(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525552
(P2024-525552A)
(43)公表日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07H 19/10 (2006.01)		C07H	19/10	4C057
C07H 19/067 (2006.01)		C07H	19/067	4C076
C07H 19/167 (2006.01)		C07H	19/167	4H049
C07H 19/207 (2006.01)		C07H	19/207	4H050
A61K 47/54 (2017.01)		A61K	47/54	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全316頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-500191(P2024-500191)
(86)(22)出願日　令和4年7月8日(2022.7.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月22日(2024.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/036538
(87)国際公開番号　WO2023/283434
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　63/220,333
(32)優先日　令和3年7月9日(2021.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/247,067
(32)優先日　令和3年9月22日(2021.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/324,907
最終頁に続く

(71)出願人　505369158
アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
ＡＬＮＹＬＡＭ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウエスト・ケンドール・ストリート６７５、ヘンリ・エイ・ターミア・スクエア
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アミノオキシクリックケミストリー（ＡＯＣＣ）：多用途バイオコンジュゲーションアプローチ

(57)【要約】
本開示は、概して、１つ以上のリガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に関する。
【選択図】図１

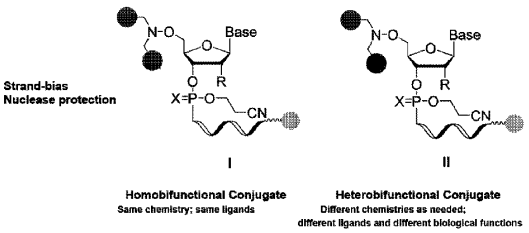
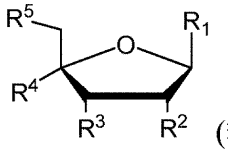


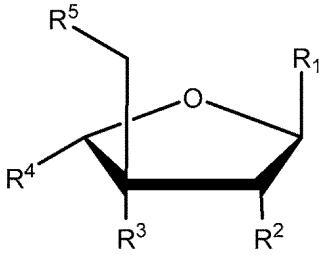
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ．式Ｉａの化合物：



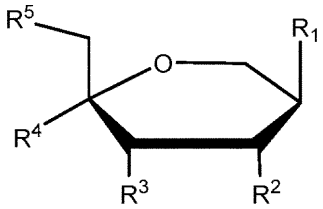
(式Ia)

、
ｂ．式Ｉｂの化合物：



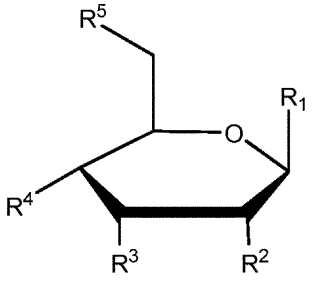
(式 Ib)

、
ｃ．式Ｉｃの化合物：



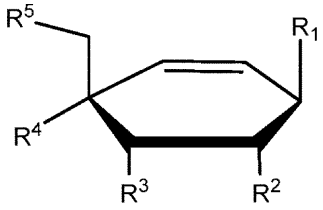
(式 Ic)

、
ｄ．式Ｉｄの化合物：



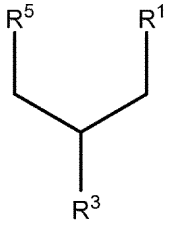
(式 Id)

、
ｅ．式Ｉｅの化合物：



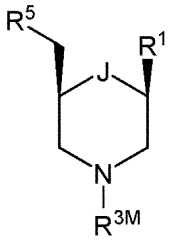
(式 Ie)

、
ｆ．式Ｉｆの化合物：


(式 If)

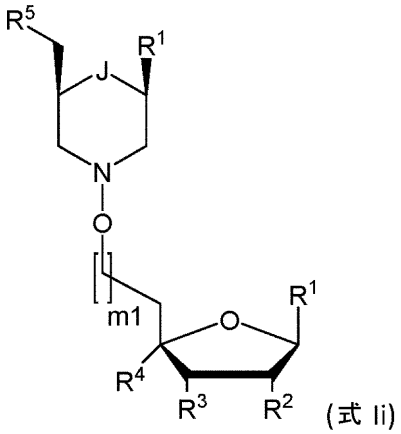
、

ｇ．式Ｉｇの化合物：


(式 Ig)

、及び

ｈ．式Ｉｉの化合物：


(式 Ii)

からなる群から選択される化合物であって、

式中、

ｍ１が、０、１、２、又は３（例えば、０又は１）であり、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ$_3$）であり、

Ｒ^{1}が、Ｂ又は－Ｂ－Ｌ^1－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{1}が、リンカーであり、

Ｂが、核酸塩基であり、

Ｒ^{2}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{N}Ｒ^{6}であり、

各$R^{N}R^{6}$が、独立して、H、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、

各L^{2}が、リンカーであり、

R^{3}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－C_{4}～$_{30}$アルキル－ＯＮ（$CH_{2}R^{8}$）（$CH_{2}R^{9}$）、－Ｏ－C_{4}～$_{30}$アルキル－ＯＮ（$CH_{2}R^{8}$）（$CH_{2}R^{9}$）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）$CH_{2}CH_{2}$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、任意に、R^{3}及びR^{3}のうちの一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）$CH_{2}CH_{2}$Ｃ（Ｏ）－）であり、

R^{4}が、水素、置換されていてもよいC_{1}～$_{6}$アルキル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{6}$アルケニル、置換されていてもよいC_{2}～$_{6}$アルキニル、置換されていてもよいC_{1}～$_{6}$アルコキシ、若しくは－Ｚ－L^{2}－R^{6}であるか、

又はR^{4}及びR^{2}が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_{v}$－Ｙ－２’若しくは４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_{v}$－２’であり、

Ｙが、－Ｏ－、－CH_{2}－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（CH_{3}）$_{2}$－、－Ｓ－、－Ｎ（R^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）－、若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）－であり、

R^{10}及びR^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_{1}～C_{6}アルキル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～C_{6}アルケニル、若しくは置換されていてもよいC_{2}～C_{6}アルキニルであり、

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

ｖが、１、２、若しくは３であるか、

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

R^{5}が、R^{6}、－Ｚ－L^{2}－R^{6}、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－C_{4}～$_{30}$アルキル－ＯＮ（$CH_{2}R^{8}$）（$CH_{2}R^{9}$）、－Ｏ－C_{4}～$_{30}$アルキル－ＯＮ（$CH_{2}R^{8}$）（$CH_{2}R^{9}$）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_{2}$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_{2}$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_{2}$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノ

ジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ$_2$ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、

各Ｒ^{6}が、独立して、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$、＝Ｎ－ＯＲ^7、－Ｎ（Ｒ^7）－ＯＲ$^{7'}$、又は－Ｎ（Ｒ$^{7'}$）－ＯＲ^{7}であり、

各Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも１つがＨではないか、

又はＲ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合しているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド若しくはモルホリン）を形成し、

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

Ｒ^{3M}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）であり、

ただし、前記化合物が式Ｉａ～Ｉｇの化合物であるとき、前記化合物が、少なくとも１つのＲ^{6}基を含む、

前記化合物。

【請求項２】

Ｒ^{1}が、－Ｂ－Ｌ^1－Ｒ^{6}である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｒ^{1}が、Ｃ５位に－Ｌ^1－Ｒ^{6}を含むピリミジン核酸塩基であるか、又はＲ^{1}が、Ｎ４

位に－L^1－R^6を含むピリミジン核酸塩基であるか、又はR^1が、Ｎ２、Ｎ６若しくはＣ８位に－L^1－R^6を含むプリン核酸塩基であるか、又はR^1が、Ｎ２、Ｎ６、Ｃ８、若しくはＮ７－デアザ位に－L^1－R^6を含むＮ７－デアザプリン核酸塩基である、請求項１又は２に記載の請求項。

【請求項４】

L^1が、結合、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

R^2が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、２－メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、反応性リン基、固体支持体、リンカー、若しくは固体支持体に共有結合したリンカーであるか、又はR^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’若しくは４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－２’である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

R^2が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、若しくは－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）であるか、又はR^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

R^2が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミドである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’）である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

R^4が、Ｈ又は－Ｚ－L^2－R^6である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

R^4が、Ｈである、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

R^4が、－Ｚ－L^2－R^6である、請求項９に記載の化合物。

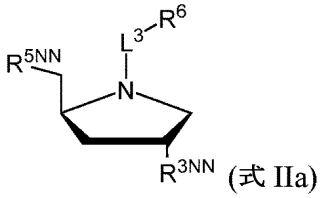
【請求項１２】

R^3が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

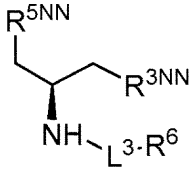
R^3が、－Ｚ－L^2－R^6、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】
R^3が、－Ｚ－L^2－R^6である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
R^3が、反応性リン、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
R^5が、R^6、ヒドロキシル、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
R^5が、R^6、ヒドロキシル、又は保護ヒドロキシルである、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
R^5が、R^6である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
R^{3M}が、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
式Ｉｇの化合物である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
式Ｉａの化合物である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
ａ．式ＩＩａの化合物：



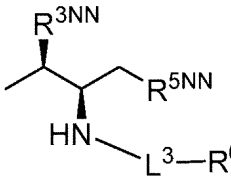
(式 IIa)

、
ｂ．式ＩＩｂの化合物：



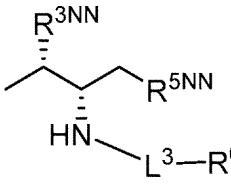
(式 IIb)

、
ｃ．式ＩＩｃの化合物：


(式 IIc)

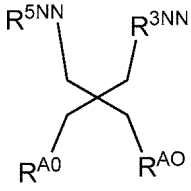
、

ｄ．式ＩＩｄの化合物：


(式 IId)

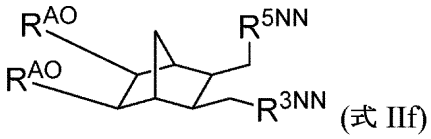
、

ｅ．式ＩＩｅの化合物：


(式 IIe)

、

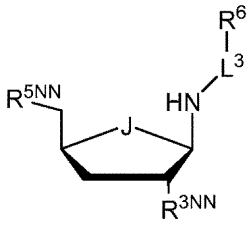
ｆ．式ＩＩｆの化合物：


(式 IIf)

、

及び

ｇ．式ＩＩｇの化合物：


(式 IIg)

からなる群から選択される化合物であって、

式中、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ$_3$）であり、

Ｌ^{3}が、リンカーであり、

Ｒ^{3NN}が、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－

Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－）であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲＮＲ６であり、

各ＲＮＲ６が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は窒素保護基であり、

各Ｌ２が、リンカーであり、

Ｒ５ＮＮが、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ)２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ)２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ２）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ２ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｍｅ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、ＨＯ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｍｅ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、

各ＲＡＯが、独立して、Ｒ６又は－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６であり、

各Ｒ６が、独立して、－Ｏ－Ｎ（Ｒ７）Ｒ７’、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ７）Ｒ７’、＝Ｎ－ＯＲ７、－Ｎ（Ｒ７）－ＯＲ７’、又は－Ｎ（Ｒ７’）－ＯＲ７であり、

各Ｒ７及びＲ７’が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、Ｒ７及びＲ７’のうちの少なくとも１つがＨではない、

前記化合物。
【請求項２４】
R^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
R^{3NN}が、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項２３～２４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
R^{3NN}が、反応性リン基、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
R^{5NN}が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、及びホスフェート模倣体である、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
R^{5NN}が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
L^{3}が、結合、置換されていてもよい$C_{1}～C_{20}$アルキレン、置換されていてもよい$C_{2}～C_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよい$C_{2}～C_{20}$アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^{1}、NR^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項２３～２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
各R^{AO}が、独立して、－Ｚ－L^{2}－R^{6}である、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｚが、Ｏである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
R^{6}が、－Ｏ－Ｎ（R^{7}）$R^{7'}$である、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
R^{6}が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^{7}）$R^{7'}$である、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
R^{7}及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つが、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び窒素保護基からなる群から選択される、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】
R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つが、ターゲティングリガンド、エンドソーム溶解性リガンド、及びＰＫ調節リガンドからなる群から選択される、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
R^7及び$R^{7'}$の両方が、Ｈではない、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
R^7及び$R^{7'}$が、同じである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
R^7及び$R^{7'}$が、異なる、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
R^7及び$R^{7'}$のうちの一方が、ターゲティングリガンドであり、R^7及び$R^{7'}$のうちの他方が、薬物動態修飾因子である、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
L^2が、結合、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４１】
R^1が、Ｂであり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^4が、Ｈであり、R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４２】
R^1が、Ｂであり、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、Ｈであり、R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４３】
R^1が、Ｂであり、R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’）であり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^5が、R^6である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４４】
R^1が、Ｂであり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルであり、ただし、R^2及びR^3のうちの一方のみが、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４５】
R^1が、Ｂであり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチル

アセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、Hであり、R^5が、R^6であり、ただし、R^2及びR^3のうちの一方のみが、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４６】

R^1が、－Ｂ－L^1－R^6であり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、Hであり、R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４７】

R^1が、－Ｂ－L^1－R^6であり、R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’）であり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４８】

R^1が、Ｂであり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^4が、Ｈであり、R^5が、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４９】

R^1が、Ｂであり、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、Ｈであり、R^5が、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５０】

R^1が、Ｂであり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^5が、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロ

チオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体であり、ただし、R^2及びR^3のうちの一方のみが、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５１】

R^1が、－Ｂ－L^1－R^6であり、R^2が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^4が、Ｈであり、R^5が、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５２】

R^1が、－Ｂ－L^1－R^6であり、R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’）であり、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^5が、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、シクロプロピルホスホネート、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５３】

式Ｉａの化合物である、請求項４１～５２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５４】

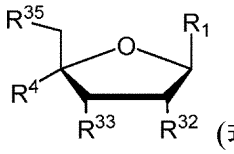
R^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーであり、R^{5NN}が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５５】

請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物を使用して調製された、オリゴヌクレオチド。

【請求項５６】

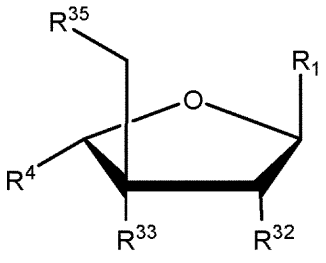
ａ．式ＩＩＩａのヌクレオチド：



(式 IIIa)

、

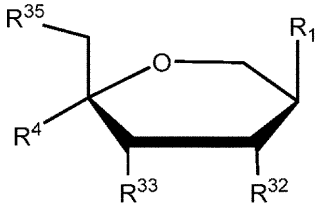
ｂ．式ＩＩＩｂのヌクレオチド：



(式 IIIb)

、

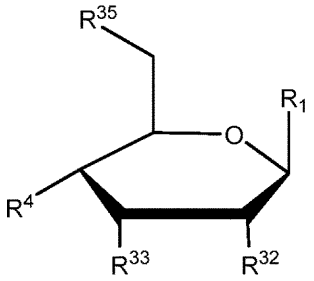
ｃ．式ＩＩＩｃのヌクレオチド：



(式 IIIc)

、

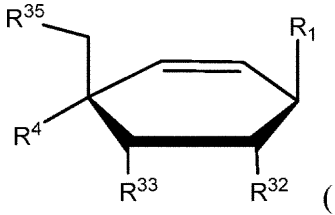
ｄ．式ＩＩＩｄのヌクレオチド：



(式 Id)

、

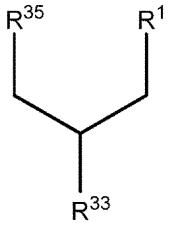
ｅ．式ＩＩＩｅのヌクレオチド：



(式 IIIe)

、

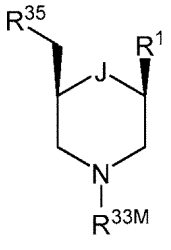
ｆ．式ＩＩＩｆのヌクレオチド：



(式 IIIf)

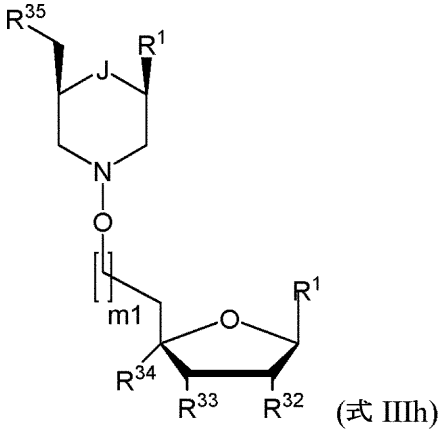
、

ｇ．式ＩＩＩｇのヌクレオチド：


(式 IIIg)

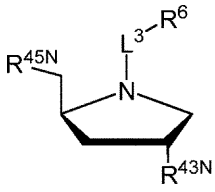
、

ｈ．式ＩＩＩｈのヌクレオチド：


(式 IIIh)

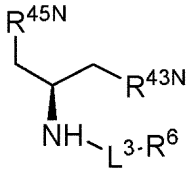
、

ｉ．式ＩＶａのヌクレオチド：


(式 IVa)

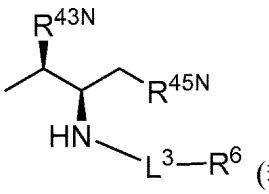
、

ｊ．式ＩＶｂのヌクレオチド：


(式 IVb)

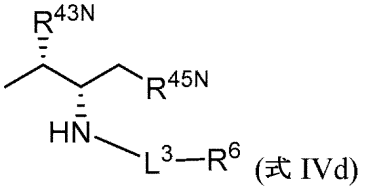
、

ｋ．式ＩＶｃのヌクレオチド：


(式 IVc)

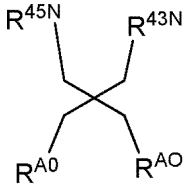
、

ｌ．式ＩＶｄのヌクレオチド：


(式 IVd)

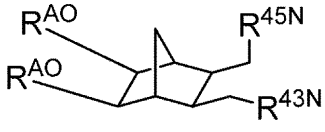
、

ｍ．式ＩＶｅのヌクレオチド：


(式 IVe)

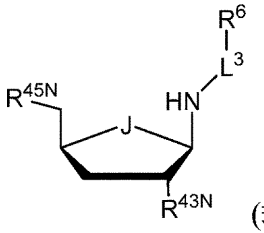
、

ｎ．式ＩＶｆのヌクレオチド：


(式 IVf)

、及び

ｏ．式ＩＶｇのヌクレオチド：


(式 IVg)

からなる群から選択される少なくとも１つのヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチドであって、

式中、

ｍ１が、０、１、２、又は３（例えば、０又は１）であり、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ$_3$）であり、

Ｒ^{1}が、Ｂ又は－Ｂ－Ｌ^1－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{1}が、リンカーであり、

Ｌ^{3}が、リンカーであり、

Ｂが、核酸塩基であり、

Ｒ^{32}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6

であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{NR6}であり、

各Ｒ^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、

各Ｌ^{2}が、リンカーであり、

Ｒ^{33}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_2$Ｒ^{9}）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_2$Ｒ^{9}）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、任意に、Ｒ^{3}及びＲ^{3}のうちの一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

Ｒ^{4}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、若しくは－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であるか、

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

Ｙが、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）－、若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）－であり、

Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、若しくは置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルであり、

Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキ－ＣＯ$_2$Ｈ、若しくは窒素保護基であり、

ｖが、１、２、若しくは３であるか、

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

Ｒ^{35}が、Ｒ^{6}、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_2$Ｒ^{9}）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_2$Ｒ^{9}）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、

モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ$_2$ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、

各Ｒ^{6}が、独立して、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$、＝Ｎ－ＯＲ^7、－Ｎ（Ｒ^7）－ＯＲ$^{7'}$、又は－Ｎ（Ｒ$^{7'}$）－ＯＲ^{7}であり、

各Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも１つがＨではないか、

又はＲ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合しているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド若しくはモルホリン）を形成し、

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

Ｒ^{33M}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、又は－Ｚ－Ｒ^{33L}であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{NR6}であり、

各Ｒ^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル

、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は窒素保護基であり、
各Ｒ３３Ｌが、リガンド、１つ以上のリガンドに共有結合したリンカー、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又はポリエチレングリコールであり、
Ｒ４３Ｎが、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－）、
Ｒ４５Ｎが、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ８）（ＣＨ２Ｒ９）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ)２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ)２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ２）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ２ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｍｅ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、ＨＯ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｈ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、Ｍｅ２Ｎ［－（ＣＨ２）ａ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］ｂ－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、
各ＲＡＯが、独立して、Ｒ６又は－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６であり、
ただし、前記オリゴヌクレオチドが式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇのヌクレオチドを含むとき、前記オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのＲ６基を含む、
前記オリゴヌクレオチド。

【請求項５７】
R^1が、－Ｂ－L^1－R^6である、請求項５５又は５６に記載のオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド。
【請求項５８】
R^1が、Ｃ５位に－L^1－R^6を含むピリミジン核酸塩基であるか、又はR^1が、Ｎ４位に－L^1－R^6を含むピリミジン核酸塩基であるか、又はR^1が、Ｎ２、Ｎ６若しくはＣ８位に－L^1－R^6を含むプリン核酸塩基であるか、又はR^1が、Ｎ２、Ｎ６、Ｃ８、若しくはＮ７－デアザ位に－L^1－R^6を含むＮ７－デアザプリン核酸塩基である、請求項５５～５７のいずれか一項に記載の請求項。
【請求項５９】
L^1が、結合、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項５５～５８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６０】
R^2が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、２－メトキシエチル）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、反応性リン基、固体支持体、リンカー、若しくは固体支持体に共有結合したリンカーであるか、又はR^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’若しくは４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－２’である、請求項５５～５９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６１】
R^2が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、若しくは－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）であるか、又はR^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２である、請求項５５～６０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６２】
R^2が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミドである、請求項５６～６１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６３】
R^2が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミドである、請求項５５～６２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６４】
R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２（例えば、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’）である、請求項５５～６３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６５】
R^4が、Ｈ又は－Ｚ－L^2－R^6である、請求項５５～６４のいずれか一項に記載のオ

リゴヌクレオチド。
【請求項６６】
Ｒ^{4}が、Ｈである、請求項６５に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６７】
Ｒ^{4}が、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}である、請求項６５に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６８】
Ｒ^{33}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項５５～６７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６９】
Ｒ^{33}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項５５～６８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７０】
Ｒ^{33}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～６９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７１】
Ｒ^{35}が、Ｒ^{6}、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシル、保護ヒドロキシ、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項５５～７０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７２】
Ｒ^{35}が、Ｒ^{6}、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又はビニルホスホネート（ＶＰ）基である、請求項５５～７１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７３】
Ｒ^{35}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～７２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７４】
Ｒ^{35}が、Ｒ^{6}である、請求項５５～７２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７５】
Ｒ^{35}が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項５５～７２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７６】
Ｒ^{3M}が、後続のヌクレオチド基へのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項５５～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７７】
Ｒ^{3M}が、後続のヌクレオチド基へのヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～７６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７８】
Ｒ^{43N}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項５５～７７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項７９】
R^{43N}が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８０】
R^{43N}が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項５５～７９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８１】
R^{43N}が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項５５～８０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８２】
R^{45N}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、ヒドロキシル、保護ヒドロキシ、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート）、モノジチオホスフェート、ホスホロチオレート、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート、アルキルホスホネート、アルキルエーテルホスホネート、ジアルキル末端ホスフェート、又はホスフェート模倣体である、請求項５５～８１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８３】
R^{45N}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～８２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８４】
R^{45N}が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項５５～８２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８５】
L^{3}が、結合、置換されていてもよい$C_1～C_{20}$アルキレン、置換されていてもよい$C_2～C_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよい$C_2～C_{20}$アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、$NR^1－C（O）$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項５５～８４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８６】
Ｚが、Ｏである、請求項５５～８５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８７】
R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$である、請求項５５～８６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８８】
R^6が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である、請求項５５～８７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８９】
R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つが、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び窒素保護基からなる群から選択される、請求項５５～８８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項９０】

R^7及び$R^{7'}$の両方が、Ｈではない、請求項５５～８９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９１】

L^2が、結合、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、$NR^1-C(O)$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項５５～９０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９２】

前記オリゴヌクレオチドの５’末端におけるヌクレオシドが、R^6基を含む、請求項５５～９１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９３】

前記オリゴヌクレオチドの５’末端におけるヌクレオシドが、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇから選択されるヌクレオシドを含む、請求項５５～９２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９４】

前記オリゴヌクレオチドの５’末端におけるヌクレオシドが、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇから選択されるヌクレオシドを含み、R^{35}が、R^6又は$-Z-L^2-R^6$である、請求項５５～９３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９５】

R^{32}及びR^{33}のうちの１つが、修飾ヌクレオチド間結合への結合である、請求項９３又は９４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９６】

前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端に、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、$-OC(O)CH_2CH_2C(O)-$）、水素、又はヒドロキシルを含む、請求項５５～９５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９７】

R^{32}、R^{33}、R^{35}、R^{43N}、及びR^{45N}のうちの少なくとも１つが、修飾ヌクレオチド間結合への結合である、請求項５５～９６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９８】

前記ヌクレオシドが、式Ｉａのヌクレオシドである、請求項５５～９７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９９】

３～５０個のヌクレオチドを含む、請求項５５～９８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１００】

少なくとも１つのリボヌクレオチドを含む、請求項５５～９９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１０１】

少なくとも１つの２’－デオキシリボヌクレオチドを含む、請求項５５～１００のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１０２】

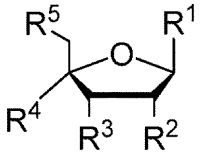
修飾核酸塩基又は非天然核酸塩基を有する少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１０３】

修飾リボース糖を有する少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０２の

いずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０４】
前記リボース糖の２’－位置にＨでもＯＨでもない基を含む少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０５】
２’－Ｆリボースを有する少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０６】
２’－ＯＭｅリボースを有する少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０７】
リボース糖以外の部分を含む少なくとも１つのヌクレオチドを含む、請求項５５～１０６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０８】
少なくとも１つの修飾ヌクレオチド間結合を含む、請求項５５～１０７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０９】
式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇからなる群から独立して選択される少なくとも２つ、例えば、３つ、４つ、又は５つの連続モノマーを含む、請求項５５～１０８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１１０】
固体支持体に結合されている、請求項５５～１０９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１１１】
少なくとも１つのヒドロキシル、リン酸、又はアミノ保護基を含む、請求項５５～１１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１１２】
第１のオリゴヌクレオチド鎖と、前記第１の鎖と実質的に相補的な第２のオリゴヌクレオチド鎖とを含む、二本鎖核酸であって、前記第１又は第２の鎖が、請求項５５～１１１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、前記二本鎖核酸。
【請求項１１３】
前記第１及び第２の鎖が、独立して、長さが１５～２５ヌクレオチドである、請求項１１２に記載の二本鎖核酸。
【請求項１１４】
ＲＮＡ干渉を誘導することができる、請求項１１２～１１３のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。
【請求項１１５】
一方又は両方の鎖が、そのそれぞれの５’末端又は３’末端上に１～５ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項１１２～１１４のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。
【請求項１１６】
一方の鎖のみが、その５’末端又は３’末端上に２ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項１１２～１１５のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。
【請求項１１７】
一方の鎖のみが、その３’末端上に２ヌクレオチドのオーバーハングを有する、請求項１１２～１１６のいずれか一項に記載の二本鎖核酸。
【請求項１１８】
対象における標的遺伝子の発現を低減する方法であって、前記対象に、
（ｉ）前記第１の鎖又は前記第２の鎖が、標的遺伝子に相補的である、請求項１１２～１１７のいずれか一項に記載の二本鎖ＲＮＡ、又は
（ｉｉ）標的遺伝子に相補的である、請求項５５～１１１のいずれか一項に記載のオリ

ゴヌクレオチド
のいずれかを投与することを含む、前記方法。
【請求項１１９】
式Ｉｈの化合物であって、


(式 Ih)

式中、
Ｒ^{1}が、核酸塩基であり、
Ｒ^{2}及びＲ^{4}が、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－Ｙ－２’又は４’－Ｙ－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－２’であり、
Ｙが、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）－であり、
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルであり、
Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{4}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{4}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０アルキ－ＣＯ$_{2}$Ｈ、又は窒素保護基であり、
ｖが、１、２、又は３であり、
Ｒ^{3}が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－）であり、
Ｒ^{5}が、Ｒ^{6}又は－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、
Ｒ^{6}が、独立して、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、
各Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも１つがＨではないか、
又はＲ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合しているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド若しくはモルホリン）を形成する、
前記化合物。
【請求項１２０】
Ｒ^{2}及びＲ^{4}が、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－Ｙ－２’である、請求項１１９に記載の化合物。
【請求項１２１】
ｖが１である、請求項１１９又は１２０に記載の化合物。
【請求項１２２】
Ｒ^{10}及びＲ^{11}のうちの１つがＨである、請求項１１９～１２１のいずれか一項に記

載の化合物。
【請求項１２３】
R^2及びR^4が、一緒になって、４’－ＣＨR^{11}－Ｏ－２’である、請求項１１９～１２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２４】
R^{11}が、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルである、請求項１１９～１２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２５】
R^3が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又は反応性リン基である、請求項１１９～１２４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２６】
R^3が、反応性リン基である、請求項１１９～１２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２７】
R^3が、－ＯＰ（ＯＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（ＳＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^P）Ｒ^{P3}、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^P）Ｒ^{P3}、及び－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^P）Ｒ^{P3}からなる群から選択される反応性リン基であり、各Ｒ^{P}が、独立して、置換されていてもよいC_1～$_6$アルキルであり、各Ｒ^{P2}が、独立して、置換されていてもよいC_1～$_6$アルキルであるか、又は２つのＲ^{P2}が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリルを形成し、各Ｒ^{P3}が、独立して、置換されていてもよいC_1～$_6$アルキルである、請求項１１９～１２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２８】
R^3が、－ＯＰ（ＯＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）である、請求項１１９～１２７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２９】
R^3が、－ＯＰ（ＯＲ^P）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_2$）であり、Ｒ^{P}が、シアノエチル（－CH_2CH_2CN）であり、各Ｒ^{P2}が、イソプロピルである、請求項１１９～１２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３０】
L^2が、結合、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、前記アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である、請求項１１９～１２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３１】
R^5が、R^6である、請求項１１９～１３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３２】
R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$である、請求項１１９～１３１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３３】
R^6が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である、請求項１１９～１３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３４】
R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つが、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、

オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ１～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び窒素保護基からなる群から選択される、請求項１１９～１３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３５】

Ｒ７及びＲ７’のうちの少なくとも１つが、ターゲティングリガンド、エンドソーム溶解性リガンド、及びＰＫ調節リガンドからなる群から選択される、請求項１１９～１３４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３６】

Ｒ７及びＲ７’の両方が、Ｈではない、請求項１１９～１３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３７】

Ｒ７及びＲ７’が、同じである、請求項１１９～１３６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３８】

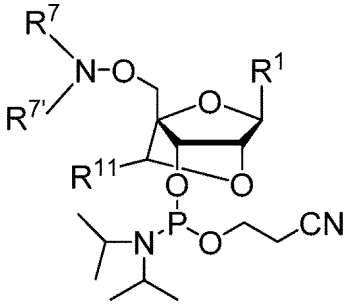
Ｒ７及びＲ７’が、異なる、請求項１１９～１３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３９】

Ｒ７及びＲ７’のうちの一方が、ターゲティングリガンドであり、Ｒ７及びＲ７’のうちの他方が、薬物動態修飾因子である、請求項１３８に記載の化合物。

【請求項１４０】

構造：



の化合物であり、式中、Ｒ１１が、Ｈ、置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～Ｃ６アルケニル、又は置換されていてもよいＣ２～Ｃ６アルキニルである、請求項１１９に記載の化合物。

【請求項１４１】

Ｒ１が、天然核酸塩基である、請求項１１９～１４０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４２】

Ｒ１が、非天然核酸塩基である、請求項１１９～１４０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４３】

Ｒ１が、修飾核酸塩基である、請求項１１９～１４２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４４】

Ｒ１が、少なくとも１つの窒素保護基を含む核酸塩基である、請求項１１９～１４３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４５】

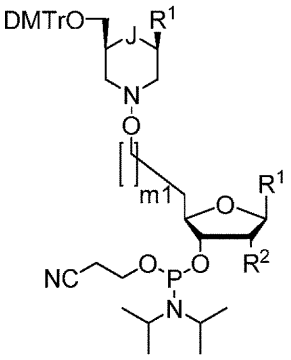
式Ｉｉの化合物であり、式中、

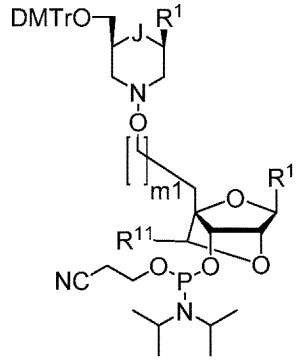
ｍ１が、０又は１であり、

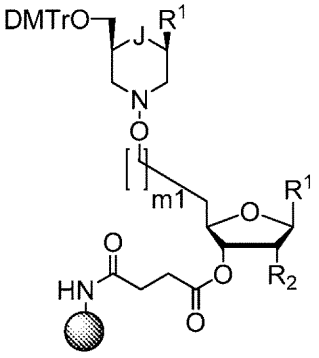
Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ２、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ３）であり、

R^1が、核酸塩基であり、
R^2が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－$C_{4～30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、又は－Ｏ－$C_{4～30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）であり、
R^4が、Ｈであるか、
又はR^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’若しくは４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－２’であり、
Ｙが、－Ｏ－、－CH_2－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（CH_3）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（R^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）－であり、
R^{10}及びR^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルであり、
R^{12}が、水素、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～4}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～4}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキ－CO_2H、又は窒素保護基であり、
ｖが、１、２、又は３であり、
R^3が、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）であり、
R^5が、ヒドロキシ、保護ヒドロキシ、リン酸基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ、又はビニルホスホネート基である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項１４６】
R^2が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、保護ヒドロキシ、又は置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である、請求項１４５に記載の化合物。
【請求項１４７】
R^2が、Ｈ、C_1～C_6アルコキシル、又はハロゲンである、請求項１４５又は１４６に記載の化合物。
【請求項１４８】
R^2が、Ｈ、ＯＭｅ、又はＦである、請求項１４５～１４７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４９】
R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’である、請求項１４５に記載の化合物。
【請求項１５０】
ｖが１である、請求項１４９に記載の化合物。
【請求項１５１】
R^{10}及びR^{11}のうちの１つがＨである、請求項１４９～１５０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５２】
R^2及びR^4が、一緒になって、４’－ＣＨR^{11}－Ｏ－２’である、請求項１４９～１

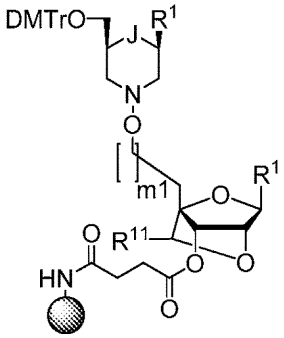
５１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５３】
R^{11}が、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルである、請求項１４９～１５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５４】
R^3が、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である、請求項１４５～１５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５５】
R^3が、反応性リン基である、請求項１４５～１５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５６】
R^3が、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（ＳR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｓ）（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（OR^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｓ）（OR^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＳR^P）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（OR^P）R^{P3}、－ＯＰ（Ｓ）（OR^P）R^{P3}、及び－ＯＰ（Ｏ）（ＳR^P）R^{P3}からなる群から選択される反応性リン基であり、各R^Pが、独立して、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、各R^{P2}が、独立して、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであるか、又は２つのR^{P2}が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリルを形成し、各R^{P3}が、独立して、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルである、請求項１４５～１５５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５７】
R^3が、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）である、請求項１４５～１５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５８】
R^3が、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）であり、R^Pが、シアノエチル（$-CH_2CH_2CN$）であり、各R^{P2}が、イソプロピルである、請求項１４５～１５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５９】
R^3が、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である、請求項１４５～１５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６０】
R^3が、固体支持体に共有結合したリンカーである、請求項１５９に記載の化合物。
【請求項１６１】
R^5が、ヒドロキシル若しくは保護ヒドロキシル、又はビニルホスホネートである、請求項１４５～１６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６２】
R^5が、ヒドロキシル又は保護ヒドロキシルである、請求項１４５～１６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６３】
R^5が、保護ヒドロキシルである、請求項１６２に記載の化合物。
【請求項１６４】
R^5が、－Ｏ－ＤＭＴである、請求項１６３に記載の化合物。
【請求項１６５】
構造：



、


、


又は



の化合物であり、式中、R^{11}が、H、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルであり、



が、固体支持体である、請求項１４５に記載の化合物。

【請求項１６６】

R^1が、天然核酸塩基である、請求項１４５～１６４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６７】

R^1が、非天然核酸塩基である、請求項１４５～１６６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６８】

R^1が、修飾核酸塩基である、請求項１４５～１６７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６９】

R^1が、少なくとも１つの窒素保護基を含む核酸塩基である、請求項１４５～１６８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７０】

Ｊが、Ｏである、請求項１４５～１６９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７１】

ｍ１が、０である、請求項１４５～１７０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７２】

ｍ１が、１である、請求項１４５～１７０のいずれか一項に記載の化合物。

【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、２０２２年３月２９日に出願された米国仮出願第６３／３２４，９０７号、２０２１年９月２２日に出願された米国仮出願第６３／２４７，０６７号、及び２０２１年７月９日に出願された米国仮出願第６３／２２０，３３３号の米国特許法§１１９（ｅ）に基づく利益を主張するものであり、それらの全ての内容は、参照によりその全体が本

明細書に組み込まれる。

【０００２】

技術分野

本開示は、概して、１つ以上のリガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

背景

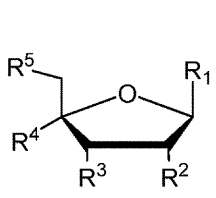
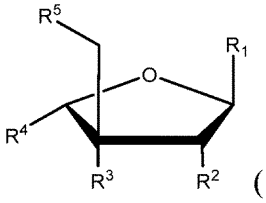
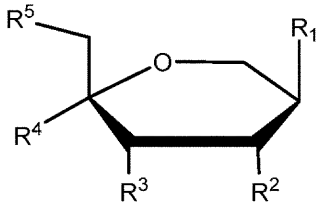
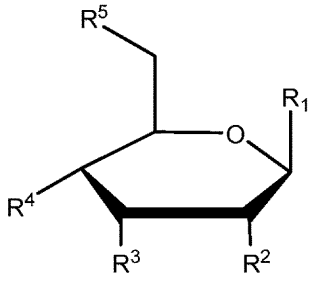
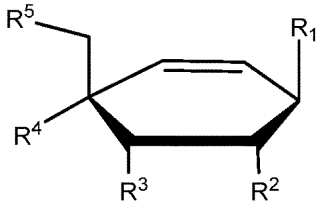
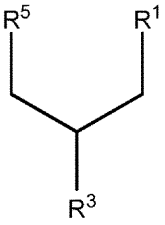
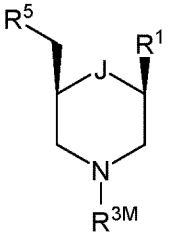
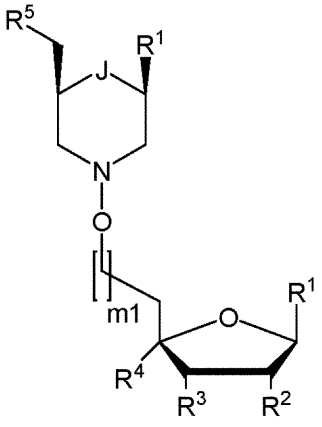
当技術分野では、リガンドをオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするためのモノマー及び方法に対する必要性がある。本開示は、これらの必要性に対処する。

【発明の概要】

【０００４】

概要

一態様では、式Ｉａ～Ｉｇ及びＩｉからなる群から選択される化合物であって、


(式 Ia),

(式 Ib),

(式 Ic),

(式 Id),

(式 Ie),

(式 If)

(式 Ig) 及び

(式 Ii)

式中、

ｍ１が、０、１、２、又は３（例えば、ｍ１が、０又は１）であり、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ$_3$）であり、
Ｒ^{1}が、Ｂ又は－Ｂ－Ｌ^1－Ｒ^{6}であり、
Ｌ^{1}が、リンカーであり、
Ｂが、核酸塩基であり、
Ｒ^{2}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、
各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{NR6}であり、
各Ｒ^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、
各Ｌ^{2}が、リンカーであり、
Ｒ^{3}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、任意に、Ｒ^{3}及びＲ^{3}のうちの一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）であり、
Ｒ^{4}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、若しくは－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であるか、
又はＲ^{4}及びＲ^{2}が、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_v$－Ｙ－２’若しくは４’－Ｙ－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_v$－２’であり、
Ｙが、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）－、若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）－であり、
Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、若しくは置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルであり、
Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキ－ＣＯ$_2$Ｈ、若しくは窒素保護基であり、
ｖが、１、２、若しくは３であるか、

又はR^{4}及びR^{3}が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよいC$_{3\sim8}$シクロアルキル、置換されていてもよいC$_{3\sim8}$シクロアルケニル、若しくは置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリルを形成し、

R^{5}が、R^{6}、－Z－L^{2}－R^{6}、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC$_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよいC$_{2\sim30}$アルキニル、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－O－C$_{4\sim30}$アルキル－ON（CH$_{2}$R^{8}）（CH$_{2}$R^{9}）、－O－C$_{4\sim30}$アルキル－ON（CH$_{2}$R^{8}）（CH$_{2}$R^{9}）、ビニルホスホネート（VP）基、C３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（HO）$_{2}$（O）P－O－５’）、ジホスフェート（（HO）$_{2}$（O）P－O－P（HO）（O）－O－５’）、トリホスフェート（（HO）$_{2}$（O）P－O－（HO）（O）P－O－P（HO）（O）－O－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（HO）２（S）P－O－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（HO）（HS）（S）P－O－５’）、ホスホロチオレート（（HO）２（O）P－S－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（HO）$_{2}$（O）P－NH－５’、（HO）（NH$_{2}$）（O）P－O－５’）、アルキルホスホネート（R（OH）（O）P－O－５’、R＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（R（OH）（O）P－O－５’、R＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（CH$_{2}$OMe）、エトキシメチルなど）、（HO）$_{2}$（X）P－O［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’又は（HO）２（X）P－O［－（CH$_{2}$）$_{a}$－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’又は（HO）２（X）P－［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’（式中、Xは、O、S、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、HO［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、H$_{2}$N［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、H［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、Me$_{2}$N［－（CH$_{2}$）$_{a}$－O－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、HO［－（CH$_{2}$）$_{a}$－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、H$_{2}$N［－（CH$_{2}$）$_{a}$－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、H［－（CH$_{2}$）$_{a}$－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、Me$_{2}$N［－（CH$_{2}$）$_{a}$－P（X）（OH）－O］$_{b}$－５’、式中、Xは、O又はSであり、a及びbは、各々独立して、１～１０である）であり、

各R^{6}が、独立して、－O－N（R^{7}）R$^{7’}$、－O－N＝C（R^{7}）R$^{7’}$、＝N－OR^{7}、－N（R^{7}）－OR$^{7’}$、又は－N（R$^{7’}$）－OR^{7}であり、

各R^{7}及びR$^{7’}$が、独立して、H若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルケニル、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（PEG）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、R^{7}及びR$^{7’}$のうちの少なくとも１つがHではないか、

又はR^{7}及びR^{7}が、それらが結合しているNと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド若しくはモルホリン）を形成し、

各R^{8}及びR^{9}が、独立して、H、ターゲティングリガンド（例えば、GalNac）、薬物動態修飾因子、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルケニル、又は置換されていてもよいC$_{1\sim30}$アルキニルであり、

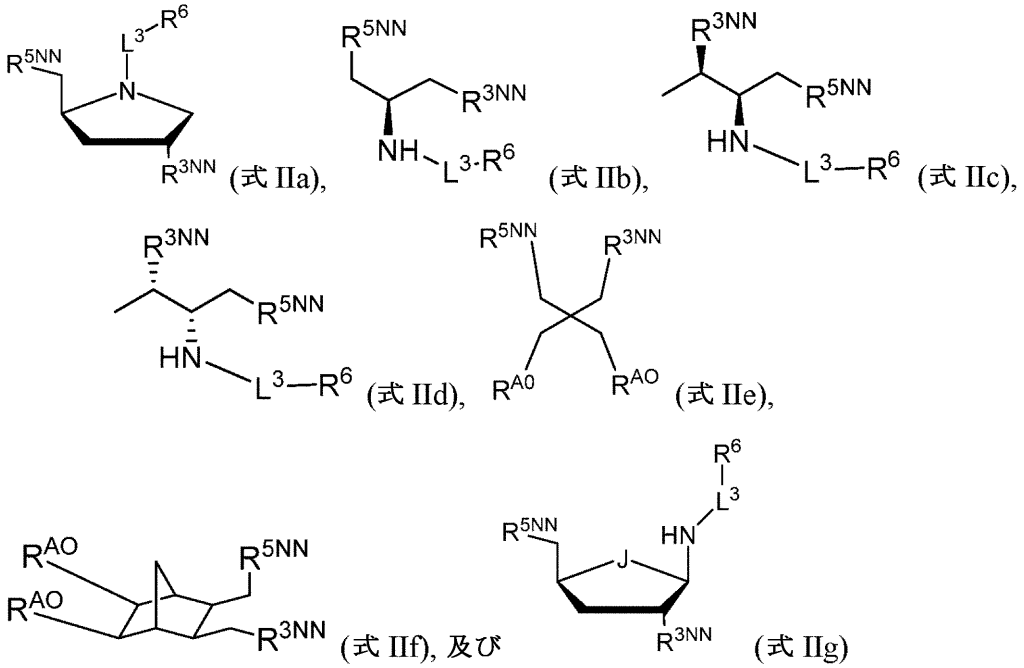
R^{3M}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－OC（O）CH_2CH_2C（O）－）であり、

ただし、化合物が式Ｉａ～Ｉｇの化合物であるとき、化合物が、少なくとも１つのR^6基を含む、

前記化合物が本明細書に提供される。

【０００５】

別の態様では、式ＩＩａ～ＩＩｇからなる群から選択される化合物であって、



式中、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、CH_2、又はＮ－アルキル（例えば、NCH_3）であり、

L^3が、リンカーであり、

R^{3NN}が、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、固体支持体、リンカー、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－OC（O）CH_2CH_2C（O）－）であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はNR^{NR6}であり、

各R^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、

各L^2が、リンカーであり、

R^{5NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－$C_{4～30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－Ｏ－$C_{4～30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（NH_2）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（CH_2OMe）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、H_2N［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Me_2N［－（CH_2）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、H_2N［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Me_2N［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、

各R^{AO}が、独立して、R^6又は－Ｚ－L^2－R^6であり、

各R^6が、独立して、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$、＝Ｎ－ＯR^7、－Ｎ（R^7）－Ｏ$R^{7'}$、又は－Ｎ（$R^{7'}$）－ＯR^7であり、

各R^7及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つがＨではない、

前記化合物が本明細書に提供される。

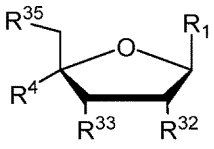
【０００６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、化合物が、式Ｉａの化合物である。

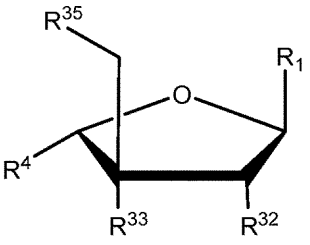
【０００７】

式Ｉａ～Ｉｇ、Ｉｉ及びＩＩａ～ＩＩｇの化合物が、合成オリゴヌクレオチドに有用である。したがって、別の態様では、式Ｉａ～Ｉｇ、Ｉｉ、及びＩＩａ～ＩＩｆの化合物から選択される化合物を使用して調製されたオリゴヌクレオチドが本明細書に提供される。

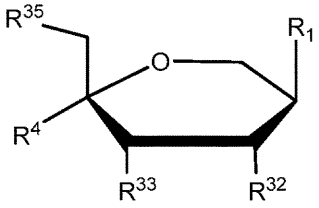
例えば、



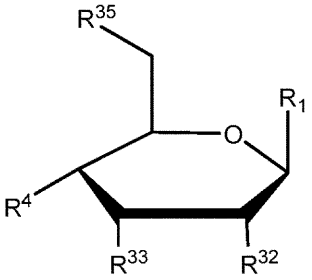
(式 IIIa),



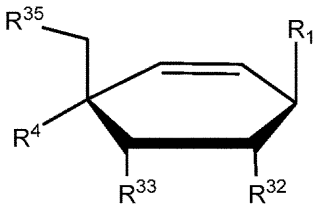
(式 IIIb),



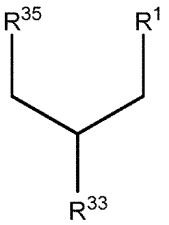
(式 IIIc),



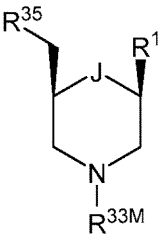
(式 Id),



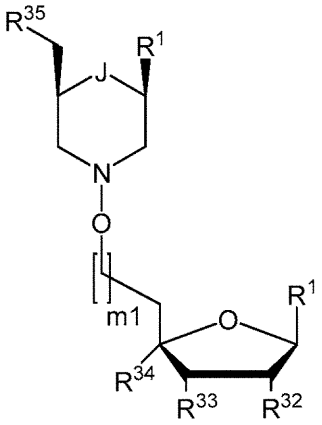
(式 IIIe),



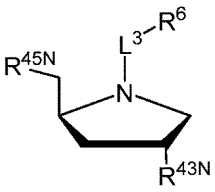
(式 IIIf),



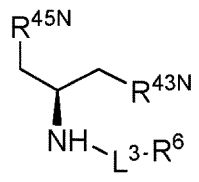
(式 IIIg),

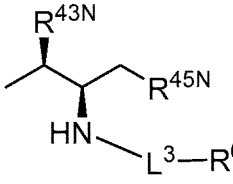


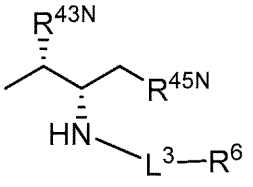
(式 IIIh),

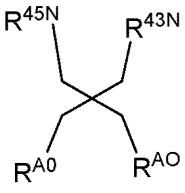


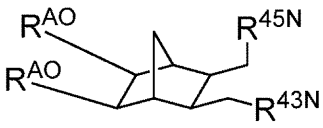
(式 IVa),

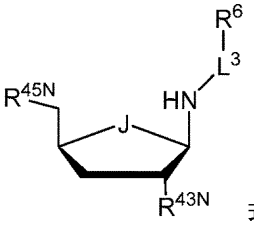


(式IVb),


(式IVc),


(式IVd),


(式IVe),


(式IVf), 及び


式(IVg)

である式ＩＩＩａ～ＩＩＩｈ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドからなる群から選択される少なくとも１つのヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド。

【０００８】

式ＩＩＩａ～ＩＩＩｈ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシドにおいて、

ｍ１が、０、１、２、又は３（例えば、ｍ１が、０又は１）であり、

Ｊが、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_2$、又はＮ－アルキル（例えば、ＮＣＨ$_3$）であり、

Ｒ^{1}が、Ｂ又は－Ｂ－Ｌ^1－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{1}が、リンカーであり、

Ｌ^{3}が、リンカーであり、

Ｂが、核酸塩基であり、

Ｒ^{32}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、

各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{NR6}であり、

各Ｒ^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、

各Ｌ^{2}が、リンカーであり、

Ｒ^{33}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシ

エトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、任意に、Ｒ^{3}及びＲ^{3}のうちの一方のみが、リン酸基、反応性リン基、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり、

Ｒ^{4}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルコキシ、若しくは－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であるか、

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

Ｙが、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）－、若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）－であり、

Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルであり、

Ｒ^{12}が、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～4}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキ－ＣＯ$_2$Ｈ、又は窒素保護基であり、

ｖが、１、２、若しくは３であるか、

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

Ｒ^{35}が、Ｒ^6、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエ

ーテル、例えば、メトキシメチル（CH_2OMe）、エトキシメチルなど）、（HO）$_2$（X）P－O［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’又は（HO）2（X）P－O［－（CH_2）$_a$－P（X）（OH）－O］$_b$－5’又は（HO）2（X）P－［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’（式中、Xは、O、S、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、HO［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、H_2N［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、H［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、Me_2N［－（CH_2）$_a$－O－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、HO［－（CH_2）$_a$－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、H_2N［－（CH_2）$_a$－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、H［－（CH_2）$_a$－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、Me_2N［－（CH_2）$_a$－P（X）（OH）－O］$_b$－5’、式中、Xは、O又はSであり、a及びbは、各々独立して、１～１０である）であり、

各R^6が、独立して、－O－N（R^7）$R^{7'}$、－O－N＝C（R^7）$R^{7'}$、＝N－OR^7、－N（R^7）－O$R^{7'}$、又は－N（$R^{7'}$）－OR^7であり、

各R^7及び$R^{7'}$が、独立して、H若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）であり、ただし、任意で、R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つがHではないか、

又はR^7及び$R^{7'}$が、それらが結合しているNと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド若しくはモルホリン）を形成し、

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

R^{33M}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－O－$C_{4～30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－OC（O）CH_2CH_2C（O）－）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、又は－Z－R^{33L}であり、

各Zが、独立して、非存在、結合、O、S、又はNR^{NR6}であり、

各R^{NR6}が、独立して、H、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、又は窒素保護基であり、

各R^{33L}が、リガンド、１つ以上のリガンドに共有結合したリンカー、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、又はポリエチレングリコールであり、

R^{43N}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキ

シカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、

Ｒ^{45N}が、Ｒ^6、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ)$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ)$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ$_2$ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）であり、

各Ｒ^{AO}が、独立して、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、

ただし、オリゴヌクレオチドが、少なくとも１つのＲ^{6}基を含む。

【０００９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{32}又はＲ^{33}のうちの一方が、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であるか、又はＲ^{35}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【００１０】

更に別の態様では、第１の鎖及び第１の鎖に相補的な第２の鎖を含む二本鎖核酸であって、第１及び第２の鎖のうちの少なくとも１つが、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇから選択されるヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、二本鎖核酸が本明細書に提供される。

【００１１】

別の態様では、対象における標的遺伝子の発現を阻害又は低減するための方法が本明細

書に提供される。方法は、対象に、（ｉ）本明細書に説明される二本鎖ＲＮＡであって、ｄｓＲＮＡの鎖のうちの１つが、標的遺伝子に相補的である、二本鎖ＲＮＡ、及び／又は（ｉｉ）標的遺伝子に相補的である、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドを投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

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

【００１３】

【図１】本開示の一部の例示的な実施形態の概略図である。

【図２Ａ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図２Ｂ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図３】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図４】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図５Ａ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図５Ｂ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図６Ａ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図６Ｂ】本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図６Ｃ】核酸に組み込まれた、本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図６Ｄ】核酸に組み込まれた、本開示の実施形態による例示的なヌクレオチドモノマーを図示する。

【図７】図７～図１０は、本開示の実施形態による、プロリノール骨格（図７）、セリノール骨格（図８）、Ｄ－及びＬ－スレオニノール骨格（図９）、並びにペンタエリスリトール及びノルボルニル骨格（図１０）に由来するコンジュゲートに基づく、例示的な非ヌクレオチドモノマーを図示する。

【図８】図７の説明を参照のこと。

【図９】図７の説明を参照のこと。

【図１０】図７の説明を参照のこと。

【図１１】アルデヒド及びケトンリンカーを有する例示的なリガンドを図示する。

【図１２】二本鎖核酸中の例示的な修飾部位の概略図である。

【図１３】二本鎖核酸中の例示的な修飾部位の概略図である。

【図１４】二本鎖核酸中の例示的な修飾部位の概略図である。

【図１５Ａ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１５Ｂ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１５Ｃ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１５Ｄ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１５Ｅ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１５Ｆ】ｈｏｍｏ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の合成後コンジュゲーションの結果を示す。

【図１６】本開示の実施形態による、ＡＯＣＣコンジュゲートビルディングブロックからのＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成を図示する。

【図１７】図１７Ａ～図１７Ｄは、本開示の実施形態による、コンジュゲートされたオリゴヌクレオチドの分析を示す。

【図１８】本開示の一部の例示的な態様の概略図である。
【図１９】本開示の一部の実施形態による、一部の例示的なＡＯＣＣビルディングブロックを図示する。
【図２０】本開示の一部の例示的な態様の概略図である。
【図２１】図２１～図２４は、本開示の実施形態による、例示的なビルディングブロックを図示する。
【図２２】図２１～図２４は、本開示の実施形態による、例示的なビルディングブロックを図示する。
【図２３】図２１～図２４は、本開示の実施形態による、例示的なビルディングブロックを図示する。
【図２４】図２１～図２４は、本開示の実施形態による、例示的なビルディングブロックを図示する。
【図２５】ＡＯＣＣビルディングブロックからのオリゴヌクレオチド合成を示すスキームである。
【図２６】オリゴヌクレオチドの合成後コンジュゲーションを図示する。
【図２７】ポリ－ｄＴ配列から調製された粗コンジュゲートのＬＣＭＳ分析を示す。
【図２８】固体支持体上のオリゴヌクレオチドの合成後コンジュゲーションを図示する。
【図２９】固体支持体上のオリゴヌクレオチドの合成後コンジュゲーションからの粗コンジュゲートのＬＣＭＳ分析を示す。
【図３０】ＡＯＣＣケミストリーのための一部の例示的なペプチドを図示する。
【図３１】ＡＯＣＣのための一部の例示的な非ヌクレオチド骨格を図示する。
【図３２】ＡＯＣＣ修飾のための一部の例示的なカルボニル及び酸化合物を図示する。
【図３３】本開示の一部の実施形態による、２’－又は３’－修飾糖を含む一部の例示的な化合物を図示する。
【図３４】本開示の一部の実施形態による、Ｃ４－又はＣ５－置換ピリミジンを含む一部の例示的な化合物を図示する。
【図３５】本開示の一部の実施形態による、Ｎ６又はＣ８－置換ピリミジンを含む一部の例示的な化合物を図示する。
【図３６Ａ】本開示の一部の実施形態による多価ＡＯＣＣのための一部の例示的な非ヌクレオシド骨格を図示する。
【図３６Ｂ】本開示の一部の実施形態による多価ＡＯＣＣのための一部の例示的な非ヌクレオシド骨格を図示する。
【図３７Ａ】本明細書に開示される核酸配列で使用される一部の略語の構造を図示する。
【図３７Ｂ】本明細書に開示される核酸配列で使用される一部の略語の構造を図示する。
【図３８Ａ】本開示の一部の例示的な実施形態を図示する。
【図３８Ｂ】本開示の一部の例示的な実施形態を図示する。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
詳細な説明

上述の概括的説明及び以下の詳細な説明の両方は、例示的及び説明のみであり、特許請求の範囲のように本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。本明細書では、単数形の使用は、特に別途記載されない限り、複数形を含む。本明細書で使用される場合、「又は」の使用は、別途記載されない限り、「及び／又は」を意味する。更に、「含む」という用語、並びに「含む」及び「含まれる」などの他の形態の使用は、限定するものではない。また、特に別途記載されない限り、「要素」又は「構成要素」などの用語は、１つのユニットを含む要素及び構成要素、並びに１つ超のサブユニットを含む要素及び構成要素の両方を包含する。
【００１５】

本明細書で使用されるセクション見出しは、編成目的のみであり、説明される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。本出願に引用される全ての文書、又は文書の

一部分は、限定されるものではないが、特許、特許出願、記事、帳簿、及び論文を含み、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【００１６】

一態様では、式Ｉａ～Ｉｇ及びＩｉから選択される化合物が本明細書に提供される。

【００１７】

R^1（核酸塩基）

式Ｉａ～Ｉｇ及びＩｉの化合物、並びに式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇのヌクレオチドにおいて、R^1は、核酸塩基又は－L^1－R^6基を含む核酸塩基であり得る。

【００１８】

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

【００１９】

一部の実施形態では、非天然核酸塩基は、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、ヌブラリン、イソグアニシン、ツルシジン、２－（ハロ）アデニン、２－（アルキル）アデニン、２－（プロピル）アデニン、２－（アミノ）アデニン、２－（アミノアルキルル）アデニン、２－（アミノプロピル）アデニン、２－（メチルチオ）－N^6－（イソペンテニル）アデニン、７－（デアザ）アデニン、８－（アルケニル）アデニン、８－（アルキル）アデニン、８－（アルキニル）アデニン、８－（アミノ）アデニン、８－（ハロ）アデニン、８－（ヒドロキシル）アデニン、８－（チオアルキル）アデニン、８－（チオール）アデニン、N^6－（イソペンチル）アデニン、N^6－（メチル）アデニン、N^6、Ｎ

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

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

【００２０】

一部の実施形態では、非天然核酸塩基は、修飾核酸塩基であり、すなわち、核酸塩基は、本明細書に説明される核酸塩基修飾を含み、例えば、核酸塩基は、天然核酸塩基のうちの任意の核酸塩基の置換又は修飾類似体である。核酸塩基修飾の例としては、限定されるものではないが、当技術分野で知られている、アルキル基又はアミノアルキル、並びにグアニジニウム及びアミジン官能基などの他のカチオン性基を有するＣ－５ピリミジン、アルキル基又はアミノアルキル、並びにプリン、Ｇ－クランプ、グアニジニウムＧ－クランプ、及びシュードウリジンのグアニジニウム及びアミジン官能基などの他のカチオン性基を有するN^2－及びN^6－が挙げられる。

【００２１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、非天然核酸塩基が、ユニバーサル核酸塩基である。本明細書で使用される場合、ユニバーサル核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、及びウラシルの全てと、溶融挙動、細胞内酵素による認識、又はユニバーサル核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドの活性に実質的に影響せずに、塩基対形成し得る任意の修飾又は非修飾の天然又は非天然核酸塩基である。一部の例示的なユニバーサル核酸塩基としては、限定されるものではないが、２，４－ジフルオロトルエン、ニトロピロリル、ニトロインドリル、８－アザ－７－デアザアデニン、４－フルオロ－６－メチルベンズイミダゾール、４－メチルベンズイミダゾール、３－メチルイソカルボスチリリル、５－メチルイソカルボスチリリル、３－メチル－７－プロピニルイソカルボスチリリル、７－アザインドリル、６－メチル－７－アザインドリル、イミジゾピリジニル、９－メチル－イミジゾピリジニル、ピロロピリジニル、イソカルボスチリリル、７－プロピニルイソカルボスチリリル、プロピニル－７－アザインドリル、２，４，５－トリメチルフェニル、４－メチルイノリル、４，６－ジメチルインドリル、フェニル、ナプタレニル、アントラセニル、フェナントラセニル、ピレニル、スチルベニル、テトラセニル、ペンタセニル、及びその構造誘導体が挙げられる。

【００２２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、非成熟核酸塩基が、

保護核酸塩基である。本明細書で使用される場合、「保護核酸塩基」が、窒素保護基、及び／又は酸素保護基、及び／又は硫黄保護基を含む、核酸塩基を指す。

【００２３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、非天然核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、及びウラシルから選択される核酸塩基の修飾、保護、又は置換された類似体である。

【００２４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、$-L^1-R^6$を含むピリミジン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｃ５位に$-L^1-R^6$を含むピリミジン核酸塩基である。一部の実施形態では、R^1が、Ｃ５位で、$-L^1-R^6$で置換されたウラシルである。一部の実施形態では、R^1が、Ｃ５位で、$-L^1-R^6$で置換されたシトシンである。

【００２５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、４－アミノ基に連結された$-L^1-R^6$を含む４－アミノピリミジン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｃ４位でアミノに連結された$-L^1-R^6$を含むシチジンである。

【００２６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、$-L^1-R^6$を含むプリン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｃ２、Ｎ６、又はＣ８位に$-L^1-R^6$を含むプリン核酸塩基である。一部の実施形態では、R^1が、Ｃ２、Ｎ６、又はＣ８位のうちの１つで、$-L^1-R^6$で置換されたアデニンである。

【００２７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、$-L^1-R^6$を含む２－アミノプリン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｎ２、Ｎ６、又はＣ８位に$-L^1-R^6$を含む２－アミノプリン核酸塩基である。一部の実施形態では、R^1が、Ｎ２、Ｎ６、又はＣ８位のうちの１つで、$-L^1-R^6$で置換されたグアニンである。

【００２８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、$-L^1-R^6$を含むＮ７－デアザプリン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｃ２、Ｎ６、Ｃ８、又はＮ７－デアザ位に$-L^1-R^6$を含むＮ７－デアザプリン核酸塩基である。一部の実施形態では、R^1が、Ｃ２、Ｎ６、Ｃ８、又はＮ７－デアザ位のうちの１つで、$-L^1-R^6$で置換されたＮ７－デアザアデニンである。

【００２９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^1が、$-L^1-R^6$を含む２－アミノ－Ｎ７－デアザプリン核酸塩基である。例えば、R^1が、Ｎ２、Ｎ６、Ｃ８、又はＮ７－デアザ位に$-L^1-R^6$を含む２－アミノ－Ｎ７－デアザプリン核酸塩基である。一部の実施形態では、R^1が、Ｃ２、Ｎ６、Ｃ８、又はＮ７－デアザ位のうちの１つで、$-L^1-R^6$で置換されたＮ７－デアザグアニンである。

【００３０】

L^1

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、L^1が、リンカーである。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、化合物の２つの部分を接続する有機部分を意味する。典型的には、リンカーは、直接結合、又は酸素若しくは硫黄などの原子、NR^{N1}、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）NR^1、ＳＯ、SO_2、SO_2NHなどのユニット、又は原子の鎖であって、例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シク

ロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、アルキルヘレロシクリルアルキニル（ａｌｋｙｌｈｅｒｅｒｏｃｙｃｌｙｌａｌｋｙｎｙｌ）、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、アルキニルヘレロアリール（ａｌｋｙｎｙｌｈｅｒｅｒｏａｒｙｌ）など、を含み、１つ若しくは複数のメチレンが、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環によって中断又は終結され得、R^{N1}は、水素、アシル、脂肪族、又は置換された脂肪族である。

【００３２】

一部の実施形態では、リンカーが、切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、標的細胞内部のプロセスに依存して、細胞質内での還元、リソソーム若しくはエンドソームにおける酸性条件への曝露、又は細胞内の特定の酵素（例えば、プロテアーゼ）による切断としてリンカーが一緒に保持している２つの部分を遊離するリンカーである。そのように、切断可能なリンカーは、標的細胞内の内部移行及び処理後に、２つの部分をそれらの元の形態で解放することを可能にする。切断可能なリンカーとしては、限定されるものではないが、酵素（例えば、ペプチドリンカー）、還元条件（例えば、ジスルフィドリンカー）、又は酸性条件（例えば、ヒドラゾン及び炭酸塩）によって結合が切断され得るリンカーが挙げられる。

【００３３】

概して、切断可能なリンカーは、少なくとも１つの切断可能な連結基を含む。切断可能な連結基とは、細胞の外部で十分に安定であるが、標的細胞内に入ると、切断されて、リンカーが一緒に保持している２つの部分を解放する基である。好ましい実施形態では、切断可能な連結基は、対象の血液若しくは血清中、又は第２の基準条件（例えば、血液若しくは血清中に見られる状態を模倣するか又は表すように選択することができる）下よりも標的細胞中若しくは第１の基準条件（例えば、細胞内条件を模倣するか又は表すように選択され得る）下で少なくとも１０倍以上、好ましくは少なくとも１００倍速く切断される。

【００３４】

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

【００３５】

ジスルフィド結合などの、切断可能な連結基は、ｐＨの影響を受け易い場合がある。ヒト血清のｐＨは７．４であるが、平均細胞内ｐＨはわずかに低く、約７．１～７．３の範

囲である。エンドソームは、５．５～６．０の範囲のより酸性のｐＨであり、またリソソームは、およそ５．０の更により酸性のｐＨである。一部のリンカーは、好ましいｐＨで切断される切断可能な連結基を有し、それによってリガンドから細胞の内側、又は細胞の所望の区画内にカチオン性脂質を放出する。

【００３６】

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

【００３７】

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

【００３８】

切断可能な連結基の１つのクラスは酸化還元切断可能な連結基であり、これは、還元又は酸化時に切断される本発明によるｄｓＲＮＡ分子において使用され得る。還元的に切断可能な連結基の例としては、ジスルフィド連結基（－Ｓ－Ｓ－）が挙げられる。候補の切断可能な連結基が、好適な「還元的に切断可能な連結基」であるか、又は例えば、特定のｉＲＮＡ部分及び特定のターゲティング物質とともに使用するのに好適であるか否かを決定するために、本明細書において説明される方法に目を向けることができる。例えば、細胞中、例えば標的細胞中で観察されるであろう切断の速度を模倣する、当技術分野で公知の試薬を使用してジチオスレイトール（ＤＴＴ）又は他の還元剤とともにインキュベートすることによって、候補を評価することができる。候補はまた、血液又は血清条件を模倣するように選択された条件下で評価することもできる。好ましい実施形態では、候補化合物は、血液中で最大で１０％切断される。好ましい実施形態では、有用な候補化合物は、血液中（又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞中で（又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下で）少なくとも２、４、１０、又は１００倍速い速度で分解される。候補化合物の切断の速度は、細胞内媒体を模倣するように選択された条件下での標準酵素動態アッセイを用いて決定され、細胞外媒体を模倣するように選択された条件と比較され得る。

【００３９】

本発明によるｄｓＲＮＡ分子において使用され得るリン酸系切断可能な連結基は、リン酸基を分解又は加水分解する作用物質によって切断される。細胞中においてリン酸基を切断する作用物質の例としては、細胞中のホスファターゼなどの酵素がある。ホスフェート系連結基の例としては、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（

Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｒｋ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｒｋ）－Ｓ－があり、式中、Ｒｋはそれぞれの出現において、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ２０アルキル、Ｃ１～Ｃ２０ハロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｃ７～Ｃ１２アラルキルであり得る。好ましい実施形態は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｓ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（ＯＨ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｏ－、－Ｓ－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）－Ｓ－、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（Ｈ）－Ｓ－である。好ましい実施形態としては、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－がある。これらの候補は、上述のものと類似した方法を使用して評価することができる。

【００４０】

本発明によるｄｓＲＮＡ分子において使用され得る酸切断可能な連結基は、酸性条件下で切断される連結基である。好ましい実施形態では、酸切断可能な連結基は、ｐＨが約６．５以下（例えば、約６．０、５．５、５．０、又はそれ以下）である酸性環境において、又は一般酸として作用し得る酵素などの作用物質によって、切断される。細胞において、特定の低ｐＨオルガネラ、例えば、エンドソーム及びリソソームは、酸切断可能な連結基のための切断環境を提供し得る。酸切断可能な連結基の例としては、限定されるものではないが、ヒドラゾン、エステル及びアミノ酸のエステルが挙げられる。酸切断可能な基は、一般式－Ｃ＝ＮＮ－、Ｃ（Ｏ）Ｏ、又は－ＯＣ（Ｏ）を有し得る。好ましい実施形態では、エステル（アルコキシ基）の酸素に結合する炭素は、アリール基、置換アルキル基又は第三級アルキル基、例えば、ジメチルペンチル若しくはｔ－ブチルである。これらの候補は、上述のものと類似した方法を使用して評価することができる。

【００４１】

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

【００４２】

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

【００４３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{1}が、結合、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキレン、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1}、ＮＲ^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非

置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【００４４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、L^1が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレンであるか（例えば、－（CH_2）$_b$－、ｂが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である）、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。例えば、L^1が、置換されていてもよい置換C_{10}～C_{14}アルキレン又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニレンである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、L^1は、置換されていてもよいC_2アルキレン、C_{12}アルキレン、又はC_3アルキニレンである。

【００４５】

一部の実施形態では、L^1が、置換されていてもよいC_2～C_{16}アルキレンである。

【００４６】

一部の実施形態では、L^1が、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－脂肪族又は－脂肪族－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－脂肪族である。例えば、L^1が、－（CH_2）$_{nl}$－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{nl}$－CH_2－又は－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{nl}$－CH_2－であり、式中、各ｎｌが、独立して、０～１６である。例えば、L^1が、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{nl}$－CH_2－である。一部の実施形態では、L^1が、－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{nl}$－CH_2－である。一部の実施形態では、L^1が、－ＣＨ＝ＣＨＣ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{nl}$－CH_2－である。

【００４７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、L^1が、結合である。

【００４８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、L^1が、存在しない。

【００４９】

Ｚ

本明細書に説明される様々な態様では、各Ｚが、独立して、非存在、結合、Ｏ、Ｓ、又はNR^{NR6}であり、式中、R^{NR6}が、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は窒素保護基である。

【００５０】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｚが、Ｏである。

【００５１】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｚが、Ｓである。

【００５２】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｚが、NR^{NR6}である。

【００５３】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｚが、存在しない。

【００５４】

R^2

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ハロゲン、－OR^{322}、－SR^{323}、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、C_{1}～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、置換さ

れていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、アミノ（ＮＨ２）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒＣＨ２ＣＨ２ＯＲ３２４、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ）ｓＣＨ２ＣＨ２－Ｒ３２５、ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ３２６、脂質、脂質と共有結合したリンカー、リガンド、リガンドと共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体と共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

【００５５】

Ｒ３２２は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。Ｒ３２３は、Ｈ、硫黄保護基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。Ｒ３２４は、Ｈ、ヒドロキシル保護基、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールであり得る。Ｒ３２５は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、アミノ（ＮＨ２）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。Ｒ３２６は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、アミノ（ＮＨ２）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。

【００５６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ２は、－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６、水素、ハロゲン、－ＯＲ３２２、－ＳＲ３２３、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、Ｃ１～３０ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、アミノ（ＮＨ２）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｒＣＨ２ＣＨ２ＯＲ３２４、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＮＨ（ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ）ｓＣＨ２ＣＨ２－Ｒ３２５、ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ３２４である。

【００５７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ２が、－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ２～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～３０アルキニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート

、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、又は－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）である。例えば、Ｒ^{2}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【００５８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、又はアルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である。

【００５９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【００６０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【００６１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【００６２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}である。例えば、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、Ｚが、Ｏである。

【００６３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}である。例えば、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、Ｌ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{20}$アルキレン、置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、ＮＲ^1、ＮＲ^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【００６４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、Ｌ^{2}が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【００６５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}であり、Ｚが、Ｏであり、Ｌ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{20}$アルキレン、置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、ＮＲ^1、ＮＲ^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【００６６】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏであり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。
【００６７】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^2が、－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【００６８】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。
【００６９】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。
【００７０】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）R^7である。
【００７１】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’、又は４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－２’であり、ｖは、１、２、又は３であり、Ｙは、－Ｏ－、－CH_2－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（CH_3）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（R^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）－であり、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_6アルキル、置換されていてもよいC_2～C_6アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_6アルキニルであり、R^{12}は、水素、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシ、C_1～$_4$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～$_4$アルケニル、置換されていてもよいC_2～$_4$アルキニル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキル－CO_2H、又は窒素保護基である。
【００７２】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、ｖは、１である。態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、ｖは、２である。一部の実施形態では、Ｙが、Ｏである。
【００７３】
一部の実施形態では、R^2及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｏ－２’である。

【００７４】
同一の炭素と結合するＲ１０及びＲ１１は、同一であっても異なっていてもよいことに留意されたい。例えば、Ｒ１０及びＲ１１のうちの一方はＨであり得、Ｒ１０及びＲ１１のうちの他方は置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルであり得る。１つの非限定的な例では、Ｒ１０及びＲ１１の一方は、Ｈであり得、他方は、Ｃ１～Ｃ６アルキルであり得、これは、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、SO_2NH（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、Ｎ［（Ｃ１～Ｃ４）アルキル］２、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）アルキル（すなわち、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ）、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）ハロアルキル、（Ｃ２～Ｃ８）アルケニル、（Ｃ２～Ｃ８）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４又は５個の置換基で置換されていてもよく、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、Ｒ１０及びＲ１１は、独立して、Ｈであるか、又はNH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、若しくはＣ１～Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルキルである。態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ１０及びＲ１１のうちの一方は、Ｈであり、他方は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキルである。例えば、Ｒ１０及びＲ１１のうちの一方は、Ｈであり、他方は、－CH_3又はCH_2OCH_3である。態様のいずれか１つの一部の実施形態では、同一のＣと結合するＲ１０及びＲ１１は、同一である。例えば、同一のＣと結合するＲ１０及びＲ１１は、Ｈである。

【００７５】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ２及びＲ４は、一緒になって、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’である。例えば、Ｒ２及びＲ４は、一緒になって、４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’である。

【００７６】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ２及びＲ４は、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ１０Ｒ１１）－Ｏ－２’であり、Ｒ１０及びＲ１１のうちの１つは、Ｈであり、他方は、アルキル、二級アルキル、ホモ分岐アルキル、ヘテロ分岐アルキル、アルキルカルボン酸エステル、アルキルアミン、又はアルキルエーテルである。例えば、Ｒ２及びＲ４は、一緒になって、４’－ＣＨＲ１１－Ｏ－２’であり、式中、Ｒ１１は、アルキル、二級アルキル、ホモ分岐アルキル、ヘテロ分岐アルキル、アルキルカルボン酸エステル、アルキルアミン、又はアルキルエーテルである。

【００７７】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ２は、反応性リン基である。

【００７８】
理論に束縛されることを望むものではないが、反応性リン基は、例えば、ホスホジエステル及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含むヌクレオシド間結合を形成するのに有用である。そのような反応性リン基は、当該技術分野で公知であり、ホスホラミダイト、Ｈ－ホスホネート、ホスフェートトリエステル、及びリン含有キラル助剤を含むがこれらに限定されない、ＰＩＩＩ又はＰＶ価状態のリン原子を含む。反応性ホスファイトとしてのホスホラミダイト（ＰＩＩＩケミストリー）の形態の反応性リン基は、固相オリゴヌクレオチド合成のための好ましい反応性リン基である。その後、中間体ホスファイト化合物は、既知の方法を使用してＰｖ状態に酸化され、ホスホジエステル又はホスホロチオ

エートヌクレオシド間結合を生成する。

【００７９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、反応性リン基は、－ＯＰ（ＯＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）、－ＯＰ（ＳＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{Ｐ}）Ｈ、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{Ｐ}）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{Ｐ}）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{Ｐ}）Ｒ^{Ｐ３}、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{Ｐ}）Ｒ^{Ｐ３}、又は－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{Ｐ}）Ｒ^{Ｐ３}である。例えば、反応性リン基は、－ＯＰ（ＯＲ^{Ｐ}）（Ｎ（Ｒ^{Ｐ２}）$_{２}$）である。

【００８０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{Ｐ}は、置換されていてもよいＣ$_{１～６}$アルキルである。例えば、Ｒ^{Ｐ}は、Ｃ$_{１～６}$アルキルであり、これは、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_{２}$ＮＨ$_{２}$、ＳＯ$_{２}$（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、ＳＯ$_{２}$ＮＨ（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_{２}$、ＮＨ（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル］$_{２}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{２}$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）アルキル（すなわち、Ｃ$_{１～Ｃ８}$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{２～Ｃ８}$）アルケニル、（Ｃ$_{２～Ｃ８}$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_{２}$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_{２}$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_{２}$－ＣＨ（ＯＨ）］$_{ｍ}$－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｐ}$－ＯＨ、ＣＨ$_{２}$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_{ｍ}$－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｐ}$－ＮＨ$_{２}$、又はＣＨ$_{２}$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよく、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。一部の実施形態では、Ｒ^{Ｐ}は、ＣＮ又は－ＳＣ（Ｏ）Ｐｈで置換されていてもよいＣ$_{１～６}$アルキルである。例えば、Ｒ^{Ｐ}は、シアノエチル（－ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$ＣＮ）である。

【００８１】

反応性リン基において、各Ｒ^{Ｐ２}は、独立して、置換されていてもよいＣ$_{１～６}$アルキルである。例えば、各Ｒ^{Ｐ２}は、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ペンチル、又はヘキシルから選択され得る。２つ以上のＲ^{Ｐ２}基が反応性リン基中に存在する場合、それらは同一であっても異なっていてもよいことに留意されたい。したがって、一部の他の非限定的な例では、２つ以上のＲ^{Ｐ２}基が存在する場合、Ｒ^{Ｐ２}基は異なる。一部の他の非限定的な例では、２つ以上のＲ^{Ｐ２}基が存在する場合、Ｒ^{Ｐ２}基は同一である。態様のいずれか１つの一部の実施形態では、各Ｒ^{Ｐ２}は、イソプロピルである。

【００８２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、両方のＲ^{Ｐ２}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリルを形成する。例示的なヘテロシクリルとしては、限定されるものではないが、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、４－モルホリル、４－ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、１，４－ジアザペルヒドロエピニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニルなどが挙げられ、それらの各々は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_{２}$ＮＨ$_{２}$、ＳＯ$_{２}$（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、ＳＯ$_{２}$ＮＨ（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_{２}$、ＮＨ（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{１～Ｃ４}$）アルキル］$_{２}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{２}$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）アルキル（すなわち、Ｃ$_{１～Ｃ８}$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_{１～Ｃ８}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{２～Ｃ８}$）アルケニル、（Ｃ$_{２～Ｃ８}$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_{２}$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_{２}$－

Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、又は３個の置換基で任意に置換され得、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【００８３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^P、及びR^{P2}のうちの１つが、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい４～８員ヘテロシクリルを形成する。例示的なヘテロシクリルとしては、限定されるものではないが、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、４－モルホリル、４－ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、１，４－ジアザペルヒドロエピニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニルなどが挙げられ、それらの各々は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、又は３個の置換基で任意に置換され得、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【００８４】

反応性リン基において、各R^{P3}は、独立して、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。例えば、R^{P3}は、$C_{1\sim6}$アルキルであり得、これは、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよく、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{P3}は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ペンチル、又はヘキシルであり、それらの各々は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで任意に置換され得る。

【００８５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、反応性リン基は、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）である。例えば、反応性リン基は、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）であり、R^Pは、シアノエチル（－CH_2CH_2CN）であり、各R^{P2}は、イソプロピルである。

【００８６】

本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－ＯＰ（OR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（SR^P）（Ｎ（R^{P2}）$_2$）、－ＯＰ（Ｏ）（

ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{P}）Ｈ、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{P}）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{P}）Ｈ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{P}）Ｒ^{P3}、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{P}）Ｒ^{P3}、又は－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{P}）^{P3}である。

【００８７】

態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＰ（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（ＳＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{P}）Ｈ、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{P}）、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、各Ｒ^{P2}は、独立して、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、各Ｒ^{P3}は、独立して、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルである。

【００８８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＰ（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）である。例えば、Ｒ^{2}は、－ＯＰ（ＯＲ^{P}）（Ｎ（Ｒ^{P2}）$_{2}$）であり、式中、Ｒ^{P}は、シアノエチル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ）であり、各Ｒ^{P2}は、イソプロピルである。

【００８９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、Ｒ^{2}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈである。

【００９０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}が－ＯＲ^{322}である場合、Ｒ^{322}は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。

【００９１】

Ｒ^{2}が－ＳＲ^{323}である場合、Ｒ^{323}は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{323}は、水素である。

【００９２】

Ｒ^{2}が－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{r}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{324}である場合、ｒは、１～５０であり得、Ｒ^{324}は、出現ごとに独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～30}$アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又はＲ^{325}であり、Ｒ^{325}は、各出現について独立して、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【００９３】

Ｒ^{2}が－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ）$_{s}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{325}である場合、ｓは、１～５０であり得、Ｒ^{325}は、出現ごとに独立して、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【００９４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{322}、又は置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシである。例えば、Ｒ^{2}は、ハロゲン、－ＯＲ^{322}、又は置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｆ、ＯＨ、又は置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシである。

【００９５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、ＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{1～4}$）アルキル］$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{1～8}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{1～C}$

$_8$）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、O（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－C（O）－アルキレン、NH（Me）－C（O）－アルキレン、CH_2－C（O）－アルキル、C（O）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［CH（OH）］$_m$－（CH_2）$_p$－OH、CH_2－［CH（OH）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシであり、「m」及び「p」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^2は、NH_2、OH、C（O）NH_2、COOH、ハロ、SH、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－O（CH_2）$_t$$CH_3$であり、tは、１～２１である。

【００９６】

一部の実施形態では、tは、１４、１５、１６、１７、又は１８である。１つの非限定的な例では、tは、１６である。

【００９７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－O（CH_2）$_u$$R^{327}$であり、uは、２～１０であり、$R^{327}$は、$C_1$～$C_6$アルコキシ、アミノ（$NH_2$）、$CO_2H$、OH、又はハロである。例えば、$R^{327}$は、－$CH_3$又は$NH_2$である。したがって、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－O（CH_2）$_u$－OMeであるか、又はR^2は、－O（CH_2）$_u$$NH_2$である。

【００９８】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、uは、２、３、４、５、又は６である。例えば、uは、２、３、又は６である。１つの非限定的な例では、uは、２である。別の非限定的な例では、uは、３又は６である。

【００９９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、C_1～C_6ハロアルキルである。例えば、R^2は、C_1～C_4ハロアルキルである。本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、又は－CF_2（CF_3）$_2$である。

【０１００】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－OCH（CH_2OR^{328}）CH_2OR^{329}であり、R^{328}及びR^{329}は、独立して、H、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。例えば、R^{328}及びR^{329}は、独立して、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。

【０１０１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－CH_2C（O）NHR^{3210}であり、R^{3210}は、H、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。例えば、R^{3210}は、H又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。一部の実施形態では、R^{3210}は、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。

【０１０２】

R^3

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6、水素、ハロゲン、－OR^{332}、－SR^{333}、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、$C_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミ

ノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－O（CH_2CH_2O）$_r$$CH_2CH_2OR^{334}$、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－NH（CH_2CH_2NH）$_s$$CH_2CH_2$－$R^{335}$、NHC（O）$R^{336}$、脂質、脂質と共有結合したリンカー、リガンド、リガンドと共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体と共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

【０１０３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－Z－L^2－R^6、水素、ハロゲン、－OR^{322}、－SR^{323}、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、$C_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－O（CH_2CH_2O）$_r$$CH_2CH_2OR^{324}$、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－NH（CH_2CH_2NH）$_s$$CH_2CH_2$－$R^{325}$、NHC（O）$R^{324}$である。

【０１０４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－O－$C_{4\sim30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）、又は－O－$C_{4\sim30}$アルキル－ON（CH_2R^8）（CH_2R^9）である。例えば、R^3が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【０１０５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、又はアルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である。

【０１０６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－O－ジメチルアミノエトキシエチル（－O－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－O－Ｎ－メチルアセトアミド（－O－ＮＭＡ）である。

【０１０７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又はメトキシである。

【０１０８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6である。例えば、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏである。

【０１０９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6である。例えば、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2

～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、O、S、S（O）、SO_2、NR^1、NR^1－C（O）、C（O）、C（O）O、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０１１０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０１１１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、Zが、Oであり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、O、S、S（O）、SO_2、NR^1、NR^1－C（O）、C（O）、C（O）O、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０１１２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、Zが、Oであり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０１１３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、R^6が、－O－N（R^7）$R^{7'}$又は－O－N＝C（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^3が、－O－L^2－O－N（R^7）$R^{7'}$又は－O－L^2－O－N＝C（R^7）$R^{7'}$であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、O、S、S（O）、SO_2、NR^1、NR^1－C（O）、C（O）、C（O）O、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０１１４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、R^6が、－O－N（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、R^6が、－O－N（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、独立して、H若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０１１５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、R^6が、－O－N（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているNと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０１１６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、－Z－L^2－R^6であり、R^6が、－O－N＝C（R^7）R^7である。

【０１１７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3が、反応性リン基である。任意で、R

^{2}及びR^{3}のうちの１つのみが反応性リン基である。

【０１１８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、R^{3}は、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2C（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。任意で、R^{2}及びR^{3}のうちの１つのみが、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカーである。

【０１１９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}が$-OR^{332}$である場合、R^{332}は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。例えば、R^{332}は、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、水素であり得る。一部の実施形態では、R^{3}は、－ＯＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CO_2H$である。

【０１２０】

R^{3}が$-SR^{333}$である場合、R^{333}は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{333}は、水素である。

【０１２１】

R^{3}が$-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{334}$である場合、ｒは、１～５０であり得、$R^{334}$は、出現ごとに独立して、Ｈ、$C_1$～$C_{30}$アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又はR^{335}であり、R^{335}は、出現ごとに独立して、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【０１２２】

R^{3}が$-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{335}$である場合、ｓは、１～５０であり得、$R^{335}$は、出現ごとに独立して、アミノ（$NH_2$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【０１２３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}は、水素、ハロゲン、$-OR^{332}$、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。例えば、R^{3}は、ハロゲン、$-OR^{332}$、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}は、Ｆ、ＯＨ、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。

【０１２４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$、又は$CH_2$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{3}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3}は、$-O(CH_2)_tCH_3$であり、ｔは、１～２１である。

【０１２５】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－Ｏ（CH_2）$_u$$R^{337}$であり、ｕは、２～１０であり、$R^{337}$は、$C_1$～$C_6$アルコキシ、アミノ（$NH_2$）、$CO_2H$、ＯＨ、又はハロである。例えば、$R^{337}$は、－$CH_3$又は$NH_2$である。したがって、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－Ｏ（CH_2）$_u$－ＯＭｅであるか、又はR^3は、－Ｏ（CH_2）$_u$$NH_2$である。
【０１２６】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、C_1～C_6ハロアルキルである。例えば、R^3は、C_1～C_4ハロアルキルである。本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、又は－CF_2（CF_3）$_2$である。
【０１２７】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－ＯＣＨ（CH_2OR^{338}）CH_2OR^{339}であり、式中、R^{338}及びR^{339}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。例えば、R^{338}及びR^{339}は、独立して、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。
【０１２８】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3は、－CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨR^{3310}であり、R^{3310}は、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。
【０１２９】
本明細書に記載される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^3及びR^4が、それらが結合している原子と一緒になって、置換されていてもよい$C_{3\sim8}$シクロアルキル、置換されていてもよい$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、又は置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリルを形成する。
【０１３０】
R^4
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^4は、－Ｚ－L^2－R^6、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim6}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシであり得る。例えば、R^4は、水素、置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルコキシであり得る。
【０１３１】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^4が、－Ｚ－L^2－R^6である。例えば、R^4が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、結合である。言い換えれば、R^4は、－L^2－R^6である。
【０１３２】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^4が、－L^2－R^6である。例えば、R^4が、－L^2－R^6であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【０１３３】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^4が、－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^4が、－L^2－Ｏ

－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$又は－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｌ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキレン、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1}、ＮＲ^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０１３４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{4}が、－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$である。例えば、Ｒ^{3}が、－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０１３５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3}が、－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０１３６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3}が、－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{7}）Ｒ^{7}である。

【０１３７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{4}が、Ｈである。

【０１３８】

Ｒ^{5}

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｒ^{6}、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}、Ｒ^{551}、水素、ヒドロゲル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル－Ｒ^{551}、置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルケニル－Ｒ^{551}、又は置換されていてもよい－Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルキニル－Ｒ^{551}であり、Ｒ^{551}は、－ＯＲ^{552}、－ＳＲ^{553}、水素、リン基、固体支持体、又は固体支持体とのリンカーであり得る。Ｒ^{551}が－ＯＲ^{552}である場合、Ｒ^{552}は、Ｈ又はヒドロキシル保護基であり得る。同様に、Ｒ^{551}が－ＳＲ^{553}である場合、Ｒ^{553}は、Ｈ又は硫黄保護基であり得る。

【０１３９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}が、Ｒ^{6}である。例えば、Ｒ^{5}は、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$である。

【０１４０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$である。例えば、Ｒ^{5}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ又はリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０１４１】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。
【０１４２】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。
【０１４３】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6である。例えば、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏである。
【０１４４】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6である。例えば、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【０１４５】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。
【０１４６】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏであり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【０１４７】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏであり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。
【０１４８】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^5が、－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【０１４９】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換さ

れていてもよいＣ１～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０１５０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５が、－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６であり、Ｒ６が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ７）Ｒ７’であり、Ｒ７及びＲ７’が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０１５１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５が、－Ｚ－Ｌ２－Ｒ６であり、Ｒ６が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ７）Ｒ７である。

【０１５２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５は、－ＯＲ５５２又は－ＳＲ５５３である。

【０１５３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５５２は、ヒドロキシル保護基である。Ｒ５５２の例示的なヒドロキシル保護基には、ベンジル、ベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、９－フェニルキサンチン－９－イル（ピキシル）、及び９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５は、－ＯＲ５５２であり、Ｒ５５２は、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）であり、例えば、Ｒ５は、－Ｏ－ＤＭＴである。

【０１５４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５は、－ＣＨ（Ｒ５５４）－Ｒ５５１であり、Ｒ５５４は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルキル、置換されていてもよいＣ２～Ｃ３０アルケニル、置換されていてもよいＣ２～Ｃ３０アルキニル、又は置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルコキシである。

【０１５５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ（Ｒ５５４）－Ｒ５５１である場合、Ｒ５５４は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ２ＮＨ２、ＳＯ２（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、ＳＯ２ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、Ｎ［（Ｃ１～Ｃ４）アルキル］２、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）アルキル（すなわち、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ）、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）ハロアルキル、（Ｃ２～Ｃ８）アルケニル、（Ｃ２～Ｃ８）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ２－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ２－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ２－［ＣＨ（ＯＨ）］ｍ－（ＣＨ２）ｐ－ＯＨ、ＣＨ２－［ＣＨ（ＯＨ）］ｍ－（ＣＨ２）ｐ－ＮＨ２、若しくはＣＨ２－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、Ｒ５５４は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、Ｒ５５４は、ＮＨ２、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はＣ１～Ｃ６アルコキシで置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルキルである。

【０１５６】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ５が－ＣＨ（Ｒ５５４）－Ｏ－Ｒ５５２であり、Ｒ５５４は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ

）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル（すなわち、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）ハロアルキル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルケニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$、若しくはＣＨ$_2$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、Ｒ^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、Ｒ^{554}は、ＮＨ$_2$、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルキルである。

【０１５７】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル－Ｒ^{551}、又は置換されていてもよい－Ｃ$_{2～6}$アルケニル－Ｒ^{551}である。

【０１５８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}である。－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}の二重結合は、シス又はトランス配置であり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{d}は、－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、Ｒ^{d}は、－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}であり、二重結合は、トランス配置にある。

【０１５９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、－ＣＨ＝ＣＨＲ^{551}である。

【０１６０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}が－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}である場合、Ｒ^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル（すなわち、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）ハロアルキル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルケニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$、若しくはＣＨ$_2$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{30}$アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６であり、Ｒ^{551}は、リン基である。例えば、Ｒ^{5}は、－ＣＨ＝ＣＨＲ^{551}である。

【０１６１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{551}は、反応性リン基である。

【０１６２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^5

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

【０１６３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、水素である。

【０１６４】

態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、又は－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、水素ではない。例えば、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は酸素保護基である。

【０１６５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、Ｈであり、少なくとも１つのＲ^{555}は、Ｈ以外である。

【０１６６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ$^{556})_2$、－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ$^{556})_2$における全てのＲ^{555}は、Ｈである。

【０１６７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ$^{556})_2$、－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ$^{555})_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ$^{556})_2$における全てのＲ^{555}は、Ｈ以外である。

【０１６８】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈである。
【０１６９】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈ以外である。例えば、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は硫黄保護基である。
【０１７０】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈであり、少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈ以外である。
【０１７１】
一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{556}は、Ｈである。
【０１７２】
一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{556}は、Ｈ以外である。
【０１７３】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体とのリンカーであり、Ｒ^{5}は、保護ヒドロキシルである。
【０１７４】
態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、Ｒ^{2}は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体とのリンカーであり、Ｒ^{5}は、保護ヒドロキシルである。
【０１７５】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｒ^{6}であり、Ｒ^{2}及びＲ^{3}のうちの一方は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体とのリンカーである。
【０１７６】
Ｒ^6
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$である。
【０１７７】
態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$である。
【０１７８】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{6}が、＝Ｎ－ＯＲ^{7}である。
【０１７９】

態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、R^6は、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。

【０１８０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^6は、－Ｎ（R^7）－Ｏ$R^{7'}$又は－又は－Ｎ（$R^{7'}$）－ＯR^7である。

【０１８１】

R^7及び$R^{7'}$

本明細書に説明される様々な態様の実施形態は、基R^7及び$R^{7'}$を含む。各R^7及び$R^{7'}$は、独立して、Ｈ、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、検出可能な標識、診断剤（例えば、ビトイン（ｂｉｔｏｉｎ））、蛍光色素、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、抗体、抗体断片（例えば、ナノボディ）からなる群から選択され得る。

【０１８２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つは、リガンドである。理論に束縛されることを望むものではないが、リガンドは、薬力学、薬物動態、結合、吸収、細胞分布、細胞取り込み、電荷及びクリアランスを含むがこれらに限定されない、結合分子（例えば、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド）の１つ以上の特性を改変する。リガンドは、化学技術分野で日常的に使用されており、親化合物と直接的に、又は任意の連結部分若しくは連結基を介して連結される。リガンドの好ましいリストには、インターカレーター、レポーター分子、ポリアミン、ポリアミド、ポリエチレングリコール、チオエーテル、ポリエーテル、コレステロール、チオコレステロール、コール酸部分、葉酸、脂質、リン脂質、ビオチン、フェナジン、フェナントリジン、アントラキノン、アダマンタン、アクリジン、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、及び色素が含まれるが、これらに限定されない。

【０１８３】

本発明に適した好ましいリガンドには、脂質部分、例えば、コレステロール部分（Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１９８９，８６，６５５３）、コール酸（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１９９４，４，１０５３）、チオエーテル、例えば、ヘキシル－Ｓ－トリチルチオール（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１９９２，６６０，３０６、Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ．，１９９３，３，２７６５）、チオコレステロール（Ｏｂｅｒｈａｕｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１９９２，２０，５３３）、脂肪族鎖、例えば、ドデカンジオール若しくはウンデシル残基（Ｓａｉｓｏｎ－Ｂｅｈｍｏａｒａｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．，１９９１，１０，１１１、Ｋａｂａｎｏｖ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．，１９９０，２５９，３２７、Ｓｖｉｎａｒｃｈｕｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ，１９９３，７５，４９）、リン脂質、例えば、ジ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロール若しくはトリエチルアンモニウム－１，２－ジ－Ｏ－ヘキサデシル－ｒａｃ－グリセロ－３－Ｈ－ホスホネート（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，１９９５，３６，３６５１、Ｓｈｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１９９０，１８，３７７７）、ポリアミン若しくはポリエチレングリコール鎖（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ＆ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ，１９９５，１４，９６９）、アダマンタン酢酸（Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，１９９５，３６，３６５１）、パルミチル部分（Ｍｉｓｈｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ，１９９５，１２６４，２２９）、又はオクタデシルアミン若しくはヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール部分（Ｃｒｏｏｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，１９９６，２７７，９２３）が含まれる。

