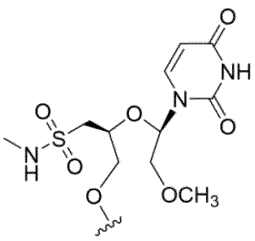
式(71A)



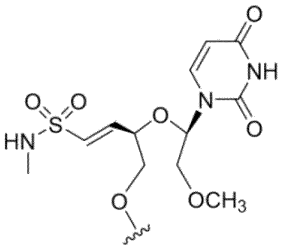
式(72A)



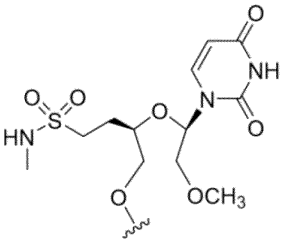
式(73A)



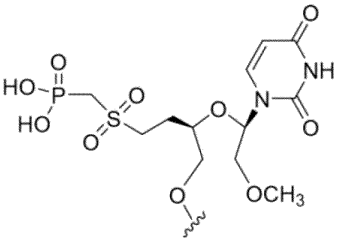
式(74A)



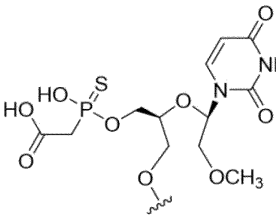
式(75A)



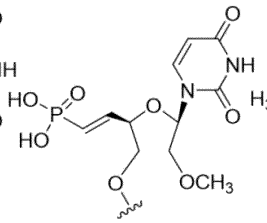
式(76A)



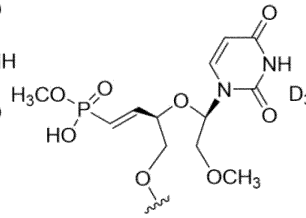
式(77A)



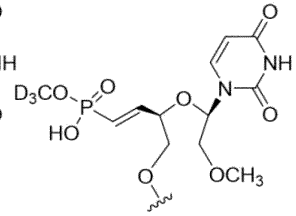
式(78A)



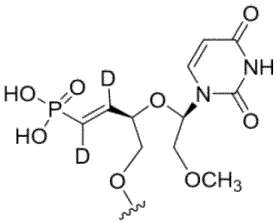
式(79A)



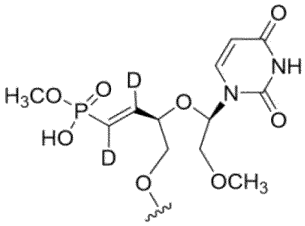
式(79XA)



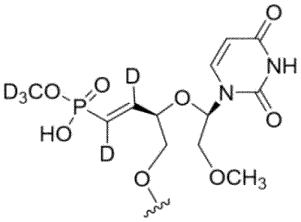
式(79YA)



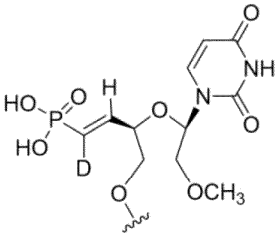
式(80A)



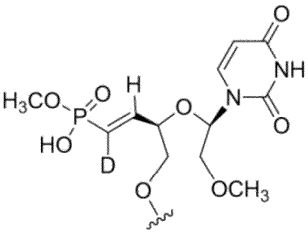
式(80XA)



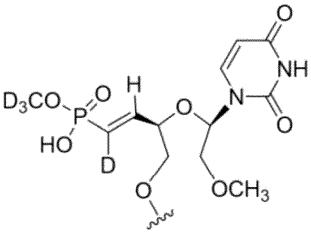
式(80YA)



式(81A)

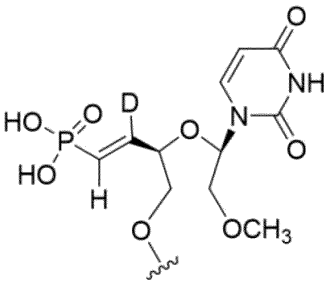


式(81XA)

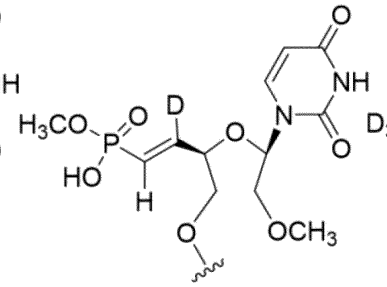


式(81YA)

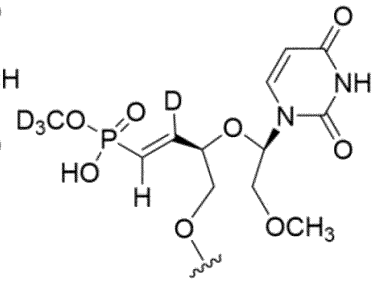
【化８０－２】



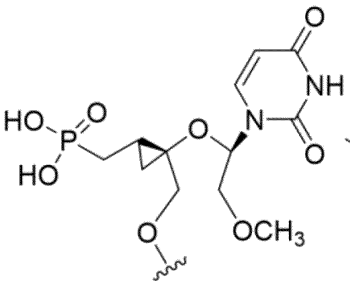
式(82A)



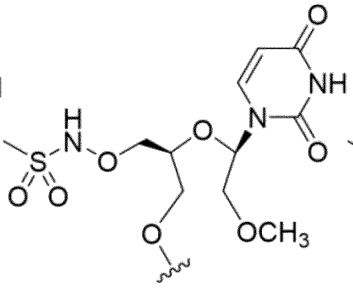
式(82XA)



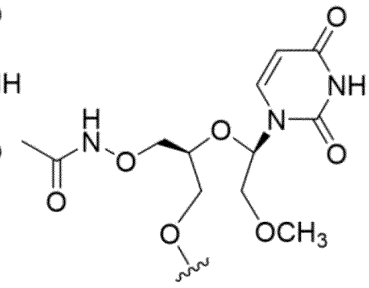
式(82YA)



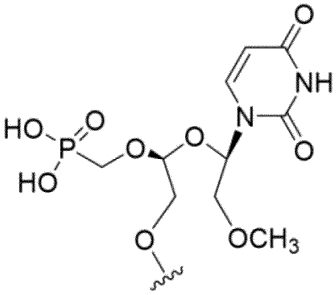
式(83A)



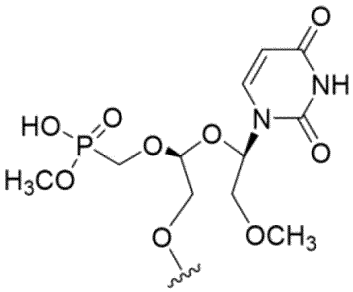
式(84A)



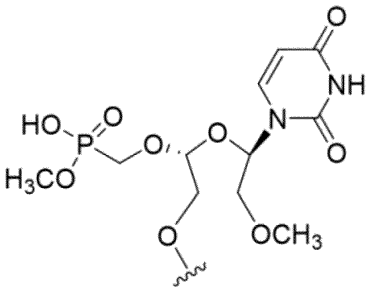
式(85A)



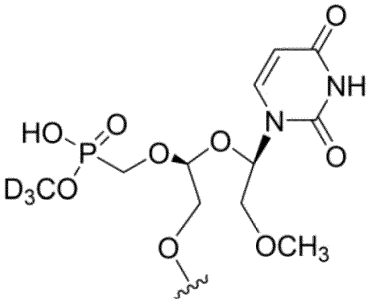
式(86A)



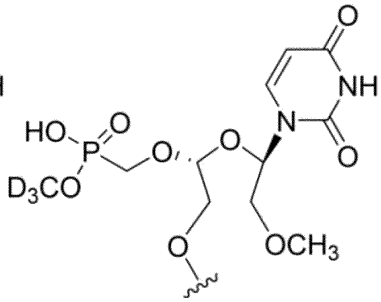
式(86XA)



式(86X'A)



式(86Y)

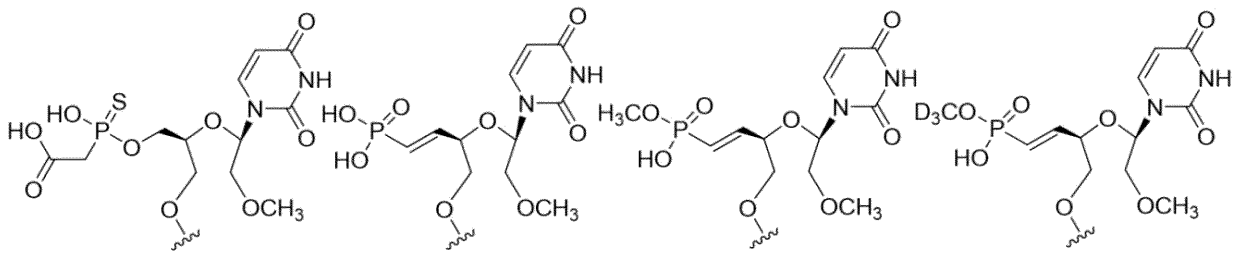


式(86Y')

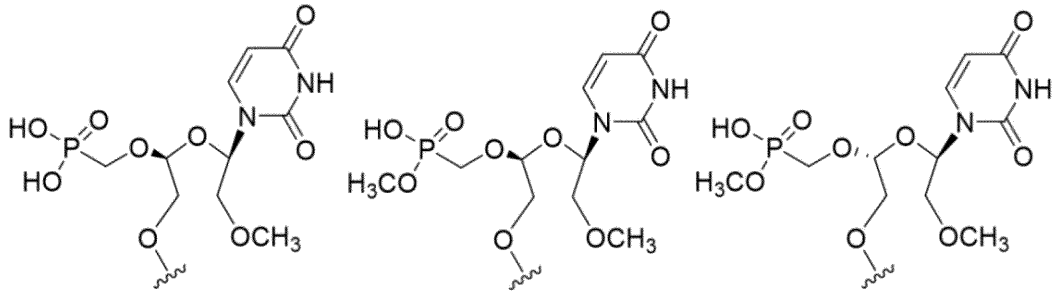
【０１５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかは、式（７８Ａ）、式（７９Ａ）、式（７９ＸＡ）、式（７９ＹＡ）、式（８６Ａ）、式（８６ＸＡ）、及び式（８６Ｘ’Ａ）からなる群から選択される５’安定化エンドキャップを含む。

【化８１】



式(78A)　式(79A)　式(79XA)　式(79YA)



式(86A)　式(86XA)　式(86X'A)

【０１５６】

いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、アンチセンス鎖の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、１、２、３、４、若しくは５個、又はそれより多くのリンカーを介して、アンチセンス鎖の５’末端に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、独立して、ホスホジエステル（ｐ又はｐｏ）リンカー、ホスホロチオエート（ｐｓ）リンカー、メシルホスホルアミデート（Ｍｓ）リンカー、ホスホラミダイト（ＨＥＧ）リンカー、トリエチレングリコール（ＴＥＧ）リンカー、及び／又はホスホロジチオエートリンカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、ｐ－（ＰＳ）２、（ＰＳ）２－ｐ－ＴＥＧ－ｐ、（ＰＳ）２－ｐ－ＨＥＧ－ｐ、及び（ＰＳ）２－ｐ－（ＨＥＧ－ｐ）２からなる群から独立して選択される。

【０１５７】

上述のように、本開示は、本明細書に記載されるｓｉＮＡ分子、センス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む組成物を提供する。本開示のｓｉＮＡ及びその組成物は、様々な疾患及び状態（例えば、ウイルス性疾患、肝臓疾患など）の治療に使用することができる。

【０１５８】

リンカー

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＲＮＡ、センス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、及び／又は第２のヌクレオチド配列のいずれかは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３個、又はそれより多くのヌクレオシド間リンカーを含む。いくつかの実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれより多くのヌクレオシド間リンカーは、独立して、ホスホジエステル（ｐ又はｐｏ）リンカー、ホスホロチオエート（ｐｓ）リンカー、メシルホスホルアミデート（Ｍｓ）リンカー、又はホスホロジチオエートリンカーからなる群から選択される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＲＮＡ、センス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、及び／又は第２のヌクレオチド配列のいずれかは、コンジュゲート化部分、リン酸化ブロッカー、及び／又は５’エンドキャップをｓｉＲＮＡ、セ

ンス鎖、第１のヌクレオチド配列、アンチセンス鎖、及び／又は第２のヌクレオチド配列に接続する１、２、３、４個、又はそれより多くのリンカーを更に含む。いくつかの実施形態では、１、２、３、４個、又はそれより多くのリンカーは、独立して、ホスホジエステル（ｐ又はｐｏ）リンカー、ホスホロチオエート（ｐｓ）リンカー、メシルホスホルアミデート（Ｍｓ）リンカー、ホスホラミダイト（ＨＥＧ）リンカー、トリエチレングリコール（ＴＥＧ）リンカー、及び／又はホスホロジチオエートリンカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上のリンカーは、ｐ－（ＰＳ）２、（ＰＳ）２－ｐ－ＴＥＧ－ｐ、（ＰＳ）２－ｐ－ＨＥＧ－ｐ、及び（ＰＳ）２－ｐ－（ＨＥＧ－ｐ）２からなる群から独立して選択される。

【０１６０】

例示的なｓｉＮＡ

上記のように、本明細書に開示されるｓｉＮＡは、２’－フルオロヌクレオチドｆＢ、ｆＮ、又は４（４ｎｈ）Ｑなどの修飾ヌクレオチドを含み得る。ｆ２Ｐ、ｆ４Ｐ、及びｆＸなどの他の２’－フルオロヌクレオチドも、本開示のｓｉＮＡに組み込まれ得る。開示される２’－フルオロヌクレオチド（例えば、ｆＢ、ｆＮ、又は４（４ｎｈ）Ｑであって、表中で太字である）を含むｓｉＮＡは、本開示の２’－フルオロヌクレオチドのうちの１つ以上を含んでよく、１つ以上の２’－フルオロヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方に存在してよい。表１は、これらの２’－フルオロヌクレオチドを含む例示的なｓｉＮＡを示す。

【表３－１】

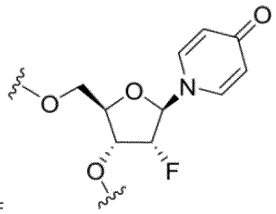
表１－２’－フルオロヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

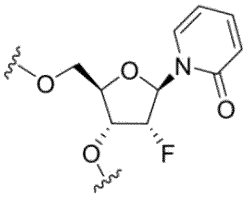
名称	SS/AS 5’から 3’
ds-siNA-001	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 1)
	mAps**f2P**psmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 2)
ds-siNA-002	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 3)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f4P**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 4)
ds-siNA-003	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 5)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 6)
ds-siNA-004	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 7)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f2P**mA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 8)
ds-siNA-005	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 9)
	mAps**fB**psmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 10)
ds-siNA-006	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 11)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**fB**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 12)
ds-siNA-007	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 13)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**fB**mA**fB**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 14)
ds-siNA-008	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 15)
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f2P**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 16)
ds-siNA-023	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGf**(4nh)Q**fAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA**-p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 63)
	3’-mCpsmUpsmGmGfCmAmCfAmCmGmUmGmAfAmGmCfGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 64)
ds-siNA-024	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA**-p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 65)

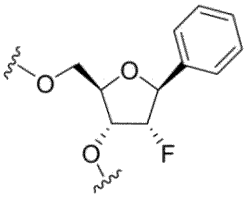
【表３－２】

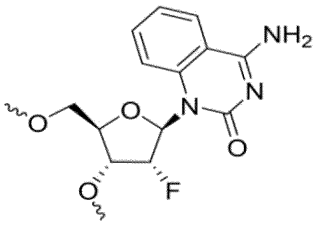
	3’-mCpsmUpsmGmGfCmAmCfAmCmGmUmGmAfAmGf**(4nh)Q**fGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 66)
ds-siNA-025	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2GalNAc4** (配列番号 67)
	3’-mCpsmUpsmGmGf**(4nh)Q**mAmCfAmCmGmUmGmAfAmGmCfGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 68)

mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5’ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5’ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5’ビニルホスホネート、2’-*O*-メチルヌクレオチド、

、f4P= 

、f2P= 

、fB= 

、f(4nh)Q= 

、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。

【０１６１】

追加的又は代替的に、本開示のｓｉＮＡはまた、新規のヌクレオチドホスフェート模倣体（例えば、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ、４ｈＵ、ｖ－ｍｕｎ、ｃ２ｏ－４ｈ、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎ、ｄ２ｖｍＡ、ｃｏｃ－４ｈ、４Ｈ－ＶＰヌクレオチド）を組み込んでもよい。表２は、これらのヌクレオチドホスフェート模倣体を含む例示的なｓｉＮＡを示す。開示された新規のリン酸模倣体（例えば、ｏｍｅｃｏ－ｄ３Ｕ、４ｈＵ、ｖ－ｍｕｎ、ｃ２ｏ－４ｈ、ｏｍｅｃｏ－ｍｕｎ、ｃｏｃ－４ｈ、又はｄ２ｖｍＡ）を含み、表中に太字で示されている）を含むｓｉＮＡは、本開示の新規のリン酸模倣体のうちの１つ以上を含み得、１つ以上の新規のリン酸模倣体は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方に存在し得る。

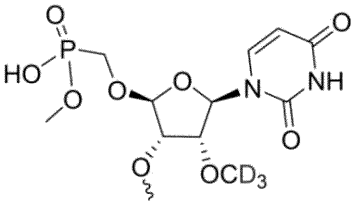
【表４－１】

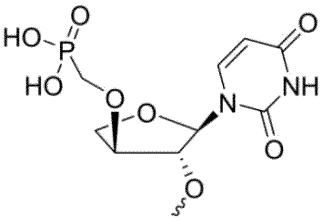
表２－ヌクレオチドホスフェート模倣体を含むｓｉＮＡ

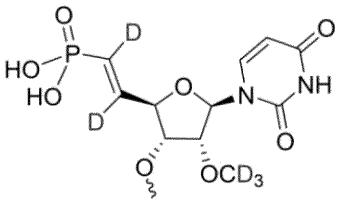
名称	SS/AS 5’から 3’
ds-siNA-009	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-ps2-GalNAc4 (配列番号 17)
	omeco- **d3U**psfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 18)
ds-siNA-010	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-ps2-GalNAc4 (配列番号 19)
	4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 20)
ds-siNA-011	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-ps2-GalNAc4 (配列番号 21)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 22)
ds-siNA-012	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-ps2-GalNAc4 (配列番号 23)
	v-munUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 24)
ds-siNA-013	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-ps2-GalNAc4 (配列番号 25)
	c2o-4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 26)
ds-siNA-014	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-ps2-GalNAc4 (配列番号 27)
	omeco- **munU**psfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 28)
ds-siNA-015	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-ps2-GalNAc4 (配列番号 29)
	omeco- **munU**psfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 30)
ds-siNA-016	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU-p-ps2-GalNAc4 (配列番号 33)
	d2vmApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 34)
ds-siNA-050	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc4 (配列番号 111)
	coc-4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsm UpsmC (配列番号 112)

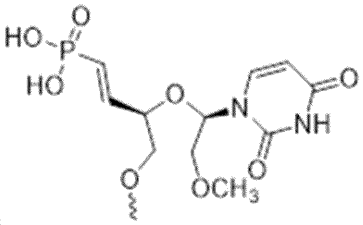
【表４－２】

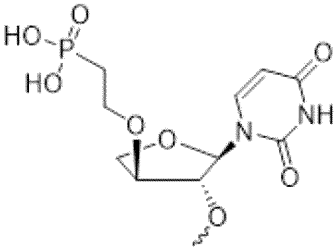
mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5’ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5’ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5’ビニルホスホネート、2’-*O*-メチルヌクレオチド、

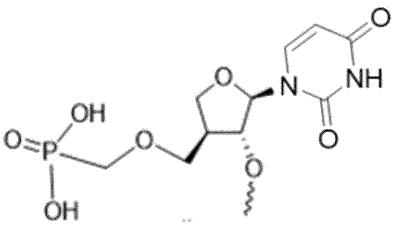
omeco-d3U= 

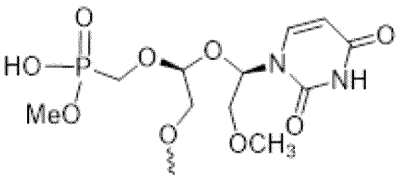
、4hU= 

、d2vd3U= 

、v-munU= 

、c2o-4hU= 

、coc-4hU= 

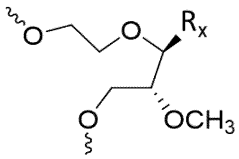
、omeco-munU= 

、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U 又は T)である。

【０１６２】

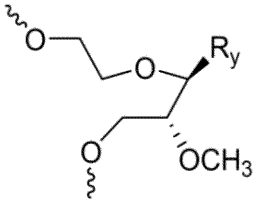
追加的又は代替的に、本開示のｓｉＮＡはまた、新規のアンロックドヌクレオチドモノマーを組み込んでもよい。これらの新規のアンロックドヌクレオチドは、

【化８２】



（式中、R_xが、核酸塩基、アリール、ヘテロアリール、又はＨである）、又はより具体的には、

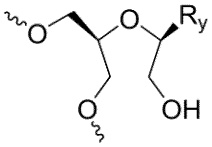
【化８３】



（ｍｕｎ３４）

（式中、Ｒｙが、核酸塩基である）の構造を有し得る。これらのアンロックドヌクレオチドは、２’～３’結合が欠損している（例えば、

【化８４】



）当該技術分野で既知のアンロック核酸（ＵＮＡ）とは異なる。表３は、これらのアンロックドヌクレオチドを含む例示的なｓｉＮＡを示す。３’、４’ＵＮＡ（例えば、ｍｕｎ３４）を含むｓｉＮＡは、開示される３’、４’ＵＮＡのうちの１つ以上を含んでよく、１つ以上の３’、４’ＵＮＡは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方に存在してよい。

【表５－１】

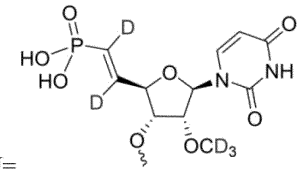
表３－修飾されたアンロックドヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

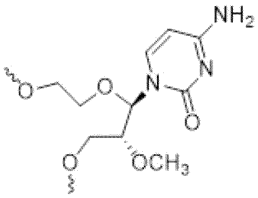
名称	SS/AS(5’から 3’)
ds-siNA-017	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 35)
	mUpsfGpsmAmAfG**mun34C**mGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 36)
ds-siNA-018	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 37)
	mUpsfGpsmAmAfGmC**mun34G**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 38)
ds-siNA-019	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA**-p-ps2-GalNAc4** (配列番号 39)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmC**mun34G**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 40)
ds-siNA-034	mCpsmCps**mun34**GmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 93)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-035	mCpsmCpsmG**mun34U**fGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 95)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-036	mCpsmCpsmGmUfG**mun34U**fGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 96)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-037	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfA**mun34C**mUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 97)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-038	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmC**mun34U**mUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 98)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-039	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmU**mun34U**mCmGmCmUmUmCmA (配列番号 99)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-040	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmU**mun34C**mGmCmUmUmCmA (配列番号 100)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)

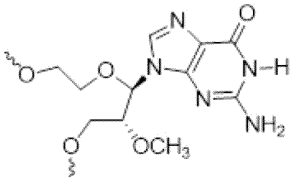
【表５－２】

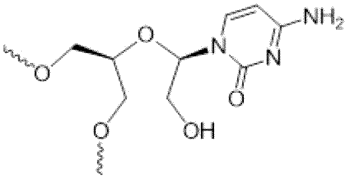
ds-siNA-041	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmC**mun34G**mCmUmUmCmA (配列番号 101)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-042	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmG**mun34C**mCmUmUmCmA (配列番号 102)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-043	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**mun34U**mUmUmCmA (配列番号 103)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-044	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**mun34U**mCmA (配列番号 104)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC(配列番号 94)
ds-siNA-045	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmU**mun34C**mA (配列番号 105)
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)

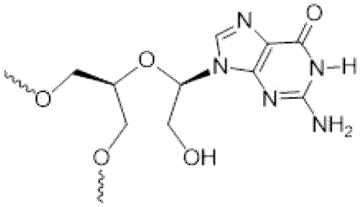
mX=2'-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2'-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5'ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5'ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5'ビニルホスホネート、2'-*O*-メチルヌクレオチド、

d2vd3U= 

、mun34C= 

、mun34G= 

、unC= 

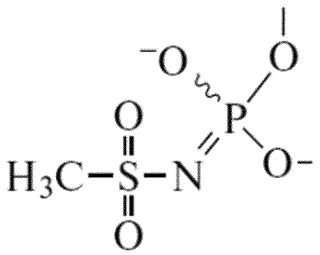
、unG= 

、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。

【０１６３】

追加的又は代替的に、本開示のｓｉＮＡはまた、１個以上のメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を組み込んでもよい。メシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（「ｙｐ」としても知られる）は、

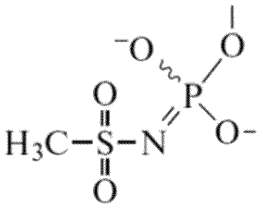
【化８５】



の構造を有し得る。表４は、これらのメシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結を含む例示的なｓｉＮＡを示す。メシルホスホルアミデートヌクレオシド間連結（「ｙｐ」と表中に太字で示される）を含むｓｉＮＡは、１個以上のｙｐ連結を含んでいてもよく、１個以上のｙｐ連結は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方に存在してよい。

【表６】

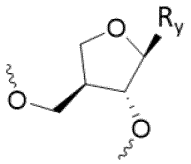
表４－メシルホスホルアミデートヌクレオシド間結合を含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS(5’から 3’)
ds-siNA-020	5’-mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 69)
	3’-mApsmGpsmCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmGmU**yp**fU**yp**mA-5’ (配列番号 70)
ds-siNA-021	5’-mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 71)
	3’-mA**yp**mG**yp**mCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmGmUpsfUpsmA-5’ (配列番号 72)
ds-siNA-022	5’-mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 73)
	3’-mA**yp**mG**yp**mCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmGmU**yp**fU**yp**mA-5’ (配列番号 74)
mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)であり、yp=  である。	

【０１６４】

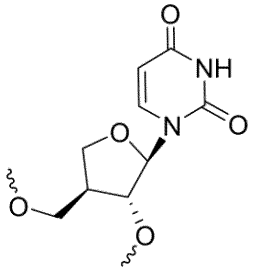
追加的又は代替的に、本開示のｓｉＮＡはまた、Ｒｙが核酸塩基（例えば、Ｕ、Ａ、Ｇ、Ｔ、Ｃ）を表す

【化８６】



の構造を有する「ａｐＮ」と称される新規モノマーを組み込んでもよく、いくつかの実施形態では、ａｐＮは、

【化８７】



の構造を有する「ａｐＵ」であり得る。表５は、これらの修飾ヌクレオチドを含む例示的なｓｉＮＡを示す。ａｐＵヌクレオチド（「ａＵ」と示され、表中で太字で示される）を含むｓｉＮＡは、１個以上のａｐＵヌクレオチドを含んでいてもよく、１個以上のａｐＵヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方に存在してよい。

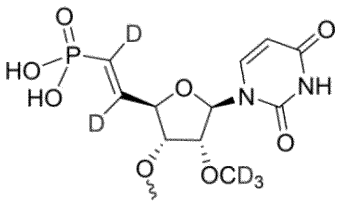
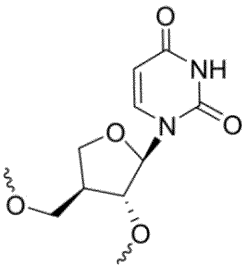
【表７－１】

表５－修飾されたａｐＵヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS(5’から 3’)
ds-siNA-026	mCpsmCpsmG**aU**fGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 77)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 78)
ds-siNA-027	mCpsmCpsmGmUfG**aU**fGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 79)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 80)
ds-siNA-028	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmU**aU**mCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 81)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 82)
ds-siNA-029	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**aU**mUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 83)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 84)
ds-siNA-030	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**aU**mCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 85)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 86)
ds-siNA-031	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 87)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmG**aU**mGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 88)
ds-siNA-032	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 89)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGps**aU**psmC (配列番号 90)
ds-siNA-033	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc4 (配列番号 91)
	aUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 92)

【表７－２】

mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5’ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5’ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5’ビニルホスホネート、2’-*O*-メチルヌクレオチド、

d2vd3U=  、aU=  、ps=ホスホロチオエート連結、Xは、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。

【０１６５】

標的遺伝子

理論に拘束されることを望まないが、細胞内に入ると、本明細書に開示されるｄｓ－ｓｉＮＡ分子のいずれかは、細胞中のタンパク質と相互作用して、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）を形成し得る。ｄｓ－ｓｉＮＡがＲＩＳＣの一部であるとき、ｄｓ－ｓｉＮＡは巻き戻されて一本鎖ｓｉＮＡ（ｓｓ－ｓｉＮＡ）を形成し得る。ｓｓ－ｓｉＮＡは、ｄｓ－ｓｉＮＡのアンチセンス鎖を含んでいてもよい。アンチセンス鎖は、相補的メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）に結合してもよく、これにより、ｍＲＮＡをコードする遺伝子がサイレンシングされる。

【０１６６】

標的遺伝子は、細胞中の任意の遺伝子であってもよい。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ウイルス遺伝子である。いくつかの実施形態では、ウイルス遺伝子は、ＤＮＡウイルス由来である。いくつかの実施形態では、ＤＮＡウイルスは、二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルスである。いくつかの実施形態では、ｄｓＤＮＡウイルスは、ヘパドナウイルスである。いくつかの実施形態では、ヘパドナウイルスは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）である。いくつかの実施形態では、ＨＢＶは、ＨＢＶ遺伝子型Ａ～Ｊから選択される。いくつかの実施形態では、ウイルス性疾患は、ＲＮＡウイルスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡウイルスは、一本鎖ＲＮＡウイルス（ｓｓＲＮＡウイルス）である。いくつかの実施形態では、ｓｓＲＮＡウイルスは、ポジティブセンス一本鎖ＲＮＡウイルス（（＋）ｓｓＲＮＡウイルス）である。いくつかの実施形態では、（＋）ｓｓＲＮＡウイルスは、コロナウイルスである。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、β－コロナウイルスである。いくつかの実施形態では、β－コロナウイルスは、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）（２０１９年の新型コロナウイルス、又は２０１９－ｎＣｏＶの暫定名でも知られている）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３（ｈＣｏＶ－ＯＣ４３）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、２０１２年の新型コロナウイルス、又は２０１２－ｎＣｏＶの暫定名でも知られている）、及び重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１としても知られている）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、βコロナウイルスは、ＣＯＶＩＤ－１９の原因物質であるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。いくつかの例示的な標的遺伝子は、本明細書の最後の表１７に示される。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＨＢＶのＳ遺伝子又はＸ遺伝子から選択される。いくつかの実施形態では、ＨＢＶは、その全体が参照により組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号Ｕ９５５５１．１のヌクレオチド配列に対応する、配列番号５５のヌクレオチド配列に示されるゲノム配列を有する。

【０１６８】
例示的なＨＢＶゲノム配列は、その全体が参照により組み込まれる、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＫＣ３１５４００．１に対応する配列番号６０に示される。配列番号６０のヌクレオチド２３０７～３２１５、１～１６２３は、ポリメラーゼタンパク質をコードするポリメラーゼ／ＲＴ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド２８４８～３２１５、１～８３５は、大きなＳタンパク質をコードするＰｒｅＳ１／Ｓ２／Ｓ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド３２０５～３２１５、１～８３５は、中間のＳタンパク質をコードするＰｒｅＳ２／Ｓ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド１５５～８３５は、小さなＳタンパク質をコードするＳ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド１３７４～１８３８は、Ｘタンパク質をコードするＸ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド１８１４～２４５２は、プレコア／コアタンパク質をコードするＰｒｅＣ／Ｃ遺伝子配列に対応する。配列番号６０のヌクレオチド１９０１～２４５２は、コアタンパク質をコードするＣ遺伝子配列に対応する。ＨＢＶゲノムは、ウイルスプロモーター（ｐｒｅＳ２、ｐｒｅＳ１、Ｃｏｒｅ、及びＸ）並びにエンハンサー要素（ＥＮＨ１及びＥＮＨ２）などのウイルス調節エレメントを更に含む。配列番号６０のヌクレオチド１６２４～１７７１は、ＥＮＨ２に対応する。配列番号６０のヌクレオチド１７４２～１８４９は、Ｃｏｒｅプロモーターに対応する。配列番号６０のヌクレオチド１８１８～３２１５、１～１９３０は、コア及びポリメラーゼタンパク質をコードするプレゲノムＲＮＡ（ｐｇＲＮＡ）に対応する。

【０１６９】
いくつかの実施形態では、センス鎖は、ＨＢＶのＸ領域又はＨＢＶのＳ領域から始まるウイルス標的ＲＮＡ配列に少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的であるか、又はそのウイルス標的ＲＮＡ配列にハイブリダイズする配列を含む。ウイルス標的は、例えば、ａｃｃ．ＫＣ３１５４００．１（遺伝子型Ｂ、「ｇｔ　Ｂ」）における、又はＡ、Ｃ、若しくはＤ遺伝子型のいずれか１つにおける標的部位の５’末端から始まってもよい。当業者は、例えば、Ｗｉｎｇ－Ｋｉｎ　Ｓｕｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　４４：７６５（２０１２）に記載されているようなＨＢＶ位置について理解するであろう。いくつかの実施形態では、Ｓ領域は、小さなＳタンパク質の開始（遺伝子型ＢＫＣ３１５４００．１単離物、位置番号１５５）からＸタンパク質（遺伝子型ＢＫＣ３１５４００．１単離物、位置番号１３７３）の開始前までと定義される。いくつかの実施形態では、Ｘ領域は、Ｘタンパク質（遺伝子型ＢＫＣ３１５４００．１単離物、位置番号１３７４）の始まりからＤＲ２部位（遺伝子型ＢＫＣ３１５４００．１単離物、位置番号１６０３）の終わりまでと定義される。

【０１７０】
いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～７２０、又は１１００～１７００位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％相補的である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～２８０、３００～４４５、４６０～５１０、６５０～７２０、１１７０～１２２０、１２５０～１３００、又は１５５０～１６３０位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％相補的である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～２３０、２５０～２８０、３００～３３０、３７０～４００、４０５～４４５、４６０～５００、６７０～７００、１１８０～１２１０、１２６０～１２９５、１５２０～１５５０、又は１５７０～１６１０位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレ

オチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２０３、２０６、２５４、３０５、３７５、４０９、４１２、４１５、４１６、４１９、４６２、４６６、４６７、６７４、６７６、１１８２、１２６２、１２６３、１２６８、１５２６、１５７７、１５７８、１５８０、１５８１、１５８３、又は１５８４位置で開始する１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％相補的である。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチドは、配列番号５５内のヌクレオチド領域に対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一であるが、例外として、配列番号５５中のチミン（Ｔｓ）が、ウラシル（Ｕ）で置き換えられている。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～７２０、又は１１００～１７００位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％同一である。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～２８０、３００～４４５、４６０～５１０、６５０～７２０、１１７０～１２２０、１２５０～１３００、又は１５５０～１６３０位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％同一である。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２００～２３０、２５０～２８０、３００～３３０、３７０～４００、４０５～４４５、４６０～５００、６７０～７００、１１８０～１２１０、１２６０～１２９５、１５２０～１５５０、又は１５７０～１６１０位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である。いくつかの実施形態では、第１のヌクレオチド配列は、配列番号５５の２０３、２０６、２５４、３０５、３７５、４０９、４１２、４１５、４１６、４１９、４６２、４６６、４６７、６７４、６７６、１１８２、１２６２、１２６３、１２６８、１５２６、１５７７、１５７８、１５８０、１５８１、１５８３、又は１５８４位置で開始する１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチドに対して少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％同一である。

【０１７２】

いくつかの疾患を引き起こすコロナウイルスは、非構造タンパク質（ｎｓｐ）をコードするゲノムの領域、より具体的には、ｎｓｐ８～ｎｓｐ１５をコードする領域において、高度な相同性を共有する。実際、２０１９－ｎＣｏＶの約１２９００ヌクレオチド～約１９９００ヌクレオチドのβ－コロナウイルスの約７ｋＢ配列にわたって約６５％の同一性が存在し、ｎｓｐ８～ｎｓｐ１５のゲノムスパンのいくつかのサブセクションは、９５％以上の同一性を含み得る。この領域内の全ての遺伝子は、複製に関連する非構造タンパク質をコードする。したがって、ゲノムのこのセグメントは、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２などの複数の異なるタイプのコロナウイルスに対して広範囲の治療を提供できるｓｉＮＡによる標的化に適している。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のゲノムから選択される。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２は、参照によりその全体が組み込ま

れる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＣ＿０４５５１２．２のヌクレオチド配列に対応する、配列番号７４のヌクレオチド配列に示されるゲノム配列を有する。いくつかの実施形態では、配列番号７４内の標的遺伝子配列は、１５～３０、１５～２５、１５～２３、１７～２３、１９～２３、又は１９～２１ヌクレオチド長であり、好ましくは１９又は２１ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、アンチセンス鎖配列は、配列番号７４の１９０～２１６、２３３～２７９、２８８～３２４、４５５～４７７、６２６～６５１、７０４～７２３、３３５２～３３７８、５３８４～５４０３、６４０６～６４８３、７５３２～７５５１、９５８８～９６０６、１０４８４～１０５０９、１１６０９～１１６３０、１１８３４～１１８５３、１２０２３～１２０４５、１２２１２～１２２３４、１２４０１～１２４２０、１２８３９～１２８６７、１２８８５～１２９２４、１２９６６～１２９９０、１３１５１～１３１７６、１３３６３～１３３８６、１３３８８～１３４１６、１３４５８～１３４１６、１３４５８～１３５２０、１３７６２～１３７９０、１４２９０～１４３１２、１４４０４～１４４２９、１４５００～１４５３１、１４６２３～１４６４２、１４６５０～１４６８７、１４６９８～１４７１７、１４７２２～１４７４８、１４７５０～１４７７７、１４８２１～１４８４６、１４８５４～１４８７３、１４８７５～１４９０３、１４９６２～１４９９０、１４９９２～１５０２０、１５０５５～１５１４０、１５１７２～１５２００、１５３１０～１５３３２、１５３４６～１５３６７、１５４９６～１５５１８、１５６２２～１５６４４、１５８３８～１５８６９、１５８８６～１５９０５、１５９８５～１６０１０、１６０５７～１６０７９、１６１８６～１６２０５、１６４３０～１６４４８、１６８２２～１６８６５、１６９５４～１６９７６、１７００８～１７０４２、１７０８０～１７１１１、１７１３７～１７１５６、１７２６９～１７２８９、１７５３０～１７５４９、１７５６３～１７５８２、１７６８０～１７６９９、１７７４６～１７７６５、１７８５７～１７８７６、１７９５６～１７９７５、１８１００～１８１２２、１８１９６～１８２１８、１９６１８～１９６３９、１９７８３～１９８０２、１９８３１～１９８５０、２０１０７～２０１３０、２０７７６～２０７９５、２１５０２～２１５２４、２４３０２～２４３２５、２４４４６～２４４６５、２４６２０～２４６５１、２４６６２～２４６８４、２５０３４～２５０５７、２５１０４～２５１２８、２５３６４～２５３８７、２５５０２～２５５３０、２６１９１～２６２２７、２６２３２～２６２６７、２６２６９～２６３３０、２６３３２～２６３９４、２６４５０～２６４８１、２６５７４～２６６００、２７００３～２７０６４、２７０９３～２７１１１、２７１８３～２７２１２、２７３８２～２７４０７、２７５１１～２７５３３、２７７７１～２７８１８、２８２７０～２８２９６、２８３９７～２８４３４、２８５１３～２８５４６、２８６７３～２８６９２、２８７０６～２８７２６、２８７４４～２８７９４、２８７９９～２８８２７、２８９４６～２８９７２、２８９７６～２９０３４、２９１４４～２９１７２、２９１７４～２９１９６、２９２２８～２９２５９、２９２８５～２９３０５、２９３４２～２９３９４、２９４４４～２９４６３、２９５４３～２９５６６、２９５９８～２９６３０、２９６５２～２９６８７、２９６８９～２９７３１、２９７３３～２９７５７、又は２９７７０～２９８２８位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチド、好ましくは１９～２１個のヌクレオチド、より好ましくは１９～２１個のヌクレオチドに相補的である。いくつかの実施形態では、センス鎖配列は、配列番号７４の１９０～２１６、２３３～２７９、２８８～３２４、４５５～４７７、６２６～６５１、７０４～７２３、３３５２～３３７８、５３８４～５４０３、６４０６～６４８３、７５３２～７５５１、９５８８～９６０６、１０４８４～１０５０９、１１６０９～１１６３０、１１８３４～１１８５３、１２０２３～１２０４５、１２２１２～１２２３４、１２４０１～１２４２０、１２８３９～１２８６７、１２８８５～１２９２４、１２９６６～１２９９０、１３１５１～１３１７６、１３３６３～１３３８６、１３３８８～１３４１６、１３４５８～１３４１６、１３４５８～１３５２０、１３７６２～１３７９０、１４２９０～１４３１２、１４４０４～１４４２９、１４５００～１４５３１、１４６２３～１４６４２、１４６５０～１４６８７、１４６９

８～１４７１７、１４７２２～１４７４８、１４７５０～１４７７７、１４８２１～１４８４６、１４８５４～１４８７３、１４８７５～１４９０３、１４９６２～１４９９０、１４９９２～１５０２０、１５０５５～１５１４０、１５１７２～１５２００、１５３１０～１５３３２、１５３４６～１５３６７、１５４９６～１５５１８、１５６２２～１５６４４、１５８３８～１５８６９、１５８８６～１５９０５、１５９８５～１６０１０、１６０５７～１６０７９、１６１８６～１６２０５、１６４３０～１６４４８、１６８２２～１６８６５、１６９５４～１６９７６、１７００８～１７０４２、１７０８０～１７１１１、１７１３７～１７１５６、１７２６９～１７２８９、１７５３０～１７５４９、１７５６３～１７５８２、１７６８０～１７６９９、１７７４６～１７７６５、１７８５７～１７８７６、１７９５６～１７９７５、１８１００～１８１２２、１８１９６～１８２１８、１９６１８～１９６３９、１９７８３～１９８０２、１９８３１～１９８５０、２０１０７～２０１３０、２０７７６～２０７９５、２１５０２～２１５２４、２４３０２～２４３２５、２４４４６～２４４６５、２４６２０～２４６５１、２４６６２～２４６８４、２５０３４～２５０５７、２５１０４～２５１２８、２５３６４～２５３８７、２５５０２～２５５３０、２６１９１～２６２２７、２６２３２～２６２６７、２６２６９～２６３３０、２６３３２～２６３９４、２６４５０～２６４８１、２６５７４～２６６００、２７００３～２７０６４、２７０９３～２７１１１、２７１８３～２７２１２、２７３８２～２７４０７、２７５１１～２７５３３、２７７７１～２７８１８、２８２７０～２８２９６、２８３９７～２８４３４、２８５１３～２８５４６、２８６７３～２８６９２、２８７０６～２８７２６、２８７４４～２８７９４、２８７９９～２８８２７、２８９４６～２８９７２、２８９７６～２９０３４、２９１４４～２９１７２、２９１７４～２９１９６、２９２２８～２９２５９、２９２８５～２９３０５、２９３４２～２９３９４、２９４４４～２９４６３、２９５４３～２９５６６、２９５９８～２９６３０、２９６５２～２９６８７、２９６８９～２９７３１、２９７３３～２９７５７、又は２９７７０～２９８２８位置内の１５～３０、１５～２５、１５～２３、１５～２２、１５～２１、１７～２５、１７～２３、１７～２２、１７～２１、又は１９～２１個のヌクレオチド、好ましくは１９～２１個のヌクレオチド、より好ましくは１９～２１個のヌクレオチドに同一である。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶのゲノムから選択される。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶは、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＣ＿００４７１８．３のヌクレオチド配列に対応するゲノムを有する。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＭＥＲＳ－ＣｏＶのゲノムから選択される。いくつかの実施形態では、ＭＥＲＳ－ＣｏＶは、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＣ＿０１９８４３．３のヌクレオチド配列に対応するゲノムを有する。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ｈＣｏＶ－ＯＣ４３のゲノムから選択される。いくつかの実施形態では、ｈＣｏＶ－ＯＣ４３は、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＣ＿００６２１３．１のヌクレオチド配列に対応するゲノムを有する。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、肝臓代謝に関与する。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、電子輸送鎖の阻害剤である。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＭＣＪタンパク質（ＭＣＪ／ＤｎａＪＣ１５又はメチル化制御されたＪタンパク質）をコードする。いくつかの実施形態では、ＭＣＪタンパク質は、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０１３２３８．３のヌクレオチド配列に対応する配列番号５６のｍＲＮＡ配列によってコードされる。