【０１８４】
リガンドは、天然起源分子、又は組換え分子若しくは合成分子を含み得る。例示的なリガンドとしては、限定されるものではないが、ポリリジン（ＰＬＬ）、ポリＬ－アスパラギン酸、ポリＬ－グルタミン酸、スチレン－マレイン酸無水物コポリマー、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド）コポリマー、ジビニルエーテル－無水マレイン酸コポリマー、Ｎ－（２－ヒドロキシルプロピル）メタクリルアミドコポリマー（ＨＭＰＡ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ、例えば、ＰＥＧ－２Ｋ、ＰＥＧ－５Ｋ、ＰＥＧ－１０Ｋ、ＰＥＧ－１２Ｋ、ＰＥＧ－１５Ｋ、ＰＥＧ－２０Ｋ、ＰＥＧ－４０Ｋ）、ＭＰＥＧ、［ＭＰＥＧ］$_2$、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリウレタン、ポリ（２－エチルアクリル酸）、Ｎ－イソプロピルアクリルアミドポリマー、ポリホスファジン、ポリエチレンイミン、カチオン性基、スペルミン、スペルミジン、ポリアミン、シュードペプチド－ポリアミン、ペプチド模倣ポリアミン、デンドリマーポリアミン、アルギニン、アミジン、プロタミン、カチオン性脂質、カチオン性ポルフィリン、ポリアミンの四級塩、チロトロピン、メラノトロピン、レクチン、糖タンパク質、界面活性剤タンパク質Ａ、ムチン、グリコシル化ポリアミノ酸、トランスフェリン、ビスホスホネート、ポリグルタメート、ポリアスパラギン酸、アプタマー、アシアロフェチュイン、ヒアルロナン、プロコラーゲン、免疫グロブリン（例えば、抗体）、インスリン、トランスフェリン、アルブミン、糖－アルブミンコンジュゲート、インターカレーション剤（例えば、アクリジン）、架橋剤（例えば、ソラレン、マイトマイシンＣ）、ポルフィリン（例えば、ＴＰＰＣ４、テキサフィリン、サフィリン）、多環式芳香族炭化水素（例えば、フェナジン、ジヒドロフェナジン）、人工エンドヌクレアーゼ（例えば、ＥＤＴＡ）、親油性分子（例えば、ステロイド、胆汁酸、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、１－ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、１，３－Ｂｉｓ－Ｏ（ヘキサデシル）グリセロール、ゼラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、１，３－プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（オレオイル）コレン酸、ジメトキシトリチル、又はフェノキサジン）、ペプチド（例えば、アルファらせんペプチド、両親媒性ペプチド、ＲＧＤペプチド、細胞透過ペプチド、エンドソーム溶解性／融合性ペプチド）、アルキル化剤、リン酸、アミノ、メルカプト、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射線標識マーカー、酵素、ハプテン（例えば、ビオチン）、輸送／吸収促進剤（例えば、ナプロキセン、アスピリン、ビタミンＥ、葉酸）、合成リボヌクレアーゼ（例えば、イミダゾール、ビスイミダゾール、ヒスタミン、イミダゾールクラスター、アクリジン－イミダゾールコンジュゲート、テトラアザマクロサイクルのＥｕ３＋複合体）、ジニトロフェニル、ＨＲＰ、ＡＰ、抗体、ホルモン及びホルモン受容体、レクチン、糖質、多価糖質、ビタミン（例えば、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、ビタミンＢ、例えば、葉酸、Ｂ１２、リボフラビン、ビオチン、及びピリドキサール）、ビタミン補因子、リポ多糖、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼの活性化因子、ＮＦ－κＢの活性化因子、タキソン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、サイトカラシン、ノコダゾール、ジャプラキノリド、ラトルンクリンＡ、ファロイジン、スウィンホリドＡ、インダノシン、ミオセルビン、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦアルファ）、インターロイキン－１ベータ、ガンマインターフェロン、天然又は組換え低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、天然又は組換え高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、及び細胞透過剤（例えば、らせん状細胞透過剤）が挙げられる。

【０１８５】
ペプチド及びペプチド模倣リガンドには、天然起源又は修飾ペプチド、例えば、Ｄ若しくはＬペプチド、α、β、若しくはγペプチド、Ｎ－メチルペプチド、アザペプチド、１つ以上のウレア、チオウレア、カルバメート、若しくはスルホニルウレア結合で置換される１つ以上のアミド結合、すなわち、ペプチド結合を有するペプチド、又は環状ペプチドを有するものが含まれる。ペプチド模倣体（本明細書においてオリゴペプチド模倣体とも称する）は、天然ペプチドと類似する規定された三次元構造にフォールディング可能な分子である。ペプチド又はペプチド模倣リガンドは、約５～５０アミノ酸長、例えば、約５

、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５又は５０アミノ酸長である。

【０１８６】

例示的な両親媒性ペプチドには、限定されるものではないが、セクロピン、リコトキシン、パラダキシン、ブフォリン、ＣＰＦ、ボンビニン様ペプチド（ＢＬＰ）、カテリシジン、セラトキシン、Ｓ．クラバペプチド、メクラウナギ腸管抗菌ペプチド（ＨＦＩＡＰ）、マガイニン、ブレビニン－２、デルマセプチン、メリチン、プレウロシジン、H_2Aペプチド、アフリカツメガエルペプチド、エスクレンティニス－１（ｅｓｃｕｌｅｎｔｉｎｉｓ－１）、及びカエリンが含まれる。

【０１８７】

本明細書で使用される場合、「エンドソーム溶解性リガンド」という用語は、エンドソーム溶解性特性を有する分子を指す。エンドソーム溶解性リガンドは、細胞内のエンドソーム、リソソーム、小胞体（ＥＲ）、ゴルジ装置、微小管、ペルオキシソーム、又は細胞内の他の小胞体などの細胞区画から細胞の細胞質への、本発明の組成物若しくはその成分の溶解及び／又は輸送を促進する。一部の例示的なエンドソーム溶解性リガンドには、限定されるものではないが、イミダゾール、ポリ又はオリゴイミダゾール、直鎖又は分岐鎖ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）、直鎖及び分岐鎖ポリアミン、例えば、スペルミン、カチオン性直鎖及び分岐鎖ポリアミン、ポリカルボキシレート、ポリカチオン、マスクされたオリゴ若しくはポリカチオン又はアニオン、アセタール、ポリアセタール、ケタール／ポリケタール、オルトエステル、マスクされた若しくはマスクされていないカチオン又はアニオン電荷を有する直鎖又は分岐鎖ポリマー、マスクされた若しくはマスクされていないカチオン又はアニオン電荷を有するデンドリマー、ポリアニオン性ペプチド、ポリアニオン性ペプチド模倣物、ｐＨ感受性ペプチド、天然及び合成融合性脂質、天然及び合成カチオン性脂質が含まれる。

【０１８８】

例示的なエンドソーム溶解性／融合性ペプチドとしては、限定されるものではないが、ＡＡＬＥＡＬＡＥＡＬＥＡＬＡＥＡＬＥＡＬＡＥＡＡＡＡＧＧＣ（ＧＡＬＡ）、ＡＡＬＡＥＡＬＡＥＡＬＡＥＡＬＡＥＡＬＡＥＡＬＡＡＡＡＧＧＣ（ＥＡＬＡ）、ＡＬＥＡＬＡＥＡＬＥＡＬＡＥＡ、ＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＷＤＹＧ（ＩＮＦ－７）、ＧＬＦＧＡＩＡＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＤＧＷＹＧ（Ｉｎｆ　ＨＡ－２）、ＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＤＧＷＹＧＣＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＤ　ＧＷＹＧＣ（ｄｉＩＮＦ－７）、ＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＤＧＧＣＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＭＩＤＧＧＣ（ｄｉＩＮＦ－３）、ＧＬＦＧＡＬＡＥＡＬＡＥＡＬＡＥＨＬＡＥＡＬＡＥＡＬＥＡＬＡＡＧＧＳＣ（ＧＬＦ）、ＧＬＦＥＡＩＥＧＦＩＥＮＧＷＥＧＬＡＥＡＬＡＥＡＬＥＡＬＡＡＧＧＳＣ（ＧＡＬＡ－ＩＮＦ３）、ＧＬＦ　ＥＡＩＥＧＦＩ　ＥＮＧＷ　ＥＧｎＩ　ＤＧ　Ｋ　ＧＬＦ　ＥＡＩ　ＥＧＦＩ　ＥＮＧＷ　ＥＧｎＩ　ＤＧ（ＩＮＦ－５、ｎはノルロイシンである）、ＬＦＥＡＬＬＥＬＬＥＳＬＷＥＬＬＬＥＡ（ＪＴＳ－１）、ＧＬＦＫＡＬＬＫＬＬＫＳＬＷＫＬＬＬＫＡ（ｐｐＴＧ１）、ＧＬＦＲＡＬＬＲＬＬＲＳＬＷＲＬＬＬＲＡ（ｐｐＴＧ２０）、ＷＥＡＫＬＡＫＡＬＡＫＡＬＡＫＨＬＡＫＡＬＡＫＡＬＫＡＣＥＡ（ＫＡＬＡ）、ＧＬＦＦＥＡＩＡＥＦＩＥＧＧＷＥＧＬＩＥＧＣ（ＨＡ）、ＧＩＧＡＶＬＫＶＬＴＴＧＬＰＡＬＩＳＷＩＫＲＫＲＱＱ（Ｍｅｌｉｔｔｉｎ）、H_5WYG、及びCHK_6HCが挙げられる。

【０１８９】

理論に束縛されることを望むものではないが、融合性脂質は、膜と融合し、結果として膜を不安定化する。融合性脂質は、通常、小さな頭部基及び不飽和アシル鎖を有する。例示的な融合性脂質としては、限定されるものではないが、１，２－ジレオイル－ｓｎ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＯＰＥ）、パルミトイルオレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）、（６Ｚ，９Ｚ，２８Ｚ，３１Ｚ）－ヘプタトリアコンタ－６，９，２８，３１－テトラエン－１９－オール（Ｄｉ－Ｌｉｎ）、Ｎ－メチル（２，２－ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタンアミン（ＤＬｉｎ－ｋ－ＤＭＡ）、及

びＮ－メチル－２－（２，２－ジ（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタンアミン（本明細書ではＸＴＣとも称される）が挙げられる。

【０１９０】

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

【０１９１】

例示的な細胞透過ペプチドとしては、限定されるものではないが、ＲＱＩＫＩＷＦＱＮＲＲＭＫＷＫＫ（ペネトラチン）、ＧＲＫＫＲＲＱＲＲＲＰＰＱＣ（Ｔａｔ断片４８～６０）、ＧＡＬＦＬＧＷＬＧＡＡＧＳＴＭＧＡＷＳＱＰＫＫＫＲＫＶ（シグナル配列系ペプチド）、ＬＬＩＩＬＲＲＲＩＲＫＱＡＨＡＨＳＫ（ＰＶＥＣ）、ＧＷＴＬＮＳＡＧＹＬＬＫＩＮＬＫＡＬＡＡＬＡＫＫＩＬ（トランスポータン）、ＫＬＡＬＫＬＡＬＫＡＬＫＡＡＬＫＬＡ（両親媒性モデルペプチド）、ＲＲＲＲＲＲＲＲＲ（Ａｒｇ９）、ＫＦＦＫＦＦＫＦＦＫ（細菌細胞壁透過性ペプチド）、ＬＬＧＤＦＦＲＫＳＫＥＫＩＧＫＥＦＫＲＩＶＱＲＩＫＤＦＬＲＮＬＶＰＲＴＥＳ（ＬＬ－３７）、ＳＷＬＳＫＴＡＫＫＬＥＮＳＡＫＫＲＩＳＥＧＩＡＩＡＩＱＧＧＰＲ（セクロピンＰ１）、ＡＣＹＣＲＩＰＡＣＩＡＧＥＲＲＹＧＴＣＩＹＱＧＲＬＷＡＦＣＣ（α－ディフェンシン）、ＤＨＹＮＣＶＳＳＧＧＱＣＬＹＳＡＣＰＩＦＴＫＩＱＧＴＣＹＲＧＫＡＫＣＣＫ（β－ディフェンシン）、ＲＲＲＰＲＰＰＹＬＰＲＰＲＰＰＰＦＦＰＰＲＬＰＰＲＩＰＰＧＦＰＰＲＦＰＰＲＦＰＧＫＲ－ＮＨ２（ＰＲ－３９）、ＩＬＰＷＫＷＰＷＷＰＷＲＲ－ＮＨ２（インドリシジン）、ＡＡＶＡＬＬＰＡＶＬＬＡＬＬＡＰ（ＲＦＧＦ）、ＡＡＬＬＰＶＬＬＡＡＰ（ＲＦＧＦ類似体）、及びＲＫＣＲＩＶＶＩＲＶＣＲ（バクテネシン）が挙げられる。

【０１９２】

例示的なカチオン性基としては、限定されるものではないが、例えば、Ｏ－アミン（アミン＝NH_2、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、ポリアミノ）に由来するプロトン化アミノ基と、アミノアルコキシ、例えば、Ｏ（CH_2）$_n$アミン（例えば、アミン＝NH_2、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ、エチレンジアミン、ポリアミノ）、アミノ（例えば、NH_2、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、又はアミノ酸）と、Ｎ$H(CH_2CH_2NH)_nCH_2CH_2$－アミン（アミン＝NH_2、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノ）と、が挙げられる。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、「ターゲティングリガンド」という用語は、選択された標的、例えば、細胞、細胞型、組織、器官、身体の領域、又は区画、例えば細胞、組織、若しくは器官の区画に対する増強された親和性を提供する任意の分子を指す。一部の例示的なターゲティングリガンドには、抗体、抗原、葉酸、受容体リガンド、糖質、アプタマー、インテグリン受容体リガンド、ケモカイン受容体リガンド、トランスフェリン、ビオチン、セロトニン受容体リガンド、ＰＳＭＡ、エンドテリン、ＧＣＰＩＩ、ソマトスタチン、ＬＤＬ、及びＨＤＬリガンドが含まれるが、これらに限定されない。

【０１９４】

糖質系ターゲティングリガンドには、Ｄ－ガラクトース、多価ガラクトース、Ｎ－アセ

チル－Ｄ－ガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、多価ＧａｌＮＡｃ、例えば、ＧａｌＮＡｃ２及びＧａｌＮＡｃ３、Ｄ－マンノース、多価マンノース、多価ラクトース、Ｎ－アセチル－グルコサミン、多価フコース、グリコシル化ポリアミノ酸、及びレクチンが含まれるが、これらに限定されない。多価という用語は、１つを超える単糖単位が存在することを示す。こうした単糖サブユニットは、グリコシド結合を介して互いに連結されてもよく、又は骨格分子と連結されてもよい。

【０１９５】

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

【０１９６】

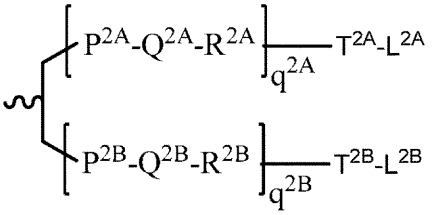
本明細書で使用される場合、「ＰＫ調節リガンド」及び「ＰＫ調節因子」という用語は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドの薬物動態を調節することができる分子を指す。一部の例示的なＰＫ調節因子には、親油性分子、胆汁酸、ステロール、リン脂質類似体、ペプチド、タンパク質結合剤、ビタミン、脂肪酸、フェノキサジン、アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェン、スプロフェン、ケトプロフェン、（Ｓ）－（＋）－プラノプロフェン、カルプロフェン、ＰＥＧ、ビオチン、及びトランスサイレチア（ｔｒａｎｓｔｈｙｒｅｔｉａ）－結合リガンド（例えば、テトラヨードチロ酢酸（ｔｅｔｒａｉｏｄｏｔｈｙｒｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ）、２，４，６－トリヨードフェノール、及びフルフェナム酸）が含まれるが、これらに限定されない。多数のホスホロチオエート糖間結合を含むオリゴマー化合物も、血清タンパク質と結合することが知られており、したがって、短いオリゴマー化合物、例えば、約５～３０ヌクレオチド（例えば、５～２５ヌクレオチド、好ましくは５～２０ヌクレオチド、例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０ヌクレオチド）を含み、骨格中に複数のホスホロチオエート結合を含むオリゴヌクレオチドも、リガンドとして（例えば、ＰＫ調節リガンドとして）本発明に適用可能である。ＰＫ調節オリゴヌクレオチドは、少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、又はそれ以上のホスホロチオエート結合及び／又はホスホロジチオエート結合を含み得る。一部の実施形態では、ＰＫ調節オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオシド間結合は、ホスホロチオエート及び／又はホスホロジチオエート結合である。更に、血清成分（例えば、血清タンパク質）に結合するアプタマーも、ＰＫ調節リガンドとして本発明に適用可能である。血清成分（例えば、血清タンパク質）との結合は、Ｏｒａｖｃｏｖａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　Ｂ（１９９６），６７７：１－２７に説明されているものなどの、アルブミン結合アッセイから予測され得る。

【０１９７】

２つ以上のリガンドが存在する場合、リガンドは、全て同じ特性を有するか、又は全て異なる特性を有するか、又は一部のリガンドが同じ特性を有するが他のリガンドが異なる特性を有する。例えば、リガンドは、ターゲティング特性、エンドソーム溶解性活性、又はＰＫ調節特性を有することができる。好ましい実施形態では、全てのリガンドは、異なる特性を有する。

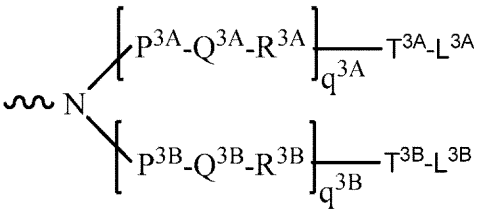
【０１９８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、リガンドは、式（ＩＶ）～（ＶＩＩ）のいずれかに示される構造を有し、



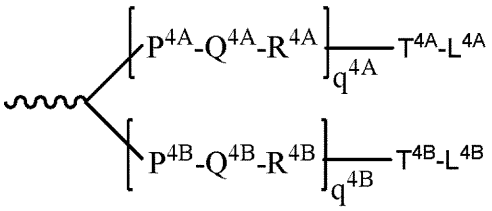
式 (IV)

，



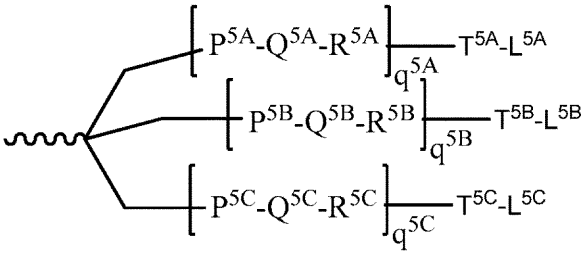
式 (V)

，



式 (VI)

，又は



式 (VII)

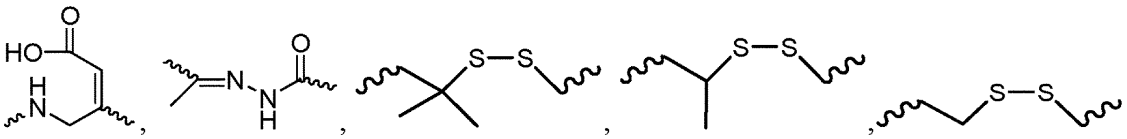
式中、

q^{2A}、q^{2B}、q^{3A}、q^{3B}、q^{4A}、q^{4B}、q^{5A}、q^{5B}、及びq^{5C}は、出現ごとに独立して、０～２０を表し、繰り返し単位は、同一であり得るか、又は異なり得、

P^{2A}、P^{2B}、P^{3A}、P^{3B}、P^{4A}、P^{4B}、P^{5A}、P^{5B}、P^{5C}、T^{2A}、T^{2B}、T^{3A}、T^{3B}、T^{4A}、T^{4B}、T^{5A}、T^{5B}、T^{5C}は、出現ごとに各々独立して、非存在、ＣＯ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、ＯＣ（Ｏ）、ＮＨＣ（Ｏ）、CH_2、CH_2NH、又はCH_2Oであり、

Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C}は、出現ごとに、独立して、非存在、アルキレン、置換アルキレンであり、式中、１つ以上のメチレンが、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、Ｎ（R^N）、Ｃ（Ｒ’）＝Ｃ（Ｒ’’）、Ｃ≡Ｃ又はＣ（Ｏ）のうち１つ以上によって中断又は終結され得、

R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}は、出現ごとに各々独立して、非存在、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ、ＮＨＣＨ（R^a）Ｃ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ（R^a）－ＮＨ－、ＣＯ、ＣＨ＝Ｎ－Ｏ、



，

，

，

，

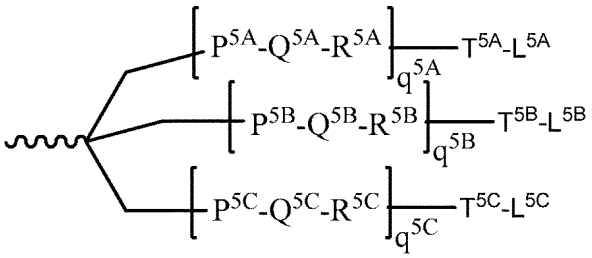
又はヘテロシクリルであり、

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}、及びL^{5C}は、リガンドを表し、すなわち、出現ごとに各々独立して、単糖（ＧａｌＮＡｃなど）、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、又は多糖であり、

R^aは、Ｈ又はアミノ酸側鎖である。

【０１９９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、リガンドは、式（ＶＩＩ）のリガンドであり、

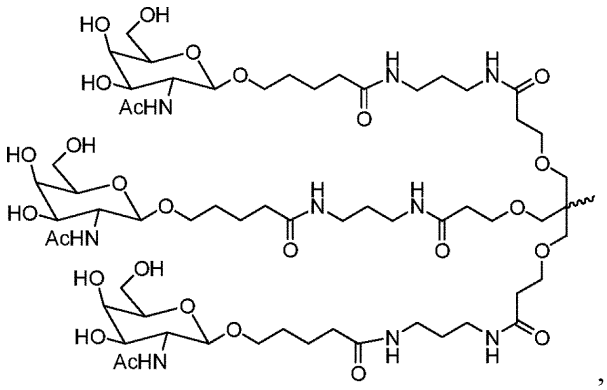


式 (VII)

式中、L^{5A}、L^{5B}、及びL^{5C}は、ＧａｌＮＡｃ誘導体などの単糖を表す。

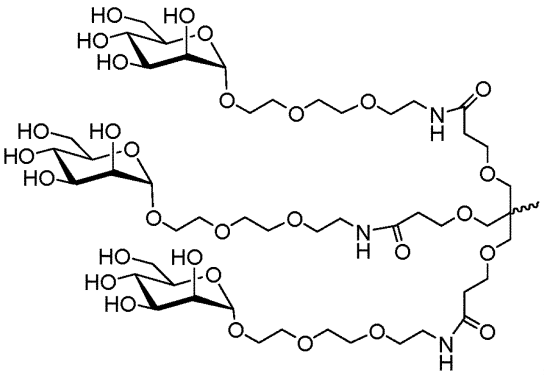
【０２００】

例示的なリガンドとしては、限定されるものではないが、以下が挙げられる。

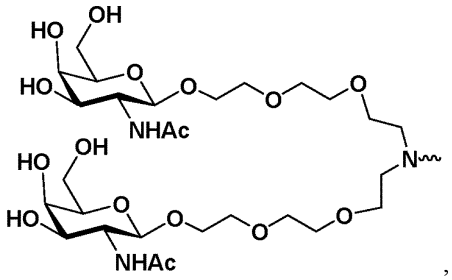


リガンド1

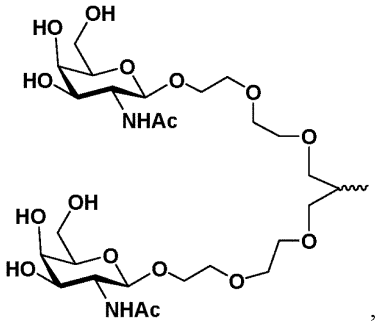
,



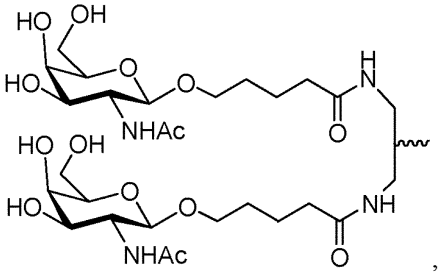
リガンド2



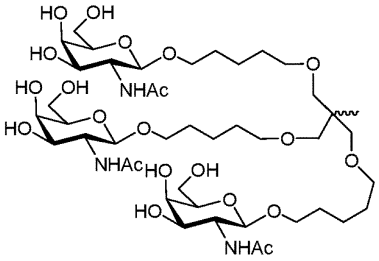
リガンド3



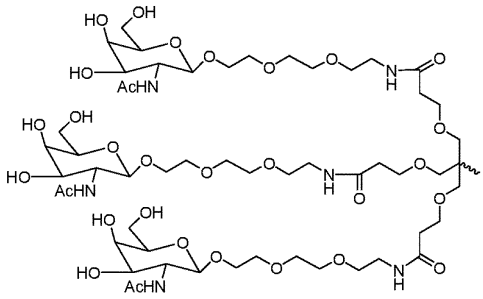
リガンド4



リガンド5



リガンド6



リガンド7

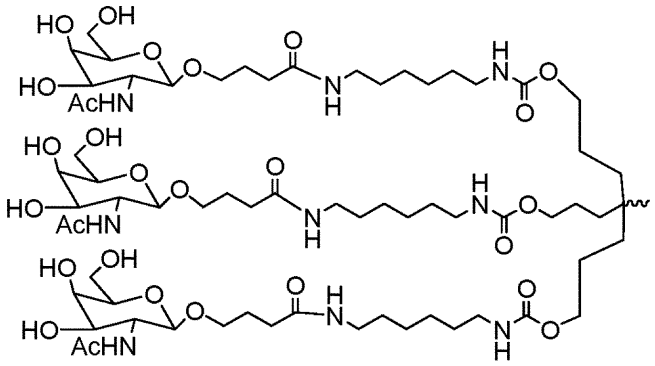
10

20

30

40

50



リガンド8

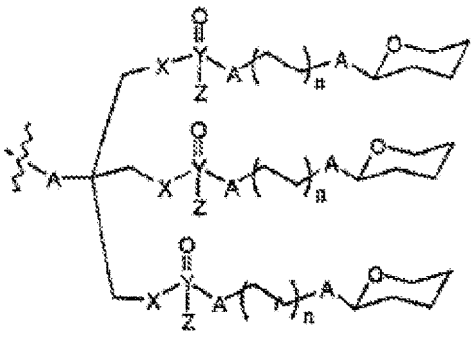
【０２０１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、リガンドは、米国特許第５，９９４，５１７号又は米国特許第６，９０６，１８２号に説明されるリガンドであり、それらの各々の内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

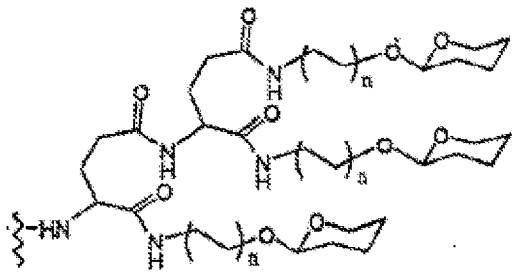
【０２０２】

一部の実施形態では、リガンドは、米国特許第６，９０６，１８２号の図３に説明されているトリアンテナ型リガンドであり得る。例えば、リガンドは、以下のトリアンテナ型リガンドから選択される。

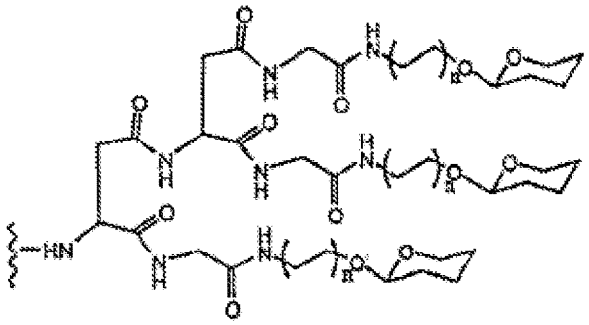
トリアンテナ型



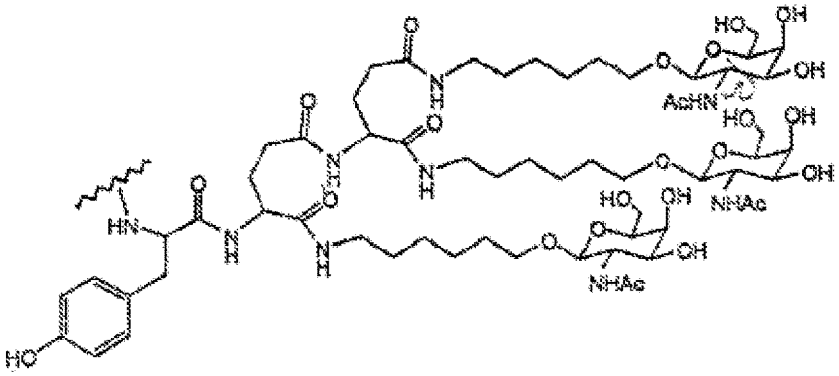
トリス ((ヘテロ原子) メチル) －[ヘテロ原子] メタン



ジグルタミル



ジアスパラチル



【０２０３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^Lは、リガンドである。

【０２０４】

１つを超えるリガンドが存在する場合、それらは、同一であっても異なっていてもよいことに留意されたい。したがって、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、全てのリガンドは、同一である。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、リガンドは、異なる。

【０２０５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^7及び$R^{7'}$のうちの少なくとも１つが

、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体又はその断片、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及び窒素保護基からなる群から選択される。

【０２０６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’のうちの少なくとも１つは、ターゲティングリガンド、エンドソーム溶解性リガンド、及びＰＫ調節リガンドからなる群から選択される。

【０２０７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’の両方は、Ｈではない。

【０２０８】

Ｒ７及びＲ７’は、同一であっても異なっていてもよいことに留意されたい。態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’は、同一である。態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’は、異なる。

【０２０９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、各Ｒ７及びＲ７’は、独立して、ターゲティングリガンド（例えば、ＧａｌＮａｃ）、薬物動態修飾因子、Ｃ１～３０アルキル、Ｃ１～３０アルケニル、又はＣ１～３０アルキニルであり、各々が、１つ以上のアルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）、Ｃ１～１０アシル（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～１０アルキル）、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、チオール（すなわち、－ＳＨ）、アミノ、Ｃ１～１０アルコキシ、Ｃ１～１０アルキルチオ、Ｃ１～１０アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミノ、Ｃ１～１０アルキルカルボキシレート（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～１０アルキル）、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）２）、アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、ケト（すなわち、＝Ｏ）、又はチア（すなわち、＝Ｓ）で置換されていてもよい。

【０２１０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、少なくとも１つ（例えば、両方）のＲ７及びＲ７’は、独立して、糖質、ペプチド、脂質、診断剤（ビオチン）、蛍光色素、ＰＥＧ、抗体、抗体断片（Ｆａｂ、ナノボディなど）、葉酸及びビタミン、ＲＧＤ－ペプチド、ＤＵＰＡリガンド、トランスフェリン及びトランスフェリン受容体ペプチド、抗体及びそれらの断片、エンドソーム溶解性小分子、並びにエンドソーム溶解性ペプチドからなる群から選択される。

【０２１１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’のうちの一方が、ターゲティングリガンドであり、Ｒ７及びＲ７’のうちの他方が、薬物動態修飾因子である。

【０２１２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’のうちの少なくとも１つが、窒素保護基である。

【０２１３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’が一緒になって、窒素保護基を形成する。

【０２１４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ７及びＲ７’が、それらが結合されてい

るＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０２１５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも１つは、抗体又はその抗原結合断片である。

【０２１６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも一方は、抗体又はその抗原結合断片であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの他方は、脂質である。

【０２１７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも１つは、オリゴヌクレオチドである。

【０２１８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの少なくとも一方は、抗体又はその抗原結合断片であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$のうちの他方は、オリゴヌクレオチドである。

【０２１９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$の両方が、独立して選択されたオリゴヌクレオチドである。

【０２２０】

Ｌ^{2}

本明細書に説明される様々な態様では、Ｌ^{2}は、リンカーであり得る。例えば、Ｌ^{2}は、結合であり得る。

【０２２１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキレンであるか（例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－、ｂが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である）、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1}、ＮＲ^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。例えば、Ｌ^{2}は、置換されていてもよい置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレンである。

【０２２２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキレンであり、アルキレンの骨格は、ヘテロアリール（例えば、トリアゾール）又はＮＨＣ（Ｏ）で中断される。

【０２２３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、置換されていてもよいＣ$_{2}$アルキレン、例えば、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である。

【０２２４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、結合である。

【０２２５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{9}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{10}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{11}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{12}$－、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{13}$－である。

【０２２６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$－ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{11}$－である。

【０２２７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ$_{2}$が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{L}$

$_{M}$－ＣＨ$_{2}$－であり、ＬＭが、１～１５から選択される整数である。例えば、ＬＭが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５である。一部の実施形態では、ＬＭが、１～１０から選択される整数である。例えば、ＬＭが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。

【０２２８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ$_{2}$が、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{LN}$－ＣＨ$_{2}$－であり、ＬＮが、１～１５から選択される整数である。例えば、ＬＮが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５である。一部の実施形態では、ＬＮが、１～１０から選択される整数である。例えば、ＬＮが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０である。

【０２２９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、アジド－アルキン環化付加反応によって形成される環を含む。例えば、Ｌ^{2}が、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{20}$アルキレンであり、アルキレンの骨格は、アジド－アルキン環化付加反応によって形成される環で中断される。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{2}が、－－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～19}$－Ｘ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～19}$－であり、Ｘが、アジド－アルキン環化付加反応によって形成される環である。例えば、Ｌ^{2}が、－－ＣＨ$_{2}$－Ｘ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－であり、Ｘが、１，２，３－トリアゾールである。

【０２３０】

Ｒ^{3NN}

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3NN}は、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{332}、－ＳＲ^{333}、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルキニル、又は置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルコキシ、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{r}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{334}、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ）$_{s}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{335}、ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{336}、脂質、脂質と共有結合したリンカー、リガンド、リガンドと共有結合したリンカー、固体支持体、固体支持体と共有結合したリンカー、又は反応性リン基である。

【０２３１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3NN}は、水素、ハロゲン、－ＯＲ^{322}、－ＳＲ^{323}、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルキニル、又は置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルコキシ、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{r}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{324}、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＮＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ）$_{s}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｒ^{325}、ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{324}である。

【０２３２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4}$～$_{30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{9}）、又は－Ｏ－Ｃ$_{4}$～$_{30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{9}）である。例え

ば、R^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【０２３３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルコキシ、又はアルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である。

【０２３４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【０２３５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}は、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又はメトキシである。

【０２３６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}が、反応性リン基である。任意で、R^{2}及びR^{3}のうちの１つのみが反応性リン基である。

【０２３７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、R^{3}は、－ＯＣ（Ｏ）$CH_{2}CH_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。任意で、R^{2}及びR^{3}のうちの１つのみが、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカーである。

【０２３８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}が$-OR^{332}$である場合、R^{332}は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。例えば、R^{332}は、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、水素であり得る。一部の実施形態では、R^{3NN}は、－ＯＣ（Ｏ）$CH_{2}CH_{2}CO_{2}H$である。

【０２３９】

R^{3NN}が$-SR^{333}$である場合、R^{333}は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{333}は、水素である。

【０２４０】

R^{3NN}が$-O(CH_{2}CH_{2}O)_{r}CH_{2}CH_{2}OR^{334}$である場合、ｒは、１～５０であり得、$R^{334}$は、出現ごとに独立して、Ｈ、$C_{1}$～$C_{30}$アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又はR^{335}であり、R^{335}は、出現ごとに独立して、アミノ（NH_{2}）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【０２４１】

R^{3NN}が$-NH(CH_{2}CH_{2}NH)_{s}CH_{2}CH_{2}-R^{335}$である場合、ｓは、１～５０であり得、$R^{335}$は、出現ごとに独立して、アミノ（$NH_{2}$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノであり得る。

【０２４２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}は、水素、ハロゲン、$-OR^{332}$、又は置換されていてもよいC_{1}～C_{30}アルコキシである。例えば、R^{3}は、ハロゲン、$-OR^{332}$、又は置換されていてもよいC_{1}～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{3NN}

は、Ｆ、ＯＨ、又は置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルコキシである。

【０２４３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、ＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_{2}$、ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル］$_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）アルキル（すなわち、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$）アルケニル、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_{2}$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＯＨ、ＣＨ$_{2}$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_{m}$－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－ＮＨ$_{2}$、又はＣＨ$_{2}$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルコキシであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、Ｒ^{３ＮＮ}は、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシで置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３}は、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$ＣＨ$_{3}$であり、ｔは、１～２１である。

【０２４４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$Ｒ^{３３７}であり、ｕは、２～１０であり、Ｒ^{３３７}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、アミノ（ＮＨ$_{2}$）、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＯＨ、又はハロである。例えば、Ｒ^{３３７}は、－ＣＨ$_{3}$又はＮＨ$_{2}$である。したがって、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$－ＯＭｅであるか、又はＲ^{３ＮＮ}は、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{u}$ＮＨ$_{2}$である。

【０２４５】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、ｕは、２、３、４、５、又は６である。例えば、ｕは、２、３、又は６である。１つの非限定的な例では、ｕは、２である。別の非限定的な例では、ｕは、３又は６である。

【０２４６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである。例えば、Ｒ^{３ＮＮ}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキルである。本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３}は、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、又は－ＣＦ$_{2}$（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$である。

【０２４７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{３３８}）ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{３３９}であり、式中、Ｒ^{３３８}及びＲ^{３３９}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{30}$アルキニルである。例えば、Ｒ^{３３８}及びＲ^{３３９}は、独立して、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルキルである。

【０２４８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３ＮＮ}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{３３１０}であり、Ｒ^{３３１０}は、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{30}$アルキニルである。

【０２４９】

Ｒ^{５ＮＮ}

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ^{５ＮＮ}は、Ｒ^{６}、－Ｚ－Ｌ^{２}－Ｒ^{６}、Ｒ^{５５１}、水素、ヒドロゲル、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル－Ｒ^{５５１}、置換されていてもよい－Ｃ$_{2～6}$アルケニル－Ｒ^{５５１}、又は置換されていてもよい

－$C_{2\sim6}$アルキニル－R^{551}であり、R^{551}は、－OR^{552}、－SR^{553}、水素、リン基、固体支持体、又は固体支持体とのリンカーであり得る。R^{551}が－OR^{552}である場合、R^{552}は、H又はヒドロキシル保護基であり得る。同様に、R^{551}が－SR^{553}である場合、R^{553}は、H又は硫黄保護基であり得る。

【０２５０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－OR^{552}又は－SR^{553}である。

【０２５１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－OR^{552}であり、R^{552}は、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）であり、例えば、R^{5NN}は、－Ｏ－ＤＭＴである。

【０２５２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}であり、R^{554}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシである。

【０２５３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}が－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}である場合、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（$C_1\sim C_4$）アルキル、SO_2NH（$C_1\sim C_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、NH（$C_1\sim C_4$）アルキル、N［（$C_1\sim C_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（$C_1\sim C_8$）アルキル、Ｏ（$C_1\sim C_8$）アルキル（すなわち、$C_1\sim C_8$アルコキシ）、Ｏ（$C_1\sim C_8$）ハロアルキル、（$C_2\sim C_8$）アルケニル、（$C_2\sim C_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、NH（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{554}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又は$C_{1\sim6}$アルコキシで置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキルである。

【０２５４】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{5NN}が－ＣＨ（R^{554}）－Ｏ－R^{552}であり、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（$C_1\sim C_4$）アルキル、SO_2NH（$C_1\sim C_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、NH（$C_1\sim C_4$）アルキル、N［（$C_1\sim C_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（$C_1\sim C_8$）アルキル、Ｏ（$C_1\sim C_8$）アルキル（すなわち、$C_1\sim C_8$アルコキシ）、Ｏ（$C_1\sim C_8$）ハロアルキル、（$C_2\sim C_8$）アルケニル、（$C_2\sim C_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、NH（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{55}

^{4}は、NH_2、OH、C（O）NH_2、COOH、ハロ、SH、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。

【０２５５】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{5NN}は、置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル－R^{551}、又は置換されていてもよい－$C_{2～6}$アルケニル－R^{551}である。

【０２５６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－C（R^{554}）＝CHR^{551}である。－C（R^{554}）＝CHR^{551}の二重結合は、シス又はトランス配置であり得ることに留意されたい。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{d}は、－C（R^{554}）＝CHR^{551}であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、R^{d}は、－C（R^{554}）＝CHR^{551}であり、二重結合は、トランス配置にある。

【０２５７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－CH＝CHR^{551}である。

【０２５８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}が－C（R^{554}）＝CHR^{551}である場合、R^{554}は、Hであるか、又は、独立して、OH、CN、SC（O）Ph、オキソ（＝O）、SH、SO_2NH_2、SO_2（C_1－C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、NH（C_1～C_4）アルキル、N［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、C（O）NH_2、COOH、COOMe、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、O（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、O（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－C（O）－アルキレン、NH（Me）－C（O）－アルキレン、CH_2－C（O）－アルキル、C（O）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［CH（OH）］$_m$－（CH_2）$_p$－OH、CH_2－［CH（OH）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルであり、「m」及び「p」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６であり、R^{551}は、リン基である。例えば、R^{5}は、－CH＝CHR^{551}である。

【０２５９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{551}は、反応性リン基である。

【０２６０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{5NN}は、－CH＝CH－P（O）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－P（S）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－P（S）（SR^{556}）（OR^{555}）、－CH＝CH－P（S）（SR^{556}）$_2$、－CH＝CH－OP（O）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－OP（S）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－OP（S）（SR^{556}）（OR^{555}）、－CH＝CH－OP（S）（SR^{556}）$_2$、－CH＝CH－SP（O）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－SP（S）（OR^{555}）$_2$、－CH＝CH－SP（S）（SR^{556}）（OR^{555}）、又は－CH＝CH－SP（S）（SR^{556}）$_2$であり、各R^{555}は、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、又は酸素保護基であり、各R^{556}は、独立して、水素、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよい$C_{2～30}$アルキニル、又は硫黄保護基である。

【０２６１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－P（O）（OR^{555}）$_2$、－P（S）

（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、水素である。

【０２６２】

態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、又は－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、水素ではない。例えば、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は酸素保護基である。

【０２６３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）における少なくとも１つのＲ^{555}は、Ｈであり、少なくとも１つのＲ^{555}は、Ｈ以外である。

【０２６４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{555}は、Ｈである。

【０２６５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{555}は、Ｈ以外である。

【０２６６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈである。

【０２６７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈ以外である。例えば、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ

（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は硫黄保護基である。

【０２６８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈであり、少なくとも１つのＲ^{556}は、Ｈ以外である。

【０２６９】

一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{556}は、Ｈである。

【０２７０】

一部の実施形態では、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、及び－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$における全てのＲ^{556}は、Ｈ以外である。

【０２７１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{3NN}は、反応性リン基、固体支持体、固体支持体とのリンカーであり、Ｒ^{5NN}は、保護ヒドロキシルである。

【０２７２】

Ｌ^3

本明細書に説明される様々な態様では、Ｌ^{3}は、リンカーであり得る。例えば、Ｌ^{3}は、結合であり得る。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{3}が、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{20}$アルキレンであるか（例えば、－（ＣＨ$_2$）$_b$－、ｂが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である）、又は置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、ＮＲ^1、ＮＲ^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。例えば、Ｌ^{3}は、置換されていてもよい置換Ｃ$_8$～Ｃ$_{16}$アルキレンであり、アルキレンの骨格は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、ＮＲ^1、ＮＲ^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、又はＣ（Ｏ）Ｏによって中断又は終結され得る。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｌ^{3}は、－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{10}$－、－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{11}$－、又は－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨＣ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{11}$－である。

【０２７３】

Ｒ^{AO}

本明細書に説明される様々な態様では、各Ｒ^{AO}は、独立して、－Ｏ－Ｌ^3－Ｒ^{6}である。

【０２７４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{AO}が、－Ｏ－Ｌ^3－Ｒ^{6}である。例えば、Ｒ^{AO}が、－Ｏ－Ｌ^3－Ｒ^{6}であり、Ｌ^{3}が、置換されていてもよいＣ$_1$～Ｃ$_{20}$アルキレン、置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよいＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格は、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、ＳＯ$_2$、ＮＲ^1、ＮＲ^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、Ｒ^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０２７５】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－R^6であり、L^3が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。
【０２７６】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－L^3－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$であり、L^3が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。
【０２７７】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。
【０２７８】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。
【０２７９】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{AO}が、－Ｏ－L^3－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）R^7である。
【０２８０】
R^{32}
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいC_2～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいC_2～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいC_1～$_{30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ－Ｏ－C_4～$_{30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－Ｏ－C_4～$_{30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－L^2－R^6である。
【０２８１】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である。例え

ば、R^{32}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である。

【０２８２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。R^{32}及びR^{33}のうちの１つのみが、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合であり得ることに留意されたい。

【０２８３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、R^{32}は、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。一部の実施形態では、R^{32}は、－ＯＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CO_2H$である。R^{32}及びR^{33}のうちの１つのみが、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカーであり得ることに留意されたい。

【０２８４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ハロゲン、$-OR^{322}$、$-SR^{323}$、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、$C_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、$-O(CH_2CH_2O)_rCH_2CH_2OR^{324}$、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-NH(CH_2CH_2NH)_sCH_2CH_2-R^{325}$、ＮＨＣ（Ｏ）$R^{324}$である。

【０２８５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、又は－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）である。例えば、R^{32}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【０２８６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、ハロゲン、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、又はアルコキシアルキル（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である。

【０２８７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【０２８８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒド

ロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【０２８９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、フルオロ、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【０２９０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$である。例えば、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、Ｚが、Ｏである。

【０２９１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$である。例えば、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、L^{2}が、置換されていてもよいC_{1}～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、$NR^{1}-C(O)$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０２９２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、L^{2}が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０２９３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、Ｚが、Ｏであり、L^{2}が、置換されていてもよいC_{1}～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、$NR^{1}-C(O)$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０２９４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、Ｚが、Ｏであり、L^{2}が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０２９５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、R^{6}が、$-O-N(R^{7})R^{7'}$又は$-O-N=C(R^{7})R^{7'}$である。例えば、R^{32}が、$-O-L^{2}-O-N(R^{7})R^{7'}$又は$-O-L^{2}-O-N=C(R^{7})R^{7'}$であり、$L^{2}$が、置換されていてもよい$C_{1}$～$C_{20}$アルキレン、置換されていてもよい$C_{2}$～$C_{20}$アルケニレン、又は置換されていてもよい$C_{2}$～$C_{20}$アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、$NR^{1}-C(O)$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０２９６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、R^{6}が、$-O-N(R^{7})R^{7'}$である。例えば、R^{32}が、$-Z-L^{2}-R^{6}$であり、R^{6}が、$-O-N(R^{7})R^{7'}$であり、R^{7}及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、

検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～３０アルケニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０２９７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０２９８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）R^7である。

【０２９９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}及びR^4が、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｙ－２’、又は４’－Ｙ－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－２’であり、ｖは、１、２、又は３であり、Ｙは、－Ｏ－、－CH_2－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（CH_3）$_2$－、－Ｓ－、－Ｎ（R^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）－であり、R^{10}及びR^{11}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ１～Ｃ６アルキル、置換されていてもよいＣ２～Ｃ６アルケニル、又は置換されていてもよいＣ２～Ｃ６アルキニルであり、R^{12}は、水素、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル、置換されていてもよいＣ１～Ｃ３０アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルキル、置換されていてもよいＣ２～４アルケニル、置換されていてもよいＣ２～４アルキニル、置換されていてもよいＣ１～３０アルキル－ＣＯ$_2$Ｈ、又は窒素保護基である。

【０３００】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}及びR^4は、一緒になって、４’－Ｃ（$R^{10}R^{11}$）$_v$－Ｏ－２’である。

【０３０１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}及びR^4は、一緒になって、４’－CH_2－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’、又は４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’である。例えば、R^{32}及びR^4は、一緒になって、４’－CH_2CH_2－Ｏ－２’である。

【０３０２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}が－ＯR^{322}である場合、R^{322}は、水素又はヒドロキシル保護基であり得る。R^{32}が－ＳR^{323}である場合、R^{323}は、水素又は硫黄保護基であり得る。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{323}は、水素である。

【０３０３】

R^{32}が－Ｏ（CH_2CH_2O）$_r$$CH_2CH_2OR^{324}$である場合、ｒは、１～５０であり得、$R^{324}$は、出現ごとに独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ３０アルキル、シクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、糖、又はR^{325}であり、R^{325}は、各出現について独立して、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジヘテロアリールアミノである。

【０３０４】

R^{32}が－ＮＨ（CH_2CH_2NH）$_s$$CH_2CH_2$－$R^{325}$である場合、ｓは、１～５０であり得、$R^{325}$は、出現ごとに独立して、アミノ（$NH_2$）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、又はジ

ヘテロアリールアミノであり得る。

【０３０５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、水素、ハロゲン、－OR^{322}、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。例えば、R^{32}は、ハロゲン、－OR^{322}、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、Ｆ、ＯＨ、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。

【０３０６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、NH（C_1～C_4）アルキル、N［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、C（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{32}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^2は、－Ｏ（CH_2）$_t$$CH_3$であり、ｔは、１～２１である。例えば、ｔは、１４、１５、１６、１７、又は１８である。１つの非限定的な例では、ｔは、１６である。

【０３０７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－Ｏ（CH_2）$_u$$R^{327}$であり、ｕは、２～１０であり、$R^{327}$は、$C_1$～$C_6$アルコキシ、アミノ（$NH_2$）、$CO_2H$、ＯＨ、又はハロである。例えば、$R^{327}$は、－$CH_3$又は$NH_2$である。したがって、本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－Ｏ（CH_2）$_u$－ＯＭｅであるか、又はR^{32}は、－Ｏ（CH_2）$_u$$NH_2$である。

【０３０８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、C_1～C_6ハロアルキルである。例えば、R^{32}は、C_1～C_4ハロアルキルである。本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、又は－CF_2（CF_3）$_2$である。

【０３０９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－ＯＣＨ（CH_2OR^{328}）CH_2OR^{329}であり、R^{328}及びR^{329}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。例えば、R^{328}及びR^{329}は、独立して、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。

【０３１０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{32}は、－CH_2Ｃ（Ｏ）NHR^{3210}であり、R^{3210}は、Ｈ、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、又は置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニルである。例えば、R^{3210}は、Ｈ又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。一部の実施形態では、R^{3210}は、置換されていてもよいC_1～C_6アルキルである。

【０３１１】
R^{33}
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）、又は－Ｚ－L^2－R^6である。
【０３１２】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である。例えば、R^{33}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－）である。
【０３１３】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。
【０３１４】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、R^{33}は、－ＯＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。一部の実施形態では、R^{33}は、－ＯＣ（Ｏ）$CH_2CH_2CO_2H$である。
【０３１５】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ハロゲン、－OR^{322}、－SR^{323}、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルキル、$C_{1\sim30}$ハロアルキル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{2\sim30}$アルキニル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ、アミノ（NH_2）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロシクリル、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アミノ酸、－Ｏ（CH_2CH_2O）$_rCH_2CH_2OR^{324}$、シアノ、アルキル－チオ－アルキル、チオアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＮＨ（CH_2CH_2NH）$_sCH_2CH_2-R^{325}$、ＮＨＣ（Ｏ）R^{324}である。
【０３１６】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^2－R^6、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）、又は－Ｏ－$C_{4\sim30}$アルキル－ＯＮ（CH_2R^8）（CH_2R^9）である。例えば、R^{33}が、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ（例えば、メトキシエチル、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシア

ルキル、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノである。

【０３１７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又は置換されていてもよい$C_{1\sim30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）である。

【０３１８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、メトキシ、２－メトキシエトキシ、－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、又は－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（－Ｏ－ＮＭＡ）である。

【０３１９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}である。例えば、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、Ｚが、Ｏである。

【０３２０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}である。例えば、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、L^{2}が、置換されていてもよいC_{1}～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、NR^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３２１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、L^{2}が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０３２２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、Ｚが、Ｏであり、L^{2}が、置換されていてもよいC_{1}～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、NR^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３２３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、Ｚが、Ｏであり、L^{2}が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０３２４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、R^{6}が、－Ｏ－Ｎ（R^{7}）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^{7}）$R^{7'}$である。例えば、R^{32}が、－Ｏ－L^{2}－Ｏ－Ｎ（R^{7}）$R^{7'}$又は－Ｏ－L^{2}－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^{7}）$R^{7'}$であり、L^{2}が、置換されていてもよいC_{1}～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_{2}～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_{2}、NR^{1}、NR^{1}－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３２５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、R^{6}

が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$である。例えば、Ｒ^{33}が、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０３２６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{33}が、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０３２７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{33}が、－Ｚ－Ｌ^{2}－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{7}）Ｒ^{7}である。

【０３２８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{33}及びＲ^{4}が、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－Ｙ－２’、又は４’－Ｙ－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－２’であり、ｖは、１、２、又は３であり、Ｙは、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）－であり、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルであり、Ｒ^{12}は、水素、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{30}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{4}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{4}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｈ、又は窒素保護基である。

【０３２９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{32}及びＲ^{4}は、一緒になって、４’－Ｃ（Ｒ^{10}Ｒ^{11}）$_{v}$－Ｏ－２’である。

【０３３０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{32}及びＲ^{4}は、一緒になって、４’－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$）－Ｏ－２’、又は４’－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｏ－２’である。例えば、Ｒ^{32}及びＲ^{4}は、一緒になって、４’－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－Ｏ－２’である。

【０３３１】

Ｒ^{33M}

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{33M}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2}$～$_{30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ－Ｏ－Ｃ$_{4}$～$_{30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{9}）、－Ｏ－Ｃ$_{4}$～$_{30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{8}）（ＣＨ$_{2}$Ｒ^{9}）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピ

ング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）である。

【０３３２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｍ}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）である。例えば、Ｒ^{３３Ｍ}は、その後のヌクレオチド、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）へのヌクレオチド間結合への結合である。

【０３３３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｍ}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【０３３４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｍ}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、Ｒ^{３３Ｍ}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｍ}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈである。

【０３３５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｍ}が、－Ｚ－Ｒ^{３３Ｌ}である。例えば、Ｒ^{３３Ｍ}は、－Ｏ－Ｒ^{３３Ｌ}である。

【０３３６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｌ}は、リガンド又は１つ以上のリガンドに共有結合したリンカーである。

【０３３７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｌ}は、置換されていてもよいＣ$_{１～３０}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{２～３０}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{２～３０}$アルキニル、又はポリエチレングリコールである。

【０３３８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３Ｌ}は、アルキル、アルキルエステル、ｍｏｎｏ－ＧａｌＮａｃ、Ｔｒｉ－ＧａｌＮａｃ、ヘテロ－アルキル、アルキン、アルケン、アルキルエーテル、ＰＥＧ、ビオチン、Ｖｉｔ－Ｅ、アルキル葉酸、環状ＲＧＤである。

【０３３９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{３３３Ｌ}が、ペプチドである。アミノオキシアミンの供給源としての一部の例示的なペプチドは、Ｍｅｚｏｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｅｐｔ．Ｓｃｉ．２０１１，１７，３９、Ｊｉｍｅｎｅｚ－Ｃａｓｔｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２００７，１７，５１５５、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｌｅｔｔ ２００３，３２５に説明されており、それら全ての内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３４０】

Ｒ^{３５}

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ^{３５}が、Ｒ^{６}、－Ｚ－Ｌ^{２}－Ｒ^{６}、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ$_{１～３０}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{１～３０}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{２～３０}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{２～３０}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{１～３０}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{４～３０}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^{８}）（ＣＨ$_2$Ｒ^{９}）、－Ｏ－Ｃ$_{４～３０}$アルキル－ＯＮ

（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベーター－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ$_2$ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）である。

【０３４１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【０３４２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}が、Ｒ^{6}である。例えば、Ｒ^{35}は、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$である。

【０３４３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}は、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$である。例えば、Ｒ^{35}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、独立して、Ｈ又はリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０３４４】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}が、－Ｏ－Ｎ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$であり、Ｒ^{7}及びＲ$^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０３４５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^7）Ｒ$^{7'}$である。

【０３４６】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}が、－Ｚ－Ｌ^2－Ｒ^{6}である。例え

ば、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏである。

【０３４７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6である。例えば、R^5が、－Ｚ－L^2－R^6であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３４８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０３４９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏであり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３５０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、Ｚが、Ｏであり、L^2が、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。

【０３５１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^{35}が、－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$又は－Ｏ－L^2－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^7）$R^{7'}$であり、L^2が、置換されていてもよいC_1～C_{20}アルキレン、置換されていてもよいC_2～C_{20}アルケニレン、又は置換されていてもよいC_2～C_{20}アルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、又はアルキニレンの骨格が、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、SO_2、NR^1、NR^1－Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、切断可能な連結基、置換又は非置換アリール、置換又は非置換ヘテロアリール、置換又は非置換複素環式によって中断又は終結され得、R^{N1}が、水素、アシル、脂肪族、又は置換脂肪族である。

【０３５２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$である。例えば、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、独立して、Ｈ若しくはリガンド（例えば、糖質、脂質、ビタミン、ペプチド、タンパク質、リポタンパク質、ペプチド模倣体、ポリアミン、ヌクレオシド及びヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、治療剤、診断剤、検出可能な標識、抗体若しくはその断片、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルケニル、置換されていてもよい$C_{1～30}$アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、窒素保護基からなる群から独立して選択されるリガンド）である。

【０３５３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^2－R^6であり、R^6が、－Ｏ－Ｎ（R^7）$R^{7'}$であり、R^7及び$R^{7'}$が、それらが結合されているＮと一緒になって、置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、フタルイミド又はモルホリン）を形成する。

【０３５４】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が、－Ｚ－L^{2}－R^{6}であり、R^{6}が、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（R^{7}）R^{7}である。
【０３５５】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、－OR^{552}又は－SR^{553}である。例えば、R^{35}は、－OR^{552}であり、R^{552}は、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）であり、例えば、R^{35}は、－Ｏ－ＤＭＴである。
【０３５６】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}であり、R^{554}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニル、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。
【０３５７】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}である場合、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{554}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。
【０３５８】
本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{35}が－ＣＨ（R^{554}）－Ｏ－R^{552}であり、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{554}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。
【０３５９】
本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{35}は、置換されていても

よいＣ$_{1～6}$アルキル－Ｒ^{551}、又は置換されていてもよい－Ｃ$_{2～6}$アルケニル－Ｒ^{551}である。

【０３６０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}は、－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、Ｒ^{35}は、－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}であり、二重結合は、トランス配置にある。

【０３６１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}は、－ＣＨ＝ＣＨＲ^{551}である。

【０３６２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}が－Ｃ（Ｒ^{554}）＝ＣＨＲ^{551}である場合、Ｒ^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{1～4}$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{1～8}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{1～8}$）アルキル（すなわち、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_{1～8}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{2～8}$）アルケニル、（Ｃ$_{2～8}$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$、若しくはＣＨ$_2$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６であり、Ｒ^{551}は、リン基である。例えば、Ｒ^{35}は、－ＣＨ＝ＣＨＲ^{551}である。

【０３６３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{35}は、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＯＲ^{555}）$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）（ＯＲ^{555}）、又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＳＲ^{556}）$_2$であり、各Ｒ^{555}は、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は酸素保護基であり、各Ｒ^{556}は、独立して、水素、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、又は置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、又は硫黄保護基である。

【０３６４】

Ｒ^{43N}

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{43N}は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、保護ヒドロキシル、リン酸基、反応性リン基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ（例えば、メトキシ、２－メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシエチオキシ、Ｎ－メチルメトキシアミド）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピ

ング基、リガンド、固体支持体、リンカー、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）である。

【０３６５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{43N}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）である。例えば、Ｒ^{43N}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、固体支持体、又は固体支持体と共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－）である。

【０３６６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{43N}は、後続のヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【０３６７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｒ^{43N}は、固体支持体、又は固体支持体に共有結合したリンカーである。例えば、Ｒ^{43N}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｚであり、Ｚは、固体支持体である。一部の実施形態では、Ｒ^{43N}は、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈである。

【０３６８】

Ｒ^{45N}

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、Ｒ^{45N}が、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合、水素、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、リン酸基、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$ハロアルキル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルケニル、置換されていてもよいＣ$_{2～30}$アルキニル、置換されていてもよいＣ$_{1～30}$アルコキシ、ハロゲン、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル）、アルコキシアルキルアミン、アルコキシオキシカルボキシレート、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、－Ｏ－Ｃ$_{4～30}$アルキル－ＯＮ（ＣＨ$_2$Ｒ^8）（ＣＨ$_2$Ｒ^9）、ビニルホスホネート（ＶＰ）基、Ｃ３～６シクロアルキルホスホネート（例えば、シクロプロピルホスホネート）、モノホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、アルファ－チオトリホスフェート、ベータ－チオトリホスフェート、ガンマ－チオトリホスフェート、ホスホルアミデート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ$_2$）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、アルキルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、アルキルエーテルホスホネート（Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＣＨ$_2$ＯＭｅ）、エトキシメチルなど）、（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’又は（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’（式中、Ｘは、Ｏ、Ｓ、又は置換されていてもよいアルキルである）、並びにジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体（例えば、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｍｅ$_2$Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］

$_b$－５’、式中、Ｘは、Ｏ又はＳであり、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である）である。

【０３６９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、先行するヌクレオチドへのヌクレオチド間結合への結合である。

【０３７０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、－ＯＲ^{552}又は－ＳＲ^{553}である。例えば、R^{45N}は、－ＯＲ^{552}であり、R^{552}は、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）であり、例えば、R^{45N}は、－Ｏ－ＤＭＴである。

【０３７１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}であり、R^{554}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルケニル、置換されていてもよいC_2～C_{30}アルキニル、又は置換されていてもよいC_1～C_{30}アルコキシである。

【０３７２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}が－ＣＨ（R^{554}）－R^{551}である場合、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{554}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキシで置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルである。

【０３７３】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{45N}が－ＣＨ（R^{554}）－Ｏ－R^{552}であり、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（C_1～C_4）アルキル、Ｎ［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル（すなわち、C_1～C_8アルコキシ）、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、若しくはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_1～C_{30}アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。例えば、R^{554}は、Ｈである。一部の他の非限定的な例では、R^{554}は、NH_2、ＯＨ、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ハロ、ＳＨ、又はC_1～C_6アルコキ

シで置換されていてもよいC_{1}～C_{30}アルキルである。

【０３７４】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、R^{45N}は、置換されていてもよいC_{1}～$_{6}$アルキル－R^{551}、又は置換されていてもよい－C_{2}～$_{6}$アルケニル－R^{551}である。

【０３７５】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、－Ｃ（R^{554}）＝ＣＨR^{551}であり、二重結合は、シス配置にある。態様のいずれか１つの一部の他の実施形態では、R^{35}は、－Ｃ（R^{554}）＝ＣＨR^{551}であり、二重結合は、トランス配置にある。

【０３７６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、－ＣＨ＝ＣＨR^{551}である。

【０３７７】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}が－Ｃ（R^{554}）＝ＣＨR^{551}である場合、R^{554}は、Ｈであるか、又は、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、$SO_{2}NH_{2}$、SO_{2}（C_{1}－C_{4}）アルキル、$SO_{2}NH$（C_{1}～C_{4}）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_{2}、ＮＨ（C_{1}～C_{4}）アルキル、Ｎ［（C_{1}～C_{4}）アルキル］$_{2}$、Ｃ（Ｏ）NH_{2}、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_{1}～C_{8}）アルキル、Ｏ（C_{1}～C_{8}）アルキル（すなわち、C_{1}～C_{8}アルコキシ）、Ｏ（C_{1}～C_{8}）ハロアルキル、（C_{2}～C_{8}）アルケニル、（C_{2}～C_{8}）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_{2}－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_{2}－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_{2}－［ＣＨ（ＯＨ）］$_{m}$－（CH_{2}）$_{p}$－ＯＨ、CH_{2}－［ＣＨ（ＯＨ）］$_{m}$－（CH_{2}）$_{p}$－NH_{2}、若しくはCH_{2}－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、若しくは５個の置換基で置換されていてもよいC_{1}～C_{30}アルキルであり、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６であり、R^{551}は、リン基である。例えば、R^{45N}は、－ＣＨ＝ＣＨR^{551}である。

【０３７８】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＳR^{556}）（ＯR^{555}）、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｐ（Ｓ）（ＳR^{556}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｏ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＳR^{556}）（ＯR^{555}）、－ＣＨ＝ＣＨ－ＯＰ（Ｓ）（ＳR^{556}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｏ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＯR^{555}）$_{2}$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＳR^{556}）（ＯR^{555}）、又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＳＰ（Ｓ）（ＳR^{556}）$_{2}$であり、各R^{555} は、独立して、水素、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、又は置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、又は酸素保護基であり、各R^{556}は、独立して、水素、置換されていてもよいC_{1}～$_{30}$アルキル、置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルケニル、又は置換されていてもよいC_{2}～$_{30}$アルキニル、又は硫黄保護基である。

【０３７９】

Ｊ

式Ｉｇ、Ｉｉ、ＩＩｇ、及びＩＶｇの化合物において、Ｊは、Ｏ、Ｓ、CH_{2}、又はＮ－アルキル（例えば、NCH_{3}）であり得る。

【０３８０】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｊは、Ｏである。

【０３８１】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｊは、Ｓである。

【０３８２】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｊは、ＣＨ$_2$である。

【０３８３】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、Ｊは、Ｎ－アルキルであり、アルキルは、１、２、３、４、又は５個の独立して選択される置換基で任意に置換され得る。例えば、Ｊは、Ｎ－Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、Ｃ$_{1～6}$アルキルアルキルは、独立して、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_{1～4}$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_{1～8}$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_{1～8}$）アルキル（すなわち、Ｃ$_{1～8}$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_{1～8}$）ハロアルキル、（Ｃ$_{2～8}$）アルケニル、（Ｃ$_{2～8}$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$、又はＣＨ$_2$－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で置換されていてもよく、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【０３８４】

ヌクレオシド間結合

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド間結合」とは、隣接するヌクレオシド間の共有結合を指す。ヌクレオシド間結合の２つの主なクラスは、リン原子が存在するか又は存在しないかによって定義される。代表的なリン含有結合には、ホスホジエステル（Ｐ＝Ｏ）、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ホスホルアミデート、及びホスホロチオエート（Ｐ＝Ｓ）が含まれるが、これらに限定されない。代表的な非リン含有連結基としては、限定されるものではないが、メチレンメチルイミノ（－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－Ｏ－ＣＨ２－）、チオジエステル（－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｓ－）、チオノカルバメート（－Ｏ－Ｃ（Ｏ）（ＮＨ）－Ｓ－）、シロキサン（－Ｏ－Ｓｉ（Ｈ）２－Ｏ－）、及びＮ，Ｎ’－ジメチルヒドラジン（－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）－Ｎ（ＣＨ３）－）が挙げられる。修飾ヌクレオシド間結合は、天然ホスホジエステル結合と比較して、オリゴヌクレオチド化合物のヌクレアーゼ耐性を変化、典型的には増加させるために使用され得る。特定の実施形態では、キラル原子を有する結合は、ラセミ混合物として、別個の鏡像異性体として調製され得る。代表的なキラル結合には、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが含まれるが、これらに限定されない。リン含有結合及び非リン含有結合の調製方法は、当業者に周知である。

【０３８５】

ヌクレオシド間結合におけるリン酸基は、酸素のうちの１つを異なる置換基で置換することによって修飾され得る。この修飾の１つの結果は、オリゴヌクレオチドの核酸分解に対する耐性の増加であり得る。修飾リン酸基の例には、ホスホロチオエート、ホスホロセレネート、ボラノホスフェート、ボラノホスフェートエステル、水素ホスホネート、ホスホロアミデート、アルキル又はアリールホスホネート、及びホスホトリエステルが含まれる。一部の実施形態では、ホスホジエステルヌクレオシド間結合における非架橋リン酸酸素原子のうちの１つは、以下のうちのいずれかにより置き換えられ得る。Ｓ、Ｓｅ、ＢＲ$_3$（Ｒは、水素、アルキル、アリール）、Ｃ（すなわち、アルキル基、アリール基など）、Ｈ、ＮＲ$_2$（Ｒは、水素、置換されていてもよいアルキル、アリール）、又はＯＲ（Ｒは、置換されていてもよいアルキル又はアリールである）。非修飾リン酸基におけるリン原子は、アキラルである。しかしながら、非架橋酸素のうちの１つを上記の原子又は原子の基のうちの１つで置換すると、リン原子がキラルになる。言い換えれば、このように修飾されたリン酸基におけるリン原子は、不斉中心である。不斉中心リン原子は、「Ｒ」配置（ここではＲｐ）又は「Ｓ」配置（ここではＳｐ）のいずれかを有することができる。

【０３８６】

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

【０３８７】

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

【０３８８】

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

【０３８９】

特定の実施形態では、リン酸基は、非リン含有コネクタ、例えば、デホスホリンカーによって置き換えられ得る。デホスホリンカーは、本明細書では非ホスホジエステルリンカーとも称される。理論に束縛されることは望まないが、荷電ホスホジエステル基は、ヌクレオチド分解における反応中心であるため、中性構造模倣体との置換によりヌクレアーゼの安定性が向上すると考えられる。繰り返しになるが、理論に束縛されることは望まないが、一部の実施形態では、荷電リン酸基が中性部分で置換される改変を導入することが望ましい場合がある。

【０３９０】

リン酸基を置換することができる部分の例としては、限定されるものではないが、アミド（例えば、アミド－３（３’－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－５’）、及びアミド－４（３’－CH_2－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－５’））、ヒドロキシルアミノ、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキサミド、カーボネート、カルボキシメチル、カルバメート、カルボキシレートエステル、チオエーテル、エチレンオキシドリンカー、スルフィド、スルホネート、スルホンアミド、スルホネートエステル、チオホルムアセタール（３’－Ｓ－CH_2－Ｏ－５’）、ホルムアセタール（３’－Ｏ－CH_2－Ｏ－５’）、オキシム、メチレンイミノ、メチケンカルボニルアミノ、メチレンメチルイミノ（ＭＭＩ、３’－CH_2－Ｎ（CH_3）－Ｏ－５’）、メチレンヒドラゾ、メチレンジメチルヒドラゾ、メチレンオキシメチルイミノ、エーテル（Ｃ３’－Ｏ－Ｃ５’）、チオエーテル（Ｃ３’－Ｓ－Ｃ５’）、チオアセトアミド（Ｃ３’－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－Ｓ－Ｃ５’、Ｃ３’－Ｏ－Ｐ（Ｏ）－Ｏ－ＳＳ－Ｃ５’、Ｃ３’－CH_2－ＮＨ－ＮＨ－Ｃ５’、３’－ＮＨＰ（Ｏ）（OCH_3）－Ｏ－５’、及び３’－ＮＨＰ（Ｏ）（OCH_3）－Ｏ－５’、並びに混合したＮ、Ｏ、Ｓ、及びCH_2構成部分を含む非イオン性結合が挙げられる。例えば、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；Ｙ．Ｓ．Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｃｏｏｋ Ｅｄｓ．ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０；Ｃｈａｐｔｅｒｓ ３ ａｎｄ ４，（ｐｐ．４０－６５）を参照されたい。好ましい実施形態には、メチレンメチルイミノ（ＭＭＩ）、メチレンカルボニルアミノ、アミド、カルバメート、及びエチレンオキシドリンカーが含まれる。

【０３９１】

当業者であれば、特定の事例では、非架橋酸素の置換が、隣接する２’－ＯＨによる糖間結合の切断の増強をもたらし得、したがって、多くの事例では、非架橋酸素の修飾は、

２’－ＯＨの修飾、例えば、隣接する糖間結合の切断に関与しない修飾、例えば、アラビノース糖、２’－Ｏ－アルキル、２’－Ｆ、ＬＮＡ、及びＥＮＡを必要とし得ることを認識している。

【０３９２】

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

【０３９３】

更なる例示的な非リン含有ヌクレオシド間連結基は、米国特許第５，０３４，５０６号、同第５，１６６，３１５号、同第５，１８５，４４４号、同第５，２１４，１３４号、同第５，２１６，１４１号、同第５，２３５，０３３号、同第５，２６４，５６２号、同第５，２６４，５６４号、同第５，４０５，９３８号、同第５，４３４，２５７号、同第５，４６６，６７７号、同第５，４７０，９６７号、同第５，４８９，６７７号、同第５，５４１，３０７号、同第５，５６１，２２５号、同第５，５９６，０８６号、同第５，６０２，２４０号、同第５，６１０，２８９号、同第５，６０２，２４０号、同第５，６０８，０４６号、同第５，６１０，２８９号、同第５，６１８，７０４号、同第５，６２３，０７０号、同第５，６６３，３１２号、同第５，６３３，３６０号、同第５，６７７，４３７号、同第５，７９２，６０８号、同第５，６４６，２６９号、同第５，６７７，４３９号に説明されており、各々の内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【０３９４】

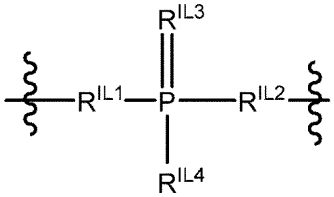
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、非イオン性である１つ以上の中性ヌクレオシド間結合を含む。好適な中性ヌクレオシド間結合としては、限定されるものではないが、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ＭＭＩ（３’－CH_2－Ｎ（CH_3）－Ｏ－５’）、アミド－３（３’－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－５’）、アミド－４（３’－CH_2－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－５’）、ホルムアセタール（３’－Ｏ－CH_2－Ｏ－５’）、及びチオホルムアセタール（３’－Ｓ－CH_2－Ｏ－５’）；シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボキシレートエステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホネートエステル、及び／又はアミドを含む非イオン性結合（例えば、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；Ｙ．Ｓ．Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｃｏｏｋ Ｅｄｓ．ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０；Ｃｈａｐｔｅｒｓ ３ ａｎｄ ４，（ｐｐ．４０－６５）を参照されたい）；並びに混合したＮ、Ｏ、Ｓ、及びCH_2構成部分を含む非イオン性結合が挙げられる。

【０３９５】

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

【０３９６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、ヌクレオシド間結合は、



であり、式中、R^{IL1}及びR^{IL2}は、出現ごとに各々独立して、非存在、Ｏ、Ｓ、CH_2、ＮＲ（Ｒは、水素、アルキル、アリールである）、又は置換されていてもよいアルキレンであり、アルキレンの骨格は、内部及び／又は末端にＯ、Ｓ、ＳＳ、及びＮＲ（Ｒは、水素、アルキル、アリールである）のうちの１つ以上を含み得、R^{IL3}及びR^{IL4}は、各々独立して、Ｏ、ＯＲ（Ｒは、水素、アルキル、アリールである）、Ｓ、Ｓｅ、BR_3（Ｒは、水素、アルキル、アリールである）、BH_3^-、Ｃ（すなわち、アルキル基、アリール基など）、Ｈ、NR_2（Ｒは、水素、アルキル、アリールである）、アルキル、又はアリールからなる群から選択される。R^{IL1}及びR^{IL2}のうちの一方は、第１のヌクレオシド糖の５’炭素と結合した酸素を置換し、R^{IL1}及びR^{IL2}のうちの他方は、第２のヌクレオシド糖の３’（又は２’）炭素と結合した酸素を置換することが理解される。

【０３９７】

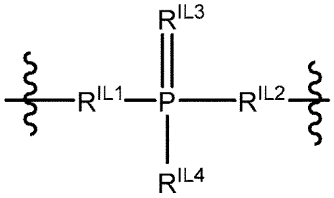
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{IL1}、R^{IL2}、R^{IL3}、及びR^{IL4}は全て、Ｏである。

【０３９８】

一部の実施形態では、R^{IL1}及びR^{IL2}は、Ｏであり、R^{IL3}及びR^{IL4}のうちの少なくとも１つは、Ｏ以外である。例えば、R^{IL3}及びR^{IL4}のうちの一方は、Ｓであり、他方は、Ｏであるか、又はR^{IL3}及びR^{IL4}の両方が、Ｓである。

【０３９９】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}又はR^{35}のうちの１つは、修飾ヌクレオシド間結合、例えば、構造：



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

【０４００】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}及びR^{35}の両方が、修飾ヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０３】

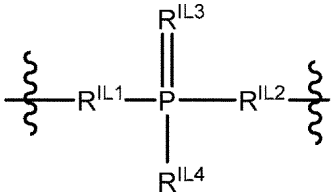
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{35}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０４】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{33}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33M}又はR^{35}のうちの１つは、修飾ヌクレオシド間結合、例えば、構造：



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

【０４０６】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33M}及びR^{35}の両方が、修飾ヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33M}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４０９】

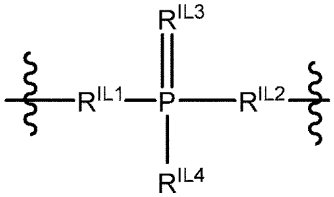
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{33M}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{35}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４１０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{35}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{33M}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４１１】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{43N}又はR^{45N}のうちの１つは、修飾ヌクレオシド間結合、例えば、構造：



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

【０４１２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{43N}及びR^{45N}の両方が、修飾ヌクレオシド間結合への結合である。

【０４１３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{43N}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。

【０４１４】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。
【０４１５】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{43N}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{45N}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。
【０４１６】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、R^{45N}は、修飾ヌクレオシド間結合への結合であり、R^{43N}は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合への結合である。
【０４１７】
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８個、又はそれ以上の修飾ヌクレオシド間結合を含むことができる。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、又は６個の修飾ヌクレオシド間結合を含むことができる。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、又は４個の修飾ヌクレオシド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて最初の５個のヌクレオチドの間に少なくとも２個の修飾ヌクレオシド間結合を含み、オリゴヌクレオチドの３’末端から数えて最初の５個のヌクレオチドの間に少なくとも２個の修飾ヌクレオシド間結合を更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間、並びにオリゴヌクレオチドの３’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間に修飾ヌクレオシド間結合を含む。
【０４１８】
本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートである。したがって、態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８つ、又はそれ以上のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、又は６つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、又は４つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、オリゴヌクレオチドの３’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間、並びにオリゴヌクレオチドの３’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間に修飾ヌクレオシド間結合を含む。
【０４１９】
<u>酸素保護基</u>
本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態は、酸素保護基（本明細書ではヒドロキシル保護基とも称される）を含む。酸素保護基としては、限定されるものではないが、$-R^{OP1}$、$-N(R^{OP2})_2$、$-C(=O)SR^{OP1}$、$-C(=O)R^{OP1}$、$-CO_2R^{OP1}$、$-C(=O)N(R^{OP2})_2$、$-C(=NR^{OP2})R^{OP1}$、$-C(=NR^{OP2})OR^{OP1}$、$-C(=NR^{OP2})N(R^{OP2})_2$、$-S(=O)R^{OP1}$、$-SO^+_2R^{OP1}$、$-Si(R^{OP1})_3$、$-P(R^{OP3})_2$、$-P(R^{OP3})^+_3X^-$、$-P(OR^{OP3})_2$、$-P(OR^{OP3})_3X^-$、$-P(=O)(R^{OP1})_2$、$-P(=O)(OR^{OP3})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{OP2})_2)_2$が挙げられ、式中、各$X^-$は、対イオンであり、各$R^{OP1}$は、独立して、$C_{1\sim10}$アルキルであり、C

１～１０ペルハロアルキル、Ｃ２～１０アルケニル、Ｃ２～１０アルキニル、ヘテロＣ１～１０アルキル、ヘテロＣ２～１０アルケニル、ヘテロＣ２～１０アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ６～１４アリール、若しくは５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{OP1}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各R^{OP2}は、水素、－ＯＨ、－OR^{OP1}、－Ｎ（R^{OP3}）２、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{OP1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{OP3}）２、－CO_2R^{OP1}、－SO_2R^{OP1}、－Ｃ（＝ＮR^{OP3}）OR^{OP1}、－Ｃ（＝ＮR^{OP3}）Ｎ（R^{OP3}）２、－$SO_2N(R^{OP3})_2$、－SO_2R^{OP3}、－SO_2OR^{OP3}、－SOR^{OP1}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{OP3}）２、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{OP3}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{OP3}、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{OP1}）２、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{OP3}）２、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{OP3}）２）２、Ｃ１～１０アルキル、Ｃ１～１０ペルハロアルキル、Ｃ２～１０アルケニル、Ｃ２～１０アルキニル、ヘテロＣ１～１０アルキル、ヘテロＣ２～１０アルケニル、ヘテロＣ２～１０アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ６～１４アリール、及び５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{OP2}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各R^{OP3}は、独立して、水素、Ｃ１～１０アルキル、Ｃ１～１０ペルハロアルキル、Ｃ２～１０アルケニル、Ｃ２～１０アルキニル、ヘテロＣ１～１０アルキル、ヘテロＣ２～１０アルケニル、ヘテロＣ２～１０アルキニル、Ｃ３～１０カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ６～１４アリール、及び５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{OP3}基が結合して、３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、R^{OP1}、R^{OP2}、及び^{OP3}の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、SO_2ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、Ｎ［（Ｃ１～Ｃ４）アルキル］２、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ１～Ｃ８）アルキル、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）アルキル（すなわち、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ）、Ｏ（Ｃ１～Ｃ８）ハロアルキル、（Ｃ２～Ｃ８）アルケニル、（Ｃ２～Ｃ８）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから独立して選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で任意に置換され得、式中、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【０４２０】

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

【０４２１】

例示的な酸素保護基としては、限定されるものではないが、メチル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ

）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジスルフラン－２－イル、ベンズイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルマート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、アルキルメチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、アルキルエチルカーボネート、アルキル２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキル　ｐ－ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキル　ｐ－メトキシベンジルカーボネート、アルキル３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルｏ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルｐ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルＳ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート

、イソブチレート、モノスＳＰ３イノエート（ｍｏｎｏｓｕＳＰ３ｉｎｏａｔｅ）、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノアート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトラート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルホネート、メタンスルホネート（メシレート）、及びベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が挙げられる。

【０４２２】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、酸素保護基は、ベンジル、ベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、メシレート、トシレート、４，４’－ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、９－フェニルキサンチン－９－イル（ピキシル）、及び９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。特定の実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル及びジメトキシトリチルから選択され、より好ましいヒドロキシル保護基は、４，４’－ジメトキシトリチルである。

【０４２３】

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

【０４２４】

窒素保護基

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態は、窒素保護基（本明細書ではアミノ保護基とも称される）を含む。窒素保護基としては、限定されるものではないが、－ＯＨ、－ＯＲ^{NP1}、－Ｎ（Ｒ^{NP2}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{NP1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{NP2}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{NP1}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{NP1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{NP2}）Ｒ^{NP1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{NP2}）ＯＲ^{NP1}、－Ｃ（＝ＮＲ^{NP2}）Ｎ（Ｒ^{NP2}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{NP2}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{NP2}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{NP2}、－ＳＯＲ^{NP1}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{NP2}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{NP2}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{NP2}、Ｃ$_{1～10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられ、式中、各Ｒ^{NP1}は、独立して、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、若しくは５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのＲ^{NP1}基は、結合して、３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各Ｒ^{NP2}は、独立して水素であり、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのＲ^{SP3}基は、結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、Ｒ^{NP1}及びＲ^{NP2}の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、Ｎ［（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）アルキル（すなわち、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ）、Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）ハロアルキル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルケニル、（Ｃ$_2$～Ｃ$_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、ＮＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、ＣＨ

$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（ＣＨ$_2$）$_p$－ＮＨ$_2$、又はＣＨ$_2$－アリール－アルコキシから独立して選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で任意に置換され得、式中、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【０４２５】

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

【０４２６】

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

【０４２７】

例示的なカルバメート（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{ＮＰ１}）窒素保護基としては、限定されるものではないが、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、１－アドマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシルピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカル

バメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシルボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３、５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３、４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボリルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチンカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

【０４２８】

例示的なスルホンアミド（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{ＮＰ１}）窒素保護基としては、限定されるものではないが、例えば、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【０４２９】

追加の例示的な窒素保護基としては、限定されるものではないが、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニン誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ｄｉｔｈｉａｓｕＮＰ２ｉｎｉｍｉｄｅ（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２

－オキソ－３－ピロオリン－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピルリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリシリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリリリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシルフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン及びＮ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペントＮＰ１ｃｙｌクロム－又はタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられる。

【０４３０】

硫黄保護基

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態は、硫黄保護基（本明細書ではチオール保護基とも称される）を含む。硫黄保護基には、$-R^{SP1}$、$-N(R^{SP2})_2$、$-C(=O)SR^{SP1}$、$-C(=O)R^{SP1}$、$-CO_2R^{SP1}$、$-C(=O)N(R^{SP2})_2$、$-C(=NR^{SP2})R^{SP1}$、$-C(=NR^{SP2})OR^{SP1}$、$-C(=NR^{SP2})N(R^{SP2})_2$、$-S(=O)R^{SP1}$、$-SO_2R^{SP1}$、$-Si(R^{SP1})_3$、$-P(R^{SP3})_2$、$-P(R^{SP3})^+_3X^-$、$-P(OR^{SP3})_2$、$-P(OR^{SP3})^+_3X^-$、$-P(=O)(R^{SP1})_2$、$-P(=O)(OR^{SP3})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{SP2})_2)_2$が含まれるが、これらに限定されず、式中、

X^-が、対イオンであり、各R^{SP1}が、独立して、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim10}$アルケニル、$C_{2\sim10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim10}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール、若しくは５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{SP1}基が、結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各R^{SP2}が、水素、－ＯＨ、$-OR^{SP1}$、$-N(R^{SP3})_2$、－ＣＮ、$-C(=O)R^{SP1}$、$-C(=O)N(R^{SP3})_2$、$-CO_2R^{SP1}$、$-SO_2R^{SP1}$、$-C(=NR^{SP3})OR^{SP1}$、$-C(=NR^{SP3})N(R^{SP3})_2$、$-SO_2N(R^{SP3})_2$、$-SO_2R^{SP3}$、$-SO_2OR^{SP3}$、$-SOR^{SP1}$、$-C(=S)N(R^{SP3})_2$、$-C(=O)SR^{SP3}$、$-C(=S)SR^{SP3}$、$-P(=O)(R^{SP1})_2$、$-P(=O)(OR^{SP3})_2$、$-P(=O)(N(R^{SP3})_2)_2$、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim10}$アルケニル、$C_{2\sim10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim10}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{SP2}基が、結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各R^{SP3}が、独立して、水素、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$ペルハロアルキル、$C_{2\sim10}$アルケニル、$C_{2\sim10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1\sim10}$アルキル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルケ

ニル、ヘテロ$C_{2\sim10}$アルキニル、$C_{3\sim10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールであるか、又は２つのR^{SP3}基が、結合して、３～１４員ヘテロシクリル若しくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、R^{SP1}、R^{SP2}、及びR^{SP3}の各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールが、ＯＨ、ＣＮ、ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（$C_1\sim C_4$）アルキル、SO_2ＮＨ（$C_1\sim C_4$）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、ＮＨ（$C_1\sim C_4$）アルキル、Ｎ［（$C_1\sim C_4$）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（$C_1\sim C_8$）アルキル、Ｏ（$C_1\sim C_8$）アルキル（すなわち、$C_1\sim C_8$アルコキシ）、Ｏ（$C_1\sim C_8$）ハロアルキル、（$C_2\sim C_8$）アルケニル、（$C_2\sim C_8$）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2、又はCH_2－アリール－アルコキシから独立して選択される１、２、３、４、又は５個の置換基で任意に置換され得、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【０４３１】

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

【０４３２】

ヌクレオシド式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇは、オリゴヌクレオチドのどこにでも位置し得ることに留意されたい。一部の実施形態では、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’－末端又は３’－末端に存在する。一部の実施形態では、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの内部位置に存在する。

【０４３３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、すなわち、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドに加えて、修飾糖を有するヌクレオシドを更に含む。「修飾糖」とは、２’－デオキシ（すなわち、２’－Ｈ）リボース糖でも２’－ＯＨリボース糖でもない糖又は部分を意味する。修飾糖を含む一部の例示的なヌクレオチドは、２’－Ｆリボース、２’－ＯＭｅリボース、２’－Ｏ，４’－Ｃ－メチレン リボース（ロックド核酸、ＬＮＡ）、アンヒドロヘキシトール（１，５－アンヒドロヘキシトール核酸、ＨＮＡ）、シクロヘキセン（シクロヘキセン核酸、ＣｅＮＡ）、２’－メトキシエチルリボース、２’－Ｏ－アリルリボース、２’－Ｃ－アリルリボース、２’－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（２’－Ｏ－ＮＭＡ）リボース、２’－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（２’－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）リボース、２’－Ｏ－アミノプロピル（２’－Ｏ－ＡＰ）リボース、２’－Ｆ アラビノース（２’－ａｒａ－Ｆ）、トレオース（トレオース核酸、ＴＮＡ）、及び２，３－ジヒドロキシプロピル（グリコール核酸、ＧＮＡ）である。修飾糖を有するヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

【０４３４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－フルオロ（２’－Ｆ）ヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－Ｆヌクレオチドを含むことができる。２’－Ｆヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

【０４３５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド並びに２’－Ｆヌクレオシドを、例えば単独で、含む。

【０４３６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－ＯＭｅヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の２’－ＯＭｅヌクレオチドを含み得る。２’－ＯＭｅヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。

【０４３７】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド並びに２’－ＯＭｅヌクレオシドを、例えば単独で、含む。一部の他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド、２’－ＯＭｅヌクレオシド、並びに２’－Ｆヌクレオシドを、例えば単独で、含む。

【０４３８】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－デオキシ、例えば２’－Ｈヌクレオチドを更に含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－デオキシ、例えば２’－Ｈヌクレオチドを含み得る。２’－デオキシ、例えば２’－Ｈヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの任意の位置に存在し得ることに留意されたい。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、２位、５位、７位、１２位、１４位、及び１６位のうちの１、２、３、４、５、又は６個に２’－デオキシ、例えば２’－Ｈヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、５位及び７位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。

【０４３９】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド並びに２’－デオキシ（２’－Ｈ）ヌクレオシドを、例えば単独で、含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド、２’－ＯＭｅヌクレオシド、及び２’－デオキシ（２’－Ｈ）ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド、２’－Ｆヌクレオシド、並びに２’－デオキシ（２’－Ｈ）ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオシド、２’－ＯＭｅヌクレオシド、２’－Ｆヌクレオシド、並びに２’－デオキシ（２’－Ｈ）ヌクレオチドを、例えば単独で、含む。

【０４４０】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、すなわち、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドに加えて、非天然核酸塩基を更に含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立して選択される非天然核酸塩基を含む１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のヌクレオチドを含み得る。存在する場合、非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドのどこにでも存在し得る。

【０４４１】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、それに連結された固体支持体を更に含む。

【０４４２】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、数個のヌクレオチド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のヌクレオチド）の長さから数百個のヌクレオチドの長さまでの範囲であり得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、５個のヌクレオチド～１

００個のヌクレオチドの長さであり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１０個のヌクレオチド～５０個のヌクレオチドの長さである。例えば、オリゴヌクレオチドは、１５～３５、より一般的には１８～２５、更により一般的には１９～２４、最も一般的には１９～２１塩基対の長さである。一部の実施形態では、２５～３０個のヌクレオチドの長さのより長いオリゴヌクレオチドが好ましい。一部の実施形態では、１０～１５個のヌクレオチドの長さのより短いオリゴヌクレオチドが好ましい。別の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１個のヌクレオチドの長さである。

【０４４３】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心のパターンを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも５つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも６つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも７つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも８つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも９つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１０のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１１のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１２のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１３のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１４のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１５のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１６のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１７のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１８のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１９のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の８以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の７以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の６以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の５以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の４以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の３以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の２以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の１以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない８以下のヌクレオチド間結合を含む（限定されない例として、ホスホジエステル）。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない７以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない６以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない５以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない４以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない３以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない２以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キ

ラルでない１以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１０のヌクレオチド間結合と、キラルでない８以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１１のヌクレオチド間結合と、キラルでない７以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１２のヌクレオチド間結合と、キラルでない６以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１３のヌクレオチド間結合と、キラルでない６以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１４のヌクレオチド間結合と、キラルでない５以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１５のヌクレオチド間結合と、キラルでない４以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、Ｓｐ立体配置のヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。一部の実施形態では、Ｒｐ立体配置のヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。一部の実施形態では、キラルでないヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。

【０４４４】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、立体化学ブロックを含む。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がＲｐである点でＲｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がＳｐである点でＳｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐブロック及びＳｐブロックの両方を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐブロックを含むが、Ｓｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＳｐブロックを含むが、Ｒｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯブロックであって、各ヌクレオチド間結合が天然のホスフェート結合である、ＰＯブロックを含む。

【０４４５】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴンヌクレオチドは、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである５’－ブロックを含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオシド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。

【０４４６】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、あるタイプのヌクレオシドをある領域内に含むか、又はオリゴヌクレオチドに、特定のタイプのヌクレオチド間結合、例えば、天然のリン酸結合、修飾ヌクレオチド間結合、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合などが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ａ及びＧに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａ及びＧに、Ｒｐが続く。

【０４４７】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、５’リン酸化されるか、又は５’プライム末端にホスホリル類似体を含む。５’－リン酸修飾は、ＲＩＳＣ媒介性遺伝子サイレンシングと適合性がある修飾を含む。好適な修飾には、５’－モノホスフェート（$(HO)_2(O)P-O-5'$）、５’－ジホスフェート（$(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）、５’－トリホスフェート（$(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）、５’－グアノシンキャップ（７－メチル化又は非メチル化）（$7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）、５’－アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、及び任意の修飾又は未修飾ヌクレオチドキャップ構造（$N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）、５’－モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、$(HO)_2(S)P-O-5'$）、５’－モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、$(HO)(HS)(S)P-O-5'$）、５’－ホスホロチオレート（$(HO)2(O)P-S-5'$）、酸素／硫黄置換モノホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェートの任意の追加の組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオトリホスフェート、５’－ガンマ－チオトリホスフェートなど）、５’－ホスホルアミデート（$(HO)_2(O)P-NH-5'$、$(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$）、５’－アルキルホスホネート（例えば、$RP(OH)(O)-O-5'-$、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、５’－アルケニルホスホネート（すなわち、ビニル、置換ビニル、例えば、$(OH)_2(O)P-5'-CH=$又は$(OH)_2(O)P-5'-CH_2-$）、５’－アルキルエーテルホスホネート（例えば、$R(OH)(O)P-O-5'$、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチルなど）が含まれる。他の例示的な５’－修飾としては、Ｚが少なくとも１回置換されていてもよいアルキルである場合、例えば、$((HO)_2(X)P-O[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$((HO)2(X)P-O[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$((HO)2(X)P-[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、ジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体：$HO[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$H_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$H[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$Me_2N[-(CH_2)_a-O-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$HO[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$H_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$H[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$、$Me_2N[-(CH_2)_a-P(X)(OH)-O]_b-5'$が挙げられ、式中、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である。他の実施形態は、酸素及び／又は硫黄のBH_3、BH_3^-、及び／又はＳｅによる置換を含む。

【０４４８】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－ビニルホスホネート基を含む。例えば、オリゴヌクレオチドは、５’－Ｅ－ビニルホスホネート基を含む。一部の他の非限定的な例では、オリゴヌクレオチドは、５’－Ｚ－ビニルホスホネート基を含む。

【０４４９】

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、５’末端に、５’－モルホリノ、５’－ジメチルアミノ、５’－デオキシ、逆脱塩基、又は逆脱塩基ロックド核酸修飾を含む。

【０４５０】

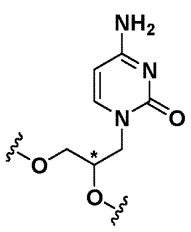
態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドは、熱的不安定化修飾を含み得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて最初の９個のヌクレオチド位置内に、二本鎖の少なくとも１つの熱的不安定化修飾を含み得る。一部の実施形態では、熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、３位、４位、５位、６位、７位、８位、又は９位に位置する。一部の実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、２位～９位、又は好ましくは４位～８位に位置する。一部の更なる実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、５位、６位、７位、又は８位に位置する。一部の更なる実施形態では、熱的不安定化修飾は、オリゴヌクレオチドの５’末端から数えて、７位に位置する。

【０４５１】

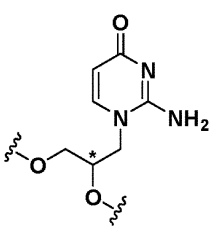
「熱的不安定化修飾」という用語は、そうした修飾を有していないｄｓＲＮＡの融解温度（Ｔｍ）よりも、好ましくは１度、２度、３度、又は４度低い、より低い全体的な融解温度（Ｔｍ）を有するｄｓＲＮＡを結果的にもたらすことになる修飾を含む。一部の実施形態では、熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、３位、４位、５位、６位、７位、８位、又は９位に位置する。

【０４５２】

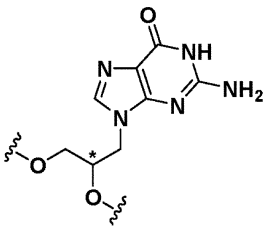
熱的不安定化修飾としては、限定されるものではないが、脱塩基修飾、対向する鎖における対向するヌクレオチドとのミスマッチ、及び糖修飾、例えば、２’－デオキシ修飾又は非環式ヌクレオチド、例えば、アンロックド核酸（ＵＮＡ）又はグリコール核酸（ＧＮＡ）を挙げることができる。例えば、熱的不安定化修飾は、限定されるものではないが、次のようなｍＵＮＡ及びＧＮＡビルディングブロックを含み得る。



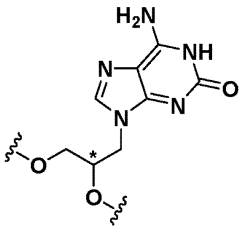
Mod 1
(GNA-C)



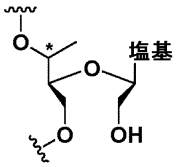
Mod 2
(GNA-isoC)



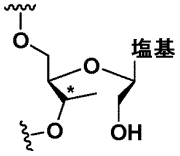
Mod 3
(GNA-G)



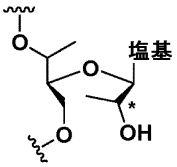
Mod 4
(GNA-isoG)



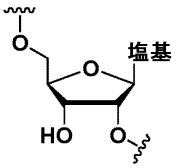
Mod 5
(5'-mUNA)



Mod 6
(3'-mUNA)

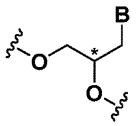


Mod 7
(2'-mUNA)

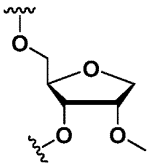


Mod 8
(2'-5'-RNA)

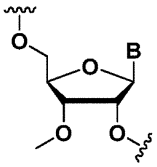
*両方の立体異性体を試験した



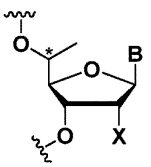
Mod1
(GNA)



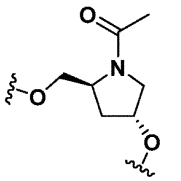
Mod2
(2'-OMe 脱塩基
スペーサー)



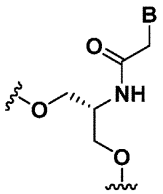
Mod3
(3'-OMe)



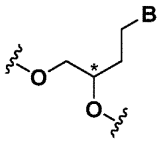
Mod4
(5'-Me)
X = OMe, F



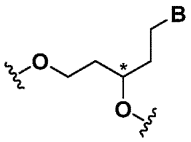
Mod5
(Hyp-スペーサー)



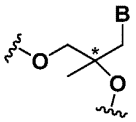
Mod6
(SNA)



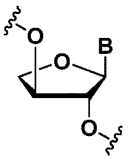
Mod7
(hGNA)