【０１７８】
いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＴＡＺである。いくつかの実施形態では、ＴＡＺは、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０００１１６．５のヌクレオチド配列に対応する、配列番号５７のヌクレオチド配列を含む。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、アンジオポエチン様３（ＡＮＧＰＴＬ３）である。いくつかの実施形態では、ＡＮＧＰＴＬ３は、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿０１４４９５．４のヌクレオチド配列に対応する、配列番号６０のヌクレオチド配列を含む。
いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ２（ＤＧＡＴ２）である。いくつかの実施形態では、ＤＧＡＴ２は、参照によりその全体が組み込まれる、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＭ＿００１２５３８９１．１のヌクレオチド配列に対応する、配列番号５９のヌクレオチド配列を含む。
【０１８０】
組成物
上述のように、本開示は、本明細書に記載されるｓｉＮＡ分子、センス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む組成物を提供する。組成物は、本明細書に記載される１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２個、又はそれより多くのｓｉＮＡ分子を含んでいてもよい。組成物は、いずれか１つの配列番号１及び２のヌクレオチド配列を含む第１のヌクレオチド配列を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、配列番号５１～７４のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含む第２のヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、配列番号１及び２のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含むセンス鎖を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、配列番号５１～７４のうちのいずれか１つのヌクレオチド配列を含むアンチセンス鎖を含む。
【０１８１】
代替的に、組成物は、（ａ）リン酸化ブロッカーと、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、本明細書に開示されるリン酸化ブロッカーのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、独立して、２’－フルオロヌクレオチド及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチドから選択される。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチド又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、本明細書に開示される２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体のいずれかから独立して選択される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示される修飾パターンのいずれかを含むヌクレオチド配列を含む。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）コンジュゲート化部分と、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、本明細書に開示されるガラクトサミンのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、独立し

て、２’－フルオロヌクレオチド及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチドから選択される。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチド又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、本明細書に開示される２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体のいずれかから独立して選択される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示される修飾パターンのいずれかを含むヌクレオチド配列を含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）５’安定化エンドキャップと、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含む。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、本明細書に開示される５’安定化エンドキャップのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、独立して、２’－フルオロヌクレオチド及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチドから選択される。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチド又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、本明細書に開示される２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体のいずれかから独立して選択される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示される修飾パターンのいずれかを含むヌクレオチド配列を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）少なくとも１つのリン酸化ブロッカー、コンジュゲート化部分、又は５’安定化エンドキャップと、（ｂ）短い干渉核酸（ｓｉＮＡ）と、を含む。いくつかの実施形態では、リン酸化ブロッカーは、本明細書に開示されるリン酸化ブロッカーのいずれかである。いくつかの実施形態では、コンジュゲート化部分は、本明細書に開示されるガラクトサミンのいずれかである。いくつかの実施形態では、５’安定化エンドキャップは、本明細書に開示される５’安定化エンドキャップのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に記載されるセンス鎖、アンチセンス鎖、第１のヌクレオチド配列、又は第２のヌクレオチド配列のいずれかを含む。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾ヌクレオチドは、独立して、２’－フルオロヌクレオチド及び２’－Ｏ－メチルヌクレオチドから選択される。いくつかの実施形態では、２’－フルオロヌクレオチド又は２’－Ｏ－メチルヌクレオチドは、本明細書に開示される２’－フルオロ又は２－Ｏ－メチルヌクレオチド模倣体のいずれかから独立して選択される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、本明細書に開示される修飾パターンのいずれかを含むヌクレオチド配列を含む。

【０１８５】

組成物は、医薬組成物であってもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体（添加剤）及び／又は希釈剤とともに製剤化される、ある量の本明細書に記載されるｓｉＮＡ分子のうちの１つ以上を含む。医薬組成物は、固体又は液体形態での投与のために特別に製剤化されてもよく、以下に適合されるものを含む。（１）経口投与、例えば、ドレンチ（水性若しくは非水性の溶液若しくは懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を標的としたもの、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペースト、（２）例えば、滅菌溶液若しくは懸濁液、若しくは徐放性製剤などの、例えば、皮下、筋肉内、静脈内若しくは硬膜外注射による、非経口投与、（３）例えば、クリーム、軟膏、又は皮膚に適用される制御放出性パッチ若しくはスプレーなどの、局所投与、（４）例えば、ペッサリー、クリーム若しくはフォームとしての膣内又は直腸内、（５）舌下、（６）眼、（７）経皮、あるいは（８）鼻腔。

【０１８６】

本明細書で使用される「治療有効量」という語句は、任意の医学的治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で動物において細胞の少なくとも亜集団において所望ないくつかの

治療効果をもたらすのに有効な、本開示のｓｉＮＡを含む化合物、材料、又は組成物の量を意味する。

【０１８７】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合った、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でヒト及び動物の組織に接触して使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すために使用される。

【０１８８】

湿潤剤、乳化剤及びラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、並びに着色剤、放出剤（ｒｅｌｅａｓｅ　ａｇｅｎｔ）、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【０１８９】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、以下が挙げられる。（１）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等、（２）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、α－トコフェロール等、及び（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が含まれる。

【０１９０】

本開示の製剤は、経口、経鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣及び／又は非経口投与に好適なものを含む。製剤は、好都合には、単位剤形で提示されてもよく、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。単一の剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主、特定の投与態様に応じて様々である。単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、概して、治療効果を作製する化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の量である。概して、１００％のうち、この量は、活性成分の約０．１％～約９９％、好ましくは約５％～約７０％、最も好ましくは約１０％～約３０％の範囲である。

【０１９１】

ある特定の実施形態では、本開示の製剤は、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、及び高分子担体、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、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）と、を含む。ある特定の実施形態では、前述の製剤は、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を経口的に生体利用可能にする。

【０１９２】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を、担体、及び任意選択で１つ以上の付属成分と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を液体担体、又は細かく分割された固体担体、又はその両方と均一かつ密接に会合させ、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【０１９３】

経口投与に好適な本開示の製剤は、カプセル、カシェ、丸剤、錠剤、ロゼンジ（風味付けされたベース、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカントを使用する）、粉末、顆粒、又は水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油若しくは油中水液体エマルションとして、又はエリキシル若しくはシロップとして、又はパスティル（ゼラチン及びグリセリン、若しくはスクロース及びアカシアなどの不活性塩基を使用する）として、及び／又はマウスウォッシュの形態であってよく、それぞれ、活性成分として所定量の本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を含有する。本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）はまた、ボーラス、なめ薬（ｅｌｅｃｔｕａｒｙ）、又はペーストとして投与され得る。

【０１９４】
経口投与のための本開示の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣剤、粉末、顆粒、トローチ剤など）では、活性成分は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの１つ以上の薬学的に許容される担体、及び／又は以下のいずれかと混合される。（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸などの充填剤又は増量剤、（２）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシアなどの結合剤、（３）グリセロールなどの湿潤剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（５）パラフィンなどの溶液遅延剤、（６）ポロキサマー及びラウリル酸ナトリウムなどの四級アンモニウム化合物及び界面活性剤などの吸収促進剤、（７）例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、及び非イオン性界面活性剤などの湿潤剤、（８）カオリン及びベントナイトクレーなどなどの吸収剤、（９）タルカ、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、固体ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ラウリルフェートナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの潤滑剤、（１０）着色剤、並びに（１１）ケチルアルコールアルコール、及び非イオン性界面活性剤などの制御された放出剤。

【０１９５】
カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、薬学的組成物は、緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質殻のゼラチンカプセル中の充填剤としても用いられ得る。

【０１９６】
錠剤は、任意に１種以上の副成分とともに、圧縮又は成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を使用して調製できる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって製造することができる。

【０１９７】
本開示の医薬組成物の錠剤、及び他の固体剤形、例えば、糖衣剤、カプセル、丸剤及び顆粒は、任意選択で、腸溶性コーティング及び薬学的製剤化技術で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて割線が入れられるか、又は調製され得る。それらはまた、例えば、所望の放出プロフィールを提供するために様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／又はミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化することもできる。それらは速放用に製剤化され、例えば凍結乾燥されてもよい。

【０１９８】
これらは、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、又は、使用直前に滅菌水若しくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌してもよい。これらの組成物はまた、任意に不透明剤（ｏｐａｃｉｆｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）を含有していてもよく、任意選択で遅延様式で、胃腸管の特定の部分でのみ、又は優先的に有効成分（複数可）を放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切であれば、上述の賦形剤のうちの１つ以上とともにマイクロカプセル化された形態であってもよい。

【０１９９】
本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルア

ルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物を含有してもよい。

【０２００】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味料、着色料、芳香剤及び保存剤などのアジュバントも含むことができる。

【０２０１】

懸濁液は、活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにこれらの混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

【０２０２】

直腸又は膣投与のための本開示の医薬組成物の製剤は、座薬として提示されてもよく、これは、本開示の１つ以上の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックス又はサリチル酸塩を含み、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸又は膣腔で融解し、活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を放出する１つ以上の好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製されてもよい。

【０２０３】

膣投与に好適な本開示の製剤には、好適であることが当該技術分野で既知であるような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤も含まれる。

【０２０４】

本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の局所投与又は経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体と、必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、又は推進剤と混合してもよい。

【０２０５】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本開示の活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）に加えて、動物及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【０２０６】

粉末及びスプレーは、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末などの賦形剤、又はこれらの物質の混合物を含有し得る。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤、及びブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加で含有することができる。

【０２０７】

経皮パッチは、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の身体への制御送達を提供する追加の利点を有する。かかる剤形は、化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を適切な培地中に溶解又は分散させることによって作製することができる。吸収促進剤もまた、皮膚を通る化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の流束を増加させるために使用され得る。かかる流束の速度は、速度を制御する膜を提供するか、又はポリマーマトリックス若しくはゲル中に化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を分散させるかのいずれかによって制御することができる。

【０２０８】

眼用製剤、眼用軟膏、粉末、溶液などもまた、本開示の範囲内であると企図される。

【０２０９】

非経口投与に好適な本開示の医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液若しくはエマルション、又は使用直前に滅菌注射用溶液若しくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせた本開示の１つ以上の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）を含み、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質、又は懸濁剤若しくは増粘剤を含有し得る。

【０２１０】

本開示の医薬組成物に使用され得る好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合は必要な粒子径の維持、及び界面活性剤の使用により維持できる。

【０２１１】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含有してもよい。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含むことによって確保し得る。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張化剤を組成物に含めることが望ましい場合がある。加えて、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の吸収を遅らせる薬剤を含めることにより、注射可能な薬剤形態の長期吸収がもたらされ得る。

【０２１２】

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、難水溶性である結晶性又は非晶質の液体懸濁液を使用することにより達成できる。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで、その溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することにより達成される。

【０２１３】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。注射可能なデポー形態も、薬物を、体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルションに封入することによって調製される。

【０２１４】

本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）が、医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、本開示の化合物は、それ自体で、又は例えば０．１～９９％（より好ましくは、１０～３０％）の活性成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えることができる。

【０２１５】

治療及び投与

本開示のｓｉＮＡ分子は、疾患の治療を必要とする対象においてそれを行うために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、疾患の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、本明細書に開示される組成物のいずれかを対象に投与することを含む。

【０２１６】

本開示の調製物（例えば、ｓｉＮＡ分子又は組成物）は、経口的、非経口的、局所的、又は直腸的に与えられ得る。これらはもちろん、各投与経路に好適な形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤又はカプセル形態で投与され、注射、注入又は吸入による投与、ローション又は軟膏による局所投与、及び坐剤による直腸投与である。経口投与が好ましい。

【０２１７】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という語句は、通常、注射による、経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸腔内注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

【０２１８】

本明細書で使用される場合、「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢投与」、及び「末梢的に投与される」という語句は、中枢神経系への直接投与以外の化合物、薬物、又は他の物質の投与であって、その結果、それは患者のシステムに入り、したがって、代謝及び他の同様のプロセス、例えば、皮下投与を受ける、投与を意味する。

【０２１９】

これらの化合物は、経口的、経鼻的を含む、例えば、スプレー、直腸、膣内、非経口、大槽内、及び局所、例えば、粉末、軟膏又は滴下による、口腔及び舌下を含む、任意の好適な投与経路によって治療のためにヒト及び他の動物に投与され得る。

【０２２０】

選択される投与経路に関係なく、好適な水和形態で使用され得る本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）及び／又は本開示の医薬組成物は、当業者に既知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【０２２１】

本開示の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変化させてよい。

【０２２２】

選択された投薬量レベルは、使用される本開示の特定の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）、又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄若しくは代謝速度、吸収速度及び程度、治療期間、使用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康及び既往歴、並びに医学分野において周知の同様の因子を含む、様々な因子に依存する。

【０２２３】

当該技術分野で通常の技能を有する医師又は獣医は、必要な薬学的組成物の有効量を、容易に決定及び処方することができる。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成し、所望の効果が達成されるまで徐々に投与量を増加させるために、医薬組成物に用いられる本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の用量を、必要とされるレベルよりも低いレベルで開始することができる。

【０２２４】

一般に、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量の化合物の量である。そのような有効用量は、概して、上述の因子に依存する。好ましくは、化合物は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、更により好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１０、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２０、０．２１、０．２２、０．２３、０．２

４、０．２５、０．２６、０．２７、０．２８、０．２９、０．３０、０．３５、０．４０、０．４５、０．５０、０．５５、０．６０、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９５、又は１ｍｇ／ｋｇ以上の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、２００、１９０、１８０、１７０、１６０、１５０、１４０、１３０、１２０、１１０、１００、９５、９０、８５、８０、７５、７０、６５、６０、５５、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、又は１５ｍｇ／ｋｇ以下の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物の１日の総用量は、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、又は１００ｍｇ以上である。

【０２２５】

本明細書に記載の化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）が、別のものとともに同時投与される場合、有効量は、その化合物を単独で使用する場合よりも少ない場合がある。

【０２２６】

所望であれば、活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ分子）の有効な１日用量は、１日を通して適切な間隔で、任意選択で、単位剤形で別々に投与される、２、３、４、５、６個、又はそれより多いサブ用量として投与されてもよい。好ましい投薬は、１日１回投与である。いくつかの実施形態では、化合物は、１週間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１ヶ月に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日に１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、又は８週間に１回投与される。

【０２２７】

疾患

本明細書に記載のｓｉＮＡ分子及び組成物は、疾患を治療するために対象に投与されてもよい。本明細書に更に開示されるのは、疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子又は組成物のいずれかの使用である。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、疾患は、ウイルス性疾患である。いくつかの実施形態では、ウイルス性疾患は、ＤＮＡウイルスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、ＤＮＡウイルスは、二本鎖ＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）ウイルスである。いくつかの実施形態では、ｄｓＤＮＡウイルスは、ヘパドナウイルスである。いくつかの実施形態では、ヘパドナウイルスは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）である。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、疾患は、肝臓疾患である。いくつかの実施形態では、肝臓疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態では、ＮＡＦＬＤは、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。いくつかの実施形態では、肝臓疾患は、肝細胞がん腫（ＨＣＣ）である。

【０２３０】

本開示のｓｉＮＡ分子は、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行うために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法は、本明細書に開示されるｓｉＮＡ分子のいずれかを対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法は、本明細書に開示される組成物のいずれかを対象に投与することを含む。

【０２３１】

本開示の方法及び使用のいくつかの実施形態では、疾患は、呼吸器疾患である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、ウイルス性感染症である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、ウイルス性肺炎である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、急性呼吸器感染症である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、風邪である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）である。いくつかの実施形態では、疾患は、コロナウイルス疾患２０１９（例えば、ＣＯＶＩＤ－１９）である。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、咳、のどの痛み、鼻水、くしゃみ、頭痛、発熱、息切れ、筋肉痛、腹痛、疲労、呼吸困難、持続的な胸痛又は圧迫、覚醒困難、嗅覚及び味覚の喪失、筋肉又は関節痛、悪寒、吐き気又は嘔吐、鼻づまり、下痢、喀血、結膜うっ血、痰の生成、胸部圧迫、及び動悸から選択される１つ以上の症状を含むことができる。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、洞炎、中耳炎、肺炎、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固、心膜炎、及び腎不全から選択される合併症を含むことができる。いくつかの実施形態では、呼吸器疾患は、特発性である。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の本明細書に開示されるｓｉＮＡ又は医薬組成物のうちの１つ以上を、それを必要とする対象に投与することを含む、コロナウイルス感染の治療又は予防方法を提供する。いくつかの実施形態において、コロナウイルス感染症は、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、及びＣＯＶＩＤ－１９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、１つ以上の追加のコロナウイルス治療薬剤で治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、１つ以上の追加のコロナウイルス治療薬剤で同時に治療されている。

【０２３３】

ｓｉＮＡの投与

本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかの投与は、当該技術分野で既知の方法によって行われてもよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、皮下（ＳＣ）又は静脈内（ＩＶ）送達によって投与される。本開示の調製物（例えば、ｓｉＮＡ又は組成物）は、経口的、非経口的、局所的、又は直腸的に与えられ得る。これらはもちろん、各投与経路に好適な形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤又はカプセル形態で投与され、注射、注入又は吸入による投与、ローション又は軟膏による局所投与、及び坐剤による直腸投与である。いくつかの実施形態では、皮下投与が好ましい。

【０２３４】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という語句は、通常、注射による、経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸腔内注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

【０２３５】

本明細書で使用される場合、「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢投与」、及び「末梢的に投与される」という語句は、中枢神経系への直接投与以外の化合物、薬物、又は他の物質の投与であって、その結果、それは患者のシステムに入り、したがって、代謝及び他の同様のプロセス、例えば、皮下投与を受ける、投与を意味する。

【０２３６】

これらの化合物は、経口的、経鼻的を含む、例えば、スプレー、直腸、膣内、非経口、大槽内、及び局所、例えば、粉末、軟膏又は滴下による、口腔及び舌下を含む、任意の好適な投与経路によって治療のためにヒト及び他の動物に投与され得る。

【０２３７】

選択される投与経路に関係なく、好適な水和形態で使用され得る本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ）及び／又は本開示の医薬組成物は、当業者に既知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【０２３８】
本開示の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変化させてよい。
【０２３９】
選択された投薬量レベルは、使用される本開示の特定の化合物（例えば、ｓｉＮＡ）、又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄若しくは代謝速度、吸収速度及び程度、治療期間、使用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康及び既往歴、並びに医学分野において周知の同様の因子を含む、様々な因子に依存する。
【０２４０】
当該技術分野で通常の技能を有する医師又は獣医は、必要な薬学的組成物の有効量を、容易に決定及び処方することができる。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成し、所望の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増加させるために、医薬組成物に用いられる本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ）の用量を、必要とされるレベルよりも低いレベルで開始することができる。
【０２４１】
一般に、本開示の化合物（例えば、ｓｉＮＡ）の好適な１日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量の化合物の量である。そのような有効用量は、概して、上述の因子に依存する。好ましくは、化合物は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、更により好ましくは約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇで投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１０、０．１１、０．１２、０．１３、０．１４、０．１５、０．１６、０．１７、０．１８、０．１９、０．２０、０．２１、０．２２、０．２３、０．２４、０．２５、０．２６、０．２７、０．２８、０．２９、０．３０、０．３５、０．４０、０．４５、０．５０、０．５５、０．６０、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９５、又は１ｍｇ／ｋｇ以上の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０ｍｇ／ｋｇ以上の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、２００、１９０、１８０、１７０、１６０、１５０、１４０、１３０、１２０、１１０、１００、９５、９０、８５、８０、７５、７０、６５、６０、５５、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、又は１５ｍｇ／ｋｇ以下の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物の１日の総用量は、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、又は１００ｍｇ以上である。
【０２４２】
所望であれば、活性化合物（例えば、ｓｉＮＡ）の有効な１日用量は、１日を通して適切な間隔で、任意選択で、単位剤形で別々に投与される、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれより多い用量又はサブ用量として投与されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５回投与される。好ましい投薬は、１日１回投与である。いくつかの実施形態では、化合物は、１週間に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１回

投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１ヶ月に少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又は２１日に１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、３日ごとに投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、毎月投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５ヶ月に１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、又は５３回、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０日間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、又は５３回、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、又は５３週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、又は５３回、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、又は５３ヶ月の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０週間の期間にわたって、１週間に少なくとも１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０ヶ月の期間にわたって、１週間に少なくとも１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１

４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０週間の期間にわたって、１週間に少なくとも２回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０ヶ月の期間にわたって、１週間に少なくとも２回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０週間の期間にわたって、２週間に少なくとも１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０ヶ月の期間にわたって、２週間に少なくとも１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０週間の期間にわたって、４週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、又は７０ヶ月の期間にわたって、４週間に少なくとも１回投与される。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡ又は組成物のいずれか１つは、粒子又はウイルスベクターで投与される。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、アルファウイルス、フラビウイルス、単純ヘルペスウイルス、レンチウイルス、麻疹ウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、レトロウイルス、又はラブドウイルスのベクターである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、組換えウイルスベクターである。いくつかの実施形態では、ウイルスベクターは、ＡＡＶｒｈ．７４、ＡＡＶｒｈ．１０、ＡＡＶｒｈ．２０、ＡＡＶ－１、ＡＡＶ－２、ＡＡＶ－３、ＡＡＶ－４、ＡＡＶ－５、ＡＡＶ－６、ＡＡＶ－７、ＡＡＶ－８、ＡＡＶ－９、ＡＡＶ－１０、ＡＡＶ－１１、ＡＡＶ－１２、及びＡＡＶ－１３から選択される。

【０２４４】

記載される方法の対象は、哺乳動物であってもよく、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む。いくつかの実施形態では、対象は、成体ヒトなどのヒトである。

【０２４５】
いくつかの実施形態は、ウイルスに感染した対象におけるＨＢＶウイルスを治療するための方法であって、治療有効量の本開示の１つ以上の本開示のｓｉＮＡ又は本開示の組成物を、それを必要とする対象に投与し、それにより、対象におけるウイルスのウイルス負荷を低減すること、及び／又は対象におけるウイルス抗原のレベルを低減することを含む、方法を含む。ｓｉＮＡは、ウイルスにおける標的ＲＮＡの一部分、例えば、ＨＢＶのＸ領域及び／又はＳ領域に相補的であってもよく、又はハイブリダイズしてもよい。
【０２４６】
併用療法
本明細書に開示される方法のいずれかは、対象に追加のＨＢＶ治療薬剤を投与することを更に含み得る。本明細書に開示される組成物のいずれかは、追加のＨＢＶ治療薬剤を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、追加のＨＢＶ治療薬剤は、ヌクレオチド類似体、ヌクレオシド類似体、カプシドアセンブリモジュレーター（ＣＡＭ）、組換えインターフェロン、侵入阻害剤、小分子免疫モジュレーター、及びオリゴヌクレオチド療法から選択される。いくつかの実施形態では、追加のＨＢＶ治療薬剤は、ＨＢＶ　ＳＴＯＰＳ（商標）ＡＬＧ－０１０１３３、ＨＢＶ　ＣＡＭ　ＡＬＧ－０００１８４、ＡＳＯ１（配列番号６１）、ＡＳＯ２（配列番号６２）組換えインターフェロンアルファ２ｂ、ＩＦＮ－ａ、ＰＥＧ－ＩＦＮ－ａ－２ａ、ラミブジン、テルビブジン、アデホビルジピボキシル、クレブジン、エンテカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、ＮＶＲ３－７７８、ＢＡＹ４１－４１０９、ＪＮＪ－６３２、ＪＮＪ－３９８９（ＡＲＯ－ＨＢＶ）、ＲＧ６００４、ＧＳＫ３２２８８３６、ＲＥＰ－２１３９、ＲＥＰ－２１６５、ＡＢ－７２９、ＶＩＲ－２２１８、ＲＧ６３４６（ＤＣＲ－ＨＢＶＳ）、ＪＮＪ－６３７９、ＧＬＳ４、ＡＢＩ－ＨＯ７３１、ＪＮＪ－４４０、ＮＺ－４、ＲＧ７９０７、ＥＤＰ－５１４、ＡＢ－４２３、ＡＢ－５０６、ＡＢＩ－Ｈ０３７３３、及びＡＢＩ－Ｈ２１５８から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド療法は、核酸ポリマー又はＳ－抗原輸送阻害オリゴヌクレオチドポリマー（ＮＡＰ又はＳＴＯＰＳ）、ｓｉＲＮＡ、及びＡＳＯから選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチ療法は、追加のｓｉＮＡである。いくつかの実施形態では、追加のｓｉＮＡは、ｄｓ－ｓｉＮＡ－００１～ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２５のうちのいずれかから選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド療法は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯ）である。いくつかの実施形態では、ＡＳＯは、ＡＳＯ１（配列番号６１）又はＡＳＯ２（配列番号６２）である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、ＳＴＯＰＳと同時投与される。例示的なＳＴＯＰＳは、国際公開第２０２０／０９７３４２号及び米国公開第２０２０／０１４７１２４号に記載されており、これらは両方とも、参照によりそれらの全体が組み込まれる。いくつかの実施形態では、ＳＴＯＰＳは、ＡＬＧ　－０１０１３３である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、テノフォビルと同時投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるｓｉＮＡのいずれかは、ＣＡＭと同時投与される。例示的なＣＡＭについては、Ｂｅｒｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ　Ａｇｅｎｔｓ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ，２０１７，６１（８）：ｅ００５６０－１７，Ｋｌｕｍｐｐ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，２０１８，１５４（３）：６５２－６６２．ｅ８、国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０１７９７４号、同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０２６１１６号、及び同第ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０２８３４９号、並びに米国出願第１６／７８９，２９８号、同第１６／８３７，５１５号、及び同第１６／８４９，８５１号を参照されたい。いくつかの実施形態では、ＣＡＭは、ＡＬＧ－０００１８４、ＡＬＧ－００１０７５、ＡＬＧ－００１０２４、ＪＮＪ－６３２、ＢＡＹ４１－４１０９、又はＮＶＲ３－７７８である。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及びＨＢＶ治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及びＨＢＶ治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及びＨＢＶ治療薬剤は、順次投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、ＨＢＶ治療薬剤を投与する前に投与される。いくつかの実施形態で

は、ｓｉＮＡは、ＨＢＶ治療薬剤を投与した後に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及びＨＢＶ治療薬剤は、別々の容器の中にある。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及びＨＢＶ治療薬剤は、同じ容器の中にある。

【０２４７】

本明細書に開示される方法のいずれかは、肝臓疾患治療薬剤を対象に投与することを更に含んでいてもよい。本明細書に開示される組成物のいずれかは、肝臓疾患治療薬剤を更に含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、肝臓疾患治療薬剤は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト、ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）アゴニスト、脂質改変剤、及びインクレチン系療法から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＰＡＲアゴニストは、ＰＰＡＲαアゴニスト、デュアルＰＰＡＲα／δアゴニスト、ＰＰＡＲγアゴニスト、及びデュアルＰＰＡＲα／γアゴニストから選択される。いくつかの実施形態では、デュアルＰＰＡＲαアゴニストは、フィブラートである。いくつかの実施形態では、ＰＰＡＲα／δアゴニストは、エラフィブラノールである。いくつかの実施形態では、ＰＰＡＲγアゴニストは、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）である。いくつかの実施形態では、ＴＺＤは、ピオグリタゾンである。いくつかの実施形態では、デュアルＰＰＡＲα／γアゴニストは、サログリタザールである。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、オベチコールアシス（ＯＣＡ）である。いくつかの実施形態では、脂質改変剤は、アラムコールである。いくつかの実施形態では、インクレチン系療法は、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト又はジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ－４）阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＧＬＰ－１受容体アゴニストは、エキセナチド又はリラグルチドである。いくつかの実施形態では、ＤＰＰ－４阻害剤は、シタグリプチン又はビルダグリプチンである。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及び肝臓疾患治療薬剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及び肝臓疾患治療薬剤は、順次投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、肝臓疾患治療薬剤を投与する前に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡは、肝臓疾患治療薬剤を投与した後に投与される。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及び肝臓疾患治療薬剤は、別々の容器の中にある。いくつかの実施形態では、ｓｉＮＡ及び肝臓疾患治療薬剤は、同じ容器の中にある。

【０２４８】

定義

他の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の参考文献は、本発明で使用される用語の多くの一般的な定義を当業者に提供する。Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２ｎｄ ｅｄ．１９９４）、Ｔｈｅ Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｗａｌｋｅｒ編集，１９８８）、Ｔｈｅ Ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｒ．Ｒｉｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，（編集），Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ（１９９１）、及びＨａｌｅ ＆ Ｍａｒｈａｍ，Ｔｈｅ Ｈａｒｐｅｒ Ｃｏｌｌｉｎｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９１）。本明細書で使用される場合、以下の用語は、別段の指定がない限り、以下にそれらに帰属する意味を有する。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、本開示を限定することは意図されていない。

【０２４９】

本明細書で使用される「ａ」及び「ａｎ」という用語は、「１つ以上」を意味し、文脈が不適切でない限り、複数形を含む。

【０２５０】

本明細書で使用される場合、「患者」及び「対象」という用語は、本開示の方法によって治療される生物を指す。そのような生物は、好ましくは哺乳動物（例えば、海洋生物、類人猿、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）であり、より好ましくはヒトである。

【０２５１】
本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、有益な結果又は所望の結果をもたらすのに十分な化合物（例えば、本開示のｓｉＮＡ）の量を指す。有効量は、１つ以上の投与、適用、又は投薬量で投与することができ、特定の製剤又は投与経路に限定されることは意図されない。
【０２５２】
本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、又はその症状を改善する、任意の効果、例えば、軽減、低減、調節、緩和、又は排除することを含む。
【０２５３】
本明細書で使用される場合、「緩和する」及び「緩和すること」という用語は、例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は９５％重症度を低減させることなどの、状態の重症度を低減することを指す。
【０２５４】
本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、組成物をインビボ又はエクスビボでの診断的用途又は治療的使用に特に好適であるようにする、活性薬剤と、不活性又は活性の担体との組み合わせを指す。
【０２５５】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルション（例えば、油／水又は水／油エマルション）、及び様々な種類の湿潤剤などの標準的な薬学的担体のいずれかを指す。組成物はまた、安定剤及び防腐剤を含み得る。担体、安定剤及びアジュバントの例については、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ［１９７５］を参照されたい。
【０２５６】
本明細書で使用される「約」という用語は、測定可能な値（例えば、体重、時間、及び用量）を指す場合、指定された値の±１０％、±５％、±１％、又は±０．１％などの変動を包含することを意味する。
【０２５７】
本明細書で使用される場合、「核酸塩基」という用語は、ヌクレオシドを形成する窒素含有生物学的化合物を指す。核酸塩基の例としては、チミン、ウラシル、アデニン、シトシン、グアニン、及びそれらの類似体又は誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２５８】
本明細書全体を通して、組成物が特定の構成要素を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、又は含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載される場合、又はプロセス及び方法が特定のステップを有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、又は含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載される場合、追加的に、列挙される構成要素から本質的になるか、又はそれからなる本開示の組成物が存在し、列挙される処理ステップから本質的になるか、又はそれからなる本開示によるプロセス及び方法が存在することが企図される。
【０２５９】
一般的事柄として、パーセンテージを特定する組成物は特に指定されない限り重量によるものである。更に、変数が定義を伴わない場合、変数の以前の定義が制御する。
【０２６０】
本明細書で引用された全ての刊行物及び特許は、各個々の刊行物又は特許が、参照により本明細書に組み込まれることを明確にかつ個別に示されたかのように、参照により本明細書に組み込まれ、引用された刊行物に関連して方法及び／又は物質を開示し、説明するために、参照により本明細書に組み込まれる。任意の刊行物の引用は、出願日以前のその開示のためのものであり、本開示が、先行開示のためにそのような刊行物に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。更に、提供される公開日は、独

立して確認する必要があり得る実際の公開日とは異なり得る。

【実施例】

【０２６１】

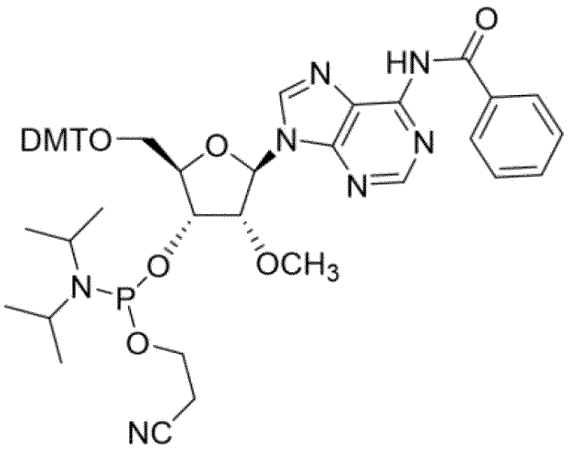
実施例１：ｓｉＮＡ合成

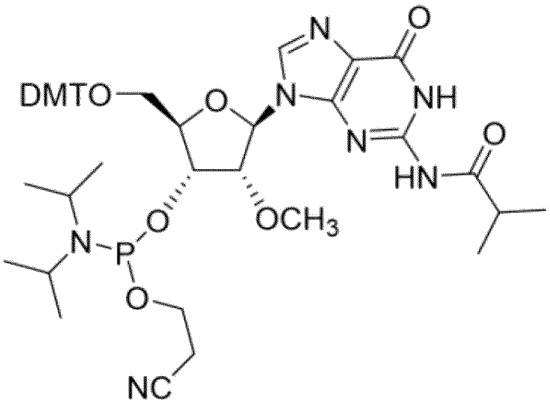
この実施例は、ｄｓ－ｓｉＮＡ、例えば、表１～５に開示されるｓｉＮＡ（ｄｓ－ｓｉＮＡ　ＩＤによって特定されるような）を合成するための例示的な方法を記載する。

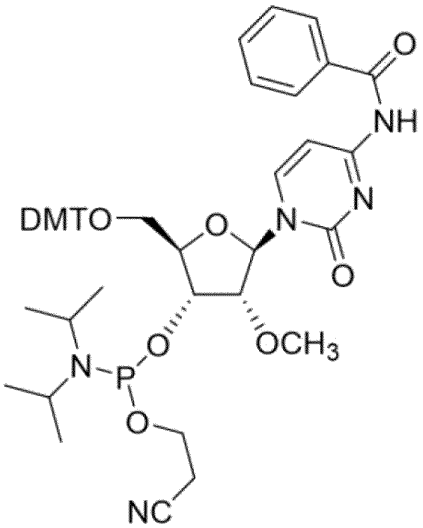
【０２６２】

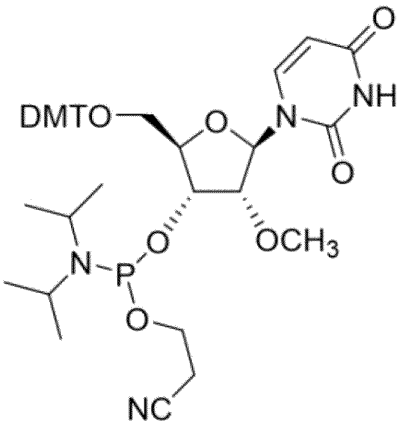
２’－Ｏ－Ｍｅホスホラミダイト５’－Ｏ－ＤＭＴ－デオキシアデノシン（ＮＨ－Ｂｚ）、３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、５’－Ｏ－ＤＭＴ－デオキシグアノシン（ＮＨ－ｉｂｕ）、３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、５’－Ｏ－ＤＭＴ－デオキシシトシン（ＮＨ－Ｂｚ）、３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、５’－Ｏ－ＤＭＴ－ウリジン３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、及び固体支持体は、Ｃｈｅｍｇｅｎｅｓ　Ｃｏｒｐ．ＭＡから購入した。

【化８８】





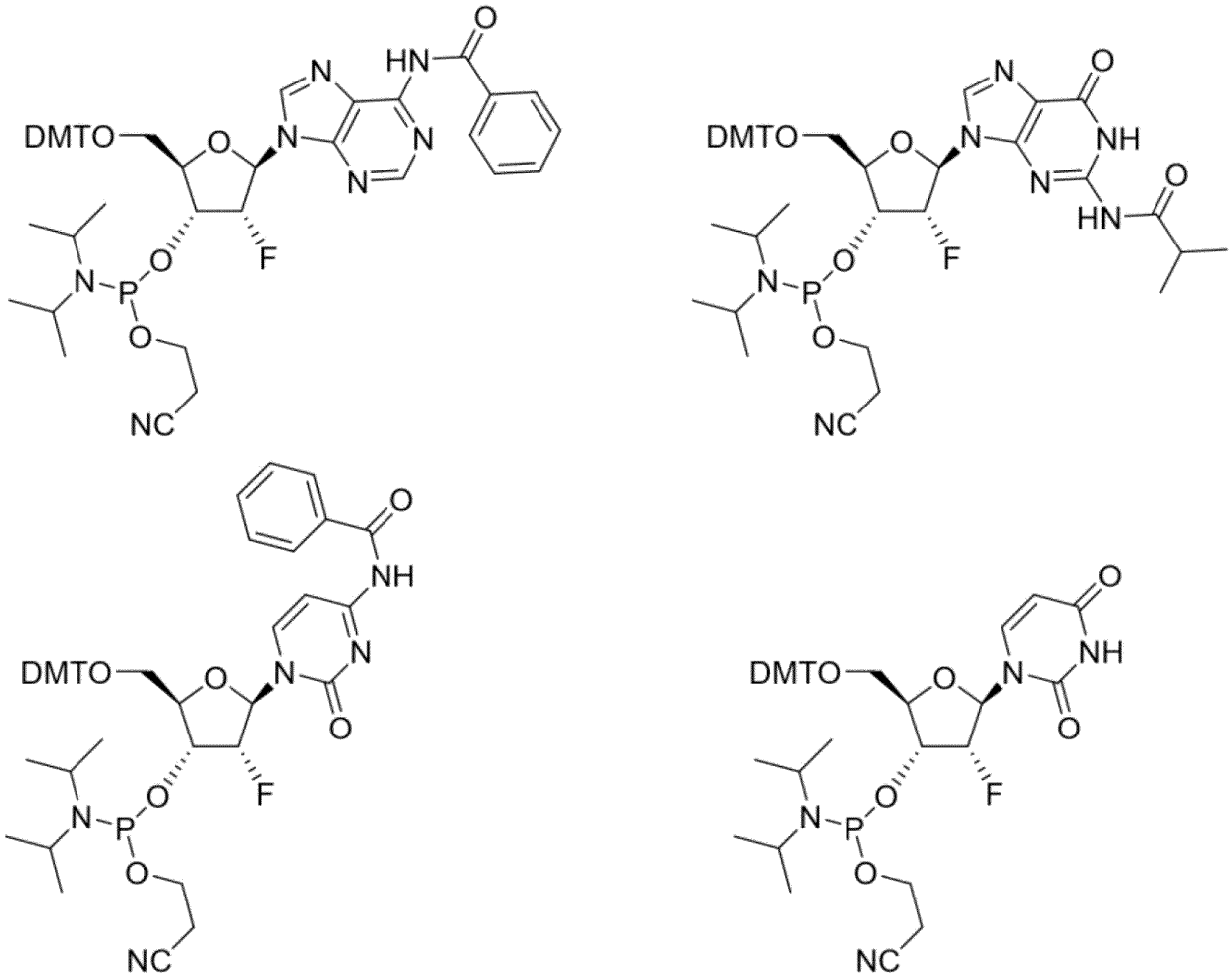




【０２６３】

２’－Ｆ－５’－Ｏ－ＤＭＴ－（ＮＨ－Ｂｚ）アデノシン－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、２’－Ｆ－５’－Ｏ－ＤＭＴ－（ＮＨ－ｉｂｕ）－グアノシン、３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、５’－Ｏ－ＤＭＴ－（ＮＨ－Ｂｚ）－シトシン、２’－Ｆ－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、５’－Ｏ－ＤＭＴ－ウリジン、２’－Ｆ－３’－Ｏ－（２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト、及び固体支持体は、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ　ＷＩ、ＵＳＡから購入した。

【化８９】



【０２６４】

全てのモノマーを、乾燥剤（P_2O_5、室温で２４時間）を用いて真空乾燥器中で乾燥させた。ヌクレオシド及び普遍的な支持体に結合した固体支持体（ＣＰＧ）は、ＬＧＣ及びＣｈｅｍｇｅｎｅｓから得た。合成後ワークフローのための化学物質及び溶媒を、ＶＷＲ／Ｓｉｇｍａなどの商業的に入手可能な供給源から購入し、いかなる精製又は処理もせずに使用した。溶媒（アセトニトリル）及び溶液（アミダイト及び活性化剤）を、合成中に分子ふるいにかけて保管した。

【０２６５】

ＣＰＧ支持体上に予めロードされたオリゴヌクレオチドの３’残基から始まる標準的なオリゴヌクレオチドホスホラミダイト化学を使用して、オリゴヌクレオチドをＤＮＡ／ＲＮＡシンセサイザー（Ｅｘｐｅｄｉｔｅ　８９０９又はＡＢＩ－３９４又はＭＭ－４８）で合成した。５－（エチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール活性化剤の存在下でのCH_3CN中の０．１Ｍのホスホラミダイト溶液の固体結合オリゴヌクレオチドへの伸長カップリング、その後の標準的なキャッピング、酸化及び脱保護により、修飾オリゴヌクレオチドを得た。０．１ＭのI_2、ＴＨＦ：ピリジン；水－７：２：１を酸化剤として使用しつつ、ＤＤＴＴ（（ジメチルアミノ－メチリデン）アミノ）－３Ｈ－１，２，４－ジチアザオリン－３－チオンを、オリゴリボヌクレオチドホスホロチオエートの合成のための硫黄移送剤として使用した。全ての修飾ホスホロアミダイトの段階的カップリング効率は、９８％超であった。

【表８】

試薬	詳細な説明
デブロック溶液	ジクロロメタン(DCM)中の 3%ジクロロ酢酸(DCA)
アミダイト濃度	無水アセトニトリル中 0.1M
活性化因子	0.25M エチル-チオ-テトラゾール(ETT)
Cap-A 溶液	ピリジン/THF 中の無水酢酸
Cap-B 溶液	THF 中の 16% 1-メチルイミダゾール
酸化溶液	0.02M I_2、THF:ピリジン;水-7:2:1
硫化溶液	ピリジン/アセトニトリル 1:1 中の 0.2M DDTT

【０２６６】
切断及び脱保護：
固体支持体からの脱保護及び切断は、ユニバーサルリンカーを使用したとき、脱保護を６５℃で９０分間放置したとき、又は固体支持体をアンモニア（２８％）水溶液で５５℃で８～１６時間加熱して、塩基の不安定な保護基を脱保護したときに、アンモニアメチルアミン（１：１、ＡＭＡ）の混合物で６５℃での１５分間で達成された。

【０２６７】
粗ｓｉＮＡの定量又は原料分析
試料を脱イオン水（１．０ｍＬ）に溶解し、以下のように定量した。ブランキングを最初に、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（商標）Ｎａｎｏｄｒｏｐ　ＵＶ分光光度計又はＢｉｏＴｅｋ（商標）Ｅｐｏｃｈ（商標）プレートリーダー上で水単独（２μｌ）で行った後、２６０ｎｍでオリゴ試料読み取りを得た。粗物質を乾燥させ、－２０℃で保管する。

【０２６８】
粗ＨＰＬＣ／ＬＣ－ＭＳ分析
粗ＨＰＬＣ及びＬＣ－ＭＳ分析には、粗試料の０．１ＯＤを分析した。粗ＬＣ－ＭＳデータを確認した後、必要に応じて純度に基づいて精製ステップを実行した。

【０２６９】
ＨＰＬＣ精製
非コンジュゲート化ＧａｌＮａｃ修飾オリゴヌクレオチドを、アニオン交換ＨＰＬＣによって精製した。緩衝液は、１０％CH_3CN中の２０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ８．５（緩衝液Ａ）、及び１０％CH_3CN中の２０ｍＭリン酸ナトリウム、１．０ＭのＮａＢｒ、ｐＨ８．５（緩衝液Ｂ）であった。全長オリゴヌクレオチドを含有する画分をプールした。

【０２７０】
精製ＳｉＮＡの脱塩
次いで、精製した乾燥ｓｉＮＡを、Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ－２５Ｍ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して脱塩した。カートリッジを、１０ｍＬの脱イオン水で３回調整した。最後に、２．５ｍＬのＲＮＡｓｅを含まない水に完全に溶解した精製ｓｉＮＡを、非常にゆっくりと滴下して溶離させつつカートリッジに適用した。塩を含まないｓｉＮＡを、３．５ｍｌの脱イオン水でスクリューキャップバイアルに直接溶離させた。代替的に、いくつかの非コンジュゲートｓｉＮＡを、Ｐａｌｌ　ＡｃｒｏＰｒｅｐ（商標）３Ｋ　ＭＷＣＯ脱塩プレートを使用して脱塩した。

【０２７１】
ＩＥＸ　ＨＰＬＣ及びエレクトロスプレーＬＣ／ＭＳ分析
およそ０．１０ＯＤのｓｉＮＡを、水に溶解させ、次いで、ＩＥＸ－ＨＰＬＣ及びＬＣ／ＭＳ分析のためのＨＰＬＣオートサンプラーバイアルにピペッティングした。分析ＨＰ