Mod8
(hhGNA)

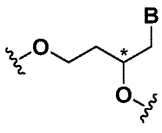


Mod9
(mGNA)

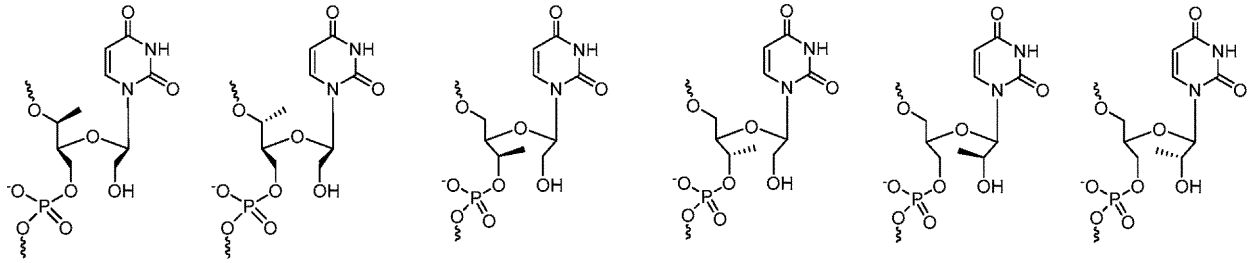


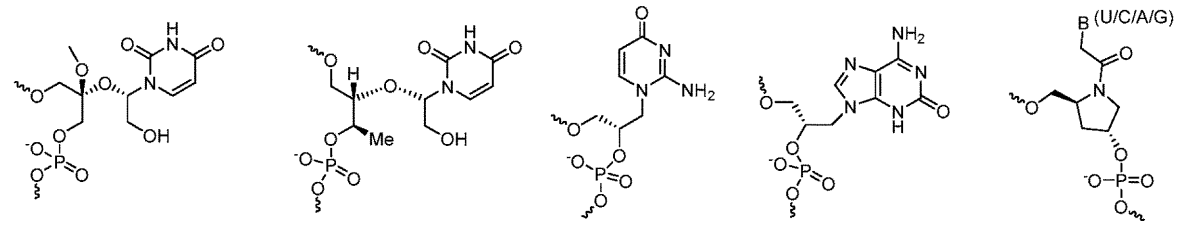
Mod10
(TNA)

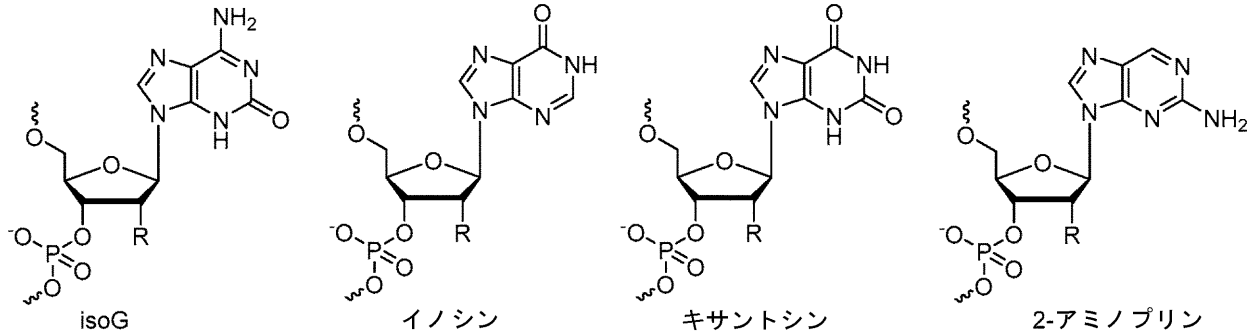
*両方の立体異性体を試験した

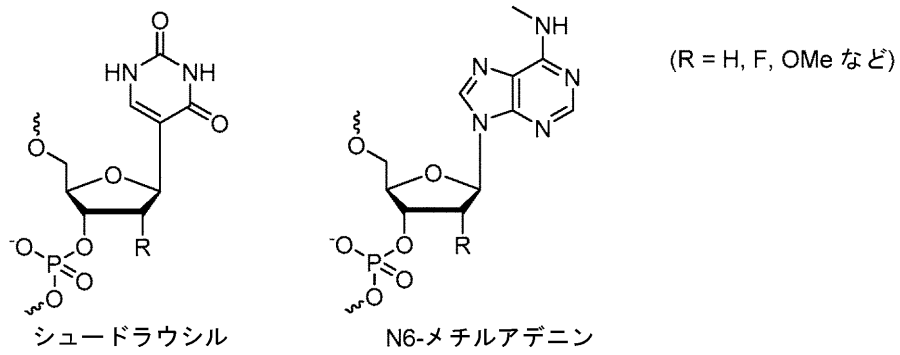


h'GNA







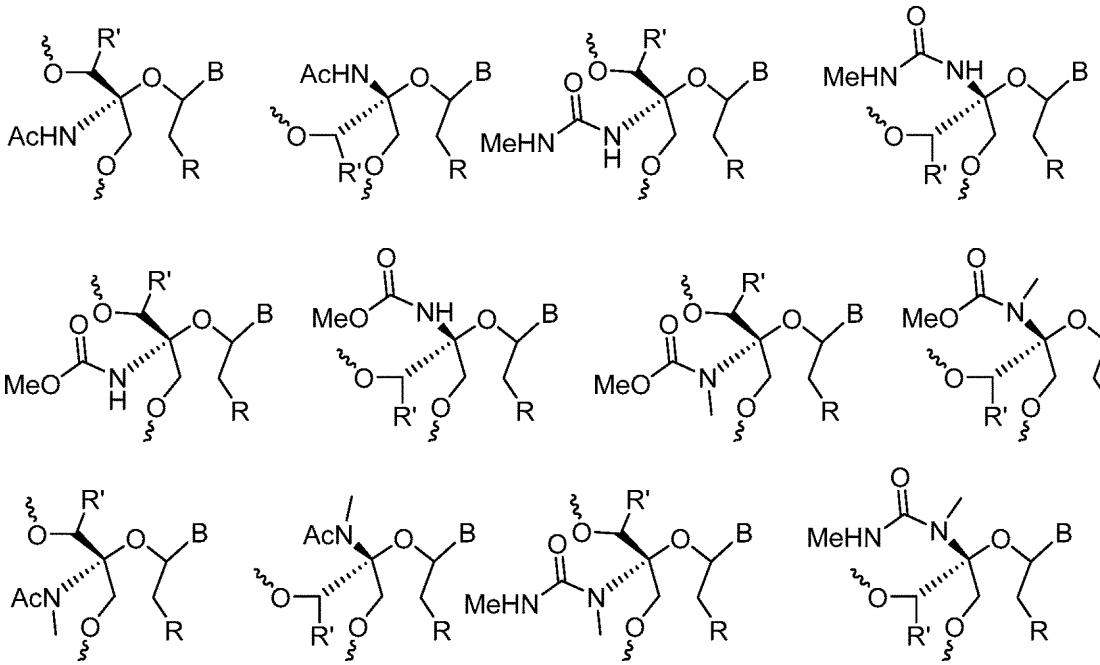


【０４５３】

一部の実施形態では、不安定化修飾は、ＧＮＡ－ｉｓｏＣ、ＧＮＡ－ｉｓｏＧ、５’－ｍＵＮＡ、４’－ｍＵＮＡ、３’－ｍＵＮＡ、及び２’－ｍＵＮＡからなる群から選択される。

【０４５４】

一部の実施形態では、不安定化修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。



Ｒ＝Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＮＭｅ$_2$、ＮＨ$_2$、Ｍｅ、ＣＣＨ（アルキン）、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

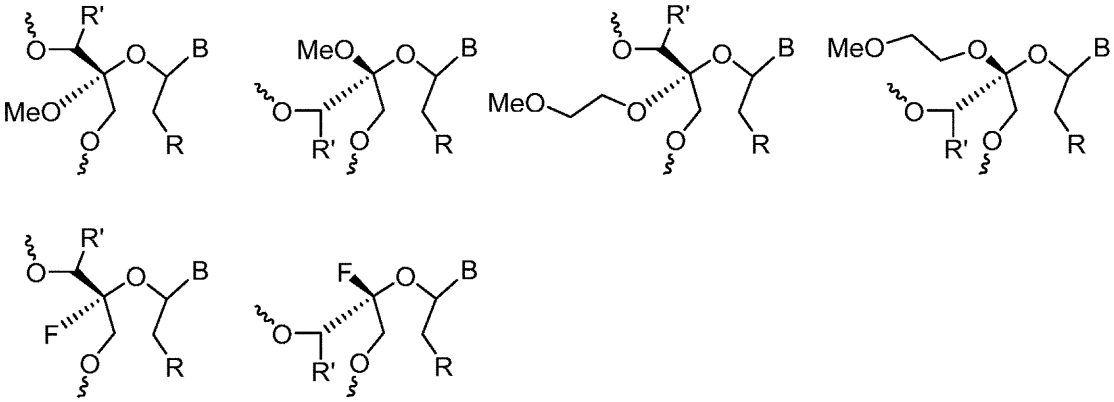
Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、７－デアザプリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、

立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４５５】

一部の実施形態では、不安定化修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。



Ｒ＝Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＮＭｅ$_2$、ＮＨ$_2$、Ｍｅ、ＣＣＨ（アルキン）、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

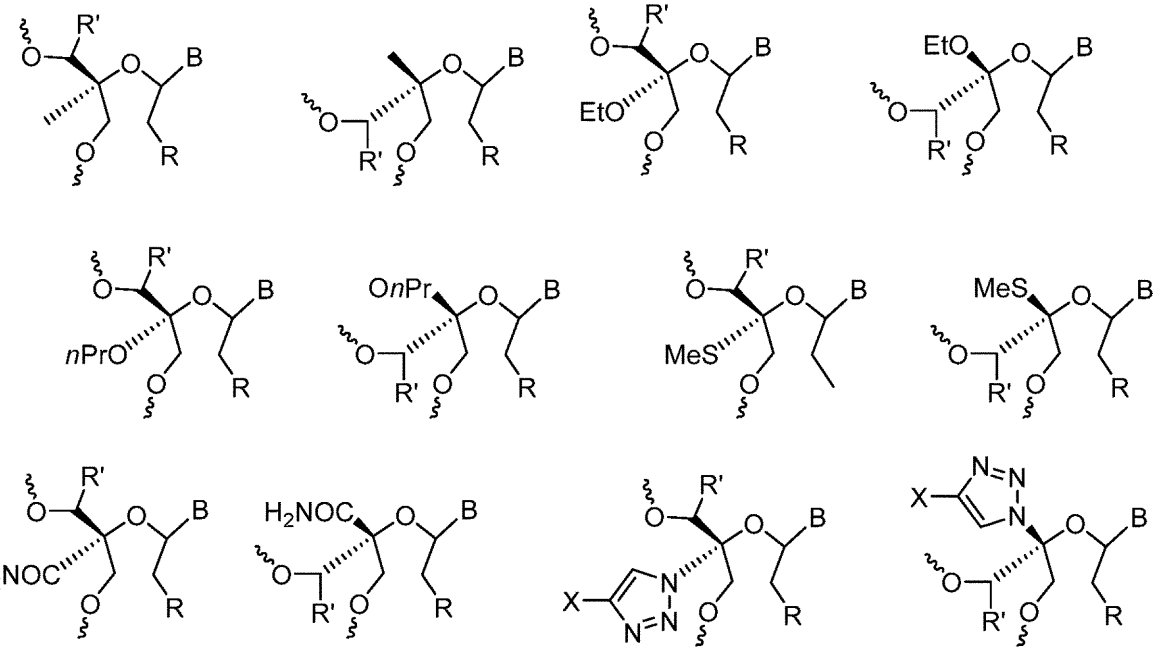
Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、７－デアザプリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、

立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４５６】

一部の実施形態では、不安定化修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。



Ｒ＝Ｈ、ＯＭｅ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（CH_2）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、NMe_2、NH_2、Ｍｅ、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

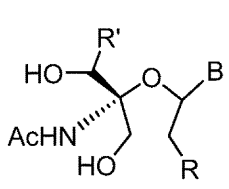
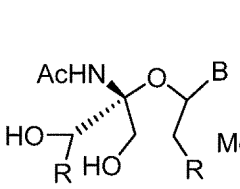
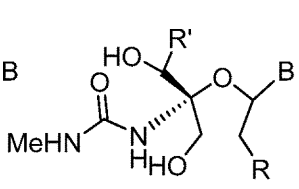
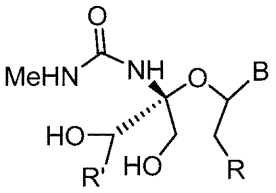
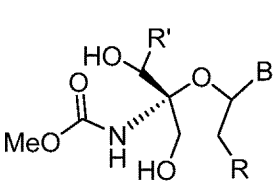
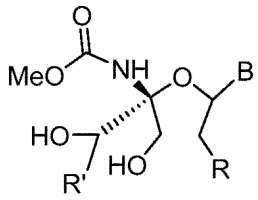
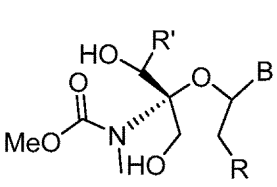
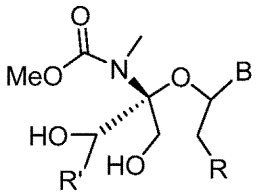
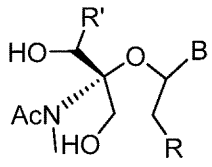
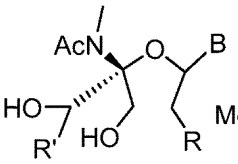
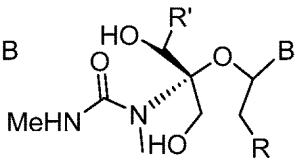
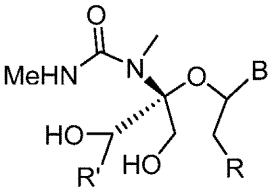
Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、７－デアザプリン、

立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４５７】

一部の実施形態では、不安定化修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。

Ｒ＝Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＮＭｅ$_2$、ＮＨ$_2$、Ｍｅ、ＣＣＨ（アルキン）、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

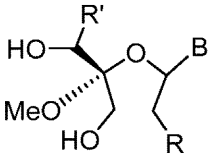
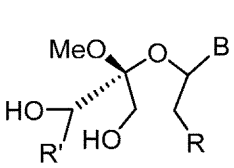
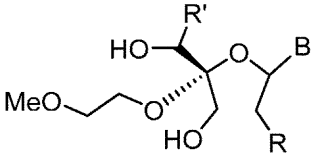
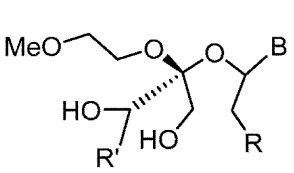
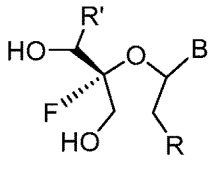
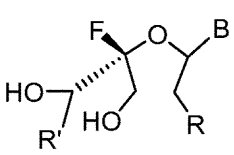
Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、７－デアザプリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、

立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４５８】

一部の実施形態では、不安定化修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。

Ｒ＝Ｈ、ＯＨ、ＯＭｅ、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＮＭｅ$_2$、ＮＨ$_2$、Ｍｅ、ＣＣＨ（アルキン）、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

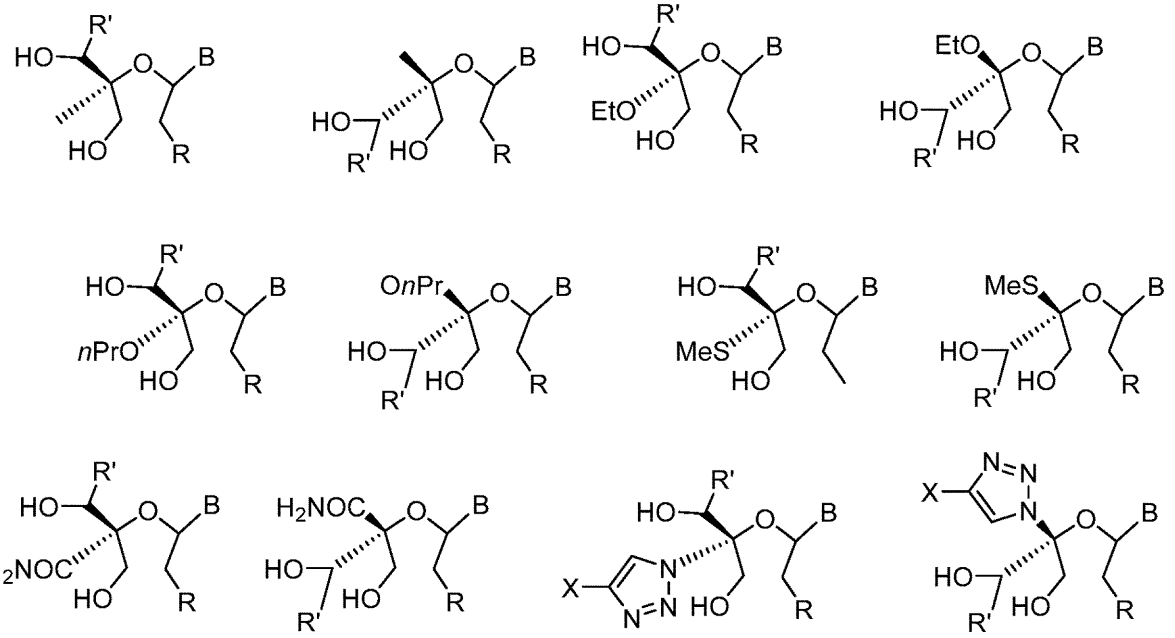
Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジ

ン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、７－デアザプリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、

立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４５９】

一部の実施形態では、修飾ｍＵＮＡは、以下からなる群から選択される。



Ｒ＝Ｈ、ＯＭｅ、Ｆ、ＯＨ、Ｏ－（CH_2）$_2$ＯＭｅ、ＳＭｅ、NMe_2、NH_2、Ｍｅ、Ｏ－ｎＰｒ、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルキルアミノ、

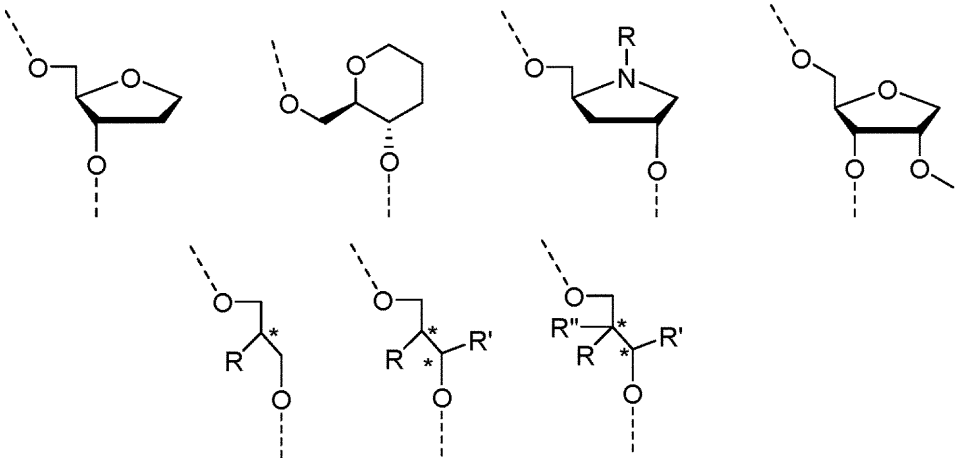
Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、

Ｂ＝Ａ、Ｃ、５－Ｍｅ－Ｃ、Ｇ、Ｉ、Ｕ、Ｔ、Ｙ、２－チオウリジン、４－チオウリジン、Ｃ５－修飾ピリミジン、Ｃ２－修飾プリン、Ｎ８－修飾プリン、フェノキサジン、Ｇ－クランプ、非標準一、二、及び三環式複素環、シュードウラシル、ｉｓｏＣ、ｉｓｏＧ、２，６－ジアムニノプリン、シュードシトシン、２－アミノプリン、キサントシン、Ｎ６－アルキル－Ａ、Ｏ６－アルキル－Ｇ、７－デアザプリン、

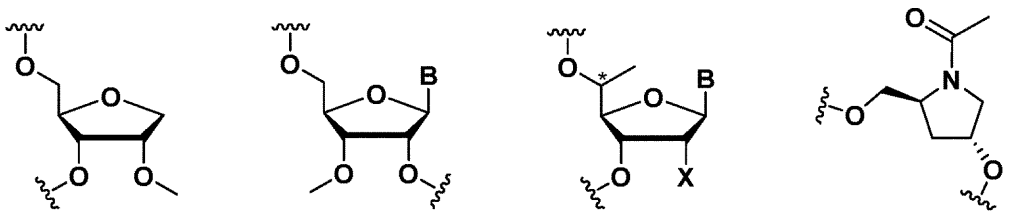
立体化学が、Ｒ又はＳであり、不特定のキラル中心についてはＲとＳとの組み合わせである。

【０４６０】

例示的な脱塩基修飾としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：



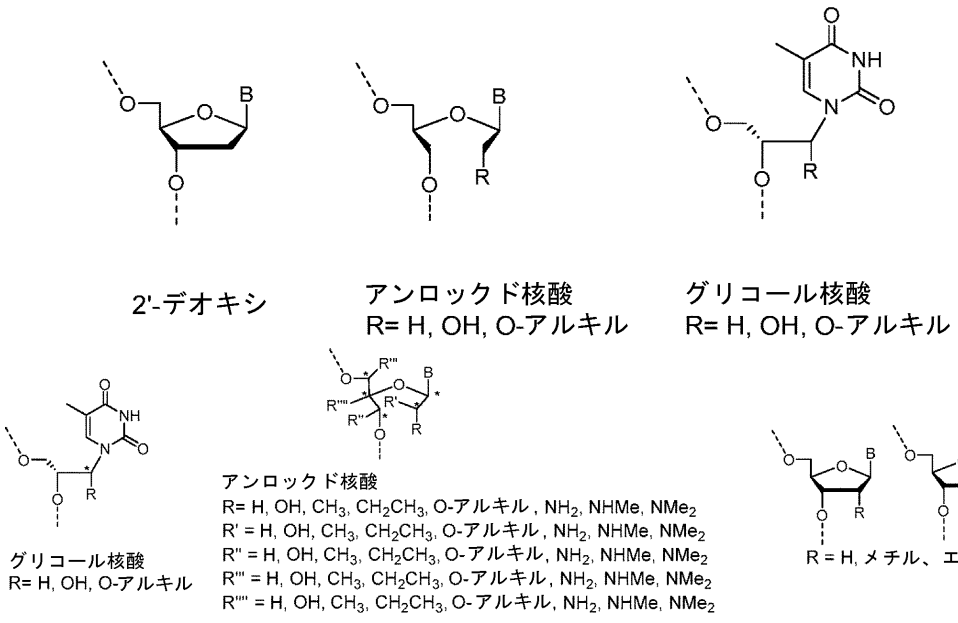
（式中、Ｒ＝Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ又はＯＭｅ、Ｒ’＝Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ又はＯＭｅ、Ｒ”＝Ｈ、Ｍｅ、Ｅｔ又はＯＭｅ）



（式中、Ｂは、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、また各構造上のアスタリスクは、Ｒ、Ｓ、又はラセミのいずれかを表す）。

【０４６１】

例示の糖修飾としては、限定されるものではないが、以下：



が挙げられ、式中、Ｂは、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、また各構造上のアスタリスクは、Ｒ、Ｓ、又はラセミのいずれかを表す。

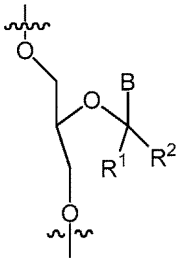
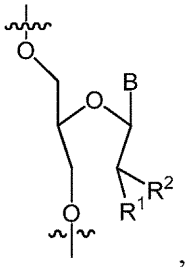
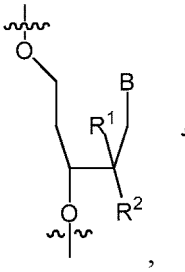
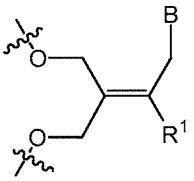
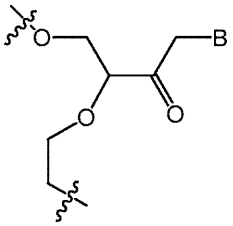
【０４６２】

一部の実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、本明細書の実施例１～３に説明さ

れるｍＵＮＡ及びＧＮＡビルディングブロックから選択される。一部の実施形態では、不安定化修飾は、ＧＮＡ－ｉｓｏＣ、ＧＮＡ－ｉｓｏＧ、５’－ｍＵＮＡ、４’－ｍＵＮＡ、３’－ｍＵＮＡ、及び２’－ｍＵＮＡからなる群から選択される。この一部の更なる実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子は、ＧＮＡ、２’－ＯＭｅ、３’－ＯＭｅ、５’－Ｍｅ、Ｈｙ　ｐ－スペーサー、ＳＮＡ、ｈＧＮＡ、ｈｈＧＮＡ、ｍＧＮＡ、ＴＮＡ、及びｈ’ＧＮＡ（Ｍｏｄ　Ａ－Ｍｏｄ　Ｋ）からなる群から選択される少なくとも１つの熱的不安定化修飾を更に含む。

【０４６３】

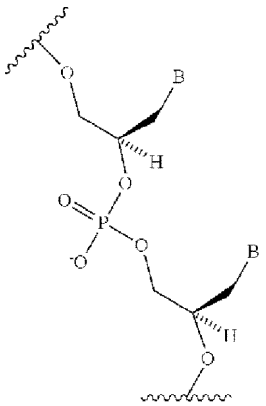
「非環式ヌクレオチド」という用語は、非環式のリボース糖を有する任意のヌクレオチドを指し、例えば、リボース炭素間の結合（例えば、Ｃ１’－Ｃ２’、Ｃ２’－Ｃ３’、Ｃ３’－Ｃ４’、Ｃ４’－Ｏ４’、又はＣ１’－Ｏ４’）のいずれかが存在しない、及び／又はリボース炭素若しくは酸素のうち少なくとも一方（例えば、Ｃ１’、Ｃ２’、Ｃ３’、Ｃ４’、又はＯ４’）が独立して、若しくは組み合わせて、ヌクレオチドに存在しない。一部の実施形態では、非環式ヌクレオチドは、





又は


であり、Ｂは、修飾又は未修飾の核酸塩基であり、Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＲ３、又はアルキルであり、Ｒ３は、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又は糖である）。「ＵＮＡ」という用語は、糖の結合のいずれかが除去されて、アンロックド「糖」残基を形成するものである、非環式のアンロックド核酸を指す。一実施例では、ＵＮＡはまた、Ｃ１’－Ｃ４’間の結合が除去されているモノマーを包含する（すなわち、Ｃ１’炭素とＣ４’炭素との間の炭素－酸素－炭素の共有結合）。別の実施例では、糖のＣ２’－Ｃ３’結合（すなわち、Ｃ２’炭素とＣ３’炭素との間の炭素－炭素の共有結合）が除去される（Ｍｉｋｈａｉｌｏｖ　ｅｔ．ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，２６（１７）：２０５９（１９８５）、及びＦｌｕｉｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｓｙｓｔ．，１０：１０３９（２００９）を参照されたく、これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。非環式誘導体は、ワトソン－クリック対合に影響を及ぼすことなく、より大きな骨格柔軟性を与える。非環式ヌクレオチドは、２’－５’又は３’－５’結合を介して連結され得る。

【０４６４】

「ＧＮＡ」という用語は、グリコール核酸を指し、これはＤＮＡ又はＲＮＡと類似のポリマーであるが、ホスホジエステル結合によって連結された反復するグリセロール単位から構成される点でその「骨格」の組成が異なる。



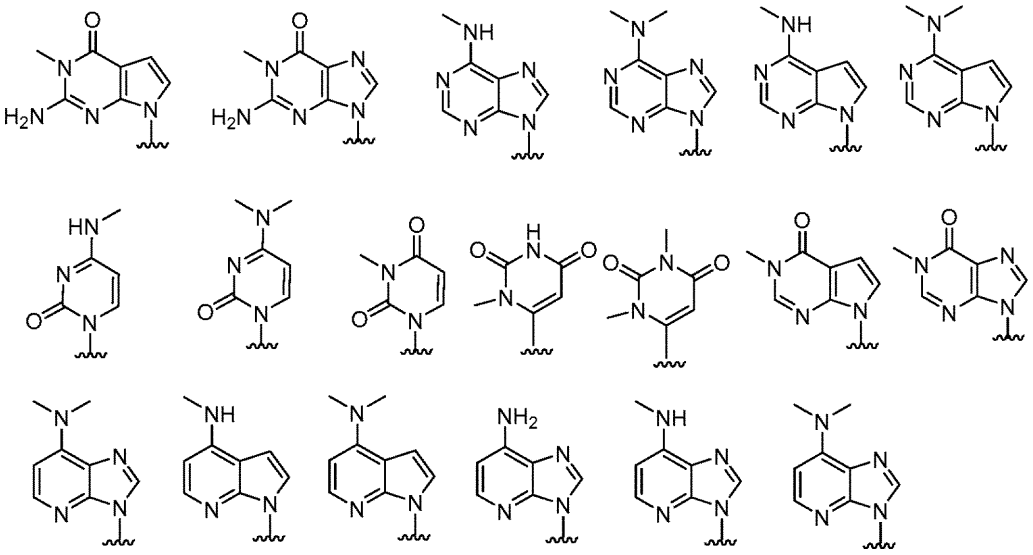
(R)-GNA

【０４６５】

二本鎖の熱的不安定化修飾は、熱的不安定化ヌクレオチドと、ｄｓＲＮＡ二本鎖内の対向する鎖内の対向するヌクレオチドとの間のミスマッチ（すなわち、非相補的な塩基対）であり得る。例示的なミスマッチ塩基対としては、Ｇ：Ｇ、Ｇ：Ａ、Ｇ：Ｕ、Ｇ：Ｔ、Ａ：Ａ、Ａ：Ｃ、Ｃ：Ｃ、Ｃ：Ｕ、Ｃ：Ｔ、Ｕ：Ｕ、Ｔ：Ｔ、Ｕ：Ｔ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。当技術分野で公知の他のミスマッチ塩基対合も本発明に従う。ミスマッチは、天然起源ヌクレオチド又は修飾ヌクレオチドのいずれかであるヌクレオチドの間に生じ得、すなわち、ミスマッチ塩基対合は、ヌクレオチドのリボース糖上の修飾とは独立してそれぞれのヌクレオチドに由来する核酸塩基間で生じ得る。特定の実施形態においては、ｄｓＲＮＡ分子は、２’－デオキシ核酸塩基であるミスマッチ対合内の少なくとも１つの核酸塩基を含有し、例えば２’－デオキシ核酸塩基は、センス鎖内にある。

【０４６６】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域中の二本鎖の熱的不安定化修飾は、



のような、標的ｍＲＮＡ上の相補的塩基とのＷ－Ｃ　Ｈ結合が損なわれたヌクレオチドを含む。

【０４６７】

脱塩基ヌクレオチド、非環式ヌクレオチド修飾（ＵＮＡ及びＧＮＡを含む）及びミスマッチ修飾のより多くの例は、ＷＯ２０１１／１３３８７６に詳細に説明されており、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

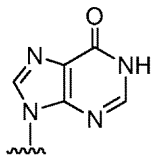
【０４６８】

熱的不安定化修飾はまた、対向し合う塩基と水素結合を形成する能力が低減又は消失し

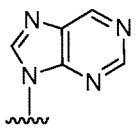
たユニバーサル塩基及びリン酸修飾を含み得る。

【０４６９】

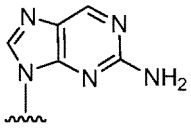
一部の実施形態では、熱的不安定化修飾には、非標準塩基を有するヌクレオチド、例えば、限定されるものではないが、対向する鎖内の塩基と水素結合を形成する能力が損なわれた、又は完全に消失した核酸塩基修飾が含まれる。これら核酸塩基修飾は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１０／００１１８９５に説明されるように、ｄｓＲＮＡ二本鎖の中心領域の不安定化について評価されている。例示的な核酸塩基の修飾としては、



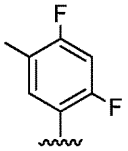
イノシン



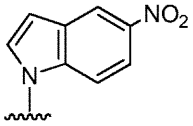
ネブラリン



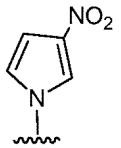
2-アミノプリン



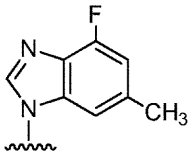
2,4-
ジフルオロトルエン



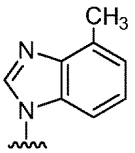
5-ニトロインドール



3-ニトロピロール



4-フルオロ-6-
メチルベンズイミダゾール

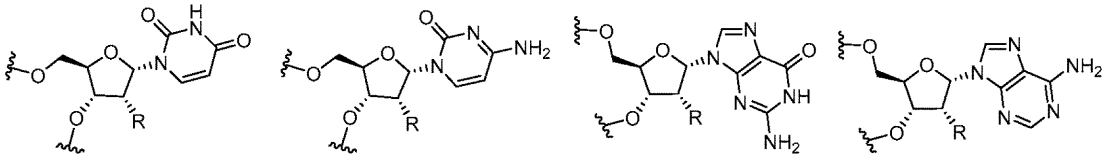


4-メチルベンズイミダゾール

がある。

【０４７０】

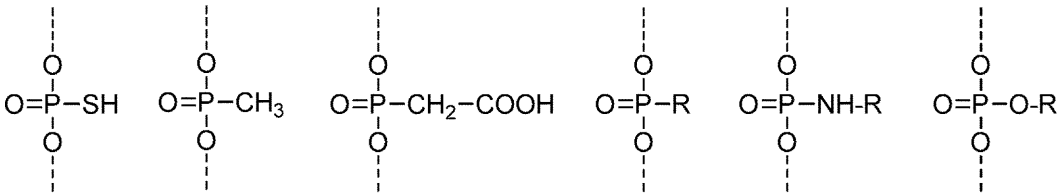
一部の実施形態では、アンチセンス鎖のシード領域内の二本鎖の熱的不安定化修飾は、



のような、標的ｍＲＮＡ上の塩基と相補的である１つ以上のα－ヌクレオチドを含み、式中、Ｒは、Ｈ、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、Ｆ、ＮＨ$_2$、ＮＨＭｅ、ＮＭｅ$_2$、又はＯ－アルキルである。

【０４７１】

天然のホスホジエステル結合と比較して、ｄｓＲＮＡ二本鎖の熱的安定性を低下させることが知られている例示的なリン酸修飾としては、



Ｒ＝アルキル

がある。

【０４７２】

Ｒ基のアルキルは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり得る。Ｒ基の具体的なアルキルとしては、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。

【０４７３】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の安定化修飾を含み得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれ以上）の安定化修飾を含み得る。

【０４７４】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれ以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、オリゴヌクレオチドにおける安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端から数えて、２、６、８、９、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端から数えて、２、６、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。更に一部の他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端から数えて、２、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端から数えて、７、１０、及び１１位に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’末端から数えて、７、９、１０、及び１１位に安定化修飾を含む。

【０４７５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾に隣接する少なくとも１つの安定化修飾を含む。例えば、安定化修飾は、不安定化修飾の５’末端又は３’末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から－１位又は＋１位にある、ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾の５’末端及び３’末端の各々にある、すなわち、不安定化修飾の位置から－１位及び＋１位にある、安定化修飾を含む。

【０４７６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不安定化修飾の３’末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から＋１位及び＋２位にある、少なくとも２つの安定化修飾を含む。

【０４７７】

例示的な熱的安定化修飾としては、限定されるものではないが、２’－フルオロ修飾が挙げられる。他の熱的安定化修飾としては、限定されるものではないが、ＬＮＡが挙げられる。

【０４７８】

二本鎖ＲＮＡ

当業者は、約２０～２３塩基対、具体的には、２１塩基対の二本鎖構造を有する二本鎖ＲＮＡが、ＲＮＡ干渉を導入する際に特に有効であるとして評価されてきたことを十分に認識する（Ｅｌｂａｓｈｉｒ　ｅｔ　ａｌ．，ＥＭＢＯ　２００１，２０：６８７７－６８８８）。しかしながら、他方で、より短い又はより長い二本鎖オリゴヌクレオチドも同様に有効であり得ることが見出されている。

【０４７９】

したがって、一態様では、第１の鎖（アンチセンス鎖又はガイド鎖とも呼ばれる）と第２の鎖（センス鎖又はパッセンジャー鎖とも呼ばれる）とを含む二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）が本明細書に提供され、第１の鎖（すなわち、アンチセンス鎖）又は第２の鎖（すなわち、センス鎖）のうちの少なくとも１つが、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、第１の鎖（すなわち、アンチセンス鎖）又は第２の鎖（すなわち、センス鎖）のうちの少なくとも１つは、少なくとも１つの式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドを含む。

【０４８０】

本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、センス鎖は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、センス鎖は、少なくとも１つの式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドを含む。

【０４８１】

本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドである。言い換えると、アンチセンス鎖は、少なくとも１つの式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドを含む。

【０４８２】

本明細書に説明される様々な態様の一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、標的核酸、例えば、標的遺伝子又はｍＲＮＡ遺伝子と実質的に相補的であり、ｄｓＲＮＡは、標的核酸の標的化された切断を誘導することができる。

【０４８３】

ｄｓＲＮＡ分子の各鎖は、１５～３５個のヌクレオチドの長さの範囲であり得る。例えば、各鎖は、長さが１７～３５ヌクレオチド、長さが１７～３０ヌクレオチド、長さが２５～３５ヌクレオチド、長さが２７～３０ヌクレオチド、長さが１７～２３ヌクレオチド、長さが１７～２１ヌクレオチド、長さが１７～１９ヌクレオチド、長さが１９～２５ヌクレオチド、長さが１９～２３ヌクレオチド、長さが１９～２１ヌクレオチド、長さが２１～２５ヌクレオチド、又は長さが２１～２３ヌクレオチドであり得る。限定されるものではないが、センス鎖及びアンチセンス鎖は、等しい長さ又は等しくない長さであり得る。例えば、センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチドの長さを有する。

【０４８４】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、長さ１５～３５ヌクレオチドのものである。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、長さが１５～３５、１７～３５、１７～３０、２５～３５、２７～３０、１７～２３、１７～２１、１７～１９、１９～２５、１９～２３、１９～２１、２１～２５、２１～２５、又は２１～２３ヌクレオチドである。例えば、アンチセンス鎖は、長さが１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、長さが１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチドである。例えば、アンチセンス鎖は、長さが２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチドである。一部の特定の実施形態では、アンチセンス鎖は、長さが２２、２３、又は２４ヌクレオチドである。例えば、アンチセンス鎖は、長さが２３ヌクレオチドである。

【０４８５】

アンチセンス鎖と同様に、センス鎖は、一部の実施形態では、長さが１５～３５ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、センス鎖は、長さが１５～３５、１７～３５、１７～３０、２５～３５、２７～３０、１７～２３、１７～２１、１７～１９、１９～２５、１９～２３、１９～２１、２１～２５、２１～２５、又は２１～２３ヌクレオチドである。例えば、センス鎖は、長さが１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、センス鎖は、長さが１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５である。例えば、センス鎖は、長さが１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチドである。一部の特定の実施形態では、センス鎖は、長さが２０、２１、又は２２ヌクレオチドである。例えば、センス鎖は、長さが２１ヌクレオチドである。

【０４８６】

一部の実施形態では、センス鎖は、長さが１５～３５ヌクレオチドであり得、アンチセンス鎖は、センス鎖から独立して、長さが１５～３５ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、センス鎖は、長さが１５～３５、１７～３５、１７～３０、２５～３５、２７～３０、１７～２３、１７～２１、１７～１９、１９～２５、１９～２３、１９～２１、２１～２５、２１～２５、又は２１～２３ヌクレオチドであり、アンチセンス鎖は、独立して、長さが１５～３５、１７～３５、１７～３０、２５～３５、２７～３０、１７～２３、１７～２１、１７～１９、１９～２５、１９～２３、１９～２１、２１～２５、２１～２５、又は２１～２３ヌクレオチドである。例えば、センス鎖及びアンチセンス鎖は

、独立して、長さが１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、センス鎖及びアンチセンス鎖は、独立して、長さが１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチドである。例えば、センス鎖は、長さが１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチドであり、アンチセンス鎖は、長さが２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチドである。一部の特定の実施形態では、センス鎖は、長さが２０、２１、又は２２ヌクレオチドであり、アンチセンス鎖は、長さが２２、２３、又は２４ヌクレオチドである。例えば、センス鎖は、長さが２１ヌクレオチドであり、アンチセンス鎖は、長さが２３ヌクレオチドである。

【０４８７】

センス鎖及びアンチセンス鎖は、典型的には、二本鎖又は二本鎖領域を形成する。限定されるものではないが、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ剤の二本鎖領域は、長さが１２～３５ヌクレオチド（又は塩基）対であり得る。例えば、二本鎖領域は、長さが１４～３５ヌクレオチド対、長さが１７～３０ヌクレオチド対、長さが２５～３５ヌクレオチド、長さが２７～３５ヌクレオチド対、長さが１７～２３ヌクレオチド対、長さが１７～２１ヌクレオチド対、長さが１７～１９ヌクレオチド対、長さが１９～２５ヌクレオチド対、長さが１９～２３ヌクレオチド対、長さが１９～２１ヌクレオチド対、長さが２１～２５ヌクレオチド対、又は長さが２１～２３ヌクレオチド対であり得る。別の実施例では、二本鎖領域は、長さが１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、及び２７ヌクレオチド対から選択される。一部の実施形態では、二本鎖領域は、長さが１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５ヌクレオチド対である。例えば、二本鎖領域は、長さが１９、２０、２１、２２、又は２３ヌクレオチド対である。一部の実施形態では、二本鎖領域は、長さが２０、２１、又は２２ヌクレオチド対である。例えば、ｄｓＲＮＡ分子は、２１塩基対の二本鎖領域を有する。

【０４８８】

本明細書に説明されるように、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドのうちの少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上を含み得る。限定されるものではないが、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、全て、一本鎖で存在し得る。式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ及びＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖、又はその両方の任意のヌクレオチドで、鎖の任意の位置で発生し得る。

【０４８９】

一部の実施形態では、センス鎖は、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のヌクレオチドを含む。本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の任意の位置に存在し得る。例えば、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の末端領域に存在し得る。例えば、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の５’末端から数えて、１位、２位、３位、及び４位のうちの１つ以上に存在し得る。別の非限定的な例では、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の３’末端から数えて、１位、２位、３位、及び４位のうちの１つ以上に存在し得る。一部の実施形態では、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の５’末端から数えて、１８位、１９位、２０位、及び２１位のうちの１つ以上に存在し得る。本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドはまた、センス鎖の中央領域に位置し得る。例えば、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の５’末端から数えて、６位、７位、８位、９位、１０位、１１位、１２位、及び１３位のうちの１つ以上に位置し得る。一部の実施形態では、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、センス鎖の５末端にある。

【０４９０】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドを含む。本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の位置に存在し得る。例えば、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の末端領域に存在し得る。例えば、本明細書に説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１位、２位、３位、及び４位のうちの１つ以上に存在し得る。別の非限定的な例では、本明細書のヌクレオチドに説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の３’末端から数えて、１位、２位、３位、４位、５位、及び６位のうちの１つ以上に存在し得る。一部の実施形態では、本明細書のヌクレオチドに説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１８位、１９位、２０位、２１位、２２位、及び２３位のうちの１つ以上に存在し得る。本明細書のヌクレオチドに説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドはまた、アンチセンス鎖の中央領域に位置し得る。例えば、本明細書のヌクレオチドに説明される式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、６位、７位、８位、９位、１０位、１１位、１２位、及び１３位のうちの１つ以上に位置し得る。一部の実施形態では、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｇ又はＩＶａ～ＩＶｇのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の３’末端にある。

【０４９１】

本明細書に説明されるように、ｄｓＲＮＡ剤は、修飾糖を含む１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のヌクレオチドを含み得る。したがって、一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ剤は、２’－Ｆ、２－ＯＭｅ、非環式ヌクレオチド、ロックド核酸（ＬＮＡ）、ＨＮＡ、ＣｅＮＡ、２’－メトキシエチル、２’－Ｏ－アリル、２’－Ｃ－アリル、２’－Ｏ－Ｎ－メチルアセトアミド（２’－Ｏ－ＮＭＡ）、２’－Ｏ－ジメチルアミノエトキシエチル（２’－Ｏ－ＤＭＡＥＯＥ）、２’－Ｏ－アミノプロピル（２’－Ｏ－ＡＰ）、及び２’－アラ－Ｆからなる群から独立して選択される１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のヌクレオチドを含み得る。修飾糖を含むヌクレオチドは、ｄｓＲＮＡ分子の任意の場所に存在し得る。例えば、修飾糖を含むヌクレオチドは、センス鎖に存在し得るか、又は修飾糖を含むヌクレオチドは、アンチセンス鎖に存在し得る。修飾糖を含む２つ以上のヌクレオチドがｄｓＲＮＡ分子中に存在するとき、それらは、全て、センス鎖、アンチセンス鎖、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方にあり得る。

【０４９２】

本明細書に説明されるように、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－フルオロ（２’－Ｆ）ヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、センス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－フルオロヌクレオチドを含む。２’－フルオロヌクレオチドは、センス鎖の任意の場所に位置し得る。例えば、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、１０位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて１０位に２’－フルオロヌクレオチドを含み、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、８位、９位、１１位、又は１２位に２’－フルオロヌクレオチドを更に含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、９位、１０位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。別の実施例では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、１０位及び１１位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、９位、１０位、及び１１位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、８位、９位、及び１０位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。更に一部の他の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、１０位、１１位、及び１２位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０４９３】
一部の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から７位、１０位、及び１１位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、５’末端から７位、９位、１０位、及び１１位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の１１位、１２位、及び１５位に対して対向する位置又は相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の１１位、１２位、１３位、及び１５位に対して対向する位置又は相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、センス鎖は、２、３、又は４つの２’－フルオロヌクレオチドのブロックを含む。

【０４９４】
一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖内の二本鎖の熱的不安定化修飾に対向する位置又は相補的な位置に２’－フルオロヌクレオチドを含まない。

【０４９５】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－フルオロヌクレオチドを含む。２’－フルオロヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の場所に位置し得る。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１４位に２’－フルオロヌクレオチドを含み得る。一部の実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、１４位、及び１６位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の他の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から２位、６位、１４位、及び１６位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。更に一部の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から２位、６位、８位、９位、１４位、及び１６位に２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０４９６】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも１つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。例えば、２’－フルオロヌクレオチドは、不安定化修飾の５’末端又は３’末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から－１位又は＋１位の位置にある、ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の５’末端及び３’末端の各々に、すなわち、不安定化修飾の位置から－１及び＋１位の位置に、２’－フルオロヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の３’末端に、すなわち、不安定化修飾の位置から＋１及び＋２位に、少なくとも２つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。

【０４９７】
一部の実施形態では、センス及びアンチセンス鎖の両方が、少なくとも１つの２’－フルオロヌクレオチドを含む。２’－フルオロ修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド上で生じ得る。例えば、２’－フルオロ修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチド上でも生じ得るか、各２’－フルオロ修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターンで両方の２’－フルオロ修飾を含む。センス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、またセンス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の２’－フルオロ修飾の交互パターンに対して相対的な移動があり得る。

【０４９８】
本明細書に説明されるように、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－ＯＭｅヌクレオチドを含み得る。限定されるものではないが、２’－ＯＭｅヌクレオチドは、全て、一方の鎖内に存在し得る。２’－ＯＭｅヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置で生じ得る。

【０４９９】
一部の実施形態では、センス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又

はそれ以上の２’－ＯＭｅヌクレオチドを含む。２’－ＯＭｅヌクレオチドは、センス鎖の任意の場所に位置し得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－ＯＭｅヌクレオチドを含む。２’－ＯＭｅヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の場所に位置し得る。

【０５００】

本明細書に説明されるように、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、少なくとも１つ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上の２’－デオキシ、例えば２’－Ｈリボースヌクレオチドを含み得る。例えば、ｄｓＲＮＡは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－デオキシ、例えば、２’－Ｈヌクレオチドを含み得る。２’－デオキシヌクレオチドは、センス鎖若しくはアンチセンス鎖の任意のヌクレオチド、又はその両方で、鎖の任意の位置で生じ得る。

【０５０１】

本明細書に説明されるように、ｄｓＲＮＡは、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の中央領域に、少なくとも１つ、例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ又はそれ以上、２’－デオキシ修飾を含み得る。例えば、センススタンド及びアンチセンスのうちの少なくとも１つが、例えば、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ又はそれ以上の２’－デオキシ修飾を、センス鎖又はアンチセンス鎖の５’末端から数えて、５位～１７位、例えば、６位～１６位、６位～１５位、６位～１４位、６位～１３位、６位～１２位、７位～１５位、７位～１４位、７位～１３位、７位～１２位、８位～１６位、８位～１５位、８位～１４位、８位～１３位、８位～１２位、９位～１６位、９位～１５位、９位～１４位、９位～１３位、９位～１２位、１０位～１６位、１０位～１５位、１０位～１４位、１０位～１３位、又は１０位～１２位に含み得る。

【０５０２】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、又は６個の２’－デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、２、３、４、５、又は６個の２’－デオキシヌクレオチドを含み得る。２’－デオキシヌクレオチドは、アンチセンス鎖の任意の場所に位置し得る。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、１２位、１４位、及び１６位の１、２、３、４、５、又は６に２’－デオキシヌクレオチドを含む。１つの非限定的な例では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、及び１２位の１、２、３、又は４に２’－デオキシヌクレオチドを含む。

【０５０３】

一部の実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、５位及び７位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、５位、７位、及び１２位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、及び７位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、及び１２位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、１２位、及び１４位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、１２位、１４位、及び１６位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。

【０５０４】

一部の実施形態では、アンチセンスは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位及び１２位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。例えば、アンチセンスは、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１２位に２’－デオキシヌクレオチドを含む。

【０５０５】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、少なくとも３つの２’－デオキシ修飾を含み、２’

－デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の２位及び１４位に、かつセンス鎖の５’末端から数えて、センス鎖の１１位にある。

【０５０６】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、少なくとも５つの２’－デオキシ修飾を含み、２’－デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の２位、１２位、及び１４位に、かつセンス鎖の５’末端から数えて、センス鎖の９位及び１１位にある。

【０５０７】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、少なくとも７つの２’－デオキシ修飾を含み、２’－デオキシ修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の２位、５位、７位、１２位、及び１４位に、かつセンス鎖の５’末端から数えて、センス鎖の９位及び１１位にある。

【０５０８】

一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、２位、５位、７位、１２位、及び１４位に少なくとも５つの２’－デオキシ修飾を含む。

【０５０９】

１つの非限定的な例では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、１１位に２’－デオキシヌクレオチドを含まない。

【０５１０】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、非天然核酸塩基を含む１つ以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上のヌクレオチドを含み得る。

【０５１１】

非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、ｄｓＲＮＡ分子のどこにでも存在し得る。例えば、非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、センス鎖に存在し得るか、又は非天然核酸塩基を含むヌクレオチドは、アンチセンス鎖に存在し得る。非天然核酸塩基を含む２つ以上のヌクレオチドがｄｓＲＮＡ分子中に存在するとき、それらは、全て、センス鎖、アンチセンス鎖、又はセンス鎖及びアンチセンス鎖の両方にあり得る。

【０５１２】

本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、少なくとも１つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を更に含み得る。ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾は、鎖の任意の位置にあるセンス鎖又はアンチセンス鎖又は両鎖のいずれかのヌクレオチド上で生じ得る。例えば、ヌクレオシド間結合修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチドでも生じ得るか、各ヌクレオシド間結合修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターンで生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターンで両方のヌクレオシド間結合修飾を含む。センス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一又は異なり得、センス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上のヌクレオシド間結合修飾の交互パターンに対して相対的なシフトを有し得る。

【０５１３】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子は、オーバーハング領域中にホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を含む。例えば、オーバーハング領域は、２つのヌクレオチドを含み、その２つのヌクレオチドの間にホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を有する。ヌクレオシド間結合修飾はまた、オーバーハングヌクレオチドを二本鎖領域内の末端の対合されるヌクレオチドと連結させるようになされ得る。例えば、少なくとも２、３、４、又は全てのオーバーハングヌクレオチドは、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合によって連結され得、オーバーハングヌクレオチドを、オーバーハングヌクレオチドに隣接する対になるヌクレオチドと連結する追加のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合が、任意に存在し得る。例えば、３つのヌクレオチドのうちの２つがオーバーハングヌクレオチドであり、３つ目が、オーバーハングヌクレオチドに隣接する対になるヌクレオ

チドである、末端の３つのヌクレオチド間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が存在し得る。好ましくは、これらの末端の３つのヌクレオチドは、アンチセンス鎖の３’末端にあり得る。

【０５１４】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、又は１６のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる２～１０のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１～１０ブロックを含み、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該センス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むアンチセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【０５１５】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、又は１８のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる２つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【０５１６】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、又は１６のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる３つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【０５１７】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、又は１４のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる４つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【０５１８】

一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる５つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。

【０５１９】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる６つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。
【０５２０】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、６、７、又は８のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる７つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。
【０５２１】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、４、５、又は６のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる８つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。
【０５２２】
一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、１、２、３、又は４のホスフェートヌクレオシド間結合によって分けられる９つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の２つのブロックを含むものであり、ホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合の１つは、オリゴヌクレオチド配列内の任意の位置に配置され、当該アンチセンス鎖は、ホスホロチオエート、メチルホスホネート、及びホスフェートヌクレオシド間結合の任意の組み合わせを含むセンス鎖、又はホスホロチオエート若しくはメチルホスホネート若しくはホスフェート結合のいずれかを含むアンチセンス鎖と対合する。
【０５２３】
一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス及び／又はアンチセンス鎖の末端の１～１０位の範囲内に１つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含む。例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ヌクレオチドが、センス及び／又はアンチセンス鎖の一方の末端又は両末端においてホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合を介して連結され得る。
【０５２４】
一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス又はアンチセンス鎖の各々の二本鎖の内側領域の１～１０の範囲内に１つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含む。例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ヌクレオチドが、センス鎖の５’末端から数えて二本鎖領域の８～１６位にあるホスホロチオエート　メチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を介して連結され得、ｄｓＲＮＡ分子は、任意に、その末端の１～１０位の範囲内に１

つ以上のホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を更に含み得る。

【０５２５】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に１～５つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の３位の範囲内に１～５つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１～５つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１～５つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５２６】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位、最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエート又はメチルホスホネートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５２７】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５２８】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の４位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５２９】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の４位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３０】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の４位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３１】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つを、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１

つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３２】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３３】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３４】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びに最後の６位の範囲内に１つと、アンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３５】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３６】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１～５位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び最後の６位の範囲内に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３７】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２０位と２１位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位に１つを、更に含む。

【０５３８】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２０位と２１位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。

【０５３９】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位と２２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及

び２１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。
【０５４０】
一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位と２２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。
【０５４１】
一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２２位と２３位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。
【０５４２】
一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、センス鎖の（５’末端から数えて）１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２１位に１つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、並びにアンチセンス鎖の（５’末端から数えて）１位と２位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾、及び２２位と２３位に２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合修飾を、更に含む。
【０５４３】
一部の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。
【０５４４】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。
【０５４５】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の３’末端から数えて、最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、アンチセンス鎖は、ヌクレオチドｎとｎ－１との間、及びヌクレオチドｎ－１とｎ－２との間にホスホロチオエート結合を含み、ｎは、アンチセンス鎖の長さ、すなわち、アンチセンス鎖中のヌクレオチドの数である。言い換えると、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の３’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間、及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。
【０５４６】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を、及びアンチセンス鎖の５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間、並びにアンチセンス鎖の３’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。
【０５４７】
一部の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス

鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。

【０５４８】

一部の実施形態では、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の３’末端から数えて最初の５つのヌクレオチドの間に少なくとも２つのホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む。例えば、センス鎖は、センス鎖の５’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含み、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の３’末端から数えて、ヌクレオチド１と２との間及びヌクレオチド２と３との間にホスホロチオエート結合を含む。

【０５４９】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、骨格キラル中心のパターンを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも５つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも６つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも７つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも８つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも９つのヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１０のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１１のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１２のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１３のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１４のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１５のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１６のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１７のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１８のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１９のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の８以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の７以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の６以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の５以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の４以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の３以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の２以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｒｐ立体配置の１以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない８以下のヌクレオチド間結合を含む（限定されない例として、ホスホジエステル）。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない７以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない６以下のヌクレ

オチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない５以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない４以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない３以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない２以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、キラルでない１以下のヌクレオチド間結合を含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１０のヌクレオチド間結合と、キラルでない８以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１１のヌクレオチド間結合と、キラルでない７以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１２のヌクレオチド間結合と、キラルでない６以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１３のヌクレオチド間結合と、キラルでない６以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１４のヌクレオチド間結合と、キラルでない５以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、骨格キラル中心の通常のパターンは、Ｓｐ立体配置の少なくとも１５のヌクレオチド間結合と、キラルでない４以下のヌクレオチド間結合とを含む。一部の実施形態では、Ｓｐ立体配置のヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。一部の実施形態では、Ｒｐ立体配置のヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。一部の実施形態では、キラルでないヌクレオチド間結合は、連続であってもよく、又は連続でなくてもよい。

【０５５０】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、立体化学ブロックであるブロックを含む。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がＲｐである点でＲｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｒｐブロックである。一部の実施形態では、ブロックは、ブロックの各ヌクレオチド間結合がＳｐである点でＳｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｒｐブロック及びＳｐブロックの両方を含む。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐブロックを含むが、Ｓｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＳｐブロックを含むが、Ｒｐブロックを含まない。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯブロックであって、各ヌクレオチド間結合が天然のホスフェート結合である、ＰＯブロックを含む。

【０５５１】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである５’－ブロックを含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、ヌクレオシド間結合の各々がホスホロチオエート結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、５’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、５’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含むＳｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々が修飾ヌクレオチド間結合であり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、ヌクレオチド間結合の各々がホスホロチオエート結合で

あり、各糖部分が２’－フルオロ修飾を含む、Ｓｐブロックである。一部の実施形態では、３’－ブロックは、４以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、５以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、６以上のヌクレオシド単位を含む。一部の実施形態では、３’－ブロックは、７以上のヌクレオシド単位を含む。

【０５５２】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、あるタイプのヌクレオシドをある領域内に含むか、又はオリゴヌクレオチドに、特定のタイプのヌクレオチド間結合、例えば、天然のリン酸結合、修飾ヌクレオチド間結合、Ｒｐキラルヌクレオチド間結合、Ｓｐキラルヌクレオチド間結合などが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ａに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｕに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｇに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、Ｒｐが続く。一部の実施形態では、Ｃ及びＵに、天然のホスフェート結合（ＰＯ）が続く。一部の実施形態では、Ａ及びＧに、Ｓｐが続く。一部の実施形態では、Ａ及びＧに、Ｒｐが続く。

【０５５３】

種々の刊行物に多量体ｓｉＲＮＡが記載されており、これらは全て、本開示のオリゴヌクレオチド及びｄｓＲＮＡとともに使用され得る。そのような刊行物としては、ＷＯ２００７／０９１２６９、米国特許第７８５８７６９号、ＷＯ２０１０／１４１５１１、ＷＯ２００７／１１７６８６、ＷＯ２００９／０１４８８７、及びＷＯ２０１１／０３１５２０が挙げられ、これらは、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０５５４】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、鎖の３’末端、又は５’末端、又は両末端に、ｄｓＲＮＡ分子の１つ以上のオーバーハング領域及び／又はキャッピング基を含む。オーバーハングは、長さが１～１０ヌクレオチドであり得る。例えば、オーバーハングは、長さが１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、オーバーハングは、長さが１～６ヌクレオチド、例えば、２～６ヌクレオチドの長さ、１～５ヌクレオチドの長さ、２～５ヌクレオチドの長さ、１～４ヌクレオチドの長さ、２～４ヌクレオチドの長さ、１～３ヌクレオチドの長さ、２～３ヌクレオチドの長さ、又は１～２ヌクレオチドの長さであり得る。オーバーハングは、一方の鎖がもう一方よりも長い結果、又は同一の長さの二本の鎖がねじれている結果であり得る。オーバーハングは、標的配列とミスマッチを形成し得るか、又は標的とされる遺伝子配列に対して相補的であり得るか、又は他の配列であり得る。第１及び第２の鎖はまた、例えば、ヘアピンを形成する追加の塩基によって、又は他の非塩基リンカーによって、連結され得る。

【０５５５】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子のオーバーハング領域中のヌクレオチドは、各々独立して、限定されるものではないが、２’－フルオロ、２’－Ｏ－メチル、チミジン（Ｔ）、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルウリジン、２’－Ｏ－メトキシエチルアデノシン、２’－Ｏ－メトキシエチル－５－メチルシチジン、ＧＮＡ、ＳＮＡ、ｈＧＮＡ、ｈｈＧＮＡ、ｍＧＮＡ、ＴＮＡ、ｈ’ＧＮＡ、及びそれらの任意の組み合わせなどの修飾された２’－糖を含む、修飾又は未修飾ヌクレオチドであり得る。例えばｄＴｄＴは、いずれかの鎖上のいずれかの末端のためのオーバーハング配列であり得る。オーバーハングは、標的ｍＲＮＡとミスマッチを形成し得るか、又は標的とされる遺伝子配列に対して相補的であり得るか、又は他の配列であり得る。

【０５５６】
本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子のセンス鎖、アンチセンス鎖、又は両鎖の５’－又は３’－のオーバーハングは、リン酸化され得る。一部の実施形態では、オーバーハング領域は、２つのヌクレオチドの間にホスホロチオエートを有する２つのヌクレオチドを含有し、２つのヌクレオチドは、同一であり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、オーバーハングは、センス鎖、アンチセンス鎖、又は両鎖の３’末端に存在する。一部の実施形態では、この３’－オーバーハングは、アンチセンス鎖内に存在する。一部の実施形態では、この３’－オーバーハングは、センス鎖内に存在する。
【０５５７】
本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、その全体的な安定性に影響を及ぼすことなく、ｄｓＲＮＡの干渉活性を強化し得る単一のオーバーハングのみを含み得る。例えば、一本鎖オーバーハングは、センス鎖の３’末端に、あるいはアンチセンス鎖の３’末端に位置する。ｄｓＲＮＡはまた、アンチセンス鎖の５’末端（又はセンス鎖の３’末端）に位置する平滑末端を有してもよく、又は逆も同様である。
【０５５８】
概して、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖は、３’末端にヌクレオチドオーバーハングを有し、また５’末端は平滑である。理論に拘束されないが、非対称である、アンチセンス鎖の５’末端にある平滑末端及びアンチセンス鎖の３’末端オーバーハングが、ＲＩＳＣプロセスへのガイド鎖挿入に好都合である。例えば、単一のオーバーハングは、長さが少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０ヌクレオチドである。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、アンチセンス鎖の３’末端に２ヌクレオチドオーバーハングを、及びアンチセンス鎖の５’末端に平滑末端を有する。
【０５５９】
本明細書に説明されるｄｓＲＮＡは、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含み得る。例えば、ｄｓＲＮＡ分子のセンス鎖及びアンチセンス鎖内のどのヌクレオチドも修飾され得る。各ヌクレオチドは、同一又は異なる修飾で修飾され得、修飾としては、一方若しくは両方の非連結ホスフェート酸素の、及び／又は１つ以上の連結ホスフェート酸素の１つ以上の変更、リボース糖の構成成分の変更、リボース糖の置換、ホスフェート部分の「脱リン酸化」リンカーでの大規模な置換、天然起源塩基の修飾又は置換、並びにリボースホスフェート骨格の置換又は修飾が挙げられ得る。
【０５６０】
核酸は、サブユニットのポリマーであるため、修飾の多くは、核酸内で反復される位置で生じ、例えば、塩基又はホスフェート部分、又はホスフェート部分の非連結Ｏの修飾である。一部の場合においては、修飾は、核酸中の対象位置の全てにおいて生じることになるが、多くの場合、生じることにならない。例として、修飾は、３’末端又は５’末端の位置においてのみ生じ得るか、中央領域においてのみ生じ得るか、非末端領域においてのみ生じ得るか、又は末端領域においてのみ生じ得、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置、若しくは鎖の最後の２、３、４、５若しくは１０ヌクレオチドにおいて生じ得る。修飾は、二本鎖領域、一本鎖領域、又は両方において生じ得る。修飾は、ＲＮＡの二本鎖領域内においてのみ生じ得るか、又はＲＮＡの一本鎖領域内においてのみ生じ得る。例えば、非連結性Ｏ位置におけるホスホロチオエート修飾は、一方又は両方の末端においてのみ生じ得るか、末端領域において、例えば、鎖の末端ヌクレオチド上の位置又は鎖の最後の２、３、４、５若しくは１０ヌクレオチド内においてのみ生じ得るか、又は二本鎖及び一本鎖領域において、特に末端で、生じ得る。５’末端がリン酸化され得る。
【０５６１】
それにより、例えば、安定性を増強するために、オーバーハング内に特定の塩基を含めること、又は一本鎖のオーバーハング内、例えば、５’若しくは３’オーバーハング内、又は両オーバーハング内に、修飾ヌクレオチド若しくはヌクレオチド代替物を含めることが可能であり得る。例えば、オーバーハング内にプリンヌクレオチドを含めることが望ましい可能性がある。一部の実施形態では、３’オーバーハング又は５’オーバーハング内の塩

基のうちの全て又は一部が、例えば、本明細書で説明される修飾で修飾され得る。修飾は、例えば、当技術分野で公知である修飾によるリボース糖の２’位における修飾の使用、例えば、核酸塩基のリボ糖の代わりに修飾された、デオキシリボヌクレオチド、２’－デオキシ－２’－フルオロ（２’－Ｆ）又は２’－Ｏ－メチルの使用、及びリン酸基における修飾、例えば、ホスホロチオエート修飾を含み得る。オーバーハングは、標的配列と相同である必要はない。

【０５６２】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、特にＢ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ１’、Ｂ２’、Ｂ３’、Ｂ４’領域における、交互パターンの修飾を含む。「交互モチーフ」又は「交互パターン」という用語は、本明細書で使用される場合、１つ以上の修飾を有するモチーフを指し、各修飾は、一本鎖の交互ヌクレオチド上で生じる。交互ヌクレオチドとは、１つ置きのヌクレオチドごとに１つ、又は３つのヌクレオチドごとに１つ、又は類似のパターンを指し得る。例えば、Ａ、Ｂ、及びＣが、各々、ヌクレオチドに対する修飾の１つのタイプを表す場合、交互モチーフは、「ＡＢＡＢＡＢＡＢＡＢ・・・」、「ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ・・・」、「ＡＡＢＡＡＢＡＡＢＡＡＢ・・・」、「ＡＡＡＢＡＡＡＢＡＡＡＢ・・・」、「ＡＡＡＢＢＢＡＡＡＢＢＢ・・・」、又は「ＡＢＣＡＢＣＡＢＣＡＢＣ・・・」などであり得る。

【０５６３】

交互モチーフ内に含有される修飾のタイプは、同一であってもよく、又は異なってもよい。例えば、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄが、各々、ヌクレオチド上の修飾の１つのタイプを表す場合、交互パターン、すなわち、１つ置きのヌクレオチド上の修飾は、同一であり得るが、センス鎖又はアンチセンス鎖の各々は、「ＡＢＡＢＡＢ・・・」、「ＡＣＡＣＡＣ・・・」、「ＢＤＢＤＢＤ・・・」、又は「ＣＤＣＤＣＤ・・・」などの、交互モチーフ内のいくつかの可能性のある修飾から選択され得る。

【０５６４】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子は、アンチセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンに対して相対的にシフトされているセンス鎖上の交互モチーフの修飾パターンを含む。シフトは、センス鎖のヌクレオチドの修飾基が、アンチセンス鎖のヌクレオチドの異なるように修飾された基に対応するようになされたものであり得、逆もまた同様である。例えば、センス鎖は、ｄｓＲＮＡ二本鎖内のアンチセンス鎖と対合される場合には、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へ「ＡＢＡＢＡＢ」で開始し得、アンチセンス鎖内の交互モチーフは、二本鎖領域内の鎖の３’から５’へ「ＢＡＢＡＢＡ」で開始し得る。別の例としては、センス鎖内の交互モチーフは、鎖の５’から３’へ「ＡＡＢＢＡＡＢＢ」で開始し得、またアンチセンス鎖内の交互モチーフは、二本鎖領域内の鎖の３’から５’へ「ＢＢＡＡＢＢＡＡ」で開始し得、その結果、センス鎖及びアンチセンス鎖間の修飾パターンの完全又は部分的なシフトが存在する。

【０５６５】

本明細書に説明される態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド又は本明細書に説明されるｄｓＲＮＡの少なくとも１つの鎖、例えば、両鎖は、５’リン酸化されるか、又は５’プライム末端にホスホリル類似体を含む。５’－リン酸修飾は、ＲＩＳＣ媒介性遺伝子サイレンシングと適合性がある修飾を含む。好適な修飾には、５’－モノホスフェート（（ＨＯ)$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－ジホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－トリホスフェート（（ＨＯ）$_2$（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－グアノシンキャップ（７－メチル化又は非メチル化）（７ｍ－Ｇ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、及び任意の修飾又は未修飾ヌクレオチドキャップ構造（Ｎ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）、５’－モノチオホスフェート（ホスホロチオエート、（ＨＯ)$_2$（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－モノジチオホスフェート（ホスホロジチオエート、（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ

－５’）、５’－ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）、酸素／硫黄置換モノホスフェート、ジホスフェート及びトリホスフェートの任意の追加の組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオトリホスフェート、５’－ガンマ－チオトリホスフェートなど）、５’－ホスホルアミデート（（ＨＯ)$_2$（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（NH_2）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’－アルキルホスホネート（例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－、Ｒ＝アルキル、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど）、５’－アルケニルホスホネート（すなわち、ビニル、置換ビニル、例えば、ＯＨ）$_2$（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ＝又は（ＯＨ)$_2$（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ２－）、５’－アルキルエーテルホスホネート（例えば、Ｒ（ＯＨ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’、Ｒ＝アルキルエーテル、例えば、メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチルなど）が含まれる。他の例示的な５’－修飾としては、Ｚが少なくとも１回置換されていてもよいアルキルである場合、例えば、（（ＨＯ）$_2$（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、（（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－Ｏ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、（（ＨＯ）２（Ｘ）Ｐ－［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ジアルキル末端ホスフェート及びホスフェート模倣体：ＨＯ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、H_2N［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Me_2N［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｏ－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、ＨＯ［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、H_2Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Ｈ［－（CH_2）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’、Me_2Ｎ［－（ＣＨ$_2$）$_a$－Ｐ（Ｘ）（ＯＨ）－Ｏ］$_b$－５’が挙げられ、式中、ａ及びｂは、各々独立して、１～１０である。他の実施形態は、酸素及び／又は硫黄のＢＨ$_3$、BH_3^-、及び／又はＳｅによる置換を含む。

【０５６６】

本明細書に説明される態様のうちのいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡのオリゴヌクレオチド又は少なくとも１つの鎖（例えば、両鎖）は、５’－ビニルホスホネート基を含む。例えば、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡのオリゴヌクレオチド又は少なくとも１つの鎖（例えば、両鎖）は、５’－Ｅ－ビニル又は本明細書に説明されるｄｓＲＮＡの少なくとも１つの鎖（例えば、両鎖）のホスホネート基を含む。一部の他の非限定的な例では、オリゴヌクレオチドは、５’－Ｚ－ビニルホスホネート基を含む。

【０５６７】

一例では、５’－修飾は、二本鎖核酸、例えば、ｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖に配置され得る。例えば、アンチセンスは、５’－Ｅ－ビニルホスホネートを含む。一部の他の非限定的な例では、アンチセンス鎖は、５’－Ｚ－ビニルホスホネート基を含む。

【０５６８】

一部の実施形態では、センス鎖は、５’末端に、５’－モルホリノ、５’－ジメチルアミノ、５’－デオキシ、逆脱塩基、又は逆脱塩基ロックド核酸修飾を含む。

【０５６９】

本発明のｄｓＲＮＡ剤は、オフターゲット遺伝子サイレンシングを低減又は阻害するために、アンチセンス鎖のシード領域（すなわち、アンチセンス鎖の５’末端の２～９位）に熱的不安定化修飾を含み得る。理論に束縛されることを望むものではないが、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、最初の９ヌクレオチドの位置内にある二本鎖の少なくとも１つの熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖を有するｄｓＲＮＡが、オフターゲット遺伝子サイレンシング活性を低減したことを発見した。したがって、一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、アンチセンス鎖の５’領域の最初の９ヌクレオチドの位置内に、二本鎖の少なくとも１つ（例えば、１、２、３、４、５つ又はそれ以上）の熱的不安定化修飾を含む。一部の実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から２～９位、又は好ましくは４～８位に位置する。一部の更なる実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から５位、６位、７位、又は８位に位置する。

【０５７０】
更に一部の更なる実施形態では、二本鎖の熱的不安定化修飾は、アンチセンス鎖の５’末端から７位に位置する。
【０５７１】
熱的不安定化修飾を含むアンチセンス鎖に加えて、ｄｓＲＮＡはまた、１つ以上の安定化修飾を含み得る。例えば、ｄｓＲＮＡは、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上）の安定化修飾を含み得る。限定されるものではないが、安定化修飾は、全て、一方の鎖内に存在し得る。一部の実施形態では、センス及びアンチセンス鎖の両方が、少なくとも２つの安定化修飾を含む。安定化修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかのヌクレオチドで生じ得る。例えば、安定化修飾は、センス鎖及び／若しくはアンチセンス鎖上のどのヌクレオチド上でも生じ得るか、各安定化修飾は、センス鎖若しくはアンチセンス鎖上で交互パターン内で生じ得るか、又はセンス鎖若しくはアンチセンス鎖は、交互パターン内で両方の安定化修飾を含む。センス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖と同一である場合も異なっている場合もあり、センス鎖上の安定化修飾の交互パターンは、アンチセンス鎖上の安定化修飾の交互パターンに対して相対的なシフトがある場合がある。
【０５７２】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、アンチセンス鎖内の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から２、６、８、９、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から２、６、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。更に一部の他の実施形態では、アンチセンスは、５’末端から２、１４、及び１６位に安定化修飾を含む。
【０５７３】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾に隣接する少なくとも１つの安定化修飾を含む。例えば、安定化修飾は、不安定化修飾の５’末端又は３’末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から－１位又は＋１位にある、ヌクレオチドであり得る。一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の５’末端及び３’末端の各々にある、すなわち、不安定化修飾の位置から－１位及び＋１位にある、安定化修飾を含む。
【０５７４】
一部の実施形態では、アンチセンス鎖は、不安定化修飾の３’末端にある、すなわち、不安定化修飾の位置から＋１及び＋２位にある、少なくとも２つの安定化修飾を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、少なくとも２つ（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はそれ以上）の安定化修飾を含む。限定されるものではないが、センス鎖内の安定化修飾は、任意の位置に存在し得る。一部の実施形態では、センス鎖は、５’末端から７、１０、及び１１位に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、５’末端から７、９、１０、及び１１位に安定化修飾を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の１１、１２、及び１５位に対して対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含む。一部の他の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、アンチセンス鎖の１１、１２、１３、及び１５位に対して対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含む。一部の実施形態では、センス鎖は、２、３、又は４つの安定化修飾のブロックを含む。
【０５７５】
一部の実施形態では、センス鎖は、アンチセンス鎖内の二本鎖の熱的不安定化修飾に対向する位置又は相補的な位置に安定化修飾を含まない。
【０５７６】
熱的安定化修飾は、センス鎖及び／又はアンチセンス鎖の２’－フルオロヌクレオチドを置き換え得ることに留意されたい。例えば、センス鎖の５’末端から数えて、８、９、１０、１１、及び／又は１２位の２’－フルオロヌクレオチドは、熱的安定化修飾で置き

換えられ得る。同様に、アンチセンス鎖の５’末端から数えて１４位の２’－フルオロヌクレオチドは、熱的安定化修飾で置き換えられ得る。

【０５７７】

インビボでｄｓＲＮＡ分子がより効果的であるためには、アンチセンス鎖は、ある程度の代謝安定性を有していなければならない。言い換えると、ｄｓＲＮＡ分子がインビボでより効果的であるためには、ある程度の量のアンチセンススタンドが、投与後の期間後にインビボで存在する必要があり得る。したがって、一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後５日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後６日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後７日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後８日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後９日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１０日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１１日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１２日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１３日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１４日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖の少なくとも４０％、例えば、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、又は少なくとも８０％は、インビボ投与後１５日目に、インビボで、例えば、マウス肝臓中に存在する。

【０５７８】

オリゴヌクレオチド及びｄｓＲＮＡの使用

態様のいずれか１つの一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド

又は本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子のアンチセンス鎖は、標的核酸、例えば、標的遺伝子又はｍＲＮＡと実質的に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【０５７９】

したがって、別の態様では、本開示は、標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子の使用を目的とする。一部の実施形態では、本発明は、インビトロにおける標的遺伝子の発現を阻害するための本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子の使用に更に関する。

【０５８０】

別の態様では、本開示は、対象における標的遺伝子の発現の阻害に使用するための、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子の使用を目的とする。対象は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ヒツジ、ウシ、イヌ、ネコ、又はヒトなどの任意の動物であってもよい。

【０５８１】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子は、緩衝液中で投与される。

【０５８２】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子は、対象への投与のために製剤化され得る。製剤化されたオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物は、様々な状態をとることができる。一部の例では、組成物は、少なくとも部分的に結晶性、均一に結晶性、及び／又は無水（例えば、８０、５０、３０、２０、又は１０％未満の水）である。別の例では、ｓｉＲＮＡは、水相、例えば、水を含む溶液中にある。

【０５８３】

水相又は結晶性組成物は、例えば、送達ビヒクル、例えば、リポソーム（特に水相用）又は粒子（例えば、結晶性組成物に適切であり得る微粒子）に組み込まれ得る。概して、ｓｉＲＮＡ組成物は、本明細書に説明されるように、意図される投与方法に適合する様式で製剤化される。例えば、特定の実施形態では、組成物は、噴霧乾燥、凍結乾燥、真空乾燥、蒸発、流動床乾燥、若しくはこれらの技術の組み合わせ、又は脂質、凍結乾燥、凝縮、及び他の自己集合を用いた超音波処理のうちの少なくとも１つによって調製される。

【０５８４】

オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ調製物は、別の作用物質、例えば、別の治療剤、又はオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを安定化させる作用物質、例えば、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡと複合体を形成するタンパク質と組み合わせて製剤化され得る。更に他の作用物質としては、キレート剤、例えば、ＥＤＴＡ（例えば、Mg^{2+}などの二価カチオンを除去するため）、塩、ＲＮＡｓｅ阻害剤（例えば、ＲＮＡｓｉｎなどの広範な特異性ＲＮＡｓｅ阻害剤）などが挙げられる。

【０５８５】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ調製物は、別のｄｓＲＮＡ化合物、例えば、第２の遺伝子に対して、又は同じ遺伝子に対してＲＮＡｉを媒介し得る第２のｄｓＲＮＡを含む。更に他の調製物は、少なくとも３、５、１０、２０、５０、又は１００種以上の異なるｓｉＲＮＡ種を含み得る。そのようなｄｓＲＮＡは、同様の数の異なる遺伝子に関してＲＮＡｉを媒介し得る。

【０５８６】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ調製物は、少なくとも第２の治療剤（例えば、ＲＮＡでもＤＮＡでもない作用物質）を含む。例えば、ウイルス性疾患、例えば、ＨＩＶの治療のためのオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物は、既知の抗ウイルス剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤又は逆転写酵素阻害剤）を含み得る。別の例では、がんの治療のためのｄｓＲＮＡ組成物は、化学療法剤を更に含み得る。

【０５８７】

本発明によるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡの投与に使用され得る例示的な

製剤が、以下で考察される。

【０５８８】

リポソーム。オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ調製物は、膜分子アセンブリ、例えば、リポソーム又はミセル中で送達するために製剤化され得る。本明細書に使用される場合、「リポソーム」という用語は、少なくとも１つの二分子層、例えば、１つの二分子層又は複数の二分子層内に整列した両親媒性脂質で構成されたベシクルを指す。リポソームは、親油性材料から形成された膜と水性の内部とを有する単層膜及び多重膜のベシクルを含む。水性部分は、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物を含有する。親油性材料は、典型的には、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物を含まないが、一部の例では含む場合もある、水性の外側部分から、水性の内側部分を隔離する。リポソームは、作用部位への活性成分の移送及び送達に有用である。リポソーム膜は、生体膜と構造的に似ているため、リポソームが組織に適用されるとき、リポソーム二重層は、細胞膜の二重層と融合する。リポソームと細胞の融合が進むにつれて、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含む内側水性部分の内容物は、細胞内に送達されて、そこでｄｓＲＮＡが、標的ＲＮＡに特異的に結合することができ、そしてＲＮＡｉを媒介することができる。一部の実施形態では、リポソームはまた、例えば、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを特定の細胞種に誘導するために、特異的に標的指向化される。

【０５８９】

オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含有するリポソームは、様々な方法によって調製され得る。一例では、リポソームの脂質成分が界面活性剤に溶解され、それによって脂質成分でミセルが形成される。例えば、脂質成分は、両親媒性カチオン性脂質又は脂質コンジュゲートであり得る。界面活性剤は、高い臨界ミセル濃度を有し得、また非イオン性であり得る。例示的な界面活性剤としては、コール酸、ＣＨＡＰＳ、オクチルグルコシド、デオキシコール酸、及びラウロイルサルコシンが挙げられる。次いで、ｄｓＲＮＡ調製物は、脂質成分を含むミセルに加えられる。脂質上のカチオン性基が、ｓｉＲＮＡと相互作用して、ｄｓＲＮＡの周りに凝縮してリポソームを形成する。凝縮後、界面活性剤は、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡのリポソーム調製物を得るために、例えば、透析によって、除去される。

【０５９０】

必要であれば、凝集反応の際に、例えば、制御された添加によって、凝集を補助する担体化合物を加えることもできる。例えば、担体化合物は、核酸以外のポリマーであり得る（例えば、スペルミン又はスペルミジン）。ｐＨはまた、縮重に都合よく調節可能である。

【０５９１】

送達ビヒクルの構造的な成分としてポリヌクレオチド／カチオン性脂質複合体を組み込んだ安定なポリヌクレオチド送達ビヒクルを産生する方法の更なる説明が、例えば、ＷＯ９６／３７１９４に説明される。リポソーム形成はまた、Ｆｅｌｇｎｅｒ，Ｐ．Ｌ．ｅｔａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，ＵＳＡ８：７４１３－７４１７，１９８７、米国特許 第４，８９７，３５５号、米国特許 第５，１７１，６７８号、Ｂａｎｇｈａｍ，ｅｔ ａｌ．Ｍ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２３：２３８，１９６５、Ｏｌｓｏｎ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ５５７：９，１９７９、Ｓｚｏｋａ，ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７５：４１９４，１９７８、Ｍａｙｈｅｗ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ７７５：１６９，１９８４、Ｋｉｍ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ７２８：３３９，１９８３、及びＦｕｋｕｎａｇａ，ｅｔ ａｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１１５：７５７，１９８４に説明される例示的な方法のうちの１つ以上の態様を含み得、これらは参照によりその全体が組み込まれる。送達ビヒクルとして使用するための適切なサイズの脂質凝集体を調製するための一般的に使用される技術としては、超音波処理及び凍結融解＋押出が挙げられる（例えば、参照によりその全体が組み込まれるＭａｙｅｒ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ８５８：１６１，１９８６を参照

のこと）。マイクロ流体化は、一貫して小さく（５０～２００ｎｍ）、比較的均一な凝集体が望ましい場合に使用することができる（参照によりその全体が組み込まれるＭａｙｈｅｗ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ７７５：１６９，１９８４を参照のこと）。これらの方法は、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡの調製物をリポソームに包含させるために容易に適合される。

【０５９２】

ｐＨ感応性であるか又は負に帯電しているリポソームは、核酸分子と複合体化するのではなく、核酸分子を捕捉する。核酸分子及び脂質の両方が、同様の電荷であるため、複合体形成ではなく反発が生じる。それにもかかわらず、一部の核酸分子は、これらのリポソームの水性内側部分内に捕捉される。チミジンキナーゼ遺伝子をコードするＤＮＡを、培養液中の細胞単一層に送達するために、ｐＨ感応性リポソームが使用されてきた。外因性遺伝子の発現が、標的細胞内において検出された（参照によりその全体が組み込まれるＺｈｏｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ，１９，（１９９２）２６９－２７４を参照のこと）。

【０５９３】

リポソーム組成物の主要なタイプの１つは、天然由来のホスファチジルコリン以外のリン脂質を含む。中性リポソーム組成物は、例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）又はジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）から形成され得る。アニオン性リポソーム組成物は、概して、ジミリストイルホスファチジルグリセロールから形成され、その一方で、アニオン性融合性リポソームは、主に、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）から形成される。別のタイプのリポソーム組成物は、ホスファチジルコリン（ＰＣ）から形成され、例えば、大豆製ＰＣ及び卵製ＰＣなどである。別のタイプは、リン脂質及び／又はホスファチジルコリン及び／又はコレステロールの混合物から形成される。

【０５９４】

インビトロでリポソームを細胞に導入するための他の方法の例には、米国特許　第５，２８３，１８５号、米国特許　第５，１７１，６７８号、ＷＯ９４／００５６９、ＷＯ９３／２４６４０、ＷＯ９１／１６０２４、Ｆｅｌｇｎｅｒ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９：２５５０，１９９４、Ｎａｂｅｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９０：１１３０７，１９９３、Ｎａｂｅｌ，Ｈｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．３：６４９，１９９２、Ｇｅｒｓｈｏｎ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．３２：７１４３，１９９３、及びＳｔｒａｕｓｓ　ＥＭＢＯ　Ｊ．１１：４１７，１９９２が挙げられる。

【０５９５】

一部の実施形態では、カチオン性リポソームが使用される。カチオン性リポソームは、細胞膜に融合することができるという利点を有する。非カチオン性リポソームは、原形質膜と効率的には融合することができないが、インビボでマクロファージによって取り込まれるため、ｓｉＲＮＡをマクロファージに送達するために使用することができる。

【０５９６】

リポソームの更なる利点としては、天然のリン脂質から得られるリポソームが生体適合性及び生分解性であること、リポソームは、広範囲の水及び脂質溶解性薬物を組み込むことができること、リポソームは、それらの内部コンパートメント内のカプセル化されたｓｉＲＮＡを代謝及び分解から保護することができること、が挙げられる（Ｒｏｓｏｆｆ，”Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ，”Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，Ｒｉｅｇｅｒ　ａｎｄ　Ｂａｎｋｅｒ（Ｅｄｓ．），１９８８，ｖｏｌｕｍｅ　１，ｐ．２４５）。リポソーム製剤の調製における重要な検討事項は、脂質表面の電荷、ベシクルのサイズ、及びリポソームの水の量である。

【０５９７】

正に帯電した合成カチオン性脂質であるＮ－［１－（２，３－ジオレイルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド（ＤＯＴＭＡ）は、小リポソームを形成するために使用することができ、小リポソームは、組織培養細胞の細胞膜の負に帯

電した脂質と融合することができる脂質－核酸複合体を形成する核酸と自発的に相互作用して、結果としてｓｉＲＮＡの送達がなされる（例えば、参照によりその全体が組み込まれる、Ｆｅｌｇｎｅｒ，Ｐ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８：７４１３－７４１７，１９８７、並びにＤＯＴＭＡの説明及びＤＮＡとのその使用についての米国特許第４，８９７，３５５号を参照のこと）。

【０５９８】

ＤＯＴＭＡ類似体である１，２－ビス（オレオイルオキシ）－３－（トリメチルアンモニア）プロパン（ＤＯＴＡＰ）は、リン脂質と組み合わせて使用されて、ＤＮＡ複合体化ベシクルを形成し得る。リポフェクチン（商標）Ｂｅｔｈｅｓｄａ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，Ｍｄ．）は、負に帯電したポリヌクレオチドと自発的に相互作用して複合体を形成する正に帯電したＤＯＴＭＡリポソームを含む、生組織培養細胞内へのアニオン性の核酸の高度な送達に有効な作用物質である。十分に正に帯電したリポソームを使用すると、結果として得られる複合体上の正味電荷も正である。この方法において調製された正に帯電した複合体は、負に帯電した細胞表面に自発的に結合し、原形質膜と融合して、機能的核酸を、例えば組織培養細胞内へと効率的に送達する。別の市販のカチオン性脂質である１，２－ビス（オレオイルオキシ）－３，３－（トリメチルアンモニア）プロパン（「ＤＯＴＡＰ」）（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｍａｎｎｈｅｉｍ、Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，Ｉｎｄｉａｎａ）は、オレオイル部分が、エーテル連結ではなくエステルで連結している点がＤＯＴＭＡと異なる。

【０５９９】

他の報告されたカチオン性脂質化合物としては、様々な部分にコンジュゲートしているものが挙げられ、例えば、２つのタイプの脂質の一方にコンジュゲートしているカルボキシスペルミンなどが挙げられ、例えば、５－カルボキシスペルミルグリシンジオクタオレオイルアミド（「ＤＯＧＳ」）（トランスフェクタム（Ｔｒａｎｓｆｅｃｔａｍ）（商標）、Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ）及びジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン　５－カルボキシスペルミル－アミド（「ＤＰＰＥＳ」）などの化合物が挙げられる（例えば、米国特許第５，１７１，６７８号を参照のこと）。

【０６００】

別のカチオン性脂質コンジュゲートは、ＤＯＰＥと組み合わせてリポソーム中へと製剤化されているコレステロールでの脂質の誘導体化（「ＤＣ－Ｃｈｏｌ」）を含む（Ｇａｏ，Ｘ．ａｎｄ　Ｈｕａｎｇ，Ｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１７９：２８０，１９９１）を参照のこと）。ポリリジンをＤＯＰＥにコンジュゲートすることによって作製されたリポポリリジンは、血清の存在下でのトランスフェクションに効果的であることが報告されている（参照によりその全体が組み込まれるＺｈｏｕ，Ｘ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ　１０６５：８，１９９１を参照のこと）。特定の細胞系の場合、コンジュゲートしたカチオン性脂質を含むこれらリポソームは、低い毒性を示すと言われており、またＤＯＴＭＡ含有組成物よりもより効率的なトランスフェクションをもたらす。他の市販のカチオン性脂質製品としては、ＤＭＲＩＥ及びＤＭＲＩＥ－ＨＰ（Ｖｉｃａｌ、Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）及びリポフェクタミン（ＤＯＳＰＡ）（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，Ｍａｒｙｌａｎｄ）が挙げられる。オリゴヌクレオチドの送達に好適な他のカチオン性脂質は、ＷＯ９８／３９３５９及びＷＯ９６／３７１９４に説明されている。

【０６０１】

リポソーム製剤は、局所投与に特に適している。リポソームは、他の製剤よりもいくつかの利点を呈する。こうした利点としては、投与された薬物の高い体内吸収に関連する副作用の減少、所望の標的における投与された薬物の蓄積の増加、及びｓｉＲＮＡを皮膚に投与する能力が挙げられる。一部の実践形態では、リポソームは、ｓｉＲＮＡを上皮細胞に送達するために、及び真皮組織内、例えば、皮膚内へのｓｉＲＮＡの浸透を増強するために、使用される。例えば、リポソームは、局所的に塗布され得る。リポソームとして製

剤化された薬物の皮膚への局所送達が報告されている（例えば、参照によりその全体が組み込まれる、Ｗｅｉｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｄｒｕｇ　Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ，１９９２，ｖｏｌ．２，４０５－４１０　ａｎｄ　ｄｕ　Ｐｌｅｓｓｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１８，１９９２，２５９－２６５、Ｍａｎｎｉｎｏ，Ｒ．Ｊ．ａｎｄ　Ｆｏｕｌｄ－Ｆｏｇｅｒｉｔｅ，Ｓ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　６：６８２－６９０，１９８８、Ｉｔａｎｉ，Ｔ．ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅ　５６：２６７－２７６，１９８７、Ｎｉｃｏｌａｕ，Ｃ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．１４９：１５７－１７６，１９８７、Ｓｔｒａｕｂｉｎｇｅｒ，Ｒ．Ｍ．ａｎｄ　Ｐａｐａｈａｄｊｏｐｏｕｌｏｓ，Ｄ．Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚ．１０１：５１２－５２７，１９８３、Ｗａｎｇ，Ｃ．Ｙ．ａｎｄ　Ｈｕａｎｇ，Ｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８４：７８５１－７８５５，１９８７を参照されたい）。

【０６０２】

非イオン性リポソームシステムは、特に非イオン性界面活性剤とコレステロールを含むシステムは、皮膚への薬物の送達におけるそれらの有用性を判定するためにも試験されてきた。マウスの皮膚の真皮内に薬物を送達するために、Ｎｏｖａｓｏｍｅ　Ｉ（ジラウリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン－１０－ステアリルエーテル）及びＮｏｖａｓｏｍｅ　ＩＩ（ジステアリン酸グリセリル／コレステロール／ポリオキシエチレン－１０－ステアリルエーテル）を含む非イオン性リポソーム製剤が使用された。本明細書に説明されるｄｓＲＮＡを含むこうした製剤は、皮膚障害を治療するのに有用である。

【０６０３】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含むリポソームは、高度に変形可能にすることができる。こうした変形能は、リポソームがリポソームの平均半径より小さい孔を通って浸透することを可能にする。例えば、トランスファーソーム（ｔｒａｎｓｆｅｒｓｏｍｅ）は、変形可能なタイプのリポソームである。トランスファーソームは、表面エッジ活性化剤（ｓｕｒｆａｃｅ　ｅｄｇｅ　ａｃｔｉｖａｔｏｒ）、通常は界面活性剤、を標準のリポソーム組成物に加えることによって作製され得る。本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含むトランスファーソームは、ｄｓＲＮＡを皮膚のケラチン生成細胞に送達するために、感染によって、例えば、皮下に送達され得る。脂質ベシクルは、インタクトな哺乳動物の皮膚を通過するために、好適な経皮勾配の影響下において、それぞれが５０ｎｍ未満の直径を有する一連の微細孔を通過しなければならない。加えて、脂質特性に起因して、これらのトランスファーソームは、自己最適性（例えば、皮膚などにおいて、孔の形状に順応性のある）、自己修復性であり得、かつ断片化することなくそれらの標的に頻繁に到達することができ、また多くの場合、自己負荷性（ｓｅｌｆ－ｌｏａｄｉｎｇ）であり得る。

【０６０４】

本発明に従う他の製剤は、２００８年１月２日に出願された米国仮出願第６１／０１８，６１６号、２００８年１月２日に出願された第６１／０１８，６１１号、２００８年３月２６日に出願された第６１／０３９，７４８号、２００８年４月２２日に出願された第６１／０４７，０８７号、及び２００８年５月８日に出願された第６１／０５１，５２８号に説明されている。２００７年１０月３日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２００７／０８０３３１号にも、本発明に従う製剤が説明されている。

【０６０５】

界面活性剤。オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物は、界面活性剤を含み得る。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡは、界面活性剤を含むエマルションとして製剤化される。天然及び合成の、多くの異なるタイプの界面活性剤の特性を分類及び格付けする最もよくある手法としては、親水性／親油性バランス（ＨＬＢ）を使用するものがある。親水性基の性質が、製剤中で使用される様々な界面活性剤を分類するのに最も有用な手段となる（Ｒｉｅｇｅｒ，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ”，Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９８８，ｐ．２８５

）。
【０６０６】
界面活性剤分子がイオン化されない場合、それらは、非イオン性界面活性剤として分類される。非イオン性界面活性剤は、医薬品において広い応用が見出され、広範囲のｐＨ値にわたって使用可能である。概して、それらのＨＬＢ値は、それらの構造に応じて２から約１８の範囲である。非イオン性界面活性剤としては、非イオン性エステル、例えば、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールエステル、グリセリルエステル、ポリグリセリルエステル、ソルビタンエステル、スクロースエステル、及びエトキシ化エステルが挙げられる。例えば、脂肪アルコールエトキシレート、プロポキシ化アルコール、及びエトキシ化／プロポキシ化ブロックポリマーなどの、非イオン性のアルカノールアミド及びエーテルもまた、このクラスに含まれる。ポリオキシエチレン界面活性剤は、非イオン性界面活性剤のクラスの最も普及した要素である。
【０６０７】
水に溶解又は分散されたときに、界面活性剤分子が負電荷を保持する場合、界面活性剤は、アニオン性として分類される。アニオン性界面活性剤としては、セッケンなどのカルボン酸エステル、アシル乳酸エステル、アミノ酸のアシルアミド、アルキル硫酸エステル及びエトキシ化アルキル硫酸エステルなどの硫酸のエステル、アルキルベンゼンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル、アシルイセチオン酸エステル、アシルタウレート、及びスルホサクシネート、並びにホスフェートが挙げられる。アニオン性剤のクラスの最も重要な要素は、アルキル硫酸エステル及びセッケンである。
【０６０８】
水に溶解又は分散されたときに、界面活性剤分子が正電荷を保持する場合、界面活性剤は、カチオン性として分類される。カチオン性界面活性剤としては、第四級アンモニウム塩及びエトキシ化アミンが挙げられる。第四級アンモニウム塩は、このクラスの最も使用される要素である。
【０６０９】
界面活性剤分子が、正電荷又は負電荷のどちらかを保持する能力を有する場合、界面活性剤は、両性として分類される。両性界面活性剤としては、アクリル酸誘導体、置換アルキルアミド、Ｎ－アルキルベタイン、及びホスファチドが挙げられる。
【０６１０】
薬品、製剤、及びエマルション中の界面活性剤の使用は、概説されている（Ｒｉｅｇｅｒ，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ”，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９８８，ｐ．２８５）。
【０６１１】
細胞及び他の膜製剤。「ミセル」は、本明細書においては、分子の全ての疎水性部分が内側に向くように両親媒性分子が球状構造で整列され、それによって親水性部分が周囲の水相に接触したままになる、特定のタイプの分子アセンブリとして定義される。環境が疎水性である場合、逆の配置で存在する。
【０６１２】
経皮的な膜を通る送達に好適な混合ミセル製剤は、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物の水溶液と、アルカリ金属のC_8～C_{22}アルキルサルフェートと、ミセル形成化合物とを混合することによって調製され得る。例示的なミセル形成化合物としては、レシチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の薬学的に許容可能な塩、グリコール酸、乳酸、カモミール抽出物、キュウリ抽出物、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、モノオレイン、モノオレエート、モノラウレート、ルリジサ油、月見草油、メントール、トリヒドロキシルオキソコラニルグリシン（ｔｒｉｈｙｄｒｏｘｙｌ ｏｘｏ ｃｈｏｌａｎｙｌ ｇｌｙｃｉｎｅ）及びその薬学的に許容可能な塩、グリセリン、ポリグリセリン、リシン、ポリリジン、トリオレイン、ポリオキシエチレンエーテル及びその類似体、ポリドカノールアルキルエーテル及びその類似体、ケノデオキシコレート（ｃｈｅｎｏｄｅｏｘｙｃｈｏｌａｔｅ）、デオキシコレート、並びにそれらの混合物が挙げられる。ミセル形成化