ＬＣ及びＥＳ　ＬＣ－ＭＳは、化合物の同一性及び純度が確認された。

【０２７２】

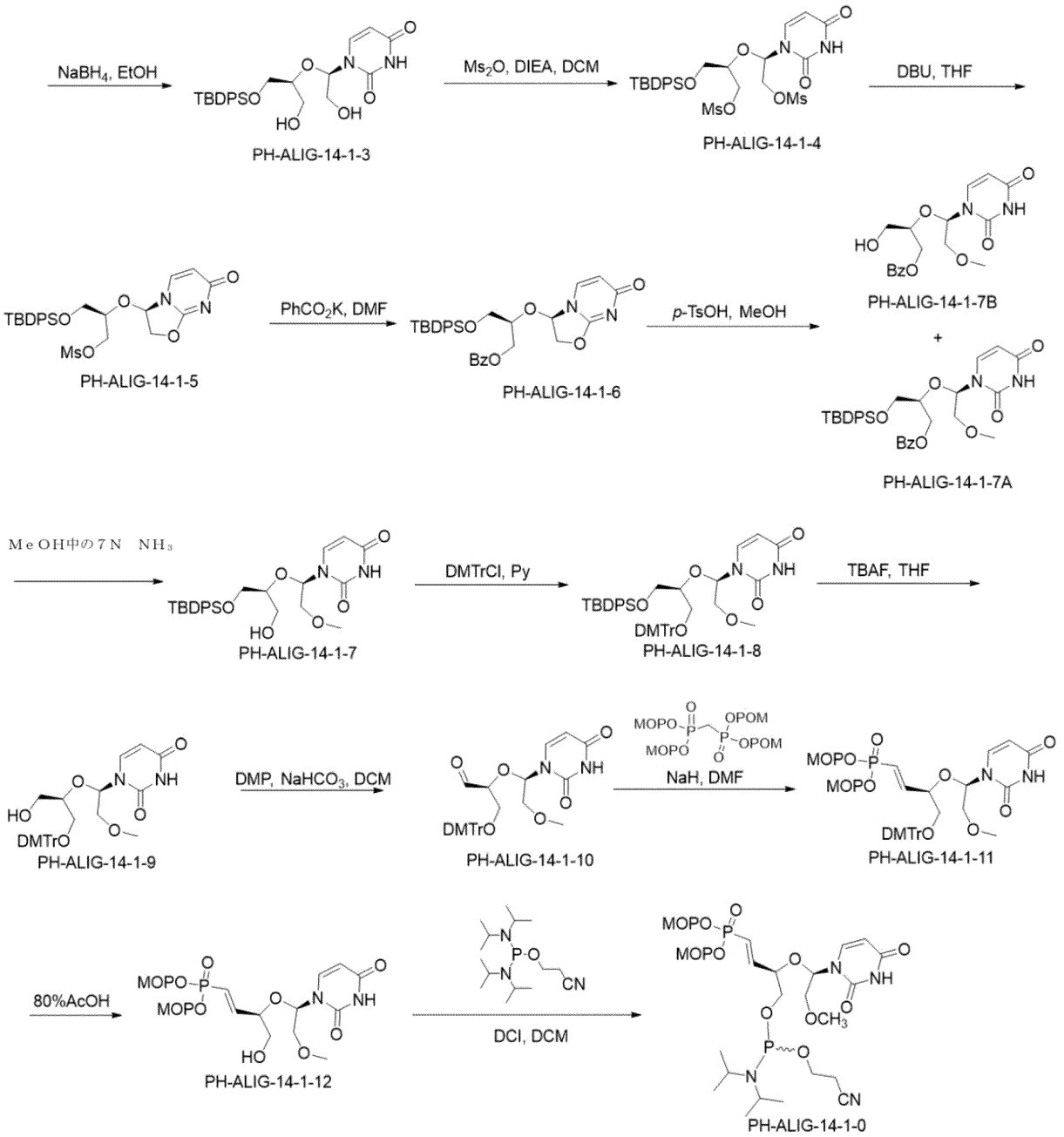
二本鎖の調製：

一本鎖オリゴヌクレオチド（センス鎖及びアンチセンス鎖）をアニーリングし（モル当量により１：１、９０℃で２分間、続いて室温で徐々に冷却）、二本鎖ｄｓ－ｓｉＮＡを得た。最終化合物をサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）で分析した。

【０２７３】

実施例２

【化９０】



スキーム－１

【０２７４】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１の調製

アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した５０００ｍＬの３つ口の丸底フラスコに、ウリジン（１５０．００ｇ、６１４．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ピリジン（２．２Ｌ）、ＴＢＤＰＳＣｌ（１７７．２７ｇ、６４４．９５ｍｍｏｌ、１．０５当量）を入

れた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を３×１０００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、３×１Ｌの０．５Ｎ　ＨＣｌ（水溶液）及び２×５００ｍＬの０．５Ｎ　ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で洗浄した。得られた混合物を、２×１ＬのＨ$_2$Ｏで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を濃縮した。これにより、２６２ｇ（粗製）ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１を得た。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８３．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．４０（ｍ，６Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）。

【０２７５】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－２の調製

アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した１０Ｌの３つ口丸底フラスコに、ＭｅＯＨ（５０００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１（２６０．００ｇ、５３８．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を入れた。これに続いて、Ｈ$_2$Ｏ（１６００ｍＬ）中のＮａＩＯ$_4$（１２６．８ｇ、５９２．６ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を、０℃でいくつかのバッチで添加した。得られた溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで、３ＬのＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$（飽和）を０℃で添加することによって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×１Ｌのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を濃縮した。これにより、２９０ｇ（粗製）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－２を白色固体として得た。

【０２７６】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－３の調製

アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した５Ｌの３つ口丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－２（２９０ｇ、６０３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＥｔＯＨ（３Ｌ）を入れた。これに続いて、ＮａＢＨ$_4$（２２．８ｇ、６０３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で部分的に添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、２０００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×１０００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を濃縮した。これにより、２３０ｇ（粗製）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－３を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ４８５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．３７（ｍ，１１Ｈ），５．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，５Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。

【０２７７】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－４の調製

アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した５０００ｍＬの３つ口丸底フラスコに、ＤＣＭ（１２００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＧ－１４－１－３（１２０ｇ、１当量）の溶液を入れた。これに続いて、ＤＩＥＡ（９５．０３ｇ、３当量）を０℃で添加した。これに、メタンスルホン酸無水物（１２９ｇ、３当量）を、０℃で少しずつ添加した。得られた溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで、１０００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を濃縮した。これにより、黄色固体として１６０ｇ（粗製）のＰＨ－ＡＬＧ－１４－１－４が得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）６４１．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７８】
ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－５の調製
１Ｌの丸底フラスコに、ＴＨＦ（１６００ｍＬ）、ＤＢＵ（１０８ｇ、２．８当量）中のＰＨ－ＡＬＧ－１４－１－４（１６０．００ｇ、１．００当量）の溶液を入れた。得られた溶液を、３０℃で１時間撹拌した。次いで、３０００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を濃縮した。これにより、１５０ｇ（粗製）のＰＨ－ＡＬＧ－１４－１－５が褐色油として得られた、ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．５５－７．３５（ｍ，６Ｈ），６．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．４２（ｐ，Ｊ＝５．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）。

【０２７９】
ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－６の調製
アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した３０００ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－５（１５０．００ｇ、２０１．９５０ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＭＦ（１３００．００ｍＬ）、安息香酸カリウム（４４．００ｇ、１．０当量）を入れた。得られた溶液を、８０℃で１．５時間撹拌した。次いで、５００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５００ｍＬのジクロロメタンで抽出した。得られた混合物を３×１０００ｍＬのＨ$_{2}$Ｏで洗浄した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（９９：１）を用いたシリカゲルカラムに適用した。収集した画分を合わせて濃縮した。これにより、４０ｇのＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－６を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５７１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；１ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９７－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．５１（ｍ，７Ｈ），７．５１－７．３１（ｍ，６Ｈ），６．１６（ｍ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）

【０２８０】
ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ａの調製
２－Ｌの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－６（３０．００ｇ、１当量）、ＭｅＯＨ（１．２０Ｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸（４．５０ｇ、０．５当量）を入れた。得られた溶液を７０℃で２時間撹拌した。次いで、３ＬのＮａＨＣＯ$_{3}$（飽和）の添加によって反応物をクエンチした。溶液のｐＨ値を、ＮａＨＣＯ$_{3}$（飽和）で７に調整した。得られた溶液を３×１Ｌの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、シリカゲル；移動相、ＰＥ／ＥＡ＝５０／５０を３０以内でＰＥ／ＥＡ＝２５／７５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した。これにより、１１．５ｇ（７ステップで３．１％収率）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ａを白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ６２５．１５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，７Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，６Ｈ），６．０８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６２－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）

。

【０２８１】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７の調製

２Ｌの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ａ（１１．５０ｇ）を入れた。ＭｅＯＨ（６９０．００ｍＬ）中の上記７ＭのＮＨ$_3$（ｇ）を３０℃で導入した。得られた溶液を３０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、シリカゲル；移動相、ＰＥ／ＥＡ＝６０／４０を６０以内でＰＥ／ＥＡ＝１／９９まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、８．１ｇ（収率９７％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－：ｍ／ｚ　４９９．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３１（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，６Ｈ），６．０２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｍ，７Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。

【０２８２】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－８の調製

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７（８．１０ｇ、１当量）、ピリジン（８０．０ｍＬ）、ＤＭＴｒ－Ｃｌ（７．１０ｇ、１．３当量）を入れた。フラスコを真空させ、アルゴンで３回フラッシュした。得られた溶液を、室温で２時間撹拌した。次いで、５００ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$（飽和）の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を２×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、１１．５ｇ（収率８８％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－８を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ８２３．４０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；１ＨＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．１８（ｍ，２０Ｈ），６．９２－６．８３（ｍ，４Ｈ），６．１４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｍ，７Ｈ），３．５７（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｍ，５Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ）。

【０２８３】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－９の調製

１０００ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－８（１１．５ｇ、１．００当量）、ＴＨＦ（２８０．００ｍＬ）、ＴＢＡＦ（１４．００ｍＬ、１．００当量）を入れた。得られた溶液を、室温で３時間撹拌した。次いで、１Ｌの水の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、７．８ｇ（収率９８％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－９を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５６１．２０［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}ＨＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３２（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９６－６．８３（ｍ，４Ｈ），６．１７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．４６（ｍ，９Ｈ），３．２６（ｓ，５Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，２Ｈ）。

【０２８４】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１０の調製

３－Ｌの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－９（７．８０ｇ、１．００当量）、ＤＣＭ（３００．００ｍＬ）、ＮａＨＣＯ$_3$（３．５０ｇ、３当量）を入れた。これに続いて、０℃で撹拌しながらＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ（７．０６ｇ、１．２当量）を添加し、得られた溶液を０℃で２０分間撹拌した。得られた溶液を、室温で５時間撹拌した。反応混合物を、水／氷浴で０℃まで冷却した。次いで、５００ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$：Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$＝１：１の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、５．８ｇ（収率７５％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１－１１０を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５５８．８０［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}ＨＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３５－１１．２２（ｍ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．１９（ｍ，８Ｈ），６．９０（ｍ，５Ｈ），６．００（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，７Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２８５】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１１の調製

２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（１５０．００ｍＬ）、ＮａＨ（１．０７ｇ、６０％ｗ、３．００当量）を入れた。フラスコを真空させ、アルゴンで３回フラッシュし、反応混合物を－７８℃まで冷却した。これに続いて、［［（ビス［［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メトキシ］ホスホリル）メチル（［（２，２－ジメチルプロパノイル）オキシ］メトキシ）ホスホリル］オキシ］メチル２，２－ジメチルプロパノエート（６０ｍＬＴＨＦ中、１４．６０ｇ、２．６当量）を、－７８℃で１０分で撹拌しながら滴下し、得られた溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。これに続いて、－７８℃で１０分で撹拌しながら、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１０（５０ｍＬのＴＨＦ中、５．００ｇ、１．００当量）を滴下した。得られた溶液を、室温で４時間撹拌した。次いで、４００ｍＬのＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和）の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×４００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、７．２ｇ（粗製）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１１ａ固体が得られた。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ：８６５．１０［Ｍ－Ｈ］$^-$

【０２８６】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１２の調製

５００ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１－１１を入れた。（６．００ｇ）、Ｈ$_2$Ｏ（３０．００ｍＬ）、ＡｃＯＨ（１２０．００ｍＬ）。得られた溶液を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水／氷浴で０℃まで冷却した。次いで、２ＬのＮａＨＣＯ$_3$（飽和）の添加によって反応物をクエンチした。溶液のｐＨ値を、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和）で７に調整した。得られた溶液を３×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、２５４を用いたフラッシュによって精製した。これにより、２．６ｇ（２ステップで４４％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１２を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５８７．２５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３１（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．２，１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１４－５．９６（ｍ，２Ｈ），５．

６５－５．４８（ｍ，５Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１８Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ－：（１６２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１７．９６．

【０２８７】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－０の調製

２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、ＤＣＭ（６０．００ｍＬ）、ＤＣＩ（３５１．００ｍｇ、１．２当量）、３－［［ビス（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（９７１．００ｍｇ、１．３当量）、４Ａ　ＭＳを入れた。フラスコを真空させ、アルゴンで３回フラッシュし、反応混合物を０℃まで冷却した。これに続いて、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－１２（３０ｍＬのＤＣＭ中、１．４０ｇ、１．００当量）を、３０秒以内に０℃で撹拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で１時間撹拌した。次いで、５０ｍＬの水の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を３×５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を３×５０ｍｌのＮａＣｌ（飽和）で洗浄した。混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固形分を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件：カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ　Ｄｉｏｌ、２＊２５ｃｍ、５

【化９１】

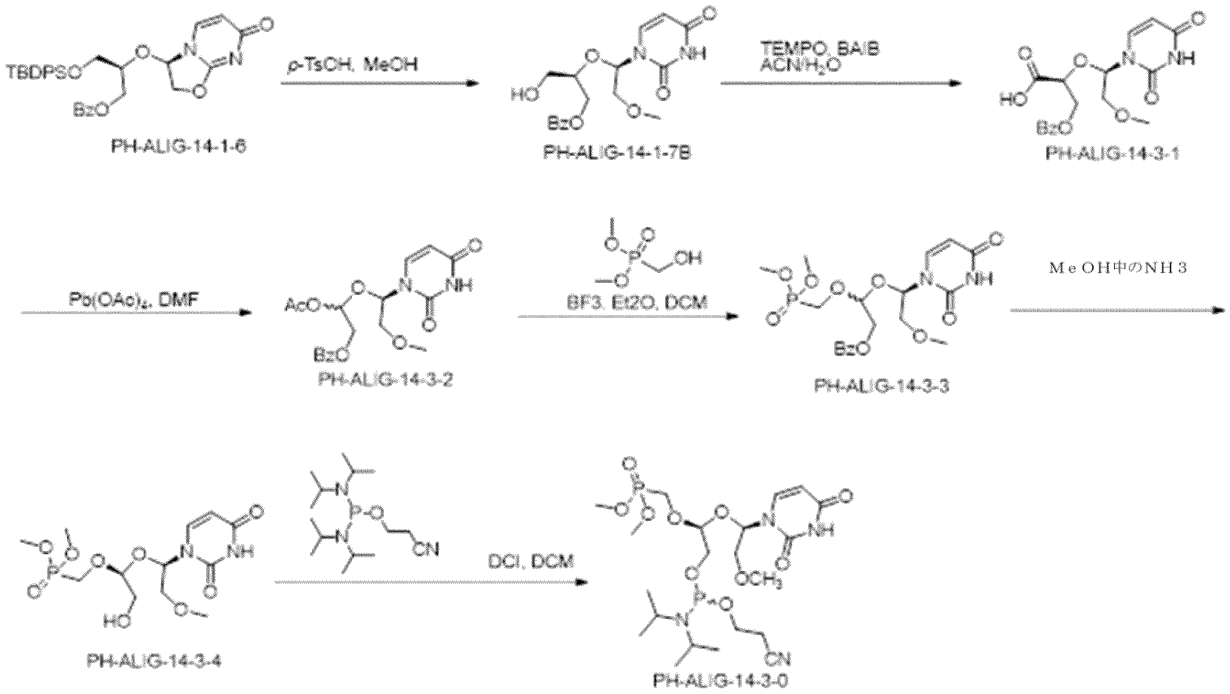
¦
¦

Ｉｍ、移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＡＣＮ（０．２％　ＴＥＡ）、流速：５０ｍＬ／分、勾配：イソクラティック３０％Ｂ、カラム温度（２０℃）：３５、背圧（バール）：１００、波長：２５４ｎｍ、保持時間１（分）：２．５８、試料溶媒：ＭｅＯＨ－－ＨＰＬＣ、注入体積：１ｍＬ、実行数：４回を用いたＰｒｅｐ－Ａｒｃｈｉｒａｌ－ＳＦＣによって精製した。これにより、１．３１ｇ（収率６５％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－０を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ７６３．４０［Ｍ－Ｈ］$^-$；１ＨＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，アセトニトリル－d_3）δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２３．８，１７．１，４．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２３－５．９２（ｍ，２Ｈ），５．７０－５．５１（ｍ，５Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１４（ｍ，３０Ｈ）；３１ＰＮＭＲ－：（アセトニトリル－d_3）δ　１４８．７５，１４８．５３，１６．６８．

【０２８８】

実施例３

【化９２】



スキーム－２

【０２８９】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ｂの調製

ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－６（２３ｇ、４０．３００ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｐ－ＴｓＯＨ（９．０２ｇ、５２．３９０ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液を、アルゴン雰囲気下、４０℃で一晩撹拌した。反応物を、飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）で０℃でクエンチした。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で１０％～９０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ｂ（５．３ｇ、３６．％）を無色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．３５（ｍ，２Ｈ），５．９５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｑ，Ｊ＝１０．１，６．８，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ）。

【０２９０】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－１の調製

２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－１－７Ｂ（７．００ｇ、１９．２１２ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＡＣＮ（６０．００ｍＬ）、H_2O（６０．００ｍＬ）、ＴＥＭＰＯ（０．７２ｇ、４．６１１ｍｍｏｌ、０．２４当量）、ＢＡＩＢ（１３．６１ｇ、４２．２６７ｍｍｏｌ、２．２０当量）を入れた。得られた溶液を、３０℃で一晩撹拌した。次いで、２００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を２×２００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、得られた混合物を２×２００ｍＬの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＡＣＮ／Ｈ

$_2$Ｏ＝５／９５を３０分以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製し、生成物を得た。これにより、５ｇ（６８．８％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－１を固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），１１．３１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．４２（ｍ，２Ｈ），６．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．４０（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）。

【０２９１】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－２の調製

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－１（４．５ｇ、１１．８９４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＭＦ（９０．００ｍＬ、）、Ｐｂ（ＯＡｃ）$_4$（１５．８２ｇ、３５．６７９ｍｍｏｌ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を、３０℃で一晩撹拌した。次いで、２００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を２×２００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、得られた混合物を２×２００ｍＬの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝５／９５を３０分以内でＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝９５／５まで増加；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いたフラッシュによって精製し、生成物を得た。これにより、４ｇのＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－２を油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝２４．２，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．４６（ｍ，４Ｈ），６．３５－６．０３（ｍ，２Ｈ），５．７１－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝４９．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９２】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－３の調製

アルゴンの不活性雰囲気でパージし、維持した２５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－２（４．００ｇ、１０．１９５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（８０．００ｍＬ）、ジメチルヒドロキシメチルホスホネート（２２．８５ｇ、１６３．１１４ｍｍｏｌ、１６．００当量）、ＢＦ$_3$．Ｅｔ$_2$Ｏ（２８．９４ｇ、２０３．９１ｍｍｏｌ、２０当量）を入れた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。次いで、５００ｍＬの水／氷の添加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を２×５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、得られた混合物を２×５００ｍＬの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）を用いてシリカゲルカラムに適用した。これにより、２ｇ（４１．５％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－３を固体として得た。

ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９０［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ］＋；１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．４０（ｍ，４Ｈ），６．２９－５．９８（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄｐ，Ｊ＝２５．１，５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．５３（ｍ，７Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２９３】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－３（２．００ｇ、４．２３４ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れ、ＴＨＦ（２０．００ｍＬ）中の７Ｍ　ＮＨ$_3$（ｇ）を添加した。得られた溶液を、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮

した。粗生成物を、分取－ｓｆｃカラム：Ｌｕｘ５ｕｍ　ｉ－セルロース－５、３＊２５ｃｍ、５μｍ、移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％　２Ｍ　NH_3－ＭＥＯＨ）、流速：７０ｍＬ／分、勾配：イソクラティック５０％　Ｂ、カラム温度（２５℃）：３５、背圧（ｂａｒ）：１００、波長：２２０ｎｍ、保持時間１（分）：３．７５、保持時間２（分）：４．９２、試料溶媒：ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１、注入体積：１ｍＬ、実行数：１５によって精製し、これにより、３３０ｍｇ（２１．２％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４を固体として得た。１Ｈ－ＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，１．２Ｈｚ，８Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ）。

【０２９４】

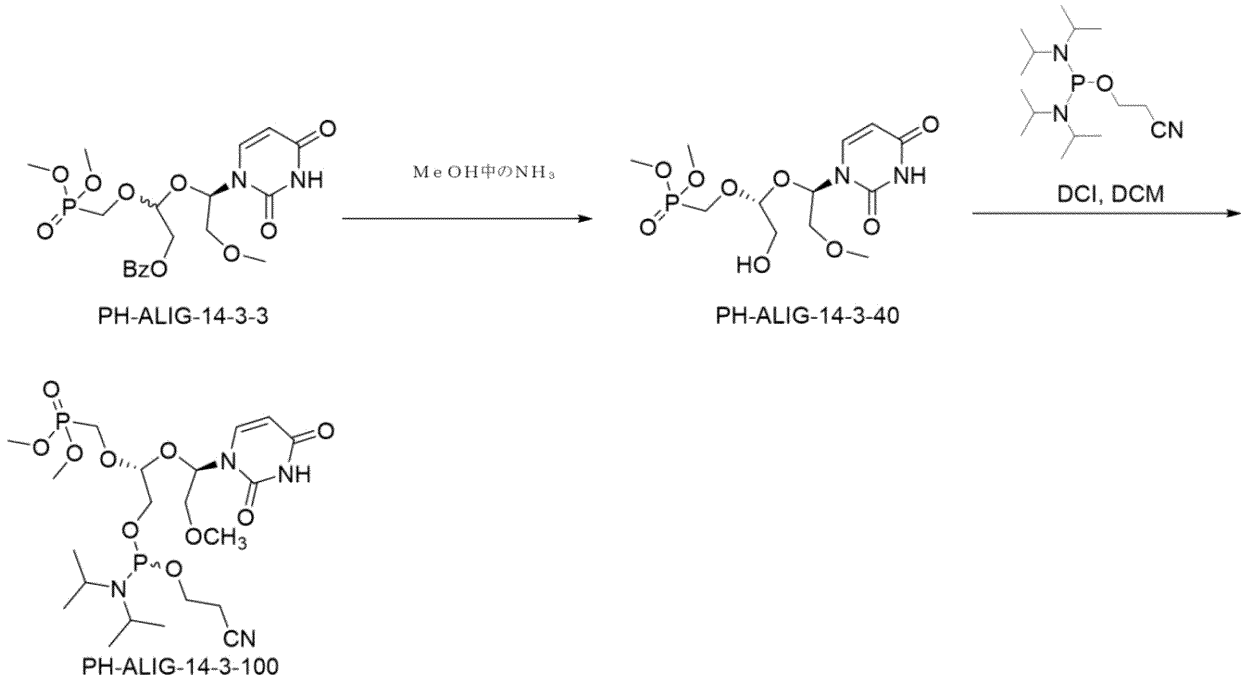
ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－０の調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－｛［ビス（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（３２４．１０ｍｇ、１．０７５ｍｍｏｌ、１．２当量）及び１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（１２６．９９ｍｇ、１．０７５ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４（３３０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．００当量）を、アルゴン雰囲気下、２５℃で滴下した。得られた混合物を２５℃で３０分間撹拌した。水／氷で反応物をクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ　Ｄｉｏｌ、２＊２５ｃｍ、５μｍ、移動相Ａ：ＣＯ２、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：５０ｍＬ／分、勾配：イソクラティック３０％Ｂ、カラム温度（２５℃）：３５、背圧（バール）：１００、波長：２５４ｎｍ、保持時間１（分）：３．９５、試料溶媒：ＡＣＮ、注入体積：１ｍＬ、実行数：１０、これにより、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－０（３４９ｍｇ、６８．４％）が淡黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；１Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．３８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄｔ，Ｊ＝５．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｔ，Ｊ＝９．７，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８３－３．４０（ｍ，１４Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２，６．７，１．７Ｈｚ，１２Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１４８．０，１４７．６，２３．１

【０２９５】

実施例４

【化９３】



スキーム－３

【０２９６】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４０の調製

１００ｍＬの丸底フラスコに、２ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－３（２．００ｇ、４．２３４ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れ、ＴＨＦ（２０．００ｍＬ）中の７Ｍ　NH_3（ｇ）を添加した。得られた溶液を、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。粗生成物を、分取－ｓｆｃカラム：Ｌｕｘ５ｕｍ　ｉ－セルロース－５、３＊２５ｃｍ、５μｍ、移動相Ａ：ＣＯ２、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％　２Ｍ　NH_3－ＭｅＯＨ）、流速：７０ｍＬ／分、勾配：イソクラティック５０％　Ｂ、カラム温度（℃）：３５、背圧（ｂａｒ）：１００、波長：２２０ｎｍ、保持時間１（分）：３．７５、保持時間２（分）：４．９２、試料溶媒：ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１、注入体積：１ｍＬ、実行数：１５、これにより、３２０ｍｇ（２２．８％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４０を固体として得た。１　Ｈ－ＮＭＲ－－１４－３－４０：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，９Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ）。

【０２９７】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－１００の調製

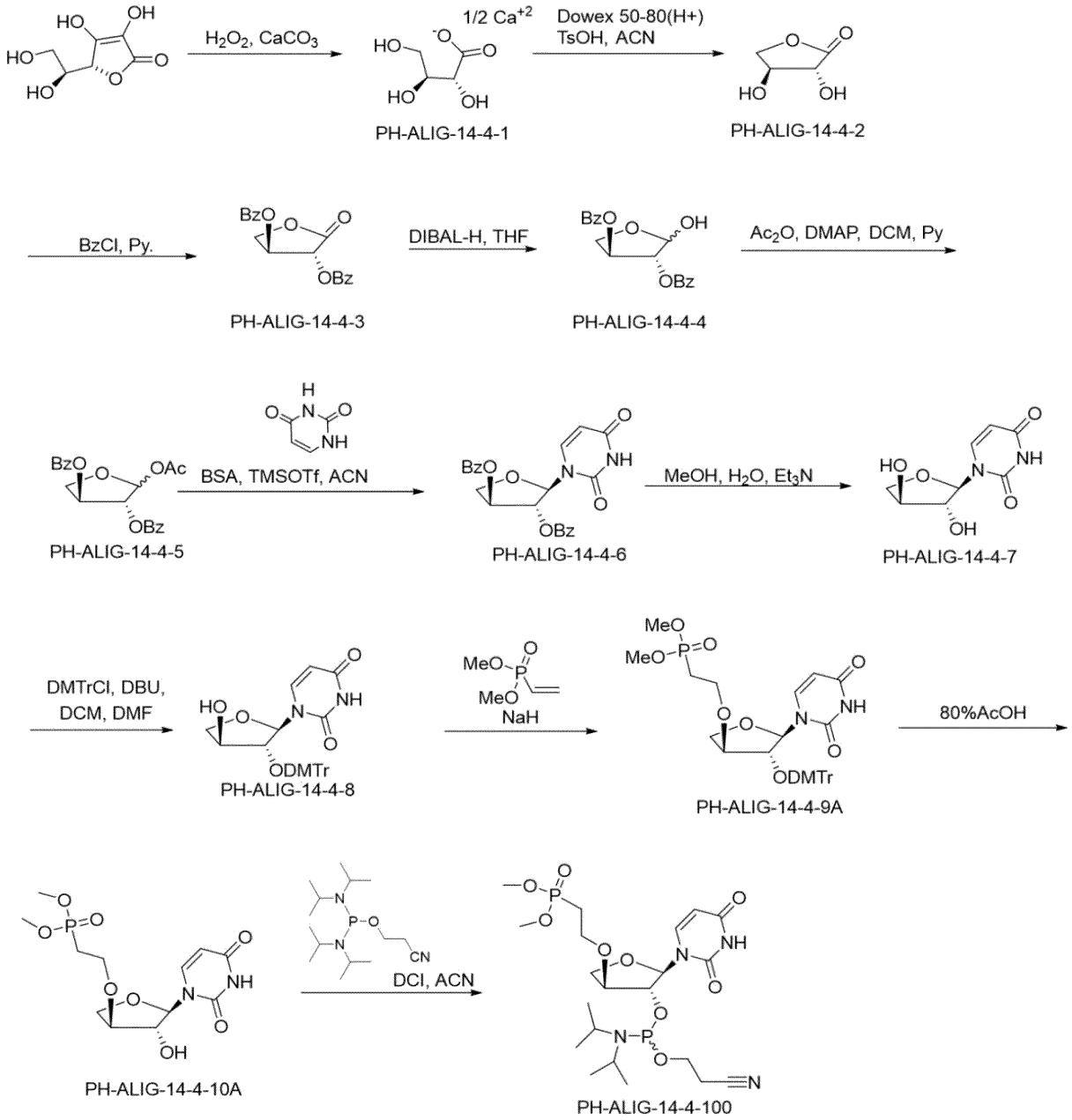
ＤＣＭ中の３－｛［ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ｝プロパンニトリル（５１７．５８ｍｇ、１．７１７ｍｍｏｌ、１．２当量）及び１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（２０２．７９ｍｇ、１．７１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液／混合物に、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－４０（５２７ｍｇ、１．４３１ｍｍｏｌ、１．００当量）を、アルゴン雰囲気下、２５℃で滴下した。得られた混合物を、２５℃で３０分間撹拌した。反応物を、水／氷でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ　Ｄｉｏｌ、２＊２５ｃｍ、５μｍ、移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＡＣＮ（０．１％ＤＥＡ）－ＨＰＬＣ－ｍｅｒｋ、流速：５０ｍＬ／分、勾配：イソクラティック３０％Ｂ、カラ

ム温度（℃）：３５、背圧（バール）：１００、波長：２５４ｎｍ、保持時間１（分）：４．５７、試料溶媒：ＡＣＮ、注入体積：１ｍＬ、実行数：１０、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－３－１００（２６４．８ｍｇ、３１．７％）を淡黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７．２５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；：１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），１１．３１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．４２（ｍ，２Ｈ），６．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．４０（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１４８．０１，１４７．６７，２２．８

【０２９８】

実施例５

【化９４】



スキーム－４

【０２９９】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１の調製

Ｈ$_2$Ｏ（１．００Ｌ）中のアスコルビン酸（１００．００ｇ、５６７．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＣａＣＯ$_3$（１１３．０ｇ、１１２９．０２ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌混合物に、Ｈ$_2$Ｏ$_2$（３０％）（２３６．０ｇ、６９３８．３ｍｍｏｌ、１２．２２当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した。過酸化物が検出されなくなるまで、混合物を木炭で処理し、７０度に加熱した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークを温水（３×３００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。固体をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で希釈し、混合物を５時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×８０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、Ｌ－スレオネート（８６ｇ、９６．６％）を白色の粗固体として得た。１Ｈ－ＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ　Ｏｘｉｄｅ）　δ　４．０２（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄｔ，Ｊ＝７．６，５．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．４４（ｍ，２Ｈ）。

【０３００】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－２の調製

５Ｌの丸底フラスコに、Ｌ－スレオネート（７０．００ｇ、５１８．１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＨ$_2$Ｏ（２Ｌ）を室温で添加した。残渣をＤｏｗｅｘ　５０ｗＸ８、Ｈ（＋）形態でｐＨ＝１に酸性化した。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークを水（２×１Ｌ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。固体を（２×２Ｌ）と共蒸発させた。次いで、固体をＡＣＮ（７００．００ｍＬ）で希釈し、ＴｓＯＨ（５．３５ｇ、３１．０８９ｍｍｏｌ、０．０６当量）を添加した。得られた混合物を、空気雰囲気下で、８０℃で、１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＡＣＮ（２×５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－２（７０ｇ、粗物質）を黄色の油として得た。

【０３０１】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－３の調製

ピリジン（２８０．００ｍＬ）中の（ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－２（粗製７０．０ｇ、５９３．２ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、塩化ベンゾイル（２０７．６２ｇ、１．４８３ｍｏｌ、２．５当量）を、アルゴン雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（５００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃで溶出した、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイト色の固体として（ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－３（８０ｇ、４１．４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；１Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１８－８．０４（ｍ，４Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｔｔ，Ｊ＝７．１，１．４Ｈｚ，４Ｈ），５．９６－５．５７（ｍ，２Ｈ），５．１１－５．００（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ）。

【０３０２】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－４の調製

ＴＨＦ（１．５０Ｌ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－３（１２５ｇ、３８３．０７８ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１Ｍ）（６００ｍＬ、２当量）を、アルゴン雰囲気下、－７８℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、－７８℃で１時間撹拌した。所望の生成物を、ＬＣＭＳによって検出した。反応物を、ＭｅＯＨで、０℃でクエンチした。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（３×８００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－４（７３ｇ、粗物質）が無色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９２［Ｍ＋Ｎａ＋ＡＣＮ］＋；１Ｈ－ＮＭＲ－：（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２２－７．９９（ｍ，８Ｈ），７．６２（ｄｔｄ，Ｊ＝７．４，４．４，２．２Ｈｚ，４Ｈ），７．４

８（ｔｄ，Ｊ＝７．８，２．４Ｈｚ，８Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄｔ，Ｊ＝６．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），５．５０（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，７．９，６．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３０３】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－５の調製

ＤＣＭ（３６５．００ｍＬ）中の（ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－４（７３．００ｇ、２２２．３４４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＭＡＰ（２７１．６３ｍｇ、２．２２３ｍｍｏｌ、０．０１当量）及びピリジン（３６５．００ｍＬ）の撹拌溶液に、Ac_2O（２４．９７ｇ、２４４．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を、アルゴン雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）で０℃でクエンチした。得られた混合物を、CH_2Cl_2（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和$CuSO_4$（３×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃで溶出し、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－５（６０ｇ、７３％）を無色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３４［Ｍ＋Ｎａ＋ＡＣＮ］$^+$；１Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．１７－８．０２（ｍ，８Ｈ），７．６３（ｔｄｄｄ，Ｊ＝７．９，６．６，３．２，１．６Ｈｚ，４Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，８Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．８３－５．５３（ｍ，４Ｈ），４．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．４，１０．５，６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０１（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３０４】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－６の調製

缶（５００．００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－５（５０．００ｇ、１３５．００５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びウラシル（１５．１３ｇ、１３５．００５ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、ＢＳＡ（５４．８１ｇ、２７０．０１０ｍｍｏｌ、２当量）を、空気雰囲気下で室温で少しずつ添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、６０℃で１時間撹拌した。その後、ＴＭＳＯＴｆ（９０．０２ｇ、４０５．０ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$（水溶液）で０℃でｐＨ＝７に中和した。得られた混合物を、CH_2Cl_2（３×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出した、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－６（４３ｇ、７５．４％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$；４２３　４６４［Ｍ＋Ｈ＋ＡＣＮ］＋；１Ｈ－ＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．０８－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．１７－７．９４（ｍ，４Ｈ），７．７０－７．４３（ｍ，７Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８４－５．７１（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｔｄ，Ｊ＝３．３，２．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３０５】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－７の調製

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－６（５２．００ｇ、１２３．１０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、６４２ｍｌのＭｅＯＨ／H_2O／ＴＥＡ（５：１：１）に室温で溶解させ、それ以上の出発物質が検出されないまで（２～３時間）加熱還流した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）に溶解し、有機層を水（５×８００ｍＬ）で抽出した。水層を真空下で濃縮して、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－７（２１ｇ、粗製

）をオフホワイト固体として得た。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ－：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２１３［Ｍ－Ｈ］－；１　Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，１Ｈ），４．１０－３．９７（ｍ，４Ｈ）。

【０３０６】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－８の調製

ＤＣＭ（８０．００ｍＬ）及びＤＭＦ（２００．００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－７（１６．００ｇ、７４．７０５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＢＵ（２２．７５ｇ、１４９．４０９ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌混合物に、ＤＭＴｒ－Ｃｌ（７．８８ｇ、２５．６８０ｍｍｏｌ、１．１当量）を、アルゴン雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ（０．５％ＴＥＡ）／ＥｔＯＡｃ（２：３）で溶出した、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－８（２５ｇ、６４．８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．３３（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．１３（ｍ，９Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，６Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３０７】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－９Ａの調製

ＴＨＦ（２４０．００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－８（６．００ｇ、１１．６１６ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ＮａＨ（６０％）（１．４０ｇ、３５．００３ｍｍｏｌ、３当量）を、アルゴン雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、０℃で３０分間撹拌した。次いで、ジメチルエテニルホスホネート（１５．８１ｇ、１１６．２ｍｍｏｌ、１０．００当量）を添加し、得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水溶液）で室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×８０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で５％～９５％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－９Ａ（３．６５ｇ、４８．１５％）を白色固体として得た。

ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７５［Ｍ＋Ｎａ］＋；１　Ｈ－ＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．３９（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．９３－６．８３（ｍ，４Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，７Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．６Ｈｚ，６Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．８６（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１８．１，７．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３０８】

ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１０Ａの調製

ＡｃＯＨ（１２．００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３．００ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－９Ａ（２．８０ｇ、４．３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、大気雰囲気下、室温

で一晩撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）を０℃でクエンチした。得られた混合物を、３×２０ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄した。水層中の生成物。水層を減圧下で濃縮した。生成物を、以下の条件（分取ＳＦＣ８０－２）：カラム、Ｇｒｅｅｎ　Ｓｅｐ塩基性、３＊１５ｃｍ、移動相、ＣＯ$_2$（７０％）及びＩＰＡ（０．５％　２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）（３０％）、検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた分取ＳＦＣによって精製し、生成物を得た。これにより、８７０ｍｇ（５７．８９％）のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１０Ａを白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５１［Ｍ＋Ｎａ］＋；１Ｈ－ＮＭＲ－：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝４．１，１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．４９（ｍ，８Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝７．１，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ）。

【０３０９】

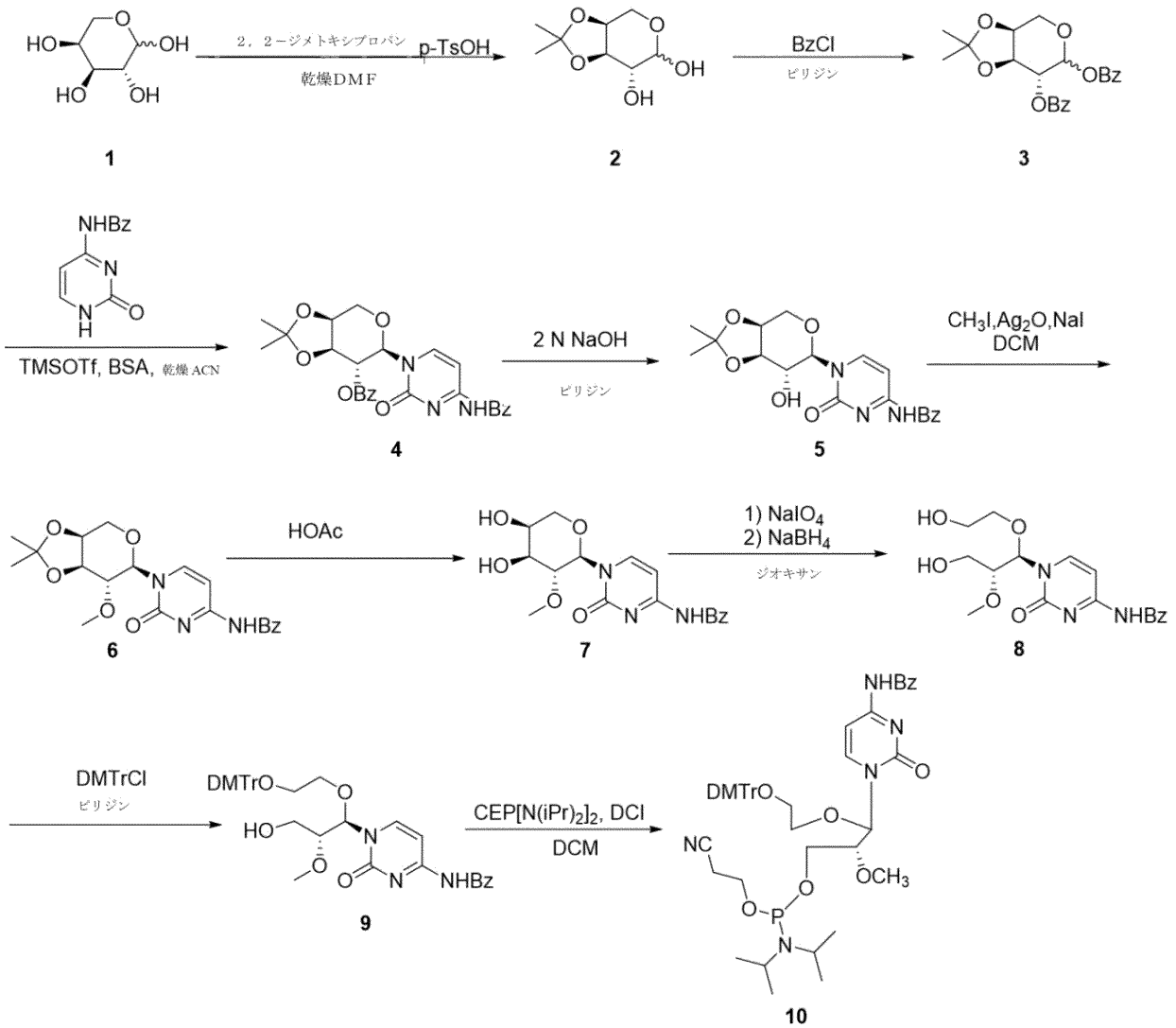
ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１００の調製

２５０ｍＬの３つ口の丸底フラスコに、分子ふるい及びＡＣＮ（３０．００ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１０分間撹拌した。次いで、撹拌溶液に、３－［［ビス（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（１０５８．４６ｍｇ、３．５１２ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＣＩ（３５９．１２ｍｇ、３．０４３ｍｍｏｌ、１．３０当量）を添加した。次いで、３０ｍＬのＡＣＮ中のジメチルＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１０Ａ（８２０．００ｍｇ、２．３４１ｍｍｏｌ、１．００当量）を、アルゴン雰囲気下で室温で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＣＨ２Ｃｌ２（６０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を、濾過後に水（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ中０．５％のＴＥＡ／ＥｔＯＡｃ１：９中１０％のＥｔＯＨ）によって精製して、ＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－１００（８００ｍｇ、６２．１％）を無色油として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ－Ｈ］$^-$；１Ｈ－ＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．５１（ｍ，１０Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｄｔｔ，Ｊ＝１７．９，７．１，３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝６．３，３．８，２．１Ｈｚ，１２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１４９．７１，１４９．３５，３０．８５，３０．７５

【０３１０】

実施例６

【化９５】



スキーム－５

【０３１１】

２の調製：（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１，１９９２，１９４３－１９５２）ＤＭＦ（２．０Ｌ）中の１（１５０．０ｇ、１．０ｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジメトキシプロパン（３１２．０ｇ、３．０ｍｏｌ）及びｐ－ＴｓＯＨ（１．７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で４時間撹拌し、反応後、溶媒を濃縮して粗生成物を得、これを次のステップに直接使用した。

【０３１２】

３の調製：（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１，１９９２，１９４３－１９５２）ピリジン（２．０Ｌ）中の２（１９０．０ｇ、１．０ｍｏｌ）の溶液に、ＢｚＣｌ（５６０．０ｇ、４．０ｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応後、反応混合物を氷水に注ぎ、ＥＡを添加して抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：５～１：１）によって精製し、３（３５０．０ｇ、収率８７．９％）を得た、ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２１．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０３１３】

４の調製：（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１，１９９２，１９４３－１９５２）ＭｅＣＮ（３．０Ｌ）中の３（２４０．０ｇ、８１５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（２－オキソ－１Ｈ－ピリミジン－４－イル）ベンズアミド（１９３．０

ｇ、８９７．０ｍｍｏｌ）及びＢＳＡ（４９６．６ｇ、２．４ｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を５０℃で３０分間撹拌し、次いで反応混合物を０℃まで冷却し、ＴＭＳＯＴｆ（２７１．５ｇ、１．２ｍｏｌ）を混合物に０℃で添加し、次いで反応混合物を７０℃で２時間撹拌し、反応後、溶媒を濃縮して油を得て、次いで混合物を維持する$NaHCO_3$の溶液に油をわずかにアルカリ性で注ぎ、ＥＡを添加し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム（ＥＡ：ＥＰ＝１：３～１：１）で精製して４（１８０．０ｇ、収率４４．９％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．８４（ｍ，４Ｈ），７．７３－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，７．７Ｈｚ，４Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

【０３１４】

５の調製：ピリジン（８００．０ｍＬ）中の４（７８．０ｇ、１５８．７ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O及びＭｅＯＨ（４：１、２Ｎ）の混合溶媒中のＮａＯＨ（６．３ｇ、１５８．７ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、次いで反応混合物を０℃で２０分間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失したことを示し、次いで混合物をNH_4Clの溶液に注ぎ入れ、ＥＡを抽出のために添加し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１～１０：１）によって精製し、５（５６．０ｇ、収率９１．０％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．７８（ｄｔ，Ｊ＝９．６，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ）。

【０３１５】

６の調製：ＤＣＭ（２００．０ｍＬ）中の５（１５．０ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ag_2O（３５．８ｇ、１５４．８ｍｍｏｌ）、CH_3I（５４．６ｇ、３８７．２ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（１．１ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で一晩撹拌し、反応後、濾過によって濾液を得、濾液から溶媒を濃縮し、生成物６（１３．０ｇ、７５．２％収率、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４０２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．２０（ｍ，４Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝６．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ）。

【０３１６】

７の調製：６（１２．０ｇ、２９．９ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3COOH（１２０．０ｍＬ）を添加し、次いで混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失したことを示し、次いで溶媒を濃縮して、粗生成物７（１０．０ｇ、収率８３．３％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１７】

８の調製：ジオキサン：H_2O＝３：１（１２０．０ｍＬ）中の７（１０．０ｇ、２４

．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＩＯ$_4$（８．８ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失したことを示し、次いで反応混合物を０℃まで冷却し、ＮａＢＨ$_4$（２．４ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、０℃で０．５時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失したことを示し、ＮＨ$_4$Ｃｌを混合物に添加してｐＨをわずかにアルカリ性に調整し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝５：１～１：１）によって精製して８（８．０ｇ、収率７９．５％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．３９（ｍ，６Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ）。

【０３１８】

９の調製：ピリジン（５０．０ｍＬ）中の８（４．０ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（５．５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で２時間撹拌したところ、ＬＣ－ＭＳは、原料が２０．０％であり、生成物対副生成物の比が３．５：１であることを示した。次いで溶媒を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムで精製して精製生成物を得、副生成物は合計５ｇであり、次いで生成物をＳＦＣで精製して９（３．０ｇ、収率４０．９％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．３６－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．６６－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．１，７．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ）。

【０３１９】

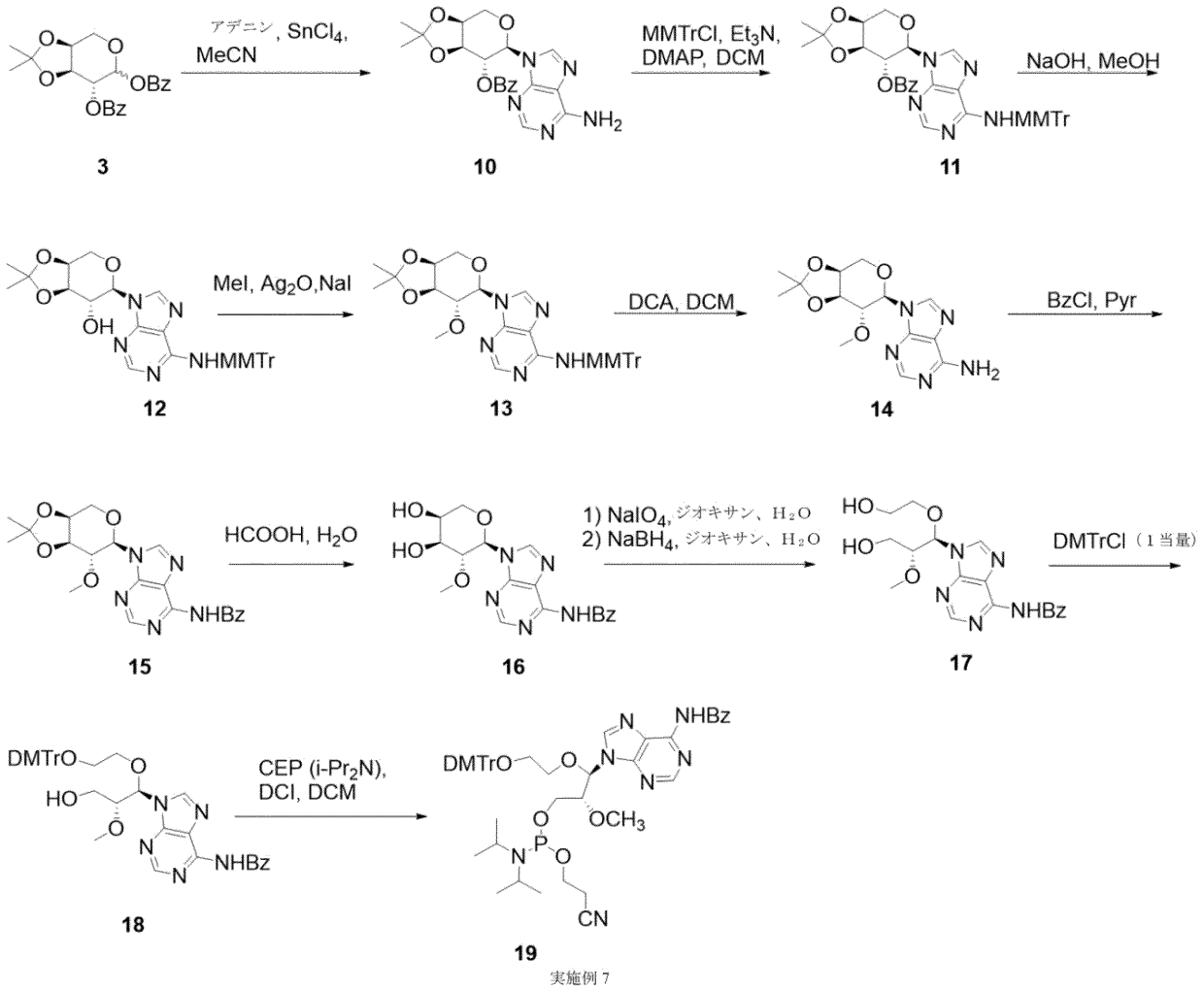
１０の調製：ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）中の９（２．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（１．３ｇ、４．２ｍｍｏｌ）及びＤＣＩ（６０１．２ｍｇ、５．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、９が完全に消費されたことを示した。溶液をＮａＨＣＯ$_3$溶液で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。次いで濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ$_{18}$シリカゲル、移動相、ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／１を２０．０分以内でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝９０／１０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、１０（２．８ｇ、収率７６．８％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝８６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，５Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．６３（ｍ，１１Ｈ），３．５６（ｄｔｑ，Ｊ＝１３．３，６．６，３．５，３．１Ｈｚ，３Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．７，５．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｔｄ，Ｊ＝５．９，２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，１２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－

d_6）δ　１４８．０２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ）。

【０３２０】

実施例７

【化９６】



スキーム－６

【０３２１】

１０の調製：３（２００．０ｇ、０．５ｍｏｌ）のＡＣＮ（２０００．０ｍＬ）溶液に、N_2下、０℃でＤＣＭ（１０００．０ｍＬ）中の$SnCl_4$の溶液を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下、０℃で４時間撹拌した。次いで、反応溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、得られた生成物を、ＥＡ（３＊５００．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これをシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝５：１～０：１）によって精製して、１０（６５．０ｇ、収率３１．４％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，２Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，１Ｈ），４．５０－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）。

【０３２２】

１１の調製：ＤＣＭ（５００．０ｍＬ）中の１０（４０．０ｇ、９７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（３０．０ｇ、２９７．０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．２ｇ、９．８

ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をN_2で３回にわたって置き換え、次いでＭＭＴｒＣｌ（４５．０ｇ、１４６．１ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、１０を消費し、反応混合物を氷水中の$NaHCO_3$の水溶液に添加したことを示した。次いで、生成物をＥＡで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮して、粗物質として１１（６６．５ｇ、）を得、次のステップを直接使用した。

【０３２３】

１２の調製：ピリジン（６００．０ｍＬ）中の１１（６６．５ｇ、９７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、２ＮのＮａＯＨ（H_2O：ＭｅＯＨ＝４：１）（２００．０ｍＬ）を室温で添加した。次いで反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失したことを示し、次いで混合物をNH_4Clの溶液に注ぎ、ＥＡを抽出のために添加し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム（ＥＡ：ＰＥ＝１：５～１：１）によって精製し、１２（５０．０ｇ、２ステップで収率８８．７％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５８０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．１６（ｍ，１３Ｈ），６．８９－６．８０（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．１２（ｍ，４Ｈ），４．０８－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３２４】

１３の調製：CH_3I（２００．０ｍＬ）中の１２（４６．０ｇ、７９．４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ag_2O（３６．６ｇ、１５８．４ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（６．０ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で４時間撹拌し、次いで反応混合物を濾過し、溶媒を濃縮して、生成物１３（４６．０ｇ、９７．６％収率）を得、次のステップに直接使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３２５】

１４の調製：ＤＣＭ（７５０．０ｍＬ）中のＤＣＡ（２２．５ｍＬ）の撹拌溶液に、１３（４６．０ｇ、７７．５ｍｍｏｌ）及びEt_3Si（１８５．０ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を、１２時間、室温で撹拌した。反応溶液を減圧下で乾燥するまで蒸発させて、残渣を得て、これを$NaHCO_3$（５０．０ｍＬ）の溶液でスラリー状にして、１４（１９．０ｇ、収率７６％）を得て、これを次のステップに直接的に使用した。

【０３２６】

１５の調製：ピリジン（２００．０ｍＬ）中の１４（１６．０ｇ、４９．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢｚＣｌ（９．０ｇ、６４．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、６個を完全に消費し、次いで混合物を０℃まで冷却し、ＭｅＯＨ及びH_2O（２Ｎ、５０．０ｍＬ）中のＮａＯＨの溶液を反応混合物に添加し、混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで混合物をNH_4Clの溶液に注いだ。生成物をＥＡ（３００．０ｍＬ）で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。次いで、有機層を濃縮して残渣を得て、これをＰＥ：ＥＡ（８：１、９００．０ｍＬ）でスラリーによって精製し、１５（２０．０ｇ、収率９５．０％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．７７－８．６９（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，５Ｈ），６．８９－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝２５．０，６．９Ｈｚ，０Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，７Ｈ），３．５９（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１４（ｄｄ

，Ｊ＝９．２，５．７Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０３２７】

１６の調製：ＨＣＯＯＨ（１８０．０ｍＬ）及びH_2O（２０．０ｍＬ）の混合物溶液に、１５（１９．０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、１５が完全に消費されたことを示した。次いで、反応混合物を濃縮して、残渣を得て、これをＭｅＯＨ（１００．０ｍＬ）でスラリーによって精製して、１６（１６．０ｇ、収率９２．７％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３８５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，６Ｈ）。

【０３２８】

１７の調製：ジオキサン（２００．０ｍＬ）中の１６（１６．０ｇ、４１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O（３２．０ｍＬ）、及び$NaIO_4$（９．７ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で１時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、原料が消失し、次いで反応混合物を０℃まで冷却し、ＮａＢＨ４（１．７ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、０℃で０．５時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳ及びＴＬＣは、中間状態が消失したことを示し、次いでNH_4Clを混合物に添加してｐＨをわずかにアルカリ性に調節し、室温で濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１～８：１）によって精製し、１７（１６．０ｇ、収率９９．５％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｓ，０Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３２９】

１８の調製：ピリジン（５０．０ｍＬ）中の１７（１２．０ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（１１．５ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳは、原料が１５．０％残っており、生成物対副生成物の比が３．５：１であることを示した。次いで、反応溶液を氷水に注ぎ、ＥＡで抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルカラムによって精製して、精製生成物及び副生成物を合計１３．０ｇ得て、次いで、４．０ｇの粗物質をＳＦＣによって精製して、１８（３．３ｇ、収率１５．４％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２１（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１２（ｍ，９Ｈ），６．９０－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｔ，Ｊ＝７．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，７Ｈ），３．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｑｄ，Ｊ＝７．０，４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，６．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，５．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｓ，０Ｈ），１．０６（ｔ，

Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）。

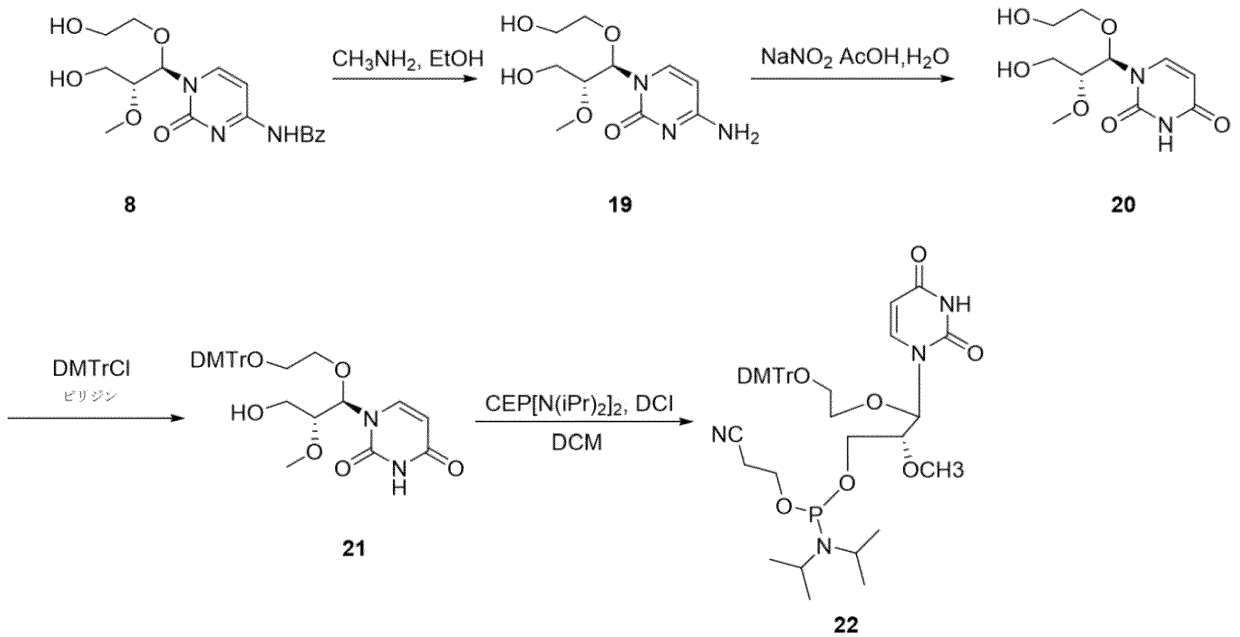
【０３３０】

１９の調製：ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中の１８（３．３ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＣＩ（０．５ｇ、４．０ｍｍｏｌ）及びＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（１．６ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、１０が完全に消費されたことを示した。溶液をＮａＨＣＯ$_3$溶液で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。次いで濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ$_{18}$シリカゲル、移動相、ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／１を２０分以内でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、１９（３．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ、収率８１．２％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２２（ｓ，１Ｈ），８．８０－８．７１（ｍ，２Ｈ），８．１１－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，５Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，４Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｔ，Ｊ＝７．５，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，７．３，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，１０Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｄｐ，Ｊ＝１０．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ）３．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝６．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１２Ｈ）。；^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １４８．３０，１４７．９９．

【０３３１】

実施例８

【化９７】



スキーム－７

【０３３２】

１９の調製：ＥｔＯＨ（５０．０ｍＬ）中の８（８．０ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＨ$_3$ＮＨ$_2$（５０．０ｍＬ）溶液を添加し、次いで反応混合物を室温で４時間撹拌

し、反応後、溶媒を濃縮して粗物質を得、これをＥＡ（２０．０ｍＬ）及びＰＥ（１０．０ｍＬ）の混合溶媒に添加し、次いで混合物を３０分間撹拌し、濾過して１９（５．５ｇ、収率９６．５％）を得、これを次のステップに直接使用した。

【０３３３】

２０の調製：（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．１，１９９２，１９４３－１９５２）H_2O（５０．０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（５０．０ｍＬ）中の１９（５．０ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaNO_2$（６５．０ｇ、７７２．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１～６：１）及びＭＰＬＣ（ＡＣＮ：H_2O＝０：１００～１０：９０）によって精製し、２０（３．０ｇ、収率５９．６％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝２６１．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝３６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４０（ｍ，６Ｈ）。

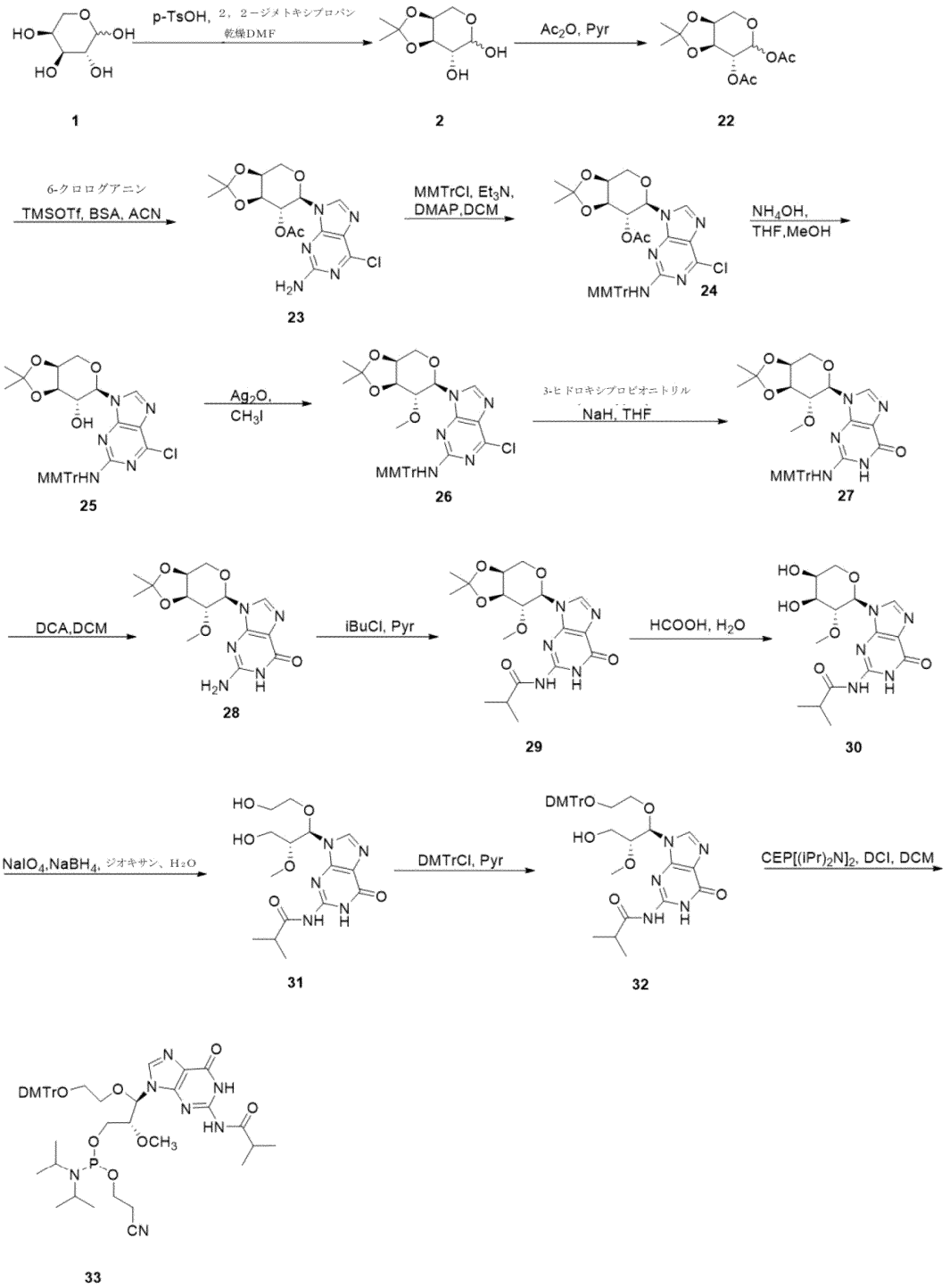
【０３３４】

２１の調製：ピリジン（３０．０ｍＬ）中の２０（３．０ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（３．９ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を室温で２時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳは、原料が２０．０％であり、生成物対副生成物の比が３：１であることを示し、次いで、混合物を$NaHCO_3$（１００．０ｍＬ）の溶液に注ぎ、ＥＡ（１００．０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルカラムによって精製し、精製生成物及び副生成物を合計５．０ｇとし、次いで、生成物をＳＦＣによって精製して、２１（１．８ｇ、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．１５（ｍ，８Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，３Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３３５】

２２の調製：ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の２１（１．８ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（１．０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）及びＤＣＩ（３２１．０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、２１が完全に消費されたことを示した。溶液を$NaHCO_3$溶液で２回洗浄し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。次いで濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、C_{18}シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝１／１を２０分以内でCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝９０／１０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、２２（２．０ｇ、収率８２％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝７６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．３５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．９４－６．８２（ｍ，４Ｈ），５．８１－５．７４（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６７（ｍ，１１Ｈ），３．６７－３．５０（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｔｄ，Ｊ＝５．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．７Ｈｚ，１３Ｈ）；^{31}Ｐ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １４８．０９（ｄ，Ｊ＝４１．８Ｈｚ）。

【０３３６】
実施例９
【化９８】



スキーム－８

【０３３７】
２の調製（Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓ．１，１９９２，１９４３－１９５２）：ＤＭＦ（１０００．０ｍＬ）中の１（１５０．０ｇ、９９９．１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐ－ＴｓＯＨ（１．７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、２，２－ジメトキシ－プロパン（３１２．２ｇ、３．０ｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を、室温で５時間撹拌した。９０．０％の１を、ＴＬＣによって消費した。次いで、ＮａＨＣＯ$_3$（８．４ｇ、９９．９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、３０分後に固

体を濾過し、有機相を真空によって濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＰＥ：ＥＡ＝１：１～０：１）によって精製し、化合物２（１１５．０ｇ、収率６０．５％）を白色固体として得た。

【０３３８】

２２の調製（Ｒａｊｋａｍａｌ；Ｐａｔｈａｋ，Ｎａｖｅｎｄｕ Ｐ．；Ｈａｌｄｅｒ，Ｔａｎｍｏｙ；Ｄｈａｒａ，Ｓｈｕｂｈａｊｉｔ；Ｙａｄａｖ，Ｓｏｍｎａｔｈ［Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ－Ａ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ，２０１７，ｖｏｌ．２３，#４７，ｐ．１１３２３－１１３２９］）：ピリジン（６００．０ｍＬ）中の２（１１５．０ｇ、６０４．６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、次いでＡｃ$_2$Ｏ（１８５．２ｇ、１．８１ｍｏｌ）を反応混合物に滴下した。反応物を、室温で２時間撹拌し、原料を、ＴＬＣによって消費した。反応溶液を水に添加し、ＥＡで生成物を抽出した。有機相をブラインで洗浄し、有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して２２（１５０．０ｇ、収率９０．４％）を得て、これを次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ６．２０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２５（ｍ，３Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０２（ｍ，３Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，１２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３３９】

２３の調製：ＡＣＮ（２２００．０ｍＬ）中の２２（１５０．０ｇ、５４６．９ｍｍｏｌ）の溶液に、６－クロログアニン（１３９．１ｇ、８２０．４ｍｍｏｌ）及びＢＳＡ（３３３．７ｇ、１．６ｍｏｌ）を室温で添加し、次いで反応混合物を３回にわたってＮ$_2$に置き換えた。反応物を５０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物をＮ$_2$下で０℃まで冷却した。次いで、ＴＭＳＯＴｆ（１８２．１ｇ、８２０．４ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。添加後、反応物を７０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。最も有機溶媒を真空によって濃縮し、次いで残渣を氷水中のＮａＨＣＯ$_3$の水溶液に添加し、ＥＡ（４．０Ｌ）で生成物を抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で有機相を乾燥させ、濾過及び濃縮して粗物質を得、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭからＤＣＭ：ＥＡ＝５：１）によって精製し、化合物２３（８２．０ｇ、収率３５．０％、）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３８４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，２Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）。

【０３４０】

２４の調製：ＤＣＭ（１０００．０ｍＬ）中の２３（８２．０ｇ、１９２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５９．４ｇ、５７６．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２．４ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をＮ$_2$で３回置き換え、次いでＭＭＴｒＣｌ（９０．９ｇ、２８８．４ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料の９２．０％を消費し、反応混合物を氷水中のＮａＨＣＯ$_3$の水溶液に添加し、次いでＥＡで生成物を抽出したことを示した。有機相をブラインで洗浄し、有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた後、濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭ）によって精製して、化合物２４（１１０．０ｇ、収率８６．４％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，２Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．１６（ｍ，３Ｈ），３．

７１（ｓ，４Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ）。

【０３４１】

２５の調製：ＴＨＦ（５００．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１６０．０ｍＬ）の混合溶媒中の２４（１１０．０ｇ、１６４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4OH（３３０．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌し、原料を、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによって消費した。反応液を水に加え、生成物をＥＡで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、次いで有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮して粗生成物を得て、これをｃ．ｃ．（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：２）によって精製し、化合物２５（９８．０ｇ、収率９４．２％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３２（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄｔ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，６Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８５－６．７６（ｍ，２Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｔ，Ｊ＝５．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．４４（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ）。

【０３４２】

２６の調製（参照番号ＷＯ２０１１／９５５７６、２０１１、Ａ１）：２５（７０．０ｇ、１１４．０ｍｍｏｌ）のCH_3I（３５０．０ｍＬ）溶液に、Ag_2O（７９．２ｇ、３４２．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を、室温で４時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。残渣を珪藻土で濾過し、濾液を真空濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１－１：１）によって精製し、化合物２６（２８．０ｇ、収率３１．３％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３４３】

２７の調製：ＴＨＦ（２００．０ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－プロピオニトリル（１５．６ｇ、２１９．７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却した。反応混合物を３回にわたってN_2に置き換えた。次いで、ＮａＨ（１２．４ｇ、３１０．０ｍｍｏｌ、６０．０％）を反応混合物に順番に添加した。反応物を室温で３０分間撹拌した後、反応物を再び０℃まで冷却した。ＴＨＦ（１５０．０ｍＬ）中の２６（２６．０ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）の溶液を、反応混合物に滴下した。次いで、反応混合物を、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。反応液を水に加え、生成物をＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１－３０：１）によって精製し、化合物２７（１８．０ｇ、収率８８．０％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６１０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．１５（ｍ，１２Ｈ），６．９２－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｔ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ）。

【０３４４】

２８の調製（．；Ｂｅｉｇｅｌｍａｎ，Ｌｅｏｎｉｄ；Ｄｅｖａｌ，Ｊｅｒｏｍｅ；Ｊｉｎ，Ｚｉｎａｎ ＷＯ２０１４／２０１９７９，２０１４，Ａ１，）：ＤＣＭ（３００．０ｍＬ）中の２７（１８．０ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（７０．０ｍＬ）及びＤＣＡ（１０．０ｍＬ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を室温で６時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。ほぼ有機溶媒を真空濃縮し、次いでＰＥ（６００．０ｍＬ）を反応混合物に添加した。有機相を濾過

して固体を得て、これをＭＰＬＣ（ＭｅＣＮ：H_2O＝４０：６０～５０：５０）によって精製し、化合物２８（７．５ｇ、収率７５．０％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．７０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，１０．６，３．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ）；

【０３４５】

２９の調製：Ｐｙｒ（１５０．０ｍＬ）中の２８（７．０ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。次いで、反応混合物を、ｉ－ＢｕＣｌ（６．６ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を３０分間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。反応液を氷水に添加し、生成物をＥＡで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～３０：１）によって精製し、化合物２９（５．８ｇ、収率６８．６％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．１３（ｓ，１Ｈ），１１．６６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，４Ｈ），２．７８（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３４６】

３０の調製：２９（５．８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＣＯＯＨ（５４．０ｍＬ）及びH_2O（６．０ｍＬ）の混合溶媒に室温で添加した。次いで、反応混合物を、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料が消費されたことを示した。反応溶液を室温で真空濃縮して、化合物３０（５．２ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、収率９８．０％）を得て、これを次のステップに直接使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３６８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．１３（ｓ，１Ｈ），１１．７２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３４７】

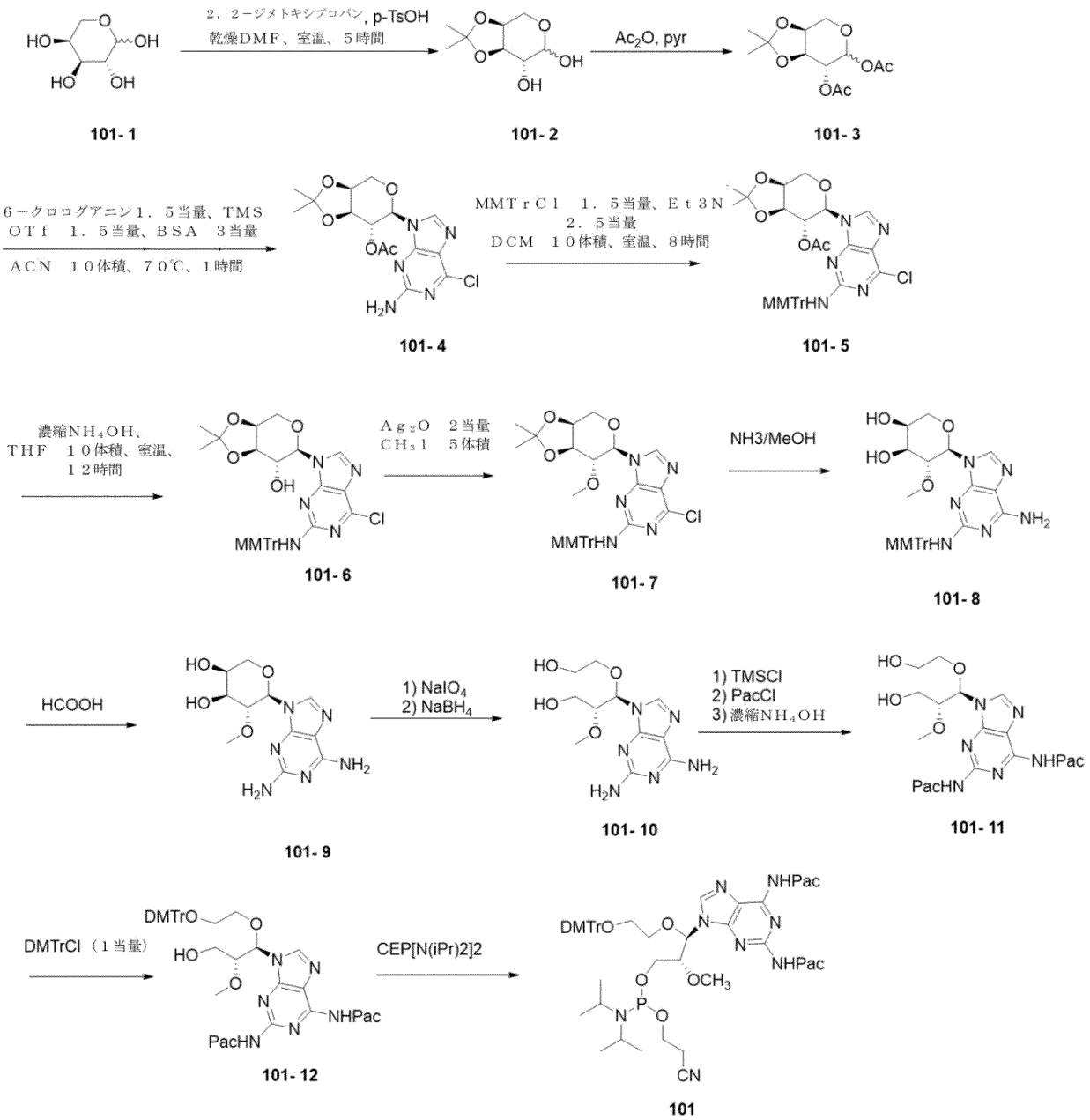
３１の調製：ジオキサン（９０．０ｍＬ）及びH_2O（３０．０ｍＬ）中の３０（５．２ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaIO_4$（３．７ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を、室温で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、原料が消費され、反応溶液が０℃まで冷却されたことを示した。次いで$NaBH_4$（９７０．０ｍｇ、２５．２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、原料を３時間後にＬＣ－ＭＳによって消費した。反応液を塩化アンモニウムでクエンチし、ｐＨを１Ｎ　ＨＣｌで６～７に調節し、混合物溶液を濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～３０：１）によって精製し、化合物３１（４．０ｇ、収率６８．６％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．９１（ｄ，Ｊ＝１５１．０Ｈｚ，２Ｈ），８．６２－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．４Ｈｚ，６Ｈ）；

【０３４８】
３２の調製：３１（４．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の溶液をピリジン（１００．０ｍＬ）に溶解し、反応混合物を３回にわたってN_2に置き換え、次いでＤＭＴｒＣｌ（５．１ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で添加した。次いで、反応物を３０分間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳは、原料を消費したことを示した。反応液を氷水に加え、ＥＡで生成物を抽出した。有機相をブラインで洗浄し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これをｃ．ｃ．（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～３０：１）及びＳＦＣによって精製し、化合物３２（２．７ｇ、収率３７．１％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝６７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．５０（ｓ，２Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，５Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，４Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｔ，Ｊ＝７．４，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，７Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｄｄｔ，Ｊ＝９．９，６．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３４９】
３３の調製：ＤＣＭ（３５．０ｍＬ）中の３２（２．７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＩ（３９０．０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、ＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（１．２ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、原材料が消費されたことを示した。反応液を$NaHCO_3$の氷水水溶液に添加し、生成物をＤＣＭで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝１／１を２０．０分以内でCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝１００／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、化合物３３（２．０ｇ、収率５６．４％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝８７２．３［Ｍ＋Ｈ］＋；１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．７９（ｓ，２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．０７（ｍ，９Ｈ），６．９２－６．７５（ｍ，４Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．６５（ｍ，１０Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，１８Ｈ），^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１４８．２０，１４７．１３．

【０３５０】
実施例１０：

【化９９】

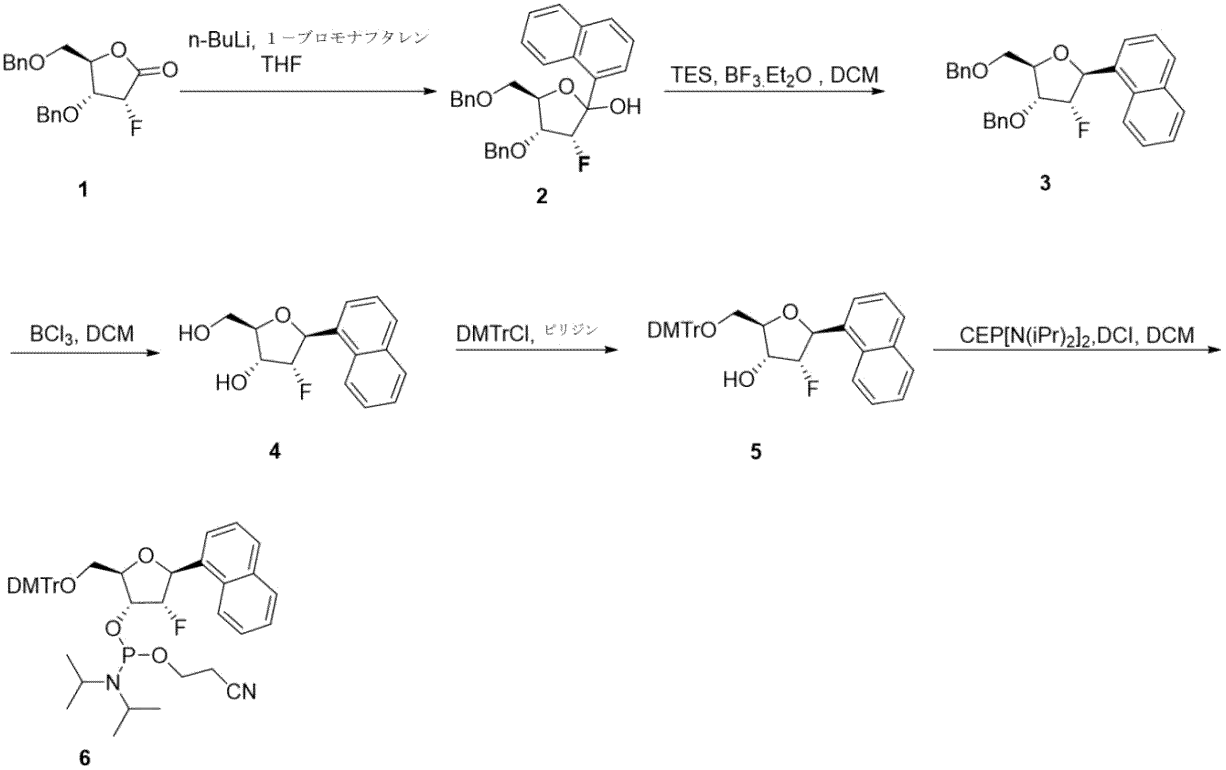


スキーム－９

【０３５１】

実施例１１

【化１００】



スキーム－１０

【０３５２】

２の調製：乾燥ＴＨＦ（１００．０ｍＬ）中の１－ブロモナフタレン（５．２ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１３．５ｍＬ、２１．７ｍｍｏｌ、１．６Ｍ）を－７８℃で滴下し、次いで混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、その後、ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の１（５．５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）の溶液を、内部温度を－７０℃未満に維持しながら滴下した混合物に添加し、次いで反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、１を完全に消費し、反応物を飽和塩化アンモニウム溶液（８０．０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、C_{18}シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝２／３を２５分以内でCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝４／１まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝３／２、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、２（５．８ｇ、収率７６．３％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ４４１［Ｍ－ＯＨ］$^-$.

【０３５３】

３の調製：ＤＣＭ（１００．０ｍＬ）中の２（５．８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＳ（１．７ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を－７８℃、BF_3で添加した。Et_2O（２．７ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に添加した。混合物を－４０℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、２が完全に消費され、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０．０ｍＬ）に添加し、ＤＣＭで抽出したことを示した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、C_{18}シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝２／３を２５分以内でCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝４／１まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O（０．５％NH_4HCO_3）＝７／３、検出器、ＵＶ２５４

ｎｍで集めた。これにより、３（２．７ｇ、４８．２％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４６０［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ］$^+$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．０１－８．００（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２３（ｍ，１１Ｈ），６．９８－５．９４（ｄ，Ｊ＝２６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．９９（ｄｄ，Ｊ＝６１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．４１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１４－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７８（ｄｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ）；^{19}Ｆ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ　－１９３．２４．

【０３５４】

４の調製：乾燥ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中の３（２．７ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃でＢＣｌ$_3$（３６．０ｍＬ、３６．０ｍｍｏｌ、１Ｍ）を滴下し、反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、３が完全に消費されたことを示した。反応完了後、得られた混合物を、ＭｅＯＨ（２０．０ｍＬ）でクエンチし、次いで、水酸化ナトリウム溶液（４０．０ｍＬ、２Ｍ）で中和した。混合物をＤＣＭで抽出し、濃縮して粗物質を得て、粗物質をＭｅＯＨ（３０．０ｍＬ）中に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液（３０．０ｍＬ、４Ｍ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をＥＡで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１～１５：１）によって精製し、４（１．３ｇ、８１．２％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ２６１［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．９８－７．９７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．４９（ｍ，３Ｈ），５．８０－５．７６（ｄ，Ｊ＝２６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７６（ｄ，Ｊ＝５８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　－１９２．７６．

【０３５５】

５の調製：ピリジン（２０．０ｍＬ）中の４（１．３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（６．１ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、４を消費したことを示し、水（１００．０ｍＬ）を添加した。生成物をＥＡで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して粗物質を得、これをシリカゲル（ＥＡ：ＰＥ＝１：３０～１：１０）によって更に精製し、５（２．２ｇ、７８．５％）を黄色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５６３［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．０３－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，８Ｈ），６．８９－６．８８（ｍ，４Ｈ），５．９２－５．８８（ｄ，Ｊ＝２６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８７（ｄ，Ｊ＝５６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．４２－３．４０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　－１９２．１８．

【０３５６】

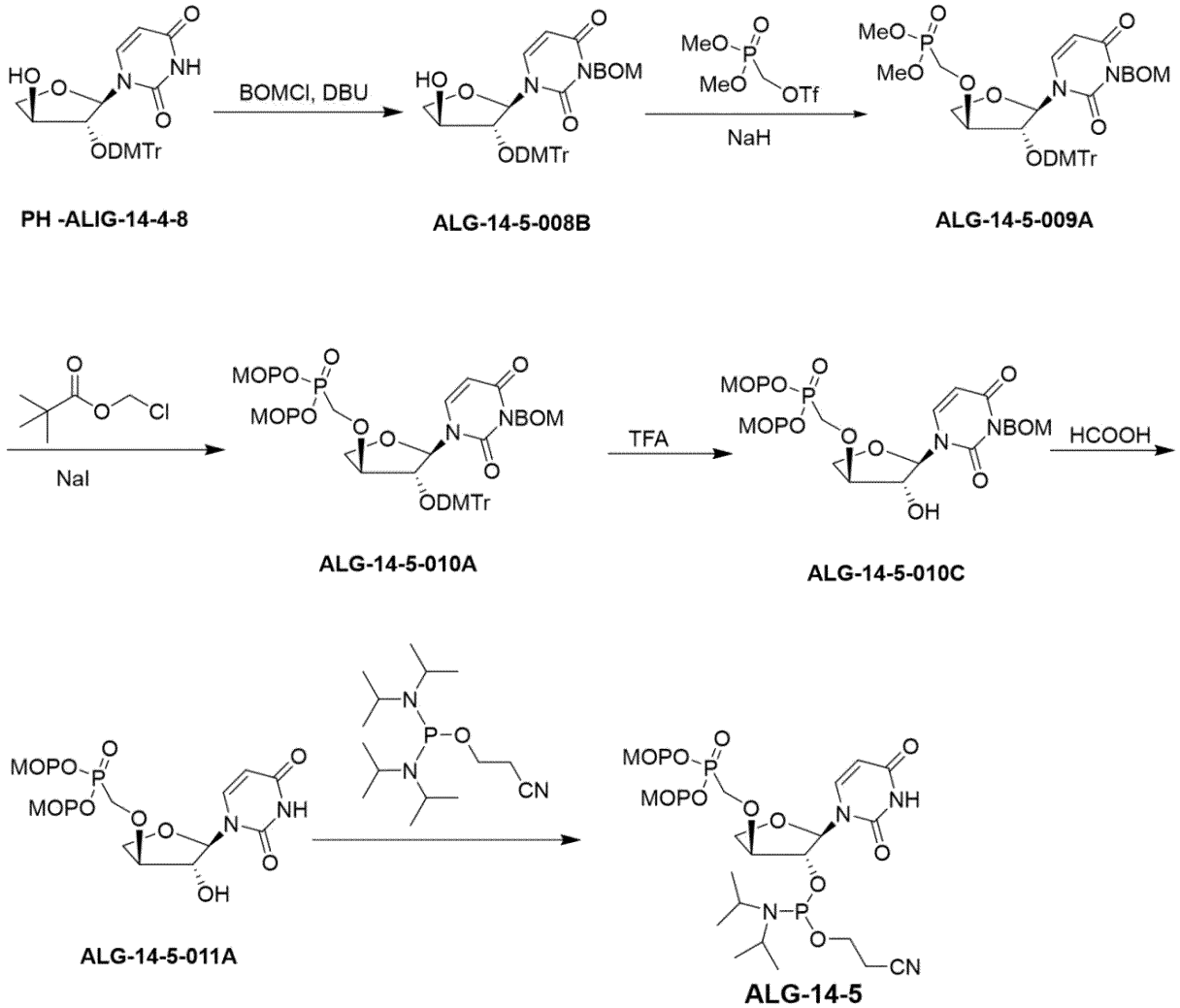
６の調製：ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の５（２．２ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＤＣＩ（３９１．０ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）及びＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（１．４ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、５が完全に消費されたことを示した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これを以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ$_{18}$シリカゲル、移動相、ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／１を２０分以内でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ

$_3$）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、６（２．５ｇ、８３．８％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ７６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．０７－７．８６（ｍ，４Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２１（ｍ，８Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，４Ｈ），６．０２－５．９３（ｍ，１Ｈ），５．１９－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７３（ｍ，６Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．５２（ｍ，１Ｈ），１．０９－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８９－０．８７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　－１９１．７５，－１９１．７６，－１９１．８４，－１９１．８５；^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１４９．５１，１４９．４７，１４９．１６，１４９．１４．

【０３５７】

実施例１２

【化１０１】



スキーム－１１

【０３５８】

ＡＬＧ－１４－５－００８Ｂの調製

ＤＭＦ（７０ｍＬ）中のＰＨ－ＡＬＩＧ－１４－４－８（実施例５由来）（６．６ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ、純度８５％、１当量）及びＤＢＵ（３．３１ｇ、２１．７２ｍｍｏｌ、３．２７ｍＬ、２当量）の溶液に、ＢＯＭＣｌ（２．５５ｇ、１６．２９ｍｍｏｌ、２．２６ｍＬ、１．５当量）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１８０ｍＬ）で希釈し、H_2O（８０ｍＬ＊３）、及びブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、１０～６０％の溶離液、ＥｔＯＡｃ／ＰＥ勾配、６０ｍＬ／分）によって精製して、ＡＬＧ－１４－５－００８Ｂ（５．２ｇ、収率７０％）を白色発泡体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ６５９．１．；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　＝７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．１５（ｍ，１４Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．２６（ｍ，２Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，６Ｈ），３．３８（ｓ，１Ｈ）