合物は、アルカリ金属のアルキルサルフェートと同時に加えてもよく、又はそれらを加えた後に加えてもよい。混合ミセルは、原材料の、実質的に任意の種類の混合によって形成されることになるが、より小さいサイズのミセルを提供するために激しい混合によって形成されることになる。

【０６１３】

一方法では、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物と、少なくともアルカリ金属のアルキルサルフェートとを含む第１のミセル組成物が調製される。次いで、第１のミセル組成物を、少なくとも３種のミセル形成化合物と混合し、混合ミセル組成物を形成する。別の方法では、ミセル組成物は、ｄｓＲＮＡ組成物とアルカリ金属のアルキルサルフェートと、ミセル形成化合物のうちの少なくとも１つとを混合して、その後に激しく混合しながら、残りのミセル形成化合物を加えることによって調製される。

【０６１４】

製剤を安定化させるために、かつ細菌増殖から保護するために、フェノール及び／又はｍ－クレゾールを混合ミセル組成物に加えられ得る。あるいは、フェノール又はｍ－クレゾールが、ミセル形成原材料とともに加えられ得る。グリセリンなどの等張剤もまた、混合ミセル組成物の形成後に加えられ得る。

【０６１５】

ミセル製剤を噴霧剤として送達する場合には、当該製剤を、エアロゾルディスペンサーに入れることができ、そしてディスペンサーには、噴射剤が装填される。噴射剤は、加圧されており、ディスペンサー中では液体状態である。原材料の比率は、水相及び噴射剤の相が１つになるように、すなわち、一相で存在するように、調節される。二相で存在する場合には、例えば、計量弁などによって、内容物の一部を噴出する前に、ディスペンサーを振る必要がある。医薬品の分配用量が、微細な噴霧で計量弁から射出される。

【０６１６】

噴射剤は、含水素クロロフルオロカーボン、含水素フルオロカーボン、ジメチルエーテル、及びジエチルエーテルを含み得る。特定の実施形態では、ＨＦＡ　１３４ａ（１，１，１，２テトラフルオロエタン）が使用され得る。

【０６１７】

必須の原材料の特定の濃度は、比較的簡単な実験によって決定することができる。口腔による吸収の場合には、注射によるか又は胃腸管経由の投与のための投与量を、例えば、少なくとも２倍又は３倍に、増加させることが望ましいことが多い。

【０６１８】

粒子。一部の実施形態では、ｄｓＲＮＡ調製物は、粒子、例えば、マイクロ粒子に組み込まれ得る。マイクロ粒子は、噴霧乾燥によって生成され得るが、凍結乾燥、蒸発、流動床乾燥、真空乾燥、又はこれらの技術の組み合わせなどの他の方法によっても生成され得る。

【０６１９】

医薬組成物

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡは、医薬用途のために製剤化され得る。本発明は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含む医薬組成物に更に関する。薬学的に許容可能な組成物は、単独で、又は１つ以上の薬学的に許容可能な担体（添加剤）、賦形剤、及び／又は希釈剤とともに製剤化されて、先行実施形態のいずれかにおけるｄｓＲＮＡ分子のうちの１つ以上の治療有効量を含む。

【０６２０】

医薬組成物は、固体形態又は液体形態で投与するために特別に製剤化することができ、以下に適合されたものを含む：（１）経口投与、例えば、飲薬（水溶液又は非水溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を対象としたもの、丸薬、粉末、顆粒、舌に塗布するためのペースト、（２）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射、例えば、滅菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放性製剤、（３）局所適用、

例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏、又は徐放性のパッチ若しくはスプレー、（４）膣内又は直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム、又はフォーム、（５）舌下、（６）眼内、（７）経皮的、あるいは（８）経鼻。皮下又は静脈内の方法を使用した送達は、特に有利であり得る。

【０６２１】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、任意の治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で、動物における細胞の少なくとも亜集団において何らかの望ましい治療効果をもたらすのに有効な、本明細書に説明されるｄｓＲＮＡ分子を含む化合物、材料、又は組成物の量を意味する。

【０６２２】

「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、合理的なベネフィット／リスク比に見合う、健全な医学的判断の範囲内におけるヒト対象及び動物対象の組織との接触における使用に好適であるそれら化合物、材料、組成物、又は剤形を指す。

【０６２３】

「薬学的に許容可能な担体」という語句は、本明細書において使用する場合、１つの臓器又は身体の部分から、別の臓器又は身体の部分への主題化合物の運搬又は輸送に関与する、薬学的に許容可能な材料、組成物、又はビヒクルであって、例えば、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、潤滑剤、タルク　マグネシウム、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸亜鉛、又はステアリン酸）、又は溶媒封入材料など、を意味する。各担体は、製剤の他の原材料に対して適合性であり、かつ患者に対して有害であってはならないという意味において「許容可能な」ものでなければならない。薬学的に許容可能な担体として役立ち得る材料のいくつかの例には、以下が含まれる：（１）糖類、例えば、乳糖、グルコース及びショ糖など、（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど、（３）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなど、（４）トラガント末、（５）モルト、（６）ゼラチン、（７）潤滑剤、例えば、マグネシウムステート（ｍａｇｎｅｓｉｕｍ　ｓｔａｔｅ）、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルクなど、（８）賦形剤、例えば、ココアバター及び座薬ワックスなど、（９）オイル、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及び大豆油など、（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど、（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなど、（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど、（１５）アルギニン酸、（１６）発熱因子なしの水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンゲル溶液、（１９）エチルアルコール、（２０）ｐＨ緩衝溶液、（２１）ポリエステル、ポリカーボネート、及び／又はポリ酸無水物、（２２）充填剤、例えば、ポリペプチド及びアミノ酸など、（２３）血清成分、例えば、血清アルブミン、ＨＤＬ及びＬＤＬなど、並びに（２２）医薬品製剤に採用される他の非毒性の適合性物質。

【０６２４】

製剤は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製することができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を生成することができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、概して、治療効果を生成する化合物の量である。概して、１００パーセントのうち、この量は、有効成分の約０．１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

【０６２５】

特定の実施形態では、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及びポリマー担体、例えば、ポリエステル及びポリ無

水物からなる群から選択される賦形剤と、本発明の化合物と、を含む。特定の実施形態では、上述の製剤は、本発明の化合物を経口的にバイオアベイラビリティにする。

【０６２６】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、オリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを担体、及び任意に１つ以上の副成分と会合させるステップを含む。概して、製剤は、本発明の化合物を、液体担体又は微粉化された固体担体又はその両方と均一にかつ密接に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

【０６２７】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶性又は非結晶性材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の吸収の遅延は、薬物を油性ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。

【０６２８】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡは、他の医薬品と類似して、ヒト又は獣医学で使用するための任意の簡便な方式で投与するために製剤化され得る。

【０６２９】

「治療」という用語は、療法及び治癒を包含することを意図している。この治療を受けている患者は、霊長類、特にヒトと、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジなどの他の哺乳動物と、概して家禽及びペットと、を含む、治療を必要とする任意の動物である。

【０６３０】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／若しくはｄｓＲＮＡ、又は本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／若しくはｄｓＲＮＡを含む医薬組成物は、異なる送達経路を使用して対象に投与され得る。本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを含む組成物は、様々な経路によって対象に送達され得る。例示的な経路としては、静脈内、皮下、局所、経直腸、経肛門、経膣、経鼻、肺、眼内が挙げられる。

【０６３１】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡは、局所治療又は全身治療が望ましいかどうか、及び治療されるエリアに応じて、いくつかの方式で投与され得る。投与は、局所（例えば、眼内、経膣、経直腸、鼻腔内、経皮を含む）、経口、又は非経口投与であり得る。非経口投与は、点滴静注、皮下、腹腔内、若しくは筋肉内注射、又は髄腔内若しくは脳室内の投与を含む。

【０６３２】

投与の経路及び部位は、ターゲティングを増強するように選択され得る。例えば、筋肉細胞を標的とするため、目的の筋肉内への筋肉内注射が、論理的な選択となるであろう。肺細胞は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡをエアロゾル形態で投与することによって標的とされ得る。血管内皮細胞は、バルーンカテーテルを本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡでコーティングし、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを機械的に導入することによって標的とされ得る。

【０６３３】

一態様では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡを対象（例えば、ヒト対象）に投与する方法が本明細書に提供される。別の態様では、本発明は、対象における標的遺伝子の発現の阻害に使用するための、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡに関する。方法又は医療使用は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡの単位用量を投与することを含む。一部の実施形態では、単位用量は、体重１ｋｇ当たり１０ｍｇ未満、又は体重１ｋｇ当たり１０、５、２、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１、０．０００５、０．０００１、０．００００５、又は０．０００００１ｍｇ未満、及び体重１ｋｇ当た

り２００ナノモル未満のＲＮＡ剤（例えば、約４．４×１０^{16}コピー）、又は体重１ｋｇ当たり１５００、７５０、３００、１５０、７５、１５、７．５、１．５、０．７５、０．１５、０．０７５、０．０１５、０．００７５、０．００１５、０．０００７５、０．０００１５ナノモル未満である。

【０６３４】

定義された量は、疾患又は障害、例えば、標的遺伝子と関連付けられた疾患又は障害を治療又は予防するのに有効な量であり得る。単位用量は、例えば、注射（例えば、静脈内、皮下、若しくは筋肉内）、吸入用量、又は局所適用によって投与され得る。一部の実施形態では、投与量は、体重１ｋｇ当たり、１０、５、２、１、又は０．１ｍｇ未満であってもよい。

【０６３５】

一部の実施形態では、単位用量は、１日１回よりも少ない頻度で、例えば、２、４、８、又は３０日ごとに投与される。別の実施形態では、単位用量は、頻度によって投与されない（例えば、規則的な頻度ではない）。例えば、単位用量は、単回で投与されてもよい。

【０６３６】

一部の実施形態では、有効量は、他の従来の治療モダリティとともに投与される。

【０６３７】

一部の実施形態では、対象は、初回用量及び１回以上の維持用量を投与される。維持用量は、初回用量と同じであってもよく、又はそれよりも少なくてもよく、例えば、初回用量の半分未満であってもよい。維持レジメンは、１日当たり体重１ｋｇ当たり０．０１μｇ～１５ｍｇの範囲の用量、例えば、１日当たり体重１ｋｇ当たり１０、１、０．１、０．０１、０．００１、又は０．００００１ｍｇで対象を治療することを含み得る。維持用量は、例えば、２日、５日、１０日、又は３０日に１回以下で投与される。更に、治療レジメンは、特定の疾患の性質、その重症度、及び患者の全体的な状態に応じて変化することになる期間にわたって継続し得る。特定の実施形態では、投与量は、１日１回以下、例えば、２４時間、３６時間、４８時間、又はそれ以上に１回以下、例えば、５日又は８日ごとに１回以下で送達され得る。治療後、患者は、その状態の変化について、及び病態の症状の軽減についてモニタリングされ得る。化合物の投与量は、使用中の投与量レベルに患者が有意に応答しない場合に増加され得、又は、投与量は、病態の症状の軽減が観察された場合か、病態が除去された場合か、若しくは望ましくない副作用が観察された場合に、減少され得る。

【０６３８】

有効量は、所望に応じて、又は特定の状況下で適切であるとみなされるように、単回用量又は２回以上の用量で投与され得る。繰り返しの又は頻繁な注入を容易にするために望ましい場合、送達デバイス、例えば、ポンプ、半永久ステント（例えば、静脈内、腹腔内、大槽内、又は嚢内）、又は貯蔵部の移植が望ましい場合がある。

【０６３９】

一部の実施形態では、組成物は、複数のｄｓＲＮＡ分子種を含む。別の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子種は、天然起源標的配列に関して、非重複、かつ別の種に隣接しない配列を有する。別の実施形態では、複数のｄｓＲＮＡ分子種は、異なる天然起源標的遺伝子に特異的である。別の実施形態では、ｄｓＲＮＡ分子は、対立遺伝子特異的である。

【０６４０】

本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡは、哺乳動物、特に非ヒト霊長類又はヒトなどの大型哺乳動物に、いくつかの方式で投与され得る。

【０６４１】

一部の実施形態では、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ化合物の投与は、非経口であり、例えば、静脈内（例えば、ボーラスとして、又は拡散性注入として）、皮内、腹腔内、筋肉内、髄腔内、脳室内、頭蓋内、皮下、経粘膜、頬側、舌下、内視鏡下、経直腸、経口、経膣、局所、肺内、鼻腔内、経尿道、又は眼内である。

投与は、対象によって、又は別の者、例えば、医療提供者などによって提供され得る。医薬品は、測定された用量で、又は計量された用量を送達するディスペンサーで、提供され得る。選択される送達様式は、以下においてより詳細に論じられる。

【０６４２】

本発明は、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ組成物の直腸投与又は送達のための方法、組成物、及びキットを提供する。

【０６４３】

標的遺伝子の発現を阻害する方法

本開示の態様はまた、標的遺伝子の発現を阻害するための方法に関する。方法は、標的遺伝子の発現を阻害するのに十分な量で、（ｉ）本明細書に説明される二本鎖ＲＮＡであって、第１の鎖が標的遺伝子に対して相補的である、二本鎖ＲＮＡ、及び／又は（ｉｉ）標的遺伝子に対して相補的である、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチドを、対象に投与することを含む。

【０６４４】

本開示は、標的細胞における標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子の使用に更に関する。本開示は、インビトロにおける標的細胞における標的遺伝子の発現を阻害するための、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子の使用に更に関する。

【０６４５】

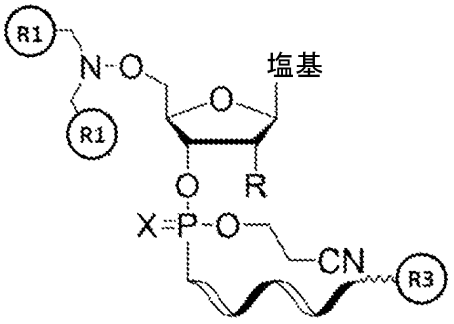
別の態様の本発明は、細胞における標的遺伝子の発現を調節する方法に関し、方法は、当該細胞に、本明細書に説明されるオリゴヌクレオチド及び／又はｄｓＲＮＡ分子を投与することを含む。一部の実施形態では、標的遺伝子が、第ＶＩＩ因子、Ｅｇ５、ＰＣＳＫ９、ＴＰＸ２、ａｐｏＢ、ＳＡＡ、ＴＴＲ、ＲＳＶ、ＰＤＧＦベータ遺伝子、Ｅｒｂ－Ｂ遺伝子、Ｓｒｃ遺伝子、ＣＲＫ遺伝子、ＧＲＢ２遺伝子、ＲＡＳ遺伝子、ＭＥＫＫ遺伝子、ＪＮＫ遺伝子、ＲＡＦ遺伝子、Ｅｒｋ１／２遺伝子、ＰＣＮＡ（ｐ２１）遺伝子、ＭＹＢ遺伝子、ＪＵＮ遺伝子、ＦＯＳ遺伝子、ＢＣＬ－２遺伝子、ヘプシジン、活性化タンパク質Ｃ、サイクリンＤ遺伝子、ＶＥＧＦ遺伝子、ＥＧＦＲ遺伝子、サイクリンＡ遺伝子、サイクリンＥ遺伝子、ＷＮＴ－１遺伝子、ベーターカテニン遺伝子、ｃ－ＭＥＴ遺伝子、ＰＫＣ遺伝子、ＮＦＫＢ遺伝子、ＳＴＡＴ３遺伝子、サバイビン遺伝子、Ｈｅｒ２／Ｎｅｕ遺伝子、トポイソメラーゼＩ遺伝子、トポイソメラーゼＩＩアルファ遺伝子、ｐ７３遺伝子における突然変異、ｐ２１（ＷＡＦ１／ＣＩＰ１）遺伝子における突然変異、ｐ２７（ＫＩＰ１）遺伝子における突然変異、ＰＰＭ１Ｄ遺伝子における突然変異、ＲＡＳ遺伝子における突然変異、カベオリンＩ遺伝子における突然変異、ＭＩＢ　Ｉ遺伝子における突然変異、ＭＴＡＩ遺伝子における突然変異、Ｍ６８遺伝子における突然変異、腫瘍抑制遺伝子における突然変異、及びｐ５３腫瘍抑制遺伝子における突然変異からなる群から選択される。

【０６４６】

本明細書に説明される様々な態様の一部の例示的な実施形態は、下記によって説明され得る。

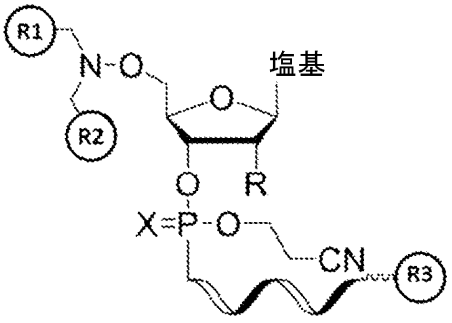
【０６４７】

実施形態Ａ：次式



I

又は

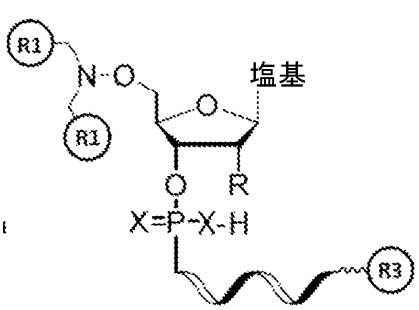


II

のオリゴヌクレオチドであって、式中、Ｒが、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又は２’－リボース修飾（例えば、水素、メトキシ、ハロゲン、フルオロ、２－メトキシエトキシ、Ｃ１～３０アルキル、又はＣ１～３０アルコキシ、例えば、ｎ－ヘキサデシルオキシ）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ１）、又は－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ２）であり、各Ｒ１及びＲ２が、独立して、ターゲティングリガンド（例えば、ＧａｌＮａｃ）、薬物動態修飾因子、Ｃ１～３０アルキル、Ｃ１～３０アルケニル、又はＣ１～３０アルキニルであり、各々が、１つ以上のアルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）、Ｃ１～１０アシル（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～１０アルキル）、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、チオール（すなわち、－ＳＨ）、アミノ、Ｃ１～１０アルコキシ、Ｃ１～１０アルキルチオ、Ｃ１～１０アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミノ、Ｃ１～１０アルキルカルボキシレート（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～１０アルキル）、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）２）、アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、ケト（すなわち、＝Ｏ）又はチア（すなわち、＝Ｓ）で置換されていてもよく、塩基が、天然核酸塩基（Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、又はＵ）又は修飾核酸塩基であり、Ｘが、Ｏ又はＳであり、Ｒ３が、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、リガンド、１つ以上のリガンドに共有結合したリンカー（例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮａｃ））、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－）、水素又はＯＨであり、オリゴヌクレオチドが、１０～５０個の独立してかつ任意に修飾されたリボヌクレオチド（例えば、上記に定義されるＲ基を有する２’－修飾ヌクレオチド、例えば、独立して、２’－メトキシ、２’－デオキシ、２’－ヘキサデシルオキシ、又は２’－デオキシ－２’－フルオロリボヌクレオチド））を含む、前記オリゴヌクレオチド。

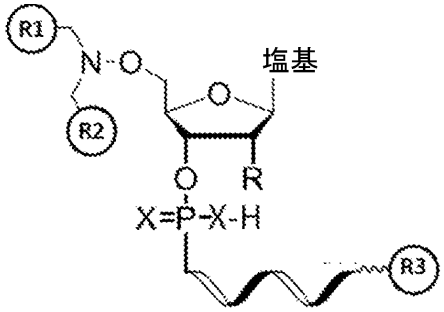
【０６４８】

実施形態Ｂ：次式



I

又は



II

のオリゴヌクレオチドであって、式中、Ｒが、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又は２’－リボース修飾（例えば、水素、メトキシ、ハロゲン、フルオロ、２－メトキシエトキシ、Ｃ１～３０アルキル、又はＣ１～３０アルコキシ、例えば、ｎ－ヘキサデシルオキシ）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ１）、又は－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ２）であり、各Ｒ１及びＲ２が、独立して、ターゲティングリガンド（例えば、ＧａｌＮａｃ）、薬物動態修飾因子、Ｃ１～３０アルキル、Ｃ１～３０アルケニル、又はＣ１～３０アルキニルであり、各々が、１つ以上のアルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）、Ｃ１～１０アシル（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～１０アルキル）、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、チオール（すなわち、－ＳＨ）、アミノ、Ｃ１～１０アルコキシ、Ｃ１～１０アルキルチオ、Ｃ１～１０アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミノ、Ｃ１～１０アルキルカルボキシレート（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～１０アルキル）、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）２）、アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、Ｎ－（Ｃ１～１０アルキル）アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｃ１～１０アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～１０アルキル））、ケト（すなわち、＝Ｏ）又はチア（すなわち、＝Ｓ）で置換されていてもよく、塩基が、天然核酸塩基（Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、又はＵ）又は修飾核酸塩基であり、各Ｘが、独立して、Ｏ又はＳであり（例えば、一方がＯであり、一方がＳであるか、又は両方がＯである）、Ｒ３が、３’－オリゴヌクレオチドキャッピング基（例えば、逆位ヌクレオチド又は逆位脱塩基ヌクレオチド）、リガンド、１つ以上のリガンドに共有結合したリンカー（例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮａｃ））、固体支持体、固体支持体に共有結合したリンカー（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－）、水素又はＯＨであり、オリゴヌクレオチドが、１０～５０個の独立してかつ任意に修飾されたリボヌクレオチド（例えば、上記に定義されるＲ基を有する２’－修飾ヌクレオチド、例えば、独立して、２’－メトキシ、２’－デオキシ、２’－ヘキサデシルオキシ、又は２’－デオキシ－２’－フルオロリボヌクレオチド））を含む、前記オリゴヌクレオチド。

【０６４９】

実施形態Ｃ：Ｒが、水素、メトキシ、ハロゲン、フルオロ、２－メトキシエトキシ、Ｃ１～３０アルキル、又はＣ１～３０アルコキシ（ｎ－ヘキサデシルオキシなど）である、実施形態Ａ又はＢに記載のオリゴヌクレオチド。

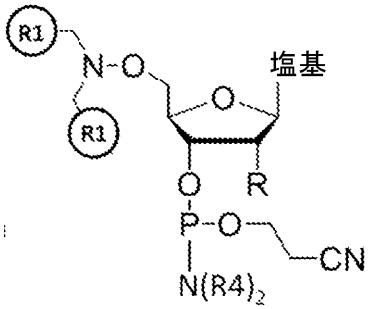
【０６５０】

実施形態Ｄ：Ｒが、水素、メトキシ、フルオロ、又は２－メトキシエトキシである、実施形態Ａ～Ｃのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。

【０６５１】

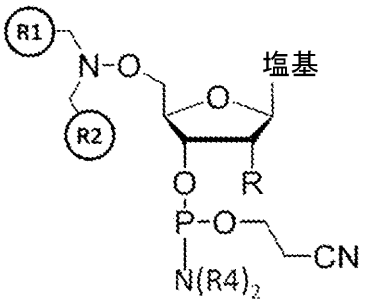
実施形態Ｅ：Ｒが、水素である、実施形態Ａ～Ｄのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。

【０６５２】
実施形態Ｆ：Ｒが、メトキシである、実施形態Ａ～Ｄのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
【０６５３】
実施形態Ｇ：Ｒが、フルオロである、実施形態Ａ～Ｄのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
【０６５４】
実施形態Ｈ：Ｒが、メトキシエトキシである、実施形態Ａ～Ｄのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
【０６５５】
実施形態Ｉ：Ｒ１が、ターゲティングリガンドであり、Ｒ２が、薬物動態修飾因子である、実施形態Ａ～Ｈのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
【０６５６】
実施形態Ｊ　２０～１００個のヌクレオチドを含む二本鎖ＲＮＡであって、第１の鎖が、実施形態Ａ～Ｉのいずれか１つに従い、第２の鎖が、任意に、１つ以上の修飾ヌクレオチドを含み、第１の鎖に相補的であり、一方又は両方の鎖が、そのそれぞれの５’末端若しくは３’末端上に１～５つのヌクレオチドオーバーハングを有するか、又は一方の鎖のみが、その５’末端若しくは３’末端上に２つのヌクレオチドオーバーハングを有するか、又は一方の鎖のみが、その３’末端上に２つのヌクレオチドオーバーハングを有する、前記二本鎖ＲＮＡ。
【０６５７】
実施形態Ｋ：対象（例えば、ヒト）における標的遺伝子の発現を低減する方法であって、（ｉ）第１の鎖又は第２の鎖が標的遺伝子に対して相補的である、実施形態Ｊに記載の二本鎖ＲＮＡ、又は（ｉｉ）標的遺伝子に対して相補的である、実施形態Ａ～Ｉのいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチドのいずれかを対象に投与することを含む、前記方法。
【０６５８】
実施形態Ｌ：次式



Ｉ

又は



ＩＩ

の化合物であって、式中、Ｒが、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、又は２’－リボース修飾（例えば、水素、メトキシ、ハロゲン、フルオロ、２－メトキシエトキシ、Ｃ１～３０アルキル、又はＣ１～３０アルコキシ、例えば、ｎ－ヘキサデシルオキシ）、－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ１）、又は　－Ｏ－Ｃ４～３０アルキル－ＯＮ（ＣＨ２Ｒ１）（ＣＨ２Ｒ２）であり、各Ｒ１及びＲ２が、独立して、ターゲティングリガンド（例えば、ＧａｌＮａｃ）、薬物動態修飾因子、Ｃ１～３０アルキル、Ｃ１～３０アルケニル、又はＣ１～３０アルキニルであり、各々が、１つ以上のアルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、カルボン酸（－ＣＯＯＨ）、Ｃ１～１０アシル（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～１０アルキル）、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、チオール（すなわち、－ＳＨ）、アミノ、Ｃ１～１０アルコキシ、Ｃ１～１０アルキルチオ、Ｃ１～１０アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～１０アルキル）アミノ、Ｃ１～１０アルキルカルボキシレー

ト（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～10}$アルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1～10}$アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～10}$アルキル））、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）アミド（すなわち、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）$_2$）、アミノ（Ｃ$_{1～10}$）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1～10}$アルキル））、Ｎ－（Ｃ$_{1～10}$アルキル）アミノ（Ｃ１～１０）アシル（すなわち、－Ｎ（Ｃ$_{1～10}$アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1～10}$アルキル））、ケト（すなわち、＝Ｏ）、又はチア（すなわち、＝Ｓ）で置換されていてもよく、塩基が、天然（Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、又はＵ）又は修飾核酸塩基であり、各Ｒ４が、独立して、置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル（例えば、２－プロピル）であるか、又は両方のＲ４が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい３～８員ヘテロシクリル（例えば、１－ピロリジニル）を形成し、リボース環のＣ２’及びＣ３’における置換が、任意に逆転している（例えば、Ｃ３’がＲで置換され、Ｃ２’が－ＯＰ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）（ＮＲ４）$_2$で置換されている）、前記化合物。

【０６５９】

実施形態Ｍ：Ｒが、水素、メトキシ、ハロゲン、フルオロ、２－メトキシエトキシ、Ｃ$_{1～30}$アルキル、又はＣ$_{1～30}$アルコキシ（ｎ－ヘキサデシルオキシなど）である、実施形態Ｌに記載の化合物。

【０６６０】

実施形態Ｎ：Ｒが、水素、メトキシ、フルオロ、又は２－メトキシエトキシである、実施形態Ｌ又はＭに記載のオリゴヌクレオチド。

【０６６１】

実施形態Ｏ：Ｒが、水素である、実施形態Ｌ～Ｎのいずれか１つに記載の化合物。

【０６６２】

実施形態Ｐ：Ｒが、メトキシである、実施形態Ｌ～Ｎのいずれか１つに記載の化合物。

【０６６３】

実施形態Ｑ：Ｒが、フルオロである、実施形態Ｌ～Ｎのいずれか１つに記載の化合物。

【０６６４】

実施形態Ｒ：Ｒが、メトキシエトキシである、実施形態Ｌ～Ｎのいずれか１つに記載の化合物。

【０６６５】

実施形態Ｓ：Ｒ１が、ターゲティングリガンドであり、Ｒ２が、薬物動態修飾因子である、実施形態Ｌ～Ｒのいずれか１つに記載の化合物。

【０６６６】

一部の選択される定義

便宜上、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語を、ここに集める。別段の記載がない限り、又は文脈から暗示されない限り、以下の用語及び語句は、以下に提供される意味を含む。別段の明示的な記載がない限り、又は文脈から明らかでない限り、以下の用語及び語句は、当該用語又は語句が、それが関連する技術分野で取得した意味を除外しない。本発明の範囲は特許請求の範囲によってのみ限定されるため、定義は特定の実施形態の説明を助けるために提供され、特許請求の範囲に記載された本発明を限定することを意図するものではない。更に、文脈によって別段の要求がない限り、単数形の用語は、複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【０６６７】

別段の定義がない限り、本明細書において使用する全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者に通常理解されるものと同じ意味を有する。任意の公知の方法、デバイス、及び材料が本発明の実施又は試験に使用され得るが、これに関する方法、デバイス、及び材料が本明細書に説明される。

【０６６８】

更に、本発明の実施は、別段の示唆がない限り、当技術分野の技術の範囲内にある分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、及び免疫学の従来の技術を採用することができる。こうした技術は、“Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ

Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ”，ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９）、“Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔ，ｅｄ．，１９８４）、“Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ”（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，ｅｄ．，１９８７）、“Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ”（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）、“Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ”（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，１９８７，ａｎｄ ｐｅｒｉｏｄｉｃ ｕｐｄａｔｅｓ）、“ＰＣＲ：Ｔｈｅ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｃｈａｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ”，（Ｍｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，１９９４）、“Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ”（Ｐｅｒｂａｌ Ｂｅｒｎａｒｄ Ｖ．，１９８８）、“Ｐｈａｇｅ Ｄｉｓｐｌａｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ”（Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．，２００１）などの文献で完全に説明されている。

【０６６９】

値の範囲が提供される場合、文脈が別途明確に示さない限り、その範囲の上限と下限との間、及びその記載された範囲内の任意の他の記載値又は介在値との間に、下限の単位の１０分の１までの各介在値が本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれ得、本発明内に包含され、指定範囲内の任意の具体的に除外された限界の対象となる。記載された範囲が限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界の一方又は両方を除外する範囲もまた、本発明に含まれる。

【０６７０】

特定の範囲が本明細書に提示され、数値は、「約」という用語が先行する。本明細書における「約」という用語は、それが先行する正確な数、並びにその用語が先行する数に近いか、又はおよそその数に対する文字通りのサポートを提供するために使用される。数字が具体的に列挙された数に近いか、又はおよそその数であるかを判定する際に、近くの又はおよその列挙されていない数は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数と実質的に同等な数を提供する数であり得る。

【０６７１】

本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ又はｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」という用語は、本発明に必須であるが、必須であるかどうかにかかわらず、指定されていない要素の包含が開放されている、組成物、方法、及びそれらのそれぞれの構成要素を参照して使用される。

【０６７２】

単数形の用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が別途明確に示さない限り、複数の指示物を含む。同様に、文脈が別段明確に示さない限り、単語「又は」は「及び」を含むことが意図される。更に、特許請求の範囲は、いかなる任意の要素も除外するように草案され得ることに留意されたい。このように、本明細書は、特許請求の範囲の要素の列挙、又は「否定的な」限定の使用に関連して、「単独」、「のみ」などの、そのような排他的な用語の使用のための先見的基礎としての役割を果たすことを意図する。

【０６７３】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、鎖に１～約６０個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状であり得、鎖に約６～約５０個の炭素を有することが好ましい脂肪族炭化水素基を指す。「低級アルキル」とは、１～約８個の炭素原子を有するアルキル基を指す。「高級アルキル」とは、約１０～約２０個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、同一であるか又は異なり得る１つ以上のアルキル基置換基で任意に置換され得、式中、「アルキル基置換基」は、ハロ、アミノ、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、及びシクロアルキルを含む。「分岐」とは、メチル、エチル、又はプロピルなどの低級アルキル基が

直鎖アルキル鎖に結合しているアルキル基を指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、及びヘキサデシルが挙げられる。有用なアルキル基としては、６～５０個の炭素の分岐又は直鎖アルキル基が挙げられ、また１～約４個の炭素の低級アルキル基及び約１２～約１６個の炭素の高級アルキル基が挙げられる。

【０６７４】

「ヘテロアルキル」基は、アルキル基の炭素のいずれか１つを、適切な数の水素原子が結合しているヘテロ原子（例えば、ＮＨ基又はＯ基に対するCH_2基）で置換する。「ヘテロアルキル」という用語は、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、又はそれらの組み合わせから選択される１つ以上の骨格鎖原子を有する、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、及びアルキニルラジカルを含む。特定の実施形態では、ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置される。例としては、限定されるものではないが、$-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、及び$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$が挙げられる。一部の実施形態では、例として、$-CH_2-NH-OCH_3$及び$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$などの、最大２個のヘテロ原子が連続している。

【０６７５】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有するアルキル基を指す。アルケニル基は、１つ以上の「アルキル基置換基」で任意に置換され得る。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、ｎ－ペンテニル、デセニル、ドデセニル、テトラデカジエニル、ヘプタデカ－８－エン－１－イル、及びヘプタデカ－８，１１－ジエン－１－イルが挙げられる。

【０６７６】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、炭素－炭素三重結合を含有するアルキル基を指す。アルキニル基は、１つ以上の「アルキル基置換基」で任意に置換され得る。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロパルギル、ｎ－ペンチニル、デシニル、及びドデシニルが挙げられる。有用なアルキニル基としては、下部アルキニル基が挙げられる。

【０６７７】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、約３～約１２個の炭素原子の非芳香族単環式又は多環式環系を指す。シクロアルキル基は、任意に部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキル基はまた、アリール基置換基、オキソ、及び／又はアルキレンで任意に置換され得る。代表的な単環式シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。有用な多環式シクロアルキル環としては、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファー、カンファン、及びノラダマンチルが挙げられる。

【０６７８】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、又は三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する非芳香族３～８員単環式、８～１２員二環式、又は１１～１４員三環式環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、又はＳ（例えば、炭素原子、及び単環式、二環式、又は三環式の場合は、それぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳの１～３個、１～６個、又は１～９個のヘテロ原子）から選択される。C_xヘテロシクリル及びC_x-C_yヘテロシクリルは、典型的には、Ｘ及びＹが環系内の炭素原子の数を示す場合に使用される。一部の実施形態では、各環の１、２、又は３個の水素原子は、置換基によって置換され得る。例示的なヘテロシクリル基としては

、限定されるものではないが、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、４－モルホリル、４－ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、１，４－ジアザペルヒドロエピニル、１，３－ジオキサニル、１，４－ジオキサニルなどが挙げられる。

【０６７９】

「アリール」は、約３～約１３個の炭素原子を含有する芳香族炭素環式ラジカルを指す。アリール基は、同一であるか又は異なり得る１つ以上のアリール基置換基で任意に置換され得、「アリール基置換基」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アルアルコキシ、カルボキシ、アロイル、ハロ、ニトロ、トリハロメチル、シアノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、アロイルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、リールチオ（ｒｙｌｔｈｉｏ）、アルキルチオ、アルキレン、及び－ＮＲＲ’を含み、Ｒ及びＲ’は、各々独立して、水素、アルキル、アリール、及びアラルキルである。例示的なアリール基としては、置換又は非置換フェニル、及び置換又は非置換ナフチルが挙げられる。

【０６８０】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、又は三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する芳香族３～８員単環式、８～１２員融合二環式、又は１１～１４員融合三環式環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、又はＳ（例えば、炭素原子、及び単環式、二環式、又は三環式の場合は、それぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳの１～３個、１～６個、又は１～９個のヘテロ原子から選択される。

【０６８１】

例示的なアリール及びヘテロアリールとしては、限定されるものではないが、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、ベンジル、ナフチル、アントラセニル、アズレニル、フルオレニル、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、４ａＨカルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ［２，３ｂ］テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３Ｈ－インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、４Ｈ－キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、

チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、及びキサンテニルなどが挙げられる。一部の実施形態では、各環の１、２、３、又は４個の水素原子は、置換基によって置換され得る。

【０６８２】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子を指す。「ハロゲン放射性同位体」又は「ハロ同位体」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子の放射性核種を指す。

【０６８３】

より大きい基の単離基又は一部としての「ハロゲン置換部分」又は「ハロ置換部分」は、１つ以上の「ハロ」原子で置換された、本明細書に説明される脂肪族部分、脂環式部分、又は芳香族部分を意味し、そのような用語は本出願に定義される。

【０６８４】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、フッ素、塩素、臭素、若しくはヨウ素の少なくとも１つの置換基、又はそれらの組み合わせを有するアルキル構造及びアルコキシ構造を指す。複数のハロゲンが基に含まれる実施形態では、ハロゲンは同じであるか、又はそれらは異なる。「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロアルキル基及びハロアルコキシ基をそれぞれ含み、ハロは、フッ素である。例示的なハロ置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、パーハロアルキルなどが挙げられる（例えば、ハロ置換（C_1～C_3）アルキルは、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル（CF_3）、ペルフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジクロロエチルなどを含む）。

【０６８５】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、$-NH_2$を意味する。「アルキルアミノ」という用語は、窒素に結合した１つの直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族、シクリル、又はヘテロシクリルラジカルを有する窒素部分、例えば、－ＮＨ（アルキル）を意味する。「ジアルキルアミノ」という用語は、窒素に結合した２つの直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族、シクリル、又はヘテロシクリルラジカルを有する窒素部分、例えば、－Ｎ（アルキル）（アルキル）を意味する。「アルキルアミノ」という用語は、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「シクリルアミノ」、及び「ヘテロシクリルアミノ」を含む。「アリールアミノ」という用語は、窒素に結合した少なくとも１つのアリールラジカルを有する窒素部分を意味する。例えば、－ＮＨアリール、及び－Ｎ（アリール）$_2$である。「ヘテロアリールアミノ」という用語は、窒素に結合した少なくとも１つのヘテロアリールラジカルを有する窒素部分を意味する。例えば、－ＮＨヘテロアリール、及び－Ｎ（ヘテロアリール）$_2$である。任意に、窒素と一緒に２つの置換基も環を形成することができる。別段の示唆がない限り、アミノ部分を含有する本明細書に説明される化合物は、その保護された誘導体を含み得る。アミノ部分のための好適な保護基としては、アセチル、ｔｅｒｔブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。例示的なアルキルアミノとしては、限定されるものではないが、$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、$-NHCH_2CH_2CH_3$、及び$-NHCH(CH_3)_2$などの、ＮＨ（C_1～C_{10}アルキル）が挙げられる。例示的なジアルキルアミノとしては、限定されるものではないが、$N(CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_2CH_3)_2$、及び$-N(CH(CH_3)_2)_2$などの、－Ｎ（C_1～C_{10}アルキル）$_2$が挙げられる。

【０６８６】

「アミノアルキル」という用語は、１つ以上の置換又は非置換窒素原子（－Ｎ－）がアルキル、アルケニル、又はアルキニルの炭素原子の間に位置付けられていることを除いて上記に定義される、アルキル、アルケニル、及びアルキニルを意味する。例えば、（C_2～C_6）アミノアルキルは、２～６個の炭素と、炭素原子の間に位置付けられた１つ以上の窒素原子とを含む鎖を指す。

【０６８７】
「ヒドロキシル」及び「ヒドロキシル」という用語は、ラジカル－ＯＨを意味する。
【０６８８】
本明細書で使用される場合、「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、上記に定義されるように、それに結合した酸素ラジカルを有するアルキル基を指し、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、及び－Ｏ－アルキニルのうちの１つによって表され得る。アロキシは、－Ｏ－アリール又はＯ－ヘテロアリールによって表され得、アリール及びヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。アルコキシ及びアロキシ基は、アルキルに対して上記に説明されたように置換され得る。例示的なアルコキシ基としては、限定されるものではないが、Ｏ－メチル、Ｏ－エチル、Ｏ－ｎ－プロピル、Ｏ－イソプロピル、Ｏ－ｎ－ブチル、Ｏ－イソブチル、Ｏ－ｓｅｃ－ブチル、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル、Ｏ－ペンチル、Ｏ－ヘキシル、Ｏ－シクロプロピル、Ｏ－シクロブチル、Ｏ－シクロペンチル、Ｏ－シクロヘキシルなどが挙げられる。
【０６８９】
本明細書で使用される場合、「カルボニル」という用語は、ラジカル－Ｃ（Ｏ）－を意味する。カルボニルラジカルは、酸、ハロゲン化酸、アミド、エステル、ケトンなどを含む異なるカルボニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。
【０６９０】
本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、二重結合酸素、すなわち、＝Ｏを意味する。
【０６９１】
「カルボキシ」という用語は、ラジカル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－を意味する。カルボキシ部分を含有する本明細書に説明される化合物は、その保護された誘導体、すなわち、酸素が保護基で置換されている場合を含み得ることに留意されたい。カルボキシ部分に好適な保護基としては、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、カルボキシ基は、－ＣＯＯＨ、すなわち、カルボキシル基を含む。
【０６９２】
「エステル」という用語は、式－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲを有する化学部分を意味し、式中、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。
【０６９３】
「シアノ」という用語は、ラジカル－ＣＮを意味する。
【０６９４】
「ニトロ」という用語は、ラジカル－NO_2を意味する。
【０６９５】
「ヘテロ原子」という用語は、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の特定の例としては、限定されるものではないが、窒素、酸素、硫黄、及びハロゲンが挙げられる。「ヘテロ原子部分」は、その部分が結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、－Ｎ＝、－NR^N－、－$N^+(O^-)$＝、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＳ（Ｏ）$_2$－、及び－ＳＳ－が挙げられ、R^Nは、Ｈ又は更なる置換基である。
【０６９６】
「アルキルチオ」及び「チオアルコキシ」という用語は、上記に定義されるアルコキシ基を指し、酸素原子は、硫黄で置換される。好ましい実施形態では、「アルキルチオ」部分は、－Ｓ－アルキル、－Ｓ－アルケニル、及び－Ｓ－アルキニルのうちの１つによって表される。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。「アルキルチオ」という用語はまた、シクロアルキル基、アルケン及びシクロアルケン基、並びにアルキン基を包含する。「アリールチオ」は、アリール又はヘテロアリール基を指す。

【０６９７】
「スルフィニル」という用語は、ラジカル－ＳＯ－を意味する。スルフィニルラジカルは、スルフィニル酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、スルホキシドなどを含む異なるスルフィニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。
【０６９８】
「スルホニル」という用語は、ラジカル－SO_2－を意味する。スルホニルラジカルは、スルホン酸（－SO_3H）、スルホンアミド、スルホン酸エステル、スルホンなどを含む異なるスルホニル基を形成するために、様々な置換基で更に置換され得ることに留意されたい。
【０６９９】
「チオカルボニル」という用語は、ラジカル－Ｃ（Ｓ）－を意味する。チオカルボニルラジカルは、様々な置換基で更に置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル、チオケトンなどを含む異なるチオカルボニル基を形成し得ることに留意されたい。
【０７００】
「アシル」は、アルキル－ＣＯ－基を指し、アルキルは、上記に説明されたとおりである。例示的なアシル基は、１～約３０個の炭素原子のアルキルを含む。例示的なアシル基はまた、アセチル、プロパノイル、２－メチルプロパノイル、ブタノイル、及びパルミトイルを含む。
【０７０１】
「アロイル」は、アリール－ＣＯ－基を意味し、アリールは、上記に説明されたとおりである。例示的なアロイル基としては、ベンゾイル、並びに１－及び２－ナフトイルが挙げられる。
【０７０２】
「アリールチオ」は、アリール－Ｓ－基を指し、アリール基は、上記に説明されたとおりである。例示的なアリールチオ基としては、フェニルチオ及びナフチルチオが挙げられる。
【０７０３】
「アラルキル」は、アリール－アルキル－基を指し、アリール及びアルキルは、上記に説明されたとおりである。例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、及びナフチルメチルが挙げられる。
【０７０４】
「アラルキルオキシ」は、アラルキル－Ｏ－基を指し、アラルキル基は、上記に説明されたとおりである。例示的なアラルキルオキシ基は、ベンジルオキシである。
【０７０５】
「アラルキルチオ」は、アラルキル－Ｓ－基を指し、アラルキル基は、上記に説明されたとおりである。例示的なアラルキルチオ基は、ベンジルチオである。
【０７０６】
「アルコキシカルボニル」は、アルキル－Ｏ－ＣＯ－基を指す。例示的なアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、及びｔ－ブチルオキシカルボニルが挙げられる。
【０７０７】
「アリールオキシカルボニル」は、アリール－Ｏ－ＣＯ－基を指す。例示的なアリールオキシカルボニル基としては、フェノキシ－及びナフトキシ－カルボニルが挙げられる。
【０７０８】
「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル－Ｏ－ＣＯ－基を指す。例示的なアラルコキシカルボニル基は、ベンジルオキシカルボニルである。
【０７０９】
「カルバモイル」は、H_2N－ＣＯ－基を指す。
【０７１０】

「アルキルカルバモイル」は、Ｒ’ＲＮ－ＣＯ－基を指し、式中、Ｒ及びＲ’のうちの一方は、水素であり、Ｒ及びＲ’のうちの他方は、上記に説明されたアルキルである。

【０７１１】

「ジアルキルカルバモイル」は、Ｒ’ＲＮ－ＣＯ－基を指し、式中、Ｒ及びＲ’の各々は、上記に説明されたように独立してアルキルである。

【０７１２】

「アシルオキシ」は、アシル－Ｏ－基を指し、アシルは、上記に説明されたとおりである。「アシルアミノ」は、アシル－ＮＨ－基を指し、アシルは、上記に説明されたとおりである。「アロイルアミノ」は、アロイル－ＮＨ－基を指し、アロイルは、上記に説明されたとおりである。

【０７１３】

「置換されていてもよい」という用語は、指定された基又は部分が非置換であるか、又は「置換基」の定義において下に列挙されるか若しくは別段に指定される置換基の群から独立して選択される１つ以上（典型的には１、２、３、４、５、又は６個の置換基）で置換されることを意味する。「置換基」という用語は、置換基の任意の原子における置換基上の「置換された」基を指す。好適な置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、ヒドロキシル、カボキシ、オキソ、ニトロ、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカリル、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバノイル、アリールカルバノイル、アミノアルキル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシルアルキル、アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、アルカンスルホンアミド、アレーンスルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノ、又はウレイドが挙げられる。一部の場合では、２つの置換基は、それらが結合している炭素と一緒になって、環を形成し得る。

【０７１４】

例えば、任意のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリールが、ＯＨ、ＣＮ、－ＳＣ（Ｏ）Ｐｈ、オキソ（＝Ｏ）、ＳＨ、SO_2NH_2、SO_2（C_1～C_4）アルキル、SO_2NH（C_1～C_4）アルキル、ハロゲン、カルボニル、チオール、シアノ、NH_2、NH（C_1～C_4）アルキル、N［（C_1～C_4）アルキル］$_2$、Ｃ（Ｏ）NH_2、ＣＯＯＨ、ＣＯＯＭｅ、アセチル、（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）アルキル、Ｏ（C_1～C_8）ハロアルキル、（C_2～C_8）アルケニル、（C_2～C_8）アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、NH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、ＮＨ（Ｍｅ）－Ｃ（Ｏ）－アルキレン、CH_2－Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）－アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－ＯＨ、CH_2－［ＣＨ（ＯＨ）］$_m$－（CH_2）$_p$－NH_2又はCH_2－アリール－アルコキシから選択される１、２、３、４、又は５個の基で置換されていてもよく、「ｍ」及び「ｐ」は、独立して、１、２、３、４、５、又は６である。

【０７１５】

一部の実施形態では、置換されていてもよい基は、１個の置換基で置換される。一部の他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか又は異なり得る、２個の独立して選択される置換基で置換される。一部の他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、３個の独立して選択される置換基で置換される。更に一部の他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、４個の独立して選択される置換基で置換される。なお更に一部の他の実施形態では、置換されていてもよい基は、同一であるか、異なるか、又は同一及び異なるものの任意の組み合わせであり得る、５個の独立して選択される置換基で置換される。

【０７１６】

「イソシアナト」基は、ＮＣＯ基を指す。

【０７１７】
「チオシアナト」基は、ＣＮＳ基を指す。
【０７１８】
「イソチオシアナト」基は、ＮＣＳ基を指す。
【０７１９】
「アルコイルオキシ」は、ＲＣ（＝Ｏ）Ｏ－基を指す。
【０７２０】
「アルコイル」は、ＲＣ（＝Ｏ）－基を指す。
【０７２１】
本明細書で使用される場合、「ｄｓＲＮＡ」、「ｓｉＲＮＡ」、及び「ｉＲＮＡ剤」という用語は、標的ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ、例えば、タンパク質をコードする遺伝子の転写物のサイレンシングを媒介し得る作用物質を指すために互換的に使用される。便宜上、そのようなｍＲＮＡはまた、本明細書ではサイレンシングされるｍＲＮＡとも称される。そのような遺伝子はまた、標的遺伝子とも称される。一般に、サイレンシングされるＲＮＡは、内因性遺伝子、外因性遺伝子、又は病原体遺伝子である。加えて、ｍＲＮＡ以外のＲＮＡ、例えば、ｔＲＮＡ、及びウイルスＲＮＡもまた、標的とされ得る。
【０７２２】
本明細書で使用される場合、「ＲＮＡｉを媒介する」という語句は、配列特異的な様式で、標的遺伝子、例えば、ｍＲＮＡをサイレンシングする能力を指す。理論に束縛されることは望まないが、サイレンシングは、ＲＮＡｉ機構又はプロセス、及びガイドＲＮＡ、例えば、ｄｓＲＮＡのアンチセンス鎖を使用すると考えられ、アンチセンス鎖は、長さが２１～２３ヌクレオチドである。
【０７２３】
「特異的にハイブリダイズ可能である」及び「相補的」とは、核酸が、従来のワトソンクリック又は他の非従来タイプのいずれかによって、別の核酸配列と水素結合を形成し得ることを意味する。本発明の核酸分子に関して、その相補的配列を有する核酸分子の結合自由エネルギーは、核酸の関連機能、例えば、ＲＮＡｉ活性を進行させることを可能にするのに十分である。核酸分子の結合自由エネルギーの決定は、当技術分野で周知である（例えば、Ｔｕｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ，１９８７，ＣＳＨ　Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．ＬＩＩ　ｐｐ．１２３－１３３、Ｆｒｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８３：９３７３－９３７７、Ｔｕｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，／．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０９：３７８３－３７８５）。相補性パーセントは、第２の核酸配列（例えば、１０個中５、６、７、８、９、１０個が５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、及び１００％の相補性である）と水素結合（例えば、ワトソンクリック塩基対合）を形成し得る核酸分子中の連続残基のパーセンテージを示す。「完全に相補的」又は１００％の相補性とは、核酸配列の全ての連続残基が、第２の核酸配列中の同数の連続残基と水素結合することになることを意味する。完全な相補性未満とは、２つの鎖の一部であるが、全てではないヌクレオシド単位が互いに水素結合し得る状況を指す。「実質的な相補性」とは、非相補的であるように選択される、オーバーハングなどのポリヌクレオチド鎖の領域を除外する、９０％以上の相補性を呈するポリヌクレオチド鎖を指す。特異的結合は、特異的結合が望ましい条件下で、すなわち、インビボアッセイ若しくは治療的処置の場合には生理学的条件下、又はインビトロアッセイの場合にはアッセイが実施される条件下で、非標的配列へのオリゴマー化合物の非特異的結合を避けるために十分な程度の相補性を必要とする。非標的配列は、典型的には、少なくとも５ヌクレオチド異なる。
【０７２４】
「オフターゲット」という用語及び「オフターゲット効果」という語句は、所与の標的に対するエフェクター分子が、別の標的配列、ＤＮＡ配列、若しくは細胞タンパク質、又は他の部分と直接的又は間接的に相互作用することによって、意図しない影響を引き起こす任意の事例を指す。例えば、「オフターゲット効果」は、ｓｉＲＮＡの他の転写物とセ

ンス鎖及び／又はアンチセンス鎖との間の部分的な相同性又は相補性に起因して、他の転写物の同時分解があるときに生じ得る。

【０７２５】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオシド」という用語は、核酸塩基及び糖を含むグリコシルアミンを意味する。ヌクレオシドとしては、限定されるものではないが、天然起源ヌクレオシド、非塩基ヌクレオシド、修飾ヌクレオシド、並びに模倣塩基及び／又は糖基を有するヌクレオシドが挙げられる。

【０７２６】

本明細書で使用される場合、「ヌクレオチド」という用語は、核酸塩基と、糖に共有結合したリン酸基を有する糖と、を含む、グリコソミンを指す。ヌクレオチドは、様々な置換基のいずれかで修飾され得る。

【０７２７】

本明細書で使用される場合、「ロックド核酸」、又は「ＬＮＡ」、又は「ロックドヌクレオシド」、又は「ロックドヌクレオチド」という用語は、ヌクレオシド又はヌクレオチドを指し、ヌクレオシドのフラノース部分は、フラノース環上に２つの炭素原子を接続する架橋を含み、それによって、二環式環系を形成する。ロックド核酸はまた、二環式核酸（ＢＮＡ）とも称される。

【０７２８】

本明細書で使用される場合、別段の示唆がない限り、「メチレンオキシＬＮＡ」という用語は、β－Ｄ－メチレンオキシＬＮＡを指す。

【０７２９】

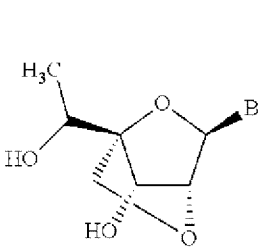
本明細書で使用される場合、「ＭＯＥ」という用語は、２’－Ｏ－メトキシエチル置換基を指す。

【０７３０】

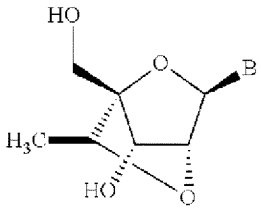
本明細書で使用される場合、「ギャップマー」という用語は、中央領域（「ギャップ」）及び中央領域の両側の領域（「ウイング」）を含むキメラオリゴマー化合物を指し、ギャップは、各ウイングの修飾とは異なる少なくとも１つの修飾を含む。そのような修飾としては、核酸塩基、モノマー連結、及び糖修飾、並びに修飾の非存在（非修飾）が挙げられる。したがって、特定の実施形態では、ウイングの各々のヌクレオチド連結は、ギャップのヌクレオチド連結とは異なる。特定の実施形態では、各ウイングは、高親和性修飾を有するヌクレオチドを含み、ギャップは、その修飾を含まないヌクレオチドを含む。特定の実施形態では、ギャップ中のヌクレオチド及びウイング中のヌクレオチドは、全て、高親和性修飾を含むが、ギャップ中の高親和性修飾は、ウイング中の高親和性修飾とは異なる。特定の実施形態では、ウイング中の修飾は、互いに同一である。特定の実施形態では、ウイング中の修飾は、互いに異なる。特定の実施形態では、ギャップ中のヌクレオチドは、修飾されず、ウイング中のヌクレオチドが、修飾される。特定の実施形態では、各ウイング中の修飾は、同一である。特定の実施形態では、一方のウイング中の修飾は、他方のウイング中の修飾とは異なる。ある特定の実施形態では、オリゴマー化合物は、ギャップ中に２’－デオキシヌクレオチドを有するギャップマー、及びウイング中に高親和性修飾を有するヌクレオチドである。

【０７３１】

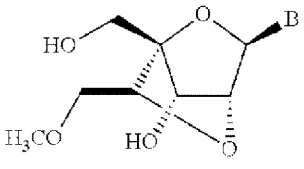
「ＢＮＡ」という用語は、架橋核酸を指し、多くの場合、拘束されたＲＮＡ又はアクセス不可能なＲＮＡと称される。ＢＮＡは、「固定された」C_3’－エンド糖パッカリングを有する５員、６員、又は更には７員架橋構造を含有し得る。架橋は、典型的には、リボースの２’－、４’－位に組み込まれて、２’，４’－ＢＮＡヌクレオチド（例えば、ＬＮＡ、又はＥＮＡ）を得る。ＢＮＡヌクレオチドの例は、以下のヌクレオシド：



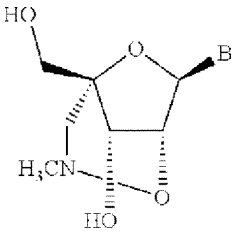
5′ Me BNA



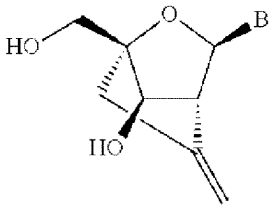
cEt BNA



cMOE BNA



オキシアミノ-BNA

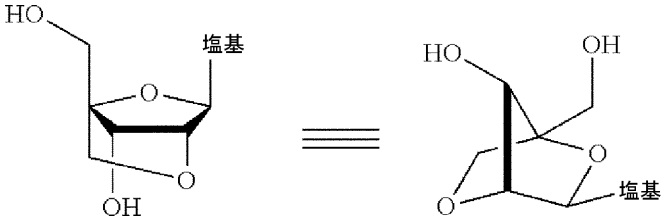


ビニル-カルボ-BNA

を含む。

【０７３２】

「ＬＮＡ」という用語は、ロックド核酸を指し、多くの場合、拘束されたＲＮＡ又はアクセス不可能なＲＮＡと称される。ＬＮＡは、修飾ＲＮＡヌクレオチドである。ＬＮＡヌクレオチドのリボース部分は、２’ヒドロキシルを同じリボース糖の４’炭素に接続する余分な架橋（例えば、メチレン架橋又はエチレン架橋）で修飾される。例えば、架橋は、３’－エンド　ノース立体配座でリボースを「ロック」し得る。



【０７３３】

「ＥＮＡ」という用語は、エチレン架橋核酸を指し、多くの場合、拘束されたＲＮＡ又はアクセス不可能なＲＮＡと称される。

【０７３４】

本明細書の「切断部位」は、ｉＲＮＡ剤を利用することによってＲＩＳＣ機構によって切断される標的遺伝子又はセンス鎖における骨格連結を意味する。そして、標的切断部位領域は、切断部位の両側に少なくとも１つ又は少なくとも２つのヌクレオチドを含む。センス鎖について、切断部位は、センス鎖自体がＲＮＡｉ機構によって切断される標的であった場合に切断されることになる、センス鎖における骨格連結である。切断部位は、当技術分野で公知の方法、例えば、その全体が参照により組み込まれる、Ｓｏｕｔｓｃｈｅｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ（２００４）４３２，１７３－１７８に詳述される５’－ＲＡＣＥアッセイを使用して決定され得る。当技術分野で周知のように、円錐状二本鎖ＲＮＡｉ剤の切断部位領域は、２つの２１ヌクレオチドの長鎖を含み（鎖は、３’末端に２ヌクレオチドの一本鎖オーバーハングを有する１９個の連続塩基対の二本鎖領域を形成する）、切断部位領域は、センス鎖の５’末端から９～１２位に対応する。

【０７３５】

「減少する」、「低減した」、「低減」、又は「阻害する」という用語は、全て、統計的に有意な量の減少を意味するように本明細書で使用される。一部の実施形態では、「低減する」、「低減」又は「減少する」又は「阻害する」は、典型的には、基準レベル（例えば、所与の治療の非存在）と比較して、少なくとも１０％の減少を意味し、例えば、少

なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、又はそれ以上の減少を含み得る。本明細書で使用される場合、「低減」又は「阻害」は、基準レベルと比較して完全な阻害又は低減を包含しない。「完全阻害」は、基準レベルと比較して１００％の阻害である。減少は、好ましくは、所与の障害を有しない個体に対して正常範囲内として受け入れられるレベルまでの低下であり得る。

【０７３６】

本明細書で使用される場合、鎖の「末端領域」は、鎖の最も近い末端から数えて、１～４位、例えば、１、２、３、及び４位を指す。例えば、５’末端領域は、鎖の５’末端から数えて、１～４位、例えば、１、２、３、及び４位を指す。同様に、３’末端領域は、鎖の３’末端から数えて、１～４位、例えば、１、２、３、及び４位を指す。

【０７３７】

例えば、アンチセンス鎖の５’末端領域は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１、２、３、及び４位である。アンチセンス鎖の好ましい５’末端領域は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１、２、及び３位である。アンチセンス鎖の３’末端領域は、鎖の３’末端から数えて、１、２、３、及び４位であり得る。アンチセンス鎖の好ましい３’末端領域は、アンチセンス鎖の３’末端から数えて、１、２、及び３位である。

【０７３８】

同様に、センス鎖の５’末端領域は、センス鎖の５’末端から数えて、１、２、３、及び４位である。センス鎖の好ましい５’末端領域は、センス鎖の５’末端から数えて、１、２、及び３位である。センス鎖の３’末端領域は、鎖の３’末端から数えて、１、２、３、及び４位であり得る。センス鎖の好ましい３’末端領域は、センス鎖の３’末端から数えて、１、２、及び３位である。

【０７３９】

本明細書で使用される場合、鎖の「中央領域」は、鎖の５’末端から数えて、５～１７位、例えば、６～１６位、６～１５位、６～１４位、６～１３位、６～１２位、７～１５位、７～１４位、７～１３位、７～１２位、８～１６位、８～１５位、８～１４位、８～１３位、８～１２位、９～１６位、９～１５位、９～１４位、９～１３位、９～１２位、１０～１６位、１０～１５位、１０～１４位、１０～１３位、又は１０～１２位を指す。例えば、鎖の中央領域は、鎖の５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、又は１７位を意味する。センス鎖の好ましい中央領域は、センス鎖の５’末端から数えて、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、及び１４位である。センス鎖のより好ましい中央領域は、センス鎖の５’末端から数えて、７、８、９、１０、１１、１２、及び１３位である。アンチセンス鎖の好ましい中央領域は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、及び１７位である。アンチセンス鎖のより好ましい中央領域は、アンチセンス鎖の５’末端から数えて、１０、１１、１２、１３、１４、１５、及び１６位である。

【０７４０】

本明細書で使用される場合、「インビトロ」という用語は、生物（例えば、動物又は植物）内ではなく、人工環境、例えば、試験管又は反応容器内、細胞培養などで発生する事象を指す。本明細書で使用される場合、「エクスビボ」という用語は、生存している生物から除去され、生物の外側（例えば、試験管内）で培養される細胞を指す。本明細書で使用される場合、「インビボ」という用語は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で発生する事象を指す。

【０７４１】

本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、本明細書に開示される組成物が、例えば、実験、診断、及び／又は治療目的のために投与され得る任意の生物

を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトなどの哺乳動物）及び／又は植物が挙げられる。通常、動物は、霊長類、齧歯類、家畜、又は狩猟動物などの脊椎動物である。霊長類としては、チンパンジー、カニクイザル、クモザル、及びマカク、例えば、アカゲザルが挙げられる。齧歯類としては、マウス、ラット、ウッドチャック、フェレット、ウサギ、及びハムスターが挙げられる。家畜及び狩猟動物としては、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、バイソン、バッファロー、ネコ種、例えば、家ネコ、イヌ種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類種、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、及び魚、例えば、マス、ナマズ、及びサケが挙げられる。患者又は対象は、上記の任意のサブセット、例えば、上記の全てを含むが、ヒト、霊長類、又は齧歯類などの１つ以上の群又は種を除外する。本明細書に説明される態様の特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。「患者」及び「対象」という用語は、本明細書で互換的に使用される。対象は、男性又は女性とすることができる。

【０７４２】

対象は哺乳類であることが好ましい。哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、又はウシであり得るが、これらの例に限定されない。ヒト以外の哺乳動物は、ヒト疾患及び障害の動物モデルを表す対象として有利に使用され得る。更に、本明細書に説明される化合物、組成物、及び方法は、家畜動物及び／又はペットとともに使用することができる。

【０７４３】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。別の実施形態では、対象は、疾患モデルとして置換された実験動物又は動物である。用語は、特定の年齢又は性別を示唆しない。したがって、成人及び新生児の対象、並びに胎児は、男性又は女性にかかわらず、カバーされることが意図される。対象の例としては、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、及びマウスが挙げられる。対象という用語は、トランスジェニック種を含むことを更に意図する。一部の実施形態では、対象は、ヨーロッパ系であってもよい。一部の実施形態では、対象は、アフリカ系アメリカ系であってもよい。一部の実施形態では、対象は、アジア系であってもよい。

【０７４４】

人体に実施される方法の特許化を禁止している管轄区域では、組成物のヒト対象への「投与」の意味は、ヒト対象が任意の技術（例えば、経口、吸入、外用剤、注射、挿入など）によって自己投与することになる規制物質を処方することに制約されるものとする。特許性のある主題を定義する法律又は規制と一致する、最も広範な合理的な解釈が意図されている。人体に実施される方法の特許化を禁止しない管轄区域では、組成物の「投与」は、人体に実施される方法及び上記の活性の両方を含む。

【０７４５】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」という用語は、注射又は注入による投与を指す。非経口投与としては、限定されるものではないが、皮下投与、静脈内投与、又は筋肉内投与が挙げられる。

【０７４６】

本明細書で使用される場合、「皮下投与」という用語は、皮膚のすぐ下の投与を指す。「静脈内投与」は、静脈内への投与を意味する。

【０７４７】

本明細書で使用される場合、「用量」という用語は、単回投与で提供される特定の量の医薬品を指す。特定の実施形態では、用量は、２回以上のボーラス、錠剤、又は注射で投与され得る。例えば、皮下投与が望ましい特定の実施形態では、所望の用量は、単回注射によって容易に収容されない体積を必要とする。そのような実施形態では、２回以上の注射が、所望の用量を達成するために使用され得る。特定の実施形態では、用量は、個体における注射部位反応を最小化するために、２回以上の注射で投与され得る。

【０７４８】

本明細書で使用される場合、「用量単位」という用語は、医薬品が提供される形態を指す。ある特定の実施形態では、用量単位は、凍結乾燥アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むバイアルである。ある特定の実施形態では、用量単位は、再構成アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むバイアルである。

【０７４９】

本開示は、本明細書に提供される特定の方法論、プロトコル、及び試薬などに限定されず、そのため変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、特許請求の範囲によってのみ定義される本開示の範囲を限定することを意図するものではない。本発明について、以下の実施例によって更に例示されるが、これらは更なる限定として解釈されるべきではない。

【実施例】

【０７５０】

実施例１：アミノオキシクリックケミストリー（ＡＯＣＣ）：多用途バイオコンジュゲーションアプローチ

コンジュゲーションケミストリーは、アシアロ糖タンパク質（ＡＳＧＰＲ）肝細胞特異的受容体のリガンドであるＧａｌＮＡｃにコンジュゲートされたｓｉＲＮＡの臨床的成功によって実証されるように、オリゴヌクレオチド治療薬の分野を活性化している。アミノオキシ官能基化（－Ｏ－ＮＨ$_2$）糖及びヌクレオシドは、オキシムライゲーション（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ，Ｅ．Ｃ．；Ｍａｒｃａｕｒｅｌｌｅ，Ｌ．Ａ．；Ｂｅｒｔｏｚｚｉ，Ｃ．Ｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９８，６３，７１３４、Ｓａｌｏ，Ｈ．；Ｖｉｒｔａ，Ｐ．；Ｈａｋａｌａ，Ｈ．；Ｐｒａｋａｓｈ，Ｔ．Ｐ．；Ｋａｗａｓａｋｉ，Ａ．Ｍ．；Ｍａｎｏｈａｒａｎ，Ｍ．；Ｌｏｎｎｂｅｒｇ，Ｈ．Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ１９９９，１０，８１５、Ｘｉｅ，Ｊ．；Ｐｅｙｒａｔ，Ｓ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ２０１２，４４，１７１８、及びＭｅｙｅｒ，Ａ．；Ｖａｓｓｅｕｒ，Ｊ．－Ｊ．；Ｄｕｍｙ，Ｐ．；Ｍｏｒｖａｎ，Ｆ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１７，２０１７，６９３１）、及びＮ－オキシアミド官能基化（Ｎｏｅｌ，Ｍ．；Ｃｌｅｍｅｎｔ－Ｂｌａｎｃ，Ｃ．；Ｍｅｙｅｒ，Ａ．；Ｖａｓｓｅｕｒ，Ｊ．－Ｊ．；Ｍｏｒｖａｎ，Ｆ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１９，８４，１４８５４）を介して容易に誘導体化され得るため、関心を引き付けている。Ｏ－アミノ糖質及びＯ－アミノヌクレオシドに由来する化合物は、様々な生物学的用途に有用であることが証明されている（Ｃｈｅｎ，Ｎ．；Ｘｉｅ，Ｊ．Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ２０１８，２３，６４１／１、及びＰｉｆｆｅｒｉ，Ｃ．；Ｄａｓｋｈａｎ，Ｇ．Ｃ．；Ｆｉｏｒｅ，Ｍ．；Ｓｈｉａｏ，Ｔ．Ｃ．；Ｒｏｙ，Ｒ．；Ｒｅｎａｕｄｅｔ，Ｏ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１７，１１７，９８３９）。本研究では、発明者らは、アミノオキシクリックケミストリー（ＡＯＣＣ）と呼ぶ単純な「クリックタイプ」アミノオキシ系ケミストリーを開発し、それを使用してビスホモ（Ｉ）及びビスヘテロ（ＩＩ）リガンドにコンジュゲートされた２’－、３’－、及び５’－アミノオキシヌクレオシドを合成した（図１）。ビス－ホモリガンドコンジュゲーションは、二価リガンド提示につながる。ビス－ヘテロコンジュゲーションは、異なる化学的機能、例えばアルデヒド及び酸を有するリガンドの配置、並びに同じ－Ｏ－ＮＨ$_2$連結に対するターゲティングリガンド及び薬物動態修飾因子などの異なる生物学的機能を有するリガンドの配置も可能にすることになる。ＲＮＡ干渉系治療薬の文脈では、更に、これらのコンジュゲートが、ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体中へのアンチセンス鎖の組み込み、及びヌクレアーゼからの改善された代謝安定性のために、より良好な鎖バイアスを増強するかどうかを試験する過程にある。

【０７５１】

背景：

・ＰＫ及び送達特性を修飾するための様々なヌクレオシド修飾の影響。

・制限因子は、ＰＫ調節並びに組織及び細胞送達である。

・ＧａｌＮＡｃは、そのような課題を克服するために、ＡＳＧＰＲを介して強力なツールとして使用されてきた。

・他の標的は、親油性修飾（例えば、コレステロール）によって達成した。
・葉酸（葉酸受容体α（ＦＲα）は、抗がん[1]標的として焦点を合わせられていた）及びインテグリン（膜貫通受容体）は、持続的な制限を有する他の主要な標的である。

【０７５２】

この研究では、発明者らは、新たなクラスのオリゴヌクレオチド薬物を形成し得るアミノオキシ機能を説明する。

【０７５３】

アミノオキシ基は、オリゴヌクレオチドケミストリーにおいて、永久的又は可逆的な官能基[7]として様々な[2～6]族のコンジュゲーションのための活性基として使用されているが、主にオキシム形成が、そのようなライゲーションに利用されてきた。[6]オキシム結合が還元的アミノ化を受けるとき、主に、使用される第２のアルキル基は、メチル（ＣＨ$_3$）、エチル、イソプロピルなどであった。[8～9]興味深いことに、アミノオキシケミストリーは、範囲がかなり広がるコンジュゲーションケミストリーとは別に、糖[10～12]、アミノオキシペプチド[13～18]、及び中立ヌクレオシド骨格ケミストリー[19～26]で広く使用されている。発明者らは、４つの異なるケミストリーでアミノオキシ基を使用して、オリゴヌクレオチド合成の分野におけるその用途を実証し、アミノオキシクリックケミストリー（ＡＯＣＣ）アプローチと命名した。分類は、以下のとおりである。

１．オキシムタイプコンジュゲーション、
２．一置換アミノオキシ（第２のリガンドは単純なＣＨ$_3$基である）、

更に重要なこととして

３．ビス－ホモリガンドコンジュゲーション（同一リガンド、２回）、及び
４．ビス－ヘテロリガンドコンジュゲーション（異なるリガンド、逐次）。

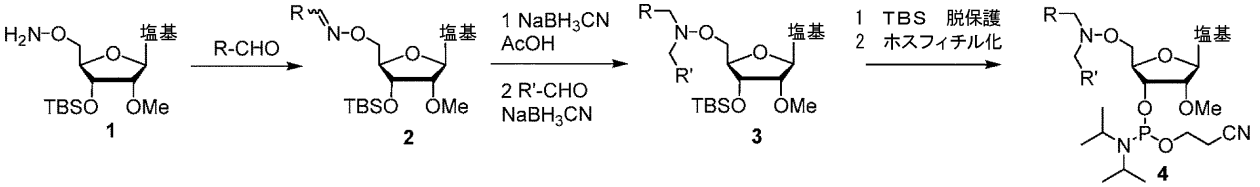
【０７５４】

これらの目標を達成するために、２つの異なる戦略、すなわち、（ａ）アミダイトとしてのモノマーの合成、及びオリゴヌクレオチド合成におけるそれらの組み込み、並びに（ｂ）アミノオキシ基の前駆体をオリゴヌクレオチド（ＯＮ）鎖に導入し、次いで、合成後にそれらを官能基化する戦略を採用した。これらの経路の概括的な説明が以下に記載される。

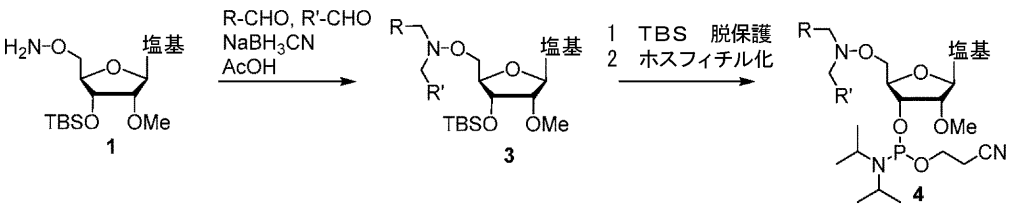
【０７５５】

ＯＮの３’－、５’－、及び内部位置における修飾のための溶液相中のビルディングブロック（モノマーアミダイト及び制御された細孔のガラス（ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｐｏｒｅ　ｇｌａｓｓ）ＣＰＧ）の合成

５’末端修飾のための例示的なアミダイトの合成が、スキーム１及び２に示される。



スキーム１：段階的経路を介したＡＯＣＣにおけるビスホモ／ヘテロコンジュゲーション



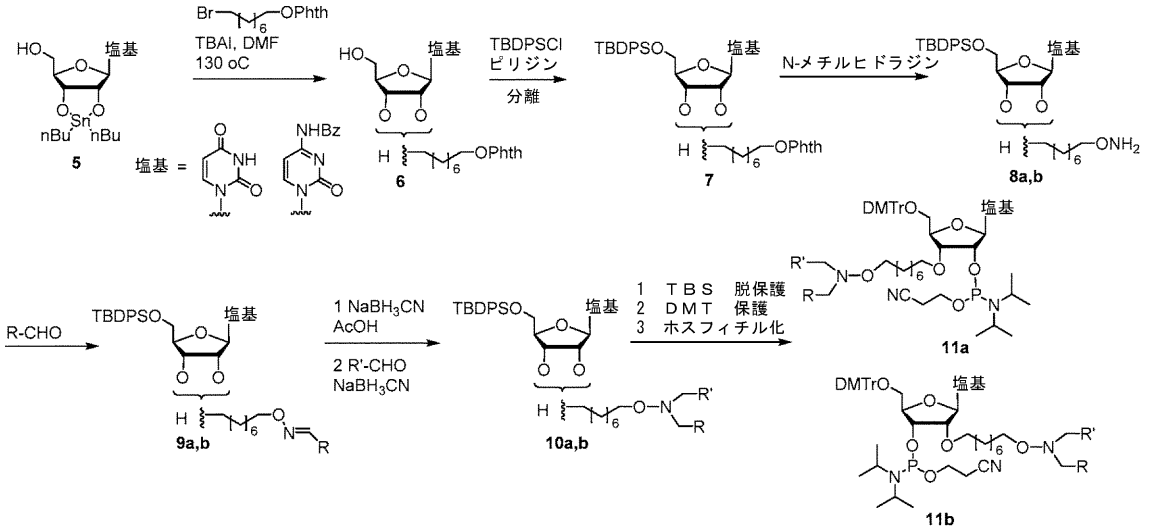
スキーム２：「ワンポット」条件を介したＡＯＣＣにおけるビスホモ／ヘテロコンジュゲーション

【０７５６】

一部の例示的な５’末端アミノオキシ修飾ヌクレオシド骨格が図２に示される。

【０７５７】

オリゴヌクレオチドの内部位置におけるコンジュゲーションのための２’－及び３’修飾アミダイトの合成がスキーム３に示される。

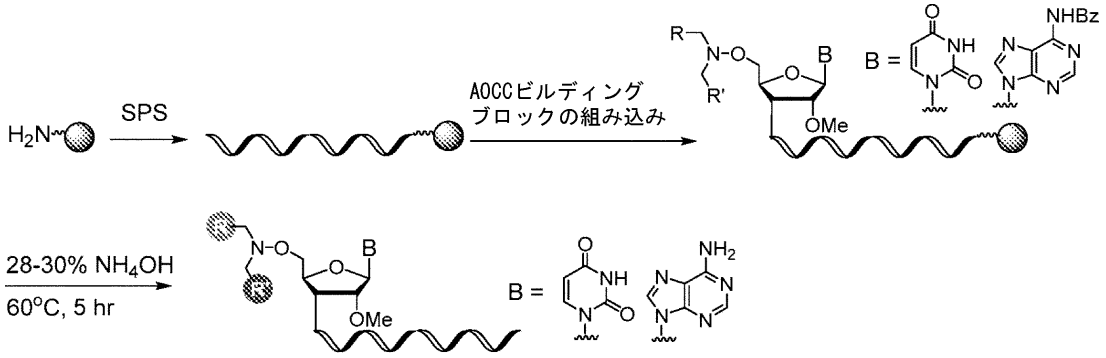


スキーム３：２’－及び３’－修飾アミダイトの合成

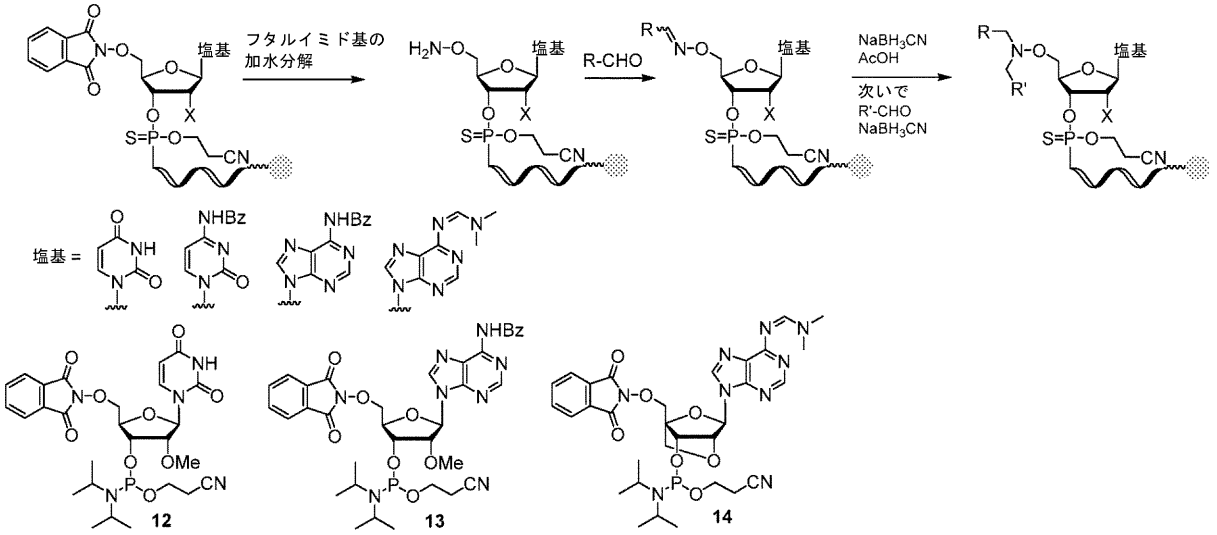
【０７５８】

固体支持体上のリガンド合成後コンジュゲーション計画

固体支持体上のＡＯＣＣのモノマー及び５’末端修飾がスキーム４及び５に示される。



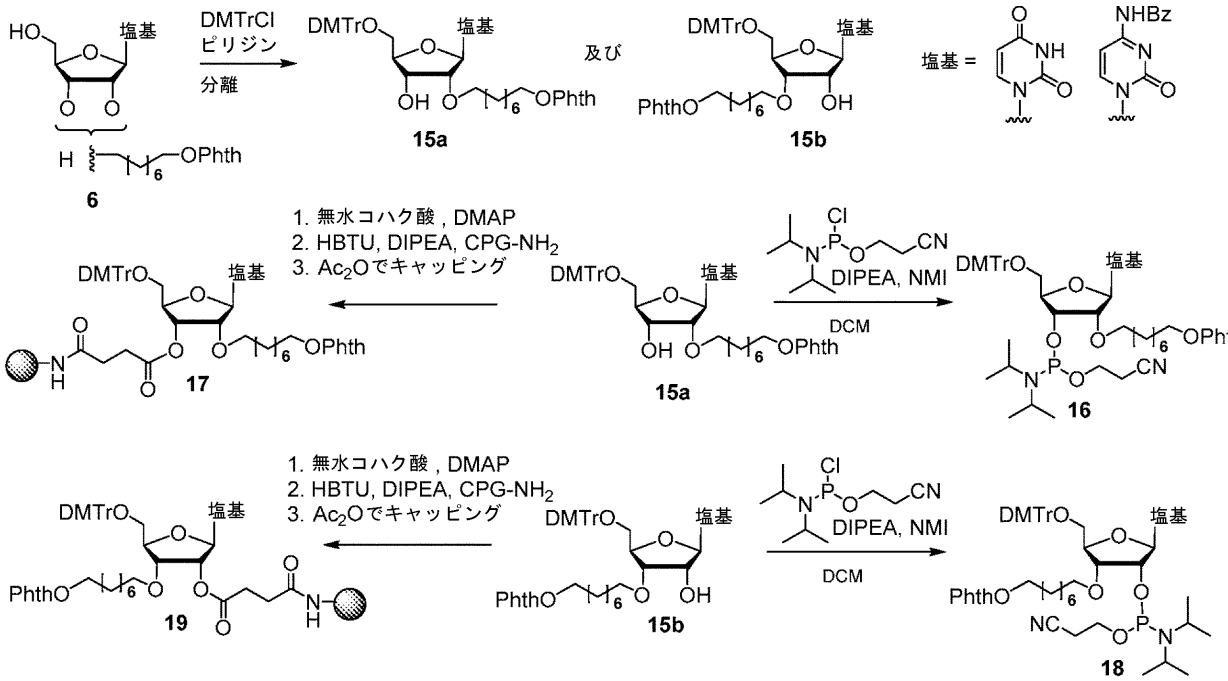
スキーム４：ＡＯＣＣコンジュゲートビルディングブロック及び
ＡＯＣＣ前駆体からのＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成



スキーム５：固体支持体上のＡＯＣＣに関する概略図及び合成されたアミダイト

【０７５９】

固体支持体上のＯＮの内部におけるコンジュゲーション及び３’末端コンジュゲーションのための例示的な２’－及び３’－ＡＯＣＣ修飾アミダイト並びにＣＰＧの合成がスキーム６に示される。



スキーム６：固体支持体上のＯＮへのコンジュゲーションのための２’－及び３’－修飾アミダイト並びにＣＰＧの合成

【０７６０】

一部の例示的な２’－及び３’－アミノオキシコンジュゲートヌクレオシドビルディングブロックが、図３（２’－類似体）及び図４（３’－類似体）に示される。

【０７６１】

図５は、ＡＯＣＣのヌクレオシドにおける一部の例示的な位置を示す。（１）糖修飾：２’（１１ｂ、１６、１７）、３’（１１ａ、１８．１９）、４’（２０）、及び５’（４）修飾、（２）塩基修飾：（ｉ）ピリミジンに対するＣ５修飾及びピリミジンに対するＮ４

修飾（２１）、並びに（ｉｉ）プリンに対するＮ２、Ｎ６、Ｃ８、及びＮ７－デアザ（２２～２５）。

【０７６２】

図６は、核酸塩基におけるＡＯＣＣの一部の例示的なモノマーを図示する。

【０７６３】

ＡＯＣＣの例示的な非ヌクレオシド骨格が、図７（プロリノール骨格）、図８（セリノール骨格）、図９（Ｄ－及びＬ－スレオニノール骨格）、及び図１０（ペンタエリスリトール及びノルボルニル骨格に由来するコンジュゲート）に示される。

【０７６４】

アルデヒドリンカー及びケトンリンカーを有する例示的なリガンドが、図１１に示される。

【０７６５】

オリゴヌクレオチド合成

例示的な標的配列が、表１に示される。

【０７６６】

（表１）例示的な標的配列

標的	配列 (5′-3′)	親一本鎖§
mTTR	*A*●a●*C*a*G*u*G*u*UCU*u*G*c*U*c*U*a*U*a*A*A*L96	A-117799 (S)
	u●*U*●a*U*a*G*a*G*c*A*aga*A*c*A*c*U*g*U*u●u●***u***	A-117800 (AS)
mrTTR	**u**●u●cuug*C*u*CUA*uaaaccgug**u**L96	A-173480 (S)
	a●*C*●acgguuuauag*A*g*C*aagaa●c●***a***	A-173481 (AS)
h/cTTR	**u**●g●ggau*U*u*CAU*guaaccaa●g●**a**	A-555719 (S)
	VPu●*C*●uug*G*uu*A*caug*A*a*A*uccca●u●***c***	A-131902 (AS)
SOD1	**c**●a●uuu**u***A*a*UCC*ucacucua●a●**a**	A-637448 (S)
	VPu●*U*●uag*A*g*UG*agga*U*u*A*aaaug●a●***g***	A-444402 (AS)
B-cat	*U*●a●*C*u*G*u*U*g*GAU*u*G*a*U*u*C*g*A*a*A*L10	A-129065 (S)
	VPu●*U*●u*C*g*A*a*U*c*A*auc*Ca*c*A*c*A*g*U*a●g●***c***	A-129066 (AS)
ApoB	*U*●g●*UgAcAaAUA*uGgGcAuCa*A*L96	A-127772 (S)
	u●*U*●g*A*u*G*c*C*c*A*uau*U*u*G*u*C*a*C*a●a●***a***	A-127773 (AS)

§ＳＯＤ１及びｈ／ｃＴＴＲについては、元の配列がわずかに修飾され、センス鎖（太字及び太字の斜体）及びアンチセンス鎖（太字の斜体の下線付き）における潜在的な修飾部位が強調されている。

【０７６７】

オリゴヌクレオチド中の例示的な修飾部位が図１２～図１４に概略的に示されている。図１２は、単一のビルディングブロックの組み込みを示す：（ｉ）センス鎖（赤色）／アンチセンス鎖（青色）の５’末端、及び（ｉｉ）センス鎖（赤色）／アンチセンス鎖（青色）の３’末端における。注：アンチセンス鎖ＡＯＣＣは、糖の５’ではなく、核酸塩基及び糖の２’３’にある。

【０７６８】

図１３は、二重ビルディングブロックの組み込みを示す：（ｉ）センス鎖（赤色）の５’末端及びアンチセンス鎖（青色）の３’末端、（ｉｉ）センス鎖（赤色）の３’末端及びアンチセンス鎖（青色）の５’末端、（ｉｉｉ）センス鎖（赤色）の３’及び５’末端、（ｉｖ）アンチセンス鎖（青色）の３’及び５’末端。注：アンチセンス鎖ＡＯＣＣは、糖の５’ではなく、核酸塩基及び糖の２’３’にある。

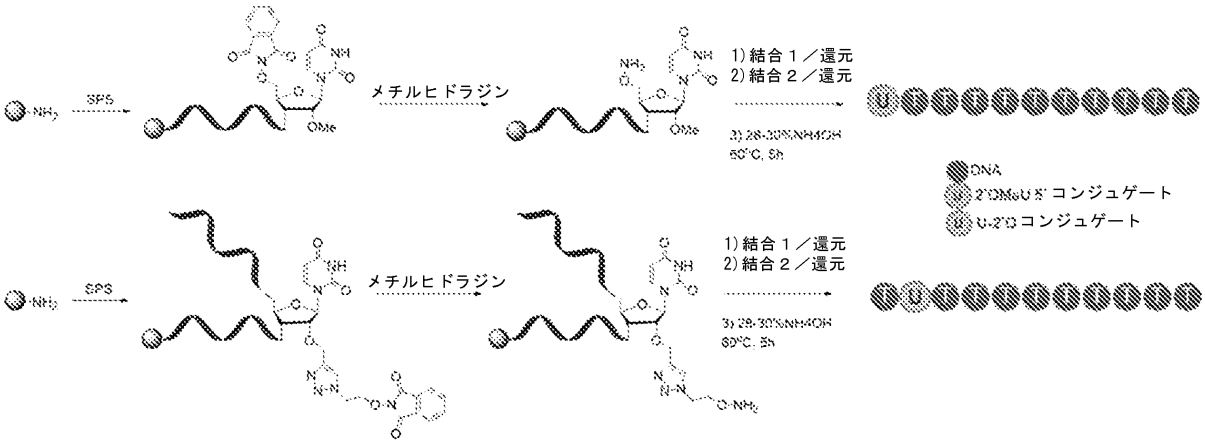
【０７６９】

図１４は、内部位置における単一のビルディングブロックの組み込みを示す。単一又は複数の部位修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖のいずれかで可能である。

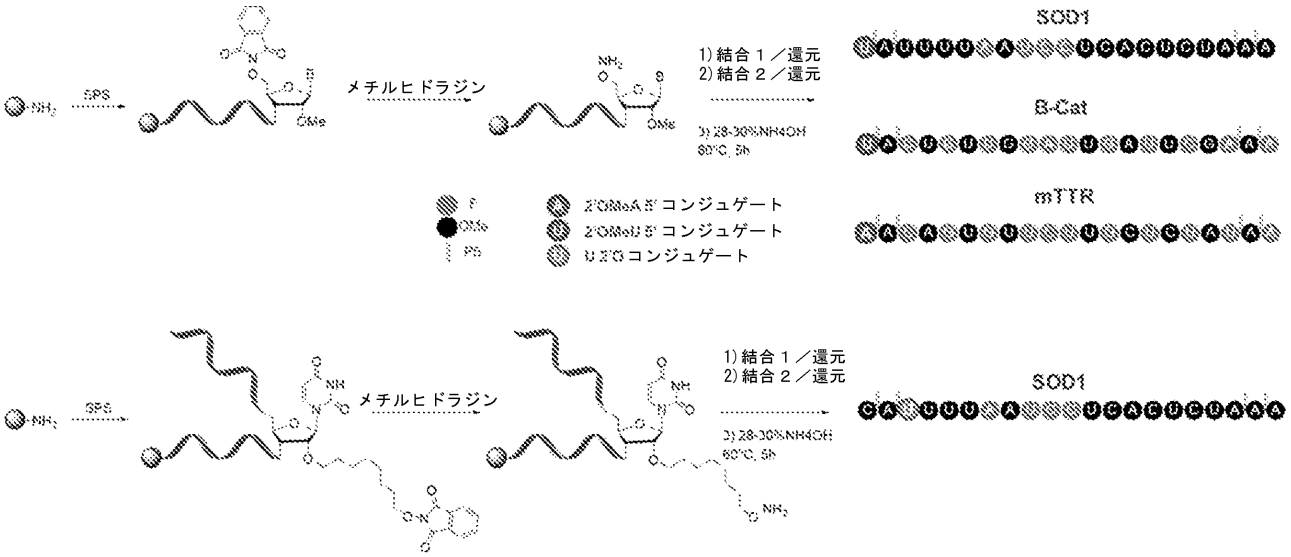
【０７７０】

合成後コンジュゲーション

戦略１：Ｏ－アミノ（Ｏ－ＮＨ$_2$）前駆体からのＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成（スキーム７及び８）。



スキーム７：ホモ－ｄＴ配列

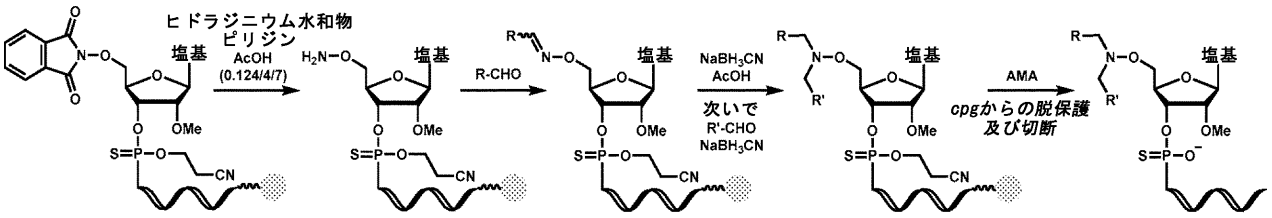


スキーム８：標的センス鎖配列の例

【０７７１】

概略手順：

Ｏ－アミノ（Ｏ－ＮＨ$_2$）前駆体からのＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成のための概略手順がスキーム９に示される。



スキーム９

【０７７２】

フタルイミドの脱保護：支持体結合オリゴヌクレオチドを、室温で１時間、ピリジン／ＡｃＯＨ（４：１ｖ／ｖ）中の０．５ｍｏｌ／Ｌヒドラジン水和物で処理した。支持体をピ

リジン、ＭｅＯＨ、ＡＣＮで洗浄した。

【０７７３】

オキシムコンジュゲーション：支持体結合オリゴヌクレオチドを、室温で２時間、ＤＣＭ中の１ｍｏｌ／Ｌアルデヒドで処理した。支持体をＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＡＣＮで洗浄した。

【０７７４】

還元的アミノ化：支持体結合オリゴヌクレオチドを、２時間、添加剤として１％ＡｃＯＨを含む７５／２５のＤＣＭ／ＭｅＯＨ中の$NaCNBH_3$の新たに調製された０．５Ｍ溶液で処理した。支持体をＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＡＣＮで洗浄した。

【０７７５】

２回目の還元的アミノ化：支持体結合オリゴヌクレオチドを、室温で１時間、添加剤として１％ＡｃＯＨを含むＤＣＭ中の１ｍｏｌ／Ｌアルデヒドで処理した。反応容器を開き、添加剤として１％ＡｃＯＨを含む７５／２５のＤＣＭ／ＭｅＯＨ中の$NaCNBH_3$の新たに調製された１Ｍ溶液を樹脂に加えて、アルデヒド及び還元剤の両方に対して０．５Ｍの最終濃度を得た。反応物に再びキャップをし、２時間振盪させた。支持体をＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＡＣＮで洗浄した。

【０７７６】

ＣＰＧからの脱保護及び切断：ＯＮを固体支持体から切断し、３０℃で１７時間、水酸化アンモニウムを使用して脱保護した。ナイロンシリンジフィルタ（０．４５μｍ）を通した濾過後、ＯＮを精製のために保存した。ＯＮを、移動相の適切な勾配（０．１５ＭのＮａＣｌ、１０％ＭｅＣＮ、及び１．０ＭのＮａＢｒ、１０％ＭｅＣＮ）を使用した陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー（ＩＥＸ－ＨＰＬＣ）を使用して精製し、溶離液として水を用いたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して脱塩した。次いで、ＯＮを、以下の吸光係数を使用して２６０ｎｍにおける吸光度を測定することによって定量化した。（Ａ＝１３．８６、Ｔ／Ｕ＝７．９２、Ｃ＝６．５７、及びＧ＝１０．５３）。修飾ＯＮの純度及び同一性を、分析的陰イオン交換クロマトグラフィー質量分析によって検証した。

【０７７７】

ホモ－ｄＴ１０及びｄＴ２０配列の結果が、図１５Ａ～図１５Ｆに示され、表２に要約される。標的配列コンジュゲートの配列及び質量分析特性が表３に要約される。

【０７７８】

（表２）ｄＴ配列コンジュゲートの配列及び質量分析特性

位置	鎖	配列 5′-3′	質量 (m/z)	
			計算値	観測値
5′	A-	**u(**ペプチド/**C6)**dTdTdTdTdTdTdTdTdTdT	4003.564	4002.38
5′	A-	**u(**アセトニリド**C16/Me)**dTdTdTdTdTdTdTdTdTdT	3687.349	3685.86
内部	A-	dT**u(C12/c**ヘキサン**)**dTdTdTdTdTdTdTdTdTdT	3995.55	3994.06
デオキシ-チミジン(dT)、2’C12及びシクロヘキサンコンジュゲート(u(C12/cヘキサン))、5’C12及びシクロヘキサン2’OMeウリジンコンジュゲート(u(ペプチド/C6))、5’アセトニリドC16及びMe2’OMeウリジンコンジュゲート(u(アセトニリドC16/Me))。				

【０７７９】

（表３）標的配列コンジュゲートの配列及び質量分析特性

標的	鎖	配列 5′-3′	質量 (m/z)	
			計算値	観測値
mTTR	A-	**a(網膜ox)**●a●*CaGuGuUCU*uGc*UcUaUaA*(L)	8916.315	
mTTR	A-	**a(C16/**ビオチン**)**●a●*CaGuGuUCU*uGc*UcUaUaA*(L)	9464.666	
mTTR	A-	**a(**ジリノレイル**/Me)**●a●*CaGuGuUCU*uGc*UcUaUaA*(L)	9174.634	
SOD1	A-	**c●a●u(C16/**ビオチン**)**uuu*AfaUfCfC*fucacucua●a●a	7721.039	
βcat	A-	**u(triGalNAc/C16)**●a●uuuu*AfaUfCfC*fucacucua●a●a	8905.466	
ApoB	A-	**u(triGalNAc/C16)**●a●uuuu*AfaUfCfC*fucacucua●a●a	8902.561	

大文字、小文字、及び大文字の赤色の太字は、それぞれ、アデノシン(A)、シチジン(C)、グアノシン(G)、ウリジン(U)、5’トランス-網膜オキシム-2’OMeアデノシン(a(網膜ox))、5’C16-ビオチン2’OMeアデノシン(a(C16/ビオチン))、5’ジリノレイル-Me2’OMeアデノシン(a(ジリノレイル/Me))、2’C16-ビオチンウリジン(u(C16/ビオチン))、5’triGalNAc-C16 2’OMeウリジン(u(triGalNAc/C16))に対する、LNA、2’-OMe糖修飾、及び2,6-ジアミノプリンヌクレオシドを表す。
ホスホロチオエート結合は「●」記号によって示され、及びTriGalNAcリガンドは(L)によって示される。

【０７８０】

支持体上及び溶液中ＡＯＣＣの一部の例示的なオリゴヌクレオチド配列が表４に示される。

【０７８１】

（表４）支持体上及び溶液中のＡＯＣＣの例示的な配列

標的	鎖(センス)	配列 5′-3′
β-cat	A-3346443	Q341sasCfuGfuUfgGfAfUfuGfaUfuCfgAfsasAf
β-cat	A-3748013	Y276sasCfuGfuUfgGfAfUfuGfaUfuCfgAfsasAf
β-cat		Y280sasCfuGfuUfgGfAfUfuGfaUfuCfgAfsasAf
β-cat	A-3346444	Y277sasCfuGfuUfgGfAfUfuGfaUfuCfgAfsasAf
mTTR	A-3346442	Y301sasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAfL96
mTTR		Y@sasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAfL96
SOD-1		csasuuuY240AfaUfCfCfucacucuasasa
SOD-1		csasuuuY293AfaUfCfCfucacucuasasa
mTTR		AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAfL413
mTTR		AfsasCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfaAfL@
β-cat		Y275sasCfuGfuUfgGfAfUfuGfaUfuCfgAfsasAf