【０３５９】

ＡＬＧ－１４－５－００９Ａの調製

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＡＬＧ－１４－５－００８Ｂ（５．２ｇ、８．１７ｍｍｏｌ、１当量）及びジメトキシホスホリルメチルトリフルオロメタンスルホネート（６．６７ｇ、２４．５０ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、ＮａＨ（８１６．６５ｍｇ、２０．４２ｍｍｏｌ、６０％純度、２．５当量）を－５℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、添加H_2O（５０ｍＬ）によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、次いでH_2O（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、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（ＩＳＣＯ（登録商標）、８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ勾配の溶離液、６０ｍＬ／分）によって精製して、ＡＬＧ－１４－５－００９Ａ（４．２ｇ、収率６６．４２％）を白色発泡体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ７８１．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$，^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　＝７．４９－７．２５（ｍ，１４Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５７－５．３９（ｍ，２Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．５９（ｍ，１１Ｈ），３．８１－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＣＮ）δ　＝２２．３７（ｓ）

【０３６０】

ＡＬＧ－１４－５－０１０Ａの調製

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のＡＬＧ－１４－５－００９Ａ（４．６ｇ、６．０６ｍｍｏｌ、１当量）及びＮａＩ（２．７３ｇ、１８．１９ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、クロロメチル２，２－ジメチルプロパノエート（３．６５ｇ、２４．２５ｍｍｏｌ、３．５１ｍＬ、４当量）を添加した。混合物を８５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃ／ＰＥ勾配の溶離液、４０ｍＬ／分）によって精製して、ＡＬＧ－１４－５－０１０Ａ（２．７ｇ、収率４４．６％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：９８１．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０３６１】

ＡＬＧ－１４－５－０１０Ｃの調製

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＡＬＧ－１４－５－０１０Ａ（２．７ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Et_3SiH（６４５．４５ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、５ｍＬ、１当量）を添加し、続いてＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、４．８０当量）を添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、２４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ勾配の溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製して、ＡＬＧ－１４－５－０１０Ｃ（１．６ｇ、収率８４．８２％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：，ｍ／ｚ６７９．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$，；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６９－５．６２（ｍ，４Ｈ），５．５１－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．４３（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝４．９，８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｓ，１８Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，CD_3CN）δ　＝２０．２５（ｓ，１Ｐ）。

【０３６２】

ＡＬＧ－１４－５－０１１Ａの調製

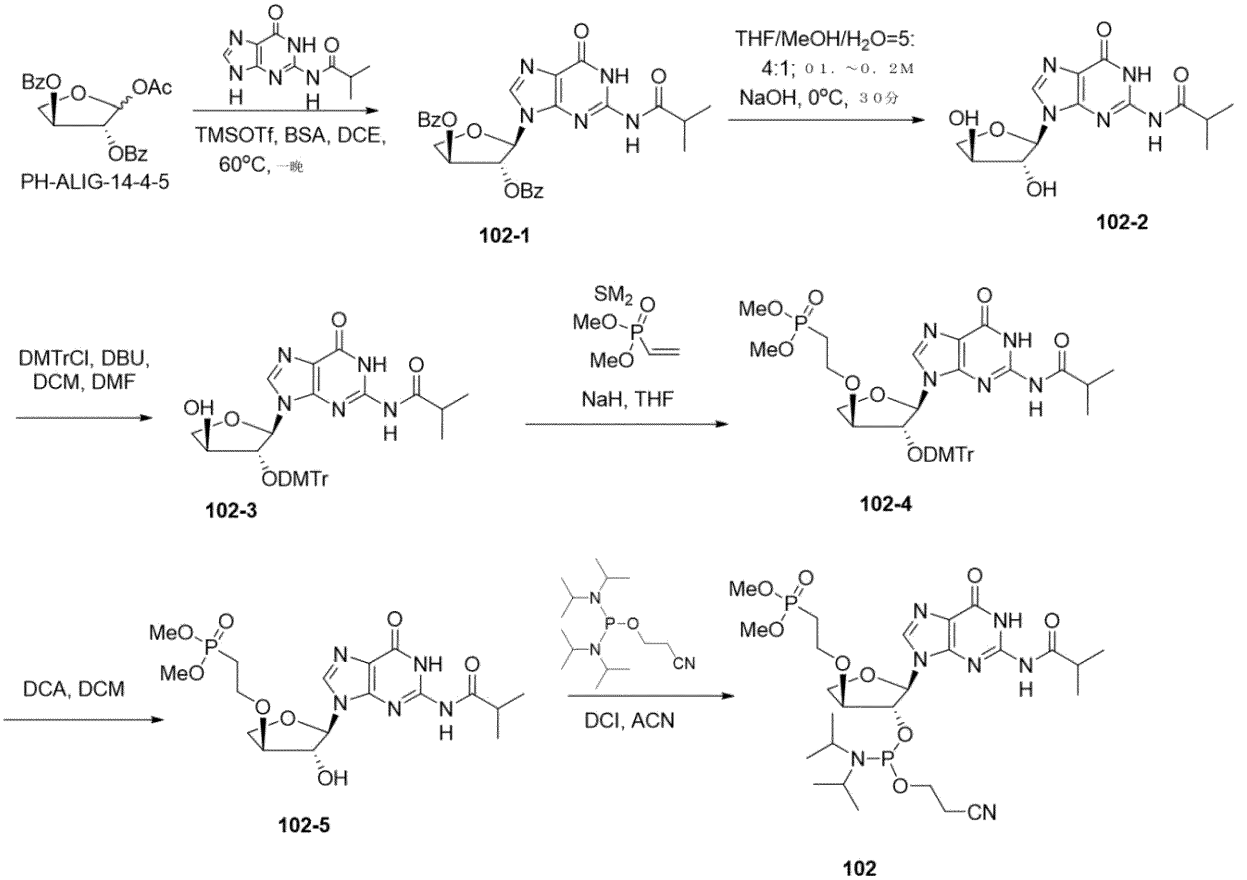
イソプロパノール（２０ｍｌ）及びH_2O（２ｍＬ）中のＡＬＧ－１４－５－０１０Ｃ（１．４ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１．４ｇ、）及びＨＣＯＯＨ（５１．２２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、２ｍＬ）をN_2下で添加した。懸濁液を、真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物を、H_2（１５ｐｓｉ）下で、１５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、２４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ勾配の溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製して、ＡＬＧ－１４－５－０１１Ａ（８４８ｍｇ、収率７４．１４％）を白色発泡体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ５３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　＝１０．０１（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７８－５．６３（ｍ，６Ｈ），４．４０（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．２２（ｍ，３Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｓ，１８Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，CD_3CN）δ　＝２０．１７（ｓ，１Ｐ．）

【０３６３】

ＡＬＧ－１４－５の調製

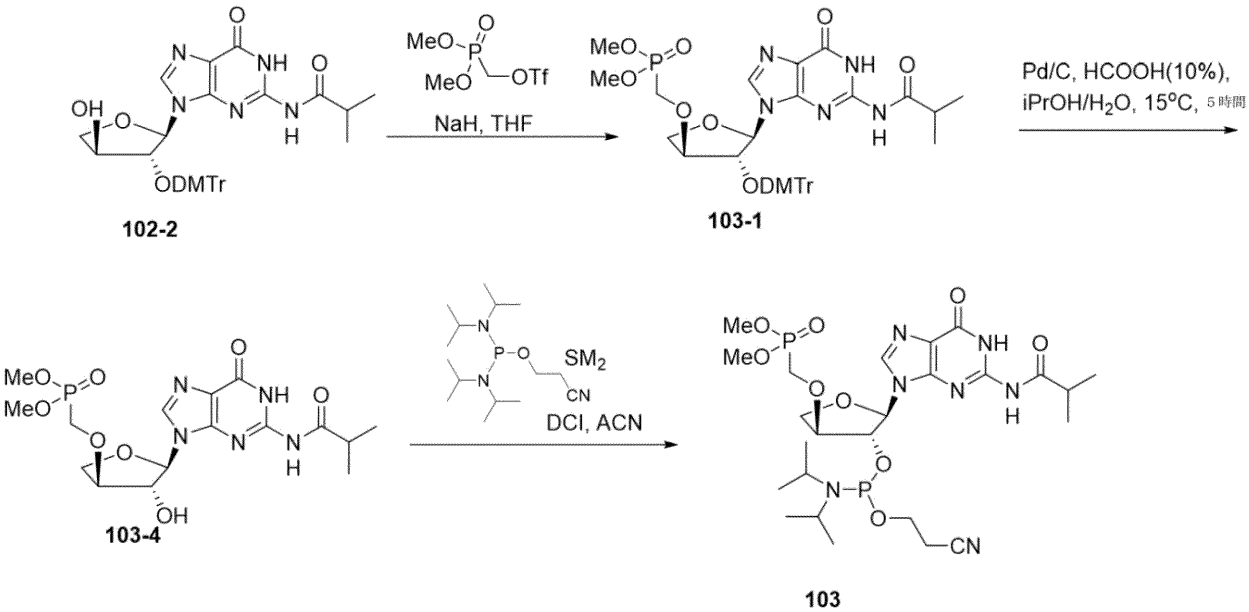
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＡＬＧ－１４－５－０１１Ａ（８４８ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニルオキシプロパンニトリル（５７１．７３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、６０２．４５ｕＬ、１．２当量）を０℃で添加し、続いて１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（１８６．７ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。次いで、有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、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（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％の溶離液、相Ａ：０．５％ＴＥＡを含むＰＥ；相Ｂ：１０％ＥｔＯＨ、３０ｍＬ／分のＥＡ）によって精製し、ＡＬＧ－１４－５（７２０ｍｇ、収率６１．２１％）を無色油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ７３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3CN）δ　＝９．１７（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９１－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５４（ｍ，５Ｈ），４．４９－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．５５（ｍ，６Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，３０Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，CD_3CN）δ　＝１５１．５９．

【０３６４】
実施例１３：１０２の合成
【化１０２】



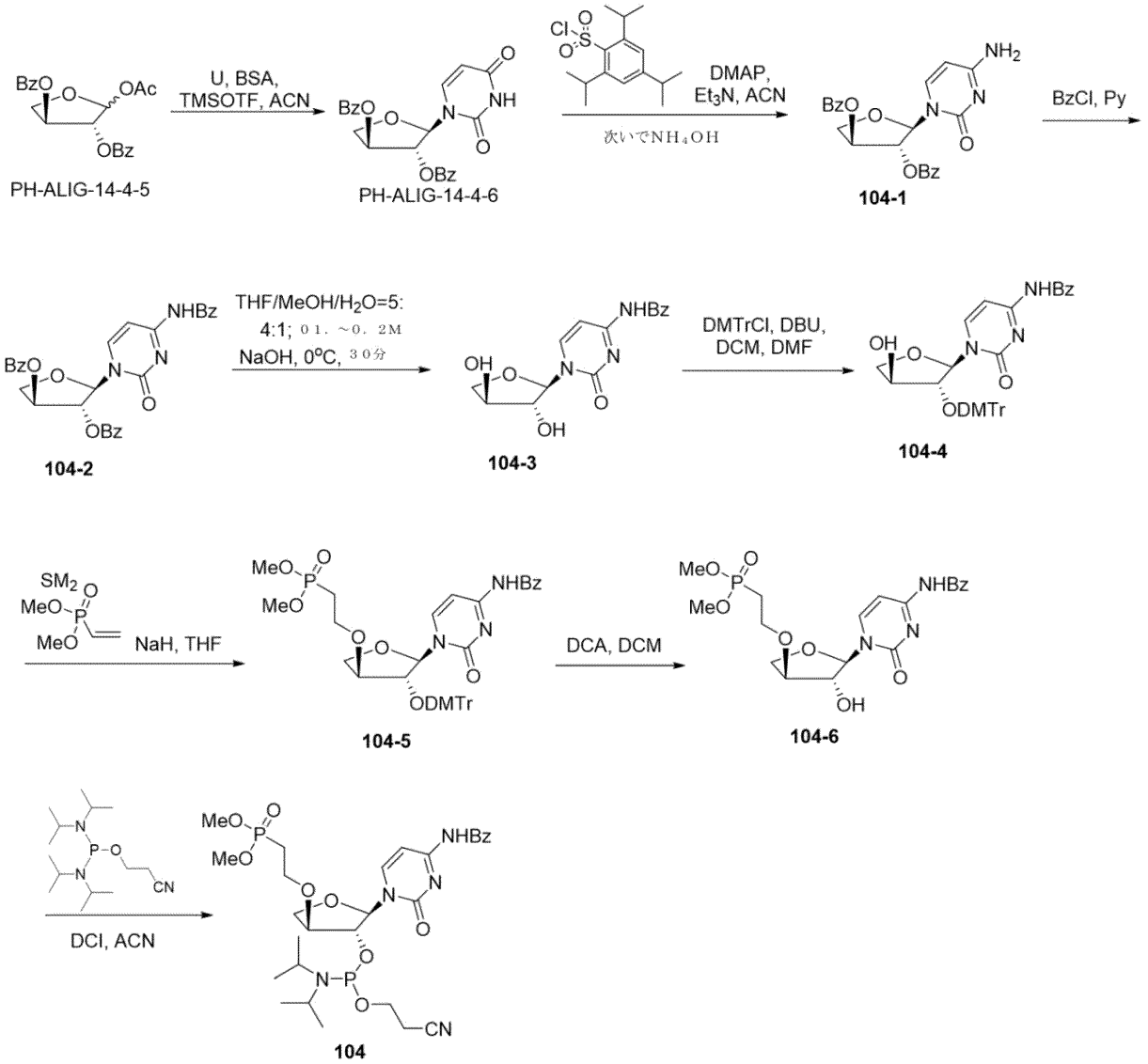
スキーム－１２

【０３６５】
実施例１４：１０３の合成
【化１０３】



スキーム－１３

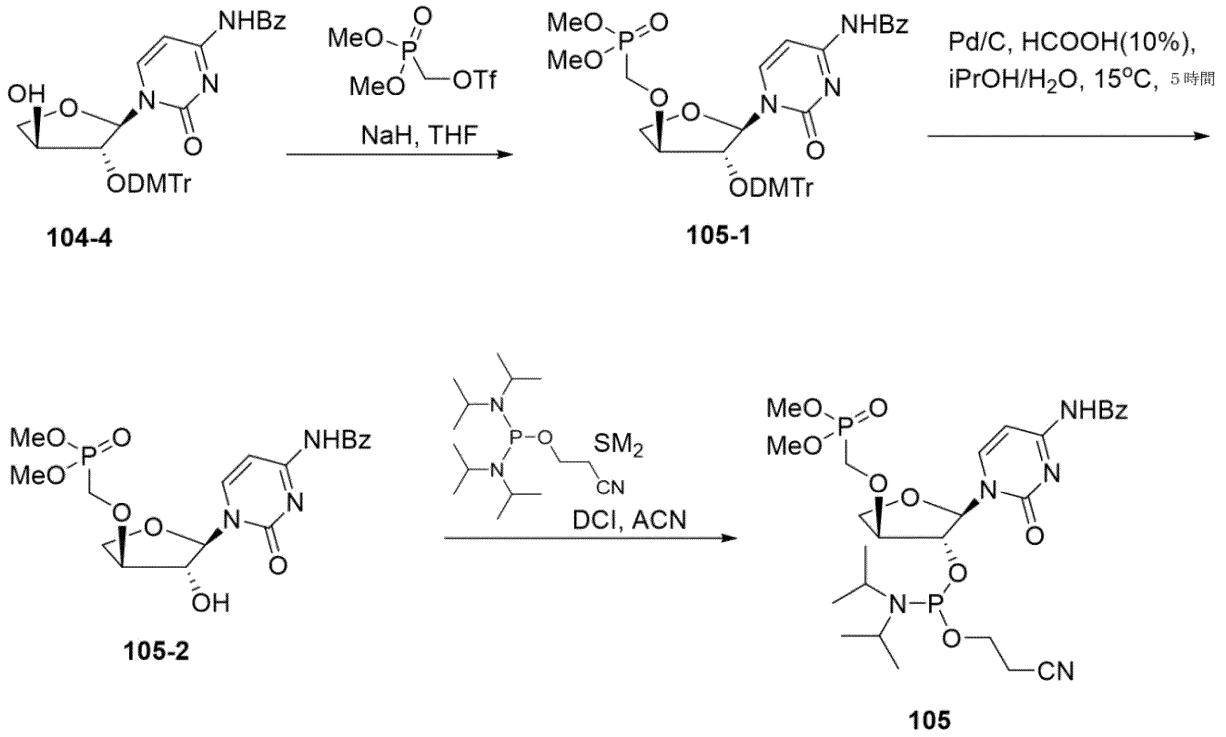
【０３６６】
実施例１５：１０４の合成
【化１０４】



スキーム－１４

【０３６７】
実施例１６：１０５の合成

【化１０５】

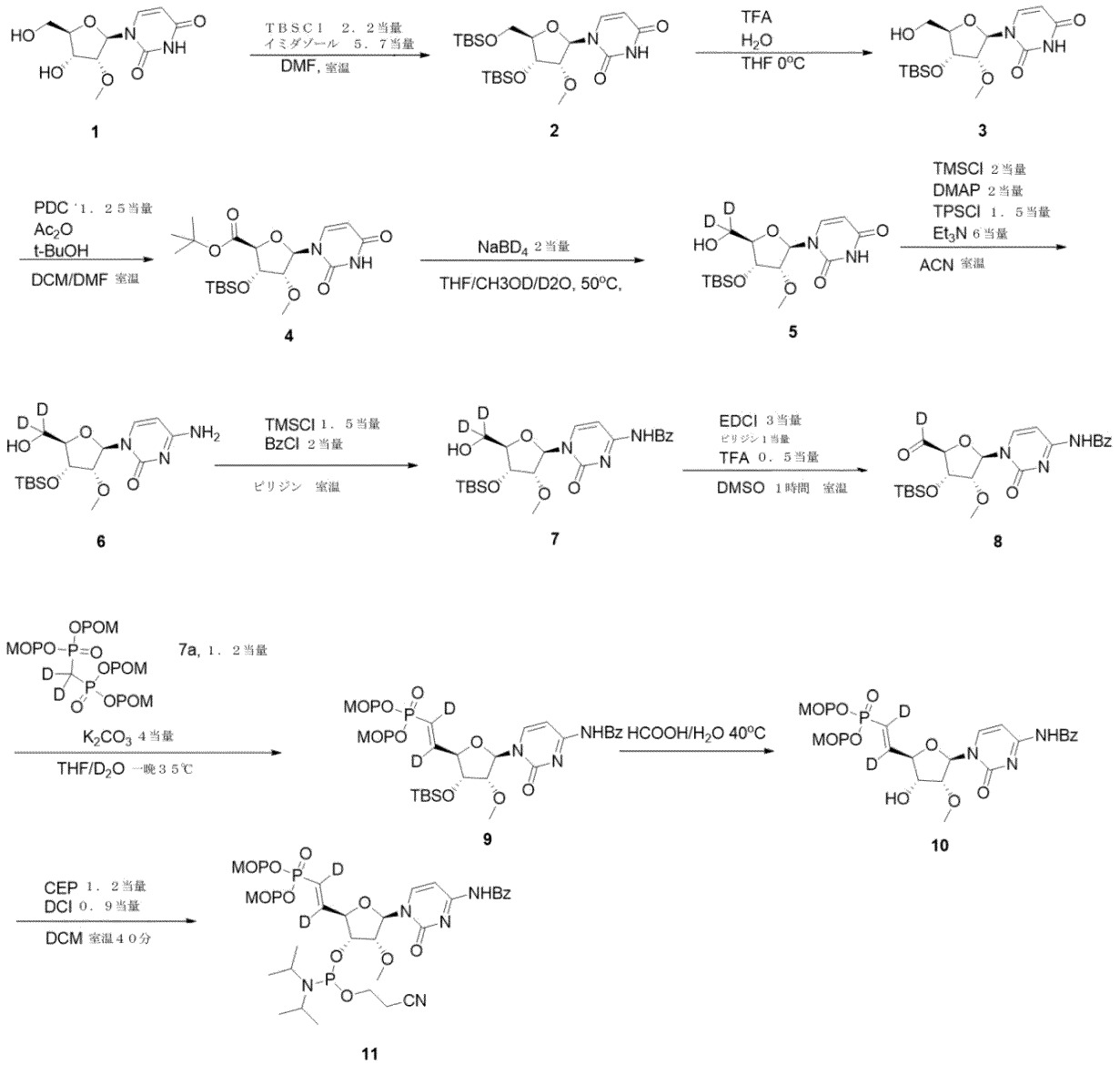


スキーム－１５

【０３６８】

実施例１７

【化１０６】



スキーム－１６

【０３６９】

２の調製：磁気撹拌器及び温度計を備えた２Ｌの３つ口丸底フラスコに、室温で乾燥ＤＭＦ（６００．０ｍＬ）中の１（６０．０ｇ、２２８．８ｍｍｏｌ）を充填し、イミダゾール（９５．２ｇ、１．３ｍｏｌ）を混合物反応に添加し、次いで反応混合物を５℃になるまで冷却し、ＴＢＳＣｌ（７６．８ｇ、４９９．３ｍｍｏｌ）を混合物反応に添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。１をＬＣＭＳによって消費し、次いで反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１．０Ｌ）中に添加し、反応をクエンチした後、水層をＥＡ（４００．０ｍＬ＊２）で抽出し、合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を濃縮して、粗物質２（１１０．２ｇ、２１２．８ｍｍｏｌ、収率９３．１％）を白色固体として得、粗生成物を精製することなく次のステップに直接的に使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３７０】

３の調製：磁気撹拌器及び温度計を備えた３Ｌの３つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（５５０．０ｍＬ）中の２（１１７．０ｇ、２２５．９ｍｍｏｌ）を室温で充填し、水（２７５．０ｍＬ）を混合物反応物に添加し、次いで反応混合物を冷却して０℃に回し、４時間後に定圧漏斗によってＴＦＡ（２７５．０ｍＬ）を添加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌

した。２をＴＬＣによって消費した。次いで、反応混合物を水酸化アンモニウム（２５０．０ｍＬ）及び水（８００．０ｍＬ）の混合溶媒中に０℃で添加し、反応をクエンチした後、水層をＥＡ（５００．０ｍＬ＊２）で抽出し、合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を濃縮して粗物質を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～０：１）によって精製し、化合物３（５１．１ｇ、収率５９．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　＝１１．３５（ｓ，１Ｈ），７．９１９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝３７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３７１】

４の調製：磁気撹拌器及び温度計を備えた３Ｌの３つ口丸底フラスコに、ＤＣＭ（２５０．０ｍＬ）及びＤＭＦ（７０．０ｍＬ）の混合溶媒中の３（５０．０ｇ、１３１．５ｍｍｏｌ）を室温で充填し、混合溶液を冷却して５℃にし、ＰＤＣ（６３．１ｇ、１６４．４ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＨ（２００．０ｍＬ）を混合反応物に添加し、反応を５℃に維持し、０．５時間後に定圧漏斗によってAc_2O（１３０．０ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。３をｌｃ－ｍｓによって消費し、次いで反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（４００．０ｍＬ）中に添加し、反応をクエンチした後、水層をＤＣＭ（５００．０ｍＬ＊２）で抽出し、合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機層を濃縮して粗物質を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～２：１）によって精製し、化合物４（２９．８ｇ、収率５０．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯd_6）：δ＝１１．４２（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．１２（ｓ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３７２】

５の調製：乾燥ＴＨＦ（３３０．０ｍＬ）中の４（３３．０ｇ、７４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3OD（６６．０ｍＬ）及びD_2O（３３．０ｍＬ）を室温で添加した。次いで、反応混合物に、$NaBD_4$（９．４ｇ、２２４．０ｍｍｏｌ）を５０℃で１時間に３回添加した。溶液を、５０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、４が消費されたことを示した。水（３００．０ｍＬ）を添加した。生成物をＥＡ（２＊３００．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～３：１）によって精製して、５（１９．１ｇ、６８．５％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯd_6）：δ　＝１１．３５（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．９１（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．８３－５．８２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．６６－５．６５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０９（ｓ，６Ｈ）。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

６の調製：乾燥ＡＣＮ（１９０．０ｍＬ）中の５（１９．１ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（２０．７ｇ、２０４．６ｍｍｏｌ）を室温で、及びＴＭＳＣｌ（１１．１ｇ、１０２．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で４０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、５が消費され、中間体が形成されたことを示した。次いで、溶液をＤＭＡＰ（１２．５ｇ、１０２．３ｍｍｏｌ）、Et_3N（１０．３ｇ、１０２．１ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（２３．２ｇ、７６．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、中間体が消費され、別の中間体に適合したことを示した。次いで、NH_4OH（２００．０ｍＬ）を添加し、室温で２４時間撹拌して、生成物

の混合物を得た。生成物をＥＡ（２＊２００．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、粗物質を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O＝１／２を２０分以内でCH_3CN／H_2O＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、６（１４．０ｇ、収率７３．７％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ　＝７．８９－７．８８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１８（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），５．８５－５．８４（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．７３－５．７２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．８０（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７３】

７の調製：ピリジン（１４０．０ｍＬ）中の６（１４．０ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣｌ（６．３ｇ、５８．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、６が消費され、中間体（ａ）が形成されたことを示した。次いで、ＢｚＣｌ（１０．８ｇ、７６．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を、室温で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、中間体が消費され、別の中間体が形成されたことを示した。次いで、混合物を、NH_4OH（３０．０ｍＬ）に添加し、室温で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、中間体が消費されたことを示した。水（３００．０ｍＬ）を添加し、溶液をＥＡ（２＊２００．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、粗物質を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O＝１／１を２０分以内でCH_3CN／H_2O＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をCH_3CN／H_2O＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、７（１０．５ｇ、収率５８．６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯd_6）：δ　＝１１．２９（ｓ，１Ｈ），８．５３－８．５２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－８．００（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７４】

８の調製：ＤＭＳＯ（１０５．０ｍＬ）中の７（１０．５ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（１２．７ｇ、６６．０ｍｍｏｌ）、乾燥ピリジン（１．７ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）（室温）、及びＴＦＡ（１．３ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）（０℃）を添加した。次いで、反応混合物を１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、７が消費されたことを示した。水（１００．０ｍＬ）を添加した。溶液をＥＡ（２＊２００．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物８を得て、これを次のステップに直接的に使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７５】

９の調製：乾燥ＴＨＦ（１２０．０ｍＬ）及びD_2O（４０．０ｍＬ）中の８の溶液に、K_2CO_3（１２．２ｇ、８８．１ｍｍｏｌ）及び７ａ（１６．８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物をN_2雰囲気下、３５℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、９５％　７が消費されたことを示した。水（６０．０ｍＬ）を添加し、溶液をＥＡ（２＊１５０．０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、粗物質を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、CH_3CN／H_2O＝１／１を２０分以内でCH_3CN／H_2O＝４／１まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ

によって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、９（９．３ｇ、収率５４．１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ＝１１．３３（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１５（ｄ，Ｊ＝１２，１Ｈ），８．０２－８．００（ｄ，Ｊ＝１２，１Ｈ），７．６４－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．４２（ｄ，Ｊ＝１２，１Ｈ），４．４６－４．４４（ｄ，Ｊ＝１２，１Ｈ），４．２４－４．２３（ｄ，Ｊ＝６，１Ｈ），３．９３－３．９１（ｄ，Ｊ＝１２，１Ｈ），１．１６（ｓ，１８Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ）），０．０８－０．０６（ｄ，Ｊ＝１２，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ７８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ＝１６．７７，１６．００．

【０３７６】

１０の調製：ＨＯＡｃ（１４０．０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１４０．０ｍＬ）の混合溶液中の９（９．３ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）を３０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、９が消費されたことを示した。溶液を氷水中に添加し、ＥＡ（２＊３００．０ｍＬ）で抽出した。有機層をｐＨ＝６～７にクエンチし、次いでブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。次いで、溶液を還元下で濃縮し、粗物質を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／２を２０分以内でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝２．５／１まで増加させつつ、圧力Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、１０（５．１ｇ、収率６４．６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ＝９．０９（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，４Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），５．７１－５．６４（ｍ，４Ｈ），４．５３－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．３１（ｓ，１Ｈ），１．２１（ｓ，１８Ｈ）．^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ＝ １６．４５．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ６６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

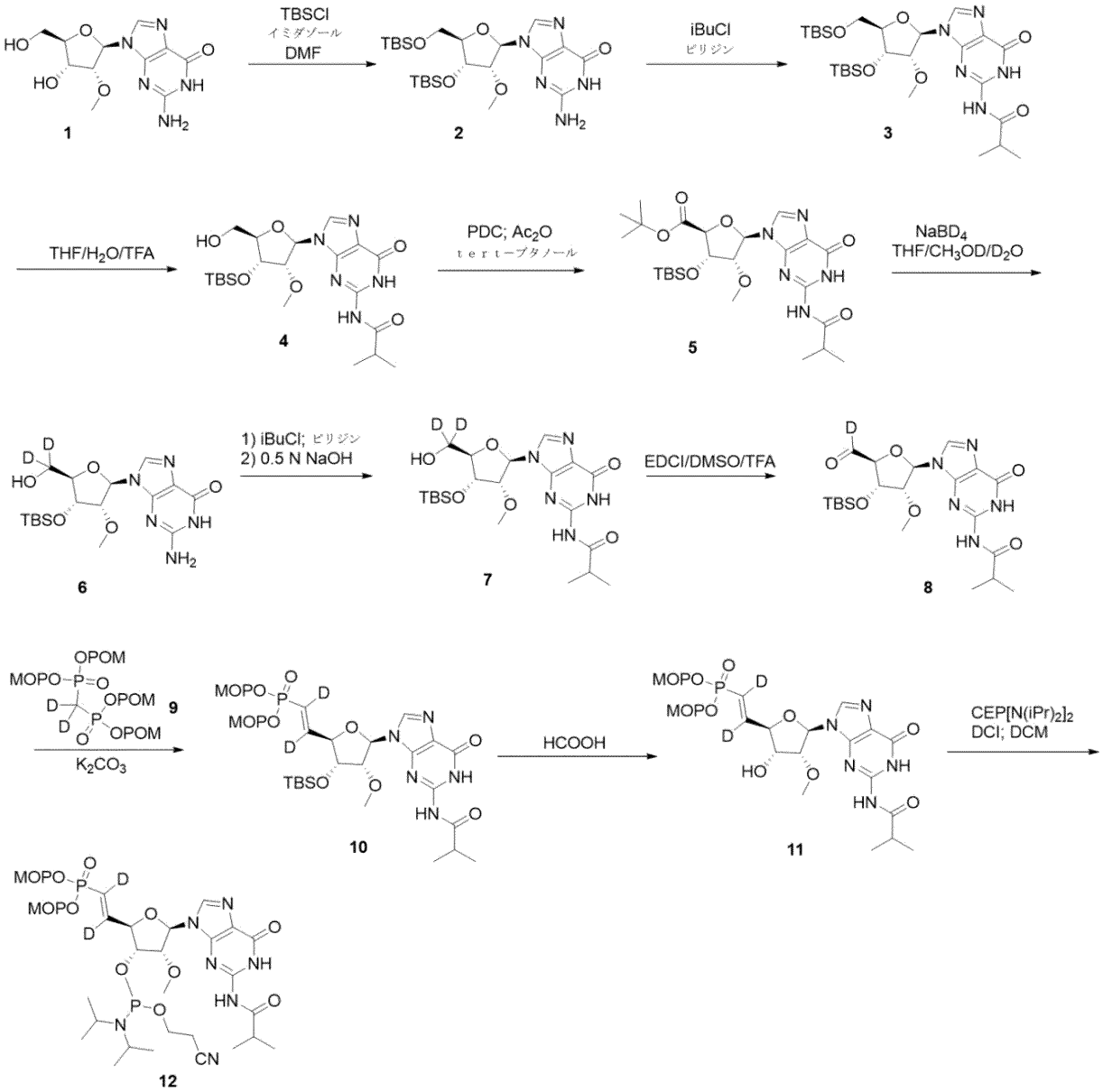
【０３７７】

１１の調製：ＤＣＭ（４５．０ｍＬ）中の１０（４．６ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＣＥＯＰ［Ｎ（ｉｐｒ）$_2$］$_2$（２．５ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、ＤＣＩ（７３０．４ｍｇ、６．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１０が完全に消費されたことを示した。溶液を水（４０．０ｍＬ）でクエンチし、ブライン（２＊２０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／１を２０分以内でＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝４／１まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ＝１／０、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。これにより、１１（４．７ｇ、５．４ｍｍｏｌ、収率７８．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ＝１１．３４（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．０１（ｄ，Ｊ＝６，２Ｈ），７．６５－７．４２（ｍ，４Ｈ），５．９５－５．９３（ｍ，１Ｈ），５．６６－５．６１（ｍ，４Ｈ），４．６４－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．３１（ｄ，Ｊ＝６，１Ｈ），４．１２－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．４５（ｍ，７Ｈ），２．８１－２．７９（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．１３（ｍ，３０Ｈ）。^{31}Ｐ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$－ｄ$_6$）δ ＝１５０．６５，１５０．２０，１６．６４，１５．４１．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ８６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０３７８】

実施例１８

【化１０７】



スキーム－１７

【０３７９】

２の調製：１（９４．５ｇ、３１７．９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下で乾燥ＤＭＦ（１０００ｍＬ）に溶解した。ＴＢＳＣｌ（１１９．３ｇ、７９４．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（７５．８ｇ、１．１ｍｏｌ）溶液に、２５℃で添加し、１７時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１の全てが消費されたことを示した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（３０００＊２ｍＬ）、ＥＡ（２０００＊２ｍＬ）及びブライン（１５００ｍＬ）で洗浄した。Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これを次のステップに進める。反応混合物を濃縮して粗物質２（２００ｇ、粗物質）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０３８０】

３の調製：２（１７５．１ｇ、３３３．０ｍｍｏｌ）をピリジンで蒸発させ、真空中で２回乾燥させた。残渣をＮ$_2$下でピリジン（１５００ｍＬ）に溶解した。ｉ－ＢｕＣｌ（８８．７ｇ、８３２．６ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$雰囲気下で５℃で添加し、３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、２の全てが消費されたことを示した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（３０００＊２ｍＬ）、ＥＡ（２０００＊２ｍＬ）及びブライン（１５００ｍＬ）で洗浄した。Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これを次のステップに進める。反応混合物を濃縮

して粗物質３（２２８ｇ、粗物質）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３８１】

４の調製：ＴＨＦ（２０００ｍＬ）中の３（２２５ｇ、３７７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｈ２Ｏ（５００ｍＬ）を添加し、ＴＦＡ（５００ｍＬ）を５℃で添加した。次いで、反応混合物を、５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、３の全てが消費されたことを示した。濃縮NH_4OH（水溶液）を混合物に添加し、ｐＨ＝７～８になるまで反応物をクエンチし、次いでH_2O（２０００＊２ｍＬ）、ＥＡ（２０００＊２ｍＬ）及びブライン（１５００ｍＬ）で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これをｃｃによって精製した。反応混合物を濃縮して４（１５５．６ｇ、収率８３．９％）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３８２】

５の調製：４（１００ｇ、２０７．６ｍｍｏｌ）を、N_2下で乾燥ＤＭＦ（１０００ｍＬ）中に溶解させた。ｔ－ＢｕＯＨ（３０７．８ｇ、４．２ｍｏｌ）、ＰＤＣ（１５６．１ｇ、０．４ｍｏｌ）及びAc_2O（２１２．０ｇ、２．１ｍｏｌ）を、N_2雰囲気下で２５℃で添加し、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣは、４つ全てが消費されたことを示した。$NaHCO_3$（水溶液）を混合物に添加して、ｐＨ＝７～８になるまで反応物をクエンチし、次いで、H_2O（５００＊２ｍＬ）、ＥＡ（５００＊２ｍＬ）及びブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これをｃｃ．及びＭＰＬＣによって精製した。反応混合物を濃縮して５（７７．３ｇ、収率６１．６％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５５２［Ｍ－Ｈ］$^{+}$.

【０３８３】

６の調製：５（４０．０ｇ、７２．６ｍｍｏｌ）をN_2下で乾燥ＴＨＦ（４００ｍＬ）に溶解した。溶液に、ＭｅＯＤ（８０ｍＬ）及びD_2O（４０ｍＬ）を、N_2雰囲気下、２５℃で添加し、次いで、$NaBD_4$（９．１ｇ、２１７．４ｍｍｏｌ）を３回添加し、１５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣは、５つ全てが消費されたことを示した。混合物を濃縮して粗物質を得て、これを次のステップに進める。反応混合物を濃縮して粗物質６（３０ｇ、粗物質）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３８４】

７の調製：６（３０ｇ、粗製）をピリジンで蒸発させ、真空中で２回乾燥させた。残渣をN_2下で乾燥ピリジン（３００ｍＬ）に溶解した。次いで、ｉＢｕＣｌ（１５．５ｇ、１４５．３ｍｍｏｌ）を反応混合物に、N_2雰囲気下、０℃でゆっくりと添加し、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣは、６つ全てが消費されたことを示した。$NaHCO_3$（水溶液）を混合物に添加し、ｐＨ＝７．５になるまで反応物をクエンチし、次いでH_2O（１５００ｍＬ）、ＥＡ（１０００＊２ｍＬ）及びブライン（１５００ｍＬ）で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して粗残渣Ｒ１を得た。ＮａＯＨ（８ｇ、０．２ｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）、及びH_2O（２０ｍＬ）は、ＮａＯＨ（水）を作製した。残渣Ｒ１（４０ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に溶解した。溶液に２Ｎ　ＮａＯＨ（水溶液）（１００ｍｌ）を添加し、５℃で１５分間反応物を撹拌した。ＴＬＣは、Ｒ１の全てが消費されたことを示した。混合物をNH_4Clを５℃でｐＨ＝７～８に添加し、濃縮して粗物質を得て、これをｃｃによって精製した。生成物を濃縮して、７（１５．５ｇ、２ステップにわたる収率３３．００％、）を得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ４８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０３８５】

８の調製：撹拌ＤＭＳＯ（１５０ｍＬ）中の７（１５．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（１８．５ｇ、９６．３ｍｍｏｌ）、ピリジン（２．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１．８ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を、室温で１時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥＡ（３００．０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗物質８（１７．３ｇ、粗物質）を得、これを次のステップに直接使用した。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ

／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８６】

１０の調製：乾燥ＴＨＦ（２０４ｍＬ）及びＤ$_{2}$Ｏ（３４ｍＬ）中の８（１７．３ｇ、粗物質）、９（２１．４ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１３．３ｇ、９６．３ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃で５時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、ＥＡ（６００．０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル（ＰＥ：ＥＡ＝５：１～１：１）によって精製し、１０（９．３ｇ、２ステップで収率３６．６％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝７８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏで交換），８．７４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０５－８．０４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｔ，１Ｈ），７．５７－７．５４（ｔ，２Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．５８（ｍ，４Ｈ），４．７７（ｔ，１Ｈ），４．７０（ｔ，１Ｈ），４．５７－４．５６（ｔ，１Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１８Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ），０．１５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１７．０５；

【０３８７】

１１の調製：丸底フラスコに、Ｈ$_{2}$Ｏ（９３ｍＬ）及びＨＣＯＯＨ（９３ｍＬ）の混合物中の１０（９．３ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、５０℃で５時間、及び３５℃で１５時間撹拌した。混合物をＥＡ（５００．０ｍＬ）で抽出し、水、ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液、及びブラインで連続して洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝１／２を２０分以内でＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝３／２、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。生成物１１（６．３ｇ、７８％収率）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．１７（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏで交換），１１．５１（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），６．０２－６．０３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．７２（ｍ，５Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｓ，１Ｈ），３．３８（ｓ，１Ｈ），２．８３－２．８８（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．２３（ｍ，２４Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１７．６９．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝６７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８８】

１２の調製：ＤＣＭ（５５．０ｍＬ）中の１１（５．６ｇ、８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＩ（８３５ｍｇ、７．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＣＥＰ［Ｎ（ｉｐｒ）$_{2}$］$_{2}$（３．３ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５０．０ｍＬ）及びブライン（５０．０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、圧力下で蒸発させた。残渣を、以下の条件（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、ＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝１／１を２０分以内でＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝１／０まで増加させつつ、Ｆｌａｓｈ－Ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによって精製し、溶出した生成物をＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）＝９／１、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで集めた。生成物を濃縮して、１２（６．３ｇ、収率８７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．１４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏで交換），１１．３８（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２－５．９８（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．６５（ｍ，４Ｈ），４．５７－４．６８（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．８５（ｍ，３Ｈ），１．０９－１．２０（ｍ，３６Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１５０．６０，１４９．９７，１７．５９，１７．１６；ＥＳＩ－ＬＣＭＳｍ／ｚ＝８７４

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８９】

実施例１９：ｄｓ－ｓｉＮＡ活性

この実施例は、実施例１で合成されたｄｓ－ｓｉＮＡの活性を調査する。

【０３９０】

Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　ＨｅｐＧ２．２．１５細胞を、１０％胎児仔牛血清（ＦＣＳ）も含有するように補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）（ＡＴＣＣ　３０－２００２）中で培養した。細胞を、加湿したインキュベーター中、５％ＣＯ２を含む雰囲気において、３７℃でインキュベートした。ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶによるＨｅｐＧ２．２．１５細胞のトランスフェクションのために、細胞を、１５０００細胞／ウェルの密度で、９６ウェルの通常の組織培養プレートに播種した。製造業者の指示に従って、ＲＮＡｉＭＡＸ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して細胞のトランスフェクションを行った。用量応答実験を、４０、２０、１０、５、２．５、１．２５、０．６２５、０．３１２５、０．１５６２５、及び０．０７８１３ｎＭのオリゴ濃度で行った。ｓｉＲＮＡ（例えば、表６のｄｓ－ｓｉＮＡ　ＩＤによって特定されるｄｓ－ｓｉＲＮＡ）処理を標的とする各ＨＢＶについて、４つのウェルを並行してトランスフェクトし、個々のデータポイントを各ウェルから収集した。ｓｉＲＮＡで２４時間インキュベーションした後、培地を除去し、細胞を、細胞株ＨｅｐＧ２．２．１５中に存在するＨＢＶ遺伝子型Ｄ（Ｂ型肝炎ウイルスサブタイプａｙｗとも呼ばれる、３１８２塩基対の完全ゲノム）に特異的なＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ２．０分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）プローブセットで溶解し、分析した。

【０３９１】

各ウェルについて、ＨＢＶオンターゲットｍＲＮＡレベルを、ＧＡＰＤＨ　ｍＲＮＡレベルに対して正規化した。表６～１０に示されるように、ｄｓ－ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶの活性は、ＥＣ５０（薬物なしの対照からの正規化されたＨＢＶ　ＲＮＡレベルの５０％低減）として表された。表６～１０に示されるように、ｄｓ－ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶの細胞毒性は、薬物なしの対照からのＧＡＰＤＨ　ｍＲＮＡの５０％低減のＣＣ５０によって表された。

【０３９２】

実施例２０：Ｂ型肝炎ウイルス感染を治療するためのｄｓ－ｓｉＮＡの使用

この実施例では、実施例１で合成されたｄｓ－ｓｉＮＡを使用して、対象におけるＢ型肝炎ウイルス感染を治療する。概して、表１～５からのｄｓ－ｓｉＮＡ（ｄｓ－ｓｉＮＡ　ＩＤによって特定されるような）と、薬学的に許容される担体と、を含む組成物が、Ｂ型肝炎ウイルスに罹患している対象に投与される。表１～５からのｄｓ－ｓｉＮＡは、Ｎ－アセチルガラクトサミンにコンジュゲートされる。ｄｓ－ｓｉＮＡは、３週間ごとに、皮下注射又は静脈内注入によって、０．３～５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【０３９３】

実施例２１：ｓｉＮＡ活性アッセイ

この実施例は、本明細書に開示されるｓｉＮＡの活性を試験するための例示的な方法を提供する。

【０３９４】

インビトロアッセイ：

ＨｅｐＧ２．２．１５細胞を、１０％胎児仔牛血清（ＦＣＳ）も含有するように補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）（ＡＴＣＣ　３０－２００２）中で培養した。細胞を、加湿したインキュベーター中、５％ＣＯ$_2$を含む雰囲気において、３７℃でインキュベートした。ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶによるＨｅｐＧ２．２．１５細胞のトランスフェクションのために、細胞を、１５０００細胞／ウェルの密度で、９６ウェルの通常の組織培養プレートに播種した。製造業者の指示に従って、ＲＮＡｉＭＡＸ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して細胞のトランスフェクションを行った。用量応答実験を、４０、２０、１０、５、２．５、１．２５、０．６

２５、０．３１２５、０．１５６２５、及び０．０７８１３ｎＭのオリゴ濃度で行った。ｓｉＲＮＡ（例えば、表６～１０のｄｓ－ｓｉＮＡ　ＩＤによって特定されるｄｓ－ｓｉＲＮＡ）処理を標的とする各ＨＢＶについて、４つのウェルを並行してトランスフェクトし、個々のデータポイントを各ウェルから収集した。ｓｉＲＮＡで２４時間インキュベーションした後、培地を除去し、細胞を、細胞株ＨｅｐＧ２．２．１５中に存在するＨＢＶ遺伝子型Ｄ（Ｂ型肝炎ウイルスサブタイプａｙｗとも呼ばれる、３１８２塩基対の完全ゲノム）に特異的なＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ２．０分岐ＤＮＡ（ｂＤＮＡ）プローブセットで溶解し、分析した。

【０３９５】

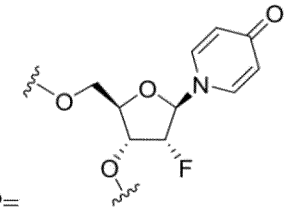
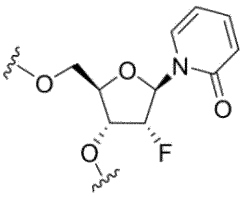
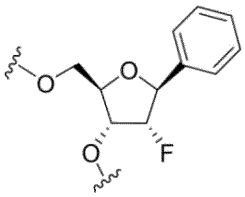
各ウェルについて、ＨＢＶオンターゲットｍＲＮＡレベルを、ＧＡＰＤＨ　ｍＲＮＡレベルに対して正規化した。表６～１０に示されるように、ｄｓ－ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶの活性は、ＥＣ$_{50}$（薬物なしの対照からの正規化されたＨＢＶ　ＲＮＡレベルの５０％低減）として表された。表６及び１０に示されるように、ｄｓ－ｓｉＲＮＡを標的とするＨＢＶの細胞毒性は、薬物なしの対照からのＧＡＰＤＨ　ｍＲＮＡの５０％低減のＣＣ$_{50}$によって表された。

【表９－１】

表６－２’－フルオロヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS 5’から 3’	EC_{50}	Emax(%)	CC_{50}(nM)
ds-siNA-001	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 1)	A	71	>45
	mAps**f2P**psmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 2)			
ds-siNA-002	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 3)	B	59	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f4P**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 4)			
ds-siNA-003	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 5)	A	68	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 6)			
ds-siNA-004	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 7)	B	61	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f2P**mA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 8)			
ds-siNA-005	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 9)	B	71	>45
	mAps**fB**psmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 10)			
ds-siNA-006	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 11)	B	70	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**fB**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 12)			
ds-siNA-007	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 13)	D	-	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**fB**mA**fB**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 14)			

【表９－２】

ds-siNA-008	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 15)	A	67	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmC**f2P**mAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 16)			
対照 1	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU (配列番号 41)	A	61	>45
	mApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmAfCmCmAmCpsmGpsmA (配列番号 42)			
EC_{50} の場合、A=EC_{50}≦0.1nM、B=0.1nM、<EC_{50}≦1nM、C=1nM、<EC_{50}<10、D=EC_{50}≧10nM。				
mX=2'-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2'-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5'ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5'ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5'ビニルホスホネート、2'-*O*-メチルヌクレオチド、 、f4P=  、f2P=  、fB=  、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。				

【表１０－１】

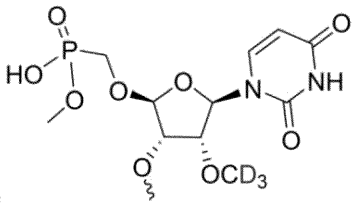
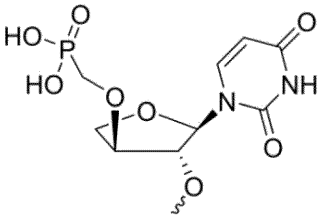
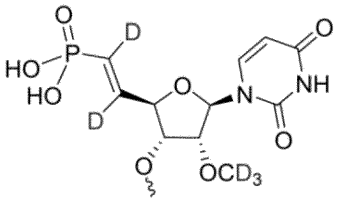
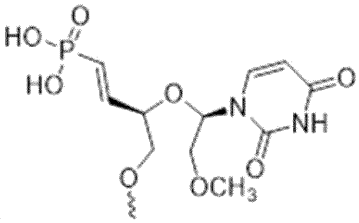
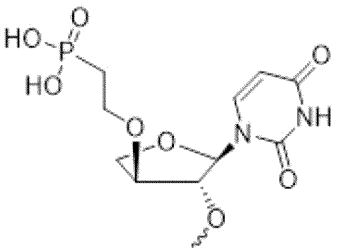
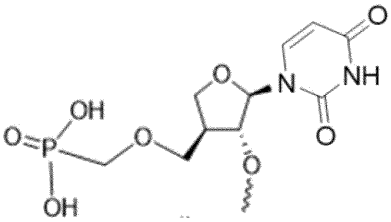
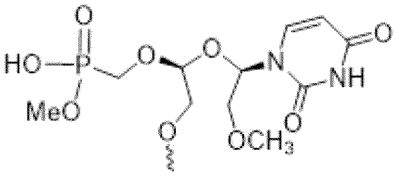
表７－ヌクレオチドホスフェート模倣体を含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS 5’から 3’	EC_{50}
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 43)	A
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)	
ds-siNA-009	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 17)	A
	omeco-d3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 18)	
ds-siNA-010	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 19)	A
	4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 20)	
ds-siNA-011	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 21)	A
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 22)	
ds-siNA-012	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 23)	A
	v-munUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 24)	
ds-siNA-013	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 25)	A
	c2o-4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 26)	
ds-siNA-014	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 27)	B

【表１０－２】

	omeco-munUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 28)	
ds-siNA-015	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 29)	A
	omeco-munUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 30)	
ds-siNA-016	mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAmU-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 33)	A
	d2vmApsfUpsmUmGmAfGmAmGmAmAmGmUmCfCmA**f2P**mCmAmCpsmGpsmA (配列番号 34)	
ds-siNA-023	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGf**(4nh)Q**fAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 63)	A
	3’-mCpsmUpsmGmGfCmAmCfAmCmGmUmGmAfAmGmCfGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 64)	
ds-siNA-024	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 65)	A
	3’-mCpsmUpsmGmGfCmAmCfAmCmGmUmGmAfAmGf**(4nh)Q**fGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 66)	
ds-siNA-025	5’-mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2GalNAc4** (配列番号 67)	A
	3’-mCpsmUpsmGmGf**(4nh)Q**mAmCfAmCmGmUmGmAfAmGmCfGmAmApsfGps**d2vd3U**-5’ (配列番号 68)	
ds-siNA-050*	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc4 (配列番号 93)	C

【表１０－３】

	coc-4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsm UpsmC (配列番号 94)	
EC50 の場合、A=EC50 ≦0.1nM、B=0.1nM、<EC50 ≦1nM、C=1nM、<EC50 <10、D=EC50 ≧10nM。		
*ds-siNA-050 についても CC50 について評価し、ds-siNA-050 についての CC50 は、>1nm である。		
mX=2'-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2'-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5'ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5'ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5'ビニルホスホネート、2'-*O*-メチルヌクレオチド、 omeco-d3U=  、4hU=  、d2vd3U=  、v-munU=  、c2o-4hU=  、coc-4hU=  、omeco-munU=  、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U 又は T)である。		

【表１１－１】

表８－修飾されたアンロックドヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS(5’から 3’)	mod の位置	EC_{50}
対照 3	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 45)	6	A
	mUpsfGpsmAmAfG**unC**mGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 46)		
対照 4	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 47)	7	A
	mUpsfGpsmAmAfGmC**unG**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 48)		
対照 5	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 49)	-	A
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 50)		
ds-siNA-017	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 35)	6	B
	mUpsfGpsmAmAfG**mun34C**mGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 36)		
ds-siNA-018	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 37)	7	A
	mUpsfGpsmAmAfGmC**mun34G**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 38)		
ds-siNA-019	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 39)	7	A
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmC**mun34G**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 40)		
ds-siNA-034	mCpsmCps**mun34**GmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 93)	3	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		

【表１１－２】

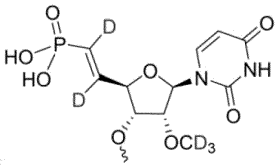
ds-siNA-035	mCpsmCpsmG**mun34U**fGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 95)	4	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-036	mCpsmCpsmGmUfG**mun34U**fGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 96)	6	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-037	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfA**mun34C**mUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 97)	10	B
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-038	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmC**mun34U**mUmUmCmGmCmUmUmCmA (配列番号 98)	11	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-039	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmU**mun34U**mCmGmCmUmUmCmA (配列番号 99)	12	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-040	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmU**mun34C**mGmCmUmUmCmA (配列番号 100)	13	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-041	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmC**mun34G**mCmUmUmCmA (配列番号 101)	14	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-042	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmG**mun34C**mUmUmCmA (配列番号 102)	15	A

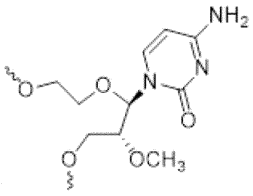
【表１１－３】

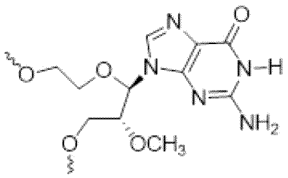
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAf CmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-043	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**mun34U**mUmUmCmA (配列番号 103)	16	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAf CmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-044	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**mun34U**mUmCmA (配列番号 104)	17	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAf CmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		
ds-siNA-045	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmU**mun34C**mA (配列番号 105)	18	A
	psmUpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAf CmGpsmGpsmUmC (配列番号 94)		

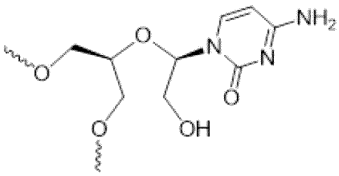
EC_{50}の場合、A=EC_{50}≦0.1nM、B=0.1nM、<EC_{50}≦1nM、C=1nM、<EC_{50}<10、D=EC_{50}≧10nM。

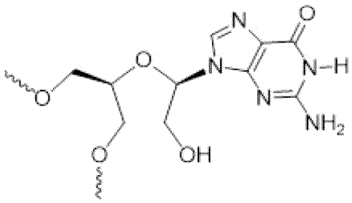
mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5’ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5’ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5’ビニルホスホネート、2’-*O*-メチルヌクレオチド、

d2vd3U= 

、mun34C= 

、mun34G= 

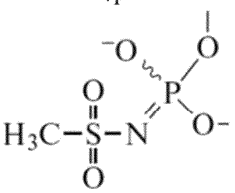
、unC= 

、unG= 

、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。

【表１２】

表９－メシルホスホロアミド酸ヌクレオシド間結合を含むｓｉＮＡ

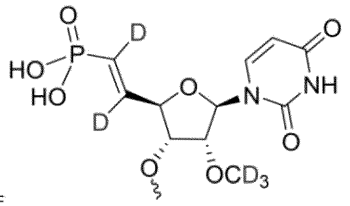
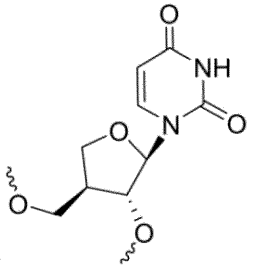
名称	SS/AS(5’から 3’)	EC_{50}
ds-siNA-020	5’- mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAm U-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 69)	A
	3’- mApsmGpsmCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmGm U**yp**fU**yp**mA-5’ (配列番号 70)	
ds-siNA-021	5’- mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAm U-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 71)	C
	3’- mA**yp**mG**yp**mCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmG mUpsfUpsmA-5’ (配列番号 72)	
ds-siNA-022	5’- mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAm U-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 73)	C
	3’- mA**yp**mG**yp**mCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmG mU**yp**fU**yp**mA-5’ (配列番号 74)	
対照 8	5’- mGpsmUpsmGmGfUmGfGfAfCmUmUmCmUmCmUmCmAmAm U-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 75)	A
	3’- mApsmGpsmCmAmCfCmAfCmCmUmGmAmAmGmAfGmAmGm UpsfUpsmA-5’ (配列番号 76)	
EC_{50} の場合、A=EC50 ≦0.1nM、B=0.1nM、<EC_{50}≦1nM、C=1nM、<EC_{50}<10、D=EC_{50}≧10nM。		
mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、ps=ホスホロチオエート連結、X は、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)であり、yp=  である。		

【表１３－１】

表１０－修飾されたａｐＵヌクレオチドを含むｓｉＮＡ

名称	SS/AS(5’から 3’)	EC_{50}	CC_{50}
ds-siNA-026	mCpsmCpsmG**a**UfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 77)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 78)		
ds-siNA-027	mCpsmCpsmGmUfG**a**UfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 79)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 80)		
ds-siNA-028	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmU**a**UmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 81)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 82)		
ds-siNA-029	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**a**UmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 83)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 84)		
ds-siNA-030	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**a**UmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 85)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 86)		
ds-siNA-031	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 87)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmG**a**UmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 88)		
ds-siNA-032	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 89)	A	>1
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGps**a**UpsmC (配列番号 90)		

【表１３－２】

ds-siNA-033	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc4 (配列番号 91)	A	>1
	aUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 92)		
EC_{50}の場合、A=EC_{50}≦0.1nM、B=0.1nM、<EC_{50}≦1nM、C=1nM、<EC_{50}<10、D=EC_{50}≧10nM。			
mX=2’-*O*-メチルヌクレオチド、fX=2’-フルオロヌクレオチド、5dcd3X=式 17 のヌクレオチド、5dfX=式 16 のヌクレオチド、vX=5’ビニルホスホネートヌクレオチド、d2vX=重水素化 5’ビニルホスホネートヌクレオチド、vmX=5’ビニルホスホネート、2’-*O*-メチルヌクレオチド、 d2vd3U=  、aU=  、ps=ホスホロチオエート連結、Xは、核酸塩基(例えば、A、G、C、U、又は T)である。			

【０３９６】

インビボアッセイ：

ＡＡＶ／ＨＢＶは、複製可能なＨＢＶゲノムを保有する組換えＡＡＶである。遺伝子型８ＡＡＶの高度な肝臓向性特徴を利用して、ＨＢＶゲノムをマウス肝臓細胞に効率的に送達することができる。免疫能のあるマウスにＡＡＶ／ＨＢＶを感染させると、患者の慢性ＨＢＶ感染を模倣する長期ＨＢＶウイルス血症をもたらす可能性がある。ＡＡＶ／ＨＢＶモデルを使用して、様々なタイプの抗ＨＢＶ剤のインビボ活性を評価することができる。マウスを、試験の２８日目にＡＡＶ－ＨＢＶに感染させた。試験物品又は陰性対照（ＰＢＳ）を、５ｍｇ／ｋｇで、０日目に単回用量として皮下投与した（特に明記しない限り）。連続採血は、通常、試験終了まで、０、５、１０、及び１５日目などに５日ごとに行われた。血清ＨＢＶ　Ｓ抗原（ＨＢｓＡｇ）をＥＬＩＳＡによってアッセイした。

【０３９７】

表１１は、例示的なヌクレオチドホスフェート模倣体のいくつかの影響を決定するために評価されたｓｉＮＡを示す。この評価の結果を図４に示し、これは、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－００９、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１０で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１４】

表１１

名称	SS/AS 5’から 3’
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 43)
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)
ds-siNA-009	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 17)
	omeco-d3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 18)
ds-siNA-010	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 19)
	4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 20)

【０３９８】

表１２は、例示的なヌクレオチドホスフェート模倣体のいくつかの影響を決定するために評価されたｓｉＮＡを示す。この評価の結果を図５Ａに示し、これは、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１７（ＧａｌＮＡｃの添加を伴う）、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１８（ＧａｌＮＡｃの添加を伴う）で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１５】

表１２

名称	SS/AS 5’から 3’
ds-siNA-0017	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNac4** (配列番号 35)
	mUpsfGpsmAmAfG**mun34C**mGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 36)
ds-siNA-0018	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNac4** (配列番号 37)
	mUpsfGpsmAmAfGmC**mun34G**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 38)
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 43)
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)

【０３９９】

表１３は、また評価された従来のＵＮＡを含むｓｉＡＮを示す。これらのｓｉＮＡは、本明細書に開示される新規の３’，４’セコ修飾ヌクレオチドの対照とみなすことができる。図５Ｂは、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、対照７、又は対照８で治療されたＡＡＶ－Ｈ

ＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１６】

表１３

名称	SS/AS
対照 7	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 51)
	mUpsfGpsmAmAfG**unC**mGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 52)
対照 8	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNac4** (配列番号 53)
	mUpsfGpsmAmAfGmC**unG**fAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 54)

【０４００】

表１４は、例示的なヌクレオチドホスフェート模倣体のいくつかの影響を決定するために評価されたｓｉＮＡを示す。この評価の結果を図６に示し、これは、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１１、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０１２、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０１３で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１７】

表１４

名称	SS/AS 5’から 3’
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 43)
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)
ds-siNA-011	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 21)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 22)
ds-siNA-012	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 23)
	v-munUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 24)
ds-siNA-013	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-ps2-GalNAc4** (配列番号 25)
	c2o-4hUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 26)

【０４０１】

表１５は、ａｐＵヌクレオチドの組み込みの影響を決定するために評価したｓｉＮＡを示す。この評価の結果を図７に示し、これは、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２６、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２７、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２８、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０２９、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３０、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３１、又はｄｓ－ｓｉＮＡ－０３２で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１８】

表１５

名称	SS/AS 5’から 3’
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-**ps2-GalNAc4** (配列番号 43)
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)
ds-siNA-026	mCpsmCpsmG**aU**fGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 77)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 78)
ds-siNA-027	mCpsmCpsmGmUfG**aU**fGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 79)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 80)
ds-siNA-028	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmU**aU**mCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 81)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 82)
ds-siNA-029	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**aU**mUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 83)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 84)
ds-siNA-030	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**aU**mCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 85)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 86)
ds-siNA-031	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 87)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmG**aU**mGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 88)
ds-siNA-032	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-**p-(ps)2-GalNAc4** (配列番号 89)
	d2vd3UpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGps**aU**psmC (配列番号 90)

【０４０２】

追加的に、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３４のインビトロスクリーニングからｄｓ－ｓｉＮＡ－０４５までの最も活性な化合物を、センス鎖の３’末端にＧａｌＮＡｃを接続するように更に修飾し、重水素化ビニルホスホネートをアンチセンス鎖に組み込んだ。ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３４～ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４５の中で最も活性の高い化合物は、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０３４（センス鎖の３位置にｍｕｎ３４）、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４３（センス鎖の１６位置にｍｕｎ３４）、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４４（センス鎖の１７位置にｍｕｎ３４）、及びｄｓ－ｓｉＮＡ－０４５（センス鎖の１８位置にｍｕｎ３４）であった。これらの化合物のＧａｌＮＡｃ共役／重水素化バージョンをｄｓ－ｓｉＮＡ－０４６をｄｓ－ｓｉＮＡ－０４９に割り当て（表１６に示される）、図８は、ビヒクル（Ｇ０１）、対照２、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４６、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４７、ｄｓ－ｓｉＮＡ－０４８、又はｄｓ－ｓｉ

ＮＡ－０４９で治療されたＡＡＶ－ＨＢＶマウス由来の血清ＨＢｓＡｇの変化のグラフを提供する。

【表１９】

表１６

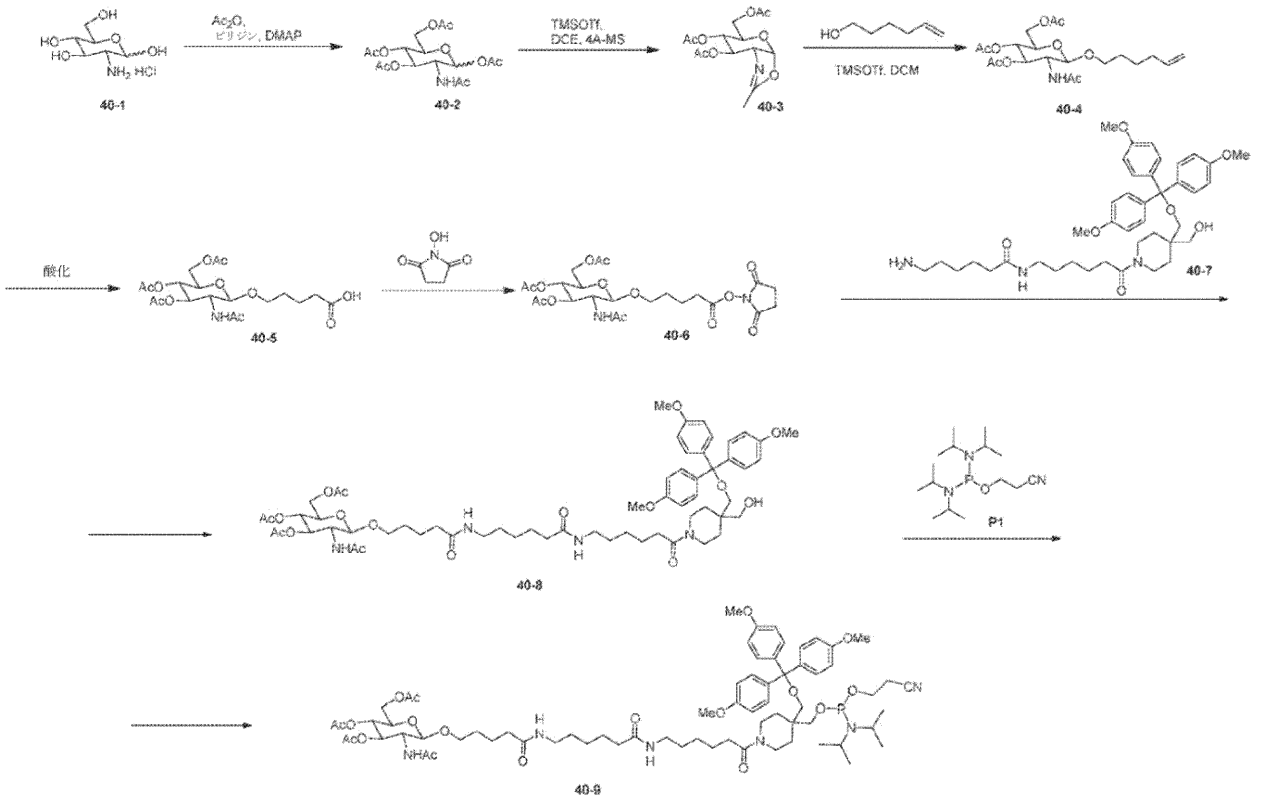
名称	SS/AS 5’から 3’
対照 2	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmAp-ps2-GalNAc4 (配列番号 43)
	mUpsfGpsmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGmGpsmUpsmC (配列番号 44)
ds-si-NA-046	mCpsmCps**mun34G**mUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc (配列番号 106)
	psd2vd3UpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 107)
ds-si-NA-047	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmC**mun34U**mUmUmCmA-p-(ps)2-GalNAc (配列番号 108)
	psd2vd3UpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 107)
ds-si-NA-048	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmU**mun34U**mCmA-p-(ps)2-GalNAc (配列番号 109)
	psd2vd3UpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 107)
ds-si-NA-049	mCpsmCpsmGmUfGmUfGfCfAmCmUmUmCmGmCmUmU**mun34C**mA-p-(ps)2-GalNAc (配列番号 110)
	psd2vd3UpsfGmAmAfGmCmGfAmAmGmUmGmCfAmCmAfCmGpsmGpsmUmC (配列番号 107)

【０４０３】

実施例２２：化合物４０－９（ＧａｌＮＡｃ４アミダイト）の調製

化合物４０－９は、標的部分として本明細書に開示される任意のｓｉＮＡにコンジュゲートすることができる。以下に示すこの化合物は、以下の簡単な説明に従って調製することができる。

【化１０８】



【０４０４】

ビルディングブロック化合物４０－９は、修飾されたホスホロチオ化オリゴヌクレオチドの実施形態を作製するのに有用である。化合物４０－９を以下のように調製した。

【０４０５】

化合物４０－２の調製：市販のグルコサミン塩酸塩４０－１（６０ｇ、２７８．２５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ溶液（３００ｍＬ）に、０℃でAc_2O（３２３．８３ｇ、３．１７ｍｏｌ、２９７．０９ｍＬ、１１．４当量）を滴下し、続いてピリジン（３００ｍＬ）及びＤＭＡＰ（３．４０ｇ、２７．８３ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を徐々に２０℃に加温し、２０℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ（９００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（飽和、３００ｍＬ＊３水溶液）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４０－２（８９．５ｇ、粗物質）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ＝６．１６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２７－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．０，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．９４（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{16}H_{23}NaNO_{10}$についてのｍ／ｚ計算値４１２．３４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$，実測値４１２．０）。

【０４０６】

化合物４０－３の調製：２５℃でのＤＣＥ（３２０ｍＬ）中の化合物４０－２（４０ｇ、１０２．７３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（２３．９８ｇ、１０７．８７ｍｍｏｌ、１９．４９ｍＬ、１．０５当量）を滴下し、混合物を６０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、混合物を、ＴＥＡ（６０ｍＬ）を２０℃で添加することによってクエンチし、１５分間撹拌し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（飽和、３００ｍＬ＊２水溶液）で洗浄した。有機層をブライン

（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４０－３（３２．５ｇ、粗物質）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ　＝５．９６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１２Ｈ）。

【０４０７】

化合物４０－４の調製：ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の化合物４０－３（３２．５ｇ、９８．６９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ヘキサ－５－エン－１－オール（１１．８６ｇ、１１８．４３ｍｍｏｌ、１３．９６ｍＬ、１．２当量）及び４Ａ　ＭＳ（３２．５ｇ）を添加した。混合物を３０℃で０．５時間撹拌した後、ＴＭＳＯＴｆ（１３．１６ｇ、５９．２２ｍｍｏｌ、１０．７０ｍＬ、０．６当量）を滴下した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、反応混合物を濾過し、濾液をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（飽和、１５０ｍＬ＊２水溶液）で洗浄した。有機層を、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、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（ＩＳＣＯ（登録商標）、２２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～７０％のＰＥ／ＥＡ勾配の溶離液、１００ｍＬ／分）によって精製して、化合物４０－４（１２．３ｇ、２８．６４ｍｍｏｌ、収率２９．０２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝５．７８（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，Ｊ＝９．４，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔｄ，Ｊ＝６．７，９．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１１Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ），１．６０－１．３６（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{20}H_{32}NO_9$についてのｍ／ｚ計算値、４３０．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$，実測値４３０．１．

【０４０８】

化合物４０－５の調製：ＤＣＭ（６０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６０ｍＬ）の混合溶媒中の化合物４０－４（１２．３ｇ、２８．６４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NaIO_4$（２．５Ｍ、５７．２８ｍＬ、５当量）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。$RuCl_3$（１２３．００ｍｇ、５９２．９７ｕｍｏｌ、０．０２当量）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、飽和$NaHCO_3$水溶液を混合物に添加してｐＨ＞７を調節した。混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、抽出する。水性層をクエン酸によりｐＨ＜７に調整し、水性層をＤＣＭ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４０－５（８．９ｇ、収率６９．３１％、褐色固体）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝６．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．２０（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝５．９，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９３（ｍ，１２Ｈ），１．７５－１．５３（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{19}H_{30}NO_{11}$についてのｍ／ｚ計算値４４８．４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$，実測値４４８．１．

【０４０９】

化合物４０－６の調製：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の化合物４０－５（１０ｇ、２２．３５ｍｍｏｌ、１当量）及び１－ヒドロキシピロリジン－２，５－ジオン（２．８３ｇ、２４．５８ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（５．５７ｇ、２９．０５ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、反応混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、H_2

Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液）（１００ｍＬ＊２）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４０－６（１０．１ｇ、８２．６６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ＝５．８５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．２６（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，４Ｈ），２．７６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，６Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．６６（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_2$Ｏ$_{13}$についてのｍ／ｚ計算値５４５．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$，実測値５４５．１．

【０４１０】

化合物４０－８の調製：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のＷＯ２０１８／０１３９９９Ａ１）に記載の一般的な手順に従って調製した化合物４０－７（４０－７）（９．８ｇ、１３．９２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（３．６０ｇ、２７．８４ｍｍｏｌ、４．８５ｍＬ、２当量）を添加し、続いて（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）５－［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］オキシペンタン酸塩（化合物４０－６）（９．８６ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、１２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液、８０ｍＬ／分）によって精製して、化合物４０－８（１３．１ｇ、収率８０．９５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，６Ｈ），５．０４（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．６，９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１１Ｈ），３．４６－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．０５－２．８４（ｍ，８Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，７Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ），１．４７－１．１３（ｍ，２０Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：保持時間＝２．０１７分、Ｃ$_{60}$Ｈ$_{84}$ＮａＮ$_4$Ｏ$_{17}$、１１５６．３２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、１１５５．５についてｍ／ｚ計算値。

【０４１１】

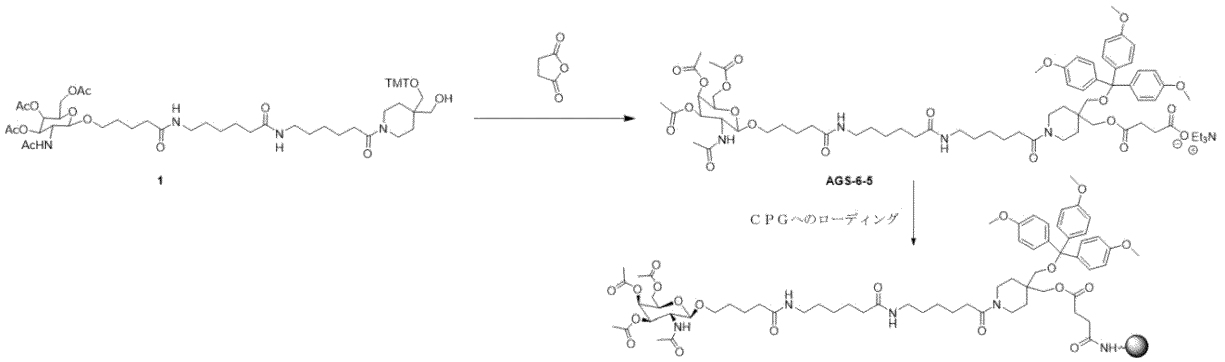
化合物４０－９の調製：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の化合物４０－８（５ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、１当量）及び４Ａ ＭＳ（５ｇ）の混合物に、３－ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニルオキシプロパンニトリル（１．７３ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、１．８２ｍＬ、１．３当量）を－１０℃で添加し、続いて１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（５７３．１２ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによってモニタリングされる場合の完了時に、反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和、水溶液、５０ｍＬ＊２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して淡黄色の泡を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、ＤＣＭ中０％～１０％のｉ－ＰｒＯＨは２％のＴＥＡを含有）によって精製して、化合物４０－９（３．３５ｇ、収率５６．６０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＣＮ）δ ＝７．３５－７．２５（ｍ，６Ｈ

），６．８８－６．８２（ｍ，６Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６３－６．４６（ｍ，２Ｈ），５．１７－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．３２（ｍ，２２Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，８Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｂｒｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，４Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．４５（ｍ，１２Ｈ），１．４２－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）$C_{69}H_{101}NaN_6O_{18}P$についてのｍ／ｚ計算値１３５５．６８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$，実測値１３５５．７；^{31}Ｐ ＮＭＲ（$CD_3CN$） δ ＝１４７．００．

【０４１２】

実施例２３：ＧａｌＮＡｃ４ ＣＰＧの調製

【化１０９】

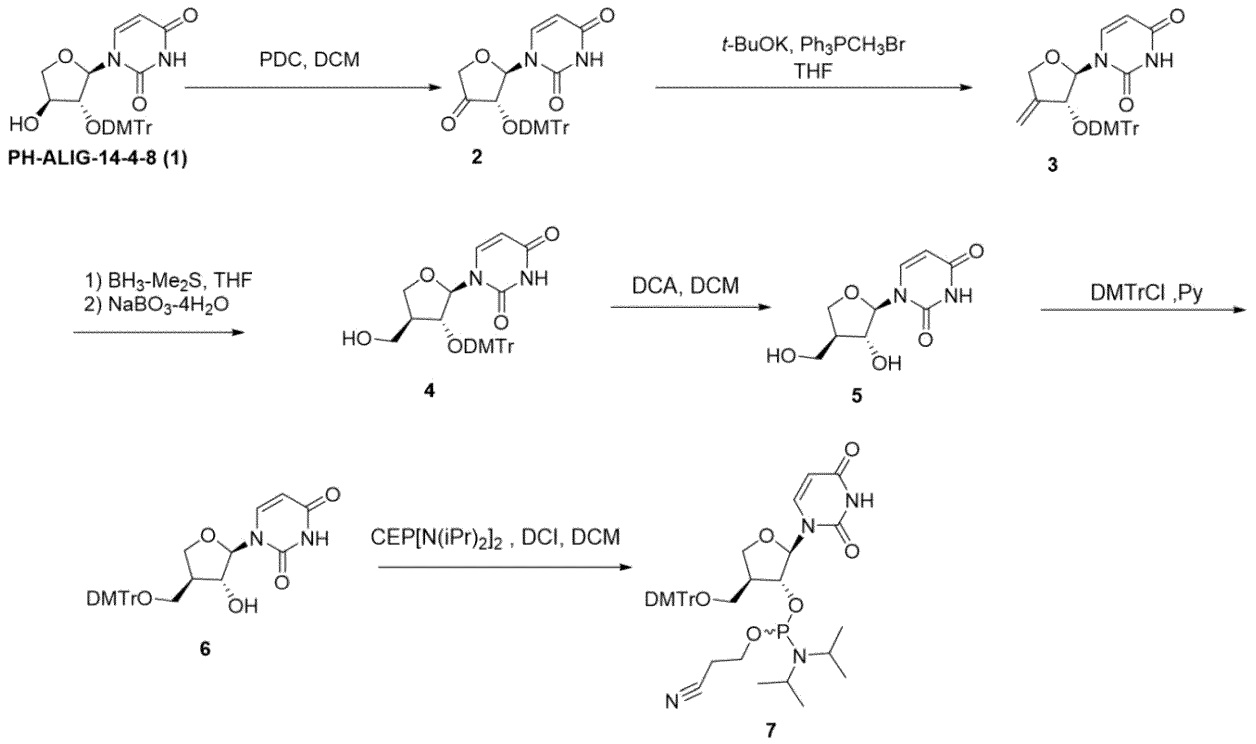


ＤＣＭ（１６０ｍＬ）中の４０－８（２１ｇ、１８．５３ｍｍｏｌ、１当量）及びコハク酸無水物（９．２７ｇ、９２．６５ｍｍｏｌ、５当量）の溶液に、ＴＥＡ（１８．７５ｇ、１８５．３０ｍｍｏｌ、２５．７９ｍＬ、１０当量）及びＤＭＡＰ（２．２６ｇ、１８．５３ｍｍｏｌ、１当量）を１５℃で添加した。混合物を１５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）は反応が完了したことを示した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、次いでＤＣＭ（３００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３００ｍＬ＊３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、２２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ／ＴＥＡ ＤＣＭの溶離液を１００ｍＬ／分で添加した）によって精製して、ＡＧＳ－６－５を得た（１２．８ｇ、収率５６％）。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ １２３３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．更なるコハク酸塩ＡＧＳ－６－５を、ＧａｌＮＡｃ４ ＣＰＧを得るための一般的な手順に従うことによって、ＬＣＡＡ（ＣＮＡ）５００ Å ＣＰＧにロードした。

【０４１３】

実施例２４：モノマーの合成

【化１１０】



実施例２４のモノマー

【０４１４】

（２）の調製：１０００ｍＬの丸底フラスコに、ＰＤＣ（８．４８ｇ、２２．５３ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４Ａ－ＭＳ（１８ｇ）、並びにＤＣＭ（３００ｍＬ）及びＰＨ－ＡＬＧ－１４－４－８（実施例５から）（９．７ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で５時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（４×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２（９ｇ、粗物質）が黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５１３．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$

【０４１５】

（３）の調製：１０００ｍＬの３つ口丸底フラスコに、メチルトリフェニル－ホスホニウムブロミド（１５．６２ｇ、４３．７３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１８０ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＫ（４３．７ｍＬ、ＴＨＦ中に２Ｍ）を０℃で添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。撹拌混合物に、ＴＨＦ中の３’－ケトン２（９ｇ、１７．４９ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下、０℃で滴下添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を室温で水（１ｍＬ）を添加してクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（４×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で４５％～７０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４を用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、３（５．６ｇ、２ステップで５６％収率）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ５１１．１５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．１８（ｍ，８Ｈ），６．９０－６．７８（ｍ，４Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，３Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０４１６】

（４）の調製：５００ｍＬの丸底フラスコに、中間体３（５．５ｇ、１０．７３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１４０ｍＬ）、並びにBH_3－Me_2S（２４．１４ｍＬ、４８．２８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、０℃で５日間撹拌した。撹拌混合物に、ＭｅＯＨ（５６ｍＬ）を、アルゴン雰囲気下、０℃で滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下で、０℃で２０分間撹拌した。撹拌混合物に、H_2O（８４ｍＬ）を０℃でアルゴン雰囲気下で滴下した。更なる$NaBO_3$・$4H_2O$（２９．７ｇ、１９３．１４ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下、０℃で数バッチに分けて添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１日間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で３５％～７０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、化合物４（１．４ｇ、収率２４％）を白色固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５２９．１５［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１６（ｍ，８Ｈ），６．９２－６．７７（ｍ，４Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ），３．１７（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｍ，１Ｈ）。

【０４１７】

（５）の調製：２，２－ジクロロ酢酸（２０ｍＬ、ＤＣＭ中３％）中の化合物４（９８０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴン雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を、ピリジン（２ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗物質５を得て、これを精製することなく使用した。

【０４１８】

（６）の調製：ピリジン（２０ｍＬ）中の溶液化合物５及びＤＭＴｒＣｌ（１．４７ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応物を、室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８、移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で１０％～９０％の勾配、検出器、ＵＶ２５４ｎｍで逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、６（７８０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４１９】

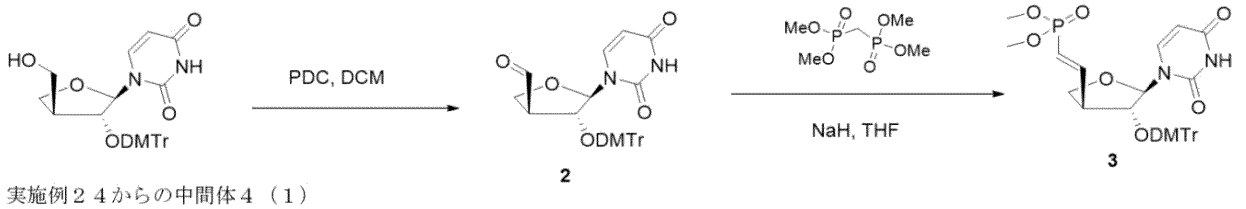
（７）の調製：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（２５７．５３ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）及びＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（６０６．７ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１０分間撹拌し、続いて化合物６（８９０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を室温で部分的に添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。$NaHCO_3$（水溶液）で反応物をクエンチした。得られた混合物を、CH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、０．５％ＴＥＡ（１：１）を用いたＰＥ／ＥＡで溶出した、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、７（実施例２４のモノマー）（９５０ｍｇ、７５．５６％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ７３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}ＨＮＭＲ：（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，５Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，４Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，

Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｑ，Ｊ＝７．３，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．８Ｈｚ，６Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１４９．５７，１４９．０７

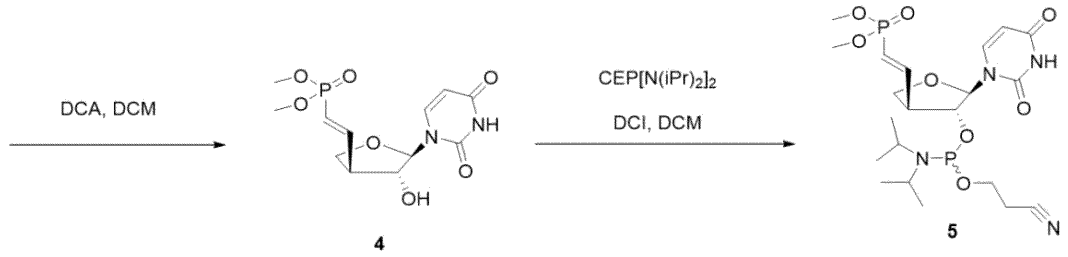
【０４２０】

実施例２５：モノマーの合成

【化１１１】



実施例２４からの中間体４（１）



実施例２５のモノマー

【０４２１】

（２）の調製：１００ｍＬの丸底フラスコに、化合物１（中間体４、実施例２４）（１ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、分子ふるい（１．７ｇ）及びＰＤＣ（０．８３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。上記混合物にＤＣＭ（３０．００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で２時間撹拌した。沈殿した固体を濾過によって収集し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、化合物２（１．２ｇ、１２４．１０％）が褐色固体として得られた。粗生成物２を、更に精製することなく、次のステップで直接使用した。

【０４２２】

（３）の調製：１８ｍＬのＴＨＦ中のジメチル（ジメトキシホスホリル）メチルホスホネート（０．７９ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％、０．２７ｇ）を－５０℃で添加した。混合物を３０分間撹拌した。１８ｍＬのＴＨＦ中の化合物２（１．２ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（水溶液）で室温でクエンチした。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、次の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、３０分間で５％から９５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍで逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、３（６８０ｍｇ、４７．２０％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ６３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_{3}$）δ　８．８０（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．０７（ｍ，７Ｈ），６．８１－６．６７（ｍ，４Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝２１．７，１７．２，８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝２０．１，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，６Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，６．１Ｈｚ，６Ｈ），３．４０－３．２６（ｍ，１Ｈ）。

【０４２３】

（４）の調製：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物３（６８０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジクロロ酢酸（０．６ｍＬ）を０℃で空気雰囲気下で滴下した。得られた混合物を、大気雰囲気下で、０℃で３０分間撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で０℃でクエンチし、混合物を水（２×２０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を、減圧下で２５ｍＬに濃縮した。残渣を、次の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＭｅＣＮ、１１５分間で５％から９５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍで逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、化合物４（２９９ｍｇ、８４％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ３３３［Ｍ－Ｈ］$^-$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，酸化重水素）δ　７．６０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝２２．６，１７．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９８－５．８７（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，６Ｈ），３．２２（ｑｄｄ，Ｊ＝７．０，２．６，１．３Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４２４】

（５）の調製：ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のＣＥＰ［Ｎ（ｉＰｒ）$_2$］$_2$（２７２．１６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴン雰囲気下で分子ふるいで処理し、次いで１Ｈ－イミダゾール－４，５－ジカルボニトリル（１０６．６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液に、１０ｍＬのＤＣＭ中の化合物４（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を室温でゆっくりと滴下した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の０．５％ＴＥＡで希釈した。反応物を、室温で水でクエンチした。得られた混合物を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１５ｍＬ）中の０．５％ＴＥＡで抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ　１２：１中０．５％のＴＥＡ）によって精製し、最終モノマー５（実施例２５）（１７０ｍｇ、５０．６０％）をオフホワイトの半固体として得た。ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_3$）δ　８．９５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２１．５，１７．１，１１．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９２－５．６４（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔｄ，Ｊ＝８．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．３６（ｍ，１０Ｈ），３．２４（ｔｑ，Ｊ＝１６．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５４－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．０９－０．９７（ｍ，１２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ：　δ　１４９．６７，１４９．３２，１９．２５，１９．１３．