【０７８２】

戦略２：ＡＯＣＣコンジュゲートビルディングブロックからのＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成（図１６）。

【０７８３】

オリゴ合成：エクソヌクレアーゼアッセイに使用されたオリゴヌクレオチドをＡＢＩ－３９４上で合成し、インビトロ有効性アッセイに使用されたオリゴヌクレオチドを、ユニバーサル又はカスタム支持体を使用して、１μｍｏｌスケールでＭｅｒＭａｄｅ１９２シンセサイザー上で合成した。アセトニトリル（CH_3CN）中の０．２５Ｍの５－（Ｓ－エチルチオ）－１Ｈ－テトラゾールの溶液を、活性化因子として使用した。市販のホスホラミダイトの溶液及び合成された５’－（Ｒ）－Ｃ－メチル－グアノシンホスホラミダイトの溶液は、無水CH_3CN又はＡＣＮ／ＤＭＦ（９：１、ｖ／ｖ）中で０．１５Ｍであった。５’－（Ｓ）－Ｃ－メチル－グアノシンホスホラミダイトは、CH_3CN中の無水１５％ＤＣＭ中で０．１５Ｍであった。酸化試薬は、ＴＨＦ／ピリジン／H_2O中で０．０２ＭのI_2であった。脱トリチル化試薬は、CH_2Cl_2中の３％ジクロロ酢酸であった。自動合成の完了後、オリゴヌクレオチドを支持体から手動で放出し、６０℃で１２分間

、ＭｅＮＨ$_3$水溶液（４０重量％）の混合物を使用して、又は６０℃で５時間、２８～３０％水酸化アンモニウム溶液を使用して、脱保護した。０．４５μｍのナイロンフィルタを通した濾過後、オリゴヌクレオチドを精製するか、又はリボース糖を含有するオリゴヌクレオチドについては、２’ヒドロキシルを、６０℃で３０分間、Ｅｔ$_3$Ｎ・３ＨＦを用いた処理によって脱保護した。オリゴヌクレオチドを、移動相の適切な勾配（緩衝液Ａ：０．１５ＭのＮａＣｌ、１０％ＣＨ$_3$ＣＮ、緩衝液Ｂ　１．０ＭのＮａＢｒ、１０％ＭｅＣＮ）を使用したＩＥＸ－ＨＰＬＣを使用して精製し、溶離液として水を用いたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して脱塩した。次いで、オリゴヌクレオチドを、２６０ｎｍにおける吸光度を測定することによって定量化した。吸光係数を、各残基について以下の吸光係数を使用して計算した。Ａ、１３．８６、Ｔ／Ｕ、７．９２、Ｃ、６．５７、及びＧ、１０．５３$Ｍ^{-1}ｃｍ^{-1}$。修飾ＯＮの純度及び同一性を、それぞれ、分析的陰イオン交換クロマトグラフィー及び質量分析によって検証した。

【０７８４】

ＭｅｒＭａｄｅ１９２を使用したトリチルオフ合成後、カラムを、室温で３０分間、１５０μＬの４０％メチルアミン水溶液とともにインキュベートし、溶液を真空を介して９６ウェルプレート内に排出した。インキュベーションを繰り返し、メチルアミン水溶液の新鮮な部分とともに排出した後、粗オリゴヌクレオチドを含有するプレートを密封し、室温で６０分間振盪して、全ての保護基を完全に除去した。ＲＮＡの場合、２’ヒドロキシルを、６０℃で６０分間、Ｅｔ$_3$Ｎ・３ＨＦで処理することによって脱保護した。粗オリゴヌクレオチドの沈殿を、各ウェルへの１．２ｍＬのＡＣＮ／ＥｔＯＨ（９：１、ｖ／ｖ）の追加、続いて、３０００ｒｐｍで４５分間、４℃における遠心分離を介して達成した。上清を各ウェルから除去し、ペレットを９５０μＬの２０ｍＭのＮａＯＡｃ水溶液中に再懸濁した。オリゴヌクレオチドを、溶離液として水を使用して、ＧＥ　Ｈｉ－Ｔｒａｐ脱塩カラム（Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５　Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ）上で脱塩した。全てのオリゴヌクレオチドの同一性及び純度を、それぞれ、ＥＳＩ－ＭＳ及びＩＥＸ－ＨＰＬＣを使用して確認した。

【０７８５】

ＡＢＩ３９４を使用して合成されたオリゴヌクレオチドについては、製造業者の標準プロトコルを切断及び脱保護に使用した。粗オリゴヌクレオチドを、ＮａＢｒを含有するリン酸緩衝液（ｐＨ８．５）との強い陰イオン交換を使用して精製した。全てのオリゴヌクレオチドの同一性及び純度を、それぞれ、ＥＳＩ－ＬＣ／ＭＳ及びＩＥＸ－ＨＰＬＣを使用して確認した。

【０７８６】

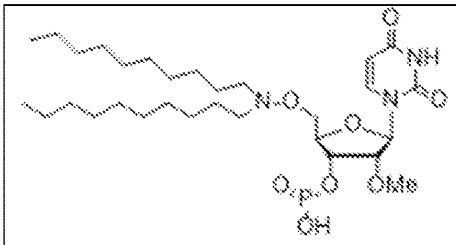
結果が、図１７Ａ～図１７Ｄに示され、表５に要約される。

【０７８７】

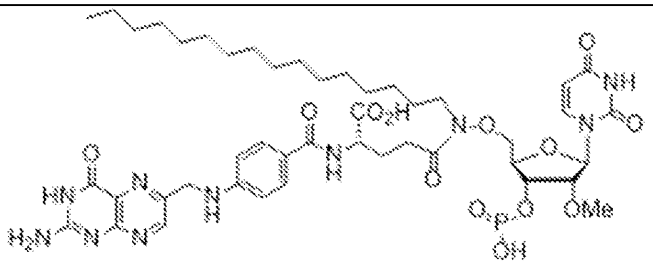
（表５）ＡＯＣＣコンジュゲートビルディングブロックを使用した標的配列コンジュゲートの配列及び質量分析特性

標的	センス鎖	配列 5′-3′	質量 (M-H)⁻		
			ケミストリー	計算値	観測値
SOD1	A-3341126	Y278●a●uuuu*A*a*UCC*ucacucua●a●a	オキシム	7072.99	7071.22
SOD1	A-3341125	Y276●a●uuuu*A*a*UCC*ucacucua●a●a	ビス-ホモ	7131.12	7129.65
SOD1	A-3341127	Y281●a●uuuu*A*a*UCC*ucacucua●a●a	ビス-ヘテロ	7431.65	7429.90
SOD1	A-3341128	Y279●a●uuuu*A*a*UCC*ucacucua●a●a	ビス-ヘテロ	7263.31	7261.77
βcat	A-	Y277●a●*C*u*G*u*U*g*GAU*u*G*a*U*u*C*g*A*●a●*A*	ビス-ヘテロ	7589.3	7588.07
Apo-B	A-	Y280●g●*U*g*A*c*A*a*AUA*u*G*g*G*c*A*u*C*●a●*A*	ビス-ヘテロ	8920.0	8916.50

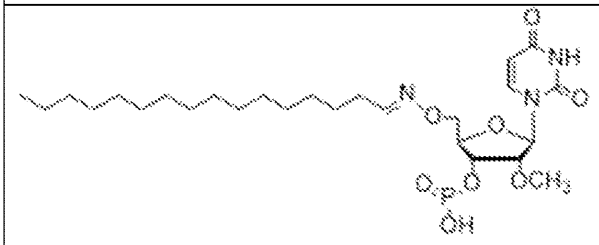
大文字の斜字体及び小文字は、それぞれ、2’-Fヌクレオシド及び2’-OMeヌクレオシドを表す。ホスホロチオエート結合は、「●」記号によって示される。2’-OMe-ウリジンの文脈でAOCC修飾ビルディングブロックは、Y276(5’-ビス-C10)、Y277(5’-葉酸-C16)、Y278(5’-C16オキシム)、Y279(5’-リポ酸-C16)、Y280(5’-triGalNAc-C16)、及びY281(5’-シクロプロピルジリノレイル-Me)である。



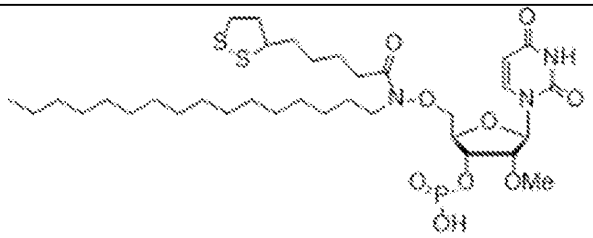
Y276



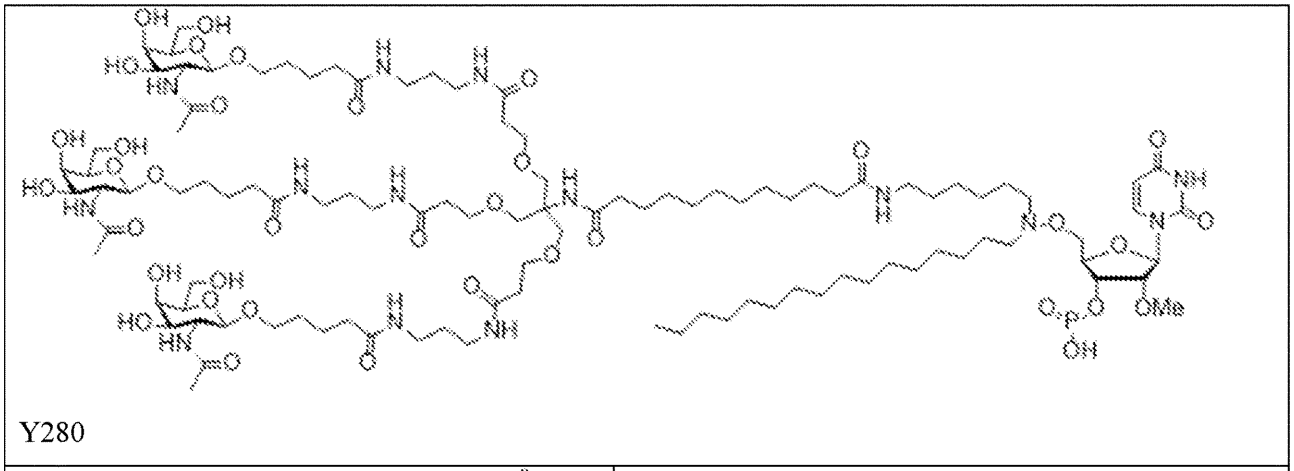
Y277



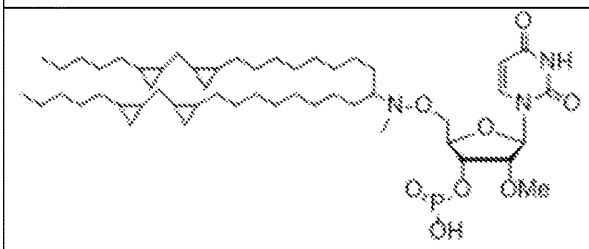
Y278



Y279



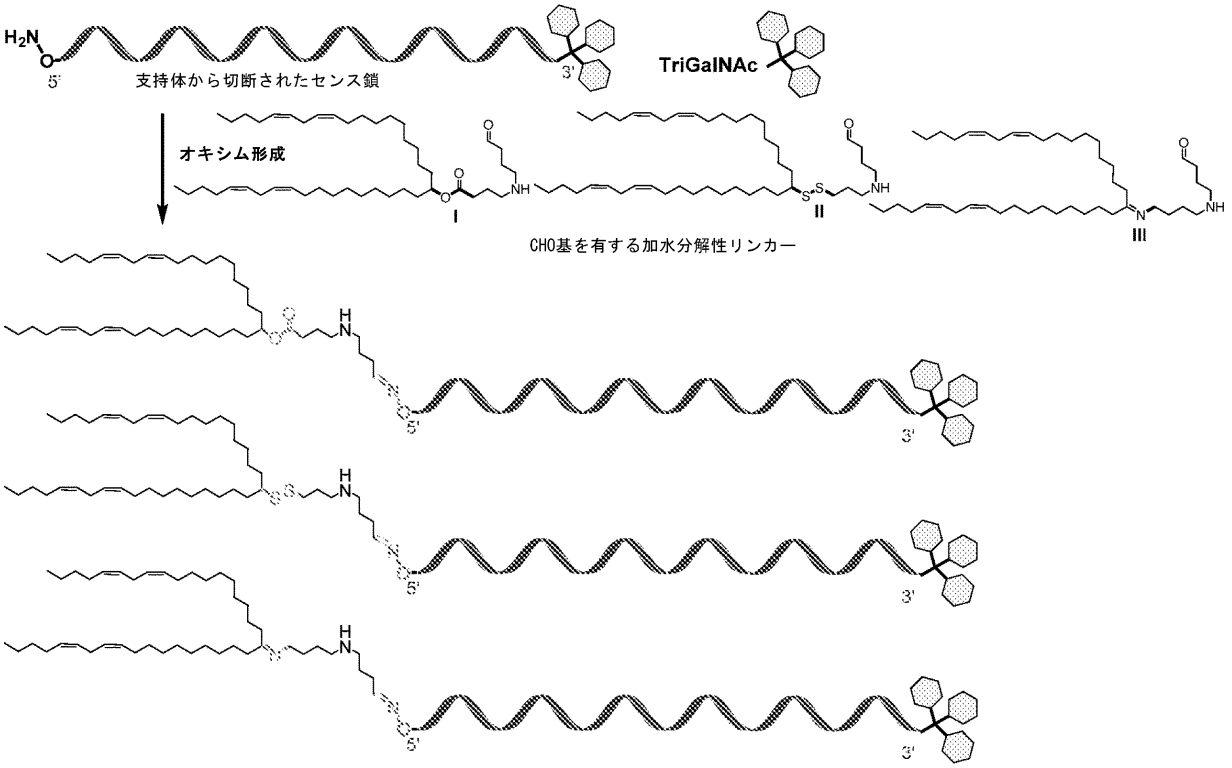
Y280



Y281

【０７８８】

戦略３：溶液中での加水分解性リンカーを有するＡＯＣＣ修飾オリゴヌクレオチドの合成（スキーム１０）。

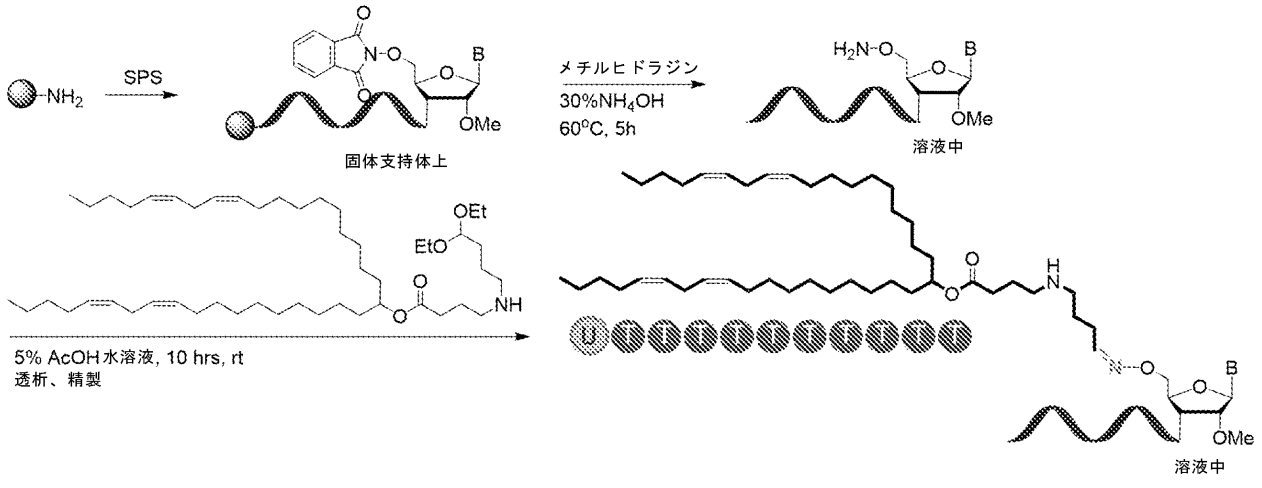


スキーム１０

【０７８９】

反応及びスキーム：オリゴヌクレオチドを、ユニバーサル又はカスタム支持体を使用して

、ＡＢＩ－３９４上で１μｍｏｌスケールで合成した。アセトニトリル（CH_3CN）中の０．２５Ｍの５－（Ｓ－エチルチオ）－１Ｈ－テトラゾールの溶液を、活性化因子として使用した。市販のホスホラミダイトの溶液及び合成された５’－（Ｒ）－Ｃ－メチル－グアノシンホスホラミダイトの溶液は、無水CH_3CN又はＡＣＮ／ＤＭＦ（９：１、ｖ／ｖ）中で０．１５Ｍであった。５’－（Ｓ）－Ｃ－メチル－グアノシンホスホラミダイトは、CH_3CN中の無水１５％ＤＣＭ中で０．１５Ｍであった。酸化試薬は、ＴＨＦ／ピリジン／H_2O中で０．０２ＭのI_2であった。脱トリチル化試薬は、CH_2Cl_2中の３％ジクロロ酢酸であった。自動合成の完了後、支持体結合オリゴヌクレオチドを、室温で１時間、ピリジン／ＡｃＯＨ（４：１ｖ／ｖ）中の０．５ｍｏｌ／Ｌヒドラジン水和物で処理して、フタルイミド基を脱保護した。支持体をピリジン、ＭｅＯＨ、ＡＣＮで洗浄した。オリゴヌクレオチドを支持体から手動で放出し、３０℃で５時間、水酸化アンモニウムを使用して脱保護した。ナイロンシリンジフィルタ（０．４５μｍ）を通した濾過後。ＯＮを、移動相の適切な勾配（０．１５ＭのＮａＣｌ、１０％ＭｅＣＮ、及び１．０ＭのＮａＢｒ、１０％ＭｅＣＮ）を使用した陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー（ＩＥＸ－ＨＰＬＣ）を使用して精製し、溶離液として水を用いたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して脱塩した。次いで、ＯＮを、以下の吸光係数を使用して２６０ｎｍにおける吸光度を測定することによって定量化した。（Ａ＝１３．８６、Ｔ／Ｕ＝７．９２、Ｃ＝６．５７、及びＧ＝１０．５３）。修飾ＯＮの純度及び同一性を、分析的陰イオン交換クロマトグラフィー質量分析によって検証した。（５Ｚ，８Ｚ，２９Ｚ，３２Ｚ）－ヘプタトリアコンター５，８，２９，３２－テトラエン－１９－イル－４－（（４，４－ジエトキシブチル）アミノ）ブタン－オエート（ＩＶ）とのオキシムコンジュゲーションを、２％酢酸を含有する水中で２０％ＤＭＦ中の１ｍｏｌ／Ｌアルデヒドを用いて、精製されたオリゴマーを処理した後に達成した。反応混合物を室温で５時間保持し、次いで、一晩、５００ダルトン透析カットオフバッグによって透析した。水溶液をナイロンシリンジフィルタ（０．４５μｍ）を通して濾過し、ＯＮを、移動相の適切な勾配（０．１５ＭのＮａＣｌ、１０％ＭｅＣＮ、及び１．０ＭのＮａＢｒ、１０％ＭｅＣＮ）を使用した陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー（ＩＥＸ－ＨＰＬＣ）を使用して精製し、溶離液として水を用いたサイズ排除クロマトグラフィーを使用して脱塩した。収集された画分を凍結乾燥させて、オリゴヌクレオチドを得た。

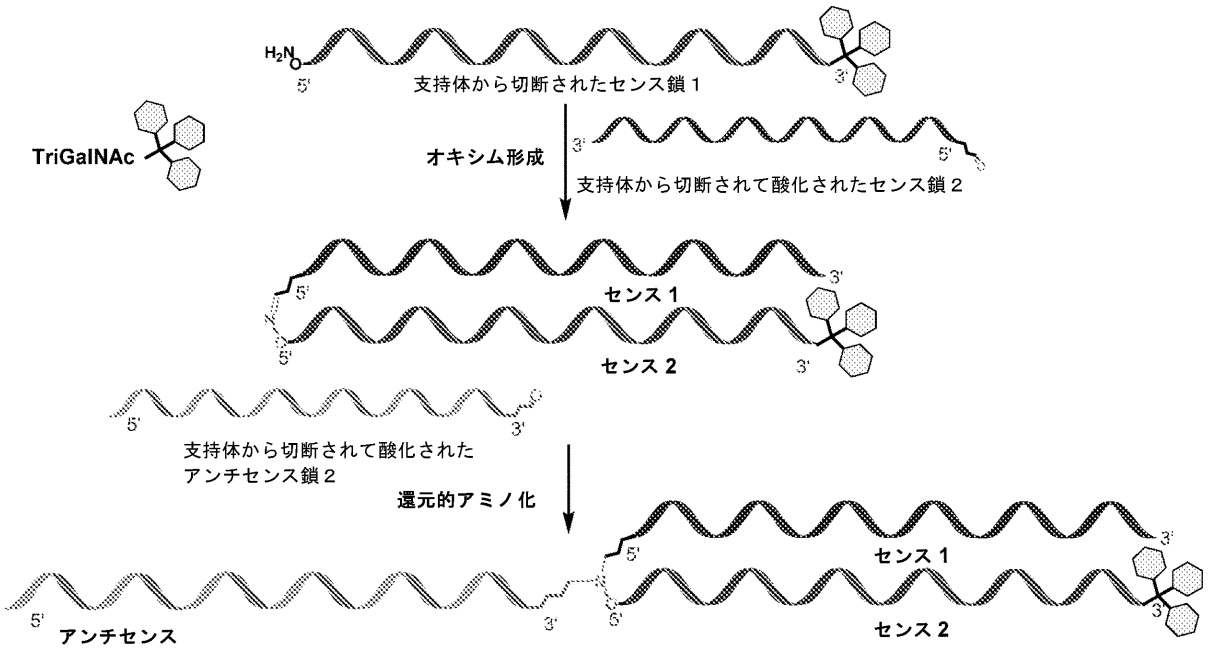


スキーム１１

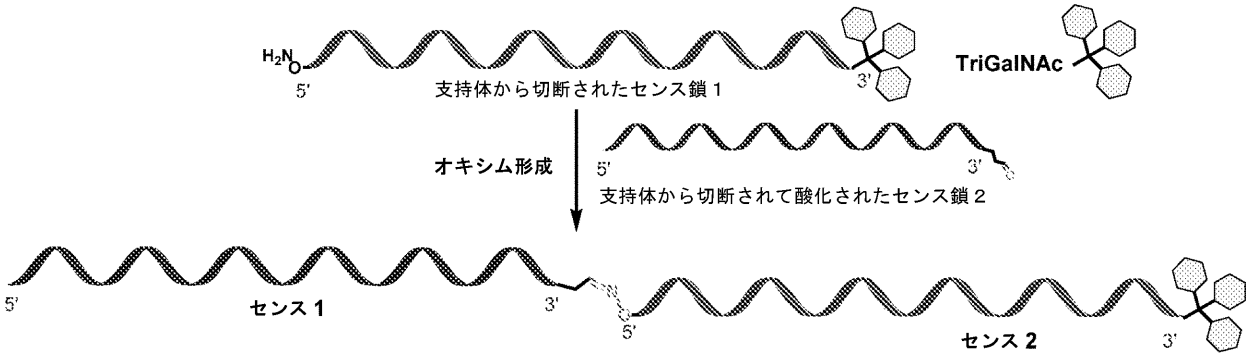
【０７９０】

戦略３の変形例

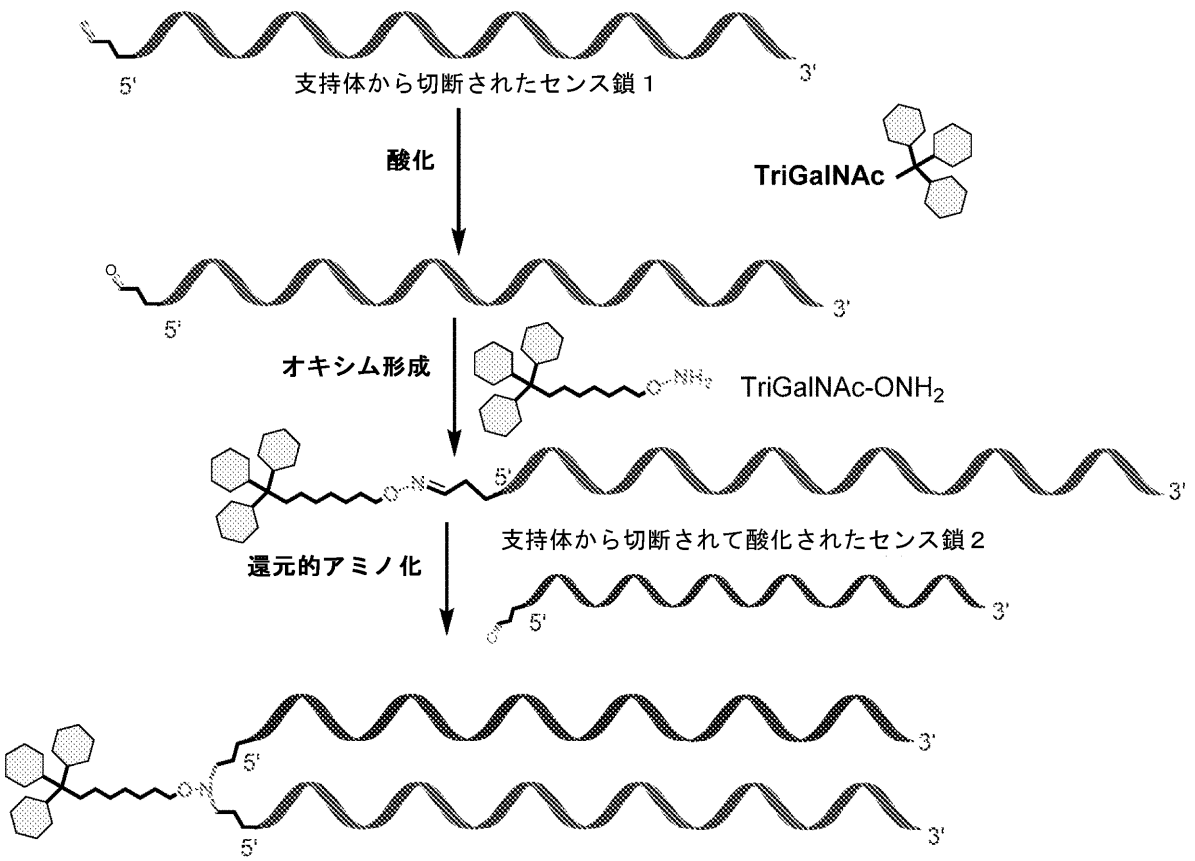
Ａ：溶液中のＡＯＣＣ修飾二重ｓｉＲＮＡ構成の合成（スキーム１２～１４）



スキーム１２：溶液中のビス－センス鎖戦略１



スキーム１３：溶液中のビス－センス鎖戦略２

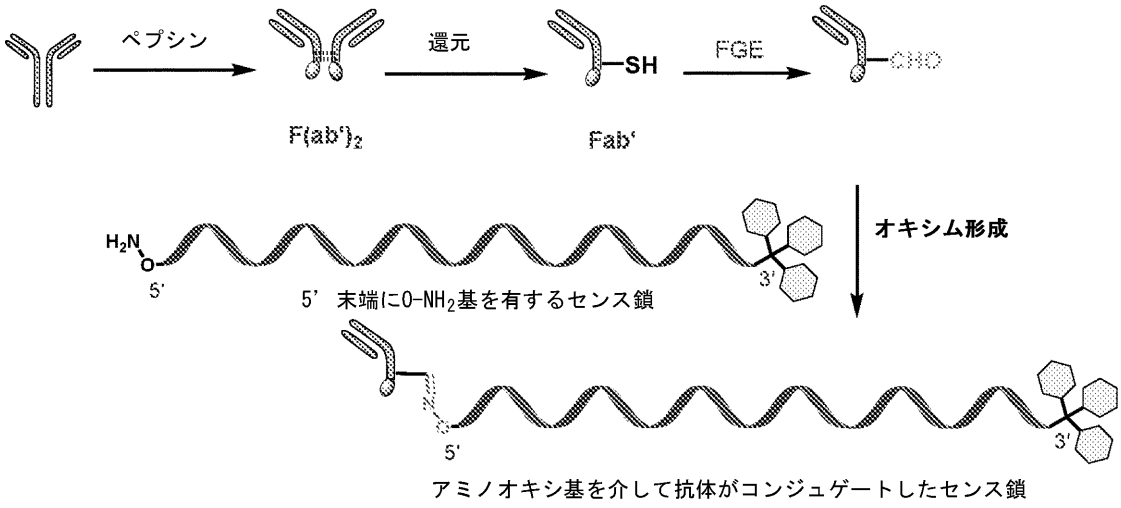


スキーム１４：溶液中のビス－センス鎖戦略３

【０７９１】

戦略３の変形例

Ｂ：スキーム１５、抗体とｓｉＲＮＡとの間の反応スキーム。ペプシン消化、Ｆ（ａｂ’）２の低減、及びコンジュゲーションの概略図である。抗体Ｆａｂ’ｓｉＲＮＡコンジュゲートの調製[27]。ホルミルグリシン（ｆＧｌｙ）残基は、ＣｘＰｘＲ配列のホルミルグリシン生成酵素（ＦＧＥ）によって生成される[28]。



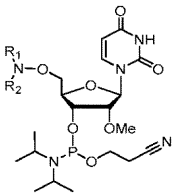
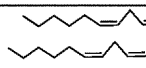
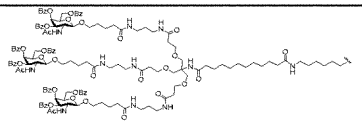
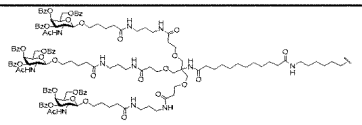
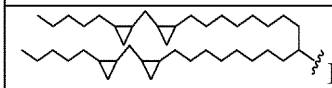
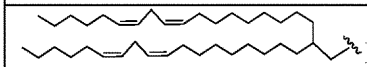
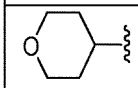
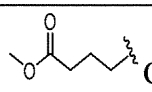
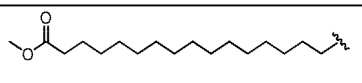
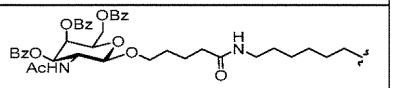
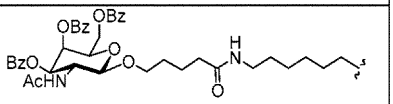
スキーム１５：溶液中のビス－センス鎖戦略３

【０７９２】

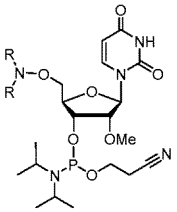
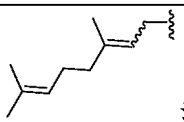
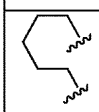
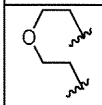
様々な例示的なＡＯＣＣコンジュゲートビルディングブロックが、表６～１４に要約される。

5’－アミノオキシ－2’－ＯＭｅ－Ｕ修飾

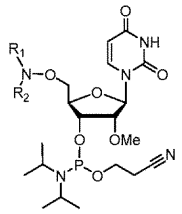
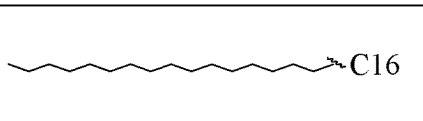
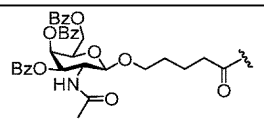
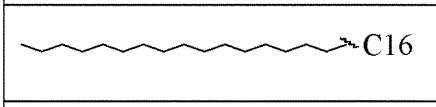
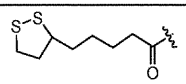
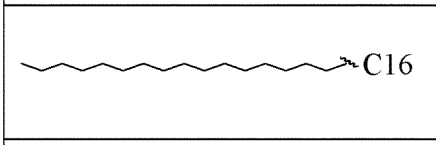
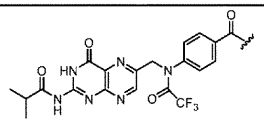
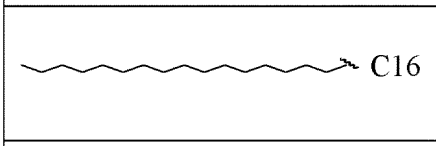
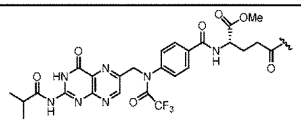
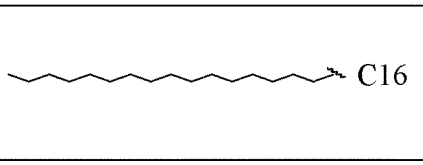
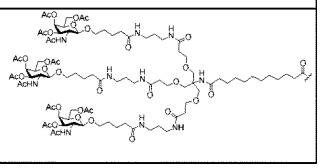
（表６）ヘテロビス－アルキル修飾

構造	$R_1 \neq R_2$	
	 DiLin	
	C16	
	 DiLinエポキシ	-CH_3
	 DiLin	-CH_3
	C16	-CH_3
		-CH_3
	C16	 C4-酸
	C16	 C16-酸
	C16	
	C10	

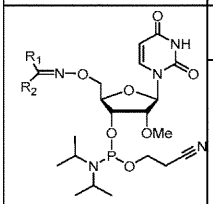
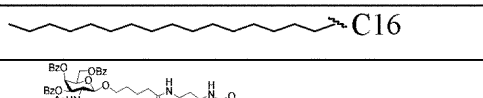
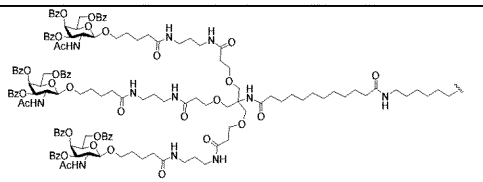
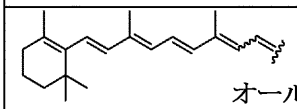
（表７）ヘテロビスアルキル修飾

構造	R
	 シトラール
	C10
	C16
	
	

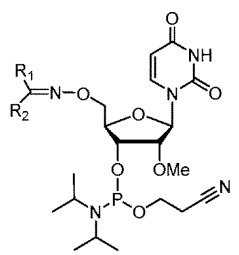
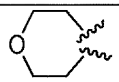
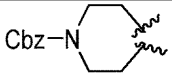
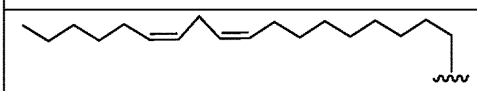
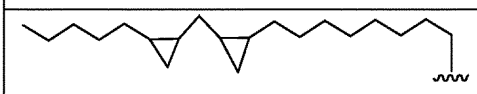
（表８）ヘテロ－アルキル－アミド修飾

構造	$R_1 \neq R_2$	
		
		
		
		
		

（表９）ヘテロ－オキシム修飾

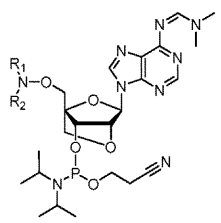
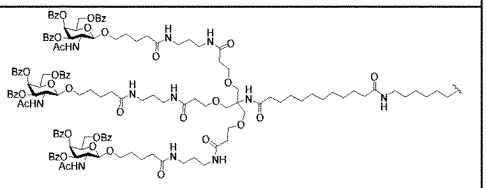
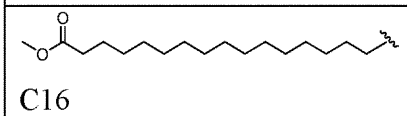
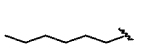
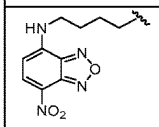
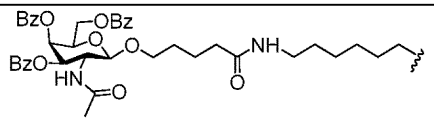
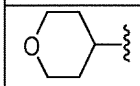
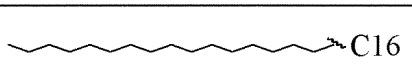
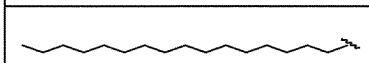
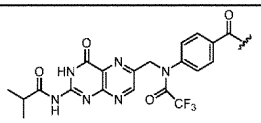
構造	$R_1 \neq R_2$	
		H
		H
	 オールトランスレチナール	H

（表１０）ホモ－オキシム修飾

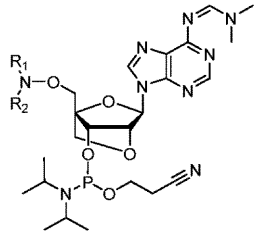
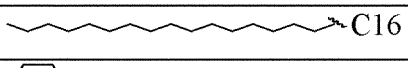
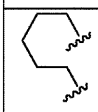
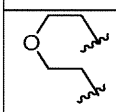
構造	$R_1 = R_2$
	
	
	
	

５’－アミノオキシ－ＬＮＡ－Ａ修飾

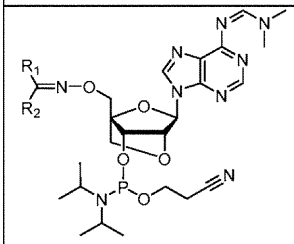
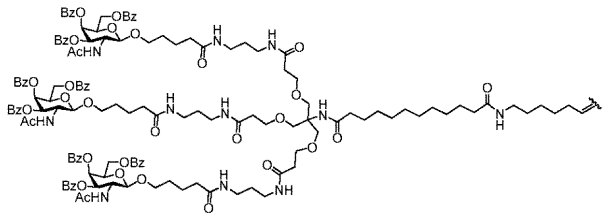
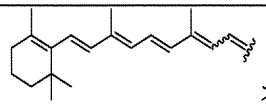
（表１１）ヘテロ－ビス－アルキル修飾

構造	$R_1 \neq R_2$	
		
		
		
		
		

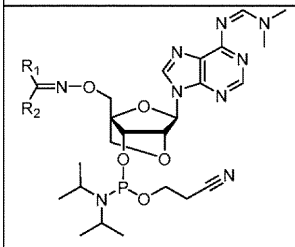
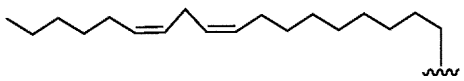
（表１２）ホモビス－アルキル修飾

構造	$R_1 = R_2$
	
	
	

（表１３）ヘテロオキシム－修飾

構造	$R_1 \neq R_2$	
		H
	 オールトランスレチナール	H

（表１４）ホモ－オキシム修飾

構造	$R_1 = R_2$
	

【０７９３】

５’特異的エクソヌクレアーゼに対する安定性:５’特異的エクソヌクレアーゼに対する安定性。修飾ＯＮを、５０ｍＭのＴｒｉｓ（ｐＨ７．２）、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、又は５０ｍＭの酢酸ナトリウム（ｐＨ６．５）、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$のいずれかで、それぞれ、５’特異的エクソヌクレアーゼ実験のために、０．１ｍｇ／ｍＬの最終濃度で調製した。エクソヌクレアーゼ（１５０ｍＵ／ｍＬのＳＶＰＤＥ又は５００ｍＵ／ｍＬのＰＤＩＩ）を、３７～５２％移動相（１ＭのＮａＢｒ、２０ｍＭのリン酸ナトリウム、ｐＨ１１、１５％ＭｅＣＮ、固定相：２０ｍＭのリン酸ナトリウム、１５％ＭｅＣＮ、ｐＨ１１）の勾配を、１ｍＬ／分の流量で７．５分にわたって使用して、ＩＥＸ　ＨＰＬＣ（ｄｉｏｎｅｘ　ＤＮＡＰａｃ　ＰＡ２００、４×２５０ｍｍ）を介した分析の直前に加えた。試料を２４時間間隔で分析した。吸光度を２６０ｎｍでモニタリングした。完全長ＯＮの量を、曲線下面積として決定した。完全長ＯＮの割合を、ｔ＝０における曲線下面積で除算し、１００で乗算することによって計算した。酵素の各アリコートを、実験直前に解凍した。半減期を、一次速度則に適合させることによって決定した。

【０７９４】

ＲＮＡ鎖の５’末端におけるＡＯＣＣの利点としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる。

１．より良好な鎖バイアス－センス鎖のリン酸化が遮断される（インビボにおけるＲＩＳＣ負荷）、

２．センス鎖の５’末端における２ＰＳの潜在的排除（改善されたヌクレアーゼ耐性）－阻害リガンドは、センス鎖にエキソ－ヌクレアーゼ安定性を与える（インビボ）、

３．複数のリガンドコンジュゲーション、

４．ＰＫ調節（１つのターゲティングリガンド、１つのＰＫエンハンサー）、及び

５．有効性（インビトロ及びインビボ）及び改善された分布（インビボ）。

【０７９５】

ＡＯＣＣ^{29}とともに他のコンジュゲーションツールが使用され得ることに留意されたい。

【０７９６】

ビルディングブロックの合成

材料及び方法

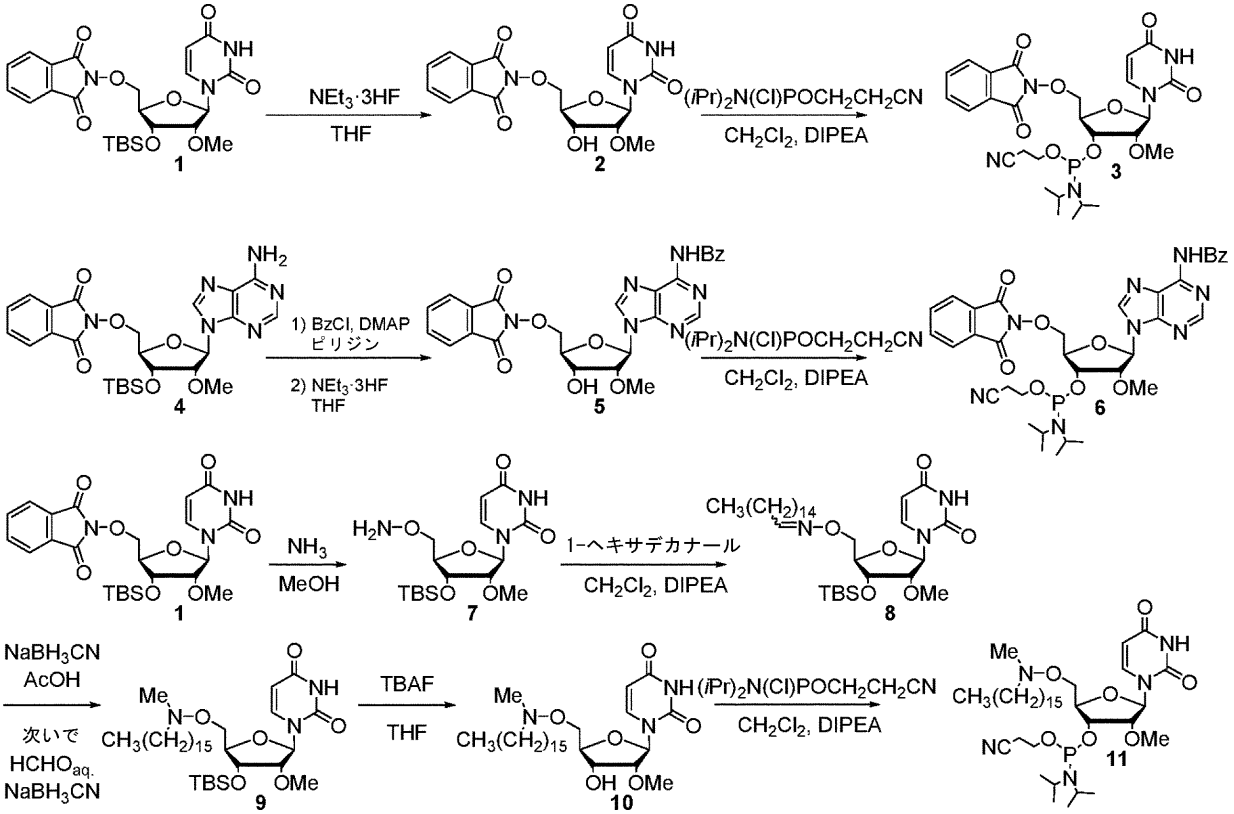
概括的条件：ＴＬＣを、Ｆ２５４でコーティングされたＭｅｒｃｋシリカゲル６０プレート上で実施した。化合物をＵＶ光（２５４ｎｍ）下で、又はｐ－アニスアルデヒド染色溶液で噴霧した後、加熱して可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、予め充填されたＲｅｄｉＳｅｐ　Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジを含むＴｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ　Ｃｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈシステムを使用して実施した。全ての感湿性反応を、乾燥ガラス製品、無水溶媒、及びアルゴン雰囲気を使用して無水条件下で行った。全ての市販の試薬及び溶媒は、別段の記載がない限り、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから購入し、受け取ったまま使用した。ＥＳＩ－ＭＳスペクトルを、Ｐｒｅｍｉｅｒ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔのＷａｔｅｒｓ　ＱＴ上で直接流注入モードを使用して記録した。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを５００及び６００ＭＨｚで記録した。^{13}Ｃ　ＮＭＲス

ペクトルを、１２６及び１５１ＭＨｚで記録した。^{31}Ｐ　ＮＭＲスペクトルを、２０２及び２４３ＭＨｚで記録した。^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルを、５６５ＭＨｚで記録した。化学シフトは、溶媒残留ピークを基準としてｐｐｍで与えられる（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$　－１Ｈ：２．５０ｐｐｍのδ、及び１３Ｃ　３９．５ｐｐｍのδ、ＣＤＣｌ$_3$　－　１Ｈ：７．２６ｐｐｍのδ、及び１３Ｃ　７７．１６ｐｐｍのδ）。結合定数は、ヘルツで与えられる。信号分割パターンは、シングレット（ｓ）、ダブレット（ｄ）、トリプレット（ｔ）、セプテット（ｓｅｐｔ）、ブロード信号（ｂｒｓ）、又はマルチプレット（ｍ）として説明される。

【０７９７】

５’－アミノオキシ－２’－ＯＭｅビルディングブロック

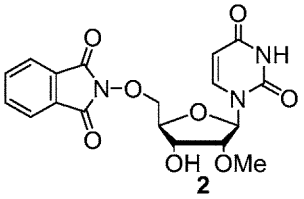
５’－アミノオキシ－２’－ＯＭｅビルディングブロックを、スキーム１６の方法に従って合成した。



スキーム１６：５’－アミノオキシ－２’－ＯＭｅビルディングブロックの合成

【０７９８】

２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン化合物２：



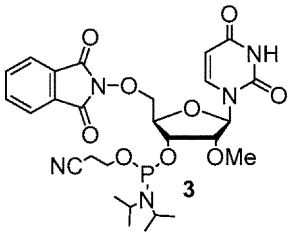
【０７９９】

無水ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の化合物１^{30}（３．０５ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＥｔ$_3$・３ＨＦ（３．２１ｍＬ、５９．０ｍｍｏｌのＨＦ）を周囲温度で加えた。反応混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶

液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物２（２．０７ｇ、５．１３ｍｍｏｌ、８７％、R_f＝０．３６、ＡｃＯＥｔ中５％ＭｅＯＨを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３７（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、４Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．８６（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４～４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．２６～４．２０（ｍ、１Ｈ）、４．１７～４．１２（ｍ、１Ｈ）、３．８８（ｄｄ、Ｊ＝５．５、５．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．３７（ｓ、３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６３．０２、１６２．９６、１５０．４３、１４０．６５、１３４．８１、１２８．５５、１２３．２８、１０２．１３、８６．８２、８１．８０、８１．６１、７７．３８、６８．６０、５７．６４。$C_{18}H_{17}N_3O_8Na$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値４２６．０９１３、実測値４２６．０９１８。

【０８００】

２－シアノエチル－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）ジイソプロピルホスホラミダイト化合物３：



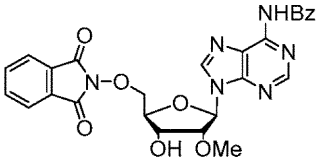
【０８０１】

無水CH_2Cl_2（５０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５９ｍＬ、１４．９ｍｍｏｌ）中の化合物２（２．００ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シアノエチルＮ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１．２２ｍＬ、５．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で４時間、周囲温度で撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の発泡体として化合物３（２．３１ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、７０％、R_f＝０．５２、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）：δ９．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９１～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．８６～７．８０（ｍ、５Ｈ）、５．９４～５．９１（ｍ、１Ｈ）、５．６６～５．６２（ｍ、１Ｈ）、５．６６～５．６２（ｍ、１Ｈ）、４．６３～４．３３（ｍ、４Ｈ）、４．０２～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．６０（ｍ、４Ｈ）、３．５０～３．４２（ｍ、３Ｈ）、２．７２～２．６４（ｍ、２Ｈ）、１．２５～１．１４（ｍ、１２Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）：δ１５２．０２、１５１．５９。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ１６４．４１、１６４．３５、１６３．９８、１６３．９５、１５１．５７、１５１．５４、１４１．４０、１４１．３７、１３５．８７、１３５．８６、１３０．０５、１３０．０３、１２４．３２、１１９．６９、１１９．６６、１０３．２０、１０３．１１、８８．８１、８８．３９、８３．２９、８３．２７、８２．７９、８２．７７、８２．７５、８２．３７、８２．３３、７７．９６、７７．８０、７２．１４、７２．０１、７１．３７、７１．２４、６１．０３、５９．９８、５９．８４、５９．２９、５９．１５、５９．１３、５８．７９、５８．７７、４４．３３、４４．２３、４４．１２、２５．０３、２４．９９、２４．９６、２４．９３、２４．８７、２１．２２、２１．０７、２１．

０４、２１．０２、２０．９８、１４．５９。$C_{27}H_{35}N_5O_9P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６０４．２１７２、実測値６０４．２１８２。

【０８０２】

Ｎ－（９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）メチル）－４－ｈｙｄｒｏｘｙｌ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－ｙｌ）－９Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド化合物５：



5

【０８０３】

無水ピリジン（５６ｍＬ）中の化合物４（３．００ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ベンゾイル（１．９３ｍＬ、１６．７ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６７．８ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で５時間、周囲温度で撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、モノ－及びビス－ベンゾエート化合物を別々に得た。（モノ－ベンゾエート化合物１２　１．４３ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、４０％、R_f＝０．２６、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝２：１を用いて展開、及びビスベンゾエート化合物１３　２．２１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、５４％、R_f＝０．３４、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１：１を用いて展開）。

化合物１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．２１（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｓ、４Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝７．６、７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ、Ｊ＝８．０、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．４、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．６３（ｄｄ、Ｊ＝５．２、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７～４．４４（ｍ、２Ｈ）、４．３４～４．２９（ｍ、１Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）、０．１７（ｓ、３Ｈ）、０．１５（ｓ、３Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６５．５４、１６２．９０、１５１．９４、１５１．７３、１５０．４２、１４３．０５、１３４．７１、１３３．２９、１３２．４２、１２８．４６、１２８．４２、１２８．４０、１２５．７７、１２３．１７、８５．７５、８３．０２、８１．３９、７６．９７、７０．４５、５７．７２、２５．６２、１７．７９、－４．８９、－４．９４。$C_{32}H_{37}N_6O_7Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６４５．２４９３、実測値６４５．２４９０。

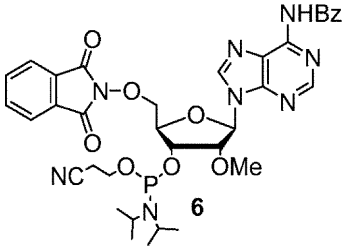
化合物１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．７０（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｓ、４Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、４Ｈ）、７．５９（ｄｄ、Ｊ＝８．０、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．４６（ｄｄ、Ｊ＝８．０、７．６Ｈｚ、４Ｈ）、６．１９（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄｄ、Ｊ＝４．４、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｄｄ、Ｊ＝５．２、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４～４．４４（ｍ、２Ｈ）、４．３４～４．２９（ｍ、１Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）、０．１５（ｓ、３Ｈ）、０．１４（ｓ、３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１７１．９６、１６２．９５、１５２．４７、１５１．９０、１５０．９５、１４５．４４、１３４．７５、１３３．４０、１３３．３５、１２９．００、１２８．９７、１２８．４７、１２７．１３、１２３．２３、８５．９８、８２．９５、８１．５３、７６．９１、７０．３２、５９．６９、５７．６９、２５．５８、１７．７５、－４．９２、－４．９７。$C_{39}H_{41}N_6O_8Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７４９．２７５５、実測値７４９．２７５４。

【０８０４】

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物１２（１．４３ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及び化合物１３（２．２１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、$NEt_3 \cdot 3HF$（２．８３ｍＬ、５２．０ｍｍｏｌのＨＦ）を周囲温度で加えた。反応混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、CH_2Cl_2で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物５（１．９０ｇ、３．５９ｍｍｏｌ、７０％、R_f＝０．３１、ＡｃＯＥｔ中５％ＭｅＯＨを用いて展開）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．２０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．７５～８．７１（ｍ、２Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．８０（ｓ、４Ｈ）、７．６３（ｄｄ、Ｊ＝７．６、７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ、Ｊ＝７．６、７．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．１９（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．５８（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８～４．４３（ｍ、４Ｈ）、４．３６～４．３１（ｍ、１Ｈ）、３．３８（ｓ、３Ｈ）。^{13}C ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６５．５７、１６２．９８、１５１．９９、１５１．７８、１５０．４１、１４２．９４、１３４．６８、１３３．３０、１３２．４３、１２８．４８、１２８．４４、１２５．７１、１２３．１５、８５．８６、８２．８１、８１．９３、７７．５０、６９．０４、５７．７０。$C_{18}H_{18}N_3O_8$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５３１．１６２８、実測値５３１．１６２３。

【０８０５】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ベンズアミド－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホラミダイト化合物６：



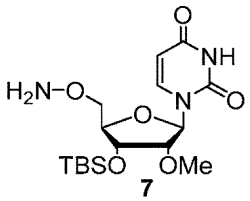
【０８０６】

乾燥ＤＣＭ ２２ｍＬ中の化合物５（１．１５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．１０ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）及び２－シアノエチルクロロ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト（５８１μＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液でクエンチした。有機層を分離し、ブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去した。粗残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）を介して精製して、無色の形態（１．１１ｇ、７０％、R_f＝０．２５、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃを用いて展開）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ９．４４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．６３（ｓ、１Ｈ）、８．５２～８．５０（ｍ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、４Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝７．５、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｄｄ、Ｊ＝７．５、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８９～４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．６５～４．４６（ｍ、４Ｈ）、３．９５～３．６５（ｍ、４Ｈ）、３．４９～３．４２（ｍ、３Ｈ）、２．７７～２．６３（ｍ、２Ｈ）、１．２８～１．１６（ｍ、１２Ｈ）。^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ１６３．００、１６２．９５、１５１．６３、１４９．５８、１４２．０５、１３４．３６、１３４．３４、１３３．６１、１３

２．２０、１２８．５５、１２８．５４、１２８．３０、１２７．８０、１２４．３１、１２４．２３、１２２．８２、１１８．２９、８６．８３、８６．４９、８２．３４、８２．３１、８２．０６、８１．８７、８１．８０、８１．７４、７６．９３、７６．８４、７１．４８、７１．３３、７０．６６、７０．５０、５９．６３、５８．７３、５８．５５、５７．９９、５７．８０、５７．５３、５７．５０、４３．００、４２．８８、４２．７６、２３．７２、２３．６７、２３．６４、２３．５７、２３．５１、１９．８３、１９．７４、１９．７０、１９．６７、１９．６３、１３．２１。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、アセトニトリル－ｄ$_3$）δ１５２．１８、１５１．３８。Ｃ$_{35}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_8$Ｏ$_8$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７３１．２７０７、実測値７３１．２７０４。

【０８０７】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（アミノオキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－メトキシテトラヒドロ－フラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン化合物７：



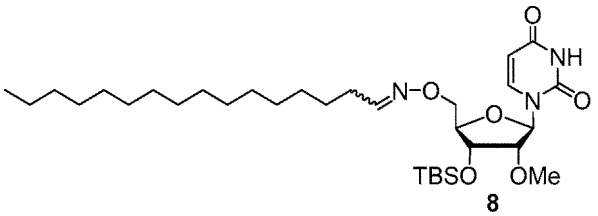
7

【０８０８】

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物１^{30}（１．００ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＯＨ（３．００ｍＬ）中の７Ｎのアンモニア溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物７（７１３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、９５％、Ｒ$_f$＝０．２５、ＡｃＯＥｔ中５％ＭｅＯＨを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１１．３７（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｄｄ、Ｊ＝４．８、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６（ｄｄ、Ｊ＝８．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８３（ｄｄ、Ｊ＝５．２、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７８～３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１６２．９７、１５０．４２、１４０．４７、１０２．１１、８６．６３、８２．４１、８１．６４、７４．５５、７０．２１、５７．５３、２５．５９、２５．５４、１７．７５、－４．８６、－５．０１。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値３８８．１９０４、実測値３８８．１９０９。

【０８０９】

パルミトアルデヒド－Ｏ－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）オキシム化合物８：



8

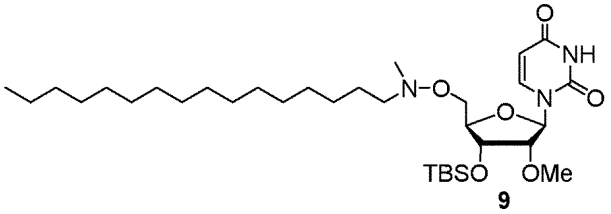
【０８１０】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の化合物７（２．００ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、１－ヘキサデカナール（１．３０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２．６２ｍＬ、１５

．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中７５％ヘキサン）によって精製して、ｃａ．１：１立体異性体として化合物８（２．２１ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、７０％、R_f＝０．３．７、ＡｃＯＥｔ中７５％ヘキサンを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．４５～１１．３０（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、０．５Ｈ）、７．６３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、０．５Ｈ）、７．４６（ｄｄ、Ｊ＝６．０、５．６Ｈｚ、０．５Ｈ）、６．７８（ｄｄ、Ｊ＝６．０、５．２Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．７９（ｄｄ、Ｊ＝４．４、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄ、Ｊ＝８．０、２．０Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．６１（ｄｄ、Ｊ＝８．０、２．４Ｈｚ、０．５Ｈ）、４．３２～３．８５（ｍ、５Ｈ）、３．３５（ｓ、１．５Ｈ）、３．３４（ｓ、１．５Ｈ）、２．３１～２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．４７～１．３５（ｍ、２Ｈ）、１．３１～１．１３（ｍ、２４Ｈ）、０．９０～０．８０（ｍ、１２Ｈ）、０．１０～０．０４（ｍ、６Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６３．４５、１６３．４３、１５２．９８、１５２．３８、１５２．３７、１５０．８６、１５０．８０、１４０．６３、１４０．４３、１０２．４５、１０２．３１、８７．２３、８７．１１、８２．８１、８２．５７、８１．９９、８１．８２、７２．３９、７２．１８、７０．２７、７０．１３、５８．１０、５８．０１、３１．７４、２９．４９、２９．４６、２９．４１、２９．３３、２９．２０、２９．１６、２９．０９、２８．８９、２６．２７、２６．０２、２５．９２、２５．８０、２２．５４、１８．２１、１４．３７、－４．４０、－４．４５、－４．６３、－４．７１。$C_{32}H_{60}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６１０．４２５１、実測値６１０．４２４３。

【０８１１】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ヘキサデシル（メチル）アミノ）オキシ）メチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン化合物９：



9

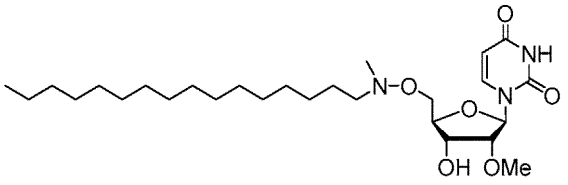
【０８１２】

ＡｃＯＨ（８ｍＬ）中の化合物８（２．００ｇ、３．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＣＮＢＨ$_3$（２４７ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を１５℃下で加えた。反応混合物を１５℃で１時間撹拌し、低温の３０％ホルムアルデヒド溶液（１．６４ｍＬ）をそれに加えた。３０分間撹拌し続け、追加の量のＮａＣＮＢＨ$_3$（２．４７ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を同様の様式で加えた。得られた混合物を更に２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈し、氷水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中７５％ヘキサン）によって精製して、化合物９（１．８９ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、９２％、R_f＝０．３６、ＡｃＯＥｔ中７５％ヘキサンを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、Ｊ＝８．０、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｄｄ、Ｊ＝５．６、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５～３．７０（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、５Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、１．４９～１．３８（ｍ、２Ｈ）、１．３１～１．１３（ｍ、２６Ｈ）、０．８７～０．７９（ｍ、１２Ｈ）、０．０６（ｓ、６Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６２．９７、１５０．２６、１４０．０８、１０１．５９、８６．８２、８１．８６、７０．７６、６９．９０、６０．２８、５７．４７、４５．２２、３１．３０、２９．０７、２９．０４、２９．０２、２８．９９、２８．９７、

２８．７２、２６．８２、２６．６０、２５．４８、２２．０７、１７．６５、１３．８１、－４．８５、－５．２６。$C_{33}H_{64}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６２６．４５６４、実測値６２６．４５６８。

【０８１３】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ヘキサデシル（メチル）アミノ）オキシ）メチル）－４－ヒドロキシル－３－メトキシテトラヒドロ－フラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン化合物１０：



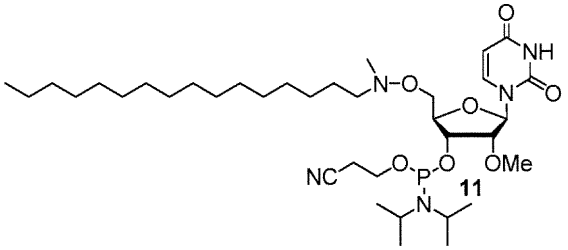
10

【０８１４】

無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物９（１．８０ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ　ＴＢＡＦ（５．７２ｍＬ）を周囲温度で加えた。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、CH_2Cl_2で希釈し、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ中５０％ヘキサン）によって精製して、化合物１０（１．０６ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、７２％、R_f＝０．３４、ＡｃＯＥｔ中５０％ヘキサンを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３５（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．８２（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．６２（ｄｄ、Ｊ＝８．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｂｒｓ、１Ｈ），４．０６～４．００（ｍ、１Ｈ）、３．９８～３．９２（ｍ、１Ｈ）、３．８６～３．６９（ｍ、３Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、２．６１～２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｄｑ、Ｊ＝７．２、６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．３１～１．１４（ｍ、２６Ｈ）、０．８４（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ１６２．９２、１５０．３８、１４０．２１、１０１．７４、８６．２８、８２．２６、８２．０２、７１．４０、６８．６７、６０．３０、５７．４９、４５．３１、３１．２６、２９．００、２８．９７、２８．９５、２８．６７、２６．８２、２６．５４、２２．０６、１３．８９。$C_{27}H_{50}N_3O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５１２．３７００、実測値５１２．３６９４。

【０８１５】

２－シアノエチル－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（ヘキサデシル（メチル）アミノ）オキシ）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）ジイソプロピルホスホラミダイト化合物１１：



11

【０８１６】

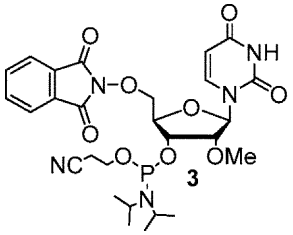
無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物１０（１．０６ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．０５ｍＬ、６．２１ｍｍｏｌ）及び２－シアノエチルクロロ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト（５０９μＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混

合物を室温で３時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液でクエンチした。有機層を分離し、ブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去した。粗残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃ）を介して精製して、無色ゴム（１．２６ｇ、８６％、R_f＝０．３５、ヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．９７（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１５．３、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９７（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４～４．１７（ｍ、２Ｈ）、４．０７（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．１、１０．９、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６～３．６９（ｍ、４Ｈ）、３．６４（ｄｑｄ、Ｊ＝１３．６、６．９、３．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．７３～２．５７（ｍ、６Ｈ）、１．５２（ｐ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．２４（ｓ、２３Ｈ）、１．１９（ｄｄｄ、Ｊ＝８．５、６．７、２．２Ｈｚ、１２Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．３３、１６３．３０、１６３．２７、１５０．３５、１５０．３１、１４０．２５、１４０．１３、１１７．７９、１１７．５８、１０２．０７、１０２．００、８７．８２、８７．５９、８３．４９、８３．４６、８３．０６、８３．０１、８２．３６、８２．３３、８２．２０、８２．１５、７７．４８、７６．８４、７０．６３、７０．５５、７０．２２、７０．０６、６１．３７、６１．３４、５８．８９、５８．８０、５８．７７、５８．７２、５８．３６、５８．３４、５８．２０、５８．０１、４５．７８、４５．７４、４３．５５、４３．５０、４３．４３、４３．３７、３２．０５、２９．８３、２９．７９、２９．７６、２９．７４、２９．７１、２９．４９、２７．６１、２７．５７、２７．３９、２４．８２、２４．７８、２４．７６、２４．７５、２４．７２、２４．６９、２２．８２、２０．５８、２０．５５、２０．５１、２０．４９、１４．２５ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１５１．５６、１５１．３９ｐｐｍ。

【０８１７】

合成後ＡＯＣＣの化合物

２－シアノエチル－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）ジイソプロピルホスホラミダイト化合物３：



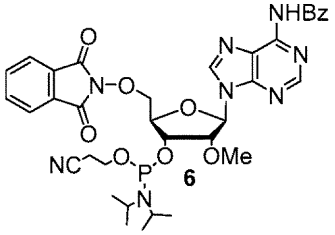
【０８１８】

無水CH_2Cl_2（５０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５９ｍＬ、１４．９ｍｍｏｌ）中の化合物２（２．００ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１．２２ｍＬ、５．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で４時間、周囲温度で撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の発泡体として化合物３（２．３１ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、７０％、R_f＝０．５２、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）：δ９．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．９１～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．８６～７．８０（ｍ、５Ｈ）、５．９４～５．９１（ｍ、１Ｈ）、５．６６～５．６２（ｍ、１Ｈ）、５．６６～５．６２（ｍ、１Ｈ）、４．６３～

４．３３（ｍ、４Ｈ）、４．０２～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．６０（ｍ、４Ｈ）、３．５０～３．４２（ｍ、３Ｈ）、２．７２～２．６４（ｍ、２Ｈ）、１．２５～１．１４（ｍ、１２Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）：δ１５２．０２、１５１．５９。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ１６４．４１、１６４．３５、１６３．９８、１６３．９５、１５１．５７、１５１．５４、１４１．４０、１４１．３７、１３５．８７、１３５．８６、１３０．０５、１３０．０３、１２４．３２、１１９．６９、１１９．６６、１０３．２０、１０３．１１、８８．８１、８８．３９、８３．２９、８３．２７、８２．７９、８２．７７、８２．７５、８２．３７、８２．３３、７７．９６、７７．８０、７２．１４、７２．０１、７１．３７、７１．２４、６１．０３、５９．９８、５９．８４、５９．２９、５９．１５、５９．１３、５８．７９、５８．７７、４４．３３、４４．２３、４４．１２、２５．０３、２４．９９、２４．９６、２４．９３、２４．８７、２１．２２、２１．０７、２１．０４、２１．０２、２０．９８、１４．５９。$C_{27}H_{35}N_5O_9P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６０４．２１７２、実測値６０４．２１８２。

【０８１９】

（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ベンズアミド－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ）メチル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル－（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホラミダイト化合物６：



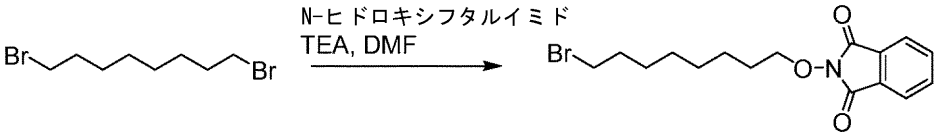
【０８２０】

乾燥ＤＣＭ　２２ｍＬ中の化合物５（１．１５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．１０ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）及び２－シアノエチルクロロ－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルホスホラミダイト（５８１μＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。有機層を分離し、ブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去した。粗残渣を、シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）を介して精製して、無色の形態（１．１１ｇ、７０％、R_f＝０．２５、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃを用いて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ９．４４（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．６３（ｓ、１Ｈ）、８．５２～８．５０（ｍ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、４Ｈ）、７．６２（ｄｄ、Ｊ＝７．５、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｄｄ、Ｊ＝７．５、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８９～４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．６５～４．４６（ｍ、４Ｈ）、３．９５～３．６５（ｍ、４Ｈ）、３．４９～３．４２（ｍ、３Ｈ）、２．７７～２．６３（ｍ、２Ｈ）、１．２８～１．１６（ｍ、１２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、アセトニトリル－d_3）δ１６３．００、１６２．９５、１５１．６３、１４９．５８、１４２．０５、１３４．３６、１３４．３４、１３３．６１、１３２．２０、１２８．５５、１２８．５４、１２８．３０、１２７．８０、１２４．３１、１２４．２３、１２２．８２、１１８．２９、８６．８３、８６．４９、８２．３４、８２．３１、８２．０６、８１．８７、８１．８０、８１．７４、７６．９３、７６．８４、７１．４８、７１．３３、７０．６６、７０．５０、５９．６３、５８．７３、５８．５５、５７．９９、５７．８０、５７．５３、５７．５０、４３．００、４２．８８、４２．７６、２３．７２、２３．６７、２３．６４、２３．５７、２３．５１、１９．８３、１９．７４、１９．７０、１９．６７、１９．６３、１３．２１。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２

０２ＭＨｚ、アセトニトリル－ｄ$_3$）δ１５２．１８、１５１．３８。Ｃ$_{35}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_8$Ｏ$_8$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７３１．２７０７、実測値７３１．２７０４。

【０８２１】

２－（８－ブロモオクトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン　ＥＬＮ０１３２－４３９：

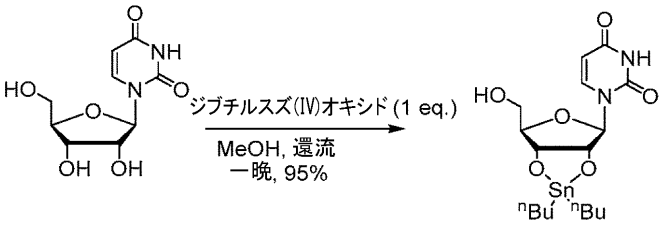


【０８２２】

乾燥ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中の１，８－ジブロモオクタン（１４．０ｇ、５０．４４ｍｍｏｌ、９．４６ｍＬ）の透明な溶液に、Ｎ－ヒドロキシルファタルイミド（４．２４ｇ、２５．２２ｍｍｏｌ、純度９７％）及びトリエチルアミン（３．０９ｇ、３０．２６ｍｍｏｌ、４．２６ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）を加えて、撹拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し（４×１００ｍＬ）、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、徐々に白色固体になる透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－４３９（７．３７ｇ、収率４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８４（ｄｄ、Ｊ＝５．５、３．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．７９～７．６３（ｍ、２Ｈ）、４．２０（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．４１（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．９４～１．７３（ｍ、４Ｈ）、１．６１～１．３２（ｍ、８Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．７９、１３４．５６、１２９．０８、１２３．６０、７８．６４、３４．１２、３２．８９、２９．２０、２８．７２、２８．２２、２８．１９、２５．５７ｐｐｍ。

【０８２３】

１－（（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジブチル－６－（ヒドロキシルメチル）テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３，２］ジオキサスタンノール－４－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン　ＥＬＮ０１３２－１４２^{31}：



ELN0132-142

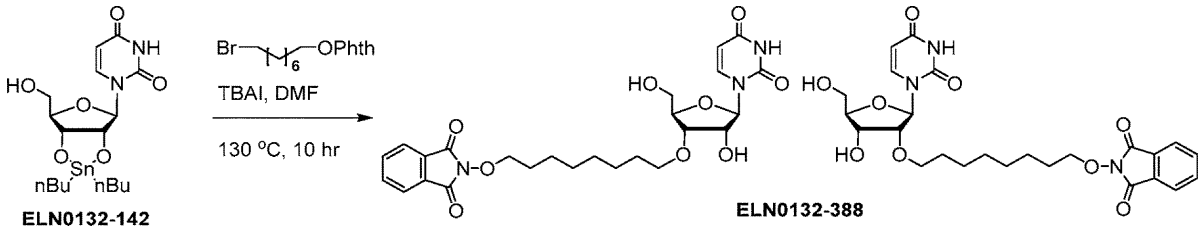
【０８２４】

ウリジン（１５ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（６００ｍＬ）中のジブチルスズ（ＩＶ）オキシド（１５．２９ｇ、６１．４ｍｍｏｌ）で処理して、懸濁液を形成し、還流下で一晩加熱した。得られた濁った混合物を真空中で濃縮し、高真空下に置き、白色粉末（２７．７ｇ）としてＥＬＮ０１３２－１４２を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．８１（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．１０（ｑ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄｄ、Ｊ＝６．０、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８～３．５２（ｍ、３Ｈ）、１．５９～１．５２（ｍ、４Ｈ）、１．２９（ｈ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、４Ｈ）、１．１８～１．１４（ｍ、４Ｈ）、０．８６（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１６３．０５、１５０．７８、１４１．０９、１０１．９１、８９．３６、８６．４９、７７．２２、７３．７１、６１．７３、２６．９３、２６．１９、１３．５６

ｐｐｍ。

【０８２５】

２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシル－５－（ヒドロキシルメチル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（２’－異性体）及び２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシル－２－（ヒドロキシルメチル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（３’－異性体）ＥＬＮ０１３２－３８８：



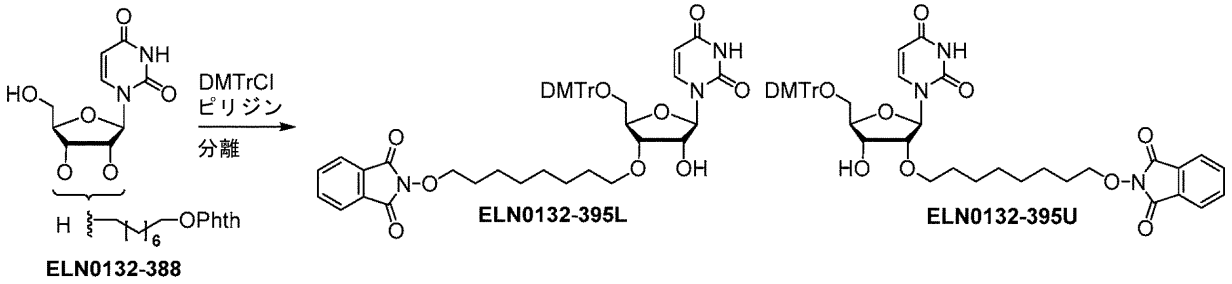
【０８２６】

ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－１４２（３．７ｇ、７．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（５．８７ｇ、１５．５７ｍｍｏｌ）及びＥＬＮ０１３２－４３９（６．６２ｇ、１８．６９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を１３０℃で１０時間加熱して還流した。結果として得られた赤色の溶液のＤＭＦを高真空下で除去して、ゴム状の褐色の塊を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、褐色がかった白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－３８８の２’－及び３’－異性体の混合物（２．３５ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、収率５８．３１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３２（ｄｄ、Ｊ＝９．３、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．９４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、７Ｈ）、５．８４（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．７５（ｄ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄｄ、Ｊ＝８．０、６．８、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｔｄ、Ｊ＝５．１、３．１Ｈｚ、２Ｈ）、５．０４（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９～４．０６（ｍ、５Ｈ）、３．９２（ｑ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８８～３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．７６（ｔ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８～３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．５０（ｍ、３Ｈ）、３．４４（ｄｄｔ、Ｊ＝１３．０、９．２、６．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６（ｈ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．６０～１．５０（ｍ、７Ｈ）、１．５０～１．３５（ｍ、３Ｈ）、１．３０（ｄｄｔ、Ｊ＝１７．７、１０．６、５．０Ｈｚ、１７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６３．２８、１６３．０９、１６３．０５、１５０．７３、１５０．５３、１４０．５７、１４０．３９、１３４．７３、１２８．５９、１２３．１９、１０１．８０、１０１．６８、８８．００、８６．０５、８５．１８、８２．８０、８１．０７、７７．６６、７７．４６、７２．６３、６９．７６、６９．６１、６８．３５、６０．７６、６０．５２、５７．５４、５７．５２、５７．５１、２９．３２、２９．０３、２８．７８、２８．７０、２８．６５、２８．６４、２７．６６、２７．６５、２５．４７、２５．３０、２５．０９、２５．０７、２３．０７、１９．２１、１９．２０、１３．４９ｐｐｍ。Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{9}$Ｎａ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５４０．１９５８、実測値５４０．１９７０。

【０８２７】

２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン　ＥＬＮ０１３２－３９５Ｕ（２’－異性体）及び２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メト

キシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン　ＥＬＮ０１３２－３９５Ｌ（３’－異性体）：



【０８２８】

ピリジン（３０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３８８（１．８ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）（２’－及び３’－異性体の混合物）の透明な溶液に、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（１．４１ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）を２回に分けて加えた。反応混合物を１６時間撹拌し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、１０％$NaHCO_3$（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層をブラインで洗浄し（２×２０ｍＬ）、分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を高真空ポンプ下で蒸発させ、粗塊を得て、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～７０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色発泡体として２’－異性体（１．０４ｇ）及び３’－異性体（０．６７ｇ）を得た（合わせた収率６０％）。

【０８２９】

２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドーライン－１，３－ジオン［ＥＬＮ０１３２－３９５Ｕ（２’－異性体）］：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１１．４０（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、４Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．２８～７．２０（ｍ、５Ｈ）、６．９３～６．８８（ｍ、４Ｈ）、５．８０（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１５（ｓ、１Ｈ）、４．１７（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｄｄｄ、Ｊ＝６．８、４．３、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０（ｔ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、６Ｈ）、３．６３～３．５０（ｍ、２Ｈ）、３．３０（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．２２（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．６９～１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．５２（ｐ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．４０（ｐ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．２９（ｄｄ、Ｊ＝１２．１、４．７Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１６３．３４、１６３．０４、１５８．１７、１５０．３４、１４４．６９、１４０．２６、１３５．３８、１３５．０７、１３４．７７、１２９．８２、１２８．６４、１２７．９７、１２７．７３、１２６．８５、１２３．２３、１１３．３０、１１３．２８、１０１．５２、８７．０２、８５．９３、８２．７４、８０．８６、７７．６９、６９．８２、６８．４８、６２．６９、５９．８１、５５．０８、２９．０５、２８．７８、２８．７１、２７．７０、２５．３８、２５．１３ｐｐｍ。$C_{46}H_{49}N_3O_{11}Na$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８４２．３２６５、実測値８４２．３２４９。

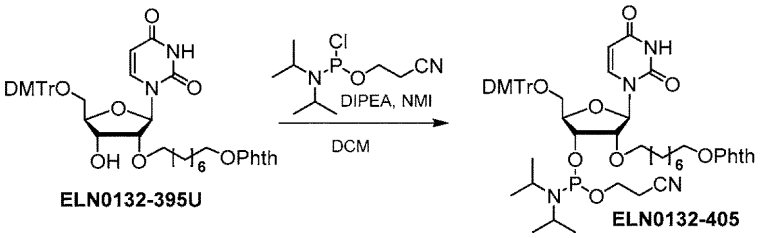
【０８３０】

２－（（８－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミ

ジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）オクチル）オキシ）イソインドーライン－１，３－ジオン［ＥＬＮ０１３２－３９５Ｌ（３’－異性体）］：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１１．３８（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、４Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０～７．３０（ｍ、４Ｈ）、７．２８～７．２１（ｍ、５Ｈ）、６．９３～６．８７（ｍ、４Ｈ）、５．７０（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、１Ｈ）、５．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｔ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９９（ｄｔ、Ｊ＝６．９、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝６．５、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｓ、６Ｈ）、３．５９（ｄｔ、Ｊ＝９．４、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．３７（ｄｔ、Ｊ＝９．３、６．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８～１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．５２～１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．２７（ｑ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１６３．３４、１６３．１１、１５８．１７、１５０．４７、１４４．６８、１４０．５２、１３５．３２、１３５．１５、１３４．７８、１２９．７９、１２９．７７、１２８．６３、１２７．９５、１２７．６９、１２６．８６、１２３．２３、１１３．２７、１０１．３８、８９．４７、８５．９６、８０．３７、７７．６７、７６．７２、７２．０３、６９．６８、６２．３５、５９．８１、５５．０７、２９．２２、２８．８２、２８．６７、２７．７０、２５．４７、２５．１４ｐｐｍ。$C_{46}H_{49}N_3O_{11}Na$［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値８４２．３２６５、実測値８４２．３２５１。

【０８３１】

３－［［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［８－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシオクトキシ］－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスーファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－４０５：



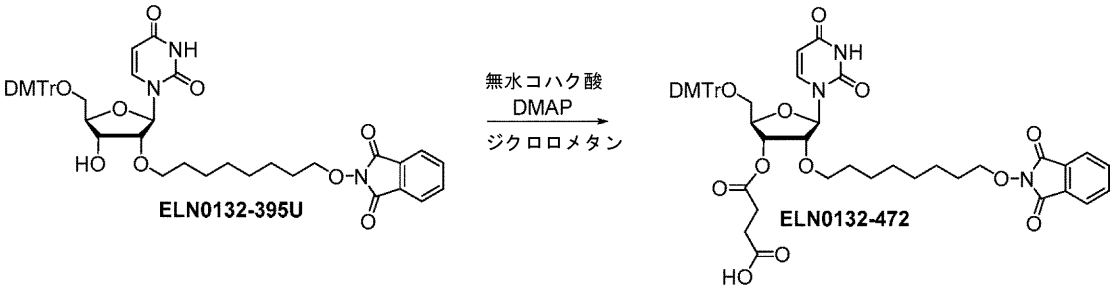
【０８３２】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３９５Ｕ（１．０ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ－メチルイミダゾール（１５０．２０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１４５．８３μＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（７８８．１５ｍｇ、６．１０ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（５７７．３４ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、５４４．６６μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）溶液及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－４０５（１．０５ｇ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ９．１５（ｓ、１Ｈ）、７．９７～７．６７（ｍ、４Ｈ）、７．４７～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３６～７．２１（ｍ、７Ｈ）、６．９１～６．８３（ｍ、４Ｈ）、５．８５（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．２５～５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．１９～４．１２（

ｍ、３Ｈ）、４．０９～４．００（ｍ、２Ｈ）、３．９１～３．７１（ｍ、７Ｈ）、３．７０～３．５６（ｍ、３Ｈ）、３．４４～３．３１（ｍ、２Ｈ）、２．６７（ｔｄ、Ｊ＝６．８、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．５６～２．４９（ｍ、１Ｈ）、１．７０（ｄｑｄ、Ｊ＝９．７、６．６、３．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．５６（ｄｑ、Ｊ＝１３．７、６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．４４（ｑｔ、Ｊ＝８．１、４．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．３４（ｄｄ、Ｊ＝１３．６、７．２Ｈｚ、６Ｈ）、１．２３～１．１２（ｍ、１０Ｈ）、１．０４（ｄｄ、Ｊ＝６．８、２．６Ｈｚ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１６４．６４、１６３．９４、１６３．９０、１５９．７２、１５９．７１、１５９．６９、１５１．２６、１４５．７３、１４５．６６、１４０．９９、１４０．９６、１３６．３９、１３６．３５、１３６．２５、１３６．１７、１３５．５２、１３１．１７、１３１．１０、１３０．０５、１２９．０３、１２８．９９、１２８．９２、１２７．９９、１２３．９７、１１９．５９、１１９．４４、１１４．０９、１１４．０７、１０２．５３、１０２．４３、８８．７１、８８．５９、８７．６１、８７．５８、８３．３９、８３．３７、８３．２７、８３．２３、８２．３２、８１．６４、８１．６１、７９．０５、７１．６１、７１．３７、７１．１５、７１．０５、７０．９９、７０．９１、６２．９０、６２．４２、６０．９３、５９．５８、５９．４６、５９．２０、５９．０６、５５．８９、５５．８７、４３．９８、４３．９３、４３．９０、４３．８５、３０．３４、３０．３２、２９．９８、２９．９４、２９．９１、２９．８６、２８．８５、２６．６４、２６．６２、２６．２７、２６．２３、２５．０７、２５．０２、２４．９７、２４．９２、２４．８８、２４．８６、２４．８１、２１．１３、２１．０６、２１．０２、２１．００ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１４９．５４、１４９．１１ｐｐｍ。$C_{55}H_{67}N_5O_{12}P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１０２０．４５２４、実測値１０２０．４５３１。

【０８３３】

４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［８－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシオクトキシ］－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－４－オキソ－ブタン酸　ＥＬＮ０１３２－４７２：



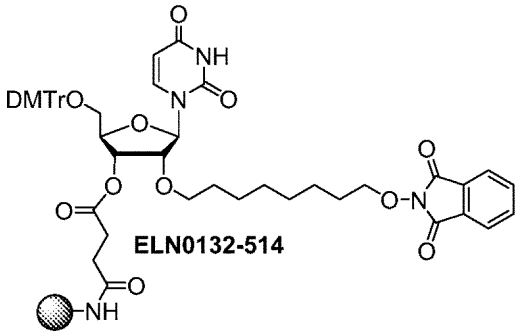
【０８３４】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３９５Ｕ（０．４６ｇ、５６１．０５μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＭＡＰ（２７４．１７ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及び無水コハク酸（１６８．４３ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた混合物を、２２℃で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を１０％NH_4Cl溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％メタノール）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－４７２（０．４２ｇ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１２．２４（ｓ、１Ｈ）、１１．４５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、４Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９～７．２９（ｍ、４Ｈ）、７．２８～７．２０（ｍ、５Ｈ）、６．９５～６．８８（ｍ、４Ｈ）、５．８２（ｄ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．７５（ｓ、０Ｈ）、５．４５（ｄ

ｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２１（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７～４．０９（ｍ、３Ｈ）、３．７４（ｓ、６Ｈ）、３．５０～３．３３（ｍ、３Ｈ）、３．２６（ｄｄ、Ｊ＝１０．８、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．６４～２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．５２～２．４８（ｍ、４Ｈ）、１．６９～１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．４７～１．３５（ｍ、４Ｈ）、１．３０～１．２２（ｍ、７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１７３．１６、１７１．４３、１６３．２９、１６２．８６、１５８．１８、１５０．３８、１４４．５２、１４０．３３、１３５．２０、１３５．０１、１３４．７２、１２９．７４、１２９．７２、１２８．６１、１２７．９５、１２７．６５、１２６．８５、１２３．１８、１１３．３１、１１３．２９、１０２．１１、８７．０１、８６．１０、８０．５８、７８．３７、７７．６６、７０．４４、７０．２３、６２．７２、５５．０５、５４．９１、２８．８９、２８．６７、２８．６５、２８．５８、２８．５７、２７．６５、２５．２９、２５．０８ｐｐｍ。

【０８３５】

ＣＰＧ　ＥＬＮ０１３２－５１４：



【０８３６】

ＥＬＮ０１３２－４７２（０．４ｇ、４３４．８０μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（２２４．７７ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、３０２．９３μＬ）をｒｂフラスコ内に加えた。次いで、乾燥アセトニトリル（５０ｍＬ）を加えた。よく撹拌して溶解し、次いで、酸を予め活性化するためにＨＢＴＵ（１７３．１４ｍｇ、４５６．５４μｍｏｌ）、約５分間撹拌し、次いで、ＣＰＧを加えた。キャップをして、機械的振盪機上に一晩置いた。翌日、ＣＰＧを濾過し、ＡＣＮ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、ＡＣＮ、次いで、ジエチルエーテルで洗浄した。約５分間乾燥させ、次いで、キャップをするためにｒｂフラスコに戻した。ピリジン中の３０％無水酢酸（合計５０ｍｌ）及び１％ＴＥＡを加えた。キャップをし、機械的振盪機に戻して３時間放置した。３時間後、以下のようにＣＰＧを取り出し、洗浄した。１０％$Ｈ_2Ｏ$／ＴＨＦ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、１０％$Ｈ_2Ｏ$／ＴＨＦ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、ＡＣＮ、エーテル（洗浄用の各溶媒約２５０ｍＬ）。ｒｂフラスコに移し、ＣＰＧを高真空中で一晩乾燥させた。

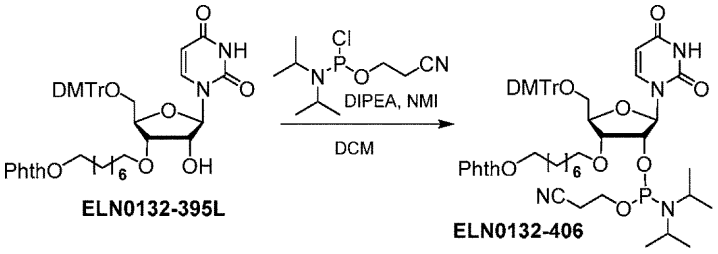
【０８３７】

負荷の確認：３９ｍｇを秤量し、２５０ｍｌメスフラスコに負荷した。次いで、ＡＣＮ中の０．１Ｍトルエン－ｐ－スルホン酸を、測定ラインまで加えた。超音波処理し、１時間静置した。分光光度計及びベールの法則により負荷を確認した。溶液をＵＶキュベットに入れて、４１１ｎｍにおけるＵＶ吸光度を測定した。生データのワークシートを確認した。ベールの法則を使用して計算された負荷＝［２５０（ｍＬ）×（吸光度Ａ）×３５．５（ＤＭＴｒの吸光係数）］／ＣＰＧの重量（ｍｇ）。収率：４．１５ｇ、負荷：９１μｍｏｌ／ｇ。

【０８３８】

３－［［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［８－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシオクトキシ］－２－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル

］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスーファニル〕オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－４０６：



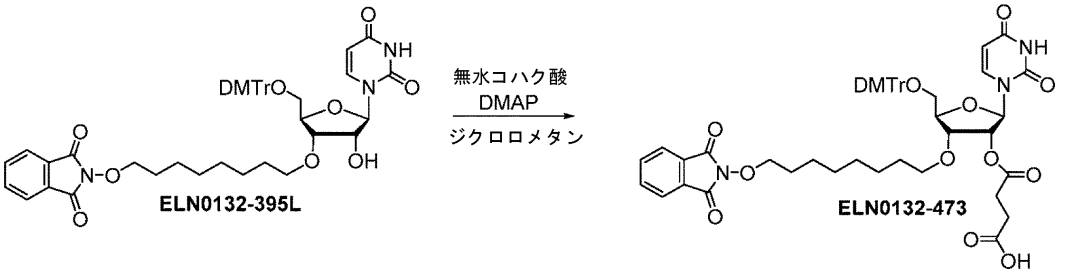
【０８３９】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３９５Ｌ（０．６８ｇ、８２９．３８μｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ－メチルイミダゾール（１０２．１４ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、９９．１６μＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（５３５．９４ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ、７２２．３０μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（３９２．５９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３７０．３７μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（２×２５ｍＬ）溶液及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～７０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－４０６（０．７１ｇ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ９．１１～９．０８（ｍ、１Ｈ）、７．８２～７．７４（ｍ、５Ｈ）、７．４５～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３７～７．２０（ｍ、７Ｈ）、６．８７（ｄｄ、Ｊ＝９．０、３．１Ｈｚ、４Ｈ）、５．９３～５．８２（ｍ、１Ｈ）、５．３５～５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．５３～４．４６（ｍ、１Ｈ）、４．１６～４．００（ｍ、５Ｈ）、３．８９～３．６５（ｍ、８Ｈ）、３．４７～３．２６（ｍ、３Ｈ）、２．６９～２．５７（ｍ、２Ｈ）、１．６９（ｄｑｔ、Ｊ＝９．４、７．１、３．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．５９～１．４９（ｍ、３Ｈ）、１．４３（ｐ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．３１（ｄｔ、Ｊ＝１４．１、４．３Ｈｚ、７Ｈ）、１．２０～１．１１（ｍ、１３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１６４．６３、１６３．９０、１６３．８６、１５９．７２、１５９．７０、１５９．６８、１５１．２８、１５１．２２、１４５．７９、１４５．７４、１４１．４０、１４１．１３、１３６．４８、１３６．４６、１３６．３６、１３６．２９、１３５．５３、１３１．０６、１３１．０２、１３１．００、１３０．０６、１２８．９４、１２８．９２、１２７．９８、１２７．９６、１２３．９７、１１９．５４、１１９．５３、１１４．１１、１１４．０９、１１４．０７、１０２．４８、１０２．４４、８９．７６、８９．３９、８９．３６、８７．６２、８７．５１、８２．２９、８２．２２、７９．０３、７７．５７、７７．２６、７７．２２、７６．００、７５．９０、７５．２８、７５．１７、７１．４９、７１．４７、７１．３０、６３．０１、６０．９４、５９．８１、５９．６９、５９．３７、５９．２４、５５．８９、４４．１８、４４．１０、４３．９９、４３．９０、３０．４４、３０．０２、２９．９９、２９．８７、２９．８２、２８．８４、２６．６９、２６．６３、２６．２７、２６．２４、２５．０４、２４．９９、２４．９５、２４．９０、２４．８３、２４．８１、２４．７７、２１．１３、２１．００、２０．９６、２０．８６、２０．８１ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１５０．７４、１４９．９４ｐｐｍ。Ｃ$_{55}$Ｈ$_{67}$Ｎ$_5$Ｏ$_{12}$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１０２０．４５２４、実測値１０２０．４５２８。

【０８４０】

４－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［８－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシオクトキ

シ］－２－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－４－オキソ－ブタン酸　ＥＬＮ０１３２－４７３：

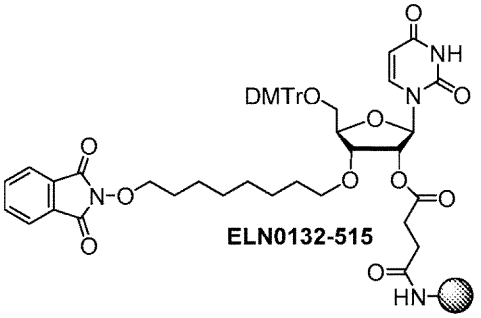


【０８４１】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３９５Ｌ（０．２ｇ、２４３．９３μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＭＡＰ（１１９．２１ｍｇ、９７５．７４μｍｏｌ）及び無水コハク酸（７３．２３ｍｇ、７３１．８０μｍｏｌ）を順次加えた。得られた混合物を、２２℃で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を１０％　NH_4Cl溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％メタノール）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－４７３（０．１６ｇ、収率６７％）を得た。^1H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１２．２２（ｓ、１Ｈ）、１１．４０（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｓ、４Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄｄ、Ｊ＝８．５、７．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７～７．２１（ｍ、５Ｈ）、６．９２～６．８６（ｍ、４Ｈ）、５．８２（ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｄｄ、Ｊ＝７．３、５．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｄｔ、Ｊ＝７．２、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｓ、６Ｈ）、３．４２（ｄｔ、Ｊ＝９．４、６．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．３５～３．３３（ｍ、１Ｈ）、３．２３（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．６６～２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．５０～２．４３（ｍ、４Ｈ）、１．６８～１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．４４～１．３３（ｍ、４Ｈ）、１．２８～１．１５（ｍ、７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１７３．３６、１７３．１０、１７２．５９、１７１．１１、１６３．２９、１６３．０８、１５８．１６、１５０．１５、１４４．５５、１４０．９３、１３５．２１、１３５．１２、１３４．７３、１２９．７５、１２９．７３、１２８．６０、１２７．８９、１２７．６８、１２６．８１、１２３．１８、１１３．２３、１０１．６５、８７．９５、８５．９２、８０．５０、７７．６５、７５．３８、７３．３５、７０．４９、６１．８９、５５．０３、５１．３７、２９．０９、２８．７１、２８．６４、２８．５９、２８．５０、２７．６６、２５．３７、２５．０９ｐｐｍ。

【０８４２】

ＣＰＧ　ＥＬＮ０１３２－５１５：



【０８４３】

ＥＬＮ０１３２－４７３（０．１５ｇ、１６３．０５μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（８４．２９ｍｇ、６５２．２０μｍｏｌ、１１３．６０μＬ）をｒｂフラスコ内に加えた。次いで、乾燥アセトニトリル（３０ｍＬ）を加えた。よく撹拌して溶解し、次いで、酸を予め活性化するためにＨＢＴＵ（６４．９３ｍｇ、１７１．２０μｍｏｌ）。約５分間撹拌し、次いでＣＰＧを加えた。キャップをして、機械的振盪機上に一晩置いた。翌日、ＣＰＧを濾過し、ＡＣＮ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、ＡＣＮ、次いで、ジエチルエーテルで洗浄した。約５分間乾燥させ、次いで、キャップをするためにｒｂフラスコに戻した。ピリジン中の３０％無水酢酸（合計５０ｍｌ）及び１％ＴＥＡを加えた。キャップをし、機械的振盪機に戻して３時間放置した。３時間後、以下のようにＣＰＧを取り出し、洗浄した。１０％H_2O／ＴＨＦ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、１０％H_2O／ＴＨＦ、次いで、ＭｅＯＨ、次いで、ＡＣＮ、エーテル（洗浄用の各溶媒約２５０ｍＬ）。ｒｂフラスコに移し、ＣＰＧを高真空中で一晩乾燥させた。

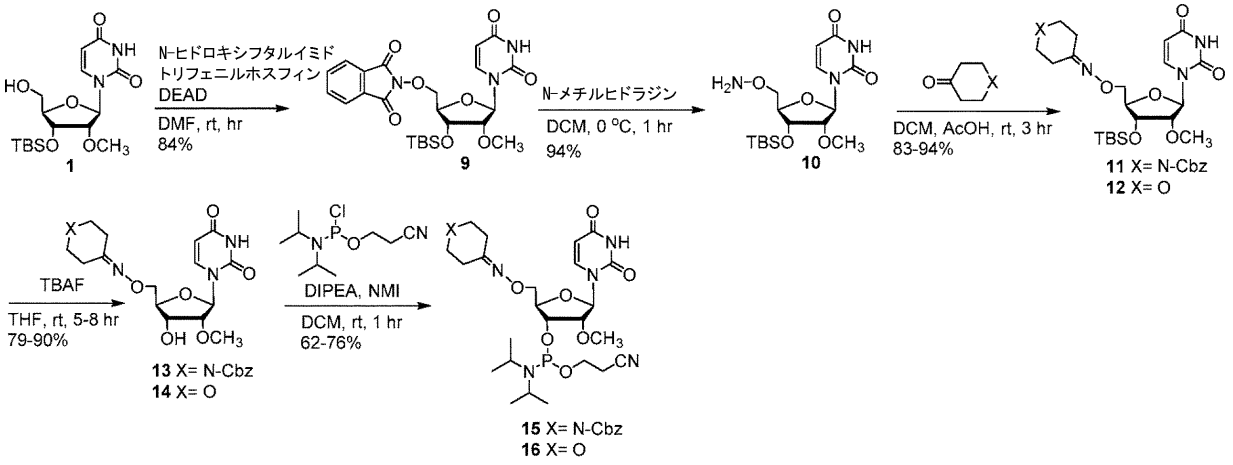
【０８４４】

負荷の確認：４２ｍｇを秤量し、２５０ｍｌメスフラスコに負荷した。次いで、ＡＣＮ中の０．１Ｍトルエン－ｐ－スルホン酸を、測定ラインまで加えた。超音波処理し、１時間静置した。分光光度計及びベールの法則により負荷を確認した。溶液をＵＶキュベットに入れて、４１１ｎｍにおけるＵＶ吸光度を測定した。生データのワークシートを確認した。ベールの法則を使用して計算された負荷＝［２５０（ｍＬ）×（吸光度Ａ）×３５．５（ＤＭＴｒの吸光係数）］／ＣＰＧの重量（ｍｇ）。収率：１．５９ｇ、負荷：９３μｍｏｌ／ｇ。