追加の表

【表２０－１】

表１７

配列番号	説明	配列+
55	B 型肝炎ウイルス (Genbank 受託番号 U95551.1)	aattccacaacctttcaccaaactctgcaagatcccagagtgagaggcctgtatttccctgctggtggctcc agttcaggagcagtaaaccctgttccgactactgcctctcccttatcgtcaatcttctcgaggattggggac cctgcgctgaacatggagaacatcacatcaggattcctaggacccccttctcgtgttacaggcggggtttttc ttgttgacaagaatcctcacaataccgcagagtctagactcgtggtggacttctctcaattttctagggggaa ctaccgtgtgtcttggccaaaattcgcagtccccaacctccaatcactcaccaacctcctgtcctccaacttg tcctggttatcgctggatgtgtctgcggcgttttatcatcttcctcttcatcctgctgctatgcctcatcttcttgtt ggttcttctggactatcaaggtatgttgcccgtttgtcctctaattccaggatcctcaaccaccagcacgggga ccatgccgaacctgcatgactactgctcaaggaacctctatgtatccctcctgttgctgtaccaaaccttcg gacggaaattgcacctgtattcccatcccatcatcctgggctttcggaaaattcctatgggagtgggcctca gcccgtttctcctggctcagtttactagtgccatttgttcagtggttcgtagggctttcccccactgtttggcttt cagttatatggatgatgtggtattgggggccaagtctgtacagcatcttgagtccctttttaccgctgttacca attttcttttgtctttgggtatacatttaaaccctaacaaaacaaagagatggggttactctctgaattttatggg ttatgtcattggaagttatgggtccttgccacaagaacacatcatacaaaaaatcaaagaatgttttagaaaa cttcctattaacaggcctattgattggaaagtatgtcaacgaattgtgggtcttttgggttttgctgccccattta cacaatgtggttatcctgcgttaatgcccttgtatgcatgtattcaatctaagcaggctttcactttctcgccaa cttacaaggcctttctgtgtaaacaatacctgaacctttaccccgttgcccggcaacggccaggtctgtgcc aagtgtttgctgacgcaacccccactggctggggcttggtcatgggccatcagcgcgtgcgtggaacctt ttcggctcctctgccgatccatactgcggaactcctagccgcttgttttgctcgcagcaggtctggagcaaa cattatcgggactgataactctgttgtcctctcccgcaaatatacatcgtatccatggctgctaggctgtgctg ccaactggatcctgcgcgggacgtcctttgtttacgtcccgtcggcgctgaatcctgcggacgacccttct cggggtcgcttgggactctctcgtccccttctccgtctgccgttccgaccgaccacggggcgcacctctct ttacgcggactccccgtctgtgccttctcatctgccggaccgtgtgcacttcgcttcacctctgcacgtcgc atggagaccaccgtgaacgcccaccgaatgttgcccaaggtcttacataagaggactcttggactctctg caatgtcaacgaccgaccttgaggcatacttcaaagactgtttgtttaaagactgggaggagttgggggag gagattagattaaaggtctttgtactaggaggctgtaggcataaattggtctgcgcaccagcaccatgcaa ctttttcacctctgcctaatcatctcttgttcatgtcctactgttcaagcctccaagctgtgccttgggtggcttt ggggcatggacatcgacccttataaagaatttggagctactgtggagttactctcgtttttgccttctgacttc tttccttcagtacgagatcttctagataccgcctcagctctgtatcgggaagccttagagtctcctgagcattg ttcacctcaccatactgcactcaggcaagcaattctttgctgggggggaactaatgactctagctacctgggt gggtgttaatttggaagatccagcatctagagacctagtagtcagttatgtcaacactaatatgggcctaaa gttcaggcaactcttgtggtttcacatttcttgtctcacttttggaagagaaaccgttatagagtatttggtgtct ttcggagtgtggattcgcactcctccagcttatagaccaccaaatgcccctatcctatcaacacttccggaa actactgttgttagacgacgaggcaggtcccctagaagaagaactccctcgcctcgcagacgaaggtctc aatcgccgcgtcgcagaagatctcaatctcgggaacctcaatgttagtattccttggactcataaggtggg gaactttactggtctttattcttctactgtacctgtctttaatcctcattggaaaacaccatcttttcctaatataca tttacaccaagacattatcaaaaaatgtgaacagtttgtaggcccacttacagttaatgagaaaagaagatt gcaattgattatgcctgctaggttttatccaaaggttaccaaatatttaccattggataagggtattaaacctta ttatccagaacatctagttaatcattacttccaaactagacactatttacacactctatggaaggcgggtatatt atataagagagaaacaacacatagcgcctcattttgtgggtcaccatattcttgggaacaagatctacagca tggggcagaatctttccaccagcaatcctctgggattctttcccgaccaccagttggatccagccttcagag caaacacagcaaatccagattgggacttcaatcccaacaaggacacctggccagacgccaacaaggta ggagctggagcattcgggctgggtttcaccccaccgcacggaggccttttggggtggagccctcaggct cagggcatactacaaactttgccagcaaatccgcctcctgcctccaccaatcgccagacaggaaggcag cctaccccgctgtctccacctttgagaaacactcatcctcaggccatgcagtgg

【表２０－２】

56	MCJ mRNA(GenBank 受託番号 NM_013238.3)	agtcactgccgcggcgccttgagtctccgggccgccttgccatggctgcccgtggtgtcatcgctccagtt ggcgagagtttgcgctacgctgagtacttgcagccctcggccaaacggccagacgccgacgtcgacca gcagagactggtaagaagtttgatagctgtaggactgggtgttgcagctcttgcatttgcaggtcgctacg catttcggatctggaaacctctagaacaagttatcacagaaactgcaaagaagatttcaactcctagcttttc atcctactataaaggaggatttgaacagaaaatgagtaggcgagaagctggtcttattttaggtgtaagccc atctgctggcaaggctaagattagaacagctcataggagagtcatgattttgaatcacccagataaaggtg gatctccttacgtagcagccaaaataaatgaagcaaaagacttgctagaaacaaccaccaaacattgatg cttaaggaccacactgaaggaaaaaaaaagaggggacttcgaaaaaaaaaaaagccctgcaaaatattc taaaacatggtcttcttaattttctatatggattgaccacagtcttatcttccaccattaagctgtataacaataa aatgttaatagtcttgctttttattatcttttaaagatctccttaaattctataactgatctttttcttattttgtttgtga cattcatacatttttaagatttttgttatgttctgaattcccccctacacacacacacacacacacacacaca cacgtgcaaaaaatatgatcaagaatgcaattgggatttgtgagcaatgagtagacctcttattgtttatattt gtaccctcattgtcaattttttttttagggaatttgggactctgcctatataaggtgttttaaatgtcttgagaacaa gcactggctgatacctcttggagatatgatctgaaatgtaatggaatttattaaatggtgtttagtaaagtagg ggttaaggacttgttaaagaaccccactatctctgagaccctatagccaaagcatgaggacttggagagct actaaaatgattcaggtttacaaaatgagccctgtgaggaaaggttgagagaagtctgaggagtttgtattt aattatagtcttccagtactgtatattcattcattactcattctacaaatatttattgaccccttttgatgtgcaagg cactatcgtgcgtcccctgagagttgcaagtatgaagcagtcatggatcatgaaccaaaggaacttatatgt agaggaaggataaatcacaaatagtgaatactgttagatacagatgatatattttaaaagttcaaaggaaga aaagaatgtgttaaacactgcatgagaggaggaataagtggcatagagctaggctttagaaaagaaaaat attccgataccatatgattggtgaggtaagtgttattctgagatgagaattagcagaaatagatatatcaatc ggagtgattagagtgcagggtttctggaaagcaaggtttggacagagtggtcatcaaaggccagccctgt gacttacactgcattaaattaatttcttagaacatagtccctgatcattatcactttactattccaaaggtgaga gaacagattcagatagagtgccagcattgtttcccagtattcctttacaaatcttgggttcattccaggtaaac tgaactactgcattgtttctatcttaaaatactttttagatatcctagatgcatctttcaacttctaacattctgtagt ttaggagttctcaaccttggcattattgacatgttaggccaaataattttttttgtgggaggtctcttgtgcgtttt agatgattagcaataatccctgacctgttatctactaaagactagtcgtttctcatcagttgtgacaacaaaaa tggttccagatattgccaaatgccctttagaggacagtaatcgcccccagttgagaaccatttcagtaaaac tttaattactatttttttcttttggtttataaaataatgatcctgaattaaattgatggaaccttgaagtcgataaaat atatttcttgctttaaagtccccatacgtgtcctactaattttctcatgctttagtgttttcacttttctcctgttatcct tgtacctaagaatgccatcccaatccccagatgtccacctgcccaaagtctaggcatagctgaaggccaa gctaaaatgtatccctctttttctggtacatgcagcaaaagtaatatgaattatcagctttctgagagcaggca ttgtatctgtcttgtttggtgttacattggcacccaataaatatttgttgagtgaatgaataaattcccatagcac tttattcttcacatggtacataactatagggggctatagcttggtaccttgtgaagcaactcttggtgtaacatac cttatttctcatactaaaatgcaagaacctttagagcaaggatcttgccattcatctttgtaacctctttactctg gagcacttgcatttagcaggcatcataaagttttacgtaccaagaaaatgttgctgttttctgaatactatgcat caaaaaatgttaccactaatttttaaagctctgctaaggaatattggggcaccctcagatgcaccttttaattg atgtcatattttcctaatccatactttattcatgagaatttgagtcaccccagcattagcttggaatttccttatttc ccatttgctttgcaggtgccttggagtcagatctggttttgaatactatcttcctgttatgtgatcttgggcagtt acttaattttctagtcaataacccgtatctataaaatagagaaaataatcctacacaccggggcctgttgtgg ggcggggagagggggggagggatcgcatttggagatatactaatgtaaatgacaagttaattggtgcagc acaccaacatggctcatgtctacatatgtaacaaacctgcacgttgtgcacatgtgccctagaacttaaagt ataataaaaagaaattttaaaaaatcctgtcaaataaggttatagtagagaataaggatgtgtaaagcattta gtcacgtaaatgcttaaaaaaatgtaatttttacttctttcactgcctcatttaattagttttatctttaataatacctt ggattcagggtaaagtttcagttatgtcccagtaatcatttattttaccctcgaatctgcaatttggatagaaca tggtggggacagctcgtctctattccttgcagcattaacaggctggaggcaccacttctctggccagcaag ttgggcctggttgttggctgagagcctcagttcctttctgcacaggttcctctttacataggcttctcaacagg gctactagagcatcgtcaccatagcagctgtcttataacagagagtggtcggtctgagagacaaaaaatg gaagctgccaaattgttctgggtctggaaactgtcagggcatcacttgtgccatattcagttggcctaagaa

【表２０－３】

		ttacagagcctgcctcgattcaaagggagaggatagagaggactgaaggaatcagtgctcatctttaatat gcagcaggacaggtttgggatttttttcccccttgagtctgtgaaggcattacttaagaacaaagtcaggc atgtataattgaactacagttacttgaaatataagcccagaaagtttcagataataaatacaactatttttctgct gttacccttgtacctaaagatgccatcctaatccccagatctccacaactatacctacatagtagaaggttaa aatgtatccctctttttctggtgcatccagcaaaagtaatatcatgaattatgagctctctgagagcaaggatc atatcagtcttgtttattgttgcagtgaacaagtacagttgcagatattcaggagtaattatctaaatggcagta ggcttataaaactgaattttcaccagccacaccctccccccaactccttatctgtaaaaagcttatttgagtgg ttacctgtcttcagtaaagattgcgcttgcatatttgctgtcattgcatattctgcttaattaagctctgttgatatt gcagtttctgtgcatacttacatcttagatgcaatctgagggcctaggaaggccttttaaaaataaaacaatt ccgattgcagagaaagtgtaagtcaaggacagttaattcaaggggaacatagaaagctatttagattttagt tgatggtgccagtcttcagcgtaaagtcaaaagtggagggaagtttagtaaggaaaaaatgttgggcttgg aatacattgtttagtcttcaaagcactttactttttatgaaatatattttagacattcagcaaatattgaatacttac tatatcaggcagtaaagatataaattcattcttaaaatgtgcaacatgttcaaactgaaaaaaatacattcttaa acaggaaactttttccttcatacttttttaattaacaagacatataagagttgcattaatgggcgtgcttatgattg atcacccagcagcatcattagaaataatatattttattcatgtgcagaaatcttttggttgtcctggggaacctt gaacacagaaaagagcttttattgataaggtaattgaacacacttgacaattagcttaatatggtttaatacca tttgtgggagaagatgaatcagccaggctctttacgtcaagaatatgaagtttctcttgagtcaaccaactta agatgagctacggagactgcagtgaaaagttaaatatccaagtacaccagccaatttcacacagtggaac catgctgtcctcgggcaccctgcacctcgcccaacagtcatcaactagatggaggctcctggctgcaagg aggatttgatgggaatgagtaaatgtgtcagcatagtccgtcccttctaatggaaaagcaacccaaagagc aaatcctattaatggctggatcagtatcatctacttgtcaaaaacattccatgaattatgagtcaaaattttatt atggtggcattacacacattaagagatgaggacttctgttagcataatttattagctggaaaagttgagaag gttctctggactcatttttataggtggaacctaagtgatctggataattgcccaccagcaaaattgctgggca tggtggacaaagaaaatgttccttctaatgatttttttatgagctgagtagctattgttcccagctgagtgctcttt tcctctttttattgttgctgagcaaaagaatttataaaaagctctttcttttgtattaaaaaccctgctcaattgaa atgcaagttcattaagtaatcttcatttctcttcctgccataataaccctttccctctctgttcgattcaacagtat ctagcagcactgctccaaattttaagtctgaacagactatattacatagatgtagagaaatactcaatcttca gcattaagagggagcttaatttcacacgggtggaatatgatcactcaggctagatgttggccataaatttca aattagtatctcaacttagcaggggggatcaacagtggcaaacttcaattatgacaggataaaaatcacata gagatattggttcaatatggacatctaaactataatgctaaaagccaataattagaataagttcattttaagaa aagcattaataatattagctaacgtttagtacctgtgccaaacattctacctatgttaccttgattttcatagcca gcctaagaggtactattatgtatccccattttacaggttaagaaacaggctcagaggagtttaggatcttttcc aagattacatagccagtaagtggtggcactaggaaccaaattcagactctgaatcgcatgctgtttatattat attgcactcattctaaatatgtgggaatcagaatgaaggggcttgtatgacttttggctcatttttttgatgcatgt gacctgggattataaatgtgaaattaggtttacgaaaggatccagtgtcattgtgcatcatgggcaaggagt acctaatctctttaattcttccctggaagcttacgatgtccatccaagtgcacatagcaaaagttctgttgtaaa gtttagcagagtgactttctttgactcagagtgatgacggaggaagctttgataagattttatctgaaatgttc atggacaagagctttcaaggagaacatccagagcaaggttctgaagacagctcatgaaggtgaagcagc agacctggcacaagaaatgaagagagagctcagtgtattaaagatgaaaacaagaaaaccgaatatatt gaaaggagcagagaggcaatgaaaacaagacaactgaaatgaggtaacttgcagcaattgaaaggga atttcagtacttttatagaattcttaaaaattgtttcctgctgtttattttcaattttgaacagggttatttgtccatgc catactttttttgccaaattccaaaattgtgtatagttctatagttgtctggtggagtcaatggaactttagttacc agtctaagaatgtgtctttgagattgtccagttaattctctatttccagtagctgtaataaatggtgaaaaggttt ctgactcctggagaaagtttctaactccttatgactaatattcataacagacttgtgagttccttgaacatggat acacctatatgcaagagtgtattccaaagctaactcagtgatctttccatttatctattcttggattagtggtgc ctttgctctttccttctgtaaatgtgaatagttaagagttgactgcagaagtgtttacactttggcttccatgcct ctggaatgtttgtgctttggtggtgagatgtgagactatatttgtatagtctgcatctctcaggctgccccaga atgttgtacagtgcagtgctgaagaaagcagcaggtacacacagaaatgcagcctttcctggttaaccctg cttggatctgagttacactttgtttcctgacttcttgggacttaggtaatcagtttgccttctactctatctcatttt

10

20

30

40

50

【表２０－４】

配列番号	説明	配列+
		gtactcgcttacatactacattcttgtttgggctttcgtttcttcttgtaagcagagatttttttaaaatccaatatgt gaaaatacggatgcactacaattaaataaataaaatgctgttgtgtttgttttgctttaaaattgtaaaggataa acaataagatagttttatctatgtggttttcccgatgcagttaaaataaaacctaatctgctaaaattgaa
57	TAZ(GenBank受託番号NM_000116.5)	gctttccggcggttgcaccgggccggggtgccagcgcccgccttcccgtttcctcccgttccgcagcgc gcccacggcctgtgaccccggcgaccgctccccagtgacgagagagcggggccgggcgctgctccg gcctgacctgcgaagggacctcggtccagtcccctgttgcgccgcgcccccgtccgtccgtgcgcggg ccagtcaggggccagtgtctcgagcggtcgaggtcgcagacctagaggcgccccacaggccggccc ggggcgctgggagcgccggccgcgggccgggtggggatgcctctgcacgtgaagtggccgttcccc gcggtgccgccgctcacctggaccctggccagcagcgtcgtcatgggcttggtgggcacctacagctg cttctggaccaagtacatgaaccacctgaccgtgcacaacagggaggtgctgtacgagctcatcgagaa gcgaggcccggccacgcccctcatcaccgtgtccaatcaccagtcctgcatggacgaccctcatctctg ggggatcctgaaactccgccacatctggaacctgaagttgatgcgttggacccctgcagctgcagacatc tgcttcaccaaggagctacactcccacttcttcagcttgggcaagtgtgtgcctgtgtgccgaggagcaga atttttccaagcagagaatgaggggaaaggtgttctagacacaggcaggcacatgccaggtgctggaaa aagaagagagaaaggagatggcgtctaccagaaggggatggacttcattttggagaagctcaaccatgg ggactgggtgcatatcttcccagaagggaaagtgaacatgagttccgaattcctgcgtttcaagtggggaa tcgggcgcctgattgctgagtgtcatctcaaccccatcatcctgcccctgtggcatgtcggaatgaatgac gtccttcctaacagtccgccctacttcccccgctttggacagaaaatcactgtgctgatcgggaagcccttc agtgccctgcctgtactcgagcggctccgggcggagaacaagtcggctgtggagatgcggaaagccct gacggacttcattcaagaggaattccagcatctgaagactcaggcagagcagctccacaaccacctcca gcctgggagataggccttgcttgctgccttctggattcttggcccgcacagagctggggctgagggatgg actgatgcttttagctcaaacgtggcttttagacagatttgttcatagaccctctcaagtgccctctccgagct ggtaggcattccagctcctccgtgcttcctcagttacacaaaggacctcagctgcttctcccacttggccaa gcagggaggaagaagcttaggcagggctctctttccttcttgccttcagatgttctctcccaggggctggct tcaggagggagcatagaaggcaggtgagcaaccagttggctaggggagcagggggcccaccagagc tgtggagaggggaccctaagactcctcggcctggctcctacccaccgcccttgccgaaccaggagctgc tcactacctcctcagggatggccgttggccacgtcttccttctgcctgagcttcccccccaccacaggccct ttcctcaggcaaggtctggcctcaggtgggccgcaggcgggaaaagcagcccttggccagaagtcaag cccagccacgtggagcctagagtgagggcctgaggtctggctgcttgcccccatgctggcgccaacaa cttctccatcctttctgcctctcaacatcacttgaatcctagggcctgggttttcatgtttttgaaacagaaccat aaagcatatgtgttggcttgttgtaaaa

【表２０－５】

配列番号	説明	配列+
58	ANGPTL3 (GenBank 受託番号 NM_014495.4)	agaagaaaacagttccacgttgcttgaaattgaaaatcaagataaaaatgttcacaattaagctccttcttttt attgttcctctagttatttcctccagaattgatcaagacaattcatcatttgattctctatctccagagccaaaat caagatttgctatgttagacgatgtaaaaattttagccaatggcctccttcagttgggacatggtcttaaagac tttgtccataagacgaagggccaaattaatgacatatttcaaaaactcaacatatttgatcagtctttttatgat ctatcgctgcaaaccagtgaaatcaaagaagaagaaaaggaactgagaagaactacatataaactacaa gtcaaaaatgaagaggtaaagaatatgtcacttgaactcaactcaaaacttgaaagcctcctagaagaaaa aattctacttcaacaaaaagtgaaatatttagaagagcaactaactaacttaattcaaaatcaacctgaaact ccagaacacccagaagtaacttcacttaaaacttttgtagaaaaacaagataatagcatcaaagaccttctc cagaccgtggaagaccaatataaacaattaaaccaacagcatagtcaaataaaagaaatagaaaatcag ctcagaaggactagtattcaagaacccacagaaatttctctatcttccaagccaagagcaccaagaactac tccctttcttcagttgaatgaaataagaaatgtaaaacatgatggcattcctgctgaatgtaccaccatttataa cagaggtgaacatacaagtggcatgtatgccatcagacccagcaactctcaagtttttcatgtctactgtgat gttatatcaggtagtccatggacattaattcaacatcgaatagatggatcacaaaacttcaatgaaacgtgg gagaactacaaatatggttttgggaggcttgatggagaattttggttgggcctagagaagatatactccata gtgaagcaatctaattatgttttacgaattgagttggaagactggaaagacaacaaacattatattgaatattc tttttacttgggaaatcacgaaaccaactatacgctacatctagttgcgattactggcaatgtccccaatgca atcccggaaaacaaagatttggtgttttctacttgggatcacaaagcaaaaggacacttcaactgtccaga gggttattcaggaggctggtggtggcatgatgagtgtggagaaaacaacctaaatggtaaatataacaaa ccaagagcaaaatctaagccagagaggagaagaggattatcttggaagtctcaaaatggaaggttatact ctataaaatcaaccaaaatgttgatccatccaacagattcagaaagctttgaatgaactgaggcaaatttaa aaggcaataatttaaacattaacctcattccaagttaatgtggtctaataatctggtattaaatccttaagagaa agcttgagaaatagatttttttatcttaaagtcactgtctatttaagattaaacatacaatcacataaccttaaa gaataccgtttacatttctcaatcaaaattcttataatactatttgttttaaattttgtgatgtgggaatcaattttag atggtcacaatctagattataatcaataggtgaacttattaaataacttttctaaataaaaaatttagagactttt attttaaaaggcatcatatgagctaatatcacaactttcccagtttaaaaaactagtactcttgttaaaactcta aacttgactaaatacagaggactggtaattgtacagttcttaaatgttgtagtattaatttcaaaactaaaaatc gtcagcacagagtatgtgtaaaaatctgtaatacaaatttttaaactgatgcttcattttgctacaaaataatttg gagtaaatgtttgatatgatttatttatgaaacctaatgaagcagaattaaatactgtattaaaataagttcgct gtctttaaacaaatggagatgactactaagtcacattgactttaacatgaggtatcactataccttatttgttaa aatatatactgtatacattttatatattttaacacttaatactatgaaaacaaataattgtaaaggaatcttgtcag attacagtaagaatgaacatatttgtggcatcgagttaaagtttatatttcccctaaatatgctgtgattctaata cattcgtgtaggttttcaagtagaaataaacctcgtaacaagttactgaacgtttaaacagcctgacaagcat gtatatatgtttaaaattcaataaacaaagacccagtccctaaattatagaaatttaaattattcttgcatgtttat cgacatcacaacagatccctaaatccctaaatccctaaagattagatacaaatttttaccacagtatcacttg tcagaatttatttttaaatatgatttttttaaaactgccagtaagaaattttaaattaaacccatttgttaaaggatat agtgcccaagttatatggtgacctacctttgtcaatacttagcattatgtatttcaaattatccaatatacatgtc atatatatttttatatgtcacatatataaaagatatgtatgatctatgtgaatcctaagtaaatattttgttccagaa aagtacaaaataataaaggtaaaaataatctataattttcaggaccacagactaagctgtcgaaattaacgc tgatttttttagggccagaataccaaaatggctcctctcttcccccaaaattggacaatttcaaatgcaaaata attcattatttaatatatgagttgcttcctctatttggtttcc

【表２０－６】

配列番号	説明	配列+
59	DGAT2 (GenBank 受託番号 NM_001253891.1)	tgccccgttgtgaggtgataaagtgttgcgctccgggacgccagcgccgcggctgccgcctctgctgggg gtctaggctgtttctctcgcgccaccactggccgccggccgcagctccaggtgtcctagccgcccagcct cgacgccgtcccgggacccctgtgctctgcgcgaagccctggccccgggggccggggcatgggcca ggggcgcggggtgaagcggcttcccgcggggccgtgactgggcgggcttcagccatgaagaccctca tagccgcctactccggggtcctgcgcggcgagcgtcaggccgaggctgaccggagccagcgctctca cggaggacctgcgctgtcgcgcgaggggtctgggagatggggagtggcctgcagtgccatcctcatgt acatattctgcactgattgctggctcatcgctgtgctctacttcacttggctggtgtttgactggaacacaccc aagaaaggtggcaggaggtcacagtgggtccgaaactgggctgtgtggcgctactttcgagactactttc ccatccagctggtgaagacacacaacctgctgaccaccaggaactatatctttggataccacccccatggt atcatgggcctgggtgccttctgcaacttcagcacagaggccacagaagtgagcaagaagttcccaggc atacggccttacctggctacactggcaggcaacttccgaatgcctgtgttgagggagtacctgatgtctgg aggtatctgccctgtcagccgggacaccatagactatttgctttcaaagaatgggagtggcaatgctatcat catcgtggtcgggggtgcggctgagtctctgagctccatgcctggcaagaatgcagtcaccctgcggaa ccgcaagggctttgtgaaactggccctgcgtcatggagctgacctggttcccatctactcctttggagaga atgaagtgtacaagcaggtgatcttcgaggagggctcctggggccgatgggtccagaagaagttccaga aatacattggtttcgcccccatgcatcttccatggtcgaggcctcttctcctccgacacctgggggctggtgc cctactccaagcccatcaccactgttgtgggagagcccatcaccatccccaagctggagcacccaaccc agcaagacatcgacctgtaccacaccatgtacatggaggccctggtgaagctcttcgacaagcacaaga ccaagttcggcctcccggagactgaggtcctggaggtgaactgagccagccttcggggccaattccctg gaggaaccagctgcaaatcactttttgctctgtaaatttggaagtgtcatgggtgtctgtgggttatttaaaa gaaattataacaattttgctaaaccattacaatgttaggtctttttaagaaggaaaaagtcagtatttcaagttc tttcacttccagcttgccctgttctaggtggtggctaaatctgggcctaatctgggtggctcagctaacctctc ttcttcccttcctgaagtgacaaaggaaactcagtcttcttggggaagaaggattgccattagtgacttggac cagttagatgattcacttttttgcccctagggatgagaggcgaaagccacttctcatacaagcccctttattgc cactaccccacgctcgtctagtcctgaaactgcaggaccagtttctctgccaaggggaggagttggagag cacagttgccccgttgtgtgagggcagtagtaggcatctggaatgctccagtttgatctcccttctgccacc cctacctcacccctagtcactcatatcggagcctggactggcctccaggatgaggatgggggtggcaatg acaccctgcaggggaaaggactgcccccccatgcaccattgcagggaggatgccgccaccatgagcta ggtggagtaactggtttttcttgggtggctgatgacatggatgcagcacagactcagccttggcctggagc acatgcttactggtggcctcagtttaccttccccagatcctagattctggatgtgaggaagagatccctcttc agaaggggcctggccttctgagcagcagattagttccaaagcaggtggcccccgaacccaagcctcact tttctgtgccttcctgagggggttgggccggggaggaaacccaaccctctcctgtgtgttctgttatctcttg atgagatcattgcaccatgtcagacttttgtatatgccttgaaaataaatgaaagtgagaatcctctaaaaaa aaaaaa

【表２０－７】

配列番号	説明	配列+
60	HBV Genbank 受託番号 KC315400.1	ctccaccactttccaccaaactcttcaagatcccagagtcagggccctgtactttcctgctggtggctcaag ttccggaacagtaaaccctgctccgactactgcctctcccatatcgtcaatcttctcgaggactggggaccc tgtaccgaatatggagagcaccacatcaggattcctaggacccctgctcgtgttacaggcggggtttttctt gttgacaagaatcctcacaataccacagagtctagactcgtggtggacttctctcaattttctagggggagc acccacgtgtcctggccaaaatttgcagtccccaacctccaatcactcaccaacctcttgtcctccaatttgt cctggttatcgctggatgtgtctgcggcgttttatcatcttcctcttcatcctgctgctatgcctcatcttcttgtt ggttcttctggactaccaaggtatgttgcccgtttgtcctctacttccaggaacatcaactaccagcaccgga ccatgcaaaacctgcacaactactgctcaagggacctctatgtttccctcatgttgctgtacaaaacctacg gacggaaactgcacctgtattcccatcccatcatcttgggctttcgcaaaatacctatgggagtgggcctca gtccgtttctcttggctcagtttactagtgccatttgttcagtggttcgtagggctttcccccactgtctggcttt cagttatatggatgatgtggttttgggggccaagtctgtacaacatcttgagtccctttataccgctgttacca attttcttttatctttgggtatacatttaaaccctcacaaaacaaaaagatggggatattcccttaacttcatggg atatgtaattgggagttggggcactttgcctcaggaacatattgtacaaaaaatcaagcaatgttttaggaaa cttcctgtaaacaggcctattgattggaaagtatgtcaacraattgtgggtcttttggggtttgccgcccctttc acgcaatgtggatatcctgctttaatgcctttatatgcatgtatacaagctaagcaggcttttactttctcgcca acttacaaggcctttctgtgtaaacaatatctgaacctttaccccgttgctcggcaacggtcaggtctttgcc aagtgtttgctgacgcaacccccactggttggggcttggccataggccatcagcgcatgcgtggaacctttt gtggctcctctgccgatccatactgcggaactcctagcagcttgttttgctcgcagccggtctggagcaaa acttatcggcaccgacaactctgttgtcctctctcggaaatacacctcctttccatggctgctaggatgtgct gccaactggatcctgcgcgggacgtcctttgtctacgtcccgtcggcgctgaatcccgcggacgacccat ctcggggccgtttgggactctaccgtccccttctgcgtctgccgttccgcccgaccacggggcgcacctc tctttacgcggtctccccgtctgtgccttctcatctgccggaccgtgtgcacttcgcttcacctctgcacgtcg catggagaccaccgtgaacgcccacgggaacctgcccaaggtcttgcataagaggactcttggactttca gcaatgtcaacgaccgaccttgaggcatacttcaaagactgtgtgtttactgagtgggaggagttggggg aggaggttaggttaaaggtctttgtactaggaggctgtaggcataaattggtgtgttcaccagcaccatgca actttttcacctctgcctaatcatctcatgttcatgtcctactgttcaagcctccaagctgtgccttgggtggctt ttggggcatggacattgacccgtataaagaatttggagcttctgtggagttactctctttttttgccttctgacttct ttccttctattcgagatctcctcgacaccgcctctgctctgtatcgggaggccttagagtctccggaacattgt tcacctcaccatacggcactcaggcaagcaattctgtgttggggtgagttaatgaatctagccacctgggt gggaagtaatttggaagatccagcatccagggaattagtagtcagctatgtcaacgttaatatgggcctaa aaatcagacaactattgtggtttcacatttcctgtcttacttttgggagagaaactgttcttgaatatttggtgtct tttggagtgtggattcgcactcctcctgcatatagaccacaaaatgcccctatcttatcaacacttccggaaa ctactgttgttagacgaagaggcaggtcccctagaagaagaactccctcgcctcgcagacgaaggtctca atcgccgcgtcgcagaagatctcaatctcgggaatctcaatgttagtattccttggacacataaggtggga aactttacggggctttattcttctacggtaccttgctttaatcctaaatggcaaactccttcttttcctgacattca tttgcaggaggacattgttgatagatgtaagcaatttgtggggcccccttacagtaaatgaaaacaggagact taaattaattatgcctgctaggttttatcccaatgttactaaatatttgcccttagataaagggatcaaaccgtat tatccagagtatgtagttaatcattacttccagacgcgacattatttacacactctttggaaggcggggatctt atataaaagagagtccacacgtagcgcctcattttgcgggtcaccatattcttgggaacaagatctacagc atgggaggttggtcttccaaacctcgaaaaggcatggggacaaatctttctgtccccaatcccctgggatt cttccccgatcatcagttggaccctgcattcaaagccaactcagaaaatccagattgggacctcaacccac acaaggacaactggccggacgccaacaaggtgggagtgggagcattcgggccagggttcacccctcc tcatgggggactgttggggtggagccctcaggctcagggcatattcacaacagtgccagcagctcctcct cctgcctccaccaatcggcagtcaggaaggcagcctactcccttctctccacctctaagagacactcatcc tcaggccatgcagtggaa
61	ASO 1	GalNAc4-ps-GalNAc4-ps-GalNAc4-po-mA-po- lnGpslnApslnTpslnApslnApsApsAps(5OH)CpsGps(5m)Cps(5m)CpsGps(5m)CpslnApslnGpslnApscp(5m)C

【表２０－８】

配列番号	説明	配列+
62	ASO 2	mA-po- lnGpslnApslnTpslnApslnApsApsAps(5OH)CpsGps(5m)Cps(5m)CpsGps(5m)CpslnApslnGpslnApscp(5m)C

【表２０－９】

74	SARS-CoV-2 ゲノム (Genbank 受託番号 NC_045512.2)	attaaaggtttatacctcccaggtaacaaaccaaccaactttcgatctcttgtagatctgttctctaaacgaa ctttaaaatctgtgtggctgtcactcggctgcatgcttagtgcactcacgcagtataattaataactaattactg tcgttgacaggacacgagtaactcgtctatcttctgcaggctgcttacggtttcgtccgtgttgcagccgatc atcagcacatctaggtttcgtccgggtgtgaccgaaaggtaagatggagagccttgtccctggtttcaacg agaaaacacacgtccaactcagtttgcctgttttacaggttcgcgacgtgctcgtacgtggctttggagact ccgtggaggaggtcttatcagaggcacgtcaacatcttaaagatggcacttgtggcttagtagaagttgaa aaaggcgttttgcctcaacttgaacagccctatgtgttcatcaaacgttcggatgctcgaactgcacctcatg gtcatgttatggttgagctggtagcagaactcgaaggcattcagtacggtcgtagtggtgagacacttggt gtccttgtccctcatgtgggcgaaataccagtggcttaccgcaaggttcttcttcgtaagaacggtaataaa ggagctggtggccatagttacggcgccgatctaaagtcatttgacttaggcgacgagcttggcactgatcc ttatgaagattttcaagaaaactggaacactaaacatagcagtggtgttacccgtgaactcatgcgtgagct taacggaggggcatacactcgctatgtcgataacaacttctgtggccctgatggctaccctcttgagtgcat taaagaccttctagcacgtgctggtaaagcttcatgcactttgtccgaacaactggactttattgacactaag aggggtgtatactgctgccgtgaacatgagcatgaaattgcttggtacacggaacgttctgaaaagagcta tgaattgcagacacctttttgaaattaaattggcaaagaaatttgacaccttcaatggggaatgtccaaattttg tatttcccttaaattccataatcaagactattcaaccaagggttgaaaagaaaaagcttgatggctttatgggt agaattcgatctgtctatccagttgcgtcaccaaatgaatgcaaccaaatgtgcctttcaactctcatgaagt gtgatcattgtggtgaaacttcatggcagacgggcgattttgttaaagccacttgcgaattttgtggcactga gaatttgactaaagaaggtgccactacttgtggttacttaccccaaaatgctgttgttaaaatttattgtccagc atgtcacaattcagaagtaggacctgagcatagtcttgccgaataccataatgaatctggcttgaaaaccat tcttcgtaagggtggtcgcactattgcctttggaggctgtgtgttctcttatgttggttgccataacaagtgtgc ctattgggttccacgtgctagcgctaacataggttgtaaccatacaggtgttgttggagaaggttccgaagg tcttaatgacaaccttcttgaaatactccaaaaagagaaagtcaacatcaatattgttggtgactttaaactta atgaagagatcgccattattttggcatctttttctgcttccacaagtgcttttgtggaaactgtgaaaggtttgg attataaagcattcaaacaaattgttgaatcctgtggtaattttaaagttacaaaaggaaaagctaaaaaagg tgcctggaatattggtgaacagaaatcaatactgagtcctctttatgcatttgcatcagaggctgctcgtgttg tacgatcaattttctcccgcactcttgaaactgctcaaaattctgtgcgtgttttacagaaggccgctataaca atactagatggaatttcacagtattcactgagactcattgatgctatgatgttcacatctgatttggctactaac aatctagttgtaatggcctacattacaggtggtgttgttcagttgacttcgcagtggctaactaacatctttgg cactgtttatgaaaaactcaaacccgtccttgattggcttgaagagaagtttaaggaaggtgtagagtttctt agagacggttgggaaattgttaaatttatctcaacctgtgcttgtgaaattgtcggtggacaaattgtcacctg tgcaaaggaaattaaggagagtgttcagacattctttaagcttgtaaataaatttttggctttgtgtgctgactc tatcattattggtggagctaaacttaaagccttgaatttaggtgaaacatttgtcacgcactcaaagggattgt acagaaagtgtgttaaatccagagaagaaactggcctactcatgcctctaaaagccccaaaagaaattatc ttcttagagggagaaacacttcccacagaagtgttaacagaggaagttgtcttgaaaactggtgatttacaa ccattagaacaacctactagtgaagctgttgaagctccattggttggtacaccagtttgtattaacgggcttat gttgctcgaaatcaaagacacagaaaagtactgtgcccttgcacctaatatgatggtaacaaacaatacctt cacactcaaaggcggtgcaccaacaaaggttacttttggtgatgacactgtgatagaagtgcaaggttaca agagtgtgaatatcacttttgaacttgatgaaaggattgataaagtacttaatgagaagtgctctgcctataca gttgaactcggtacagaagtaaatgagttcgcctgtgttgtggcagatgctgtcataaaaactttgcaacca gtatctgaattacttacaccactgggcattgatttagatgagtggagtatggctacatactacttatttgatgag tctggtgagtttaaattggcttcacatatgtattgttctttctaccctccagatgaggatgaagaagaaggtga ttgtgaagaagaagagtttgagccatcaactcaatatgagtatggtactgaagatgattaccaaggtaaacc tttggaatttggtgccacttctgctgctcttcaacctgaagaagagcaagaagaagattggttagatgatgat agtcaacaaactgttggtcaacaagacggcagtgaggacaatcagacaactactattcaaacaattgttga ggttcaacctcaattagagatggaacttacaccagttgttcagactattgaagtgaatagttttagtggttattt aaaacttactgacaatgtatacattaaaaatgcagacattgtggaagaagctaaaaaggtaaaaccaacag tggttgttaatgcagccaatgtttaccttaaacatggaggaggtgttgcaggagccttaaataaggctacta acaatgccatgcaagttgaatctgatgattacatagctactaatggaccacttaaagtgggtggtagttgtgt

【表２０－１０】

		tttaagcggacacaatcttgctaaacactgtcttcatgttgtcggcccaaatgttaacaaaggtgaagacatt caacttcttaagagtgcttatgaaaattttaatcagcacgaagttctacttgcaccattattatcagctggtattt ttggtgctgaccctatacattctttaagagtttgtgtagatactgttcgcacaaatgtctacttagctgtctttgat aaaaatctctatgacaaacttgtttcaagctttttggaaatgaagagtgaaaagcaagttgaacaaaagatc gctgagattcctaaagaggaagttaagccatttataactgaaagtaaaccttcagttgaacagagaaaaca agatgataagaaaatcaaagcttgtgttgaagaagttacaacaactctggaagaaactaagttcctcacag aaaacttgttactttatattgacattaatggcaatcttcatccagattctgccactcttgttagtgacattgacatc actttcttaaagaaagatgctccatatatagtgggtgatgttgttcaagagggtgttttaactgctgtggttata cctactaaaaaggctggtggcactactgaaatgctagcgaaagctttgagaaaagtgccaacagacaatt atataaccacttacccgggtcagggtttaaatggttacactgtagaggaggcaaagacagtgcttaaaaag tgtaaaagtgccttttacattctaccatctattatctctaatgagaagcaagaaattcttggaactgtttcttgga atttgcgagaaatgcttgcacatgcagaagaaacacgcaaattaatgcctgtctgtgtggaaactaaagcc atagtttcaactatacagcgtaaatataagggtattaaaatacaagagggtgtggttgattatggtgctagatt ttacttttacaccagtaaaacaactgtagcgtcacttatcaacacacttaacgatctaaatgaaactcttgttac aatgccacttggctatgtaacacatggcttaaatttggaagaagctgctcggtatatgagatctctcaaagtg ccagctacagtttctgtttcttcacctgatgctgttacagcgtataatggttatcttacttcttcttctaaaacacc tgaagaacattttattgaaaccatctcacttgctggttcctataaagattggtcctattctggacaatctacaca actaggtatagaatttcttaagagaggtgataaaagtgtatattacactagtaatcctaccacattccacctag atggtgaagttatcacctttgacaatcttaagacacttctttctttgagagaagtgaggactattaaggtgttta caacagtagacaacattaacctccacacgcaagttgtggacatgtcaatgacatatggacaacagtttggt ccaacttatttggatggagctgatgttactaaaataaaacctcataattcacatgaaggtaaaacattttatgtt ttacctaatgatgacactctacgtgttgaggcttttgagtactaccacacaactgatcctagttttctgggtag gtacatgtcagcattaaatcacactaaaaagtggaaatacccacaagttaatggtttaacttctattaaatgg gcagataacaactgttatcttgccactgcattgttaacactccaacaaatagagttgaagtttaatccacctg ctctacaagatgcttattacagagcaagggctggtgaagctgctaacttttgtgcacttatcttagcctactgt aataagacagtaggtgagttaggtgatgttagagaaacaatgagttacttgtttcaacatgccaatttagatt cttgcaaaagagtcttgaacgtggtgtgtaaaacttgtggacaacagcagacaacccttaagggtgtagaa gctgttatgtacatgggcacactttcttatgaacaatttaagaaaggtgttcagataccttgtacgtgtggtaa acaagctacaaaatatctagtacaacaggagtcacctttgttatgatgtcagcaccacctgctcagtatgaa cttaagcatggtacatttacttgtgctagtgagtacactggtaattaccagtgtggtcactataaacatataact tctaaagaaactttgtattgcatagacggtgctttacttacaaagtcctcagaatacaaaggtcctattacgga tgttttctacaaagaaaacagttacacaacaaccataaaaccagttacttataaattggatggtgttgtttgtac agaaattgaccctaagttggacaattattataagaaagacaattcttatttcacagagcaaccaattgatcttg taccaaaccaaccatatccaaacgcaagcttcgataattttaagtttgtatgtgataatatcaaatttgctgatg atttaaaccagttaactggttataagaaacctgcttcaagagagcttaaagttacatttttccctgacttaaatg gtgatgtggtggctattgattataaacactacacaccctcttttaagaaaggagctaaattgttacataaacct attgtttggcatgttaacaatgcaactaataaagccacgtataaaccaaatacctggtgtatacgttgtctttg gagcacaaaaccagttgaaacatcaaattcgtttgatgtactgaagtcagaggacgcgcagggaatggat aatcttgcctgcgaagatctaaaaccagtctctgaagaagtagtggaaaatcctaccatacagaaagacgt tcttgagtgtaatgtgaaaactaccgaagttgtaggagacattatacttaaaccagcaaataatagtttaaaa attacagaagaggttggccacacagatctaatggctgcttatgtagacaattctagtcttactattaagaaac ctaatgaattatctagagtattaggtttgaaaacccttgctactcatggtttagctgctgttaatagtgtcccttg ggatactatagctaattatgctaagccttttcttaacaaagttgttagtacaactactaacatagttacacggtg tttaaaccgtgtttgtactaattatatgccttatttctttactttattgctacaattgtgtacttttactagaagtacaa attctagaattaaagcatctatgccgactactatagcaaagaatactgttaagagtgtcggtaaattttgtcta gaggcttcatttaattatttgaagtcacctaatttttctaaactgataaatattataatttggtttttactattaagtgt ttgcctaggttctttaatctactcaaccgctgctttaggtgttttaatgtctaatttaggcatgccttcttactgtac tggttacagagaaggctatttgaactctactaatgtcactattgcaacctactgtactggttctataccttgtag tgtttgtcttagtggtttagattctttagacacctatccttctttagaaactatacaaattaccatttcatcttttaaa