【０８４５】

ＡＯＣＣを含むオリゴ合成における組み込みのための化合物

２’－ＯＭｅ－Ｕ類似体　光延反応条件下で、Ｎ－ヒドロキシルフタルイミド（ＰｈｔｈＯＨ）、トリフェニルホスフィン（ＴＰＰ）、及びアゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）を用いて、化合物１を良好な収率で９に変換した。次いで、化合物９をＮ－メチルヒドラジンで処理して、５’末端にアミノオキシ（－ＯＮH_2）基を伴う１０を得た。酸性条件下におけるベンジル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート及びテトラヒドロピラン－４－オンのカルボニル基との化合物１０の反応は、それぞれ、化合物１１及び１２を良好な収率で生成した。ＴＢＡＦを通じた１１及び１２からのＴＢＳ基の除去は、対応するアルコール１３及び１４をもたらした。最後に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイトとの１３及び１４のホスフィニル化反応は、それぞれ、中程度の収率で所望のアミダイト１５及び１６をもたらした。（スキーム１７）

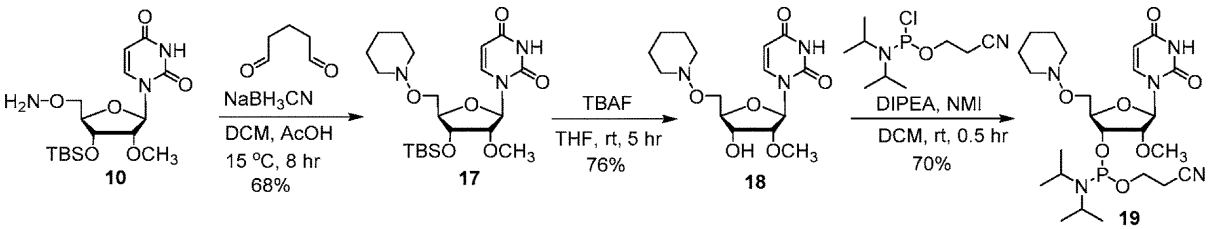


スキーム１７：アミダイト１５及び１６の合成

【０８４６】

グルタルアルデヒドによる１０の還元的アミノ化は、アミノオキシ窒素原子を含む６員

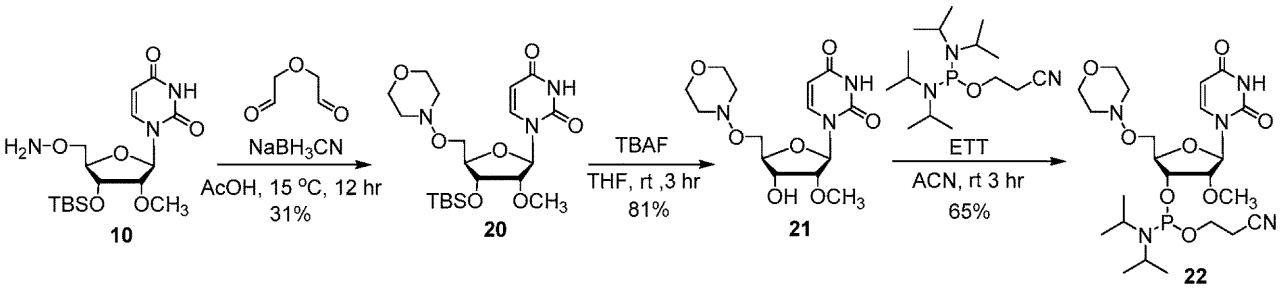
複素環式環を有する化合物１７をもたらした。１７からのＴＢＡＦの存在下におけるＴＢＳ保護基の除去は、化合物１８をもたらした。１８のリン酸化反応は、中程度の収率でアミダイト１９を生成した（スキーム１８）。



スキーム１８：アミダイト１９の合成

【０８４７】

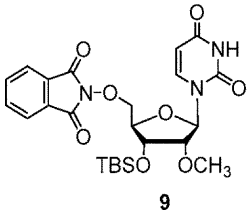
しかしながら、同様の還元的アミノ化条件下における化合物１０との２－（２－オキソエトキシ）アセトアルデヒド[32]の反応は、低収率で２０を生成し、環状６員複素環構造は、５’位にアミノオキシ窒素原子を含有する。化合物２０は、ＴＢＡＦによるシリル基の脱保護時に、良好な収率で化合物２１をもたらした。最後に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホルジアミダイト及び５－（エチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール（ＥＴＴ）との２１のリン酸化は、中程度の収率でアミダイト２２をもたらした。（スキーム１９）



スキーム１９：アミダイト２２の合成

【０８４８】

２－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ］イソインドリン－１，３－ジオン（９）：



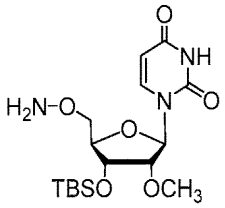
【０８４９】

ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中の１（５ｇ、１３．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（４．８２ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシルフタルイミド（２．９３ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）を加えた。この得られた混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル（３．２０ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ、３．３５ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を、２２℃で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を、１０％$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～４０％ＥＡ）によって精製

して、９（５．８ｇ、収率８４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．９２（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９～７．８１（ｍ、２Ｈ）、７．８０～７．６８（ｍ、２Ｈ）、５．９１（ｄ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．７７（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９～４．３７（ｍ、２Ｈ）、４．２３（ｄｔ、Ｊ＝６．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６（ｄｄ、Ｊ＝４．９、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３（ｓ、３Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）、０．１４（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．９２、１６３．８７、１６３．１４、１５０．５６、１４０．５４、１３４．８４、１２８．８４、１２３．７９、１０２．４９、８８．３９、８３．５１、８１．９１、７５．９３、６９．２０、６９．１８、５８．５３、２５．７６、１８．１７、－４．６７、－４．８９ｐｐｍ。Ｃ$_{24}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{8}$ＳｉＮａ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５４０．１７７８、実測値５４０．１７６８。

【０８５０】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノオキシメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１０）：



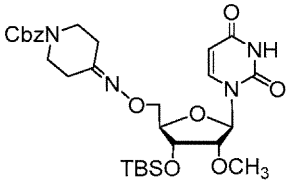
10

【０８５１】

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の９（２．０ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１時間撹拌しながら、メチルヒドラジン（０．２１ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、０．２４ｍＬ）で処理した。反応混合物を濾過し、低温ＤＣＭで洗浄し、混合有機溶媒を水（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させ、白色固体を得た。そのように得られた粗塊をカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、１０（１．４ｇ、収率９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．３９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、２Ｈ）、５．８０（ｄ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｔ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６（ｔｄ、Ｊ＝４．８、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８４（ｔ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．７９～３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、６Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１６２．９９、１５０．４４、１４０．５１、１０２．１３、８６．６５、８２．４２、８１．６４、７４．５７、７０．２３、５７．５６、２５．６２、１７．７８、－４．８２、－４．９８ｐｐｍ。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値３８８．１９０４、実測値３８８．１９０１。

【０８５２】

ベンジル－４－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１１）：



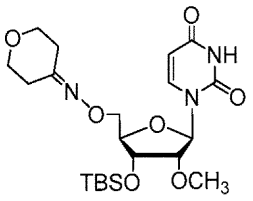
11

【０８５３】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１０（０．５５ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（０．６７ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、０．５７ｍＬ）を加えた。得られた混合物に、氷酢酸（５ｍＬ）を一度に加え、２２℃で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～５０％ＥＡ）によって精製して、白色発泡体として１１（０．８ｇ、収率９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．５３（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２～７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．８２（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｓ、２Ｈ）、４．５３～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２５～４．０９（ｍ、３Ｈ）、３．７４～３．４０（ｍ、８Ｈ）、２．５４（ｓ、２Ｈ）、２．４１～２．２５（ｍ、２Ｈ）、０．８９（ｓ、９Ｈ）、０．０７（ｄ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．４９、１５６．４９、１５５．２２、１５０．１６、１３９．８４、１３６．５５、１２８．６８、１２８．３０、１２８．２０、１０１．９７、８８．８０、８３．７７、８２．４６、７１．５２、６９．５７、６７．６４、５８．６２、４４．０４、４２．２３、３０．９３、２５．８０、１８．２６、－４．５８、－４．８０ｐｐｍ。$C_{29}H_{43}N_4O_8Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６０３．２８５０、実測値６０３．２８５７。

【０８５４】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［（テトラヒドロピラン－４－イリデンアミノ）オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１２）：



12

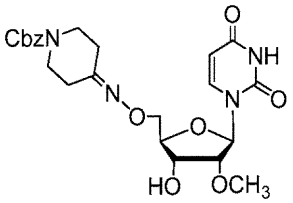
【０８５５】

ＤＣＭ（７ｍＬ）中の１０（０．２５ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロピラン－４－オン（０．１３０ｇ、１．２９ｍｍｏｌ、０．１２１ｍＬ）を加えた。得られた混合物に、氷酢酸（３ｍＬ）を一度に加え、２２℃で３時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～８０％ＥＡ）によって精製して、白色発泡体として１２（０．２５ｇ、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．１７（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．８５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５～４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．０８（ｍ、３Ｈ）、３．８９～３．７０（ｍ、５Ｈ）、３．６５（ｑ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６（ｓ、３Ｈ）、２．７３～２．４９（ｍ、２Ｈ）、２．４５～２．１９（ｍ、２Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）、０．０９（ｄ、

Ｊ＝４．２Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．３５、１５６．０３、１５０．０８、１３９．９７、１０１．９１、８８．６９、８３．９０、８２．６４、７１．３５、６９．５５、６８．３７、６６．６５、５８．６６、３２．３５、２７．１５、２５．８３、１８．３０、－４．５６、－４．７６ｐｐｍ。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値４７０．２３２３、実測値４７０．２３１７。

【０８５６】

ベンジル－４－［［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１３）：



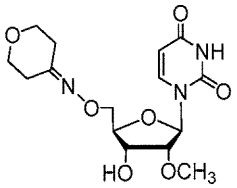
13

【０８５７】

２２℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１１（０．８ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（１．９９ｍｍｏｌ、１．９９μＬ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、５時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として１３（０．５８ｇ、収率９０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ９．２４（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、４Ｈ）、７．３３（ｄｔ、Ｊ＝５．８、４．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．８９（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｓ、２Ｈ）、４．４８（ｄｄ、Ｊ＝１２．４、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄｄ、Ｊ＝１２．４、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４～４．０３（ｍ、２Ｈ）、３．７６（ｄｄ、Ｊ＝５．２、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９～３．５０（ｍ、７Ｈ）、２．７９（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．５６（ｓ、２Ｈ）、２．３７（ｔ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．２３、１５６．８５、１５５．２５、１５０．１２、１３９．５３、１３６．５６、１２８．６９、１２８．３２、１２８．２０、１０２．２２、８７．９９、８３．６８、８２．９５、７７．４１、７７．３６、７７．１６、７６．９１、７６．６６、７２．００、６８．８２、６７．６４、５８．９１、４４．００、４２．１８、３０．９２、２９．８３、２５．８０、０．１３ｐｐｍ。Ｃ$_{23}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_4$Ｏ$_8$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値４８９．１９８５、実測値４８９．１９９５。

【０８５８】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－［（テトラヒドロピラン－４－イリデンアミノ）オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１４）：



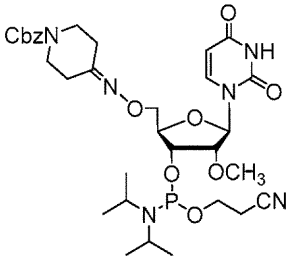
14

【０８５９】

２２℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１２（０．２１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（０．６８ｍｍｏｌ、０．６８ｍＬ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、８時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中３０～８０％ＥＡ）によって精製して、１４（０．１２６ｇ、収率７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．９９（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９１（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｔｄ、Ｊ＝８．１、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｄｔ、Ｊ＝７．８、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．７８～３．７１（ｍ、３Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、２．７５（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．６０（ｑ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．３８（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．１３、１５６．３９、１５０．０７、１３９．５９、１０２．１６、８７．９０、８３．７７、８３．０９、７１．７９、６８．７８、６８．３３、６６．６４、５８．９２、３２．３４、２７．１０ｐｐｍ。$C_{15}H_{22}N_3O_7$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値３５６．１４５８、実測値３５６．１４６４。

【０８６０】

ベンジル－４－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１５）：



15

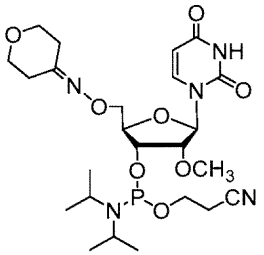
【０８６１】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１３（０．４９ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．６５５ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、０．８８２ｍＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（０．２９ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、０．２８３ｍＬ）を２２℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０．５０ｇ、２．０１ｍｍｏｌ、０．４７ｍＬ）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥＡ）によって精製して、白色固体として１５（０．４３ｇ、収率６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．３６（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．６３（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２～７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．９２（ｄｄ、Ｊ＝１０．１、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｓ、２Ｈ）、４．５５～４．３３（ｍ、２Ｈ）、４．３５～４．１３（ｍ、２Ｈ）、３．９４～３．７７（ｍ、２Ｈ）、３．７８～３．５７（ｍ、７Ｈ）、３．５２（ｄ、Ｊ＝２０．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．９５～２．３６（ｍ、４Ｈ）、２．３５（ｓ、２Ｈ）、１．１８（ｄｄｄ、Ｊ＝１２．７、７．８、６．３Ｈｚ、１２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６２．８２、１５６．７１、１５５．２５、１５０．００、１３９．８０、１３９．７５、１３６．５８

、１３６．５６、１２８．７２、１２８．３６、１２８．３５、１２８．２４、１１７．８０、１１７．６７、１０２．３３、１０２．２３、８８．５５、８８．１２、８３．２０、８３．０６、８３．０３、８２．４７、８２．４４、８２．１０、８２．０６、７２．３９、７１．９９、７０．８７、７０．７５、６９．８５、６９．７１、６７．６７、６７．６５、５８．８８、５８．８２、５８．８０、５８．７４、５８．５４、５８．５２、５８．１２、５７．９６、４４．０３、４３．６１、４３．５２、４３．４９、４３．３９、４２．２０、３０．９３、２５．８７、２４．８１、２４．７９、２４．７６、２４．７４、２４．７２、２４．６８、２０．６０、２０．５６、２０．５４、２０．５１ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．８５、１５０．５１ｐｐｍ。Ｃ$_{32}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_6$Ｏ$_9$ＰＮａ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７１１．２８８３、実測値７１１．２８８６。

【０８６２】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ブタ－３－イノキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－３－メトキシ－５－［（テトラヒドロピラン－４－イリデンアミノ）オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１６）：



16

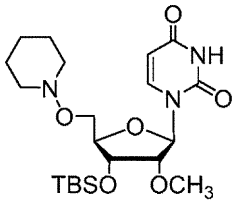
【０８６３】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１４（０．１１ｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．２０ｇ、１．５５ｍｍｏｌ、０．２７ｍＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（０．０８９ｇ、１．０８ｍｍｏｌ、０．０８６ｍＬ）を２２℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０．１５４ｇ、０．６２ｍｍｏｌ、０．１４６ｍＬ）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥＡ）によって精製して、１６（０．１３ｇ、収率７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５９（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．９４（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２～４．３５（ｍ、２Ｈ）、４．３６～４．２０（ｍ、２Ｈ）、３．９８～３．５９（ｍ、９Ｈ）、３．５３（ｄ、Ｊ＝２４．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．６９～２．４８（ｍ、４Ｈ）、２．４７～２．２１（ｍ、２Ｈ）、１．３５～１．０１（ｍ、１４Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１６３．８４、１６３．８０、１５７．５３、１５１．３７、１５１．３３、１４０．５９、１１９．５９、１１９．５８、１０３．００、１０２．８７、８８．４７、８７．９９、８３．６７、８３．６５、８３．６０、８３．５７、８３．３５、８３．３１、８３．１３、８３．０９、７３．１５、７２．８４、７１．８４、７１．７２、７１．０８、７０．９４、６８．７７、６７．１６、６７．１４、５９．９０、５９．７５、５９．３０、５９．１４、５８．９７、５８．９５、５８．７０、５８．６８、４４．２３、４４．１３、４４．０３、３２．８３、２７．７９、２７．７７、２７．２５、２４．９８、２４．９７、２４．９５、２４．９１、２４．８９、２４．８５、２１．０７、２１．０１、２０．９６ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１５１．５０、１５１．２８ｐｐｍ。Ｃ$_{24}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_5$Ｏ$_8$ＰＮａ［Ｍ＋Ｎａ］

$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５７８．２３５６、実測値５７８．２３５９。

【０８６４】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－（１－ピペリジルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１７）：



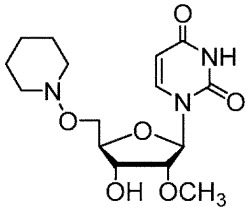
17

【０８６５】

酢酸（５ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１０（０．４ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、グルタルアルデヒド（０．１ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．７４ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）を１５℃で数回に分けて加えた。反応混合物を、ＤＣＭ（７０ｍＬ）で更に希釈し、８時間撹拌した。揮発性物質を高真空下で除去し、そのようにして得られた残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、１７（０．３２ｇ、収率６８．０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．１８（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．８８（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６～３．９６（ｍ、３Ｈ）、３．９７～３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．６１（ｄｄ、Ｊ＝４．７、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｓ、３Ｈ）、３．４１～３．２４（ｍ、２Ｈ）、２．３６（ｓ、２Ｈ）、１．７４（ｓ、２Ｈ）、１．５６（ｄ、Ｊ＝１８．３Ｈｚ、３Ｈ）、１．２４～１．１１（ｍ、１Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．５１、１５０．２４、１４０．４７、１０１．６６、８８．１３、８４．２２、８２．５１、６９．３７、６８．６９、５８．５１、５６．９１、２５．８３、２５．４９、２３．５０、１８．２６、－４．４８、－４．７３ｐｐｍ。$C_{21}H_{38}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値４５６．２５３０、実測値４５６．２５２０。

【０８６６】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－（１－ピペリジルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１８）：



18

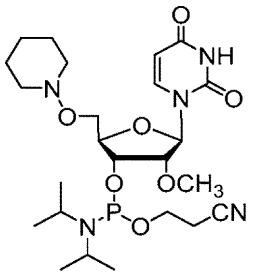
【０８６７】

２５℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の１７（０．３０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（０．９９ｍｍｏｌ、０．９９ｍＬ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、５時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％

ＥＡ）によって精製して、１８（０．１７ｇ、収率７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９４（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．７１（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｔｄ、Ｊ＝７．４、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６～４．１１（ｍ、１Ｈ）、４．０８（ｄｔ、Ｊ＝７．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７７（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、３．３６（ｓ、２Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．３９（ｔ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．７６（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．５９（ｂｒｓ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．２４、１５０．２１、１４０．２０、１０２．０２、８７．５９、８３．９７、８３．１５、６９．４６、６９．０８、５８．８３、５７．０３、５６．７２、２５．４７、２３．４９ｐｐｍ。Ｃ$_{15}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値３４２．１６６５、実測値３４２．１６５６。

【０８６８】

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－（１－ピペリジルオキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル（１９）：



19

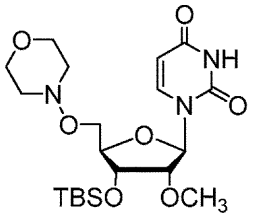
【０８６９】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１８（０．６０ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１．１５ｇ、８．７９ｍｍｏｌ、１．５５ｍＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（０．５１ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、０．４９ｍＬ）を２２℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０．８８ｇ、３．５２ｍｍｏｌ、０．８２ｍＬ）を５分後にゆっくりと加え、０．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～８０％ＥＡ）によって精製して、吸湿性固体として１９（０．６６ｇ、収率７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９７（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９～４．１６（ｍ、２Ｈ）、４．０９（ｔｄ、Ｊ＝１１．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８～３．７７（ｍ、４Ｈ）、３．７２～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝１４．２Ｈｚ、３Ｈ）、３．３９～３．２３（ｍ、２Ｈ）、２．６４（ｄｔ、Ｊ＝１１．９、６．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．３９（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７３（ｓ、２Ｈ）、１．５８（ｓ、３Ｈ）、１．３０～１．０６（ｍ、１５Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．３９、１６３．３７、１５０．３６、１５０．３４、１４０．３７、１４０．２５、１１７．８１、１１７．６４、１０２．０８、１０２．０４、８７．８０、８７．５２、８３．４８、８３．４５、８３．１５、８３．１１、８２．４５、８２．４２、８２．２２、８２．１６、７０．９０、７０．７４、７０．１５、６９．９８、６９．５６、６９．５２、５８．９２、５８．７４、５８．７１、５８．３５、５８．３２、５８．１８、５８．０７、５８．００、５６．８９、５３．５６、４３．５６、４３．５

０、４３．４４、４３．３７、２５．４５、２４．７９、２４．７５、２４．７２、２４．７１、２４．６８、２３．４７、２３．４５、２０．５７、２０．５３、２０．４９、２０．４６ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１５０．９８、１５０．５４ｐｐｍ。Ｃ$_{24}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_5$Ｏ$_7$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５４２．２７４４、実測値５４２．２７４７。

【０８７０】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－（モルホリノオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２０）：



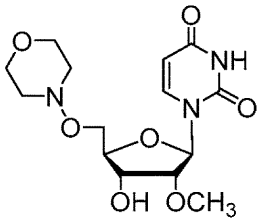
20

【０８７１】

酢酸（２０ｍＬ）中の１０（２．４ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、２－（２－オキソエトキシ）アセトアルデヒド^{32}（０．６３ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．１３ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えて、１５℃で１２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として２０（０．８８ｇ、収率３１．０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５０（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．８６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．７０（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～４．０６（ｍ、３Ｈ）、３．９２（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、３．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．６７～３．５７（ｍ、３Ｈ）、３．５５（ｓ、３Ｈ）、３．２３（ｄｄ、Ｊ＝２８．２、１０．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６５（ｑ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）、０．１０（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．３６、１５０．１４、１４０．２１、１０１．８１、８８．４２、８４．０６、８２．１４、６９．４５、６８．９５、６６．３６、５８．５６、５６．４１、２５．８２、１８．２６、－４．４４、－４．７２ｐｐｍ。Ｃ$_{20}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_3$Ｏ$_7$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値４５８．２３２３、実測値４５８．２３１５。

【０８７２】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－（モルホリノオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２１）：



21

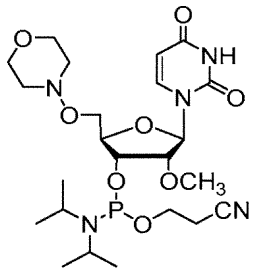
【０８７３】

２２℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２０（０．８５ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（２．４１ｍｍｏｌ、２．４１ｍＬ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、３時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し

、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として２１（０．５１６ｇ、収率８０．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．２６（ｓ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９３（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～４．１４（ｍ、２Ｈ）、４．０８（ｄｔ、Ｊ＝７．３、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．８１～３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．６２（ｓ、５Ｈ）、３．２５（ｔ、Ｊ＝９．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．８１（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．６７（ｔｄ、Ｊ＝１０．９、３．２Ｈｚ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．３８、１５０．２４、１３９．９６、１０２．１５、８７．７２、８３．７４、８２．７５、６９．６１、６８．８６、６６．３２、５８．８６、５６．５０、５６．２３ｐｐｍ。$C_{14}H_{22}N_{3}O_{7}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値３４４．１４５８、実測値３４４．１４６５。

【０８７４】

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－（モルホリノキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル（２２）：



22

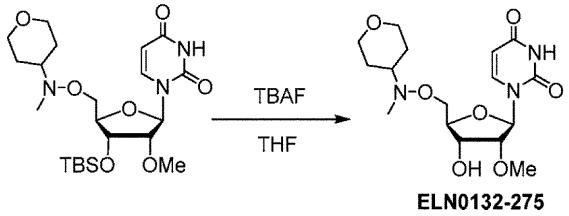
【０８７５】

文献手順[33]に従った２１のリン酸化は、２２をもたらした。乾燥アセトニトリル（１０ｍＬ）中の２１（０．３ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、５－（エチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール（０．１２ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加えた。２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホルジアミダイト（１．１４ｍｍｏｌ、０．３７ｍＬ）を反応混合物にゆっくりと加え、２２℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、０．２％トリエチルアミンを含有するヘキサン中のＥｔＯＡｃの勾配を使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として２２（０．３１ｇ、収率６５．３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＣＮ）δ８．９４（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．９、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．８８（ｄｄ、Ｊ＝７．３、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、Ｊ＝８．２、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０～４．１４（ｍ、２Ｈ）、４．０８～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９２～３．７４（ｍ、５Ｈ）、３．６５（ｄｔｄ、Ｊ＝１０．３、６．８、４．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．５６～３．３６（ｍ、６Ｈ）、３．２１（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．７５～２．５１（ｍ、４Ｈ）、１．２８～１．１０（ｍ、１７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＣＮ）δ１６３．９１、１６３．８８、１５１．４４、１５１．４０、１４１．００、１４０．９８、１１９．６２、１１９．６０、１０２．８０、１０２．７２、８８．４３、８７．９２、８３．５４、８３．５１、８３．２５、８３．２３、８３．１８、８３．１４、８２．７３、８２．６９、７２．１６、７２．０３、７１．６２、７１．４８、７０．９７、７０．８９、６６．８５、６６．８３、５９．８０、５９．６５、５９．２３、５９．０８、５８．９２、５８．９０、５８．５８、５８．５６、５７．２５、５７．０２、４９．５０、４４．２１、４４．１７、４４．１１、４４．０７、２７．２５、２５．００、２４．９８、２４．９３、２４．８９、２４．８７、２４．８４、２１．０８、２１．０２、２０．９７ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＣＮ）δ１５１．４８、

１５１．１６ｐｐｍ Ｃ$_{23}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{8}$ＰＮａ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５６６．２３５６、実測値５６６．２３７９。

【０８７６】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－［［メチル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン ＥＬＮ０１３２－２７５：



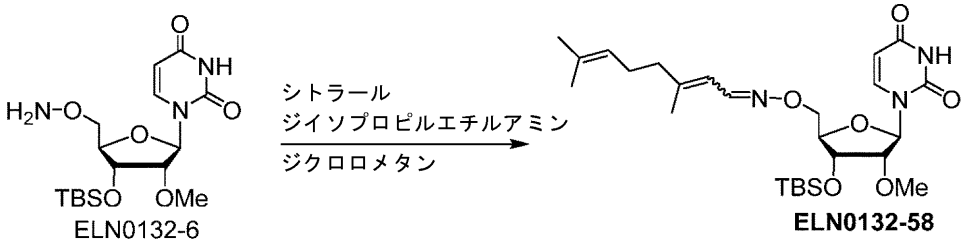
ELN0132-275

【０８７７】

２２℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［メチル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．４５ｇ、９２６．６０μｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（３１８．１３ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を一度にゆっくりと添加し、次いで、１２時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体としてＥＬＮ０１３２－２７５（０．３１ｇ、収率９０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１１．３６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．８３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２～４．００（ｍ、１Ｈ）、３．９６（ｔｄ、Ｊ＝４．８、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄｄｔ、Ｊ＝１１．０、５．８、２．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．８２～３．６９（ｍ、２Ｈ）、３．３６（ｓ、３Ｈ）、３．３４～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６３（ｔｔ、Ｊ＝１０．９、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．５３（ｓ、３Ｈ）、１．７５（ｓ、２Ｈ）、１．４０（ｑｄ、Ｊ＝１２．１、４．５Ｈｚ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１６３．０３、１５０．４３、１４０．２４、１０１．８２、８６．３９、８２．２３、８２．０８、７１．８６、６８．６４、６５．７５、６３．２９、５７．５８、４８．６０、４１．３０、２９．４６ｐｐｍ。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{7}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値３７２．１７７１、実測値３７２．１７６２。

【０８７８】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［［［（２Ｅ）－３，７－ジメチルオクター２，６－ジエニリデン］アミノ］オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン ＥＬＮ０１３２－５８：



ELN0132-6
ELN0132-58

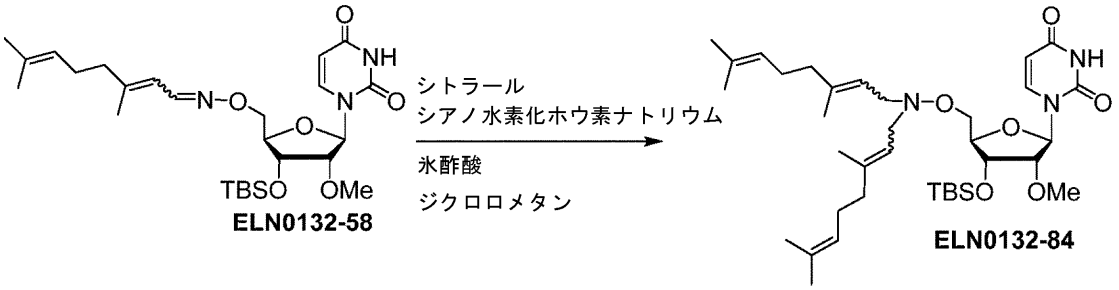
【０８７９】

乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－６（０．６ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶

液に、ジイソプロピルエチルアミン（６０６．４０ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、８１７．２５μＬ、純度９９％）を加え、５分間撹拌した。得られた溶液に、シトラール（２９４．６４ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、３３１．８０μＬ）を一度に加え、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは、出発物質の消費を示した。全ての揮発性物質を除去し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、ＥＬＮ０１３２－５８（０．６２ｇ、収率７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１０．１１（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｄｄ、Ｊ＝１２．６、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３～７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．３３～７．２９（ｍ、０Ｈ）、６．３０（ｄｄｔ、Ｊ＝９．２、６．７、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．９１～５．８２（ｍ、２Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．２、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．５６（ｄｄ、Ｊ＝８．１、７．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄｔｄｑ、Ｊ＝６．９、４．１、２．８、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７～４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３３～４．１２（ｍ、４Ｈ）、３．６２（ｄｄｄ、Ｊ＝１５．５、４．３、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６～３．５０（ｍ、３Ｈ）、２．３４～２．０３（ｍ、４Ｈ）、１．８９～１．７５（ｍ、３Ｈ）、１．６９～１．６０（ｍ、４Ｈ）、１．５７（ｄｄ、Ｊ＝３．８、１．５Ｈｚ、４Ｈ）、０．８８（ｓ、９Ｈ）、０．０７（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６４．００、１６３．９６、１６３．９３、１６３．８７、１５１．８４、１５１．６３、１５０．４０、１５０．３８、１４９．０４、１４８．９４、１４８．３４、１４８．０９、１４５．３２、１４５．００、１４０．１３、１４０．０９、１３９．８７、１３９．８３、１３３．０３、１３２．８８、１３２．６０、１３２．３９、１２３．２２、１２２．９９、１２２．９２、１２２．８１、１１８．２８、１１７．３４、１１３．７７、１１２．９５、１０１．９３、１０１．９１、１０１．８４、８８．５９、８８．５７、８８．１４、８８．１１、８４．０３、８３．９８、８３．７６、８２．７１、８２．６５、８２．６３、７７．４８、７７．１６、７６．８４、７１．５９、７１．５２、７１．４９、６９．５１、６９．４６、６９．４１、６９．２９、５８．５０、４０．５１、４０．１２、３２．８８、３２．７５、２６．８７、２６．７８、２６．２３、２６．１５、２５．７７、２５．７５、２５．７２、２４．７２、２４．３８、１８．２１、１８．１８、１７．７９、１７．７６、１７．３７、１７．２５、－４．６３、－４．６９、－４．８０、－４．８４、－４．８５ｐｐｍ。$C_{26}H_{44}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５２２．２９９９、実測値５２２．３００７。

【０８８０】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス［（２Ｅ）－３，７－ジメチルオクター２，６－ジエニル］アミノ］オキシメチル］－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン ＥＬＮ０１３２－８４：



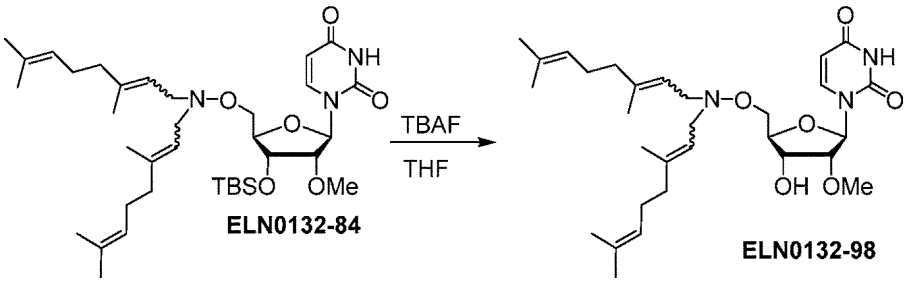
【０８８１】

氷酢酸（５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５８（０．６ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．６当量）を１５℃で加え、１時間撹拌した。透明な溶液に、シトラール（３５７．２９ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、４０２．３５μＬ）を加

えて、０．５時間撹拌し、２０℃で３０分間撹拌し続けた。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの第２の部分（２．６当量）を、この反応混合物に加え、２時間撹拌した。ＴＬＣは、反応の完了を示した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した後、水（２０ｍＬ）を加えて、有機層を分離した。ＤＣＭ層を、無水$CaCl_2$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－８４（０．５８ｇ、８７８．８３μｍｏｌ、収率７６．４２％）を得た。^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．６２、１５０．３３、１４０．４３、１４０．４０、１３９．７８、１３９．７６、１３９．６６、１３２．０７、１３１．８２、１２４．０２、１２４．００、１２３．９６、１２０．２７、１２０．２５、１１９．４１、１０１．８９、１０１．８３、８７．８１、８４．０３、８４．０１、８３．９８、８３．０３、８２．９８、７７．４８、７７．１６、７６．８４、７１．１７、７１．０６、６９．９９、６９．９２、５８．３６、５８．３３、５５．５５、５５．４２、５５．２６、５５．２２、３９．９０、３２．５１、２６．６５、２６．６３、２６．６０、２５．８３、２５．７９、２３．７６、２３．７４、１８．２４、１７．８０、１７．７８、１６．７１、１６．６７、－４．４６、－４．７０ｐｐｍ。$C_{37}H_{66}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６７６．４７２１、実測値６７６．４７８０。

【０８８２】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス［（２Ｅ）－３，７－ジメチルオクター２，６－ジエニル］アミノ］オキシメチル］－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－９８：



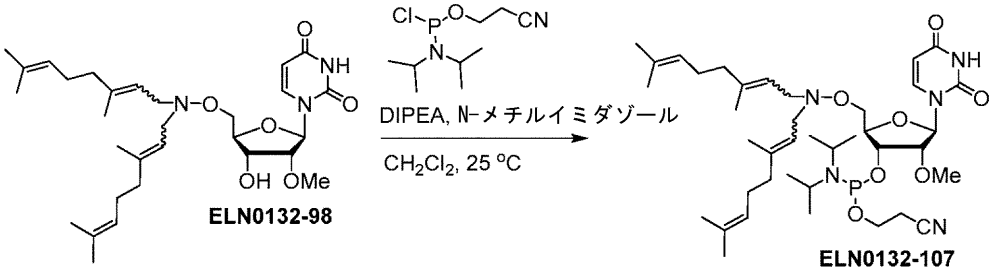
【０８８３】

２５℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－８４（０．５ｇ、７５７．６１μｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（３００．１３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、１６時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（０．３１ｇ、収率７５％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．４２～９．３８（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．９０（ｍ、１Ｈ）、５．９７～５．９２（ｍ、１Ｈ）、５．６８（ｄｔ、Ｊ＝８．１、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５～５．２８（ｍ、２Ｈ）、５．１２～５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．２１～４．０８（ｍ、２Ｈ）、４．０３（ｄｑ、Ｊ＝５．５、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９４（ｄｄｄ、Ｊ＝１１．０、５．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０（ｓ、２Ｈ）、３．３７（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、４Ｈ）、２．７１（ｄｄ、Ｊ＝７．９、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．１３～１．９９（ｍ、７Ｈ）、１．７４（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７１～１．６４（ｍ、１０Ｈ）、１．６０（ｄｄ、Ｊ＝５．０、１．３Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．５１、１６３．４９、１５０．３５、１４０．２０、１４０．１６、１３９．８７、１３９．７４、１３９．７２、１３２．０７、１３１．８０、１２４．０８、１２３．９６、１２０．２３、１１９．４８、１１９．４５、１０２．００、１０１．９５、８７．３６、８３．９６、８３．９４、８３．１６、７１．３０、７１．２４、６８．８２、６８．７６、６０．５２、５８．７７、５５．８６、５５．５

８、３９．８５、３２．４５、２６．６５、２６．５７、２６．５４、２５．８２、２５．７９、２３．７２、２３．７１、１７．７９、１６．６８、１６．６６ｐｐｍ。$C_{31}H_{52}N_3O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５６２．３８５６、実測値５６２．３８６６。

【０８８４】

３－［［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［［ビス［（２Ｅ）－３，７－ジメチルオクター２，６－ジエニル］アミノ］オキシメチル］－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－１０７：

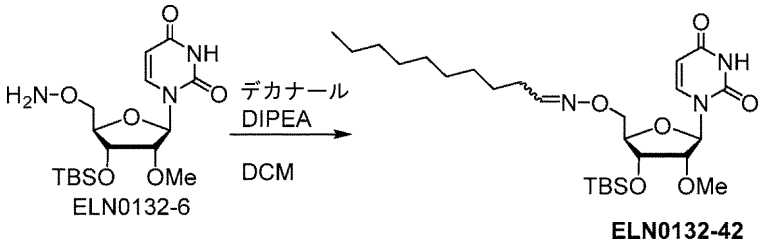


【０８８５】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－９８（０．３ｇ、５４９．７４μｍｏｌ）の透明な溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（３５８．８３ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、４８３．６０μＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（１５９．５６ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１５４．９２μＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（２７３．９２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、２５８．４２μＬ、純度９５％）を５分後にゆっくりと加え、０．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－１０７（０．３２ｇ、収率７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．４４（ｓ、１Ｈ）、７．９７～７．８１（ｍ、１Ｈ）、６．０５～５．９６（ｍ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６～５．２５（ｍ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄｄｐ、Ｊ＝５．５、４．１、２．８、１．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．３１（ｄｄｄｄ、Ｊ＝１７．１、１４．６、８．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７～４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．９７～３．７６（ｍ、３Ｈ）、３．７３～３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．５４～３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．４５～３．３４（ｍ、４Ｈ）、２．７３～２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．０５（ｑ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、９Ｈ）、１．７７～１．５２（ｍ、１９Ｈ）、１．３５～１．１４（ｍ、１３Ｈ）ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１５２．２８、１５２．２５、１５２．１２、１５２．０７、１５２．００ｐｐｍ。$C_{40}H_{69}N_5O_7P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７６２．４９３５、実測値７６２．４９１５。

【０８８６】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（デシリデンアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－４２：



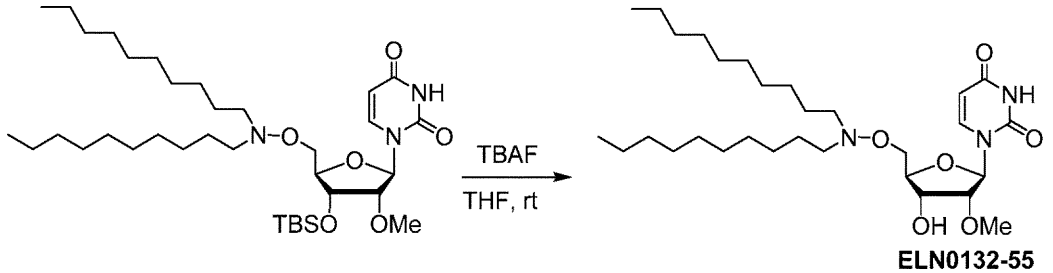
ELN0132-6　　ELN0132-42

【０８８７】

乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中に１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノオキシメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．２ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５５ｍｍｏｌ）を加えて、５分間撹拌した。得られた溶液に、デカナール（０．１６ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。全ての揮発性物質を、ＴＬＣが出発物質の消費を示したときに、除去した。残渣をＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＩ水（３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、ＥＬＮ０１３２－４２（０．２６ｇ、収率９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ、２５℃）δ１０．３８～１０．１２（ｍ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、Ｊ＝２４．０、８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、０．５Ｈ）、６．６７（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．８４（ｄｄ、Ｊ＝６．５、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．２、８．２、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３（ｄｄｄ、Ｊ＝４４．８、１２．４、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７～４．１１（ｍ、３Ｈ）、３．６６～３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．５２（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．２５（ｔｔ、Ｊ＝７．４、５．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．１６（ｄｔ、Ｊ＝７．８、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．５４～１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．３３～１．１２（ｍ、１２Ｈ）、０．８６（ｂｓ、９Ｈ）、０．８３（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、０．１１～０．０１（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$、２５℃）δ１６４．０３、１６３．９７、１５２．６４、１５１．８５、１５０．３９、１５０．３７、１４０．０２、１３９．７１、１０１．８９、１０１．８１、８８．４６、８８．３１、８３．８７、８３．７４、８２．５５、８２．４７、７１．４０、７１．０４、６９．４１、６９．２４、６０．３７、５８．４９、５８．４５、３１．８６、３１．８５、２９．４５、２９．４３、２９．３９、２９．３６、２９．２９、２９．２６、２９．１３、２６．６５、２６．２４、２６．０２、２５．７１、２５．７０、２２．６６、１８．１４、１４．１１、－４．６９、－４．７４、－４．８７、－４．９４ｐｐｍ。$C_{26}H_{48}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５２６．３３１２、実測値５２６．３３１４。

【０８８８】

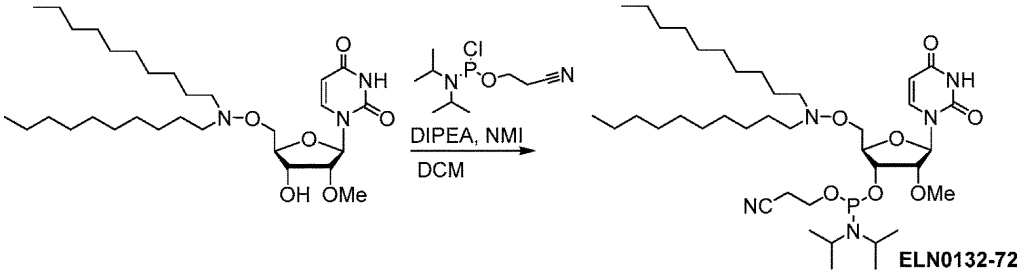
１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［（ジデシルアミノ）オキシメチル］－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－５５：



ELN0132-55

【０８８９】
テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ジデシルアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．５１ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（０．２４ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣが反応の完了を示したとき、揮発性物質を蒸発させた。そのように得られた粗塊をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～７０％ＥＡ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－５５（０．２１ｇ、収率５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳ、２５℃）δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｔｄ、Ｊ＝７．４、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄｔ、Ｊ＝７．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、２Ｈ）、２．６７（ｑｄ、Ｊ＝９．６、８．２、３．５Ｈｚ、５Ｈ）、１．５５（ｐ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、１．３６～１．１８（ｍ、２９Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、５Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、２５℃）δ１６３．０８、１５０．１６、１４０．１３、１０１．８９、８７．３９、８３．９３、８３．２２、７１．３４、６８．６８、５９．４８、５８．８１、３２．０５、２９．７５、２９．７２、２９．７０、２９．４７、２７．６５、２７．２６、２２．８３、１４．２５ｐｐｍ。Ｃ$_{30}$Ｈ$_{56}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５５４．４１６９、実測値５５４．４１７８。

【０８９０】
３－［［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［（ジデシルアミノ）オキシメチル］－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－７２：

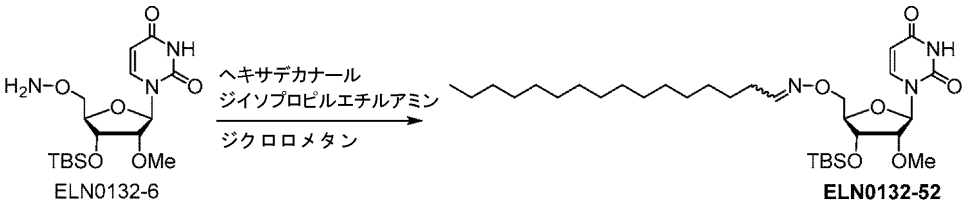


【０８９１】
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５５（０．２ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２８ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、０．３８ｍＬ）及びＮＭＩ（０．１０４ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、０．１０ｍＬ）を２２℃で加えた。反応混合物を５分間撹拌し、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０．１７１ｇ、０．７２ｍｍｏｌ、０．１６ｍＬ）を一度に加えた。２２℃で１．２５時間撹拌し続け、その後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて、乾燥させ、そのように得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－７２（０．２２ｇ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳ、２５℃）δ８．３４（ｓ、１Ｈ）、７．９４（ｄｄ、Ｊ＝２７．９、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｄｄ、Ｊ＝４．０、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．２、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７～４．２４（ｍ、１Ｈ）、４．１９（ｄｔ、Ｊ＝５．２、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．９７～３．７９（ｍ、４Ｈ

）、３．７７～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．７５～２．５６（ｍ、６Ｈ）、１．６２～１．４８（ｍ、５Ｈ）、１．３４～１．１３（ｍ、４８Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、２５℃）δｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、２５℃）δ１５１．９３、１５１．８９ｐｐｍ。Ｃ$_{39}$Ｈ$_{73}$Ｎ$_5$Ｏ$_7$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７５４．５２４８、実測値７５４．５２４７。

【０８９２】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ヘキサデシリデンアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－５２：

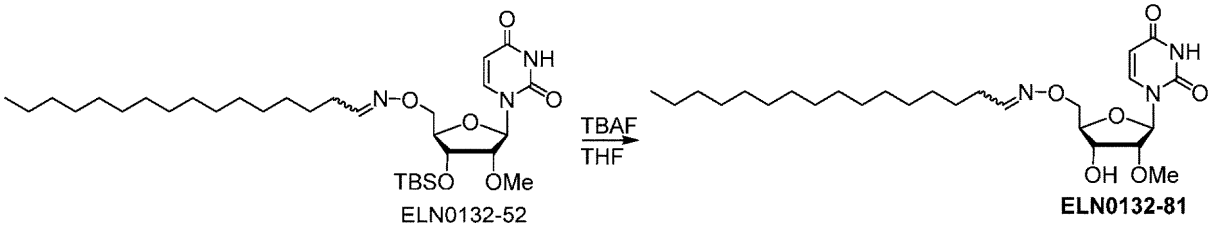


【０８９３】

乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－６（１．０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１．００ｇ、７．７４ｍｍｏｌ、１．３５ｍＬ）を加え、５分間撹拌した。得られた溶液に、ヘキサデカナール（６２０．４４ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは、出発物質の消費を示した。全ての揮発性物質を除去し、ＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＩ水（３０ｍＬ）、及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｅ及びＺ異性体の混合物としてＥＬＮ０１３２－５２（１．３４ｇ、収率８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ９．１５（ｓ、２Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．７０（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．８７（ｄｄ、Ｊ＝６．０、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．６６（ｄｄ、Ｊ＝１３．０、８．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．５０（ｄｄ、Ｊ＝１２．４、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｄｄ、Ｊ＝１２．４、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．６７～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．５５（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、６Ｈ）、２．２９（ｔｄｄ、Ｊ＝７．４、５．４、４．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．２３～２．１５（ｍ、２Ｈ）、１．５１～１．４４（ｍ、４Ｈ）、１．２５（ｓ、５０Ｈ）、０．９０（ｓ、１８Ｈ）、０．８７（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、６Ｈ）、０．１０～０．０７（ｍ、１２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．４３、１６３．３８、１５２．８１、１５２．０３、１５０．１９、１５０．１６、１４０．１１、１３９．８２、１０２．００、１０１．９３、８８．５３、８８．４０、８４．０１、８３．８８、８２．７９、８２．７３、７１．６１、７１．２４、６９．５９、６９．４３、５８．６３、５８．５９、３２．０７、２９．８４、２９．８２、２９．８０、２９．７６、２９．６５、２９．６３、２９．５８、２９．５４、２９．５１、２９．５０、２９．４４、２９．２９、２６．８０、２６．３８、２６．１７、２５．８３、２２．８３、１８．２８、１４．２５、－４．５５、－４．６０、－４．７２、－４．７９ｐｐｍ。Ｃ$_{32}$Ｈ$_{60}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６１０．４２５１、実測値６１０．４２４３。

【０８９４】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［（ヘキサデシリデンアミノ）オキシメチル］－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－８１：



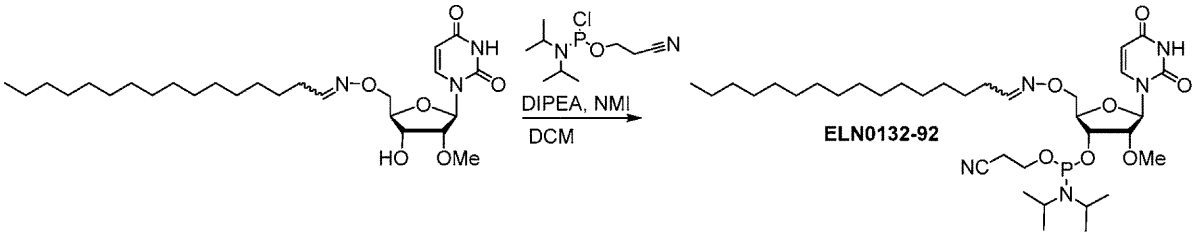
ELN0132-52 ELN0132-81

【０８９５】

２５℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５２（１ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（４３３．０２ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を一度にゆっくりと加え、次いで、１２時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～６０％ＥＡ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－８１（０．７５ｇ、収率９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳ、２５℃）δ９．０４（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ、Ｊ＝１９．８、８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｔ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、０．５Ｈ）、６．７１（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．９３（ｔ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄｄ、Ｊ＝１１．０、８．１、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｄｄｄ、Ｊ＝３６．９、１２．５、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｄｄｄ、Ｊ＝３１．７、１２．６、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１（ｔｄｄ、Ｊ＝７．９、５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２（ｄｄｔ、Ｊ＝７．８、５．６、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５（ｄｄｄ、Ｊ＝９．２、５．２、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．７２（ｄｄ、Ｊ＝８．３、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．３０（ｔｄ、Ｊ＝７．６、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２～２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．４７（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．２５（ｓ、２５Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、２５℃）δ１６３．１６、１６３．１２、１５３．１２、１５２．３０、１５０．１６、１５０．１３、１３９．８０、１３９．５７、１０２．２５、１０２．２３、８７．８０、８７．６９、８３．８７、８３．７４、８３．２５、８３．２３、７２．０９、７１．７８、６８．８７、６８．７０、５８．９０、５８．８８、３２．０７、２９．８４、２９．８２、２９．８０、２９．７５、２９．６５、２９．６３、２９．５７、２９．５０、２９．４３、２９．３０、２６．７８、２６．３５、２６．１４、２２．８３、１４．２５ｐｐｍ。Ｃ$_{26}$Ｈ$_{46}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値４９６．３３８７、実測値４９６．３３８９。

【０８９６】

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－２－［（ヘキサデシリデンアミノ）オキシメチル］－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－９２：



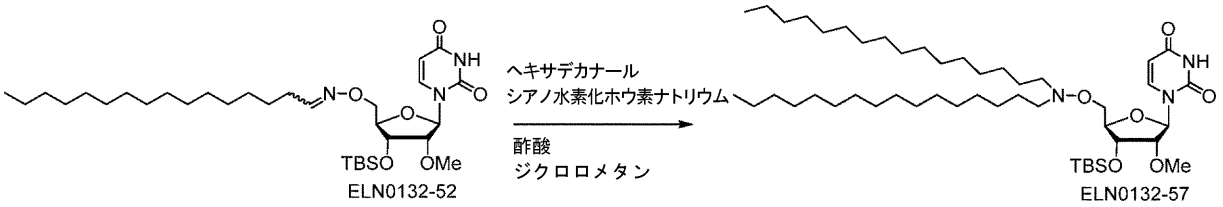
【０８９７】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－８１（０．７ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．９２ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、１．２４ｍＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（０．４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、０．４０ｍＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０

．７０４ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、０．６６ｍＬ）を５分後にゆっくりと加え、１．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－９２（０．７５ｇ、収率７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、ＴＭＳ、２５℃）δ９．１５（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄｄｄ、Ｊ＝１５．７、８．２、５．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｄｔ、Ｊ＝１０．９、６．２Ｈｚ、０．５Ｈ）、６．７１（ｄｔ、Ｊ＝７．１、５．３Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．９７（ｄｄ、Ｊ＝６．５、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．７７～５．４８（ｍ、１Ｈ）、４．５６～４．１８（ｍ、４Ｈ）、４．００～３．７０（ｍ、３Ｈ）、３．６８～３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５５（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１．６Ｈ）、３．５１（ｓ、１．４Ｈ）、２．７４～２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．３８～２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．４８（ｑｄ、Ｊ＝７．２、４．７、２．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．３３～１．１３（ｍ、３８Ｈ）、０．９５～０．６９（ｍ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、２５℃）δｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、２５℃）δ１５１．５４、１５１．２７、１５０．９０ｐｐｍ。Ｃ$_{35}$Ｈ$_{63}$Ｎ$_5$Ｏ$_7$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６９６．４４６５、実測値６９６．４４４９。

【０８９８】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－５７：



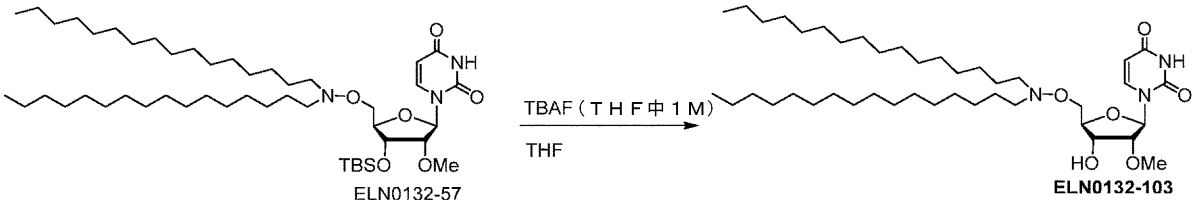
【０８９９】

氷酢酸（０．３ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５２（０．１２ｇ、１９６．７５μｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３３．８４ｍｇ、５１１．５５μｍｏｌ）を１５℃下で加えた。反応混合物を１５℃で１時間撹拌し、ＤＣＭ（０．２ｍＬ）中のヘキサデカナール（１４１．９１ｍｇ、５９０．２５μｍｏｌ）を加えた。３０分間撹拌し続け、追加の量のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３３．８４ｍｇ、５１１．５５μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を更に２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、氷水で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。粗物質を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－５７（０．１４５ｇ、収率８８％）（Ｒ$_f$＝０．４、ヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃにおいて展開）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ９．０３（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９２（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄｄ、Ｊ＝６．９、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２～４．０４（ｍ、２Ｈ）、３．９０～３．８４（ｍ、１Ｈ）、３．６８～３．５７（ｍ、１Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、２．７３～２．６２（ｍ、４Ｈ）、１．５３（ｐ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、５Ｈ）、１．２５（ｂｓ、６０Ｈ）、０．８９（ｄ、Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１５Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１７５．３３、１６３．４８、１５０．１７、１４０．４７、１０１．６８、８７．９０、８４．０７、８２．９３、７１．２０、６９．６４、６３．２６、５９．３１、５８．３０、３２．９７、３２．０８、２９．８６、２９．８２、２９．７８、２９．７６、２９．７１、２９．５９、２９．

５１、２７．６４、２７．２７、２５．９０、２５．８４、２２．８４、２０．６８、１８．２６、１４．２６、－４．３８、－４．７２ｐｐｍ。

【０９００】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－１０３：

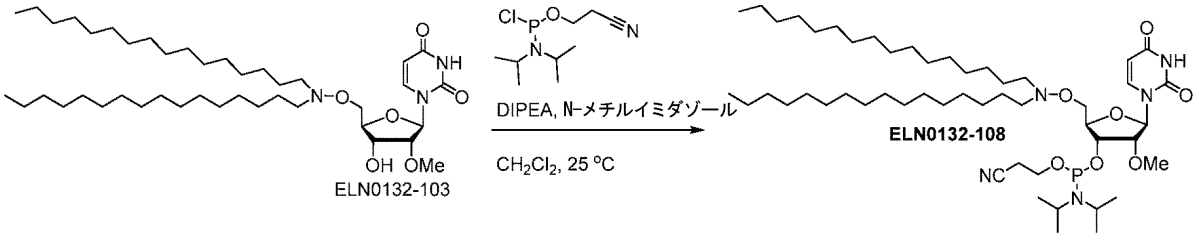


【０９０１】

２５℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５７（０．１２ｇ、１４３．４８μｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（５６．８４ｍｇ、２１５．２２μｍｏｌ、６２．９５μＬ、純度９９％）を、一度にゆっくりと加え、次いで、１２時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－１０３（０．０９１ｇ、収率８８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５５（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｔｄ、Ｊ＝７．６、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄｔ、Ｊ＝７．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、２．７２～２．６１（ｍ、５Ｈ）、１．５５（ｐ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、５Ｈ）、１．２５（ｓ、５５Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。

【０９０２】

３－［［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－１０８：



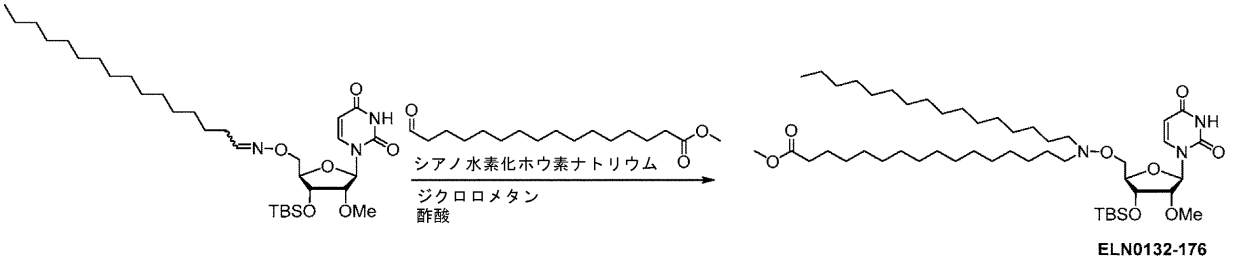
【０９０３】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－１０３（０．０８ｇ、１１０．７９μｍｏｌ）の透明な溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（７２．３２ｍｇ、５５３．９５μｍｏｌ、９７．４６μＬ）及びＮ－メチルイミダゾール（３２．１６ｍｇ、３８７．７６μｍｏｌ、３１．２２μＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（５５．２０ｍｇ、２２１．５８μｍｏｌ、５２．０８μＬ、純度９５％）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン

中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－１０８（０．０８５ｇ、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０８～７．７１（ｍ、１Ｈ）、５．９９（ｔ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．２１～４．０２（ｍ、３Ｈ）、３．９６～３．７７（ｍ、４Ｈ）、３．７４～３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．６５（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．１、１０．２、６．２Ｈｚ、６Ｈ）、１．５４（ｑ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、４Ｈ）、１．３５～１．１４（ｍ、６３Ｈ）、０．９１～０．８２（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１５２．０４、１５１．９８ｐｐｍ。

【０９０４】

メチル－１６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］ヘキサデカノエート　ＥＬＮ０１３２－１７６：

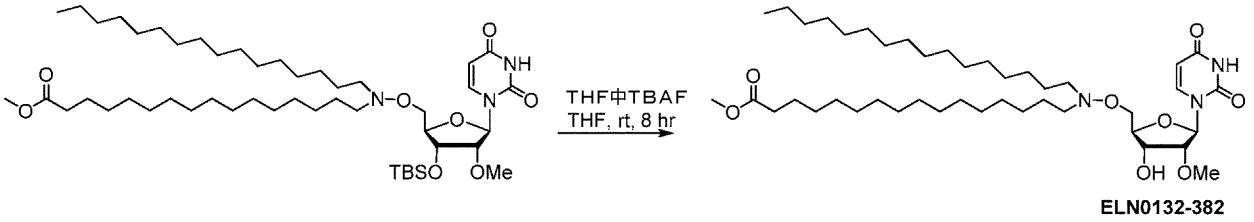


【０９０５】

乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）及び酢酸（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－５２（１．５ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４１０．０２ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ、純度９８％）を一度に加えて、反応混合物を１５℃で１．５時間撹拌した。得られた混合物に、１６－オキソヘキサデカン酸メチル（１．０５ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を加えて、１時間撹拌し続けた。反応物を再び１５℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４１０．０２ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を加えた。２．５時間後、ＴＬＣは、出発物質の消費を示した。反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。混合ＤＣＭ層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～４０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、ＥＬＮ０１３２－１７６（１．９５ｇ、収率９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．９６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９２（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ、Ｊ＝６．９、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２～４．０３（ｍ、２Ｈ）、３．９２～３．８２（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｓ、６Ｈ）、３．６５～３．５９（ｍ、１Ｈ）、３．５３（ｓ、３Ｈ）、２．７３～２．６２（ｍ、４Ｈ）、２．３０（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．６８～１．４８（ｍ、６Ｈ）、１．２５（ｓ、６３Ｈ）、０．８９（ｄ、Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１２Ｈ）、０．１０（ｄ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１７４．５０、１６３．３６、１５０．１８、１４０．３４、１０１．７０、８７．８３、８４．０３、８２．８７、７１．１８、６９．５７、６３．２１、５９．３３、５８．２９、５１．５８、３４．２５、３２．９４、３２．０６、２９．８４、２９．８１、２９．７６、２９．７４、２９．７１、２９．７０、２９．５９、２９．５７、２９．５０、２９．４０、２９．２９、２７．６２、２７．２５、２５．８８、２５．８２、２５．０９、２２．８３、１８．２４、１４．２６、－４．４０、－４．７４ｐｐｍ。$C_{49}H_{94}N_3O_8Si$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値８８０．６８１０、実測値８８０．６７９９。

【０９０６】

メチル－１６－（（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミド－イン－１（２Ｈ）－イル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（ヘキサデシル）アミノ）ヘキサデカノエート　ＥＬＮ０１３２－３８２：

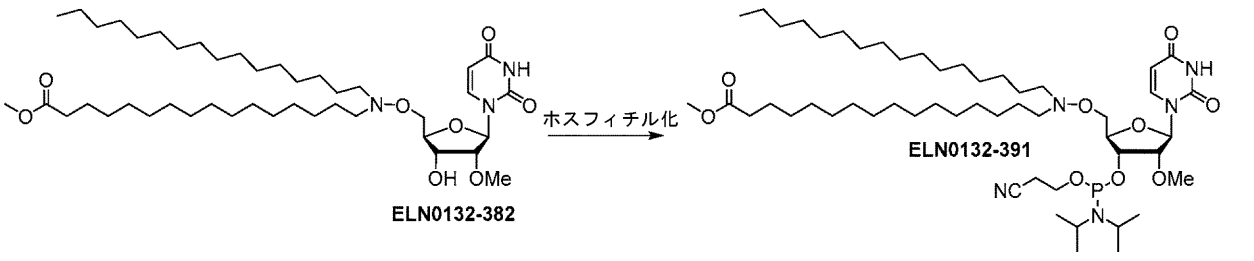


【０９０７】

２２℃のＴＨＦ（３０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－１７６（１．９ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（７３３．５７ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）を一度にゆっくりと加え、次いで、４時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色半固体としてＥＬＮ０１３２－３８２（１．３５ｇ、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄｄ、Ｊ＝８．４、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．７１～５．６５（ｍ、１Ｈ）、４．２２（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄｄ、Ｊ＝７．２、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．６７（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、３．６１（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、２．６７（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、５Ｈ）、２．３０（ｔｄ、Ｊ＝７．６、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．６４～１．５８（ｍ、３Ｈ）、１．５４（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、５Ｈ）、１．３５～１．２２（ｍ、４３Ｈ）、０．８８（ｔｄ、Ｊ＝７．１、２．１Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１７４．５２、１６３．１１、１５０．１５、１４０．１４、１０１．８７、８７．３５、８３．９０、８３．２０、７１．３２、６８．６３、５９．４９、５８．８０、５１．５９、３４．２６、３２．０７、２９．８５、２９．８３、２９．８１、２９．７８、２９．７６、２９．７４、２９．７０、２９．５９、２９．５１、２９．４０、２９．２９、２７．６４、２７．２５、２５．１０、２２．８３、１４．２６ｐｐｍ。Ｃ$_{43}$Ｈ$_{80}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{8}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値７６６．５９４５、実測値７６６．５９４９。

【０９０８】

メチル－１６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］ヘキサデカノエート　ＥＬＮ０１３２－３９１：



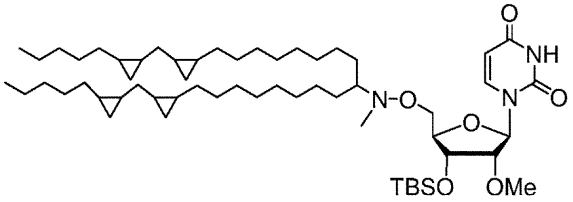
【０９０９】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３８２の透明な溶液に、Ｎ－メチル

イミダゾール（２０８．９７ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、２０２．８９μＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（１．１０ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（８０３．２５ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ、７５７．７８μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中６０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとして（１．３１ｇ、収率８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ９．０６（ｓ、１Ｈ）、８．２２～７．４５（ｍ、１Ｈ）、５．８８（ｄｄ、Ｊ＝１２．７、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６０（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９～４．２５（ｍ、１Ｈ）、４．２２～４．０９（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｔｄ、Ｊ＝１０．７、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１～３．７５（ｍ、４Ｈ）、３．７６～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．６０（ｓ、３Ｈ）、３．５０～３．３６（ｍ、３Ｈ）、２．７２～２．５８（ｍ、６Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１～１．４６（ｍ、７Ｈ）、１．３８～１．２５（ｍ、４９Ｈ）、１．１９（ｔｄ、Ｊ＝６．５、３．１Ｈｚ、１３Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１７４．８０、１６３．８６、１５１．３９、１４１．００、１４０．９７、１１９．５１、１１９．４１、１０２．５５、８８．２５、８７．８９、８３．７４、８３．７２、８３．３６、８３．３４、８３．２３、８３．２０、８３．０１、８２．９７、７２．８４、７２．７３、７１．７９、７１．７０、７１．５２、７１．４１、６０．９６、５９．７６、５９．７２、５９．７０、５９．６４、５９．３０、５９．１７、５９．０１、５８．９９、５８．５７、５８．５５、５５．３２、５１．８４、４４．１３、４４．１２、４４．０５、４４．０３、３４．５２、３２．６７、３０．４３、３０．４１、３０．４０、３０．３８、３０．３４、３０．３３、３０．３１、３０．２７、３０．２５、３０．２３、３０．１１、３０．０１、２９．８０、２８．１６、２８．１４、２７．８６、２５．７１、２５．０８、２５．０３、２４．９９、２４．９５、２４．９３、２４．９０、２３．４２、２１．０１、２０．９７、１４．５２、１４．４３ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１５０．０１、１４９．８５ｐｐｍ。

【０９１０】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［メチル－［９－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］－１－［８－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］オクチル］ノニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－３９０：



ELN0132-390

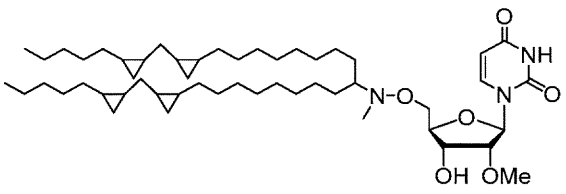
【０９１１】

１５℃の氷酢酸（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［［９－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］－１－［８－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］オクチル］ノニリデン］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．５６ｇ

、５８７．９２μｍｏｌ）の透明な溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９６．０６ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を一度に加え、１時間撹拌した。この得られた反応混合物に、ホルムアルデヒド（１９０．８４ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１７５．０８μＬ、純度３７％）をゆっくりと加え、１時間撹拌した。この混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９６．０６ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を加え、１５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－３９０（０．５６ｇ、収率９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．６９（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９３（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７～４．０７（ｍ、２Ｈ）、４．０４（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．８１（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｄｄ、Ｊ＝４．８、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｓ、４Ｈ）、１．５６～１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．４６～１．２３（ｍ、５０Ｈ）、１．２１～１．０７（ｍ、３Ｈ）、１．０３（ｄｔ、Ｊ＝１４．１、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、０．９１（ｓ、１０Ｈ）、０．８８（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．７８（ｄｔｄ、Ｊ＝１５．５、７．８、２．２Ｈｚ、４Ｈ）、０．６９（ｄｑｄ、Ｊ＝１５．０、７．０、３．９Ｈｚ、４Ｈ）、０．６１（ｔｄ、Ｊ＝８．４、４．２Ｈｚ、４Ｈ）、０．１０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、６Ｈ）、－０．２３～－０．３２（ｍ、４Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．１７、１５０．１４、１４０．２８、１０１．９０、８７．７６、８４．１６、８２．８４、６９．９３、６９．６０、６６．６９、５８．３５、４０．１７、３２．０５、３０．３７、３０．２１、３０．１７、３０．１２、３０．０４、２９．９４、２９．８９、２９．８６、２９．８３、２９．０６、２９．０３、２８．９０、２８．８６、２８．１８、２８．０３、２７．０４、２６．８８、２５．８４、２２．８７、１８．２５、１６．２０、１６．０８、１６．０６、１５．８１、１５．７９、１４．２７、１１．１７、１０．９９、－４．４０、－４．７１ｐｐｍ。$C_{58}H_{106}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値９６８．７８５１、実測値９６８．７８５８。

【０９１２】

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－［［メチル－［９－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］－１－［８－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］オクチル］ノニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－３９３：



ELN0132-393

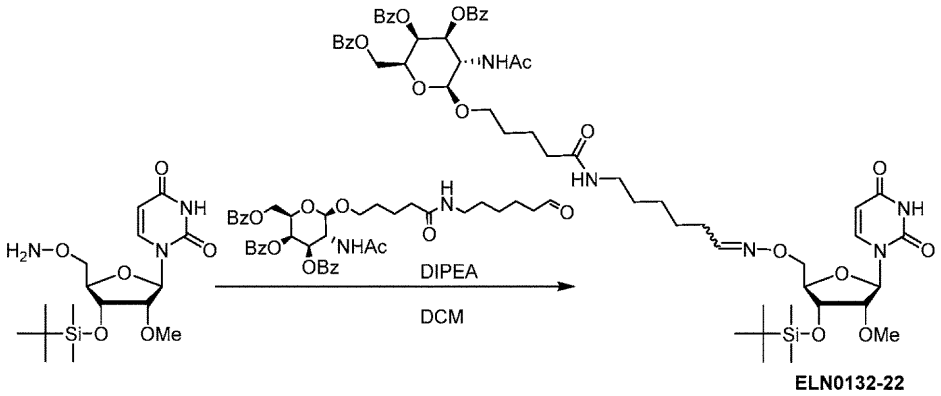
【０９１３】

２２℃のＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－３９０（０．５５ｇ、５６７．８６μｍｏｌ）の透明な溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（１９３．０１ｍｇ、７３８．２２μｍｏｌ、２１３．７５μＬ）を一度にゆっくりと加え、次いで、３時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色半固体としてＥＬＮ０１３２－３９３（０．４ｇ、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．５０（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、

Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９６（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄｄ、Ｊ＝８．２、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９（ｔｄ、Ｊ＝７．５、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｄｔ、Ｊ＝７．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、２．６４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｑ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｔｔ、Ｊ＝１４．１、５．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．３９（ｄｄｑ、Ｊ＝９．１、６．４、３．４Ｈｚ、１１Ｈ）、１．３７～１．２４（ｍ、３８Ｈ）、１．０３（ｄｔ、Ｊ＝１４．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、０．９４～０．８５（ｍ、６Ｈ）、０．８３～０．７４（ｍ、４Ｈ）、０．６９（ｐｔｄ、Ｊ＝８．６、５．３、３．０Ｈｚ、４Ｈ）、０．６１（ｔｄ、Ｊ＝８．４、４．１Ｈｚ、４Ｈ）、－０．２８（ｄｑ、Ｊ＝１７．１、５．１Ｈｚ、４Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６２．９２、１５０．０６、１４０．０７、１０２．０６、８７．２１、８３．９８、８３．１３、７０．０９、６８．６９、６６．７５、５８．８０、４０．４３、３２．０４、３０．３８、３０．１７、３０．０８、３０．０４、２９．８６、２９．８３、２９．０５、２９．０２、２８．８９、２８．８６、２８．１７、２８．０１、２６．９５、２６．８５、２２．８７、１６．１８、１６．０６、１６．０４、１５．８０、１５．７８、１４．２９、１１．１６、１０．９７ｐｐｍ。Ｃ$_{52}$Ｈ$_{92}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８５４．６９８６、実測値８５４．６９６０。

【０９１４】

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－３，４－ジベンゾイルオキシ－６－［５－［６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］テトラヒドロピラン－２－イル］メチルベンゾエート　ＥＬＮ０１３２－２２：



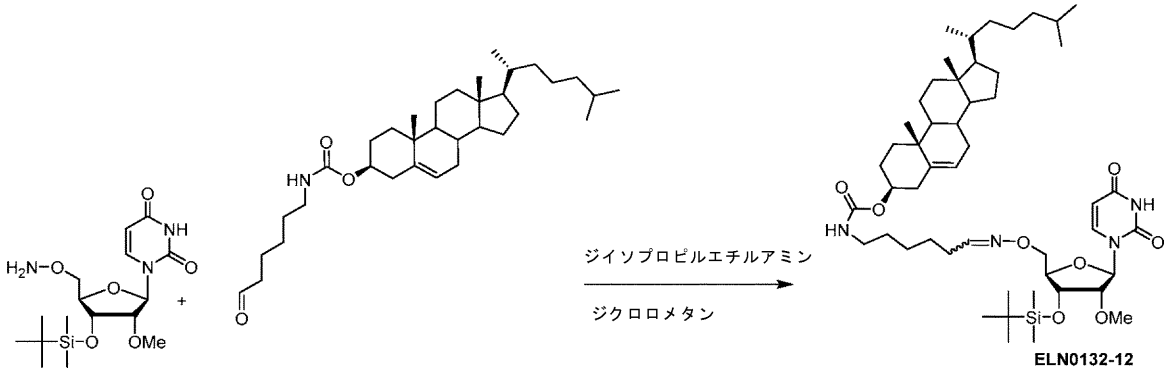
【０９１５】

乾燥ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノオキシメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（５０．５３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、０．０７ｍＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－３，４－ジベンゾイルオキシ－６－［５－オキソ－５－（６－オキソヘキシルアミノ）ペントキシ］テトラヒドロピラン－２－イル］安息香酸メチル（９４．３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を１６時間撹拌し、ＴＬＣは出発物質の消費を示した。全ての揮発性物質を蒸発させて、乾燥させ、得られたガム状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒勾配：ＤＣＭ中０～７％メタノール）によって精製して、白色固体化合物ＥＬＮ０１３２－２２（０．１０１ｇ、収率７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．３９（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、

１Ｈ）、７．９８～７．９０（ｍ、５Ｈ）、７．７０（ｄｄｄｄ、Ｊ＝１０．３、６．７、３．５、１．８Ｈｚ、５Ｈ）、７．６７～７．６３（ｍ、１．５Ｈ）、７．５８（ｄｄｄ、Ｊ＝８．３、７．４、６．３Ｈｚ、３Ｈ）、７．５３～７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．４３～７．３４（ｍ、２Ｈ）、６．８１（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．８０（ｄｄ、Ｊ＝５．９、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．７５（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄｄ、Ｊ＝２６．６、８．２、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．７３（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９～４．４１（ｍ、２Ｈ）、４．３８～４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．２３（ｍ、２．５Ｈ）、４．１９（ｄｄ、Ｊ＝１２．２、４．３Ｈｚ、０．５Ｈ）、４．１１（ｄｄｄ、Ｊ＝２０．７、１２．２、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．００（ｄｑ、Ｊ＝１１．５、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９（ｔｄ、Ｊ＝４．７、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８０（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５１（ｄｔ、Ｊ＝９．４、５．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．３４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｑ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．２４（ｄｔ、Ｊ＝８．１、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．１２（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．０９～１．９７（ｍ、２Ｈ）、１．７０（ｓ、３Ｈ）、１．５１（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、４Ｈ）、１．４０（ｄｑ、Ｊ＝２１．８、７．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．２７（ｑ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、０．８６（ｓ、９Ｈ）、０．０７（ｄｄ、Ｊ＝３．１、１．３Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１７１．７２、１６９．３６、１６５．２０、１６５．１５、１６４．８６、１６３．００、１５２．４９、１５１．９３、１５０．４１、１５０．３６、１４０．２７、１４０．１０、１３３．７８、１３３．５１、１３３．４８、１２９．２１、１２９．１７、１２９．０３、１２８．９８、１２８．７１、１２８．５９、１０２．０３、１０１．８８、１００．８９、８６．８４、８６．６７、８２．３２、８２．１３、８１．４４、８１．２８、７９．１６、７２．０４、７１．８４、６９．９７、６９．８６、６９．７０、６８．７５、６７．９２、６２．０３、５７．６５、５７．５７、４９．７４、３８．１８、３８．１６、３５．０３、２８．８９、２８．７５、２８．５９、２６．１６、２５．９３、２５．６２、２５．５８、２５．３６、２５．２０、２２．７０、２１．８６、－４．８５、－４．８８、－５．０６、－５．１５ｐｐｍ。Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$Ｎ$_4$Ｏ$_{16}$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１１２２．４７１９、実測値１１２２．４７３８。

【０９１６】

［（３Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１７Ｒ）－１７－［（１Ｒ）－１，５－ジメチルヘキシル］－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１１，１２，１４，１５，１６，１７－ドデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントロン－３－イル］－Ｎ－［（６Ｚ）－６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシル］カルバメート　ＥＬＮ０１３２－１２：



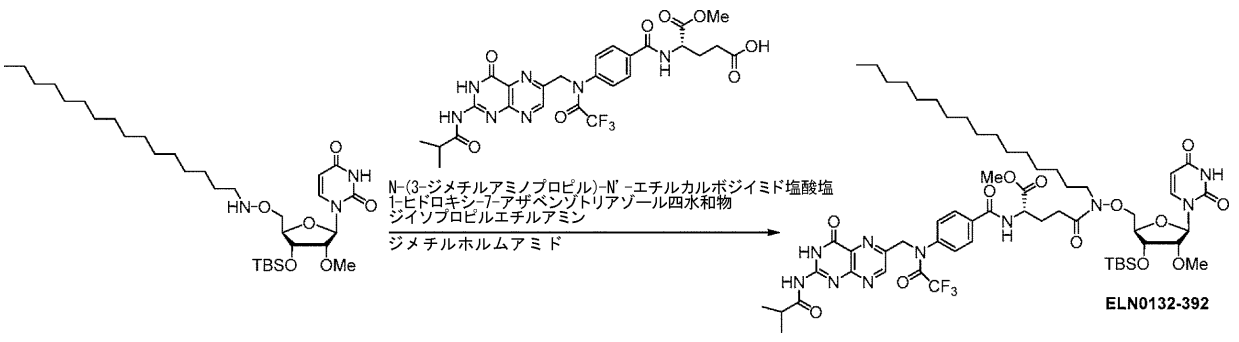
【０９１７】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノオキシメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－

イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．２４ｇ、６１９．３５ｕｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２４２．５６ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、３２６．９０μＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、［（３Ｓ，１０Ｒ，１３Ｒ，１７Ｒ）－１７－［（１Ｒ）－１，５－ジメチルヘキシル］－１０，１３－ジメチル－２，３，４，７，８，９，１１，１２，１４，１５，１６，１７－ドデカヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－３－イル］－Ｎ－（６－オキソヘキシル）カルバメート（５２６．９１ｍｇ、９９８．２８ｕｍｏｌ）を一度に加え、結果として得られた透明な溶液を２０時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離した。ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥＡ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－１２（０．５２７ｇ、収率９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ、２５℃）δ９．１９（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄｄ、Ｊ＝１９．０、８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｔ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、０．６Ｈ）、６．６９（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、０．４Ｈ）、５．９８～５．７８（ｍ、１Ｈ）、５．６６（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．３、８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄｄ、Ｊ＝４．５、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０（ｄ、Ｊ＝２５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４～４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．２９～４．１４（ｍ、３Ｈ）、３．６６（ｄｔ、Ｊ＝４．６、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．１６（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５１～２．１６（ｍ、４Ｈ）、２．０７～１．７２（ｍ、６Ｈ）、１．６０～１．２９（ｍ、１７Ｈ）、１．２８～１．０４（ｍ、１０Ｈ）、１．０２～０．９５（ｍ、５Ｈ）、０．９１（ｓ、１３Ｈ）、０．８６（ｄｄ、Ｊ＝６．６、１．８Ｈｚ、６Ｈ）、０．６７（ｓ、３Ｈ）、０．１４～０．０４（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$、２５℃）δ１６３．４２、１５６．３１、１５２．３５、１５１．５７、１５０．１６、１５０．１２、１４０．１３、１３９．９８、１２２．５９、１０１．９４、８８．６２、８３．７９、８２．７１、８２．６６、７４．４０、７１．６９、７１．３２、６９．６０、６９．４４、５８．６４、５８．５９、５６．８３、５６．２８、５０．１６、４２．４５、４０．７９、３９．８８、３９．６６、３８．７２、３７．１４、３６．７０、３６．３３、３５．９３、３２．０５、３２．０２、２９．８９、２９．８３、２９．４３、２８．３６、２８．３３、２８．１４、２６．６３、２６．３６、２６．００、２５．８３、２４．４２、２３．９７、２２．９５、２２．７０、２１．１８、１９．４７、１８．８６、１８．２７、１２．００、－４．５５、－４．５８、－４．７２、－４．７９ｐｐｍ。$C_{50}H_{85}N_4O_8Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８９７．６１３７、実測値８９７．６１１４。

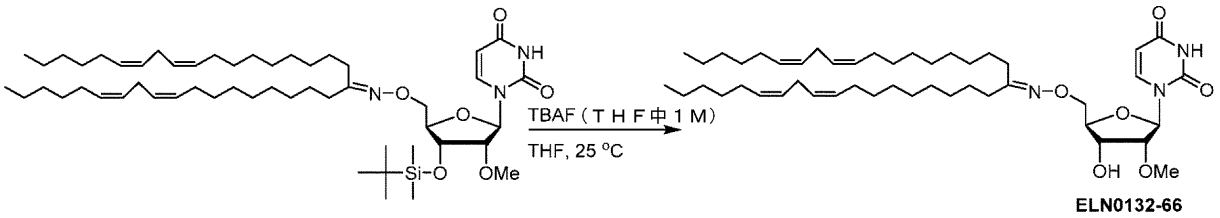
【０９１８】

メチル－（２Ｓ）－５－［［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］－２－［［４－［［２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－４－オキソ－３Ｈ－プテリジン－６－イル］メチル－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ベンゾイル］アミノ］－５－オキソ－ペンタノエート　ＥＬＮ０１３２－３９２：



【０９１９】
ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中の（４Ｓ）－５－メトキシ－４－［［４－［［２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－４－オキソ－３Ｈ－プテリジン－６－イル］メチル－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ベンゾイル］アミノ］－５－オキソ－ペンタン酸（０．５６ｇ、９０１．０２μｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（１７２．７２ｍｇ、９０１．０２μｍｏｌ）１－ヒドロキシル－７－アザベンゾトリアゾール四水和物（１８７．５６ｍｇ、９０１．０２μｍｏｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（３４９．３４ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、４７０．８１μＬ）を一度に加えた。５分後、１－［４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（５５１．３６ｍｇ、９０１．０２μｍｏｌ）を加え、得られた混合物を２５℃で１０時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去し、残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、及びブライン（３０×３ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－３９２（０．８１ｇ、６６６．４３μｍｏｌ、収率７３．９６％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１２．５４（ｓ、１Ｈ）、１０．１４（ｓ、１Ｈ）、９．９９（ｓ、１Ｈ）、８．９６（ｓ、１Ｈ）、７．８５～７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．６３～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４２（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．７６（ｓ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．３、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．２９（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２１（ｄ、Ｊ＝１５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４～４．６７（ｍ、１Ｈ）、４．２０～４．１３（ｍ、２Ｈ）、４．０８（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）、３．６９（ｓ、２Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、２．８２（ｓ、１Ｈ）、２．６８（ｓ、２Ｈ）、２．３４（ｄ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．２１～２．１２（ｍ、１Ｈ）、１．５９（ｓ、２Ｈ）、１．３０～１．２２（ｍ、３５Ｈ）、０．９０（ｓ、１０Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１８０．５３、１７３．６７、１７３．５４、１７２．７３、１７１．４４、１６９．１７、１６５．９３、１６３．４２、１５９．６３、１５７．７６、１５７．５２、１５７．２８、１５７．０３、１５４．８２、１５１．３０、１５０．０４、１４９．８８、１４９．００、１４８．８３、１４２．２７、１４１．９５、１３９．８３、１３４．４８、１３１．０６、１３０．７１、１３０．６３、１２８．９８、１２８．６１、１２８．１８、１１９．０６、１１７．１５、１１５．２４、１１３．３３、１０２．５４、８９．４１、８３．００、８１．０２、７２．３６、６９．７０、５８．６３、５８．３８、５４．５６、５３．５８、５３．０３、５２．９９、５２．７９、４６．０６、３６．５０、３２．０５、２９．８４、２９．８２、２９．７９、２９．７８、２９．７２、２９．６８、２９．５０、２９．４７、２７．２９、２６．９０、２５．７５、２２．８３、１９．０５、１９．０２、１９．００、１８．９８、１８．２０、１４．２７、０．１３、－４．３６、－４．８６ｐｐｍ。^{19}F ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ－６７．０３ｐｐｍ。$C_{58}H_{86}F_3N_{10}O_{13}Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１２１５．６０９７、実測値１２１５．６０９７。

【０９２０】
１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－［［［（１０Ｚ，１３Ｚ）－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］ノナデカ－１０，１３－ジエニリデン］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン　ＥＬＮ０１３２－６６：

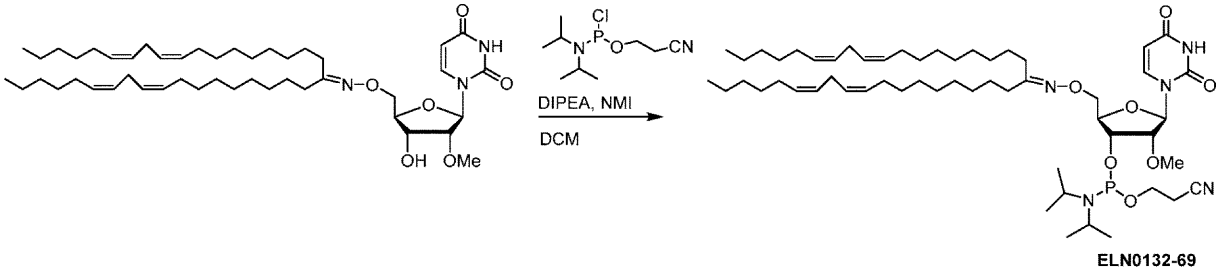


【０９２１】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［［（１０Ｚ，１３Ｚ）－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］ノナデカ－１０，１３－ジエニリデン］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．７ｇ、７８０．９０ｕｍｏｌ）の透明な溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（３１２．５１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を２２℃で加えた。反応混合物を１２時間撹拌し、次いで、揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させた。そのように得られた粗残渣を、コンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥＡ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－６６（０．３７ｇ、収率６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳ、２５℃）δ１０．０８（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９４（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４～５．０７（ｍ、８Ｈ）、４．４１（ｄｄ、Ｊ＝１２．６、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９～４．１７（ｍ、２Ｈ）、４．１１（ｄｔ、Ｊ＝７．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｄｄ、Ｊ＝５．１、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｓ、３Ｈ）、２．９２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．７５（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、４Ｈ）、２．３１～２．２０（ｍ、２Ｈ）、２．１８～２．０８（ｍ、２Ｈ）、２．０８～１．９０（ｍ、８Ｈ）、１．４５（ｑ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、４Ｈ）、１．３９～１．１３（ｍ、３４Ｈ）、０．８６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、２５℃）δ１６３．７２、１６２．７２、１５０．３９、１３９．６２、１３０．２１、１３０．１１、１３０．０９、１２８．０７、１２８．０５、１２７．９８、１０２．１９、８７．４７、８３．８９、８３．３６、７１．６７、６８．９５、５８．７４、３４．０２、３１．５８、２９．９８、２９．７０、２９．５１、２９．４８、２９．４３、２９．４０、２９．３２、２８．３２、２７．２８、２７．２６、２６．６１、２５．９３、２５．７０、２２．６２、１４．１２ｐｐｍ。Ｃ$_{47}$Ｈ$_{80}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値７８２．６０４７、実測値７８２．６０５６。

【０９２２】

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－［［［（１０Ｚ，１３Ｚ）－１－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］ノナデカ－１０，１３－ジエニリデン］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル　ＥＬＮ０１３２－６９：



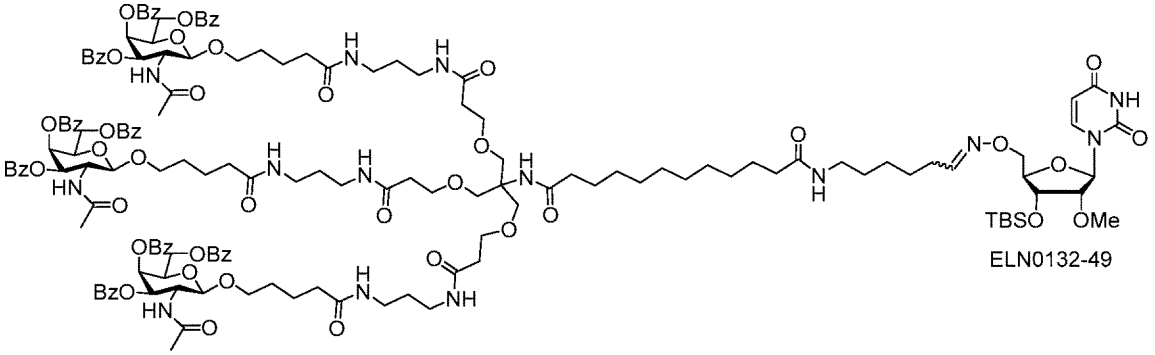
【０９２３】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－６６（０．３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の透明

な溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２４８ｇ、１．９２ｍｍｏｌ、０．３３ｍＬ）及びＮＭＩ（０．１１ｇ、１．３４ｍｍｏｌ、０．１１ｍＬ）を２２℃で加えた。反応混合物を５分間撹拌し、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（０．１８２ｇ、０．７７ｍｍｏｌ、０．１７ｍＬ）を一度に加えた。２２℃で１時間撹拌し続け、その後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－６９（０．３ｇ、収率８０％）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ、２５℃）δ８．３４（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝１３．３、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．０１（ｔ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．６５（ｄｄ、Ｊ＝８．１、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４～５．１５（ｍ、８Ｈ）、４．５０～４．３４（ｍ、２．５Ｈ）、４．３０～４．１６（ｍ、１．５Ｈ）、３．９６～３．８３（ｍ、１．７Ｈ）、３．８１～３．７０（ｍ、１．３Ｈ）、３．６５（ｄｄｄｄ、Ｊ＝１４．８、１０．５、７．３、６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．５２（ｓ、１．８Ｈ）、３．４７（ｓ、１．２Ｈ）、２．７７（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）、２．７０～２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．２７（ｄｄｄ、Ｊ＝１２．８、６．５、４．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．１６（ｄｔ、Ｊ＝８．３、６．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０４（ｄｄ、Ｊ＝７．８、６．３Ｈｚ、８Ｈ）、１．４７（ｑ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．４１～１．２４（ｍ、３５Ｈ）、１．２６～１．０９（ｍ、１３Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$、２５℃）δｐｐｍ。^{31}P ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、$CDCl_3$、２５℃）δ１５２．６２、１５１．８４ｐｐｍ。$C_{56}H_{97}N_5O_7P$ $[M+H]^+$のＨＲＭＳ計算値１００４．６９４５、実測値１００４．６９７８。

【０９２４】

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［［（６Ｅ）－６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシル］アミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジベンゾイルオキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］安息香酸メチル　ＥＬＮ０１３２－４９：



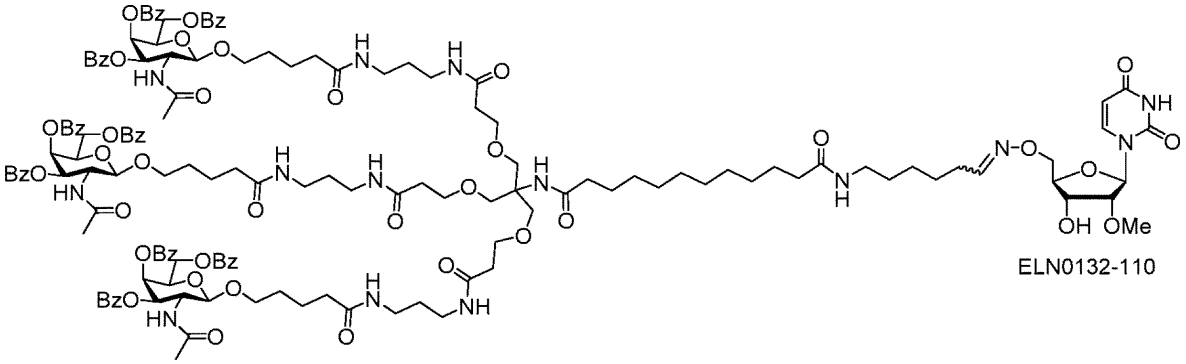
【０９２５】

乾燥ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－６（０．１２５ｇ、３２２．５

８ｕｍｏｌ）の透明溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１２６．３３ｍｇ、９６７．７４ｕｍｏｌ、１７０．２６ｕＬ）を２５℃で加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで、ＴｒｉＧａｌＮＡｃ－アルデヒド（８５８．６９ｍｇ、３２２．５８ｕｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を１８時間撹拌し、ＴＬＣを確認すると、出発物質の消費を示した。全ての揮発性物質を蒸発させて、乾燥させ、得られたガム状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン中０～１０％メタノール）によって精製して、白色固体としてＥＬＮ０１３２－４９（０．９１ｇ、収率９３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１１～８．０４（ｍ、５Ｈ）、８．０３～７．９６（ｍ、５Ｈ）、７．８１（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．１Ｈｚ、５Ｈ）、７．６１～７．３７（ｍ、１９Ｈ）、７．３３～７．２３（ｍ、１２Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、５Ｈ）、６．７０～６．４５（ｍ、１Ｈ）、５．９８～５．７９（ｍ、４Ｈ）、５．６７～５．５７（ｍ、２Ｈ）、４．８１（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．６４（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、６．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．３９（ｄｄｄ、Ｊ＝１７．８、１１．２、７．８Ｈｚ、５Ｈ）、４．３０～４．１２（ｍ、４Ｈ）、４．０２（ｄｄ、Ｊ＝１０．３、５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．６９～３．４３（ｍ、１８Ｈ）、３．２７（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１３Ｈ）、２．３９（ｓ、１Ｈ）、２．３５～２．０６（ｍ、６Ｈ）、１．８６（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１０Ｈ）、１．８２～１．４３（ｍ、１９Ｈ）、１．２１（ｓ、９Ｈ）、０．９０（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、９Ｈ）、０．０８（ｄｄ、Ｊ＝３．６、２．７Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。

【０９２６】

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［［（６Ｅ）－６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシル］アミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジベンゾイルオキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］安息香酸メチル　ＥＬＮ０１３２－１１０：



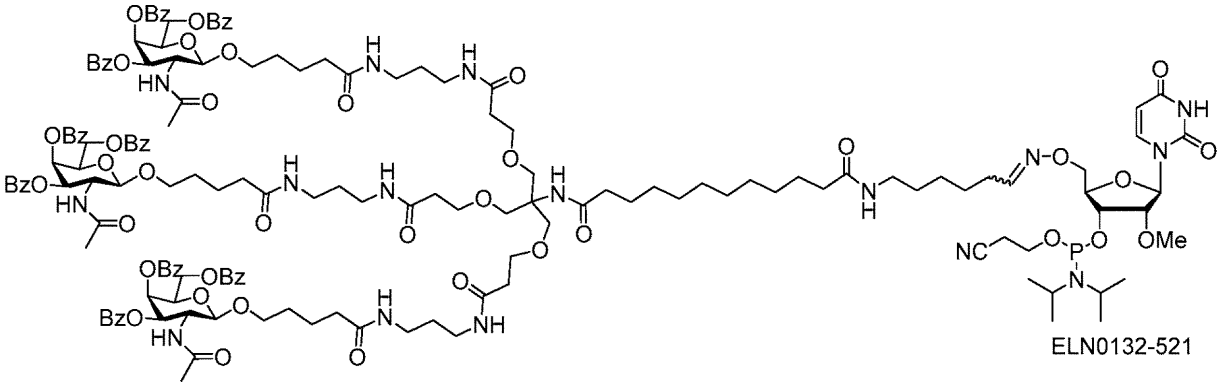
【０９２７】

２５℃のＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－４９（０．２５ｇ、８２．４７μｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（４３．５６ｍｇ、１６４．９４μｍｏｌ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、２４時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：１～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、ＥＬＮ０１３２－１１０（０．２０

５ｇ、収率８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１１～８．０５（ｍ、６Ｈ）、８．０２～７．９７（ｍ、６Ｈ）、７．８２（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．４Ｈｚ、５Ｈ）、７．７８～７．６９（ｍ、１Ｈ）、７．６９～７．５１（ｍ、６Ｈ）、７．４９～７．３５（ｍ、１０Ｈ）、７．３１～７．２４（ｍ、１１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、５Ｈ）、６．７２～６．４９（ｍ、１Ｈ）、５．９１（ｄｄ、Ｊ＝１６．５、３．１Ｈｚ、３Ｈ）、５．６９～５．５８（ｍ、２Ｈ）、４．８２（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．６４（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、６．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．４８～４．３８（ｍ、４Ｈ）、４．３４～４．２１（ｍ、４Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｄｔ、Ｊ＝１０．１、５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．７６（ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６～３．５２（ｍ、１２Ｈ）、３．３３～３．１２（ｍ、１４Ｈ）、２．４０（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、５Ｈ）、２．３２～２．０５（ｍ、７Ｈ）、１．８７（ｓ、８Ｈ）、１．８０～１．４２（ｍ、８Ｈ）、１．３５～１．１２（ｍ、１１Ｈ）ｐｐｍ。観測値　ＭＡＬＤＩ　ＭＳ：２９４１．６７［計算値　化学式に対する分子量：Ｃ１５２Ｈ１９０Ｎ１４ＮａＯ４４、２９４０．２３５８］。

【０９２８】

［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［［（６Ｅ）－６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシル］アミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジベンゾイルオキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］安息香酸メチル　ＥＬＮ０１３２－５２１：



【０９２９】

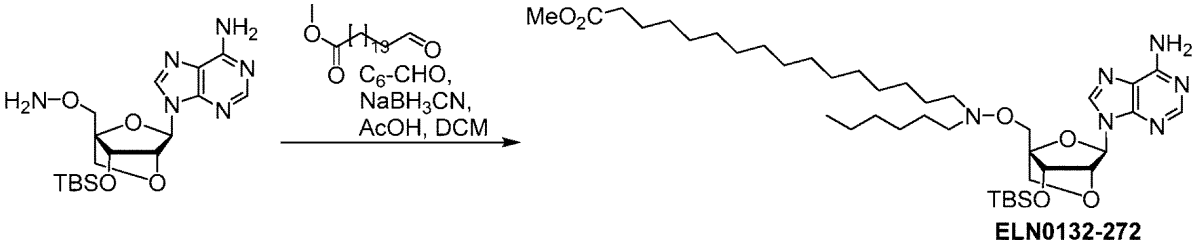
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－１１０（０．３ｇ、１０２．８４μｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ－メチルイミダゾール（１２．６６ｍｇ、１５４．２６μｍｏｌ、１２．３０μＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（６６．４５ｍｇ、５１４．１９μｍｏｌ、８９．５６μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（４８．６８ｍｇ、２０５．６８μｍｏｌ、４５．９２μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％ＮａＨＣＯ$_{3}$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（３％ＴＥＡを含むＤＣＭ中０～３％Ｍｅ

ＯＨ）によって精製して、白色発泡体としてＥＬＮ０１３２－５２１（０．２７ｇ、収率８４％）を得た。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１５０．１２、１５０．０７、１４９．９０ｐｐｍ。

【０９３０】

ＬＮＡ－Ａ類似体：

メチル－１６－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（６－アミノプリン－９－イル）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ－ヘキシル－アミノ］ヘキサデカノエート　ＥＬＮ０１３２－２７２：

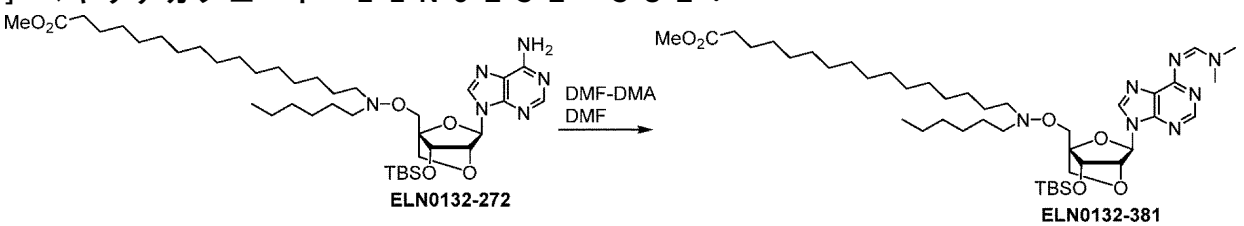


【０９３１】

ＤＣＭ（１３．８７ｍＬ）中のＯ－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（６－アミノプリン－９－イル）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メチル］ヒドロキシルアミン（０．７ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサナール（２６２．６９ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、３１４．９７μＬ、純度９８％）を２２℃で加えた。得られた透明な溶液を、１０時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離した。ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥＡ）によって精製して、中間体を得た。この中間体をＤＣＭ（１３．８７ｍＬ）及び酢酸（４．６２ｍＬ）の混合物中に再び溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９４．６９ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ、純度９５％）を数回に分けて加えた。反応混合物を１時間撹拌し、１６－オキソヘキサデカン酸メチル（７３１．０５ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、５０１．９４μＬ）をそれに加えた。１時間撹拌し続け、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの第２のバッチ（２９４．６９ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ、純度９５％）を加えた。反応混合物を、３時間後にＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を、水（１０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離した。ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥＡ）によって精製して、白色固体としてＥＬＮ０１３２－２７２（０．６０ｇ、収率４６％）を得た。$C_{40}H_{73}N_6O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７６１．５３６１、実測値７６１．５３５８。

【０９３２】

メチル－１６－［［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－６－［６－［（Ｚ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］プリン－９－イル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ－ヘキシル－アミノ］ヘキサデカノエート　ＥＬＮ０１３２－３８１：

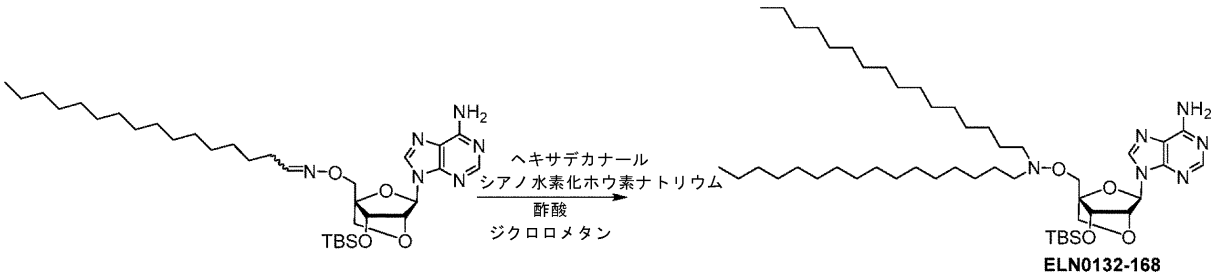


【０９３３】

ジメチルホルムアミド中のメチル１６－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（６－アミノプリン－９－イル）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ－ヘキシル－アミノ］ヘキサデカノエート（０．４ｇ、５２５．５４μｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（９３．９４ｍｇ、７８８．３１μｍｏｌ、１０５．５５μＬ）を一度に加え、反応混合物を６５℃で４時間撹拌した。ＴＬＣを確認し、揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）中に溶解させ、有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中３０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとしてＥＬＮ０１３２－３８１（０．３８ｇ、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．９５（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．５２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．００（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．６６（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～４．０５（ｍ、２Ｈ）、４．０２（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．２７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．２１（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、２．６７（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、４Ｈ）、２．２９（ｔｄ、Ｊ＝７．６、２．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．５４（ｑ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、４Ｈ）、１．３４～１．２２（ｍ、２９Ｈ）、０．９０～０．８４（ｍ、１２Ｈ）、０．０５～－０．０８（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１７４．４９、１５９．７２、１５８．０９、１５２．８５、１５０．５２、１３９．８０、１２６．６３、８６．８９、８６．７６、７９．１７、７２．７０、７２．１４、６９．２０、５９．５１、５１．５７、４１．４２、３５．３０、３４．２６、３１．９１、２９．８１、２９．７８、２９．７６、２９．７４、２９．７２、２９．６０、２９．４０、２９．３０、２７．６３、２７．３５、２７．２９、２５．７１、２５．１０、２２．７６、１７．９９、１４．１９、－４．６０、－５．０３ｐｐｍ。$C_{43}H_{78}N_7O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８１６．５７８３、実測値８１６．５７５６。

【０９３４】

９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－アミン　ＥＬＮ０１３２－１６８：



ELN0132-168

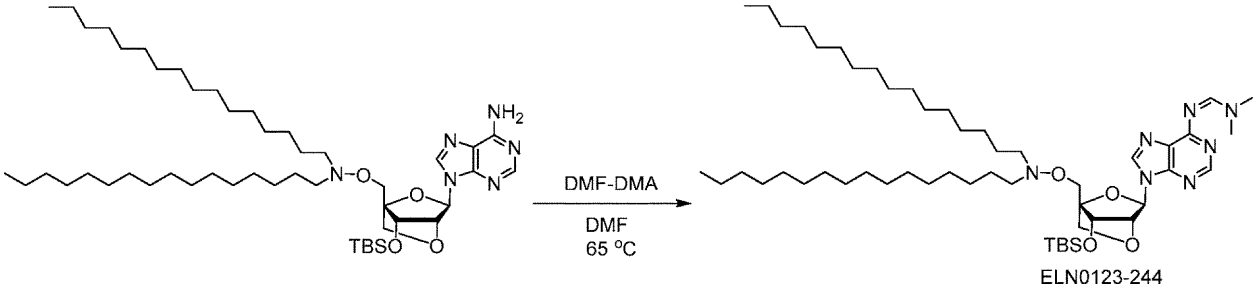
【０９３５】

酢酸（７ｍＬ）中の９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［（ヘキサデシリデンアミノ）オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－アミン（０．２５ｇ、３９６．２４μｍｏｌ）の透明な溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６６．０６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を一度に加え、１５℃で１時間撹拌した。ヘキサデカナール（９５．２６ｍｇ、３９６．２４μｍｏｌ）を反応混合物に加え、２０℃で１時間更に撹拌した。最後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの第２の部分（６６．０６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、純

度９８％）を、得られた濁った混合物に加え、２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ＥＬＮ０１３２－１６８（０．１５ｇ、収率４４％）を得た。$C_{49}H_{93}N_6O_4Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８５７．７０２８、実測値８５７．７０１６。

【０９３６】

（Ｚ）－Ｎ’－（９－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（（ジヘキサデシルアミノ）オキシ）メチル）－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－９Ｈ－プリン－６－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミドアミド　ＥＬＮ０１３２－２４４：

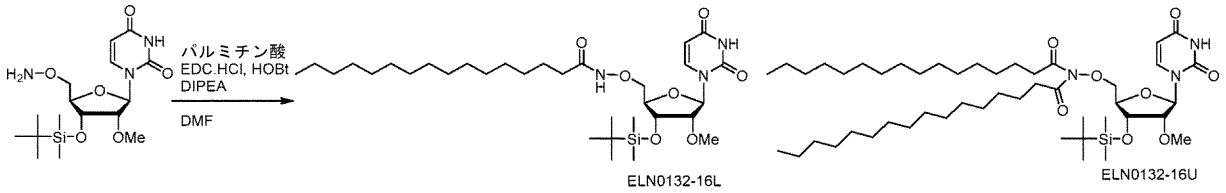


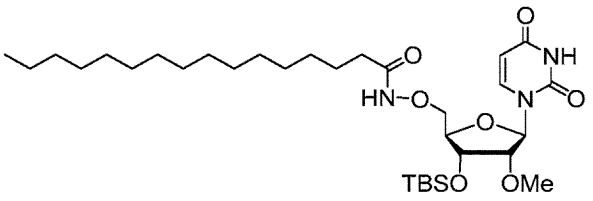
【０９３７】

ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－１６８（０．４ｇ、４６６．５４μｍｏｌ）の透明な溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（８８．７１ｍｇ、６９９．８１μｍｏｌ、９９．６８μＬ）を一度に加え、反応混合物を６５℃で４時間撹拌した。ＴＬＣを確認し、揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）中に溶解させ、有機層をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中３０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色吸湿性固体としてＥＬＮ０１３２－２４４（０．３５ｇ、収率８２％）を得た。$C_{52}H_{98}N_7O_4Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値９１２．７４５０、実測値９１２．７４３８。

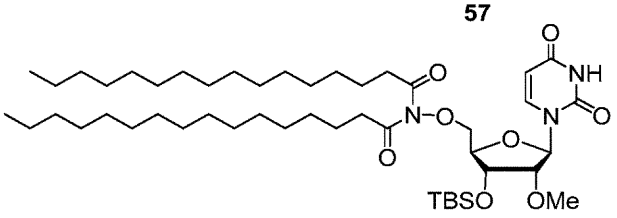
【０９３８】

ＥＬＮ０１３２－１６Ｌ：





57



58

【０９３９】

Ｎ－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）パルミタミド（５７、ＥＬＮ０１３２－１６Ｌ）：ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のパルミチン酸（１６０．４２ｍｇ、６１９．３５ｕｍｏｌ、１８８．０７ｕＬ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（１１８．７３ｍｇ、６１９．３５ｕｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３４．７６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１８１．６１ｕＬ）を加え、２５℃で１０分間撹拌した。この得られた反応混合物に、１－ヒドロキシルベンゾトリアゾール水和物（９７．７８ｍｇ、６１９．３５ｕｍｏｌ）を加え、５分間撹拌し続けた。１４（０．２ｇ、５１６．１３ｕｍｏｌ）を、この得られた反応混合物にゆっくりと加え、１２時間撹拌した。ＴＬＣでは、２つの非極性スポットが観察された。反応混合物を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１０ｍＬ）を加えることによってクエンチした。有機化合物を、水層からＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し（４×２０ｍＬ）、分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。得られたガム状残渣を、コンビフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～７５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色吸湿性固体として５７（０．１６ｇ、収率５０％）及びジアルキル化された５８（０．１５ｇ、収率３４％）を得た。

【０９４０】

５７のデータに関して、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ９．７５（ｓ、１Ｈ）、９．１１（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５～５．５１（ｍ、２Ｈ）、４．３７（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６～３．９６（ｍ、３Ｈ）、３．９０～３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．４７（ｓ、３Ｈ）、２．０４（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｐ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、２４Ｈ）、０．８７（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１２Ｈ）、０．１０（ｄ、Ｊ＝４．１Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１７１．３４、１６３．７５、１５０．５５、１４１．７０、１０２．６５、８９．７８、８３．０７、８２．８７、７４．８１、６９．８３、５８．５２、３３．３２、３２．０３、２９．８１、２９．７７、２９．７４、２９．６０、２９．４６、２９．４５、２９．３９、２５．８０、２５．４０、２２．７９、１８．２１、１４．２２、－４．５７、－４．

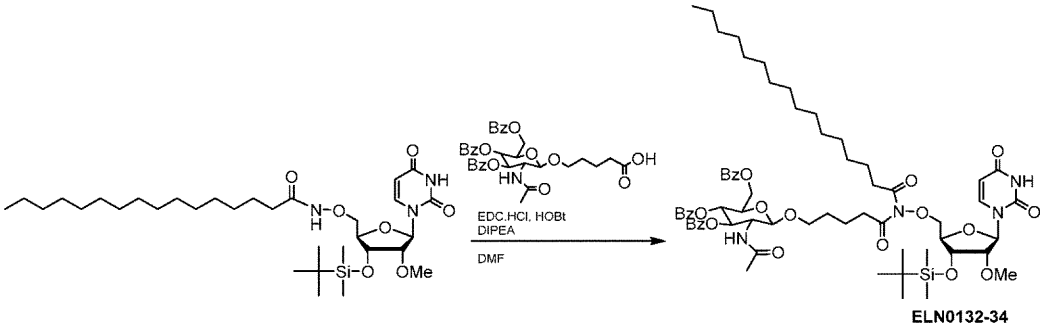
７５ｐｐｍ。$C_{32}H_{60}N_3O_7Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６２６．４２０１、実測値６２６．４２０７。

【０９４１】

Ｎ－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－Ｎ－パルミトイルパルミタミド（５８、ＥＬＮ０１３２－１６Ｕ）のデータ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．８６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９１（ｄ、Ｊ＝３．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．７４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．２６～４．０７（ｍ、４Ｈ）、３．７８（ｄｄ、Ｊ＝５．０、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｔｄ、Ｊ＝７．３、５．６Ｈｚ、４Ｈ）、１．６４（ｐ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、４Ｈ）、１．３８～１．２０（ｍ、５２Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）、０．９０～０．８５（ｍ、６Ｈ）、０．１３（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１７２．７１、１６３．６０、１５０．３８、１４０．４６、１０２．６２、８８．７９、８２．９８、８２．０４、７４．４３、６９．９８、６０．４６、５８．２７、５３．５１、３６．６７、３２．０２、２９．７９、２９．７８、２９．７５、２９．７１、２９．５７、２９．５１、２９．４５、２９．２４、２５．７９、２４．１９、２２．７８、２１．１０、１８．１９、１４．２９、１４．２０、－４．４７、－４．７６ｐｐｍ。$C_{48}H_{88}N_3O_8Si$［Ｍ－Ｈ］$^-$のＬＣＭＳ計算値８６２．６３、実測値８６２．６。

【０９４２】

［５－アセトアミド－３，４－ジベンゾイルオキシ－６－［５－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデカノイル－アミノ］－５－オキソ－ペントキシ］テトラヒドロピラン－２－イル］メチルベンゾエート ＥＬＮ０１３２－３４：



【０９４３】

ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の５－［３－アセトアミド－４，５－ジベンゾイルオキシ－６－（ベンゾイルオキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタン酸（０．５９ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．１８ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシルベンゾトリアゾール水和物（０．０７４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．２９８ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。この透明な溶液に、Ｎ－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ］ヘキサデカンアミド（０．５３ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を一度に加え、２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物に、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）及びＥＡ（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、ブライン（１００ｍＬ）及び１０％NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）で再び洗浄した。次いでＥＡ層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を

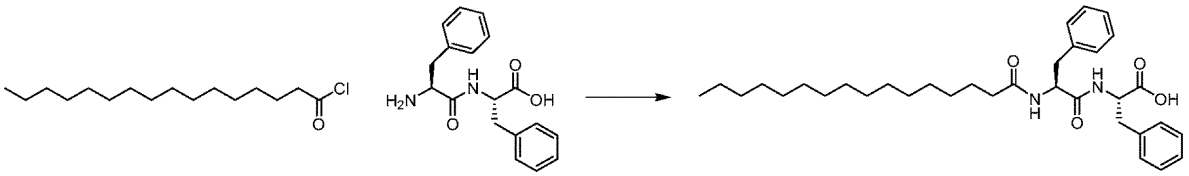
蒸発させて、乾燥させ、そのように得られた粗塊をコンビフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～７０％ＥＡ）によって精製して、白色固体としてＥＬＮ０１３２－３４（０．５ｇ、収率４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、ＴＭＳ、２５℃）δ８．８３（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４～８．０７（ｍ、２Ｈ）、８．０４～７．９６（ｍ、２Ｈ）、７．８７～７．７９（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４～７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．５７～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．４４（ｍ、３Ｈ）、７．４１（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４～７．２７（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．８９（ｄｄ、Ｊ＝３．５、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．８７（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．７７（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５～４．２４（ｍ、４Ｈ）、４．２４～４．１４（ｍ、３Ｈ）、３．９９（ｄｔ、Ｊ＝９．５、５．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．８５（ｄｄ、Ｊ＝５．１、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｄｔ、Ｊ＝９．６、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）、２．８３～２．６１（ｍ、４Ｈ）、１．８７（ｓ、３Ｈ）、１．６８（ｄｄｔ、Ｊ＝４０．７、２２．１、７．２Ｈｚ、６Ｈ）、１．３８～１．１５（ｍ、２５Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、０．１３（ｄ、Ｊ＝４．１Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、２５℃）δ１７２．６６、１７２．４４、１７０．６１、１６６．０４、１６６．０１、１６５．７３、１６３．７０、１５０．３０、１４０．７９、１３３．４５、１３３．２６、１３３．１６、１３０．０１、１２９．８２、１２９．７３、１２９．５４、１２９．２９、１２９．０７、１２８．５７、１２８．４１、１２８．３２、１０２．５５、１０１．２４、８８．９３、８２．５９、８２．１０、７４．５５、７１．１６、７１．０４、６９．９６、６９．１７、６８．０１、６２．３３、５８．１５、５１．７８、３６．５４、３６．２４、３１．９０、２９．６７、２９．６４、２９．６０、２９．４７、２９．４２、２９．３３、２９．１５、２８．７８、２５．７０、２４．０８、２３．２８、２２．６７、２０．７１、１８．０８、１４．１１、－４．５８、－４．８１ｐｐｍ。Ｃ$_{66}$Ｈ$_{93}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{17}$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値１２４１．６３０５、実測値１２４１．６２７２。

【０９４４】

アミノオキシリガンドの合成：

ＡＯＣＣコンジュゲーションのための短い親油性ペプチドアルデヒドの合成：

（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－（ヘキサデカノイルアミノ）－３－フェニル－プロパノイル］アミノ］－３－フェニル－プロパン酸　ＥＬＮ０１３２－２９５：



【０９４５】

丸底フラスコ中の（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－２－アミノ－３－フェニル－プロパノイル］アミノ］－３－フェニル－プロパン酸（１．０ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）６０ｍＬの１Ｍ　ＮａＯＨの透明な溶液に、塩化ヘキサデカノイル（８７９．９６ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を、１６時間撹拌した。懸濁液を１４ｍＬの５Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。濾過後に得られた残渣を、水及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、白色固体としてＥＬＮ０１３２－２９５（１．５ｇ、収率８５．０７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ８．０３（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．１７（ｍ、６Ｈ）、７．２０～７．０９（ｍ、５Ｈ）、４．５２～４．３７（ｍ、０Ｈ）、４．２８（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．０８

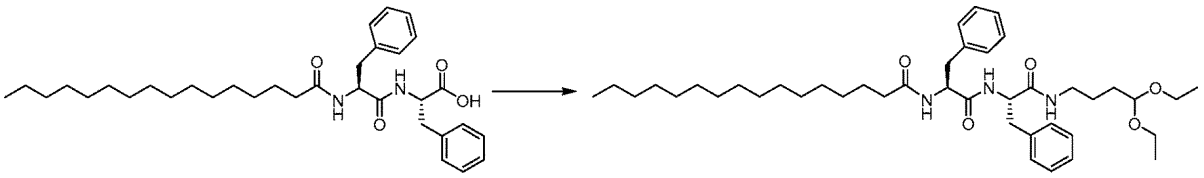
（ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．０３～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．６７（ｄｄ、Ｊ＝１３．９、１０．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．１８（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｔｄ、Ｊ＝７．３、３．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３（ｓ、２９Ｈ）、０．８８～０．８２（ｍ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１７４．４８、１７２．７０、１７１．９１、１７１．０５、１３８．１９、１３７．９２、１２９．３２、１２９．１２、１２７．９３、１２７．８５、１２６．１１、１２６．００、５３．９９、５３．７６、３７．３５、３６．７７、３５．１９、３３．７２、３１．２８、２９．０４、２９．００、２８．９７、２８．９０、２８．８８、２８．７９、２８．７４、２８．６９、２８．５５、２８．４２、２５．１４、２４．５１、２２．０８、１３．９３ｐｐｍ。

【０９４６】

参考文献：ＣｈｅｍＮａｎｏＭａｔ，２０１８，４，７９６－８００、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０９４７】

Ｎ－［（１Ｓ）－１－ベンジル－２－［［（１Ｓ）－１－ベンジル－２－（４，４－ジエトキシブチルアミノ）－２－オキソ－エチル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ヘキサデカンアミド　ＥＬＮ０１３２－２９８：



【０９４８】

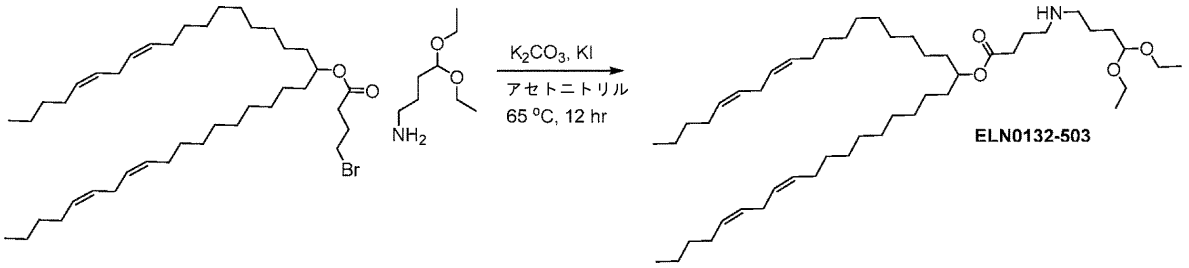
乾燥ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中のＥＬＮ０１３２－２９５（１．２ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＨＢＴＵ（１．０１ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシルベンゾトリアゾール水和物（４０８．５６ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、及びジイソプロピルエチルアミン（１．４２ｇ、１０．８９ｍｍｏｌ、１．９２ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を５分間撹拌し、次いで、４－アミノブチルアルデヒドジエチルアセタール（１．１７ｇ、６．５４ｍｍｏｌ、純度９０％）を加えた。得られた混合物を２２℃で１６時間撹拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、NH_4Cl溶液（２×３０ｍＬ）、ＮａＨＣＯ３溶液（２×４０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた固体残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）と共蒸発させ、２２℃で一晩乾燥させ続け、黄色がかった白色固体としてＥＬＮ０１３２－２９８（０．９８ｇ、収率６４．８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３４～７．０３（ｍ、１０Ｈ）、７．０１～６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．５３～６．２５（ｍ、１Ｈ）、６．２０～５．９８（ｍ、１Ｈ）、５．６６（ｓ、１Ｈ）、４．７８～４．５４（ｍ、１Ｈ）、４．５２～４．３７（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．３８（ｍ、５Ｈ）、３．２７（ｑ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．１９～２．８９（ｍ、３Ｈ）、２．２０～２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．７０～１．３８（ｍ、５Ｈ）、１．３６～１．１１（ｍ、３９Ｈ）、０．９２～０．８４（ｍ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１７３．７８、１７３．５１、１７３．２５、１７１．０６、１７０．８４、１７０．２２、１３６．６４、１３６．４７、１３６．４２、１３６．３７、１２９．４９、１２９．４２、１２９．３９、１２９．３２、１２８．８１、１２８．７９、１２８．７４、１２８．６７、１２７．３０、１２７．２０、１２７．１３、１２７．０３、１０２．８１、１０２．６３、６１．５７、６１．３６、６１．３３、６１．２６、５５．５０、５４．５１、５４．４３、５４．２５、３９．４７、３９．４３、３９．２９、３８．３６、３８．１５、３７．７７、３７．０６、３６．５２、３６．３９、３２．０４、３１．１６、３１．０１、３

０．９６、２９．８１、２９．７９、２９．７７、２９．７４、２９．６２、２９．５０、２９．４７、２９．４６、２９．３３、２５．９６、２５．６２、２５．６０、２４．７３、２４．５８、２４．５３、２２．８０、１５．４７、１５．４５、１４．２３ｐｐｍ。

【０９４９】

合成後ＡＯＣＣのための加水分解性アルデヒド：

［（１１Ｚ，１４Ｚ）－１－［（１０Ｚ，１３Ｚ）－オクタデカ－１０，１３－ジエニル］ノナデカ－１１，１４－ジエニル］－４－（４，４－ジエトキシブチル－アミノ）ブタノエート　ＥＬＮ０１３２－５０３：

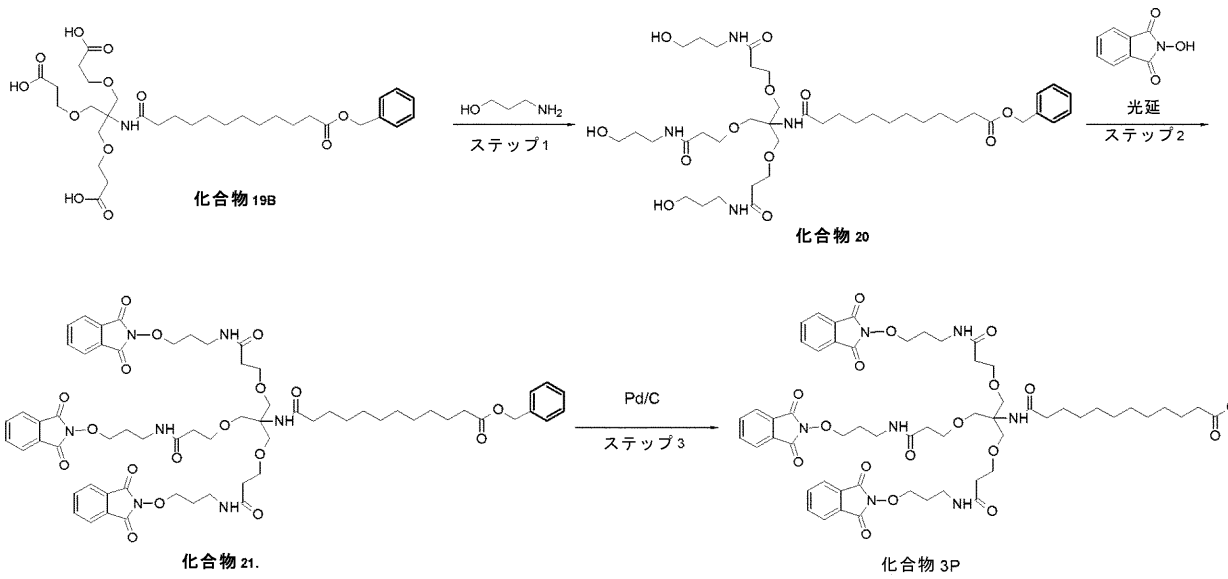


【０９５０】

アセトニトリル（５０ｍＬ）中の４，４－ジエトキシブタン－１－アミン（１．３３ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、炭酸カリウム（５７０．８５ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）及びヨウ化カリウム（６８．５６ｍｇ、４１３．０３μｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、次いで、［（１１Ｚ，１４Ｚ）－１－［（１０Ｚ，１３Ｚ）－オクタデカ－１０，１３－ジエニル］ノナデカ－１１，１４－ジエニル］４－ブロモブタノエート（１．４ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）をその中に滴加した。ＴＬＣが出発物質の消費を示すまで、反応混合物を６５℃で１２時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。固体残渣をＤＣＭ（４０ｍＬ）中に溶解させ、有機層を水（４０ｍＬ）及びNH_4Cl溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、黄色透明油状物としてＥＬＮ０１３２－５０３（１．０８ｇ、収率６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ５．４２～５．２９（ｍ、７Ｈ）、４．９１～４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４（ｄｑ、Ｊ＝９．５、７．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．４９（ｄｑ、Ｊ＝９．４、７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．８０～２．７３（ｍ、４Ｈ）、２．６７～２．５９（ｍ、４Ｈ）、２．３４（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８～１．９９（ｍ、８Ｈ）、１．８０（ｐ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．６８～１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．６０～１．４４（ｍ、７Ｈ）、１．３７～１．２５（ｍ、３５Ｈ）、１．２０（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、６Ｈ）、０．８９（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１７３．４８、１３０．３０、１３０．２５、１２８．０７、１２８．０３、１０２．８９、７４．４２、６１．１１、４９．７７、４９．２９、３４．２４、３２．６３、３１．６５、３１．６３、３１．５２、２９．８１、２９．７９、２９．７１、２９．６８、２９．６６、２９．６３、２９．６０、２９．４７、２９．４４、２９．４２、２７．３５、２７．３１、２５．７４、２５．６８、２５．５０、２５．４７、２２．７０、１５．４９、１５．４６、１４．２２ｐｐｍ。

【０９５１】

化合物２０及び化合物２１の合成：



【０９５２】

化合物２０：ＤＣＭ（１．０Ｌ、１０体積）中の化合物１９Ｂ（１００．０ｇ、０．１５６３ｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（５００．０ｍＬ、５．０体積）中の３－アミノ－１－プロパノール（３８．７４ｇ、０．５１５８ｍｏｌ）の溶液を０～５℃で加えた。上記の混合物に、ＤＩＰＥＡ（２７２．２ｍＬ、１．５６３ｍｏｌ）を０～５℃で加え、続いて、ＨＡＴＵ（１９６．１１ｇ、０．５１５７ｍｏｌ）を同じ温度で加え、得られた反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行を、溶離液として１：７のＭｅＯＨ：ＤＣＭを使用したＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（５．０体積）で希釈し、混合有機層をブライン（１０．０体積）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の粗製物を得た。更に得られた粗製物を、溶離液として１５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、微黄色の半固体として２０（９３．０ｇ、収率：７３．３６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．８３（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、３Ｈ）、７．３０～７．４０（ｍ、５Ｈ）、６．９７（ｂｓ、１Ｈ）、５．０７（ｓ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．５２～３．５５（ｍ、１２Ｈ）、３．３３～３．４２（ｍ、６Ｈ）、３．０５～３．１１（ｍ、６Ｈ）、２．２４～２．３６（ｍ、８Ｈ）、２．０５（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．４２～１．５７（ｍ、１０Ｈ）、１．２１（ｂｓ、１２Ｈ）ｐｐｍ。

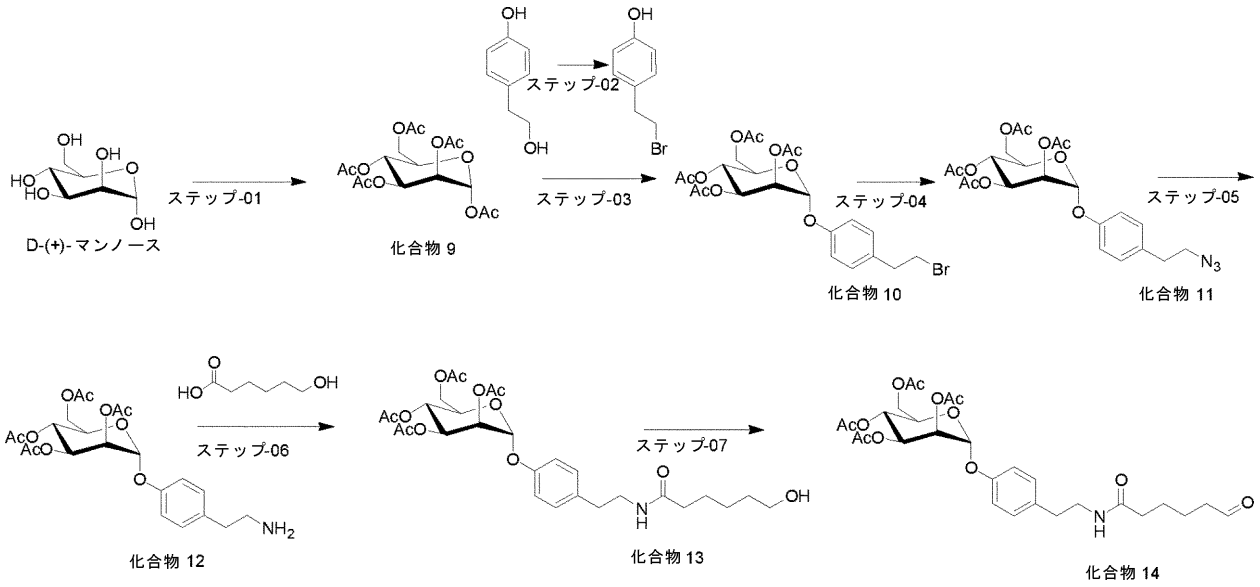
【０９５３】

化合物２１：ＴＨＦ（９００．０ｍＬ、１０．０体積）中の２０（９０．０ｇ、０．１１ｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ－ヒドロキシルフタルイミド（１８１．０２ｇ、１．１０ｍｏｌ）を室温で加えた。上記の溶液に、トリフェニルホスフィン（２９１．０６ｇ、１．１０ｍｏｌ）を０～５℃で加え、反応混合物を同じ温度で１０分間撹拌した。次いで、ＤＩＡＤ（２８３．４１ｍＬ、１．１０９７Ｍｏｌ．）を０～５℃で３０分間にわたって滴加し、得られた反応混合物を室温まで１２時間加温した。反応の進行を溶離液として１０％ＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物を水（１０．０体積）でクエンチし、酢酸エチル（５．０体積）で抽出した。混合有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０．０体積）、続いてブライン溶液（１０．０体積）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の粗製物を得た。更に得られた粗製物を、水－アセトニトリル移動相中の０．０１％酢酸アンモニウムを使用した逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、微黄白色半固体として２１を得た。（２５．５ｇ、収率：１８．４３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．８７～７．９０（ｍ、３Ｈ）、７．８３～７．８４（ｍ、１２Ｈ）、７．３０～７．３５（ｍ、５Ｈ）、６．９５（ｂｓ、１Ｈ）、５

．０５（ｓ、２Ｈ）、４．１３（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、６Ｈ）、３．５１～３．５５（ｍ、１２Ｈ）、３．１８～３．２３（ｍ、６Ｈ）、２．２６～２．３２（ｍ、８Ｈ）、２．０１～２．０４（ｍ、２Ｈ）、１．７６～１．７９（ｍ、６Ｈ）、１．３５～１．４８（ｍ、４Ｈ）、１．１４～１．１７（ｍ、１２Ｈ）ｐｐｍ。化合物２１の質量報告　化合物ｍ／ｚ＝１２４６．３５：観察されたｍ／ｚ＋１＝１２４７。

【０９５４】

化合物３Ｐの合成：ＩＰＡ－ＴＨＦ（２：１比）（２００ｍＬ、８．０体積）中の２１（２５．０ｇ、０．０２０ｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％パラジウム炭素（２．５ｇ、１０重量／重量％）を充填し、得られた懸濁液を室温で１２時間水素化（２０ｋｇ／ｃｍ^2 H_2圧力）に供した。反応の進行を、溶離液として１０％メタノール：酢酸エチルを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を減圧下で４０℃で濃縮した。得られた残渣を、ＤＣＭ：ヘキサン（０．５：１０の比率）（１０．０体積）でトリチュレーションし、上層をデカントし、残渣を減圧下で乾燥させて、微黄白色固体として３Ｐ（２２．０ｇ、収率：９４．８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．９６（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、３Ｈ）、７．８４（ｓ、１２Ｈ）、６．９６（ｓ、１Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、６Ｈ）、３．５４（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．６Ｈｚ、１２Ｈ）、３．２２（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）、２．２８（ｔ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、６Ｈ）、２．１５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．０４（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．８１（ｐ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、６Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、４Ｈ）、１．２０～１．１５（ｍ、１３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１７４．５０、１７２．４６、１７０．２２、１６３．３１、１３４．７７、１２８．５７、１２３．２２、７５．７５、６８．２８、６７．２９、５９．４４、３５．９６、３５．９２、３５．２８、３３．６５、２８．９８、２８．９４、２８．８６、２８．７７、２８．６５、２８．５７、２８．０５、２５．３１、２４．５０ｐｐｍ。化合物ｍ／ｚ＝１１５６．２３）：観察されたｍ／ｚ＋１＝１１５６．８



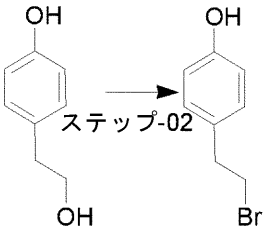
【０９５５】

化合物９の合成：酢酸無水物（７５．６ｇ、３．７８ｗ／ｗ）中のＤ－（＋）－マンノース（２０．０ｇ、０．１１Ｍｏｌ．）の冷却及び撹拌溶液に、ピリジン（９５ｍＬ、４．７５体積）を０～５℃で１５分間にわたって滴加した。上記の懸濁液に、ＤＭＡＰ（１．２４ｇ、０．０１Ｍｏｌ．）、続いてトリエチルアミン（１５．４９ｍＬ、０．１１Ｍｏｌ．）を０～５℃（最大４０℃まで発熱）で添加し、得られた反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行を、溶離液として１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭを使用したＴＬＣに

よってモニタリングした。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）中に溶解させ、１０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、白色半固体として［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラキス（アセチルオキシ）オキサン－２－イル］メチルアセテートを得た。（４２．０５ｇ、収率：９７．０４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ５．９６（ｓ、１Ｈ）、５．１６～５．３５（ｍ、３Ｈ）、４．１２～４．１９（ｍ、２Ｈ）、３．９９～４．０６（ｍ、２Ｈ）、２．１３～２．１５（ｓ、６Ｈ）、１．９４～２．０７（ｓ、９Ｈ）ｐｐｍ。

【０９５６】

４－（２－ブロモエチル）フェノールの合成

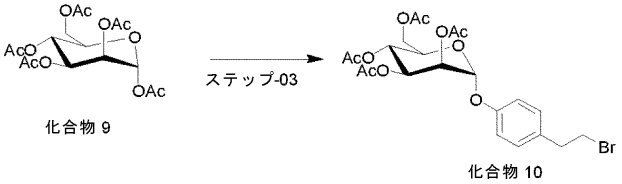


【０９５７】

ＨＢｒ水溶液（水中４８％）中の４－（２－ヒドロキシ－エチル）－フェノール（１０．０ｇ、０．０７Ｍｏｌ）の撹拌溶液（５０．０ｍＬ、５．０体積）を、８０℃で３時間加熱した。反応の進行を、溶離液として５０％ＥｔＯＡｃ：ヘキサンを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、ＤＣＭ（１０．０体積）で希釈した。その後、有機層を１０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２×５．０体積）で洗浄した。混合有機層を無水硫酸ナトリウムで洗浄乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、白色固体として４－（２－ブロモエチル）フェノールを得た。（１１．２５ｇ、収率：７６．２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．２７（ｓ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．６９（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．９９（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）。

【０９５８】

化合物－１０の合成：



化合物 9　　化合物 10

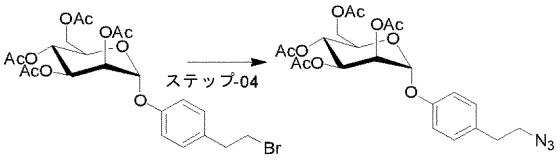
【０９５９】

１，２－ジクロロエタン（３００．０ｍＬ、１０．０体積）中の［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５，６－テトラキス（アセチルオキシ）オキサン－２－イル］メチルアセテート（３０．０ｇ、０．０７ｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－（２－ブロモエチル）フェノール（１３．９０ｇ、０．０６ｍｏｌ）及び分子篩（３０．０ｇ、ｗ／ｗ）を室温で加えた。上記の混合物を５～１０℃に冷却し、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（３４．７７ｍＬ、０．１９ｍｏｌ）を、１０～１５℃で１５分間にわたって滴加した。得られた反応混合物を室温まで３時間加温した。反応の進行を、溶離液として５０％酢酸エチル－ヘキサンを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時に、反応混合物をセライト床を通して濾過した。濾液を、１０℃～１５℃で１０％炭酸水素ナトリウム水溶液（６．０体積）に滴加した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の粗製物を得た。更に得られた粗製物を、溶離液として５０％酢酸エチル－ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィー

によって、白色固体として［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－ブロモエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（２６．５ｇ、収率：６４．９％）に精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．２４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．６９（ｓ、１Ｈ）、５．２９－５．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１３～５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１１～４．１６（ｍ、１Ｈ）、４．０２～４．０７（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．０２（ｓ、３Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．９０（ｓ、３Ｈ）。

【０９６０】

化合物１１の合成：



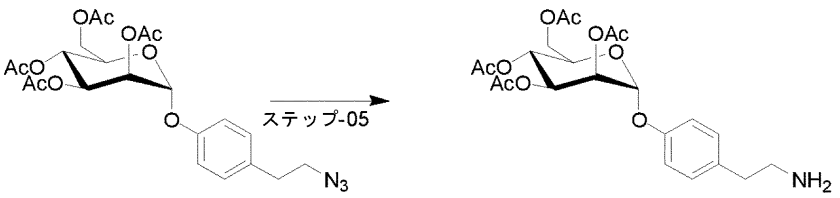
化合物 10　　化合物 11

【０９６１】

ＤＭＦ（４００．０ｍＬ、１０．０体積）中の［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－ブロモエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（４０．０ｇ、０．０７５ｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（１４．６ｇ、０．２２ｍｏｌ）、続いて、ヨウ化ナトリウム（３３．８ｇ、０．２２Ｍｏｌ．）を加え、得られた懸濁液を室温で４８時間撹拌した。反応の進行を、溶離液として３０％エチルアセテート：ヘキサンを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物を氷水（２０．０体積）でクエンチし、沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、真空圧力下で乾燥させて、白色固体として［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－アジドエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（３５．５ｇ、収率：９５．５８％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．２３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．６９（ｓ、１Ｈ）、５．２９～５．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１５～５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１１～４．１５（ｍ、１Ｈ）、４．０３～４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．９２～３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．５２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．０２（ｓ、３Ｈ）、１．９６（ｓ、３Ｈ）、１．９０（ｓ、３Ｈ）ｐｐｍ。化合物１１の質量報告　化合物ｍ／ｚ＝４９３．４６）：観察されたｍ／ｚ＋１８＝５１１．３。

【０９６２】

化合物１２の合成：［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－アミノエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（Ａ０１２１０２５２５）：



化合物 11　　化合物 12

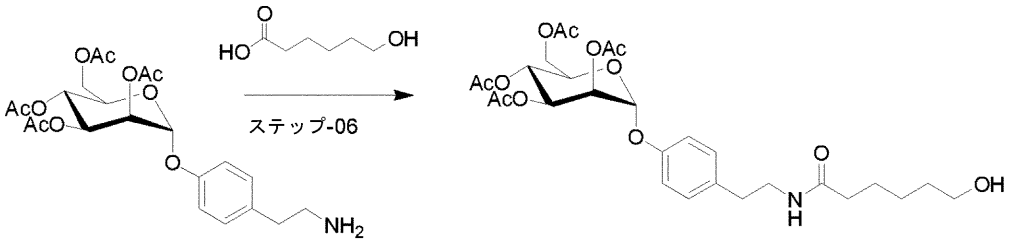
【０９６３】

ＩＰＡ－ＴＨＦ（１：１の比率）（２５０．０ｍＬ、１０．０体積）中のベンジル［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－アジドエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（２５．０ｇ、０．０５０ｍｏｌ

）の撹拌溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（８．６１ｇ、０．０５０ｍｏｌ）及び１０％パラジウム炭素（５．０ｇ、２０重量／重量％）を充填し、得られた懸濁液を、室温で１２時間、水素化（１ｋｇ／ｃｍ^2　Ｈ$_2$圧）に供した。反応の進行を、溶離液として１０％メタノール：ＤＣＭを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物をセライト床を通して濾過し、濾液を３５℃で減圧下で濃縮して、微黄白色固体として［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－アミノエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（２０．５ｇ、収率：８６．５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．４５～７．４９（ｍ、３Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、２Ｈ）、７．０８～７．０９（ｍ、４Ｈ）、５．６８（ｓ、１Ｈ）、５．２９～５．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１７～５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．１２～４．１５（ｍ、１Ｈ）、３．９６～３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．９４（ｍ、１Ｈ）、２．９８～３．０（ｍ、２Ｈ）、２．７７～２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）、２．１３（ｓ、３Ｈ）、２．０２（ｓ、３Ｈ）、１．９６（ｍ、３Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）ｐｐｍ。化合物１２の質量報告　化合物ｍ／ｚ＝４６７．４６）：観察されたｍ／ｚ＋１＝４６８．３。

【０９６４】

化合物１３の合成：



化合物 12　　化合物 13

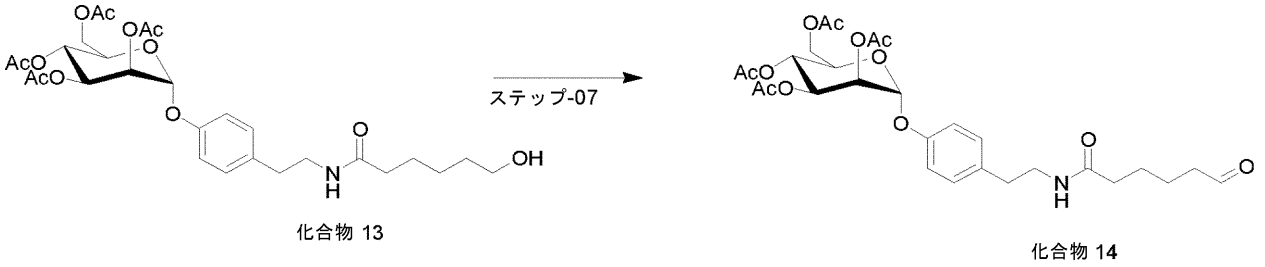
【０９６５】

ＤＣＭ（１００ｍＬ、５．０体積）中の６－ヒドロキシル－ヘキサン酸（６．２０ｇ、０．０４６ｍｏｌ）の撹拌溶液は、室温でＨＯＢｔ（０．４２ｇ、０．００３ｍｏｌ）であった。上記の混合物に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１１．９９ｇ、０．００６ｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３２．７ｍＬ、０．１８ｍｏｌ）を０～５℃で加え、得られた反応混合物を０～５℃で１５分間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１００．０ｍＬ、５．０体積）中の［（３Ｒ，６Ｒ）－３，４，５－トリス（アセチルオキシ）－６－［４－（２－アミノエチル）フェノキシ］オキサン－２－イル］メチルアセテート（２０．０ｇ、０．０３１ｍｏｌ）の溶液を、０℃±５℃で１０分間にわたって加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行を、溶離液として５％メタノール：ＤＣＭを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物を水（５．０体積）でクエンチし、ＤＣＭ（２．５体積）で抽出した。混合有機層を水（５．０体積）及びブライン溶液（５．０体積）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の粗製物を得た。更に得られた粗製物を、溶離液として５％メタノール：ＤＣＭを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、微黄白色固体として１３（１５．５ｇ、収率：８５．２１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．８５（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０～７．１１（ｍ、２Ｈ）、７．１０～６．９９（ｍ、２Ｈ）、５．６７（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５～５．２８（ｍ、２Ｈ）、５．２２～５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．３５（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｄｄｄ、Ｊ＝１０．２、５．５、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９６（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．４０～３．３３（ｍ、３Ｈ）、３．２２（ｄｔ、Ｊ＝７．９、６．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．６５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．０３（ｄ、Ｊ＝１１

．０Ｈｚ、５Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、１．９２（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｑ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．４１～１．３５（ｍ、２Ｈ）、１．２６～１．１９（ｍ、２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１７２．０６、１６９．９６、１６９．７５、１６９．６９、１６９．５９、１５３．５２、１３４．２２、１２９．７８、１１６．９８、９５．４５、６８．６９、６８．５４、６８．４８、６５．２４、６１．７１、６０．６６、４０．２１、３５．５３、３４．４２、３２．３６、２５．２９、２５．２７、２０．７０、２０．４９、２０．４６ｐｐｍ。

【０９６６】

化合物１４の合成：



【０９６７】

ＤＣＭ（３０．０ｍＬ、２．０体積）中の塩化オキサリル（１１．０５ｍＬ、０．１２ｍｏｌ）の撹拌低温溶液に、ＤＭＳＯ（１８．２５ｍＬ、０．２５ｍｏｌ）を－７８℃で滴加し、得られた白色懸濁液を－７８℃で１．５時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（４５．０ｍＬ、３．０体積）中の１３（１５．０ｇ、０．０２５ｍｏｌ）の溶液を、－７８℃で１５分間にわたって滴下し、同じ温度で更に２時間撹拌した。その後、トリエチルアミン（５４．１７ｍＬ、０．３８ｍｏｌ）を－７８℃で１０分間にわたって加え、－７８℃で３０分間撹拌し、その後、室温まで更に３０分間加温した。反応の進行を、溶離液として５％メタノール：ＤＣＭを使用したＴＬＣによってモニタリングした。出発物質の完了時、反応混合物を水（１０．０体積）でクエンチし、ＤＣＭ（６．０体積）で抽出した。混合有機層を水（２×１０．０体積）、続いてブライン（１０．０体積）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の粗製物を得た。更に得られた粗製物をＤＣＭ（０．５体積）－ヘキサン（１０．０体積）でトリチュレーションし、上層をデカントし、残渣を減圧下で乾燥させて、茶色の半固体として１４（１４．０ｇ、収率：９３．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．６４（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、５．７６（ｓ、１Ｈ）、５．６６（ｓ、１Ｈ）、５．３２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．１７（ｔ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９～４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．９６（ｄ、Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２２（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．６５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．４１（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．０４（ｓ、４Ｈ）、１．９８（ｓ、３Ｈ）、１．９２（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、４Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２０３．４５、１７１．７６、１６９．９５、１６９．７５、１６９．６８、１６９．５８、１５３．５１、１３４．１８、１２９．７８、１１６．９７、９５．４４、６８．６７、６８．５２、６８．４６、６５．２２、６１．６９、５４．９７、４２．７８、４０．１６、３５．１４、３４．３８、２４．８１、２１．１８、２０．７０、２０．４９、２０．４６ｐｐｍ。化合物１４の質量報告　化合物ｍ／ｚ＝５７９．５９）：観察されたｍ／ｚ＋１＝５８０．３。

【０９６８】

参考文献：

1. Scaranti, M.; Cojocaru, E.; Banerjee, S.; Banerji, U., Exploiting the folate receptor α in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology* **2020,** *17* (6), 349-359.
2. Kolmel, D. K.; Kool, E. T., Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis. *Chem Rev* **2017,** *117* (15), 10358-10376.
3. Meyer, A.; Vasseur, J.-J.; Dumy, P.; Morvan, F., Phthalimide-Oxy Derivatives for 3′- or 5′-Conjugation of Oligonucleotides by Oxime Ligation and Circularization of DNA by "Bis- or Tris-Click" Oxime Ligation. *European Journal of Organic Chemistry* **2017,** *2017* (46), 6931-6941.
4. Noel, M.; Clement-Blanc, C.; Meyer, A.; Vasseur, J. J.; Morvan, F., Solid Supports for the Synthesis of 3'-Aminooxy Deoxy- or Ribo-oligonucleotides and Their 3'-Conjugation by Oxime Ligation. *J Org Chem* **2019,** *84* (22), 14854-14860.
5. Salo, H.; Virta, P.; Hakala, H.; Prakash, T. P.; Kawasaki, A. M.; Manoharan, M.; Lönnberg, H., Aminooxy Functionalized Oligonucleotides: Preparation, On-Support Derivatization, and Postsynthetic Attachment to Polymer Support. *Bioconjugate Chemistry* **1999,** *10* (5), 815-823.
6. Stukel, J. M.; Li, R. C.; Maynard, H. D.; Caplan, M. R., Two-Step Synthesis of Multivalent Cancer-Targeting Constructs. *Biomacromolecules* **2010,** *11* (1), 160-167.
7. Cieslak, J.; Grajkowski, A.; Ausin, C.; Gapeev, A.; Beaucage, S. L., Permanent or reversible conjugation of 2'-O- or 5'-O-aminooxymethylated nucleosides with functional groups as a convenient and efficient approach to the modification of RNA and DNA sequences. *Nucleic Acids Res* **2012,** *40* (5), 2312-29.

8. Prakash, T. P.; Manoharan, M.; Kawasaki, A. M.; Lesnik, E. A.; Owens, S. R.; Vasquez, G., 2'-O-{2-[N,N-(Dialkyl)aminooxy]ethyl}- Modified Antisense Oligonucleotides. *Organic Letters* **2000,** *2* (25), 3995-3998.
9. Prakash, T. P.; Kawasaki, A. M.; Fraser, A. S.; Vasquez, G.; Manoharan, M., Synthesis of 2'-O-[2-[(N,N-Dimethylamino)oxy]ethyl] Modified Nucleosides and Oligonucleotides. *The Journal of Organic Chemistry* **2002,** *67* (2), 357-369.
10. Marcaurelle, L. A.; Bertozzi, C. R., Chemoselective Elaboration of O-Linked Glycopeptide Mimetics by Alkylation of 3-ThioGalNAc. *Journal of the American Chemical Society* **2001,** *123* (8), 1587-1595.
11. Rodriguez, E. C.; Marcaurelle, L. A.; Bertozzi, C. R., Aminooxy-, Hydrazide-, and Thiosemicarbazide-Functionalized Saccharides: Versatile Reagents for Glycoconjugate Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **1998,** *63* (21), 7134-7135.
12. Sun, L.; Li, P.; Amankulor, N.; Tang, W.; Landry, D. W.; Zhao, K., N-Alkoxy Analogues of 3,4,5-Trihydroxylpiperidine. *The Journal of Organic Chemistry* **1998,** *63* (19), 6472-6475.
13. Lee, M.-r.; Lee, J.; Baek, B.-h.; Shin, I., The First Solid-Phase Synthesis of Oligomeric α-Aminooxy Peptides. *Synlett* **2003,** *2003* (03), 0325-0328.
14. Shin, I.; Lee, M.-r.; Lee, J.; Jung, M.; Lee, W.; Yoon, J., Synthesis of Optically Active Phthaloyl d-Aminooxy Acids from l-Amino Acids or l-Hydroxyl Acids as Building Blocks for the Preparation of Aminooxy Peptides. *The Journal of Organic Chemistry* **2000,** *65* (22), 7667-7675.
15. Carrasco, M. R.; Silva, O.; Rawls, K. A.; Sweeney, M. S.; Lombardo, A. A., Chemoselective Alkylation of N-Alkylaminooxy-Containing Peptides. *Organic Letters* **2006,** *8* (16), 3529-3532.
16. Li, X.; Wu, Y.-D.; Yang, D., α-Aminoxy Acids: New Possibilities from Foldamers to Anion Receptors and Channels. *Accounts of Chemical Research* **2008,** *41* (10), 1428-1438.
17. Katritzky, A. R.; Avan, I.; Tala, S. R., Efficient preparation of aminoxyacyl amides, aminoxy hybrid peptides, and alpha-aminoxy peptides. *J Org Chem* **2009,** *74* (22), 8690-4.
18. Yang, D.; Chang, X. W.; Zhang, D. W.; Jiang, Z. F.; Song, K. S.; Zhang, Y. H.; Zhu, N. Y.; Weng, L. H.; Chen, M. Q., Chiral alpha-aminoxy acid/achiral cyclopropane alpha-aminoxy acid unit as a building block for constructing the alpha N-O helix. *J Org Chem* **2010,** *75* (14), 4796-805.
19. Vasseur, J. J.; Debart, F.; Sanghvi, Y. S.; Cook, P. D., Oligonucleosides: synthesis of a novel methylhydroxylamine-linked nucleoside dimer and its incorporation into antisense sequences. *Journal of the American Chemical Society* **1992,** *114* (10), 4006-4007.
20. Prhavc, M.; Just*, G.; Bhat, B.; Cook, P. D.; Manoharan, M., A new approach for the synthesis of 3′-deoxy-3′-C-formyl-ribonucleosides and the synthesis of alternating methylene(methylimino) linked phosphodiester backbone oligonucleotides with 2′-OH and 2′-OMe groups. *Tetrahedron Letters* **2000,** *41* (51), 9967-9971.
21. Sanghvi, Y. S.; Ross, B.; Bharadwaj, R.; Vasseur, J.-J., An easy access of 2′,3′-dideoxy-3′-α-C-formyl-adenosine and -guanosine analogs via stereoselective C□C bond forming radical reaction. *Tetrahedron Letters* **1994,** *35* (27), 4697-4700.
22. Yang, X.; Han, X.; Cross, C.; Bare, S.; Sanghvi, Y.; Gao, X., NMR Structure of an Antisense DNA·RNA Hybrid Duplex Containing a 3'-CH2N(CH3)-O-5' or an MMI Backbone Linker. *Biochemistry* **1999,** *38* (39), 12586-12596.
23. Swayze, E. E.; Sanghvi, Y. S., The Synthesis of N,N'-O-Trisubstituted Hydroxylamines via a Mild Reductive Alkylation Procedure: An Improved Synthesis of the MMI Backbone. *Synlett* **1997,** *1997* (07), 859-861.
24. Bhat, B.; Swayze, E. E.; Wheeler, P.; Dimock, S.; Perbost, M.; Sanghvi, Y. S., Synthesis of Novel Nucleic Acid Mimics via the Stereoselective Intermolecular Radical Coupling of 3'-Iodo Nucleosides and Formaldoximes1. *The Journal of Organic Chemistry* **1996,** *61* (23), 8186-8199.

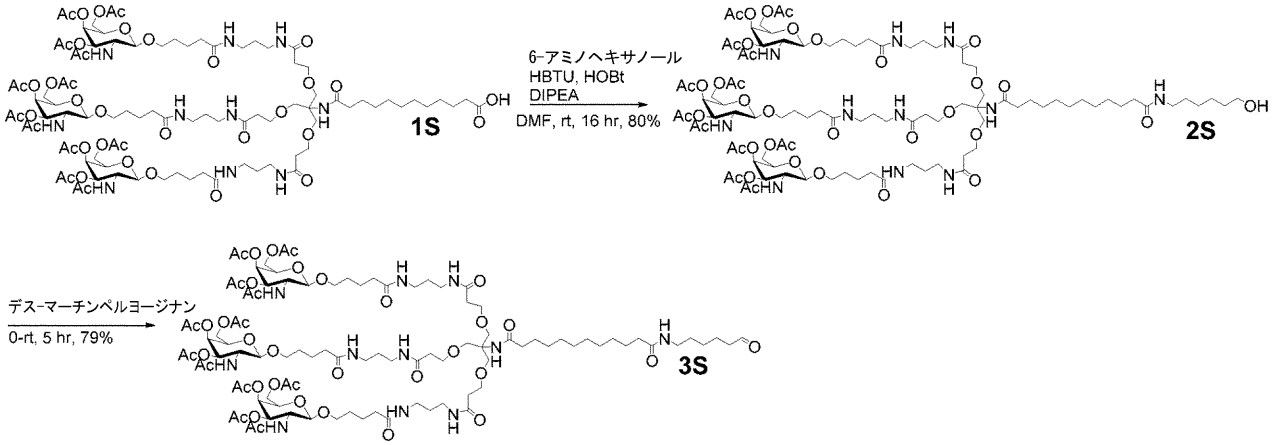
25. Morvan, F.; Sanghvi, Y. S.; Perbost, M.; Vasseur, J.-J.; Bellon, L., Oligonucleotide Mimics for Antisense Therapeutics: Solution Phase and Automated Solid-Support Synthesis of MMI Linked Oligomers. *Journal of the American Chemical Society* **1996,** *118* (1), 255-256.
26. Gong, Y.; Peyrat, S.; Sun, H.; Xie, J., Synthesis of nucleoside aminooxy acids. *Tetrahedron* **2011,** *67* (37), 7114-7120.
27. Sugo, T.; Terada, M.; Oikawa, T.; Miyata, K.; Nishimura, S.; Kenjo, E.; Ogasawara-Shimizu, M.; Makita, Y.; Imaichi, S.; Murata, S.; Otake, K.; Kikuchi, K.; Teratani, M.; Masuda, Y.; Kamei, T.; Takagahara, S.; Ikeda, S.; Ohtaki, T.; Matsumoto, H., Development of antibody-siRNA conjugate targeted to cardiac and skeletal muscles. *J. Controlled Release* **2016,** *237*, 1-13.
28. Spears, R. J.; Fascione, M. A., Site-selective incorporation and ligation of protein aldehydes. *Org. Biomol. Chem.* **2016,** *14* (32), 7622-7638.
29. Zhang, L.; Wang, Z.; Wang, Z.; Luo, F.; Guan, M.; Xu, M.; Li, Y.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Wang, W., A Simple and Efficient Method to Generate Dual Site-Specific Conjugation ADCs with Cysteine Residue and an Unnatural Amino Acid. *Bioconjug Chem* **2021,** *32* (6), 1094-1104.
30. Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W., Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication. *J Med Chem* **2005,** *48* (17), 5504-8.
31. Wagner, D.; Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G., Preparation and synthetic utility of some organo tin derivatives of nucleosides. *J. Org. Chem.* **1974,** *39* (1), 24-30.
32. Israel, M.; Murray, R. J., Adriamycin analogs. 1. Preparation and antitumor evaluation of 7-O-(β-D-glucosaminyl)daunomycinone and 7-O-(β-D-glucosaminyl)adriamycinone and their N-trifluoroacetyl derivatives. *J. Med. Chem.* **1982,** *25* (1), 24-8.
33. Kumar, P.; Parmar, R. G.; Brown, C. R.; Willoughby, J. L. S.; Foster, D. J.; Babu, I. R.; Schofield, S.; Jadhav, V.; Charisse, K.; Nair, J. K.; Rajeev, K. G.; Maier, M. A.; Egli, M.; Manoharan, M., 5'-Morpholino modification of the sense strand of an siRNA makes it a more effective passenger. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2019,** *55* (35), 5139-5142.

【０９６９】

追加のモノマーの合成

概括的条件：ＴＬＣを、Ｆ２５４でコーティングされたＭｅｒｃｋシリカゲル６０プレート上で実施した。化合物をＵＶ光（２５４ｎｍ）下で、又はｐ－アニスアルデヒド染色溶液で噴霧した後、加熱して可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、予め充填されたＲｅｄｉＳｅｐ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ ＩＳＣＯシリカゲルカートリッジを含むＴｅｌｅｄｙｎｅ ＩＳＣＯ Ｃｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈシステムを使用して実施した。全ての感湿性反応を、乾燥ガラス製品、無水溶媒、及びアルゴン雰囲気を使用して無水条件下で行った。全ての市販の試薬及び溶媒は、別段の記載がない限り、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから購入し、受け取ったまま使用した。ＥＳＩ－ＭＳスペクトルを、Ｐｒｅｍｉｅｒ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔのＷａｔｅｒｓ ＱＴ上で直接流注入モードを使用して記録した。^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを４００、５００、及び６００ＭＨｚで記録した。^{13}Ｃ ＮＭＲスペクトルを１０１、１２６、及び１５１ＭＨｚで記録した。^{31}Ｐ ＮＭＲスペクトルを１６２、２０２、及び２４３ＭＨｚで記録した。^{19}Ｆ ＮＭＲスペクトルを、５６５ＭＨｚで記録した。化学シフトは、溶媒残留ピークを基準としてｐｐｍで与えられる（ＤＭＳＯ－d_6－^{1}Ｈ：２．５０ｐｐｍのδ及び３９．５ｐｐｍの^{13}Ｃδ、ＣＤＣｌ$_3$－^{1}Ｈ：７．２６ｐｐｍのδ及び７７．１６ｐｐｍの^{13}Ｃδ、ＣＤ$_3$ＣＮ－^{1}Ｈ：１．９４ｐｐｍのδ及び１．３２ｐｐｍの^{13}Ｃδ）^{1}。結合定数は、ヘルツで与えられる。信号分割パターンは、シングレット（ｓ）、ダブレット（ｄ）、トリプレット（ｔ）、セプテット（ｓｅｐｔ）、ブロード信号（ｂｒｓ）、又はマルチプレット（ｍ）として

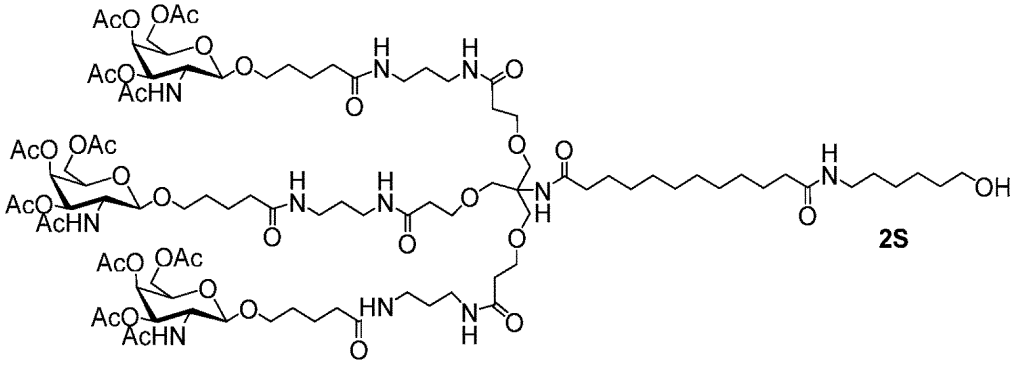
説明される。



スキーム２０：ＴｒｉＧａｌＮＡｃ酸からのＴｒｉＧａｌＮＡｃアルデヒド（３Ｓ）の合成

【０９７０】

［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－（６－ヒドロキシルヘキシルアミノ）－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］メチルアセテート（２Ｓ）



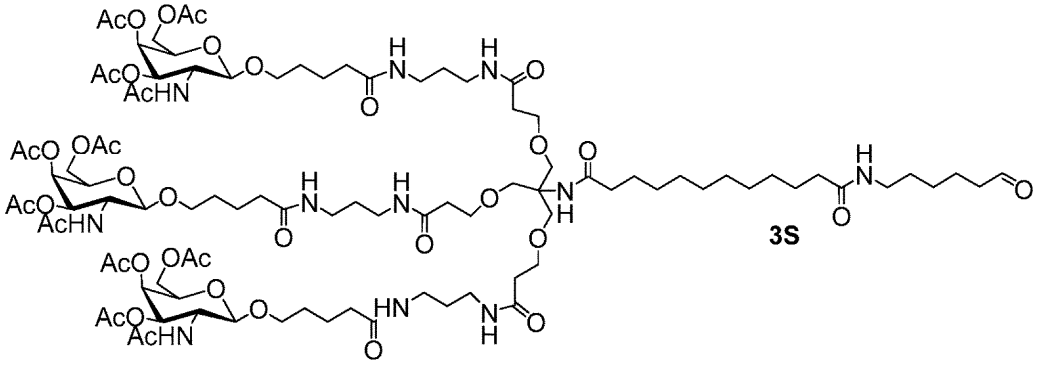
【０９７１】

乾燥ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中のＴｒｉＧａｌＮＡｃ酸１Ｓ^{3}（８．３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＨＢＴＵ（１．８８ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（６７０．８２ｍｇ、４．９６ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．６０ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ、２．１６ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を５分間撹拌し、次いで、６－アミノヘキサン－１－オール（９６９．６７ｍｇ、８．２７ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた混合物を２２℃で１６時間撹拌し、次いで、全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をＤＣＭ（７０ｍＬ）で希釈し、NH_4Cl溶液（３×３０ｍＬ）、$NaHCO_3$溶液（３×４０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた固体残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で再び共蒸発させ、２２℃で一晩乾燥させるために保ち、黄色固体として２Ｓ（６．９７ｇ、収率８０％）を得た。^{1}H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８８～７．８２（ｍ、６Ｈ）、７．７４（ｄｔ、Ｊ＝１７．０、５．７Ｈｚ、４Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、５．２

１（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．４７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．０３～４．００（ｍ、８Ｈ）、３．８７（ｄｔ、Ｊ＝１１．２、８．９Ｈｚ、３Ｈ）、３．７０（ｄｔ、Ｊ＝９．８、５．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．５３（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、６．２Ｈｚ、１３Ｈ）、３．４３～３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．０１（ｄｔ、Ｊ＝１４．９、７．４Ｈｚ、１４Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、６Ｈ）、２．１０（ｓ、８Ｈ）、２．０３（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、９Ｈ）、１．９９（ｓ、１０Ｈ）、１．８９（ｓ、８Ｈ）、１．７７（ｓ、９Ｈ）、１．５２～１．３２（ｍ、３０Ｈ）、１．２１（ｓ、１２Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１７２．５３、１７１．９６、１７１．９３、１７０．１２、１７０．０７、１６９．９８、１６９．７０、１６９．３９、１６２．３５、１０１．０１、７０．４８、６９．８２、６８．７０、６８．２３、６７．３４、６６．７０、６１．４６、６０．６８、５９．４８、４９．３４、３８．３６、３８．２９、３６．３８、３６．２９、３６．０１、３５．８３、３５．４５、３５．０６、３２．５４、３０．８０、２９．３８、２９．２８、２９．０２、２８．８９、２８．８４、２８．７２、２８．６７、２８．６１、２６．３７、２５．４０、２５．３６、２５．２９、２２．８０、２１．８７、２０．５７、２０．５２、２０．５０ｐｐｍ。Ｃ$_{97}$Ｈ$_{161}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{39}$Ｎａ［Ｍ＋Ｎａ］＋のＭＡＬＤＩ質量計算値２１２８．３８、実測値２１３０．９６。

【０９７２】

［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチルテトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－オキソ－１２－（６－オキソヘキシルアミノ）ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］メチルアセテート（３Ｓ）：



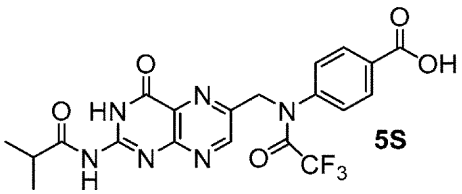
【０９７３】

０℃の乾燥ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の２Ｓ（１．０ｇ、４７４．９８μｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３０２．１９ｍｇ、７１２．４７μｍｏｌ）をゆっくりと加え、次いで、０℃を維持して５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（５０ｍＬ）、続いて１０％Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させ、白色固体として３Ｓ（０．７９ｇ、収率７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．６５（ｑ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８～７．８１（ｍ、６Ｈ）、７．７５（ｄｔ、Ｊ＝１１．４、５．７Ｈｚ、４Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、５．２１（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．４７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．０３～４．００（ｍ、８Ｈ）、３．８７（ｄｔ、Ｊ＝１１．２、８．９Ｈｚ、３Ｈ）、３

．７０（ｄｔ、Ｊ＝９．６、５．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．５３（ｄｄ、Ｊ＝１２．５、６．２Ｈｚ、１４Ｈ）、３．４０（ｄｔ、Ｊ＝９．８、６．３Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｄｐ、Ｊ＝１３．１、６．８Ｈｚ、１５Ｈ）、２．４０（ｔｄ、Ｊ＝７．３、１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、７Ｈ）、２．１０（ｓ、８Ｈ）、２．０４（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、８Ｈ）、１．９９（ｓ、９Ｈ）、１．８９（ｓ、９Ｈ）、１．７７（ｓ、９Ｈ）、１．５４～１．４０（ｍ、２１Ｈ）、１．２１（ｓ、１５Ｈ）ｐｐｍ。^{13}ＣＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２０３．５４、１７２．５３、１７１．９６、１７０．１２、１７０．０７、１６９．９８、１６９．７０、１６９．４０、１０１．０１、７０．４８、６９．８２、６８．７０、６８．２４、６７．３５、６６．７０、６１．４６、５９．４８、５４．９７、４９．３５、４２．９９、３８．２９、３８．１６、３６．３９、３６．３０、３６．０２、３５．９１、３５．８３、３５．４６、３５．０６、２９．３８、２９．０２、２８．９０、２８．８４、２８．７３、２８．６７、２８．６１、２５．９８、２５．３９、２５．３６、２２．８０、２１．８７、２１．２８、２０．５７、２０．５２、２０．５０ｐｐｍ。Ｃ$_{97}$Ｈ$_{159}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{39}$Ｎａ［Ｍ＋Ｎａ］＋のＭＡＬＤＩ質量計算値２１２６．３７、実測値２１２８．８７。

【０９７４】

４－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（２－イソブチラミド－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アセトアミド）安息香酸（５Ｓ）。



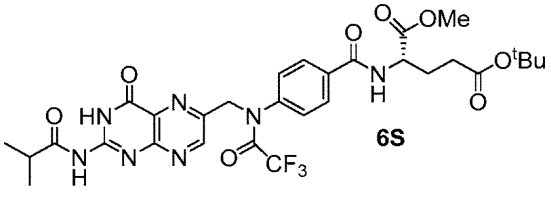
5S

【０９７５】

無水ピリジン（４００ｍＬ）中の市販の化合物４Ｓ^4（２５ｇ、６１．２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１１．２５ｇ、９２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＴＢＤＰＳ塩化物（４２ｇ、１５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０時間撹拌し、その後、イソ酪酸無水物（１４．６ｇ、９２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をわずかに加温した。追加の６０ｍＬのピリジンも加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物は、均質になり、その後、ピリジン及び他の揮発物質をロータリエバポレータ中で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）及び酢酸（１００ｍＬ）及び水（５００ｍＬ）とともに２４時間撹拌した。そのように得られたスラリーを濾過し、残渣を水（５００ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で洗浄し、乾燥させて、白色固体として純粋な生成物５Ｓ（２６．１ｇ、８９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$、４００ＭＨｚ）δ＝８．８７（ｓ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、２．７９～２．７４（ｍ、１Ｈ）、１．１２（ｄ、Ｊ＝６．８３Ｈｚ、６Ｈ）、^{13}ＣＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１８０．７２、１６６．４９、１５９．２５、１４９．８７、１４７．６８、１４２．６９、１３６．３４、１３４．４５、１３０．５４、１２９．１６、１２８．８６、１２７．４９、３４．９６、３３．０９、２６．５２、１８．８８、１８．７４。^{19}ＦＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝－６４．３２。

【０９７６】

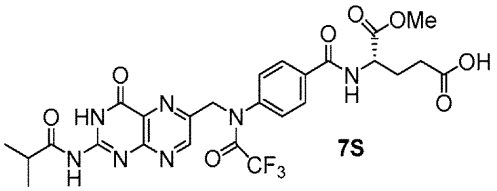
５－（ｔｅｒｔ－ブチル）１－メチル（４－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（２－イソブチラミド－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アセトアミド）ベンゾイル）－Ｌ－グルタメート（６Ｓ）。



6S

【０９７７】
化合物５Ｓ（２．４ｇ、５ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、ＨＢＴＵ（１．９ｇ、１当量）、続いてＤＩＥＡ（１ｍＬ、５当量）を加え、２０分間撹拌した。この反応混合物に、５－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－メチル－Ｌ－グルタミン酸塩酸塩（１．２ｇ、１当量）をＤＭＦ（６ｍＬ）中の溶液として加えた。反応をＴＬＣ（８％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、ＰＭＡ染色）によってモニタリングした。反応混合物のＴＬＣは、反応の完了を示した。反応混合物を、激しく撹拌しながら氷中にゆっくりと注いだ。沈殿した生成物を濾過して、白色固体として生成物６Ｓ（収率＝２．８５ｇ、８６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ＝１２．３３（ｓ、１Ｈ）、１１．９４（ｓ、１Ｈ）、８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．８２（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、５．２２（ｓ、２Ｈ）、４．４６～４．４０（ｍ、１Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）、２．８６～２．７３（ｍ、１Ｈ）、２．３２（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）２．０５～１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．３５（ｍ、９Ｈ）、１．１２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１８０．７５、１７２．１３、１７１．４５、１６５．６４、１５９．１０、１５４．８０、１４９．９７、１４９．７９、１４７．７２、１４１．７５、１３４．１５、１３０．５３、１２８．７０、１２８．４９、１１７．５０、１１４．６４、７９．７９、５１．９６、５１．９１、３４．９６、３１．２２、２７．６８、２５．７１、１８．７２。

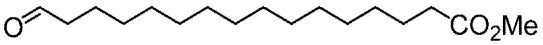
【０９７８】
（Ｓ）－５－メトキシ－５－オキソ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（２－イソブタミド－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アセトアミド）ベンズアミド）ペンタン酸（７Ｓ）[2]。



7S

【０９７９】
化合物６Ｓ（２ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン中の２０ｍＬの５０％ＴＦＡ中に溶解し、溶液を室温で３０分間撹拌した。その後、ＴＬＣは、出発エステルの完全な消失を示した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ：ヘキサン（２：３）から結晶化し、結晶化生成物を濾過し、乾燥させて、微黄白色粉末として純粋な生成物７Ｓ（１．７６ｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３６（ｓ、１Ｈ）、１１．９７（ｓ、１Ｈ）、８．９１（ｓ、１Ｈ）、８．８８（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｄｄｄ、Ｊ＝９．８、７．３、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、２．８４～２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．３７（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．１３～２．０４（ｍ、１Ｈ）、２．０１～１．９０（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１８０．８２、１７３．７６、１７２．２５、１６５．７６、１５９．２１、１５６．１１、１５５．８７、１５５．６４、１５５．４０、１５４．８１、１４９．９８、１４９．８８、１４７．７９、１４１．８３、１３４．２２、１３０．５８、１２８．７６、１２８．５４、１１８．９９、１１７．０８、１１５．１７、１１３．２５、５４．０２、５２．１２、５１．９９、３５．０２、３０．１６、２５．７２、１８．７８ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－６６．０６ｐｐｍ。

【０９８０】
メチル－１６－オキソヘキサデカノエート[5－6]を文献手順に従って合成した。



メチル-16-オキソヘキサデカノエート

【０９８１】

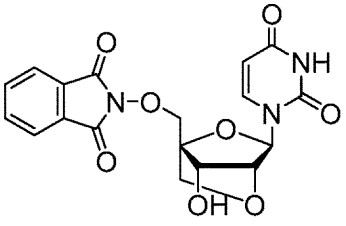
メタノール（１０ｍＬ）中の市販のオキサシクロヘキサデカン－２－オン（１．０３ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、塩化水素（１５１．６８ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ、１８９．５９μＬ）を２２℃で滴加し、１２時間撹拌した。全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣を冷却ジエチルエーテル（３０ｍＬ）から結晶化して、白色固体としてメチル－１６－ヒドロキシルヘキサデカノエート[7]（１．１ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、収率９２％）を得て、これを更なる精製なしで次のステップに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．６４（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．２８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．９９（ｓ、１Ｈ）、１．６５～１．４９（ｍ、３Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１７４．４６、６３．１０、５１．５２、３４．２１、３２．８９、２９．７３、２９．７１、２９．６８、２９．６７、２９．５４、２９．３６、２９．３４、２９．２４、２５．８６、２５．０５ｐｐｍ。

【０９８２】

デス－マーチンペルヨージナン（２．０２ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）を２０ｍＬのジクロロメタン中に溶解させ、氷浴中で０℃まで冷却した。２０ｍＬのジクロロメタン中のメチル－１６－ヒドロキシルヘキサデカノエート（０．９１ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、シリンジを介して混合物に加え、氷浴を除去した。室温で１時間撹拌した後、反応物をＮａＨＣＯ$_{3}$（１５ｍＬ）及びチオ硫酸ナトリウム（１５ｍＬ）の溶液でクエンチし、５分間撹拌した。分離後、有機相を水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で連続的に洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。溶媒を除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色固体としてメチル－１６－オキソヘキサデカノエート（０．７７ｇ、収率８５％）を得た。化合物を－２０℃で保存した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．７４（ｔ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４（ｓ、３Ｈ）、２．４０（ｔｄ、Ｊ＝７．３、１．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．２８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６０（ｐｄ、Ｊ＝７．２、５．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．３６～１．１１（ｍ、２０Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２０３．３５、１７４．７５、５１．８５、４４．３５、３４．５４、３０．０３、３０．００、２９．８７、２９．８５、２９．７８、２９．６８、２９．６０、２９．５８、２５．３９、２２．５２ｐｐｍ。

【０９８３】

２－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－７－ヒドロキシル－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ］イソインドリン－１，３－ジオン（１０）。



10

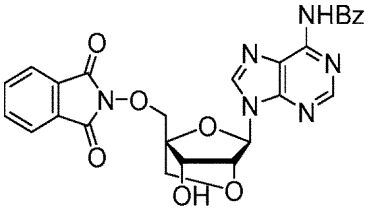
【０９８４】

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の市販の化合物８[11－12]（２．５ｇ、９．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（３．３３ｇ、１２．６８ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシルフタルイミド（２．０７ｇ、１２．６８ｍｍｏｌ）を加えた。この得られた混合物に、ＤＥＡＤ（２．２１ｇ、１２．６８ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を、２２

℃で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体としてＥＬＮ０１３２－６０９（３．０１ｇ、収率７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．３８（ｓ、１Ｈ）、７．９２～７．８２（ｍ、４Ｈ）、５．９３（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．５８（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、１Ｈ）、４．８３（ｄ、Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｄ、Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、１Ｈ）、４．０５～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１６３．２５、１６２．９３、１６２．９０、１５０．０２、１３９．５４、１３４．８６、１３４．８３、１２８．５９、１２３．３５、１２３．２９、１００．９５、８６．７４、８６．２２、７８．９５、７３．８９、７０．９３、６９．５７、５４．９３ｐｐｍ。Ｃ$_{18}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_3$Ｏ$_8$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値４０２．０９３７、実測値４０２．０９２２。

【０９８５】

Ｎ－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－４－［（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシメチル］－７－ヒドロキシル－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］ベンズアミド（１１）。



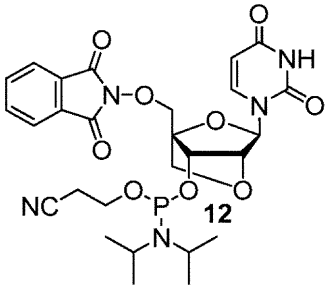
11

【０９８６】

ジメチルホルムアミド（６０ｍＬ）中の市販の９$^{13-14}$（１．７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（１．５１ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシルフタルイミド（９４０．４２ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を加えた。この得られた混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル（１．０６ｇ、５．７６ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を、２２℃で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として１１（１．４５ｇ、収率６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２３（ｓ、１Ｈ）、８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．６４（ｓ、１Ｈ）、８．０９～８．０４（ｍ、２Ｈ）、７．８４～７．７６（ｍ、４Ｈ）、７．６８～７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．５６（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、６．０４（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．６８（ｓ、１Ｈ）、４．６３～４．５７（ｍ、２Ｈ）、４．１２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１６５．６２、１６２．８７、１５１．６８、１５１．５２、１５０．３０、１４１．９３、１３４．７４、１３３．３４、１３２．４８、１２８．５２、１２８．４９、１２８．４４、１２５．６７、１２３．２１、８６．３６、８５．１９、７９．０６、７３．４７、７１．２７、７０．９２、５４．９３ｐｐｍ。Ｃ$_{26}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_6$Ｏ$_7$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値５２９．１４７２、実測値５２９．１４５０。

【０９８７】

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［［（４Ｒ，６Ｒ）－４－［（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシメチル］－６－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル］オキシ］ホスファニル］オキシプロパンニトリル（１２）。

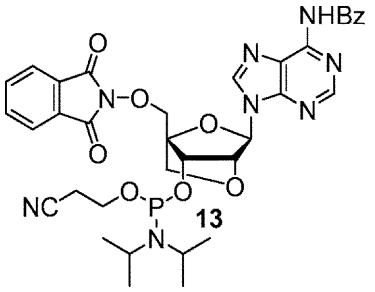


【０９８８】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１０（２．０ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（８１８．２９ｍｇ、９．９７ｍｍｏｌ、７９４．４５μＬ）及びＤＩＰＥＡ（３．２２ｇ、２４．９２ｍｍｏｌ、４．３４ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（２．３６ｇ、９．９７ｍｍｏｌ、２．２３ｍＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中４０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の吸湿性発泡体として１２（２．４５ｇ、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ９．１９（ｓ、１Ｈ）、７．９０～７．７９（ｍ、６Ｈ）、５．６３（ｄｄ、Ｊ＝１２．７、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．５９（ｄ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、１Ｈ）、４．８１～４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．６６～４．４４（ｍ、２Ｈ）、４．２９（ｄｄ、Ｊ＝１３．３、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～３．９２（ｍ、３Ｈ）、３．８６～３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．７５～３．５６（ｍ、３Ｈ）、３．５６～３．４６（ｍ、１Ｈ）、２．６６～２．６１（ｍ、２Ｈ）、１．２５～１．０５（ｍ、１６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１６４．３３、１６４．２７、１６４．２５、１６４．１６、１６４．１４、１５１．０６、１５１．０４、１４０．４１、１４０．３３、１３５．８３、１３５．７５、１３０．００、１２９．９８、１２９．９５、１２４．２８、１２４．２５、１２４．２０、１２４．１８、１１９．５４、１１９．４９、１０２．１４、１０２．１１、８８．５４、８８．４６、８８．４４、８８．４１、８７．３９、８７．３６、８７．２１、８７．１７、７９．６４、７９．６３、７９．２４、７９．２２、７４．０７、７２．６８、７２．５９、７２．４２、７２．３２、７２．２３、７２．１４、６０．９５、５９．４３、５９．３４、５９．３０、５９．２６、５９．２１、５９．１５、５８．１０、５５．３２、４５．９７、４５．９３、４４．１７、４４．１３、４４．０９、４４．０４、４４．０２、２４．８１、２４．７６、２４．７４、２４．６９、２３．１６、２３．１４、２３．０９、２３．０８、２１．９５、２１．１４、２１．００、２０．９８、２０．９３、２０．９２ｐｐｍ。^{31}Ｐ ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１４８．９８、１４８．５９ｐｐｍ。$C_{27}H_{33}N_5O_9P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６０２．２０１６、実測値６０２．２０２２。

【０９８９】

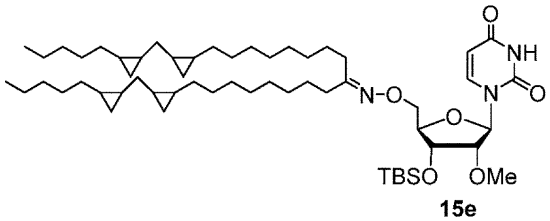
Ｎ－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－４－［（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］ベンズアミド（１３）。



【０９９０】

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の１１（１．０ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（２３３．０３ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、２２６．２４μＬ）及びＤＩＰＥＡ（１．２２ｇ、９．４６ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（８９５．７１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、８４５．０１μＬ）を加え、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中４０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色発泡体として１３（１．１１ｇ、収率８０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ９．３４（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｄ、Ｊ＝１６．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．４７～８．３１（ｍ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．８０～７．７０（ｍ、４Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．０９（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３～４．７４（ｍ、３Ｈ）、４．７２～４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．１９～４．０７（ｍ、２Ｈ）、３．８７～３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．５０（ｍ、２Ｈ）、２．６０（ｔｄ、Ｊ＝５．９、１．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．１６～１．０６（ｍ、１７Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１６４．２８、１６４．２０、１５２．９０、１４２．２５、１４２．１８、１３５．７２、１３５．７０、１３３．５８、１２９．８７、１２９．７８、１２９．６６、１２９．１６、１２５．６９、１２５．６７、１２４．１８、１２４．１５、１１９．４８、１１９．４５、８７．６０、８７．５５、８７．５２、８７．５０、８７．２５、８７．１３、７９．６８、７９．６６、７９．４５、７９．４２、７３．８７、７３．５８、７３．５２、７３．４８、７３．３８、７３．１１、７３．０９、７３．０４、５９．６８、５９．５５、５９．５４、５９．４１、５５．３３、４９．４８、４５．９７、４５．９３、４４．２０、４４．１２、２７．２２、２４．８３、２４．７８、２４．７６、２４．７３、２４．６８、２３．１７、２３．１５、２３．０９、２３．０８、２０．９６、２０．９５、２０．９１、２０．９０ｐｐｍ。Ｃ$_{35}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_8$Ｏ$_8$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７２９．２５５０、実測値７２９．２５５９。

【０９９１】

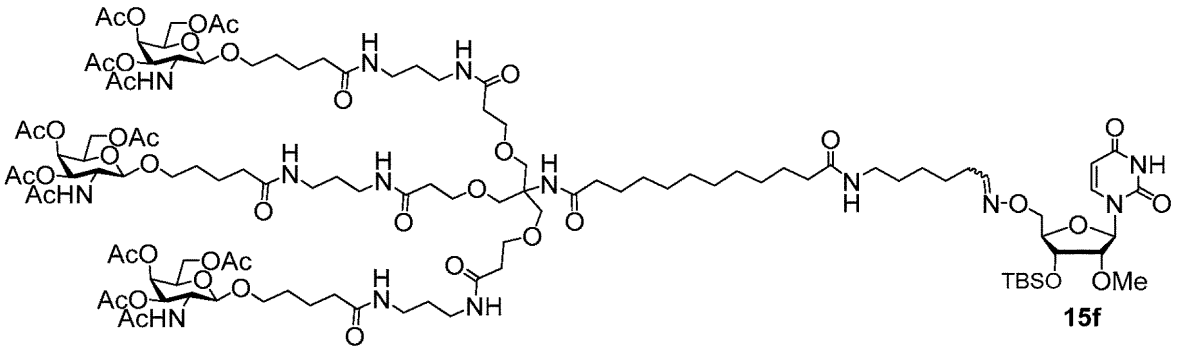


１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［［９－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］－１－［８－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］オ

クチル］ノニリデン］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１５ｅ）：

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の１４（０．６９ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１７－ビス［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］ヘプタデカン－９－オン（２．０８ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物に、氷酢酸（４ｍＬ）を一度に加え、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＩ水（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとして（１．４ｇ、収率８３％）１５ｅを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．６７～９．４０（ｍ、０Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９０（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７～４．１２（ｍ、３Ｈ）、３．６２（ｄｄ、Ｊ＝４．８、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｓ、３Ｈ）、２．４１～２．３２（ｍ、２Ｈ）、２．３０～２．２１（ｍ、２Ｈ）、２．１９～２．１１（ｍ、２Ｈ）、１．５３～１．２４（ｍ、５４Ｈ）、１．２０～０．９６（ｍ、５Ｈ）、０．８９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１４Ｈ）、０．８２～０．７２（ｍ、５Ｈ）、０．７２～０．６３（ｍ、６Ｈ）、０．６０（ｔｄ、Ｊ＝８．３、４．１Ｈｚ、５Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、６Ｈ）、－０．２９（ｄｄｄ、Ｊ＝１１．１、９．５、５．１Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．６０、１６２．４３、１５０．２８、１３９．９６、１３７．９５、１２９．１４、１２８．３３、１２５．４１、１０１．９９、８８．１８、８４．０４、８３．１４、７７．３６、７１．２４、６９．６１、５８．５６、４２．９５、３４．０５、３２．０３、３０．３３、３０．３２、３０．１４、３０．０１、２９．７５、２９．７３、２９．６５、２９．６２、２９．５８、２９．５７、２９．５３、２９．４２、２９．０４、２９．０２、２８．８８、２８．８５、２８．３９、２８．１７、２８．０２、２６．７７、２６．０９、２５．８３、２４．０５、２２．８５、２１．５７、１８．２６、１６．１９、１６．０７、１６．０５、１６．０２、１５．８０、１５．７７、１５．７６、１４．２４、１１．１７、１０．９９、－４．５９、－４．７５ｐｐｍ。$C_{57}H_{102}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値９５２．７５３８、実測値９５２．７５５７。

【０９９２】



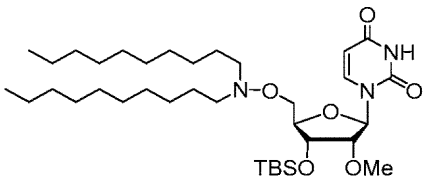
15f

［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［［（６Ｚ）－６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシイミノ］ヘキシル］アミノ］－１２－オキソ

－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］酢酸メチル（１５ｆ）：

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の１４（９０．００ｍｇ、２３２．２６μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（３０．０２ｍｇ、２３２．２６μｍｏｌ、４０．４５μＬ）を２２℃で加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで、この反応混合物に、アルデヒド３Ｓ（４８８．５２ｍｇ、２３２．２６μｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を１８時間撹拌し、ＴＬＣを確認すると、出発物質の消費を示した。全ての揮発性物質を蒸発させて、乾燥させ、得られたガム状残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、黄色がかった白色発泡体として１５ｆ（０．４１ｇ、収率７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．４２（ｄｄ、Ｊ＝７．３、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８～７．８２（ｍ、６Ｈ）、７．７８～７．７２（ｍ、３Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、０Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、０Ｈ）、７．４９（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、０Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、０Ｈ）、５．７９（ｄｄ、Ｊ＝７．９、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．７１～５．５６（ｍ、１Ｈ）、５．２１（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．４７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．３１～４．２４（ｍ、１Ｈ）、４．１９（ｄｄ、Ｊ＝１２．３、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５～４．０７（ｍ、３Ｈ）、４．０５～３．９６（ｍ、１０Ｈ）、３．９２～３．８３（ｍ、４Ｈ）、３．７０（ｄｔ、Ｊ＝９．５、５．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．５３（ｄｄ、Ｊ＝１２．６、６．１Ｈｚ、１３Ｈ）、３．４０（ｄｔ、Ｊ＝９．７、６．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、２Ｈ）、３．１６（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、６Ｈ）、３．０２（ｈ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１４Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、７Ｈ）、２．１０（ｓ、９Ｈ）、２．０３（ｑ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、９Ｈ）、１．９９（ｓ、９Ｈ）、１．８９（ｓ、９Ｈ）、１．７７（ｓ、８Ｈ）、１．５３～１．３７（ｍ、２９Ｈ）、１．２９～１．１８（ｍ、１６Ｈ）、０．８７（ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、１１Ｈ）、０．０８（ｑ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１７２．５４、１７１．９８、１７１．９６、１７０．１３、１７０．０７、１６９．９８、１６９．７０、１６９．４１、１６３．１２、１５２．５８、１５２．０１、１５０．４９、１５０．４３、１４０．３４、１４０．１６、１０２．０８、１０１．９２、１０１．０２、８６．８６、８６．７０、８２．３７、８２．１６、８１．４８、８１．３３、７２．０３、７１．８３、７０．４９、６９．８６、６９．８３、６９．６９、６８．７０、６８．２４、６７．３５、６６．７０、６１．４６、５９．４９、５７．７２、５７．６２、４９．３５、４８．６４、３６．３９、３６．３０、３６．０３、３５．９２、３５．４８、３５．０７、２９．３８、２９．０５、２８．９２、２８．８８、２８．８３、２８．７７、２８．７０、２８．６１、２６．１９、２５．９７、２５．６７、２５．６４、２５．６３、２５．４４、２５．４１、２５．３７、２５．２４、２２．８１、２１．８８、２０．５７、２０．５２、２０．５０、１７．８３、１７．８２、－４．８０、－４．８４、－５．０１、－５．１０ｐｐｍ。$C_{113}H_{186}N_{14}O_{44}SiNa$［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＭＡＬＤＩ計算値２４９５．８６、実測値２４９８．７６。

【０９９３】

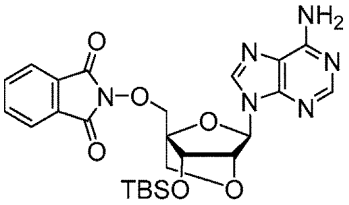


16b

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ジデシルアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピ

リミジン－２，４－ジオン（１６ｂ）：
酢酸（３ｍＬ）中の１５ｂ（５５０．００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８４ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を１５℃下で加えた。反応混合物を１５℃で１時間撹拌し、ジクロロメタン（２ｍＬ）中のデカナール（５００．４１ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、３４９．９４μＬ）を加えた。３０分間撹拌し続け、追加の量のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８４ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を更に２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈し、氷水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１６ｂ（０．５２ｇ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．２１（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９１（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｄｄ、Ｊ＝７．０、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～４．０４（ｍ、２Ｈ）、３．９２～３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．６０（ｄｄ、Ｊ＝４．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、２．６７（ｔｄ、Ｊ＝７．０、２．３Ｈｚ、４Ｈ）、１．５５（ｄｔ、Ｊ＝１４．５、７．０Ｈｚ、６Ｈ）、１．３４～１．２２（ｍ、４３Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１０Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．５０、１５０．２６、１４０．３６、１０１．７２、８７．９０、８４．０６、８２．８８、７７．４８、７７．１６、７６．８４、７１．１９、６９．６４、６３．２１、５９．３０、５８．２９、３２．９６、３２．０４、２９．７５、２９．７１、２９．６９、２９．５８、２９．４５、２７．６３、２７．２５、２５．８９、２５．８３、２２．８１、１８．２５、１４．２３、－４．３９、－４．７４ｐｐｍ。Ｃ$_{36}$Ｈ$_{70}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{6}$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値６６８．５０３４、実測値６６８．５０４０。

【０９９４】

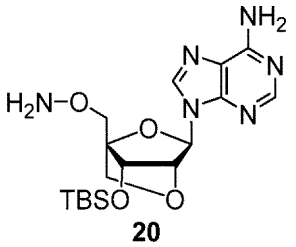


19

２－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（６－アミノプリン－９－イル）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ］イソインドリン－１，３－ジオン（１９）：
市販の化合物８Ｓ（１．０ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を、化合物１１について記載した合成手順に従って、化合物１９（１．１２ｇ、収率８２％）に変換した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１１（ｄｄ、Ｊ＝３．６、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６３～７．５４（ｍ、４Ｈ）、６．３８～６．１１（ｍ、１Ｈ）、５．８４（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６６（ｄｄ、Ｊ＝９．３、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．４８（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９（ｄｄ、Ｊ＝１１．９、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄｄ、Ｊ＝７．８、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝７．７、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、０．７４（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、９Ｈ）、－０．００（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、３Ｈ）、－０．０３（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１６３．０８、１５５．８７、１５５．８５、１５５．８３、１５３．１４、１４９．０４、１４９．０２、１３８．８３、１３８．８１、１３４．６５、１２８．７５、１２３．６４、１１９．９６、８６．８５、８６．４２、７９．３１、７２．７４、７２．３７、７２．２７、６０．４７、２５．６５、１７．９５、－４．６６、－５．０４ｐｐｍ。Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{6}$Ｓｉ［Ｍ＋

Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値５３９．２０７４、実測値５３９．２０６７。

【０９９５】

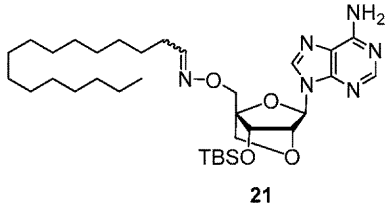


20

Ｏ－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－（６－アミノプリン－９－イル）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メチル］ヒドロキシルアミン（２０）：