10

20

30

40

50

【表２０－１１】

		tgggatttaactgcttttggcttagttgcagagtggtttttggcatatattcttttcactaggtttttctatgtacttg gattggctgcaatcatgcaattgtttttcagctattttgcagtacattttattagtaattcttggcttatgtggttaat aattaatcttgtacaaatggccccgatttcagctatggttagaatgtacatcttctttgcatcattttattatgtat ggaaaagttatgtgcatgttgtagacggttgtaattcatcaacttgtatgatgtgttacaaacgtaatagagca acaagagtcgaatgtacaactattgttaatggtgttagaaggtccttttatgtctatgctaatggaggtaaagg cttttgcaaactacacaattggaattgtgttaattgtgatacattctgtgctggtagtacatttattagtgatgaa gttgcgagagacttgtcactacagtttaaaagaccaataaatcctactgaccagtcttcttacatcgttgatag tgttacagtgaagaatggttccatccatctttactttgataaagctggtcaaaagacttatgaaagacattctct ctctcattttgttaacttagacaacctgagagctaataacactaaaggttcattgcctattaatgttatagtttttg atggtaaatcaaaatgtgaagaatcatctgcaaaatcagcgtctgtttactacagtcagcttatgtgtcaacct atactgttactagatcaggcattagtgtctgatgttggtgatagtgcggaagttgcagttaaaatgtttgatgc ttacgttaatacgttttcatcaacttttaacgtaccaatggaaaaactcaaaacactagttgcaactgcagaag ctgaacttgcaaagaatgtgtccttagacaatgtcttatctacttttatttcagcagctcggcaagggtttgttg attcagatgtagaaactaaagatgttgttgaatgtcttaaattgtcacatcaatctgacatagaagttactggc gatagttgtaataactatatgctcacctataacaaagttgaaaacatgacaccccgtgaccttggtgcttgtat tgactgtagtgcgcgtcatattaatgcgcaggtagcaaaaagtcacaacattgctttgatatggaacgttaa agatttcatgtcattgtctgaacaactacgaaaacaaatacgtagtgctgctaaaaagaataacttacctttta agttgacatgtgcaactactagacaagttgttaatgttgtaacaacaaagatagcacttaagggtggtaaaa ttgttaataattggttgaagcagttaattaaagttacacttgtgttccttttttgttgctgctattttctatttaataaca cctgttcatgtcatgtctaaacatactgacttttcaagtgaaatcataggatacaaggctattgatggtggtgt cactcgtgacatagcatctacagatacttgttttgctaacaaacatgctgattttgacacatggtttagccagc gtggtggtagttatactaatgacaaagcttgcccattgattgctgcagtcataacaagagaagtgggttttgt cgtgcctggtttgcctggcacgatattacgcacaactaatggtgactttttgcatttcttacctagagtttttagt gcagttggtaacatctgttacacaccatcaaaacttatagagtacactgactttgcaacatcagcttgtgtttt ggctgctgaatgtacaatttttaaagatgcttctggtaagccagtaccatattgttatgataccaatgtactag aaggttctgttgcttatgaaagtttacgccctgacacacgttatgtgctcatggatggctctattattcaatttcc taacacctaccttgaaggttctgttagagtggtaacaacttttgattctgagtactgtaggcacggcacttgtg aaagatcagaagctggtgtttgtgtatctactagtggtagatgggtacttaacaatgattattacagatctttac caggagttttctgtggtgtagatgctgtaaatttacttactaatatgtttacaccactaattcaacctattggtgc tttggacatatcagcatctatagtagctggtggtattgtagctatcgtagtaacatgccttgcctactattttatg aggtttagaagagcttttggtgaatacagtcatgtagttgcctttaatactttactattccttatgtcattcactgt actctgtttaacaccagtttactcattcttacctggtgtttattctgttatttacttgtacttgacattttatcttactaa tgatgtttctttttagcacatattcagtggatggttatgttcacacctttagtacctttctggataacaattgctta tatcatttgtatttccacaaagcatttctattggttctttagtaattacctaaagagacgtgtagtctttaatggtgt ttcctttagtacttttgaagaagctgcgctgtgcaccttttttgttaaataaagaaatgtatctaaagttgcgtagt gatgtgctattacctcttacgcaatataatagatacttagctctttataataagtacaagtattttagtggagcaa tggatacaactagctacagagaagctgcttgttgtcatctcgcaaaggctctcaatgacttcagtaactcag gttctgatgttctttaccaaccaccacaaacctctatcacctcagctgttttgcagagtggttttagaaaaatg gcattcccatctggtaaagttgagggttgtatggtacaagtaacttgtggtacaactacacttaacggtctttg gcttgatgacgtagtttactgtccaagacatgtgatctgcacctctgaagacatgcttaaccctaattatgaa gatttactcattcgtaagtctaatcataatttcttggtacaggctggtaatgttcaactcagggttattggacatt ctatgcaaaattgtgtacttaagcttaaggttgatacagccaatcctaagacacctaagtataagtttgttcgc attcaaccaggacagacttttcagtgttagcttgttacaatggttcaccatctggtgtttaccaatgtgctatg aggcccaatttcactattaagggttcattccttaatggttcatgtggtagtgttggttttaacatagattatgact gtgtctctttttgttacatgcaccatatggaattaccaactggagttcatgctggcacagacttagaaggtaac ttttatggaccttttgttgacaggcaaacagcacaagcagctggtacggacacaactattacagttaatgtttt agcttggttgtacgctgctgttataaatggagacaggtggtttctcaatcgatttaccacaactcttaatgactt taaccttgtggctatgaagtacaattatgaacctctaacacaagaccatgttgacatactaggacctctttctg ctcaaactggaattgccgttttagatatgtgtgcttcattaaaagaattactgcaaaatggtatgaatggacgt

【表２０－１２】

		accatattgggtagtgctttattagaagatgaatttacacctttgatgttgttagacaatgctcaggtgttacttt ccaaagtgcagtgaaaagaacaatcaagggtacacaccactggttgttactcacaattttgacttcactttta gttttagtccagagtactcaatggtctttgttctttttttgtatgaaaatgccttttacctttgctatgggtattatt gctatgtctgcttttgcaatgatgtttgtcaaacataagcatgcatttctctgtttgtttttgttaccttctcttgcca ctgtagcttattttaatatggtctatatgcctgctagttgggtgatgcgtattatgacatggttggatatggttga tactagtttgtctggttttaagctaaaagactgtgttatgtatgcatcagctgtagtgttactaatccttatgaca gcaagaactgtgtatgatgatggtgctaggagagtgtggacacttatgaatgtcttgacactcgtttataaag tttattatggtaatgctttagatcaagccatttccatgtgggctcttataatctctgttacttctaactactcaggt gtagttacaactgtcatgtttttggccagaggtattgtttttatgtgtgttgagtattgccctattttcttcataact ggtaatacacttcagtgtataatgctagtttattgtttcttaggctatttttgtacttgttactttggcctcttttgttta ctcaaccgctactttagactgactcttggtgtttatgattacttagtttctacacaggagtttagatatatgaattc acagggactactcccacccaagaatagcatagatgccttcaaactcaacattaaattgttgggtgttggtgg caaaccttgtatcaaagtagccactgtacagtctaaaatgtcagatgtaaagtgcacatcagtagtcttactc tcagttttgcaacaactcagagtagaatcatcatctaaattgtgggctcaatgtgtccagttacacaatgacat tctcttagctaaagatactactgaagcctttgaaaaaatggtttcactactttctgttttgctttccatgcagggt gctgtagacataaacaagctttgtgaagaaatgctggacaacagggcaaccttacaagctatagcctcag agtttagttcccttccatcatatgcagcttttgctactgctcaagaagcttatgagcaggctgttgctaatggtg attctgaagttgttcttaaaaagttgaagaagtctttgaatgtggctaaatctgaatttgaccgtgatgcagcc atgcaacgtaagttggaaaagatggctgatcaagctatgacccaaatgtataaacaggctagatctgagg acaagagggcaaaagttactagtgctatgcagacaatgcttttcactatgcttagaaagttggataatgatg cactcaacaacattatcaacaatgcaagagatggttgtgttcccttgaacataatacctcttacaacagcag ccaaactaatggttgtcataccagactataacacatataaaaatacgtgtgatggtacaacatttacttatgca tcagcattgtgggaaatccaacaggttgtagatgcagatagtaaaattgttcaacttagtgaaattagtatgg acaattcacctaatttagcatggcctcttattgtaacagctttaagggccaattctgctgtcaaattacagaata atgagcttagtcctgttgcactacgacagatgtcttgtgctgccggtactacacaaactgcttgcactgatga caatgcgttagcttactacaacacaacaaagggaggtaggtttgtacttgcactgttatccgatttacaggat ttgaaatgggctagattccctaagagtgatggaactggtactatctatacagaactggaaccaccttgtagg tttgttacagacacacctaaaggtcctaaagtgaagtatttatactttattaaaggattaaacaacctaaatag aggtatggtacttggtagtttagctgccacagtacgtctacaagctggtaatgcaacagaagtgcctgcca attcaactgtattatctttctgtgcttttgctgtagatgctgctaaagcttacaaagattatctagctagtggggg acaaccaatcactaattgtgttaagatgttgtgtacacacactggtactggtcaggcaataacagttacacc ggaagccaatatggatcaagaatcctttggtggtgcatcgtgttgtctgtactgccgttgccacatagatcat ccaaatcctaaaggattttgtgacttaaaaggtaagtatgtacaaatacctacaacttgtgctaatgaccctgt gggttttacacttaaaaacacagtctgtaccgtctgcggtatgtggaaaggttatggctgtagttgtgatcaa ctccgcgaacccatgcttcagtcagctgatgcacaatcgtttttaaacgggtttgcggtgtaagtgcagccc gtcttacaccgtgcggcacaggcactagtactgatgtcgtatacagggcttttgacatctacaatgataaag tagctggttttgctaaattcctaaaaactaattgttgtcgcttccaagaaaaggacgaagatgacaatttaatt gattcttactttgtagttaagagacacactttctctaactaccaacatgaagaaacaatttataatttacttaagg attgtccagctgttgctaaacatgacttctttaagtttagaatagacggtgacatggtaccacatatatcacgt caacgtcttactaaatacacaatggcagacctcgtctatgctttaaggcattttgatgaaggtaattgtgaca cattaaaagaaatacttgtcacatacaattgttgtgatgatgattatttcaataaaaaggactggtatgattttgt agaaaacccagatatattacgcgtatacgccaacttaggtgaacgtgtacgccaagctttgttaaaaacagt acaattctgtgatgccatgcgaaatgctggtattgttggtgtactgacattagataatcaagatctcaatggta actggtatgatttcggtgatttcatacaaaccacgccaggtagtggagttcctgttgtagattcttattattcatt gttaatgcctatattaaccttgaccagggctttaactgcagagtcacatgttgacactgacttaacaaagcctt acattaagtgggatttgttaaaatatgacttcacggaagagaggttaaaactctttgaccgttattttaaatatt gggatcagacataccacccaaattgtgttaactgtttggatgacagatgcattctgcattgtgcaaactttaat gttttattctctacagtgttcccacctacaagttttggaccactagtgagaaaaatatttgttgatggtgttccat ttgtagtttcaactggataccacttcagagagctaggtgttgtacataatcaggatgtaaacttacatagctct

【表２０－１３】

		agacttagttttaaggaattacttgtgtatgctgctgaccctgctatgcacgctgcttctggtaatctattacta gataaacgcactacgtgcttttcagtagctgcacttactaacaatgttgcttttcaaactgtcaaacccggtaa ttttaacaaagacttctatgactttgctgtgtctaagggtttctttaaggaaggaagttctgttgaattaaaacac ttcttctttgctcaggatggtaatgctgctatcagcgattatgactactatcgttataatctaccaacaatgtgtg atatcagacaactactatttgtagttgaagttgttgataagtactttgattgttacgatggtggctgtattaatgc taaccaagtcatcgtcaacaacctagacaaatcagctggttttccatttaataaatggggtaaggctagactt tattatgattcaatgagttatgaggatcaagatgcacttttcgcatatacaaaacgtaatgtcatccctactata actcaaatgaatcttaagtatgccattagtgcaaagaatagagctcgcaccgtagctggtgtctctatctgta gtactatgaccaatagacagtttcatcaaaaattattgaaatcaatagccgccactagaggagctactgtag taattggaacaagcaaattctatggtggttggcacaacatgttaaaaactgtttatagtgatgtagaaaaccc tcaccttatgggttgggattatcctaaatgtgatagagccatgcctaacatgcttagaattatggcctcacttg ttcttgctcgcaaacatacaacgtgttgtagcttgtcacaccgtttctatagattagctaatgagtgtgctcaa gtattgagtgaaatggtcatgtgtggcggttcactatatgttaaaccaggtggaacctcatcaggagatgcc acaactgcttatgctaatagtgtttttaacatttgtcaagctgtcacggccaatgttaatgcacttttatctactg atggtaacaaaattgccgataagtatgtccgcaatttacaacacagactttatgagtgtctctatagaaatag agatgttgacacagactttgtgaatgagttttacgcatatttgcgtaaacatttctcaatgatgatactctctga cgatgctgttgtgtgtttcaatagcacttatgcatctcaaggtctagtggctagcataaagaactttaagtcag ttctttattatcaaaacaatgtttttatgtctgaagcaaaatgttggactgagactgaccttactaaaggacctc atgaattttgctctcaacatacaatgctagttaaacagggtgatgattatgtgtaccttccttacccagatccat caagaatcctaggggccggctgttttgtagatgatatcgtaaaaacagatggtacacttatgattgaacggt tcgtgtctttagctatagatgcttacccacttactaaacatcctaatcaggagtatgctgatgtctttcatttgta cttacaatacataagaaagctacatgatgagttaacaggacacatgttagacatgtattctgttatgcttacta atgataacacttcaaggtattgggaacctgagttttatgaggctatgtacacaccgcatacagtcttacagg ctgttggggcttgtgttctttgcaattcacagacttcattaagatgtggtgcttgcatacgtagaccattcttatg ttgtaaatgctgttacgaccatgtcatatcaacatcacataaattagtcttgtctgttaatccgtatgtttgcaat gctccaggttgtgatgtcacagatgtgactcaactttacttaggaggtatgagctattattgtaaatcacataa accacccattagttttccattgtgtgctaatggacaagtttttggtttatataaaaatacatgtgttggtagcgat aatgttactgactttaatgcaattgcaacatgtgactggacaaatgctggtgattacattttagctaacacctgt actgaaagactcaagctttttgcagcagaaacgctcaaagctactgaggagacatttaaactgtcttatggt attgctactgtacgtgaagtgctgtctgacagagaattacatctttcatgggaagttggtaaacctagaccac cacttaaccgaaattatgtctttactggttatcgtgtaactaaaaacagtaaagtacaaataggagagtacac ctttgaaaaaggtgactatggtgatgctgttgtttaccgaggtacaacaacttacaaattaaatgttggtgatt attttgtgctgacatcacatacagtaatgccattaagtgcacctacactagtgccacaagagcactatgttag aattactggcttatacccaacactcaatatctcagatgagttttctagcaatgttgcaaattatcaaaaggttg gtatgcaaaagtattctacactccagggaccacctggtactggtaagagtcattttgctattggcctagctct ctactacccttctgctcgcatagtgtatacagcttgctctcatgccgctgttgatgcactatgtgagaaggcat taaaatatttgcctatagataaatgtagtagaattatacctgcacgtgctcgtgtagagtgttttgataaattca aagtgaattcaacattagaacagtatgtcttttgtactgtaaatgcattgcctgagacgacagcagatatagtt gtctttgatgaaatttcaatggccacaaattatgatttgagtgttgtcaatgccagattacgtgctaagcactat gtgtacattggcgaccctgctcaattacctgcaccacgcacattgctaactaagggcacactagaaccag aatatttcaattcagtgtgtagacttatgaaaactataggtccagacatgttcctcggaacttgtcggcgttgt cctgctgaaattgttgacactgtgagtgctttggtttatgataataagcttaaagcacataaagacaaatcag ctcaatgctttaaaatgttttataagggtgttatcacgcatgatgtttcatctgcaattaacaggccacaaatag gcgtggtaagagaattccttacacgtaaccctgcttggagaaaagctgtctttatttcaccttataattcacag aatgctgtagcctcaaagattttgggactaccaactcaaactgttgattcatcacagggctcagaatatgact atgtcatattcactcaaaccactgaaacagctcactcttgtaatgtaaacagatttaatgttgctattaccaga gcaaaagtaggcatactttgcataatgtctgatagagacctttatgacaagttgcaatttacaagtcttgaaat tccacgtaggaatgtggcaactttacaagctgaaaatgtaacaggactctttaaagattgtagtaaggtaat cactgggttacatcctacacaggcacctacacacctcagtgttgacactaaattcaaaactgaaggtttatgt

【表２０－１４】

		gttgacatacctggcatacctaaggacatgacctatagaagactcatctctatgatgggttttaaaatgaatt atcaagttaatggttaccctaacatgtttatcacccgcgaagaagctataagacatgtacgtgcatggattg gcttcgatgtcgaggggtgtcatgctactagagaagctgttggtaccaatttacctttacagctaggtttttct acaggtgttaacctagttgctgtacctacaggttatgttgatacacctaataatacagatttttccagagttagt gctaaaccaccgcctggagatcaatttaaacacctcataccacttatgtacaaaggacttccttggaatgta gtgcgtataaagattgtacaaatgttaagtgacacacttaaaaatctctctgacagagtcgtatttgtcttatg ggcacatggctttgagttgacatctatgaagtattttgtgaaaataggacctgagcgcacctgttgtctatgt gatagacgtgccacatgcttttccactgcttcagacacttatgcctgttggcatcattctattggatttgattac gtctataatccgtttatgattgatgttcaacaatggggttttacaggtaacctacaaagcaaccatgatctgtat tgtcaagtccatggtaatgcacatgtagctagttgtgatgcaatcatgactaggtgtctagctgtccacgagt gctttgttaagcgtgttgactggactattgaatatcctataattggtgatgaactgaagattaatgcggcttgta gaaaggttcaacacatggttgttaaagctgcattattagcagacaaattcccagttcttcacgacattggtaa ccctaaagctattaagtgtgtacctcaagctgatgtagaatggaagttctatgatgcacagccttgtagtgac aaagcttataaaatagaagaattattctattcttatgccacacattctgacaaattcacagatggtgtatgccta ttttggaattgcaatgtcgatagatatcctgctaattccattgtttgtagatttgacactagagtgctatctaacc ttaacttgcctggttgtgatggtggcagtttgtatgtaaataaacatgcattccacacaccagcttttgataaa agtgcttttgttaatttaaaacaattaccatttttctattactctgacagtccatgtgagtctcatggaaaacaag tagtgtcagatatagattatgtaccactaaagtctgctacgtgtataacacgttgcaatttaggtggtgctgtct gtagacatcatgctaatgagtacagattgtatctcgatgcttataacatgatgatctcagctggctttagcttgt gggtttacaaacaatttgatacttataacctctggaacacttttacaagacttcagagtttagaaaatgtggctt ttaatgttgtaaataagggacactttgatggacaacagggtgaagtaccagtttctatcattaataacactgtt tacacaaaagttgatggtgttgatgtagaattgtttgaaaataaaacaacattacctgttaatgtagcatttga gctttgggctaagcgcaacattaaaccagtaccagaggtgaaaatactcaataatttgggtgtggacattg ctgctaatactgtgatctgggactacaaaagagatgctccagcacatatatctactattggtgtttgttctatg actgacatagccaagaaaccaactgaaacgatttgtgcaccactcactgtctttttgatggtagagttgatg gtcaagtagacttatttagaaatgcccgtaatggtgttcttattacagaaggtagtgttaaaggtttacaacca tctgtaggtcccaaacaagctagtcttaatggagtcacattaattggagaagccgtaaaaacacagttcaat tattataagaaagttgatggtgttgtccaacaattacctgaaacttactttactcagagtagaaatttacaaga atttaaacccaggagtcaaatggaaattgatttcttagaattagctatggatgaattcattgaacggtataaatt agaaggctatgccttcgaacatatcgtttatggagattttagtcatagtcagttaggtggtttacatctactgat tggactagctaaacgttttaaggaatcacctttttgaattagaagattttattcctatggacagtacagttaaaaa ctatttcataacagatgcgcaaacaggttcatctaagtgtgtgtgttctgttattgatttattacttgatgattttgt tgaaataataaaatcccaagatttatctgtagtttctaaggttgtcaaagtgactattgactatacagaaatttc atttatgctttggtgtaaagatggccatgtagaaacattttacccaaaattacaatctagtcaagcgtggcaa ccgggtgttgctatgcctaatctttacaaaatgcaaagaatgctattagaaaagtgtgaccttcaaaattatg gtgatagtgcaacattacctaaaggcataatgatgaatgtcgcaaaatatactcaactgtgtcaatatttaaa cacattaacattagctgtaccctataatatgagagttatacattttggtgctggttctgataaaggagttgcac caggtacagctgttttaagacagtggttgcctacgggtacgctgcttgtcgattcagatcttaatgactttgtc tctgatgcagattcaactttgattggtgattgtgcaactgtacatacagctaataaatgggatctcattattagt gatatgtacgaccctaagactaaaaatgttacaaaagaaaatgactctaaagagggtttttcacttacatttg tgggtttatacaacaaaagctagctcttggaggttccgtggctataaagataacagaacattcttggaatgct gatctttataagctcatgggacacttcgcatggtggacagcctttgttactaatgtgaatgcgtcatcatctga agcatttttaattggatgtaattatcttggcaaaccacgcgaacaaatagatggttatgtcatgcatgcaaatt acatattttggaggaatacaaatccaattcagttgtcttcctattctttatttgacatgagtaaatttccccttaaa ttaaggggtactgctgttatgtctttaaaagaaggtcaaatcaatgatatgattttatctcttcttagtaaaggta gacttataattagagaaaacaacagagttgttatttctagtgatgttcttgttaacaactaaacgaacaatgttt gtttttcttgttttattgccactagtctctagtcagtgtgttaatcttacaaccagaactcaattacccccctgcata cactaattctttcacacgtggtgtttattaccctgacaaagttttcagatcctcagttttacattcaactcaggac ttgttcttacctttcttttccaatgttacttggttccatgctatacatgtctctgggaccaatggtactaagaggttt

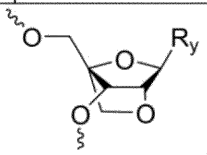
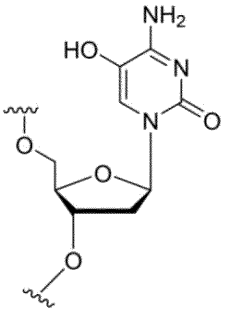
【表２０－１５】

		gataaccctgtcctaccatttaatgatggtgtttattttgcttccactgagaagtctaacataataagaggctg gatttttggtactactttagattcgaagacccagtccctacttattgttaataacgctactaatgttgttattaaag tctgtgaatttcaattttgtaatgatccatttttgggtgtttattaccacaaaaacaacaaaagttggatggaaa gtgagttcagagtttattctagtgcgaataattgcacttttgaatatgtctctcagccttttcttatggaccttgaa ggaaaacagggtaatttcaaaaatcttagggaatttgtgtttaagaatattgatggttattttaaaatatattcta agcacacgcctattaatttagtgcgtgatctccctcagggtttttcggctttagaaccattggtagatttgcca ataggtattaacatcactaggtttcaaactttacttgctttacatagaagttatttgactcctggtgattcttcttca ggttggacagctggtgctgcagcttattatgtgggttatcttcaacctaggacttttctattaaaatataatgaa aatggaaccattacagatgctgtagactgtgcacttgaccctctctcagaaacaaagtgtacgttgaaatcc ttcactgtagaaaaaggaatctatcaaacttctaactttagagtccaaccaacagaatctattgttagatttcct aatattacaaacttgtgccctttggtgaagtttttaacgccaccagatttgcatctgtttatgcttggaacagg aagagaatcagcaactgtgttgctgattattctgtcctatataattccgcatcattttccacttttaagtgttatgg agtgtctcctactaaattaaatgatctctgctttactaatgtctatgcagattcatttgtaattagaggtgatgaa gtcagacaaatcgctccagggcaaactggaaagattgctgattataattataaattaccagatgattttacag gctgcgttatagcttggaattctaacaatcttgattctaaggttggtggtaattataattacctgtatagattgttt aggaagtctaatctcaaacctttgagagagatatttcaactgaaatctatcaggccggtagcacaccttgta atggtgttgaaggttttaattgttactttcctttacaatcatatggtttccaacccactaatggtgttggttaccaa ccatacagagtagtagtactttcttttgaacttctacatgcaccagcaactgtttgtggacctaaaaagtctac taatttggttaaaaacaaatgtgtcaatttcaacttcaatggtttaacaggcacaggtgttcttactgagtctaa caaaaagtttctgcctttccaacaatttggcagagacattgctgacactactgatgctgtccgtgatccacag acacttgagattcttgacattacaccatgttcttttggtggtgtcagtgttataacaccaggaacaaatacttct aaccaggttgctgttctttatcaggatgttaactgcacagaagtccctgttgctattcatgcagatcaacttact cctacttggcgtgtttattctacaggttctaatgtttttcaaacacgtgcaggctgtttaatggggctgaacat gtcaacaactcatatgagtgtgacatacccattggtgcaggtatatgcgctagttatcagactcagactaatt ctcctcggcgggcacgtagtgtagctagtcaatccatcattgcctacactatgtcacttggtgcagaaaatt cagttgcttactctaataactctattgccatacccacaaattttactattagtgttaccacagaaattctaccagt gtctatgaccaagacatcagtagattgtacaatgtacatttgtggtgattcaactgaatgcagcaatcttttgtt gcaatatggcagtttttgtacacaattaaaccgtgctttaactggaatagctgttgaacaagacaaaaacac ccaagaagtttttgcacaagtcaaacaaatttacaaaacaccaccaattaaagattttggtggttttaatttttc acaaatattaccagatccatcaaaaccaagcaagaggtcatttattgaagatctacttttcaacaaagtgaca cttgcagatgctggcttcatcaaacaatatggtgattgccttggtgatattgctgctagagacctcatttgtgc acaaaagtttaacggccttactgttttgccacctttgctcacagatgaaatgattgctcaatacacttctgcact gttagcgggtacaatcacttctggttggacctttggtgcaggtgctgcattacaaataccatttgctatgcaa atggcttataggtttaatggtattggagttacacagaatgttctctatgagaaccaaaaattgattgccaacca atttaatagtgctattggcaaaattcaagactcactttcttccacagcaagtgcacttggaaaacttcaagatg tggtcaaccaaaatgcacaagctttaaacacgcttgttaaacaacttagctccaattttggtgcaatttcaagt gttttaaatgatatcctttcacgtcttgacaaagttgaggctgaagtgcaaattgataggttgatcacaggca gacttcaaagtttgcagacatatgtgactcaacaattaattagagctgcagaaatcagagcttctgctaatctt gctgctactaaaatgtcagagtgtgtacttggacaatcaaaaagagttgatttttgtggaaagggctatcatc ttatgtccttccctcagtcagcacctcatggtgtagtcttcttgcatgtgacttatgtccctgcacaagaaaag aacttcacaactgctcctgccatttgtcatgatggaaaagcacactttcctcgtgaaggtgtctttgtttcaaat ggcacacactggtttgtaacacaaaggaatttttatgaaccacaaatcattactacagacaacacatttgtgt ctggtaactgtgatgttgtaataggaattgtcaacaacacagtttatgatcctttgcaacctgaattagactcat tcaaggaggagttagataaatattttaagaatcatacatcaccagatgttgatttaggtgacatctctggcatt aatgcttcagttgtaaacattcaaaaagaaattgaccgcctcaatgaggttgccaagaatttaaatgaatctc tcatcgatctccaagaacttggaaagtatgagcagtatataaaatggccatggtacatttggctaggttttata gctggcttgattgccatagtaatggtgacaattatgctttgctgtatgaccagttgctgtagttgtctcaaggg ctgttgttcttgtggatcctgctgcaaatttgatgaagacgactctgagccagtgctcaaaggagtcaaatta cattacacataaacgaacttatggatttgtttatgagaatcttcacaattggaactgtaactttgaagcaaggt

【表２０－１６】

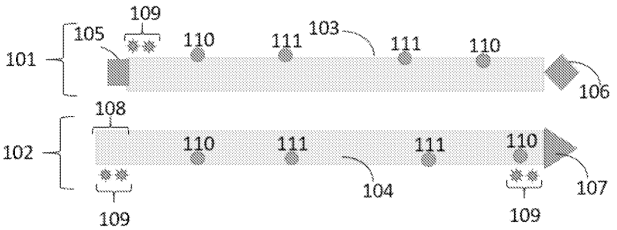
		gaaatcaaggatgctactccttcagattttgttcgcgctactgcaacgataccgatacaagcctcactccctt tcggatggcttattgttggcgttgcacttcttgctgtttttcagagcgcttccaaaatcataaccctcaaaaag agatggcaactagcactctccaagggtgttcactttgtttgcaacttgctgttgttgtttgtaacagtttactca cacctttttgctcgttgctgctggccttgaagccccttttctctatctttatgctttagtctacttcttgcagagtata aactttgtaagaataataatgaggctttggctttgctggaaatgccgttccaaaaacccattactttatgatgc caactattttctttgctggcatactaattgttacgactattgtataccttacaatagtgtaacttcttcaattgtcatt acttcaggtgatggcacaacaagtcctatttctgaacatgactaccagattggtggttatactgaaaaatgg gaatctggagtaaaagactgtgttgtattacacagttacttcacttcagactattaccagctgtactcaactca attgagtacagacactggtgttgaacatgttaccttcttcatctacaataaaattgttgatgagcctgaagaac atgtccaaattcacacaatcgacggttcatccggagttgttaatccagtaatggaaccaatttatgatgaacc gacgacgactactagcgtgcctttgtaagcacaagctgatgagtacgaacttatgtactcattcgtttcgga agagacaggtacgttaatagttaatagcgtacttctttttcttgctttcgtggtattcttgctagttacactagcc atccttactgcgcttcgattgtgtgcgtactgctgcaatattgttaacgtgagtcttgtaaaaccttcttttacgt ttactctcgtgttaaaaatctgaattcttctagagttcctgatcttctggtctaaacgaactaaatattatattagtt tttctgtttggaactttaattttagccatggcagattccaacggtactattaccgttgaagagcttaaaaagctc cttgaacaatggaacctagtaataggtttcctattccttacatggatttgtcttctacaatttgcctatgccaaca ggaataggtttttgtatataattaagttaattttcctctggctgttatggccagtaactttagcttgttttgtgcttg ctgctgtttacagaataaattggatcaccggtggaattgctatcgcaatggcttgtcttgtaggcttgatgtgg ctcagctacttcattgcttctttcagactgtttgcgcgtacgcgttccatgtggtcattcaatccagaaactaac attcttctcaacgtgccactccatggcactattctgaccagaccgcttctagaaagtgaactcgtaatcgga gctgtgatccttcgtggacatcttcgtattgctggacaccatctaggacgctgtgacatcaaggacctgcct aaagaaatcactgttgctacatcacgaacgctttcttattacaaattgggagcttcgcagcgtgtagcaggt gactcaggttttgctgcatacagtcgctacaggattggcaactataaattaaacacagaccattccagtagc agtgacaatattgctttgcttgtacagtaagtgacaacagatgtttcatctcgttgactttcaggttactatagc agagatattactaattattatgaggacttttaaagtttccatttggaatcttgattacatcataaacctcataatta aaaatttatctaagtcactaactgagaataaatattctcaattagatgaagagcaaccaatggagattgatta aacgaacatgaaaattattcttttcttggcactgataacactcgctacttgtgagctttatcactaccaagagt gtgttagaggtacaacagtacttttaaaagaaccttgctcttctggaacatacgagggcaattcaccatttca tcctctagctgataacaaatttgcactgacttgctttagcactcaatttgcttttgcttgtcctgacggcgtaaa acacgtctatcagttacgtgccagatcagtttcacctaaactgttcatcagacaagaggaagttcaagaact ttactctccaatttttcttattgttgcggcaatagtgtttataacactttgcttcacactcaaaagaaagacagaa tgattgaactttcattaattgacttctatttgtgctttttagcctttctgctattccttgttttaattatgcttattatcttt tggttctcacttgaactgcaagatcataatgaaacttgtcacgcctaaacgaacatgaaatttcttgttttctta ggaatcatcacaactgtagctgcatttcaccaagaatgtagtttacagtcatgtactcaacatcaaccatatg tagttgatgacccgtgtcctattcacttctattctaaatggtatattagagtaggagctagaaaatcagcacctt taattgaattgtgcgtggatgaggctggttctaaatcacccattcagtacatcgatatcggtaattatacagttt cctgtttacctttacaattaattgccaggaacctaaattgggtagtcttgtagtgcgttgttcgttctatgaaga ctttttagagtatcatgacgttcgtgttgttttagatttcatctaaacgaacaaactaaaatgtctgataatggac cccaaaatcagcgaaatgcaccccgcattacgtttggtggaccctcagattcaactggcagtaaccagaa tggagaacgcagtggggcgcgatcaaaacaacgtcggccccaaggtttacccaataatactgcgtcttg gttcaccgctctcactcaacatggcaaggaagaccttaaattccctcgaggacaaggcgttccaattaaca ccaatagcagtccagatgaccaaattggctactaccgaagagctaccagacgaattcgtggtggtgacg gtaaaatgaaagatctcagtccaagatggtatttctactacctaggaactgggccagaagctggacttccct atggtgctaacaaagacggcatcatatgggttgcaactgagggagccttgaatacaccaaaagatcacat tggcacccgcaatcctgctaacaatgctgcaatcgtgctacaacttcctcaaggaacaacattgccaaaag gcttctacgcagaagggagcagaggcggcagtcaagcctcttctcgttcctcatcacgtagtcgcaacag ttcaagaaattcaactccaggcagcagtaggggaacttctcctgctagaatggctggcaatggcggtgat gctgctcttgctttgctgctgcttgacagattgaaccagcttgagagcaaaatgtctggtaaaggccaacaa caacaaggccaaactgtcactaagaaatctgctgctgaggcttctaagaagcctcggcaaaaacgtactg

【表２０－１７】

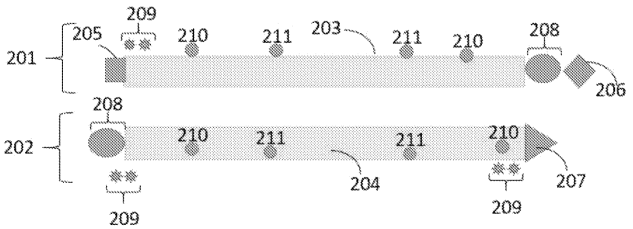
配列番号	説明	配列+
		ccactaaagcatacaatgtaacacaagctttcggcagacgtggtccagaacaaacccaaggaaattttgg ggaccaggaactaatcagacaaggaactgattacaaacattggccgcaaattgcacaatttgcccccagc gcttcagcgttcttcggaatgtcgcgcattggcatggaagtcacaccttcgggaacgtggttgacctacac aggtgccatcaaattggatgacaaagatccaaatttcaaagatcaagtcattttgctgaataagcatattgac gcatacaaaacattcccaccaacagagcctaaaaaggacaaaaagaagaaggctgatgaaactcaagc cttaccgcagagacagaagaaacagcaaactgtgactcttcttcctgctgcagatttggatgatttctccaa acaattgcaacaatccatgagcagtgctgactcaactcaggcctaaactcatgcagaccacacaaggca gatgggctatataaacgttttcgcttttccgtttacgatatatagtctactcttgtgcagaatgaattctcgtaac tacatagcacaagtagatgtagttaactttaatctcacatagcaatctttaatcagtgtgtaacattagggagg acttgaaagagccaccacattttcaccgaggccacgcggagtacgatcgagtgtacagtgaacaatgcta gggagagctgcctatatggaagagccctaatgtgtaaaattaattttagtagtgctatccccatgtgattttaa tagcttcttaggagaatgacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
		+ln=ロックド核酸(LNA)=  、式中、R_yは核酸塩基であり、lnA=ロックド核酸(LNA)A、ln(5m)C=ln(5m)C=ロックド核酸(LNA)-5 メチル C、lnG=ロックド核酸(LNA)G、lnT=ロックド核酸(LNA)T、(5m)C=5 メチル C、scp==シクロプロピル、scp(5m)C=シクロプロピル-5 メチル C、(5OH)C=  、po=ホスホジエステル連結、ps=ホスホロチオエート連結

【図面】

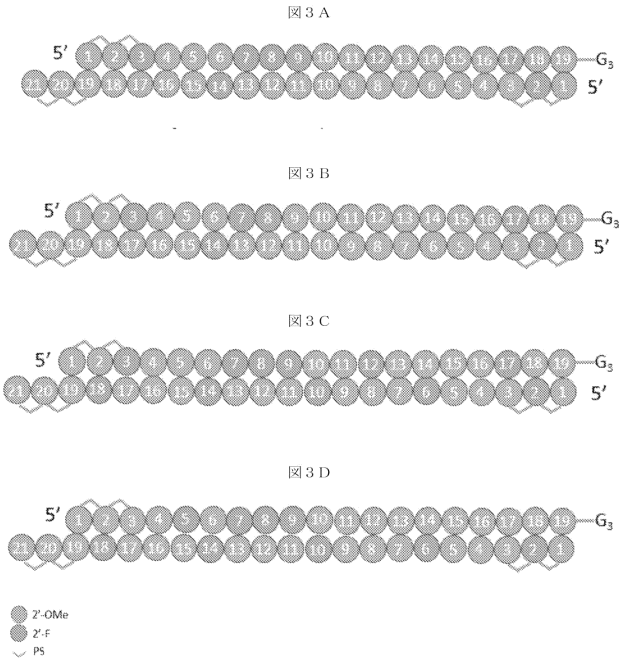
【図１】



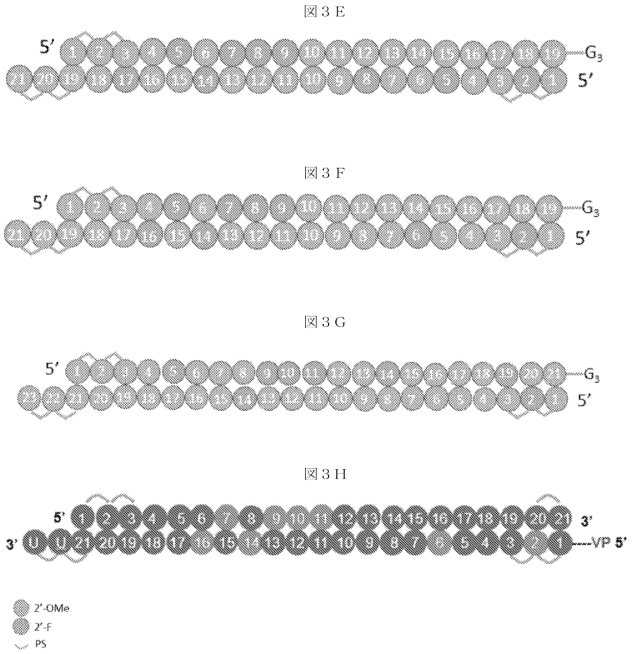
【図２】



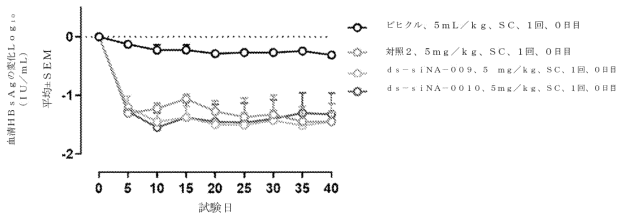
【図３Ａ－３Ｄ】



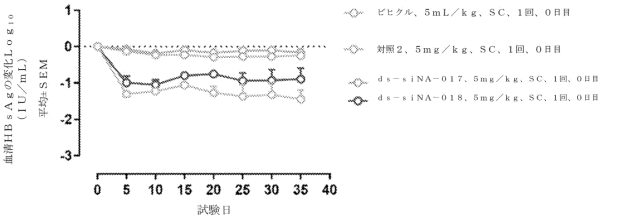
【図３Ｅ－３Ｈ】



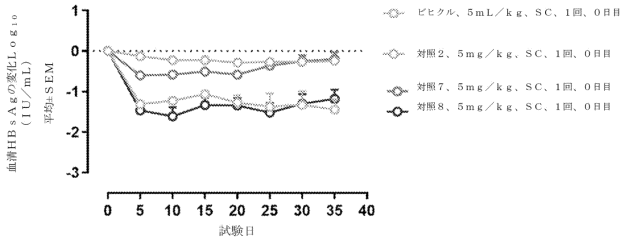
【図４】



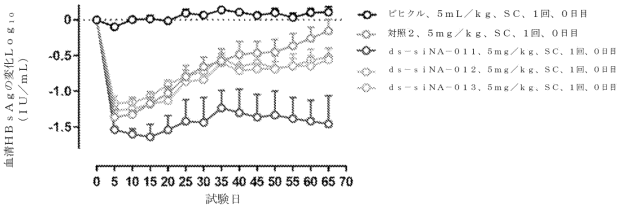
【図５Ａ】



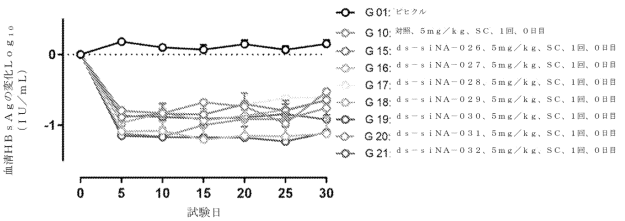
【図５Ｂ】



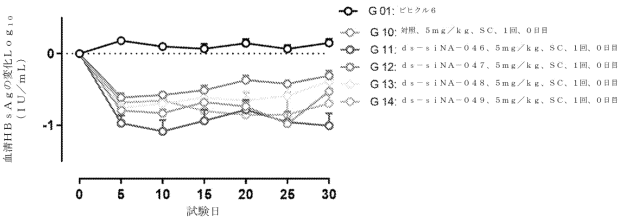
【図６】



【図７】



【図８】



【配列表】

202453337100000１.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H21/02 C07H19/10 C07H19/20 C07H19/23 A61P31/20
A61K31/7115 A61K31/712 A61K31/7125 A61K31/713 A61P35/00
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)
A61P A61K C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HU BO ET AL: "Therapeutic siRNA: state of the art", SIGNAL TRANSDUCTION AND TARGETED THERAPY, vol. 5, no. 1, 1 December 2020 (2020-12-01), XP055801687, DOI: 10.1038/s41392-020-0207-x Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41392-020-0207-x.pdf> -----	1,2,9, 11, 13-29, 31-75
A	CHERNIKOV IVAN V. ET AL: "Current Development of siRNA Bioconjugates: From Research to the Clinic", FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, vol. 10, 26 April 2019 (2019-04-26), XP055916231, DOI: 10.3389/fphar.2019.00444 cited in the application -----	1,2,9, 11, 13-29, 31-75

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] 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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 March 2023	09/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Klein, Didier

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/042808

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/045317 A1 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 March 2018 (2018-03-08) cited in the application	1,2,9, 11, 13-29, 31-75
A	WO 2011/139699 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]; PRAKASH THAZHA P [US] ET AL.) 10 November 2011 (2011-11-10)	1,2,9, 11, 13-29, 31-75
A	ELAD ELKAYAM ET AL: "Current Development of siRNA Bioconjugates: From Research to the Clinic", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 45, no. 6, 28 November 2016 (2016-11-28), pages 3528-3536, XP055448298, GB ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/gkw1171	1,2,9, 11, 13-29, 31-75
A	WO 2019/217397 A2 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC [US]; PARMAR RUBINA G [US] ET AL.) 14 November 2019 (2019-11-14)	1,2,9, 11, 13-29, 31-75

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/042808

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 13*ter*.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 application No.
PCT/US2022/042808

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:
1, 2(completely); 9, 11, 13-29, 31-75(partially)

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022 /042808

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2(completely); 9, 11, 13-29, 31-75(partially)

   a compound of formula of claim 1 and oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

2. claims: 3(completely); 9, 11, 13-29, 31-75(partially)

   a compound of formula of claim 3 and oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

3. claims: 4, 5, 7, 8(completely); 9-29, 31-75(partially)

   a compound of claim 4 and 7, oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

4. claims: 6, 10, 12-29, 31-75(all partially)

   a compound of claim 6 (compounds bearing a 3' O-alkyl phosphonate group), oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

5. claims: 6, 10, 12-29, 31-75(all partially)

   a compound of claim 6 (compounds bearing a 2' O-CD3 moiety), oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

6. claims: 6, 10, 12-29, 31-75(all partially)

   a compound of claim 6 (compounds with no 2'-3' covalent bond) and a 4'-phosphonate-vinyl moiety, oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

7. claims: 6, 10, 12-29, 31-75(all partially)

   a compound of claim 6 (compounds with no 2'-3' covalent bond) and a 4'-phosphonate-methyloxy moiety, oligonucleotides comprising said compound and dependent claims, composition and uses thereof

---

8. claims: 30(completely); 31-75(partially)

International Application No. PCT/US2022 /042808

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A compound of claim 30 bearing a mesylphosphoramidate internucleoside linkage and dependent claims, composition and uses thereof

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/042808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018045317 A1	08-03-2018	AU 2017321892 A1	28-02-2019
		CA 3033756 A1	08-03-2018
		CN 110072530 A	30-07-2019
		DK 3506909 T3	22-08-2022
		EP 3506909 A1	10-07-2019
		EP 4101859 A1	14-12-2022
		ES 2924806 T3	11-10-2022
		HU E059718 T2	28-12-2022
		IL 288418 A	01-01-2022
		JP 6978099 B2	08-12-2021
		JP 2019530656 A	24-10-2019
		JP 2022017481 A	25-01-2022
		KR 20190044653 A	30-04-2019
		KR 20220010579 A	25-01-2022
		PL 3506909 T3	12-09-2022
		PT 3506909 T	16-08-2022
		US 2019177729 A1	13-06-2019
		US 2023064031 A1	02-03-2023
		WO 2018045317 A1	08-03-2018
WO 2011139699 A2	10-11-2011	EP 2625186 A2	14-08-2013
		EP 3091027 A1	09-11-2016
		US 2013116420 A1	09-05-2013
		US 2016046939 A1	18-02-2016
		US 2020385722 A1	10-12-2020
		WO 2011139699 A2	10-11-2011
WO 2019217397 A2	14-11-2019	EP 3790557 A2	17-03-2021
		US 2021238594 A1	05-08-2021
		WO 2019217397 A2	14-11-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(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,BB,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,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ９５０１４ カリフォルニア州，クパチーノ，アルダーブルック レーン ８６９
(72)発明者 ホスバッハ，マルクス
ドイツ連邦共和国 ９５３２６ クルムバッハ，ドクター－マルティン－ルター－シュトラーセ １５
(72)発明者 パンディ，ラジェンドラ ケー．
アメリカ合衆国 ９４４０３ カリフォルニア州，フォスター シティー，クタマラン ３４５
(72)発明者 ホン，ジン
アメリカ合衆国 ９４０４４ カリフォルニア州，パシフィカ，スプルース コート ６
(72)発明者 エルテプ，ラクスマン
アメリカ合衆国 ９４５８３ カリフォルニア州，サン ラモン，カントリーブルック ループ ４１２
(72)発明者 モンテロ，サウル マルティネス
アメリカ合衆国 ９４０６６ カリフォルニア州，サン ブルーノ，チェストナット アベニュー ７０３
(72)発明者 デ コスタ，エヌ．ティラニ エス．
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州，サウスサンフランシスコ，ジョージタウン コート ３６１２