０℃のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の１９（１．０ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－メチルヒドラジン（８３．４７ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、９５．３９μＬ）を一度に加え、１時間撹拌した。全ての揮発性物質を蒸発させて、乾燥させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として２０（０．６１ｇ、収率８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２１（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｓ、２Ｈ）、６．２１（ｓ、２Ｈ）、５．９２（ｓ、１Ｈ）、４．７０（ｓ、１Ｈ）、４．５５（ｓ、１Ｈ）、４．０８～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．９２～３．７８（ｍ、２Ｈ）、０．８６（ｓ、９Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１５６．０７、１５２．５０、１４８．４９、１３９．０５、１１８．９７、８６．３７、８５．４７、７８．８４、７２．７４、７１．９０、７１．４８、２５．５１、１７．６１、－４．９３、－５．１３ｐｐｍ。Ｃ$_{17}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値４０９．２０２０、実測値４０９．２０３３。

【０９９６】



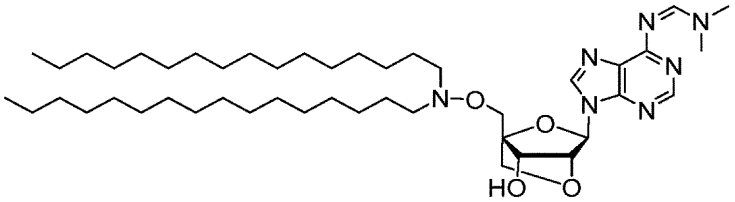
21

９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［（ヘキサデシリデンアミノ）オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－アミン（２１）：

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２０（０．３ｇ、７３４．３５μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１９１．７３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２５８．４０μＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、ヘキサデカナール（２６４．８３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を一度に加え、得られた透明な溶液を１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）、ブライン（２０×２ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離した。ＤＣＭ層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２１（０．４ｇ、６３３．９８μｍｏｌ、収率８６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１６（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、０．５Ｈ）、７．３７～７．３１（ｍ、２Ｈ）、６．７６（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、０．５Ｈ）、５．９３（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８（

ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８～４．１８（ｍ、２Ｈ）、３．９８（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８０（ｄｄ、Ｊ＝７．９、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．２４～２．０５（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｄｔ、Ｊ＝１４．３、７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．２１（ｔ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、２６Ｈ）、０．８８～０．７９（ｍ、１２Ｈ）、０．０８（ｄｄ、Ｊ＝２．８、１．５Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１５６．０７、１５２．５０、１５２．４８、１５２．１８、１５１．６４、１４８．４４、１４８．３９、１３８．８０、１３８．６４、１１９．０５、１１８．９８、８６．４８、８６．３１、８５．６２、８５．５４、７８．８５、７２．６３、７２．３９、７１．８４、７１．６９、６９．０９、６８．８９、３１．２６、２９．００、２８．９７、２８．９２、２８．８５、２８．８３、２８．６７、２８．６０、２８．５５、２８．３５、２５．７５、２５．４５、２５．３５、２５．０８、２２．０６、１７．５８、１３．８９、－４．９５、－４．９８、－５．２１、－５．２６ｐｐｍ。Ｃ$_{33}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_6$Ｏ$_4$Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６３１．４３６７、実測値６３１．４３９０。

【０９９７】

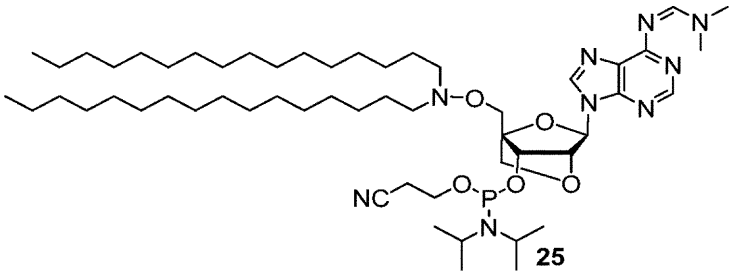


24

Ｎ’－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－４－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－７－ヒドロキシル－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（２４）：

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２３（０．４３ｇ、４７１．２６μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（１６０．１８ｍｇ、６１２．６３μｍｏｌ）を一度に加え、２２℃で４時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させ、そのように得られた粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色吸湿性固体として２４（０．３２ｇ、収率８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．９３（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｓ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、４．６４（ｓ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８～４．１３（ｍ、３Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．８７（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．２６（ｓ、３Ｈ）、３．２１（ｓ、３Ｈ）、２．７１（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．５６（ｐ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．３６～１．２０（ｍ、５３Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１５９．５４、１５８．１７、１５２．９２、１５０．６３、１３９．１５、１２６．４６、８６．８１、８６．３９、７９．６５、７２．２４、７１．９４、６８．８２、５８．９４、４１．５８、３５．４５、３２．０７、２９．８６、２９．８４、２９．８１、２９．７９、２９．７２、２９．５１、２７．６５、２７．０８、２２．８４、１４．２７ｐｐｍ。Ｃ$_{46}$Ｈ$_{84}$Ｎ$_7$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７９８．６５８５、実測値７９８．６５９６。

【０９９８】

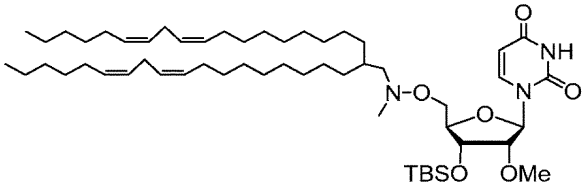


25

Ｎ’－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－４－［（ジヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（２５）：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２４（０．２８９ｇ、３６２．０７μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（４４．５９ｍｇ、５４３．１０μｍｏｌ、４３．２９μＬ）及びＤＩＰＥＡ（２３３．９７ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、３１５．３２μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１７１．３９ｍｇ、７２４．１４μｍｏｌ、１６１．６９μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中６０～９０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとして２５（０．３ｇ、収率８３％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ８．９３（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３５（ｓ、０Ｈ）、６．００（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９～４．５４（ｍ、１Ｈ）、４．４８～４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．１３～４．００（ｍ、６Ｈ）、３．８３～３．７０（ｍ、３Ｈ）、３．６３～３．４３（ｍ、４Ｈ）、３．１９（ｓ、４Ｈ）、２．７６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．７３～２．６２（ｍ、５Ｈ）、１．６１～１．５０（ｍ、５Ｈ）、１．３９～１．０９（ｍ、８１Ｈ）、１．０７～０．９８（ｍ、７Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１７１．４５、１６０．４５、１５８．９８、１５８．９６、１５３．２０、１５１．５５、１５１．４８、１３９．７４、１３９．７１、１２７．１２、１２７．１０、１１９．２３、１１８．９１、１１８．６６、８７．３３、８７．２９、８７．２６、８７．２２、８７．１４、７３．３１、７３．１５、７３．０７、７２．４８、７２．４０、６９．７２、６９．５８、６０．８１、５９．７７、５９．７０、５９．５７、５９．４４、５９．３８、５９．３２、５９．２５、５９．０１、５８．９８、５５．１０、４５．８５、４５．８１、４３．９７、４３．８９、４３．８７、４３．８６、４３．７９、４３．７７、４１．５３、３５．２０、３２．５３、３０．２９、３０．２７、３０．２５、３０．２１、３０．１９、３０．１２、３０．１１、２９．９７、２８．０３、２８．００、２７．７４、２７．６９、２４．８５、２４．８２、２４．８０、２４．７７、２４．７２、２４．６０、２４．５５、２３．２８、２３．１３、２３．１１、２３．０７、２３．０６、２１．１３、２０．９３、２０．９０、２０．８５、２０．８０、２０．７６、２０．５１、２０．４６、１４．４７、１４．３９ｐｐｍ。^{31}P ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１４８．５５、１４８．４０ｐｐｍ。$C_{55}H_{101}N_9O_5P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値９９８．７６６３、実測値９９８．７６８１。

【０９９９】

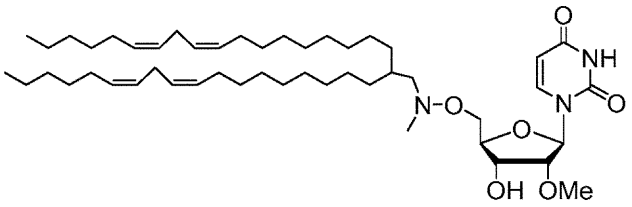


26b

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－メトキシ－５－［［メチル－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－２－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］イコサ－１１，１４－ジエニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２６ｂ）：

１５℃の氷酢酸（４ｍＬ）中の１５ｄ（０．７ｇ、７６８．８７ｕｍｏｌ）の透明な溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２８．１８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を一度に加え、１時間撹拌した。この得られた反応混合物に、ジクロロメタン（１ｍＬ）中のホルムアルデヒド、３７％水溶液（６９．２７ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、６４．１４μＬ）をゆっくりと加え、０．５時間撹拌した。この混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２８．１８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、１５℃で２．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとして２６ｂ（０．４６ｇ、収率６５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．０７（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９０（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４～５．２７（ｍ、８Ｈ）、４．１６～４．０３（ｍ、３Ｈ）、３．８５（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０（ｄｄ、Ｊ＝４．６、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３（ｓ、３Ｈ）、２．７７（ｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、４Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．５１（ｓ、２Ｈ）、２．０５（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、８Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０～１．２２（ｍ、３０Ｈ）、０．９０（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１５Ｈ）、０．０９（ｄ、Ｊ＝４．７Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．３４、１５０．２０、１４０．３５、１３０．３２、１３０．２９、１３０．２７、１２９．１６、１２８．３５、１２８．１１、１２８．０９、１２８．０８、１２５．４３、１０１．７８、８７．９８、８４．１０、８２．６９、６９．８２、６９．６１、６６．０６、５８．４０、４６．０８、３５．９８、３２．３４、３２．２１、３１．６７、３０．３４、２９．８５、２９．８０、２９．７５、２９．５０、２７．３９、２７．３５、２６．７０、２６．６２、２５．８４、２５．７９、２２．７２、１８．２５、１４．２１、－４．４１、－４．７１ｐｐｍ。$C_{55}H_{100}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値９２６．７３８１、実測値９２６．７３６０。

【１０００】



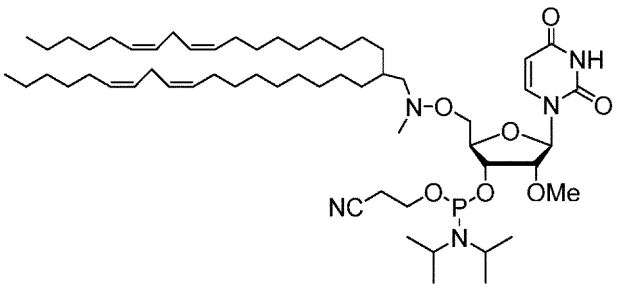
27b

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシル－３－メトキシ－５－［［メチル－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－２－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］イコサ－１１，１４－ジエニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２７ｂ）：

２５℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２６ｂ（０．４２ｇ、４５３．３３μｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（１１９．７３ｍｇ、４５３．３３μｍｏｌ）を一度にゆっくりと加え、次いで、１２時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２７ｂ（０．３ｇ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．９９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．７０（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４～５．２７（ｍ、８Ｈ）、４．１８（ｄｄｄ、Ｊ＝８．１、７．０、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｄｔ、Ｊ＝７．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．

９０（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｓ、３Ｈ）、２．７７（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、４Ｈ）、２．６７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）、２．５２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、８Ｈ）、１．５３（ｓ、２Ｈ）、１．４３～１．２３（ｍ、３９Ｈ）、０．９５～０．８４（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．２１、１５０．２０、１４０．１１、１３０．３３、１３０．３０、１３０．２８、１２８．１０、１２８．０８、１２８．０７、１０２．００、８７．３９、８３．８９、８３．０６、７０．１０、６８．７８、６６．０１、５８．８０、４６．１０、３５．９５、３２．４１、３２．２３、３１．６７、３０．３２、３０．２８、２９．８４、２９．８０、２９．７５、２９．５０、２９．４８、２７．３９、２７．３４、２６．７３、２６．６３、２５．７８、２２．７２、１４．２２ｐｐｍ。Ｃ$_{49}$Ｈ$_{86}$Ｎ$_3$Ｏ$_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８１２．６５１７、実測値８１２．６５３７。

【１００１】



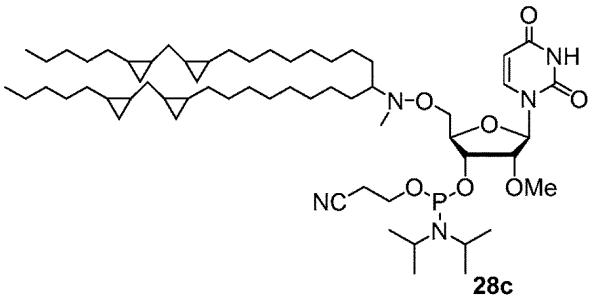
28b

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－［［メチル－［（１１Ｚ，１４Ｚ）－２－［（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエニル］イコサ－１１，１４－ジエニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル（２８ｂ）：

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２７ｂ（０．２７ｇ、３３２．４３μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（２１６．９８ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２９２．４３μＬ）及びＮＭＩ（９６．４９ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、９３．６８μＬ）を２５℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１６５．６４ｍｇ、６６４．８５μｍｏｌ、１５６．２６μＬ）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２８ｂ（０．２８ｇ、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１６．６、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｄｄ、Ｊ＝４．０、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４～５．２７（ｍ、９Ｈ）、４．３７～４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９７～３．６０（ｍ、５Ｈ）、３．５１（ｄ、Ｊ＝９．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．７７（ｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、４Ｈ）、２．７０～２．５０（ｍ、７Ｈ）、２．０４（ｄｄ、Ｊ＝７．７、６．０Ｈｚ、８Ｈ）、１．６０～１．４９（ｍ、２Ｈ）、１．４３～１．１５（ｍ、４４Ｈ）、０．９５～０．８４（ｍ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１６３．０５、１６３．０１、１５０．２４、１５０．２０、１４０．２６、１４０．１４、１３０．３４、１３０．３０、１３０．２８、１３０．２６、１２８．１２、１２８．１０、１２８．０８、１２８．０６、１２８．０５、１１７．８０、１１７．５６、１０２．１５、１０２．０５、８７．６０、８７．４５、８３．５３、８３．５１、８３

．０２、８２．９９、８２．４２、８２．４０、８２．３２、８２．２８、７０．８０、７０．７０、７０．４９、７０．３５、７０．２２、７０．１０、６５．９９、５８．８９、５８．８２、５８．８０、５８．７７、５８．３３、５８．３１、５８．１５、５８．０３、５３．５７、４６．１２、４６．０８、４３．５１、４３．４４、４３．４３、４３．３９、４３．３６、３６．０４、３６．０１、３２．３６、３２．３４、３２．２０、３２．１７、３１．６６、３０．３９、３０．３７、３０．３５、２９．８４、２９．８１、２９．７８、２９．７６、２９．４９、２７．３８、２７．３４、２６．７６、２６．５８、２５．７７、２４．８４、２４．７９、２４．７６、２４．７４、２４．７１、２２．７１、２０．５８、２０．５６、２０．５４、２０．５２、１４．２２ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１４８．５７、１４８．５１ｐｐｍ。Ｃ$_{58}$Ｈ$_{103}$Ｎ$_5$Ｏ$_7$Ｐ［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１０１２．７５９５、実測値１０１２．７５６０。

【１００２】



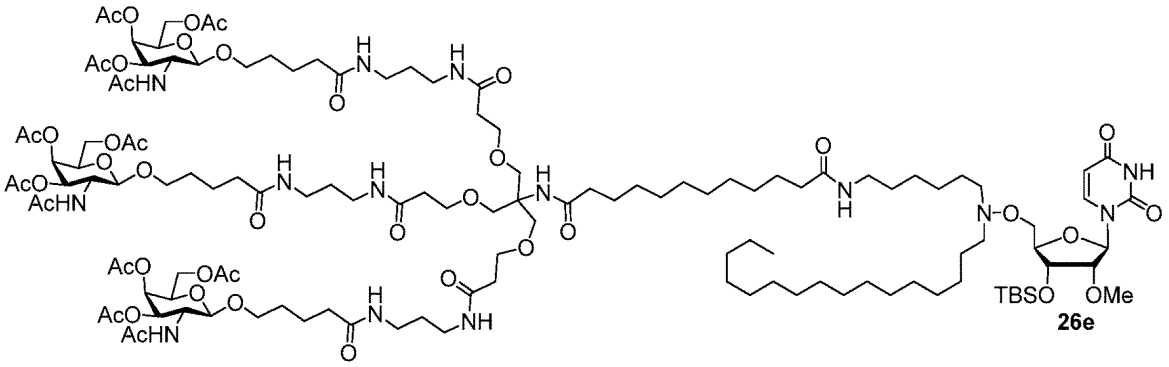
28c

３－［（ジイソプロピルアミノ）－［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－［［メチル－［９－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］－１－［８－［２－［（２－ペンチルシクロプロピル）メチル］シクロプロピル］オクチル］ノニル］アミノ］オキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－ホスファニル］オキシプロパンニトリル（２８ｃ）：

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の２７ｃ（０．４ｇ、４６８．２２μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（５７．６６ｍｇ、７０２．３４μｍｏｌ、５５．９８μＬ）及びジイソプロピルエチルアミン（３０２．５７ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、４０７．７７μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（２２１．６４ｍｇ、９３６．４５μｍｏｌ、２０９．０９μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％ＮａＨＣＯ$_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中６０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明なゴムとして２８ｃ（０．４１ｇ、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ９．０５（ｓ、１Ｈ）、７．８４～７．７７（ｍ、１Ｈ）、５．８９（ｄｄ、Ｊ＝１３．３、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６０（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．４３（ｓ、３Ｈ）、４．３９～４．０９（ｍ、２Ｈ）、４．０５（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｔ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６～３．６９（ｍ、３Ｈ）、３．６４（ｓ、２Ｈ）、３．４８～３．３２（ｍ、３Ｈ）、２．６５（ｄｔ、Ｊ＝１３．２、５．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．５５（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．５５～１．０８（ｍ、７６Ｈ）、１．０２（ｄｔ、Ｊ＝１５．０、８．２Ｈｚ、１Ｈ）、０．８７（ｑ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、６Ｈ）、０．７７（ｄｔ、Ｊ＝１４．１、７．０Ｈｚ、４Ｈ）、０．６８（ｓ、６Ｈ）、０．５８（ｑ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、５Ｈ）、－０．２１～－０．４１（ｍ、４Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＣＮ）δ１７１．４９、１６３．６８、１６３．６６、１５１．１８、１４０．６９、１４０．６８、１１９．２８、１１９．１９、１０２．６２、１０２．５９、８７．９０、８７．５０、８３．７８、８３．２

７、８２．８５、７１．７９、７１．６９、７１．４０、７１．３６、７１．３２、７１．２１、６７．０１、６６．９０、６０．８３、５９．６０、５９．４８、５９．０４、５８．９７、５８．９５、５８．９１、５８．４８、５８．４６、５５．１４、４３．９６、４３．９４、４３．８８、４３．８５、４０．４２、４０．２７、３２．５３、３０．８２、３０．５４、３０．５２、３０．４８、３０．４２、３０．２３、３０．１９、３０．１７、２９．５０、２９．３３、２８．５５、２８．４５、２７．３６、２７．３３、２７．２５、２５．０２、２４．９８、２４．９３、２４．８９、２４．８５、２４．８１、２３．３３、２１．１２、２０．９６、２０．９１、２０．８６、１６．７３、１６．６２、１６．５９、１６．２８、１４．４６、１４．４３、１１．４６、１１．４４、１１．３０ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１５０．００ｐｐｍ。$C_{61}H_{109}N_5O_7P$［Ｍ＋Ｈ］＋のＨＲＭＳ計算値１０５４．８０６５、実測値１０５４．８０１４。

【１００３】



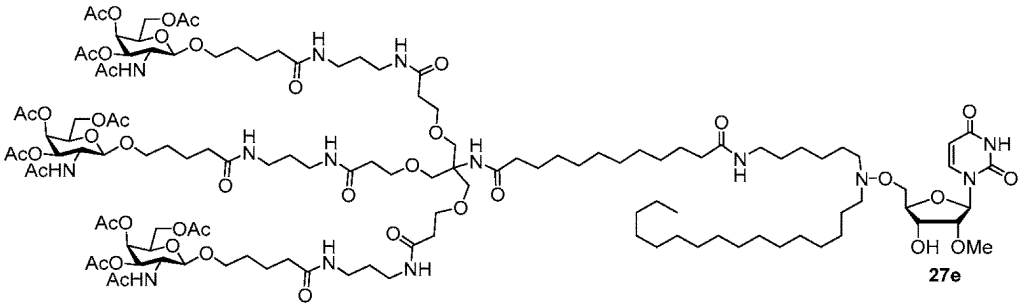
26e

［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］ヘキシルアミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］酢酸メチル（２６ｅ）：

乾燥ジクロロメタン（２０ｍＬ）及び酢酸（１０ｍＬ）中の１５ｆ（２．０ｇ、８０８．７９μｍｏｌ）の透明な溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３２．１４ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を１５℃で１．５時間撹拌した。得られた混合物にパルミトアルデヒド（２１３．８９ｍｇ、８８９．６７μｍｏｌ）を加え、１時間撹拌し続けた。反応物を再び１５℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３２．１４ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を加えた。２．５時間後、ＴＬＣは、出発物質の消費を示した。反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）でクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。混合ＤＣＭ層をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中２～２０％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色固体として２６ｅ（１．５２ｇ、収率７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．３８（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６～７．８０（ｍ、７Ｈ）、７．７９～７．７１（ｍ、５Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｓ、１Ｈ）、５．７

９（ｄ、Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．６３（ｄｄ、Ｊ＝８．１、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２１（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、４Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．４８（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、４Ｈ）、４．１６（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｑ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｈ、Ｊ＝４．３Ｈｚ、１１Ｈ）、３．９２（ｔｄ、Ｊ＝５．１、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０～３．８２（ｍ、５Ｈ）、３．７８（ｄｄ、Ｊ＝１１．０、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｄｔ、Ｊ＝９．７、５．９Ｈｚ、４Ｈ）、３．５３（ｄｄ、Ｊ＝１２．１、５．７Ｈｚ、１５Ｈ）、３．４０（ｄｔ、Ｊ＝９．８、６．３Ｈｚ、４Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、３．１７（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｔｔ、Ｊ＝１３．０、６．５Ｈｚ、１７Ｈ）、２．６５～２．５９（ｍ、５Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、８Ｈ）、２．１０（ｓ、９Ｈ）、２．０４（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、９Ｈ）、１．９９（ｓ、９Ｈ）、１．８９（ｓ、９Ｈ）、１．７７（ｓ、１１Ｈ）、１．５３～１．４０（ｍ、２９Ｈ）、１．３１～１．１９（ｍ、４０Ｈ）、０．８６（ｄ、Ｊ＝１３．４Ｈｚ、１２Ｈ）、０．０８（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１７２．４７、１７１．９２、１７１．８６、１７０．０７、１７０．０１、１６９．９２、１６９．６４、１６９．３５、１６３．０７、１５０．３４、１４０．２４、１０１．６３、１００．９８、９５．４０、８６．８７、８２．１０、８１．８２、７２．２３、７０．４６、６９．８６、６９．８１、６８．６６、６８．２５、６７．３２、６６．６８、６１．４２、５９．４６、５８．４７、５８．４２、５７．５０、４９．３５、４８．６０、３８．２８、３６．３６、３６．２７、３６．００、３５．９０、３５．４５、３５．０４、３１．３０、２９．３５、２９．１４、２９．０４、２９．０１、２８．９８、２８．９５、２８．９３、２８．９１、２８．８９、２８．８５、２８．７４、２８．７１、２８．６７、２８．５９、２６．８２、２６．６２、２６．５３、２６．４９、２６．３６、２５．５８、２５．３８、２５．３３、２２．７６、２２．１０、２１．８４、２０．５２、２０．４７、２０．４５、１７．７５、１３．９６、－４．７３、－５．１５ｐｐｍ。$C_{129}H_{220}N_{14}O_{44}SiNa$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$のＭＡＬＤＩ計算値２７２２．３１、実測値２７２５．６６。

【１００４】



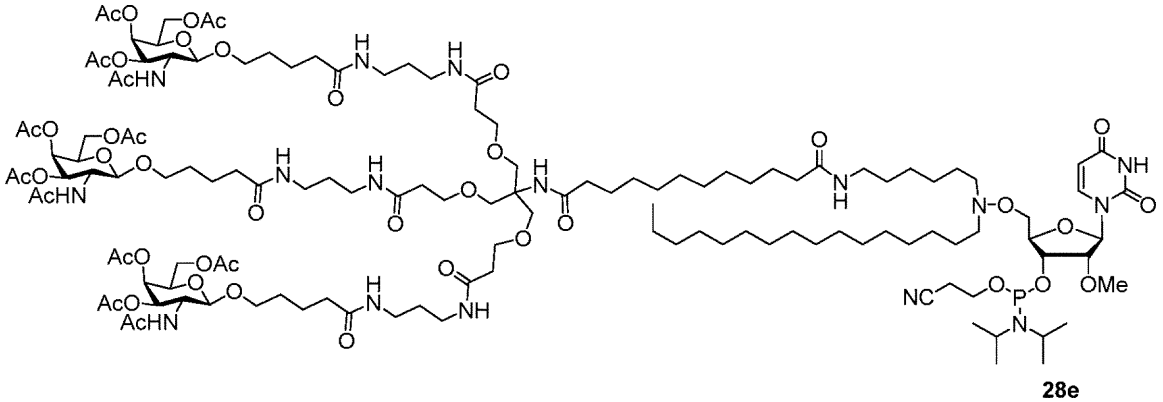
27e

［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］ヘキシルアミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］酢酸メチル（２７ｅ）：

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の２６ｅ（１．５ｇ、５５５．７１μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（１８８．８８ｍｇ、７２２．４２μｍｏｌ）を一度に加え、２２℃で１２時間

撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させ、そのように得られた粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中５～２０％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色発泡体として２７ｅ（１．２１ｇ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ９．５２（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．９９（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝９．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．６４（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、５．８５（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２８（ｄｄ、Ｊ＝３．５、１．１Ｈｚ、３Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、３．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．５４（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、３Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、６．８Ｈｚ、３Ｈ）、４．０５（ｄｄ、Ｊ＝１１．３、６．１Ｈｚ、３Ｈ）、４．０１～３．９１（ｍ、８Ｈ）、３．８６～３．７６（ｍ、５Ｈ）、３．６２（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１３Ｈ）、３．５２～３．４４（ｍ、６Ｈ）、３．１８（ｄｑ、Ｊ＝１２．４、６．５Ｈｚ、１４Ｈ）、３．１１（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６９～２．６４（ｍ、３Ｈ）、２．３４（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、７Ｈ）、２．１４（ｔｄ、Ｊ＝７．３、１．８Ｈｚ、６Ｈ）、２．１０（ｓ、１１Ｈ）、１．９８（ｓ、９Ｈ）、１．９１（ｓ、９Ｈ）、１．８５（ｓ、１０Ｈ）、１．６０（ｐ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１３Ｈ）、１．５５～１．４８（ｍ、１３Ｈ）、１．４４（ｐ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．３８～１．２４（ｍ、３３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１７４．４７、１７４．０１、１７３．９９、１７３．９７、１７３．９４、１７２．４２、１７２．４０、１７２．３８、１７１．３６、１７１．３４、１７１．３２、１７１．２９、１７１．１９、１７１．０１、１６４．０９、１５１．４３、１４１．２１、１０２．４３、１０２．２１、９６．６４、８８．０７、８４．１４、８３．８２、７３．０８、７１．６５、７１．４１、７０．１３、６９．９６、６９．８９、６８．４２、６７．９１、６２．５３、６２．４６、６０．７４、５９．８８、５９．７７、５８．８５、５１．１３、３９．７１、３７．５２、３７．４８、３７．２３、３７．１２、３６．９３、３６．５２、３２．６４、３０．４５、３０．４２、３０．４０、３０．３８、３０．３６、３０．３２、３０．２９、３０．２４、３０．２０、３０．１５、３０．１２、３０．０８、３０．００、２９．９７、２９．８４、２９．８２、２９．８０、２９．７８、２９．５３、２８．１５、２７．８２、２７．８０、２７．７０、２７．４４、２６．６３、２６．６０、２４．２７、２３．３９、２３．１８、２０．９５、２０．９１、１４．４２、１３．７７ｐｐｍ。$C_{123}H_{206}N_{14}O_{44}Na$［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のＭＡＬＤＩ計算値２６０８．０５、実測値２６１１．２０。

【１００５】



28e

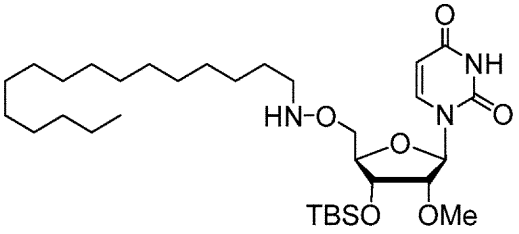
［（３Ｒ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル

］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－［６－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］ヘキシルアミノ］－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］酢酸メチル（２８ｅ）：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２７ｅ（１．０ｇ、３８６．８５μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（６３．５２ｍｇ、７７３．６９μｍｏｌ、６１．６７μＬ）及びＤＩＰＥＡ（２４９．９８ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、３３６．９０μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１８３．１２ｍｇ、７７３．６９μｍｏｌ、１７２．７５μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２５×２ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗ガム状化合物を得て、これを１：１のヘキサン及びジエチルエーテル（２０ｍＬ）でトリチュレーションした。次いで、固体残渣をメチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３０ｍＬ）中に溶解させ、有機層を水（２０×２ｍＬ）中の３０％ＤＭＦ、続いて、ブライン（３０×３ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。残渣をジエチルエーテルと共蒸発させ、高真空ポンプ下で一晩乾燥させて、白色発泡体として２８ｅ（０．７８ｇ、収率７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ９．４０（ｓ、１Ｈ）、７．８８～７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｑ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、３Ｈ）、７．０５～６．８８（ｍ、７Ｈ）、６．６１（ｄ、Ｊ＝１７．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．８８（ｄｄ、Ｊ＝１３．４、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２８（ｄｄ、Ｊ＝３．４、１．１Ｈｚ、４Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝１１．２、３．３Ｈｚ、４Ｈ）、４．５５（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、４Ｈ）、４．４１～４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．１４～４．０２（ｍ、８Ｈ）、４．０２～３．９３（ｍ、８Ｈ）、３．９０～３．７７（ｍ、４Ｈ）、３．７０～３．６０（ｍ、１６Ｈ）、３．５２～３．４４（ｍ、５Ｈ）、３．１８（ｄｄ、Ｊ＝１１．７、６．１Ｈｚ、１２Ｈ）、２．７２～２．６３（ｍ、８Ｈ）、２．３７～２．３２（ｍ、７Ｈ）、２．１８～２．０５（ｍ、１９Ｈ）、１．９８（ｓ、１１Ｈ）、１．９１（ｓ、１０Ｈ）、１．８５（ｓ、９Ｈ）、１．６４～１．５０（ｍ、２１Ｈ）、１．３６～１．１７（ｍ、７９Ｈ）、１．１３（ｓ、１９Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１７４．４２、１７４．３８、１７３．９７、１７３．９６、１７３．７６、１７２．３９、１７２．３８、１７２．３６、１７１．３３、１７１．３１、１７１．２９、１７１．１８、１７１．０１、１６４．０１、１６３．２５、１５１．４６、１４１．０７、１４１．０１、１１９．５８、１１９．５２、１０２．６０、１０２．２１、８８．３３、８７．９３、８３．６２、８３．６０、８３．３５、８３．１４、８２．９９、８２．９６、７３．１１、７２．９７、７２．８５、７１．８１、７１．６７、７１．５３、７１．４２、７０．１０、６９．９５、６８．４２、６７．９２、６２．５３、６０．７４、５９．８１、５９．７４、５９．６３、５９．３０、５９．２７、５９．１７、５９．０１、５９．００、５８．５８、５８．５６、５１．１２、４９．４８、４５．８８、４５．８３、４５．８０、４５．７４、４４．１１、４４．１０、４４．０３、４４．０１、３９．７４、３７．５３、３７．４８、３７．２１、３７．１０、３６．９４、３６．５２、３２．６４、３０．４３、３０．４０、３０．３８、３０．３６、３０．３４、３０．３１、３０．２９、３０．２６、３０．２４、３０．２１、３０．１９、３０．１５、３０．１３、３０．０８、３０．０５、３０．０２、３０．００、２９．９３、２９．９０、２９．８２、２９．５１、２８．１９、２８．１６、２７．９１、２７．８９、２７．８６、２７．８１、２７．５７、２７．２３、２６．６６、２６．６２、２５．０８、２５

．０４、２４．９９、２４．９５、２４．９４、２４．９０、２４．８３、２４．２７、２３．３９、２３．１７、２１．０４、２１．０２、２０．９７、２０．９５、２０．９０、１４．４２ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１４９．９１、１４９．８７ｐｐｍ。$C_{132}H_{223}N_{16}O_{45}PNa$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$のＭＡＬＤＩ計算値２８０８．２６、実測値２８１１．２１。

【１００６】

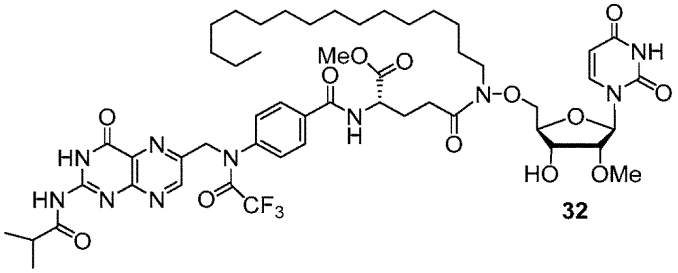


29

１－［（２Ｒ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［（ヘキサデシルアミノ）オキシメチル］－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２９）：

氷酢酸（１０ｍＬ）中の１５ｃ（０．６１ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６６．７４ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、純度９８％）を加え、１５℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、透明なゴムとして２９（０．５２ｇ、収率８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．５０（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．８８（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．７０（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ、Ｊ＝７．５、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４～４．０５（ｍ、２Ｈ）、３．９０～３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｄｄ、Ｊ＝４．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｓ、３Ｈ）、２．９５（ｔｔ、Ｊ＝９．４、４．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．５３～１．４６（ｍ、２Ｈ）、１．２６（ｓ、２６Ｈ）、０．９１（ｓ、１０Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．１０（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．７５、１６３．７０、１５０．３０、１４０．１８、１０１．９８、８８．３７、８４．０１、８２．４７、７７．４８、７７．１６、７６．８４、７１．７４、６９．５７、６９．５４、５８．５６、５２．３６、３２．０５、２９．８２、２９．７９、２９．７２、２９．７１、２９．６５、２９．４８、２７．４３、２７．２７、２５．８１、２２．８１、１８．２６、１４．２４、－４．５４、－４．７９ｐｐｍ。$C_{32}H_{62}N_3O_6Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６１２．４４０８、実測値６１２．４４２３。

【１００７】

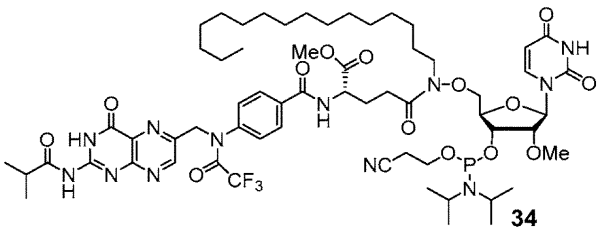


32

メチル（２Ｓ）－５－［［５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］－２－［［４－［［２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－４－オキソ－３Ｈ－プテリジン－６－イル］メチル－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ベンゾ

イル］アミノ］－５－オキソ－ペンタノエート（３１）：
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３０（０．９ｇ、７４０．４８μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（２５１．６９ｍｇ、９６２．６２μｍｏｌ、２７８．７２μＬ）を一度に加え、２２℃で１２時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させ、そのように得られた粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製して、黄色固体として３１（０．５５ｇ、収率６７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．３５（ｓ、１Ｈ）、１１．９７（ｓ、１Ｈ）、１１．３８（ｓ、１Ｈ）、８．９０（ｓ、１Ｈ）、８．８７（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．６３（ｓ、２Ｈ）、５．８３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄｔ、Ｊ＝７．９、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．２７～５．１８（ｍ、２Ｈ）、４．４４（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｔ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、３Ｈ）、４．０４～３．９５（ｍ、２Ｈ）、３．８１（ｔ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２（ｓ、３Ｈ）、３．５４（ｑｔ、Ｊ＝１３．９、７．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４（ｄｄ、Ｊ＝２．７、１．３Ｈｚ、７Ｈ）、３．０５～２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．７８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．５９～２．５１（ｍ、３Ｈ）、２．１０（ｄｔ、Ｊ＝１４．２、６．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｈ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．５７（ｔｄ、Ｊ＝１０．１、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．４８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．３１（ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４～１．１１（ｍ、４２Ｈ）、０．９１（ｔｄ、Ｊ＝７．３、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、０．８６～０．８１（ｍ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１８０．８１、１７２．７６、１７２．３７、１６５．６８、１６２．９５、１５９．１４、１５６．１０、１５５．８７、１５５．６３、１５５．４０、１５４．８４、１５０．４２、１４９．９９、１４９．８４、１４７．８１、１４１．８４、１４０．２１、１３４．２０、１３０．５７、１２９．０６、１２８．６９、１２８．５０、１１８．９６、１１７．０５、１１５．１４、１１３．２３、１０２．０７、８６．６２、８１．６７、８１．１２、７９．２０、７３．１２、６８．５６、５７．６１、５４．０５、５２．３４、５１．９１、５１．７８、４４．３４、３５．０１、３１．３１、２９．０６、２９．０３、２８．９７、２８．９０、２８．８２、２８．７３、２８．６７、２８．０８、２６．３０、２６．０６、２５．３６、２５．１０、２２．１１、１９．３８、１８．７７、１３．９５、１３．５３ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ－６６．１２ｐｐｍ。$C_{52}H_{72}F_3N_{10}O_{13}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値１１０１．５２３２、実測値１１０１．５２２０。

【１００８】

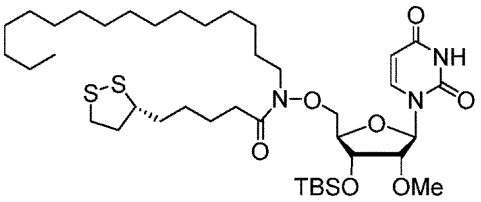


34

メチル（２Ｓ）－５－［［３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ－ヘキサデシル－アミノ］－２－［［４－［［２－（２－メチルプロパノイルアミノ）－４－オキソ－３Ｈ－プテリジン－６－イル］メチル－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ベンゾイル］アミノ］－５－オキソ－ペンタノエート（３２）：
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の３１（０．３１ｇ、２８１．５２μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（４６．２３ｍｇ、５６３．０４μｍｏｌ、４４．８８μＬ）及びＤＩＰＥＡ（１８１．９２ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、２４５．１７μＬ）を一度に加えた。反応

混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１３３．２６ｍｇ、５６３．０４μｍｏｌ、１２５．７２μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを１：１のジエチルエーテル－ヘキサン混合物（３０ｍＬ）でトリチュレーションして、微黄白色沈殿物を得た。この残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に溶解させ、蒸発させ、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）と共蒸発させて、微黄白色発泡体として３２（０．３３ｇ、収率９０％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、CD_3CN）δ８．７９（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７～７．７５（ｍ、３Ｈ）、７．６０～７．３２（ｍ、３Ｈ）、５．８９～５．７４（ｍ、１Ｈ）、５．６２～５．５６（ｍ、１Ｈ）、５．１７（ｓ、２Ｈ）、４．５７～４．２０（ｍ、２Ｈ）、４．１８～３．９６（ｍ、４Ｈ）、３．９１～３．６０（ｍ、９Ｈ）、３．５５～３．３８（ｍ、５Ｈ）、２．７６～２．６２（ｍ、４Ｈ）、２．２５～２．０１（ｍ、１０Ｈ）、１．５５（ｓ、２Ｈ）、１．２８～１．１５（ｍ、５６Ｈ）、０．８７（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}C ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、CD_3CN）δ１８１．７９、１７３．２７、１７３．２６、１７３．２４、１６６．７９、１６６．７２、１６３．７８、１６３．７３、１６３．２５、１６０．６９、１５７．５１、１５７．２７、１５６．０９、１５１．２３、１５１．１６、１５０．９９、１４９．１８、１４３．２０、１４０．８３、１３８．９１、１３５．５５、１３２．０９、１３２．０７、１２９．９９、１２９．５６、１２９．３１、１２９．２７、１１９．６７、１１９．６１、１１６．４２、１０３．１０、７３．４１、７３．１７、７３．１１、７１．２４、７１．１３、６９．６７、５９．６６、５９．５４、５９．１６、５９．１５、５９．１３、５９．０５、５９．０２、５８．９４、５８．６０、５５．２１、５４．０１、５３．９１、５２．８５、４９．４８、４５．９９、４５．９４、４４．１３、４４．０６、４４．０４、３６．７９、３６．５３、３３．６０、３２．６３、３１．２６、３０．４０、３０．３８、３０．３５、３０．３０、３０．２８、３０．２４、３０．２２、３０．２０、３０．０７、３０．０４、３０．０２、２９．９５、２９．６０、２７．７３、２７．３８、２７．３１、２７．２２、２６．２２、２５．０２、２５．００、２４．９７、２４．９５、２４．８９、２４．８７、２４．８３、２３．３９、２３．１７、２３．１５、２３．０９、２３．０８、２１．０５、２１．００、２０．９６、２０．６２、２０．５７、１９．７６、１９．１７、１９．１４、１４．３９ｐｐｍ。^{19}F ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ、CD_3CN）δ－６７．６９、－６７．７０ｐｐｍ。^{31}P ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ、CD_3CN）δ１５０．１６、１４９．９２ｐｐｍ。$C_{61}H_{89}F_3N_{12}O_{14}P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１３０１．６３１１、実測値１３０１．６３３３。

【１００９】



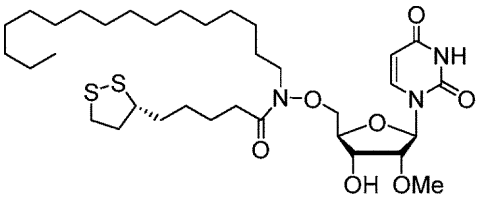
31

Ｎ－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ］－５－（ジチオラン－３－イル）－Ｎ－ヘキサデシル－ペンタンアミド（３１）：

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（±）－１，２－ジチオラン－３－ペンタン酸（４５４．１６ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、１－ヒドロキシル－７－アザベンゾトリアゾール四水和物（４５８．２１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロ

ピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（４３５．２８ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４６９．３４ｍｇ、３．６０ｍｍｏｌ、６３２．５３μＬ）を一度に加えた。５分後、２９（１．１ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）及び冷水（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、及びブライン（３０×３ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、３１（０．９５ｇ、収率６６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．３０（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、５．８６（ｔ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．７２（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～４．１２（ｍ、２Ｈ）、４．１０～４．００（ｍ、１Ｈ）、３．７３～３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．６７～３．４９（ｍ、５Ｈ）、３．２２～３．０４（ｍ、２Ｈ）、２．４９～２．３０（ｍ、３Ｈ）、１．９６～１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．７５～１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５１～１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．３３～１．２１（ｍ、２８Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）、０．８９～０．８４（ｍ、３Ｈ）、０．１１（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．１７、１５０．０４、１４０．０５、１０２．５１、８９．１９、８３．２７、８１．３４、７２．２２、６９．８０、５８．３７、５６．５２、５６．５０、４０．３７、３８．６３、３４．９０、３４．８７、３２．０６、２９．８３、２９．８２、２９．７９、２９．７１、２９．４９、２９．４６、２９．１７、２９．１５、２６．９１、２５．８０、２４．４８、２２．８２、１８．２４、１４．２５、－４．２７、－４．７３ｐｐｍ。$C_{40}H_{74}N_3O_7S_2Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８００．４７３７、実測値８００．４７５１。

【１０１０】



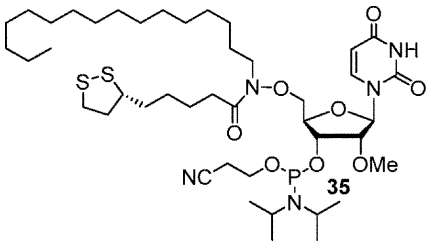
33

Ｎ－［［（２Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシル－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ］－５－（ジチオラン－３－イル）－Ｎ－ヘキサデシル－ペンタンアミド（３３）：

２５℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３１（０．８５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム、ＴＨＦ中１Ｍ（２８０．５２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ）を、一度にゆっくりと加え、次いで、４時間撹拌した。揮発性物質を高真空ポンプ中で除去し、そのように得られた粗残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、３３（０．５２ｇ、収率７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．９８（ｓ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、５．９２（ｓ、１Ｈ）、５．７２（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄｔ、Ｊ＝１０．４、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、１Ｈ）、４．１４～４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．８１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５（ｓ、３Ｈ）、３．６１～３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．２３～３．０６（ｍ、２Ｈ）、２．７８（ｓ、１Ｈ）、２．４５（ｔｔ、Ｊ＝１５．３、７．７Ｈｚ、３Ｈ）、１．９７～１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．８２～１．４６（ｍ、７Ｈ）、１．５６～１．４０（ｍ、２Ｈ）、１．２５（ｓ、２６Ｈ）、０．８８（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６２．８８、１４９．９７、１３９．４０、１０２．５５、８８．２２、８３．３１、８１．５４、７１．９５、６８．４７、５８．９７、５６．５８、５６．５５、４０．４１、３８．６２、３４．８５、３４．７９、３２．４４、３２．０７、２９．８５、２９．８０、２９．７２、２９．５１、２９．

４５、２９．１６、２９．１３、２６．８９、２４．５５、２２．８４、１４．２７ｐｐｍ。$C_{34}H_{60}N_3O_7S_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６８６．３８７３、実測値６８６．３８５５。

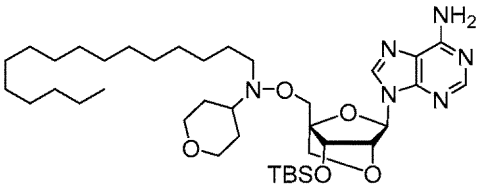
【１０１１】



Ｎ－［［（２Ｒ，５Ｒ）－３－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－５－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メトキシ］－５－（ジチオラン－３－イル）－Ｎ－ヘキサデシル－ペンタンアミド（３５）：

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の３３（０．３５ｇ、５１０．２２μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（３３３．０４ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、４４８．８４μＬ）及びＮＭＩ（１４８．０９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１４３．７８μＬ）を２２℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（２５４．２３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、２３９．８４μＬ）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、１０％$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、透明な黄色ゴムとして３５（０．２０５ｇ、収率４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．６５（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、５．９９～５．８６（ｍ、１Ｈ）、５．７８～５．６５（ｍ、１Ｈ）、４．４４～４．３１（ｍ、２Ｈ）、４．２７～４．１８（ｍ、２Ｈ）、４．１３～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９６～３．８５（ｍ、２Ｈ）、３．８３～３．５０（ｍ、１０Ｈ）、３．２３～３．０６（ｍ、２Ｈ）、２．６５（ｄｔ、Ｊ＝１２．５、６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５２～２．３４（ｍ、３Ｈ）、１．９７～１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．７８～１．５６（ｍ、２Ｈ）、１．５３～１．３９（ｍ、２Ｈ）、１．３６～１．１６（ｍ、４３Ｈ）、０．９２～０．８３（ｍ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６２．９６、１６２．９３、１５０．１４、１４０．０１、１１７．７９、１１６．９９、１０２．６７、１０２．６１、８２．９５、７２．５２、７０．３０、７０．１６、６０．５０、５８．９６、５８．４７、５８．３３、５８．２７、５８．１０、５７．９２、５７．７２、５６．５８、５６．５５、４５．４９、４５．４３、４３．６０、４３．５７、４３．４７、４３．４５、４０．３９、３８．６１、３４．９１、３４．８７、３２．０４、２９．８２、２９．７８、２９．７４、２９．５１、２９．４８、２９．１９、２９．１５、２６．９４、２６．９２、２４．８７、２４．８０、２４．７４、２４．７２、２４．６９、２４．５１、２３．１２、２３．１０、２３．０３、２３．０１、２２．８１、２０．６８、２０．６１、２０．５７、２０．２７、２０．２０、１４．３２、１４．２３ｐｐｍ。^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１５０．７７ｐｐｍ。$C_{43}H_{77}N_5O_8PS_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値８８６．４９５１、実測値８８６．４９６６。

【１０１２】

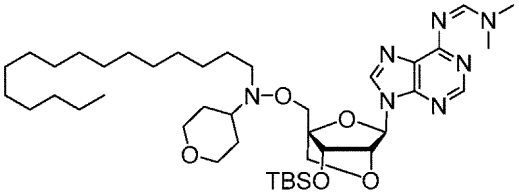


37

９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［（ヘキサデシル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－アミン（３７）：

酢酸（１０ｍＬ）及びジクロロメタン（５ｍＬ）の混合物中の２０（０．８ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（１９６．０６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１８１．５４μＬ）を加え、２２℃で３時間撹拌した。この反応混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１９．９５ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌し、次いで、ヘキサデカナール（７０６．２１ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を１５℃で一度に加えた。混合物を１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの第２のバッチ（３１９．９５ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ）を加え、９時間撹拌し続けた。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中２０～７０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、３７（０．７ｇ、収率５０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．３６（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、５．９７（ｄ、Ｊ＝０．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．７２（ｓ、１Ｈ）、４．３６（ｓ、１Ｈ）、４．１１～３．９８（ｍ、５Ｈ）、３．９５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２（ｓ、２Ｈ）、３．３７（ｔｄ、Ｊ＝１１．９、２．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７～２．６８（ｍ、３Ｈ）、１．８１（ｓ、３Ｈ）、１．７３～１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、２４Ｈ）、０．８８（ｓ、１２Ｈ）、０．０６（ｄ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１５８．５５、１５５．５９、１５３．０７、１５２．０７、１４８．８９、１３８．８８、１３２．８２、１３２．５９、１２９．７０、１２７．２４、１２５．２４、１２４．７７、１２０．０８、８７．０９、８６．８５、７９．０７、７２．６７、７２．１９、７０．２３、６７．１４、６７．１０、６２．８２、５５．１１、３７．７０、３２．０７、２９．８５、２９．８２、２９．８１、２９．７７、２９．７２、２９．５１、２７．６５、２７．０５、２５．７０、２２．８４、１７．９９、１４．２８、０．１５、－４．４５、－４．９５ｐｐｍ。$C_{38}H_{69}N_6O_5Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７１７．５０９９、実測値７１７．５０９５。

【１０１３】



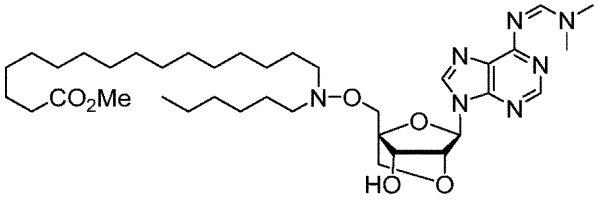
39

Ｎ’－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－［［ヘキサデシル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（３９）：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３７（０．７ｇ、９７６．２０μｍｏｌ）の透明な溶液に、ジメ

チルホルムアミドジメチルアセタール（１１６．３２ｍｇ、９７６．２０μｍｏｌ、１３０．７０μＬ）を一度に加え、反応混合物を６５℃で１０時間撹拌した。ＴＬＣを確認し、揮発性物質を高真空ポンプ下で除去した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に溶解させ、有機層をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄した。次いで、ＤＣＭ層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、透明なゴムとして３９（０．６４ｇ、収率８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９１（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、１Ｈ）、４．６３（ｓ、１Ｈ）、４．５９（ｓ、１Ｈ）、４．１０（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～３．９１（ｍ、２Ｈ）、３．８３（ｄｄ、Ｊ＝９．６、５．９Ｈｚ、３Ｈ）、３．２７～３．１９（ｍ、５Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．７９～２．６０（ｍ、３Ｈ）、１．７０（ｄ、Ｊ＝１５．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．５４～１．４１（ｍ、５Ｈ）、１．３０～１．１８（ｍ、２７Ｈ）、０．８５（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１２Ｈ）、０．０７（ｓ、６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１５９．２７、１５７．９７、１５１．８８、１５０．４４、１４０．４４、１２５．５９、８６．１５、８５．５２、７８．６７、７２．１８、７１．６８、７０．４６、６６．０１、６１．９４、５４．１９、４０．６８、３４．５６、３１．３０、２９．０４、２９．００、２８．９９、２８．９４、２８．８９、２８．７１、２６．８６、２６．３５、２５．４４、２２．１０、１７．５４、１３．９６、－４．８３、－５．３２ｐｐｍ。$C_{41}H_{74}N_7O_5Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７７２．５５２１、実測値７７２．５５１４。

【１０１４】



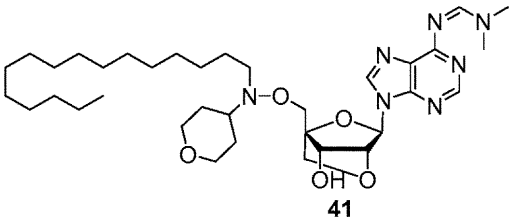
40

メチル－１６－［［（４Ｒ，６Ｒ）－６－［６－［（Ｚ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］プリン－９－イル］－７－ヒドロキシル－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ－ヘキシル－アミノ］ヘキサデカノエート（４０）：

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の３８（０．３７ｇ、４５３．３２μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（１５４．０８ｍｇ、５８９．３２μｍｏｌ、１７０．６３μＬ）を一度に加え、２２℃で４時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させ、そのように得られた粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、透明なゴムとして４０（０．２８ｇ、収率８８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９１（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、１Ｈ）、５．７８（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２（ｓ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｄ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７（ｓ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．６７～２．５５（ｍ、５Ｈ）、２．２７（ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．４９（ｐｄ、Ｊ＝７．５、２．８Ｈｚ、７Ｈ）、１．３１～１．１７（ｍ、３５Ｈ）、０．８３（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１７３．３６、１５９．２１、１５７．９８、１５２．０７、１５０．４８、１３９．５５、１２５．５７、８６．２０、８５．２４、７９．１９、７８．９６、７１．４５、７０．７０、６９．６７、５８．４８、５８．４５、５１．１５、４０．６７、３４．５５、３３．２６、３１．２１、２９．０２、２８．９７、２８．９４、２８．８９、２８．８７、２８．６７、２８．

４５、２６．８２、２６．５７、２６．４６、２６．４０、２４．４３、２２．０６、１３．９１ｐｐｍ。$C_{37}H_{64}N_7O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７０２．４９１８、実測値７０２．４９３７。

【１０１５】

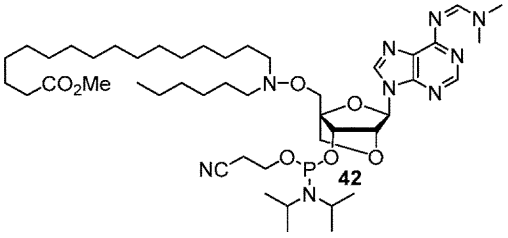


41

Ｎ’－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－４－［［ヘキサデシル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］－７－ヒドロキシル－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（４１）：

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の３９（０．１９ｇ、２４６．０７μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＴＢＡＦ（８３．６４ｍｇ、３１９．８９μｍｏｌ）を一度に加え、２２℃で１０時間撹拌した。全ての揮発性物質を高真空ポンプ下で蒸発させ、そのように得られた粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～７％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色発泡体として４１（０．１２６ｇ、収率７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９１（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、１Ｈ）、５．７９（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２（ｓ、１Ｈ）、４．２８（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２～３．９３（ｍ、２Ｈ）、３．８９～３．７９（ｍ、４Ｈ）、３．２６（ｔｄ、Ｊ＝１１．９、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．７７（ｔｔ、Ｊ＝１１．１、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８（ｈｅｐｔ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．７７～１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．５８～１．４３（ｍ、５Ｈ）、１．３０～１．１０（ｍ、１７Ｈ）、０．８５（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１５９．２１、１５７．９７、１５２．０８、１５０．４４、１３９．４４、１２５．６０、８６．１８、８５．３１、７８．９２、７１．３９、７０．４８、７０．４１、６６．０６、６６．０４、６１．８５、５４．１３、４０．６８、３４．５６、３１．３０、２９．０５、２９．０３、２９．０２、２８．９８、２８．９４、２８．９１、２８．７２、２６．８７、２６．１１、２２．１０、１３．９６ｐｐｍ。$C_{35}H_{60}N_7O_6$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値６５８．４６５６、実測値６５８．４６４１。

【１０１６】



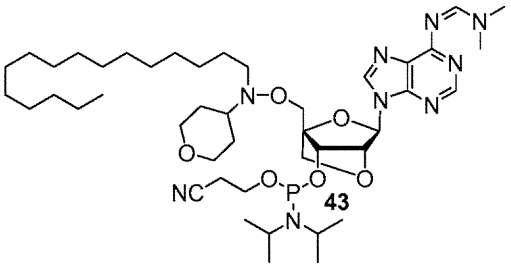
42

メチル－１６－［［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［２－シアノエトキシ（ジメチルアミノ）ホスファニル］オキシ－６－［６－［（Ｚ）－ジメチルアミノメチレンアミノ］プリン－９－イル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル］メトキシ－ヘキシル－アミノ］ヘキサデカノエート（４２）：

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の４０（０．２８ｇ、３９８．９０μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（６５．５０ｍｇ、７９７．７９μｍｏｌ、６３．５９μＬ）及びＤＩＰＥＡ（２５７．７７ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、３４７．３９μＬ）を一度に加えた。反応混合物を

２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１８８．８２ｍｇ、７９７．７９μｍｏｌ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２０ｍＬ）溶液、及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（３％ＴＥＡを含有するＤＣＭ中０～３％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色発泡体として４２（０．２９ｇ、収率８０％）を得た。

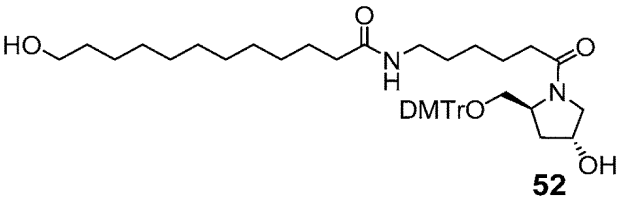
【１０１７】



Ｎ’－［９－［（４Ｒ，６Ｒ）－７－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－４－［［ヘキサデシル（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ］オキシメチル］－２，５－ジオキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル］プリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ホルムアミジン（４３）：

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４１（０．２ｇ、３０４．００μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＮＭＩ（４９．９２ｍｇ、６０８．０１μｍｏｌ、４８．４６μＬ）及びＤＩＰＥＡ（１９６．４５ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２６４．７５μＬ）を一度に加えた。反応混合物を２２℃で５分間撹拌した後、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１４３．９０ｍｇ、６０８．０１μｍｏｌ、１３５．７６μＬ）を加えて、１時間撹拌し続け、ＴＬＣを確認した。出発物質を消費し、反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈した。ＤＣＭ層を、１０％$NaHCO_3$（２×２５ｍＬ）溶液、及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を３６℃で蒸発させて、粗化合物を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー（３％ＴＥＡを含有するＤＣＭ中０～３％ＭｅＯＨ）によって精製して、白色発泡体として４３（０．２１１ｇ、収率８１％）を得た。

【１０１８】

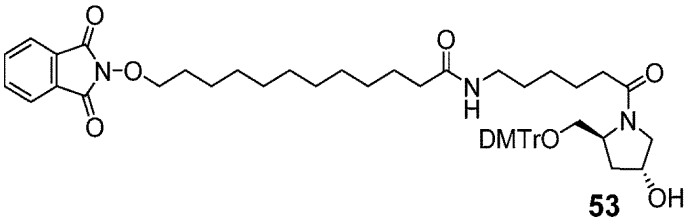


Ｎ－［６－［（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシル－ピロリジン－１－イル］－６－オキソ－ヘキシル］－１２－ヒドロキシル－ドデカンアミド（５２）：

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の１２－ヒドロキシルドデカン酸（０．８ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４５ｇ、１１．０９ｍｍｏｌ、１．９５ｍＬ）を２５℃で加え、５分間撹拌した。この透明な溶液に、５１[3]（１．９７ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）及び（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスフェート（ＣＯＭＵ）（１．９６ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を一度に加え、１２時間撹拌した。ＴＬＣは、反応の完了を示した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、ＮａＣｌ水溶液（５０ｍＬ）、及び２０％$Na_2S_2O_3$溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。

次いで、有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中１～１５％メタノール）によって精製して、５２（１．９４ｇ、収率７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４３（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．２３（ｍ、１３Ｈ）、７．２１～７．１５（ｍ、３Ｈ）、６．８７～６．７４（ｍ、７Ｈ）、５．８６～５．６６（ｍ、２Ｈ）、５．４７（ｓ、１Ｈ）、４．６４～４．４６（ｍ、１Ｈ）、４．４５～４．３２（ｍ、２Ｈ）、４．１３（ｄｄ、Ｊ＝８．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８７～３．７４（ｍ、１１Ｈ）、３．７２～３．５７（ｍ、６Ｈ）、３．５７～３．３９（ｍ、４Ｈ）、３．３２～３．１０（ｍ、５Ｈ）、３．０３（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．４１～２．１８（ｍ、４Ｈ）、２．１８～２．０４（ｍ、５Ｈ）、１．７８～１．４２（ｍ、８Ｈ）、１．３９～１．２３（ｍ、３１Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ１７４．８３、１７３．７４、１７３．７１、１７３．５７、１７１．９８、１７１．９５、１５８．７６、１５８．７０、１５８．５２、１５８．４０、１４７．４８、１４５．６０、１４５．２２、１４４．７０、１３９．６２、１３６．９４、１３６．４４、１３６．３１、１３５．８６、１３５．８１、１３０．２１、１３０．１５、１３０．１３、１３０．１０、１２９．２７、１２８．３５、１２８．２１、１２８．１６、１２８．０３、１２７．９７、１２７．９１、１２７．８７、１２７．７９、１２７．２０、１２７．０８、１２６．８５、１２６．７６、１２６．６６、１１３．３４、１１３．３０、１１３．１８、１１３．１７、１１３．０８、８６．６８、８６．００、８５．７５、８１．５６、７０．５７、７０．５５、６９．３４、６９．３２、６７．１９、６７．１４、６３．７０、６３．６４、６３．１０、６０．１１、６０．０９、５６．５３、５５．９６、５５．８９、５５．３９、５５．３４、５４．１２、３９．０５、３８．９３、３７．１０、３７．０１、３６．９８、３６．９５、３５．０４、３４．８６、３２．８８、３０．２４、２９．７１、２９．７０、２９．６８、２９．６４、２９．５８、２９．５０、２９．４８、２９．４５、２９．４２、２９．４０、２９．３６、２９．３３、２６．４９、２６．４６、２６．１２、２６．１０、２５．９６、２５．９１、２５．８９、２５．８２、２４．３２ｐｐｍ。$C_{44}H_{62}N_2O_7Na$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$のＨＲＭＳ計算値７５３．４４５５、実測値７５３．４４７０。

【１０１９】



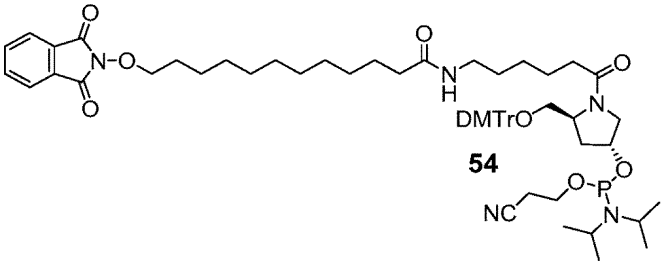
53

Ｎ－［６－［（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシル－ピロリジン－１－イル］－６－オキソ－ヘキシル］－１２－［（１，３－ジオキソ－３ａ，７ａ－ジヒドロイソインドール－２－イル）オキシ］ドデカンアミド（５３）：

乾燥ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の５２（１．５ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の透明な溶液に、トリフェニルホスフィン（７０６．７８ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）及びＮ－ヒドロキシルフタルイミド（４４８．６４ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を一度に加えた。この得られた混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル（４７４．０６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、４９５．８８μＬ）を０℃で１５分間滴加した。氷浴を除去し、反応混合物を１２時間撹拌した。反応混合物に、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を加え、撹拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し（３０ｍＬ）、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。得られた粗塊をフラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、吸湿性固体として５３（１ｇ、収率５６％）を得た

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８８～７．６９（ｍ、５Ｈ）、７．４１～７．１１（ｍ、１０Ｈ）、６．８０（ｔｄ、Ｊ＝９．１、２．３Ｈｚ、４Ｈ）、５．９４～５．６１（ｍ、１Ｈ）、４．６８～４．４６（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｄｑ、Ｊ＝８．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７～３．６１（ｍ、７Ｈ）、３．６０～３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．３２～３．０８（ｍ、４Ｈ）、２．８４（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．３８～２．０２（ｍ、５Ｈ）、１．９８（ｄｄ、Ｊ＝１３．４、８．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８（ｑ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、４Ｈ）、１．６９～１．３７（ｍ、８Ｈ）、１．３３～１．２５（ｍ、１９Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１７３．５１、１７３．４１、１７２．６３、１７１．９２、１６３．８３、１５８．６７、１５８．４９、１４５．２１、１４４．７０、１３６．４２、１３６．２９、１３５．８４、１３５．８０、１３４．５６、１３０．３２、１３０．１１、１３０．０８、１２９．０８、１２８．９７、１２８．１９、１２８．１４、１２８．０１、１２７．８６、１２７．０６、１２６．８３、１２３．６０、１１３．３１、１１３．１５、８６．６４、８５．９７、７８．７７、７０．５３、６９．３２、６５．５４、６３．７１、５６．５２、５５．９２、５５．８７、５５．３８、５５．３１、５４．１１、３９．２３、３９．０２、３８．４５、３６．９７、３６．８３、３４．８３、３３．２８、２９．５８、２９．５６、２９．５３、２９．４６、２９．４３、２９．３９、２９．３５、２８．２６、２６．５３、２６．４７、２５．９３、２５．６４、２４．７２、２４．２９ｐｐｍ。Ｃ$_{52}$Ｈ$_{66}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{9}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$のＨＲＭＳ計算値８７６．４７９９、実測値８７６．４７８８。

【１０２０】



54

Ｎ－［６－［２－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［２－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシ－ピロリジン－１－イル］－６－オキソ－ヘキシル］－１２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）オキシ－ドデカンアミド（５４）：

ジクロロメタン（２５ｍＬ）中の５３（０．３ｇ、３４２．４３μｍｏｌ）の透明な溶液に、ＤＩＰＥＡ（２２３．５２ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、３０１．２３μＬ）及びＮＭＩ（５６．８０ｍｇ、６８４．８７ｍｍｏｌ、５５．１４μＬ）を２２℃で加えた。この反応混合物に、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（１７０．６３ｍｇ、６８４．８７μｍｏｌ、１６０．９７μＬ）を５分後にゆっくりと加え、１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２０ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、乾燥させた。そのように得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中１０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色吸湿性固体として５４（０．２２ｇ、収率６０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８７～７．７９（ｍ、２Ｈ）、７．７８～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２８～７．１５（ｍ、９Ｈ）、６．８７～６．７６（ｍ、４Ｈ）、４．６７（ｄｄ、Ｊ＝１０．２、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．９２～３．７１（ｍ、９Ｈ）、３．６５～３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．３６（ｄｄｄ、Ｊ＝９．２、４．５、１．７Ｈｚ、０Ｈ）、３．２１～３．０３（ｍ、１Ｈ）、２．７２～２．５５（ｍ、６Ｈ

）、２．４０～２．１２（ｍ、２Ｈ）、１．８５～１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６３（ｓ、８Ｈ）、１．４６（ｑ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．３３～１．１１（ｍ、４６Ｈ）ｐｐｍ。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１６３．８３、１５８．６９、１５８．５１、１４５．２５、１３６．２７、１３４．５６、１３０．１８、１３０．１０、１２９．１２、１２８．２１、１２８．０５、１２７．９０、１２６．８２、１２３．６１、１１３．３３、１１３．１９、８６．０４、７８．７９、６０．５４、５８．１７、５５．３８、５５．３３、４５．２８、４５．１５、４３．３９、４３．２７、２９．６８、２９．６４、２９．６１、２９．５８、２９．４６、２８．２９、２５．６８、２４．８１、２４．７３、２４．６１、２３．９６、２１．６３、２１．２０、２０．５７、２０．５０、２０．４４、１４．３４、０．１３ｐｐｍ。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２０２ＭＨｚ、CD_3CN）δ１４７．２６、１４７．２３、１４７．０６、１４７．０４、１４７．０１、１４６．７３ｐｐｍ。$C_{61}H_{83}N_5O_{10}P$［Ｍ＋Ｈ］$^+$のＨＲＭＳ計算値１０７６．５８７８、実測値１０７６．５９２０。

【１０２１】

参考文献

1. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *The Journal of Organic Chemistry* **1997,** *62* (21), 7512-7515.

2. Manoharan, M.; Rajeev, K. G.; Yamada, T.; Butler, D.; Jayaprakash, K. N.; Jayraman, M.; Matsuda, S.; Pandey, R. K.; Peng, C. G. Preparation of monomers and oligonucleotides comprising triazolyl cycloaddition adducts via click chemical for treating various disorders and diseases. US20120035115A1, 2012.
3. Nair, J. K.; Willoughby, J. L. S.; Chan, A.; Charisse, K.; Alam, M. R.; Wang, Q.; Hoekstra, M.; Kandasamy, P.; Kel'in, A. V.; Milstein, S.; Taneja, N.; O'Shea, J.; Shaikh, S.; Zhang, L.; van der Sluis, R. J.; Jung, M. E.; Akinc, A.; Hutabarat, R.; Kuchimanchi, S.; Fitzgerald, K.; Zimmermann, T.; van Berkel, T. J. C.; Maier, M. A.; Rajeev, K. G.; Manoharan, M., Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *J. Am. Chem. Soc.* **2014,** *136* (49), 16958-16961.
4. Dai, Y.; Cai, X.; Bi, X.; Liu, C.; Yue, N.; Zhu, Y.; Zhou, J.; Fu, M.; Huang, W.; Qian, H., Synthesis and anti-cancer evaluation of folic acid-peptide- paclitaxel conjugates for addressing drug resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019,** *171*, 104-115.
5. Witt, T.; Haeussler, M.; Kulpa, S.; Mecking, S., Chain Multiplication of Fatty Acids to Precise Telechelic Polyethylene. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017,** *56* (26), 7589-7594.
6. Iwasaki, T.; Tajimi, Y.; Kameda, K.; Kingwell, C.; Wcislo, W.; Osaka, K.; Yamawaki, M.; Morita, T.; Yoshimi, Y., Synthesis of 23-, 25-, 27-, and 29-Membered (Z)-Selective Unsaturated and Saturated Macrocyclic Lactones from 16- and 17-Membered Macrocyclic Lactones and Bromoalcohols by Wittig Reaction, Yamaguchi Macrolactonization, and Photoinduced Decarboxylative Radical Macrolactonization. *J. Org. Chem.* **2019,** *84* (12), 8019-8026.
7. Genet, J. P.; Kahn, P., A new synthesis of 14-tetradecanolide from cyclododecanone. *Tetrahedron Lett.* **1980,** *21* (16), 1521-4.
8. Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W., Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication. *J Med Chem* **2005,** *48* (17), 5504-8.
9. Parmar, R. G.; Brown, C. R.; Matsuda, S.; Willoughby, J. L. S.; Theile, C. S.; Charissé, K.; Foster, D. J.; Zlatev, I.; Jadhav, V.; Maier, M. A.; Egli, M.; Manoharan, M.; Rajeev, K. G., Facile Synthesis, Geometry, and 2′-Substituent-Dependent in Vivo Activity of 5′-(E)- and 5′-(Z)-Vinylphosphonate-Modified siRNA Conjugates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018,** *61* (3), 734-744.
10. Inoue, H.; Hayase, Y.; Imura, A.; Iwai, S.; Miura, K.; Ohtsuka, E., Synthesis and hybridization studies on two complementary nona(2'-O-methyl)ribonucleotides. *Nucleic Acids Res.* **1987,** *15* (15), 6131-48.
11. Koshkin, A. A.; Singh, S. K.; Nielsen, P.; Rajwanshi, V. K.; Kumar, R.; Meldgaard, M.; Olsen, C. E.; Wengel, J., LNA (locked nucleic acids): synthesis of the adenine, cytosine, guanine, 5-methylcytosine, thymine and uracil bicyclonucleoside monomers, oligomerization, and unprecedented nucleic acid recognition. *Tetrahedron* **1998,** *54* (14), 3607-3630.
12. Obika, S.; Uneda, T.; Sugimoto, T.; Nanbu, D.; Minami, T.; Doi, T.; Imanishi, T., 2'-O,4'-C-methylene bridged nucleic acid (2',4'-BNA) synthesis and triplex-forming properties. *Bioorg. Med. Chem.* **2001,** *9* (4), 1001-1011.
13. Koshkin, A. A.; Rajwanshi, V. K.; Wengel, J., Novel convenient syntheses of LNA [2.2.1]bicyclo nucleosides. *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39* (24), 4381-4384.
14. Koshkin, A. A.; Fensholdt, J.; Pfundheller, H. M.; Lomholt, C., A Simplified and Efficient Route to 2'-O, 4'-C-Methylene-Linked Bicyclic Ribonucleosides (Locked Nucleic Acid). *J. Org. Chem.* **2001,** *66* (25), 8504-8512.
15. Wagner, D.; Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G., Preparation and synthetic utility of some organo tin derivatives of nucleosides. *J. Org. Chem.* **1974,** *39* (1), 24-30.

【１０２２】

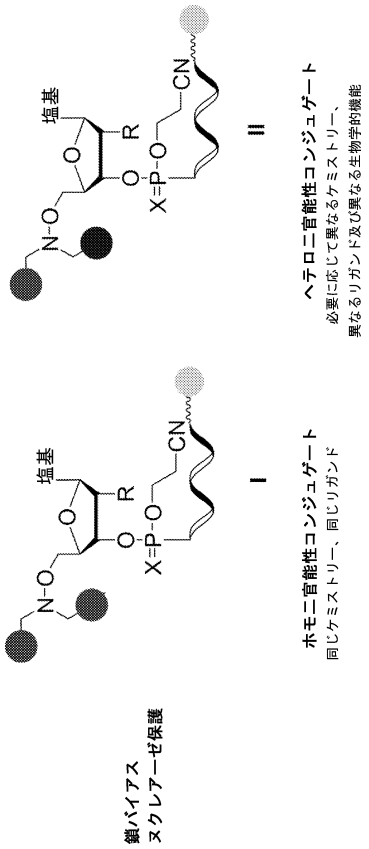
本明細書及び実施例で特定される全ての特許及び他の刊行物は、全ての目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれる。これらの刊行物は、本出願の出願日より前の開示のためにのみ提供される。この点に関して、発明者らが、先行する発明によって、又はいかなる他の理由によっても、かかる開示を先取りする権利を有していないことを認めるものとして解釈されるべきではない。これらの文書の日付又は内容の表現に関する全ての記述は、申請者が入手可能な情報に基づいており、これらの文書の日付又は内容の正確性を認めるものではない。

【１０２３】

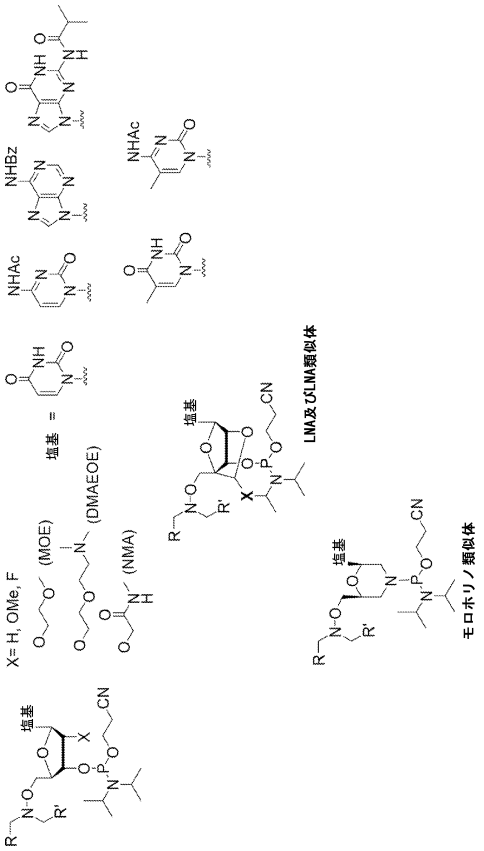
好ましい実施形態が本明細書に詳細に図示及び説明されているが、本発明の趣旨から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換などを行うことができることは、当業者には明らかであろう。したがって、これらは、以下の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であるとみなされる。更に、まだ示されていない範囲で、本明細書において説明及び例示される様々な実施形態のうちのいずれか１つを更に修正して、本明細書に開示される他の実施形態のうちのいずれかに示される特徴を組み込むことができることは、当業者によって理解されるであろう。

【図面】

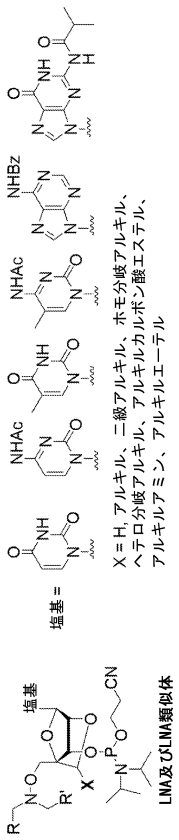
【図１】



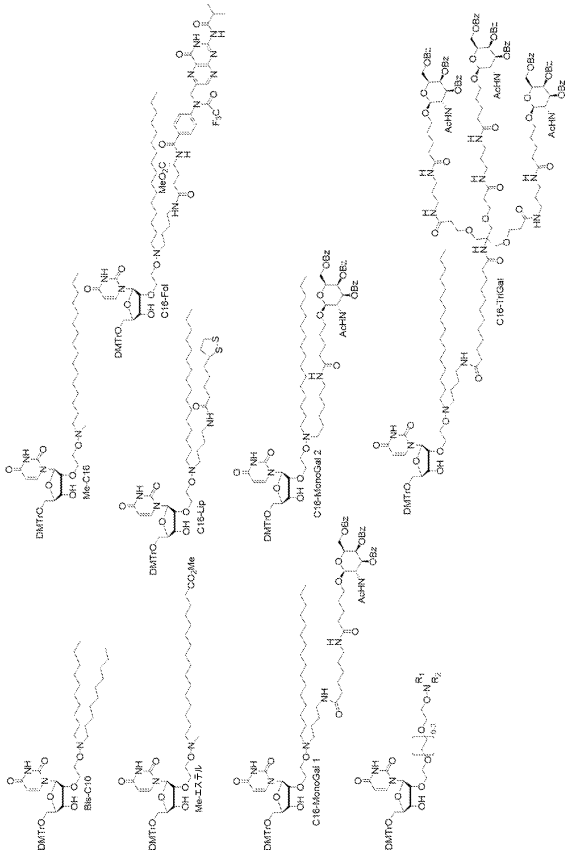
【図２Ａ】



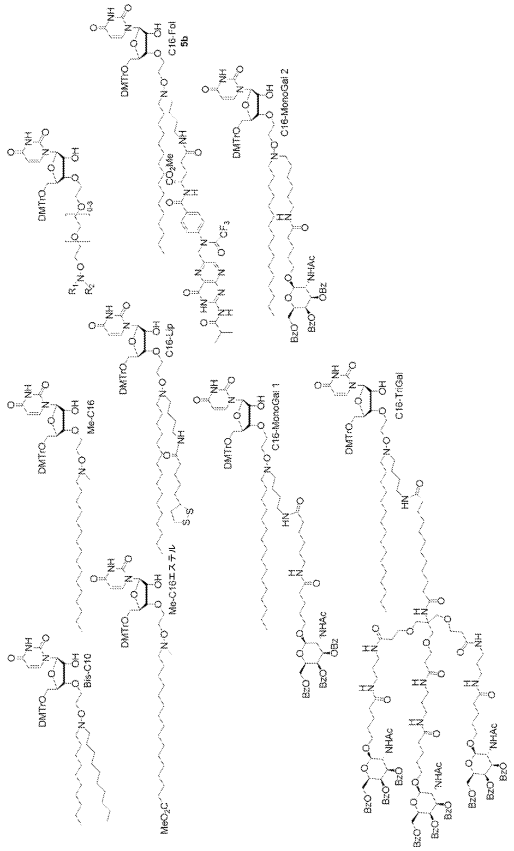
【図２Ｂ】


塩基 =
X = H, アルキル、二級アルキル、ホモ分岐アルキル、
ヘテロ分岐アルキル、アルキルカルボン酸エステル、
アルキルアミン、アルキルエーテル
塩基
LNA及びLNA類似体

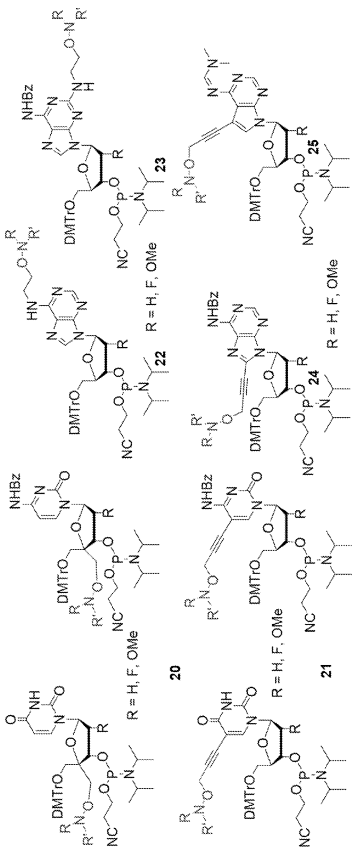
【図３】



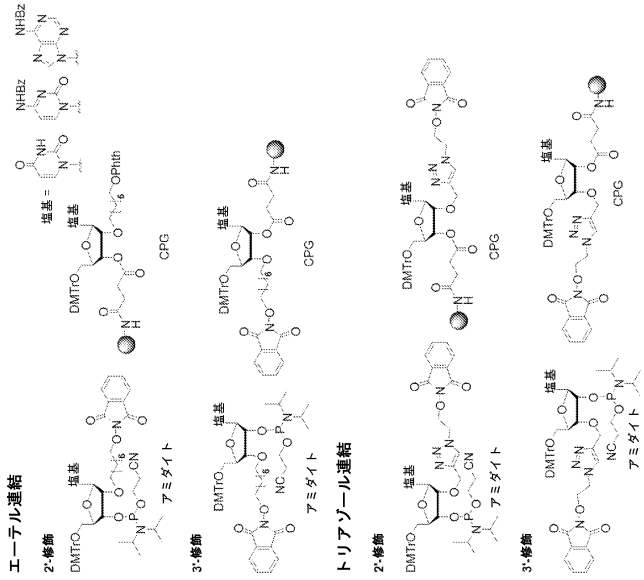
【図４】



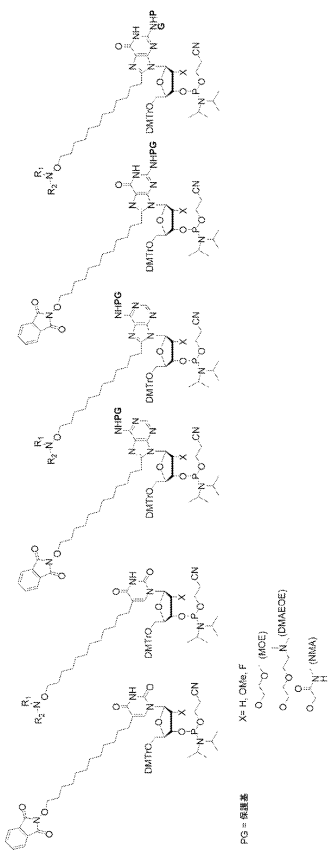
【図５Ａ】


R = H, F, OMe
20
21
22
23
24
25

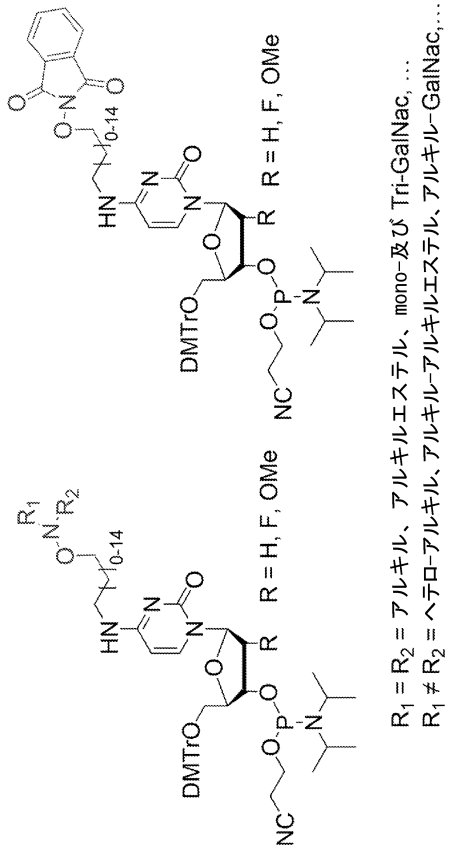
【図５Ｂ】



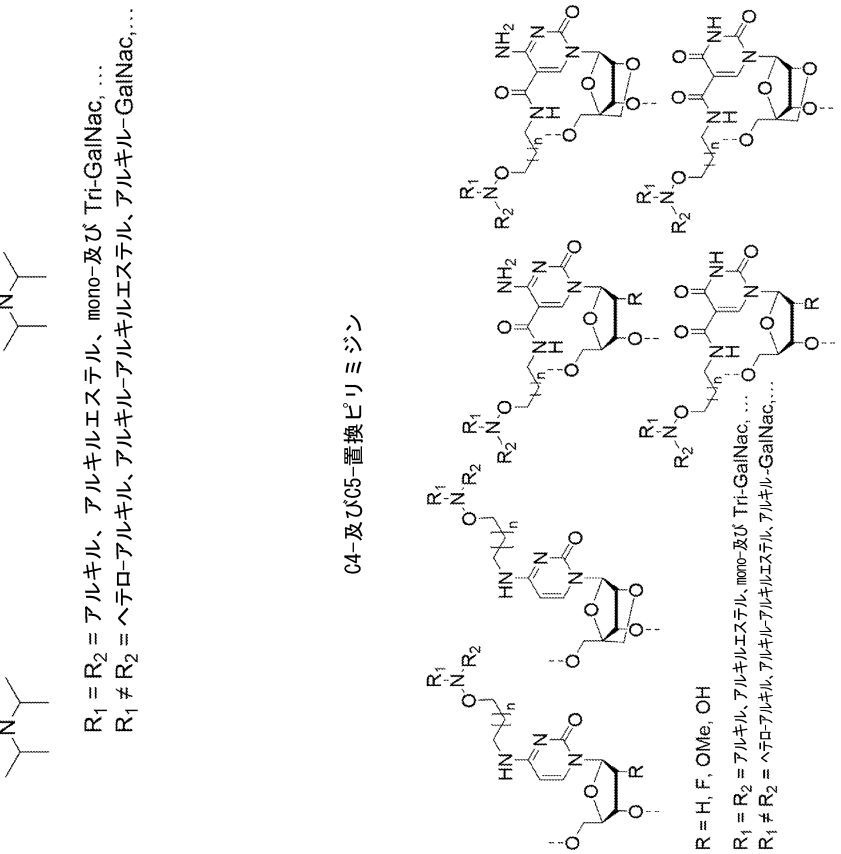
【図６Ａ】



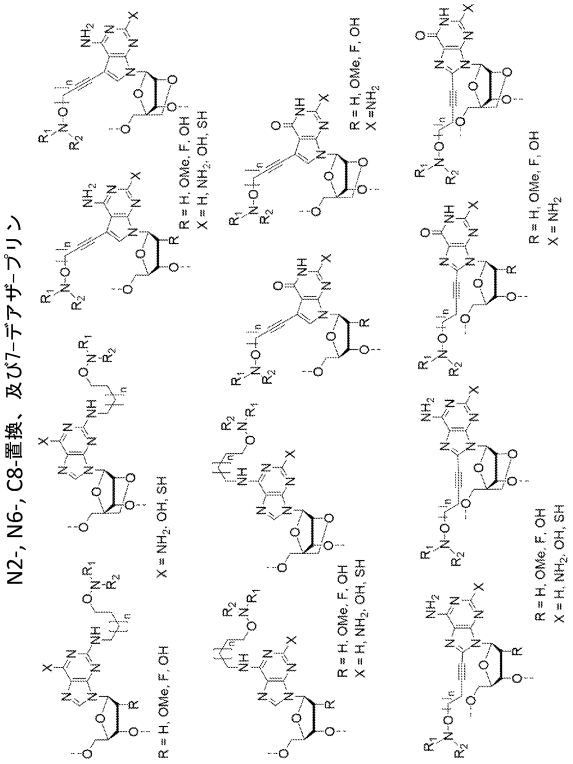
【図６Ｂ】



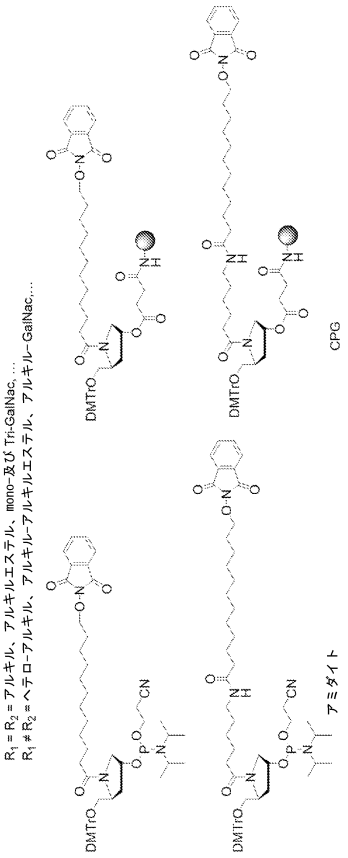
【図６Ｃ】



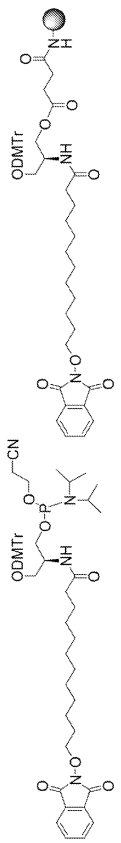
【図６Ｄ】


N2-, N6-, C8-置換、及び7-デアザ-プリン
R = H, OMe, F, OH
X = NH2, OH, SH
R = H, OMe, F, OH
X = H, NH2, OH, SH

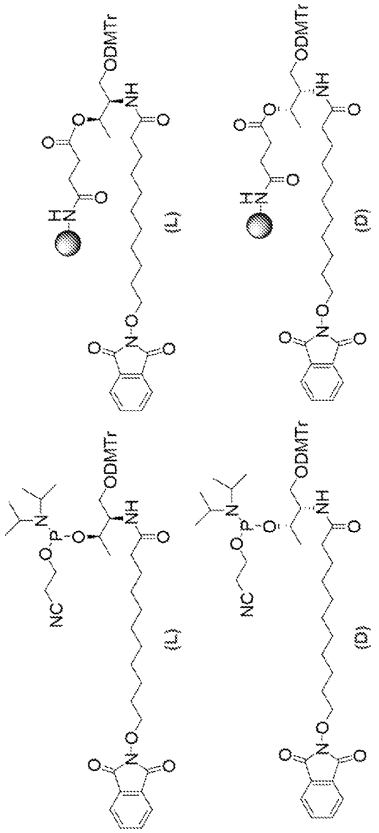
【図７】


R1 = R2 = アルキル、アルキルエステル、mono-及び Tri-GalNac, ...;
R1 ≠ R2 = ヘテロ-アルキル、アルキル-アルキルエステル、アルキル-GalNac....
DMTrO
CPG
アミダイト

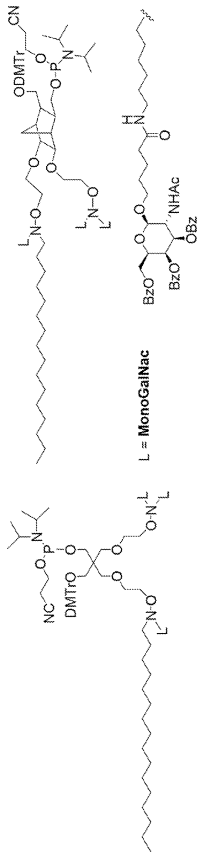
【図８】


ODMTr

【図９】


ODMTr
(L)
(D)

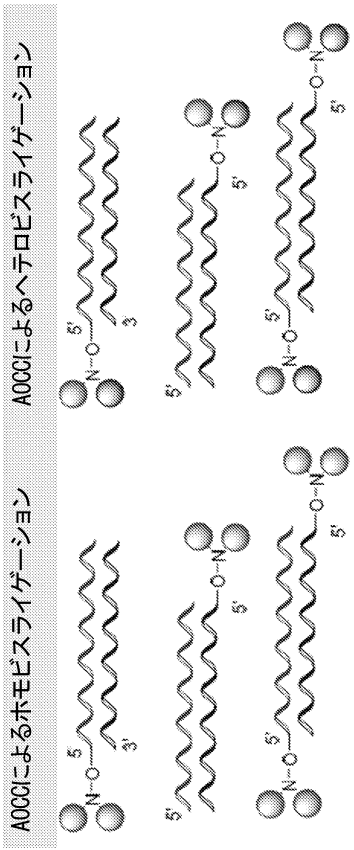
【図１０】



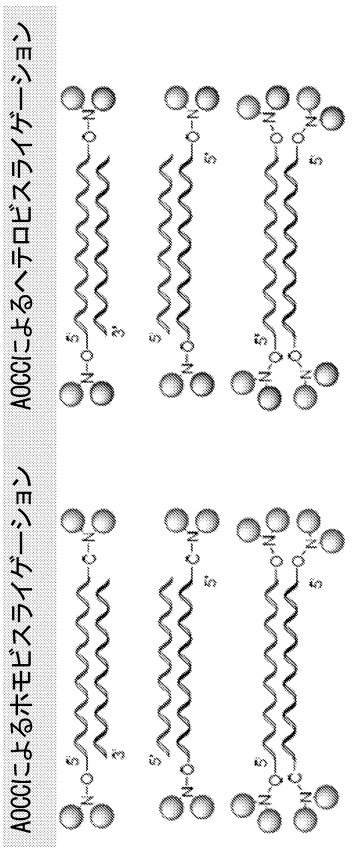
【図１１】



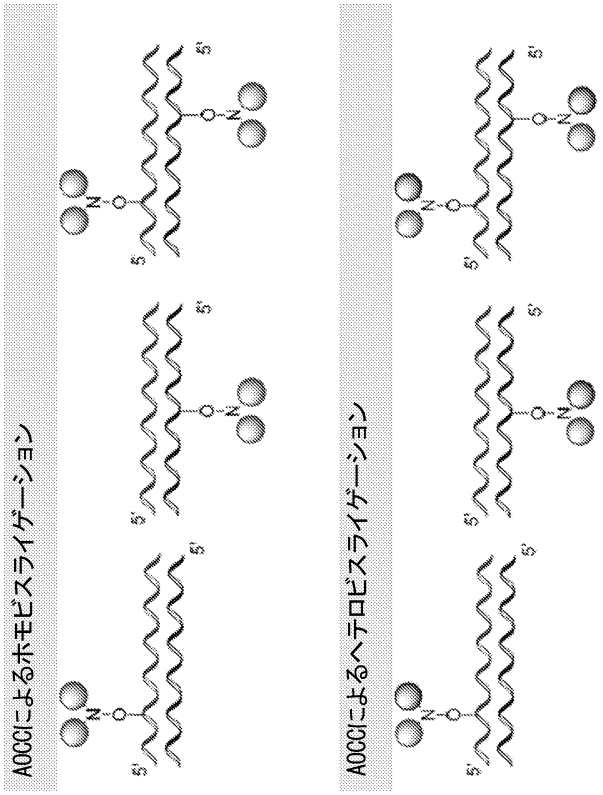
【図１２】



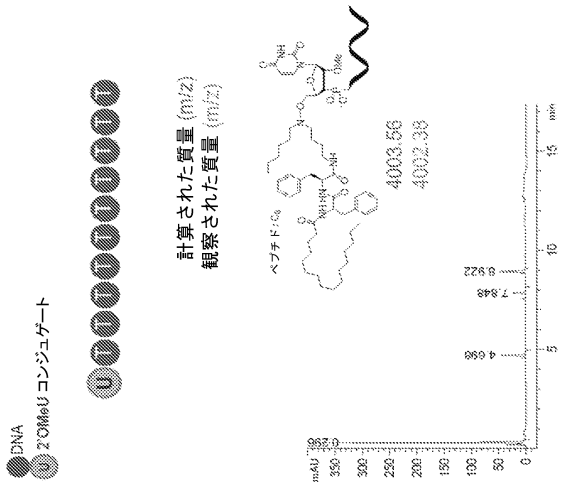
【図１３】



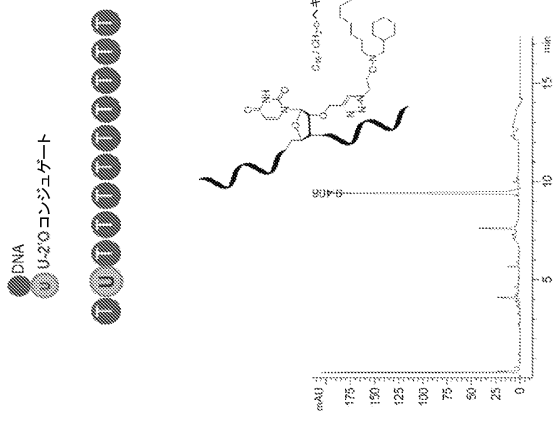
【図１４】



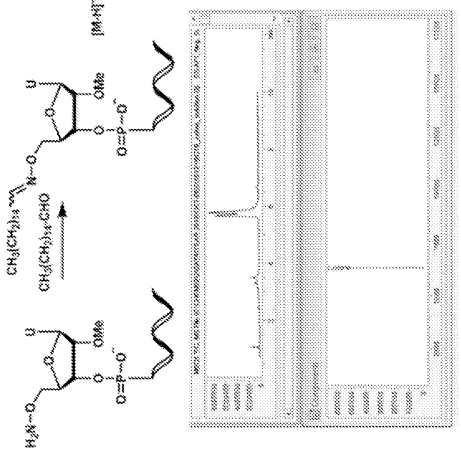
【図１５Ａ】



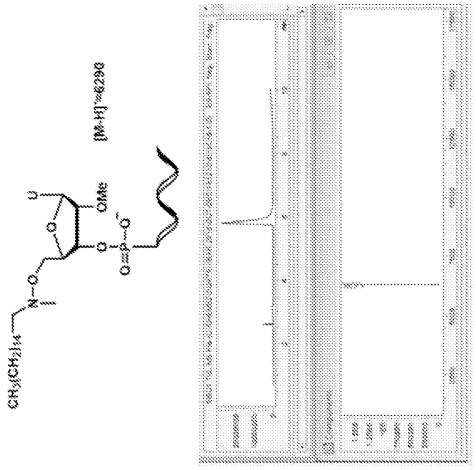
【図１５Ｂ】



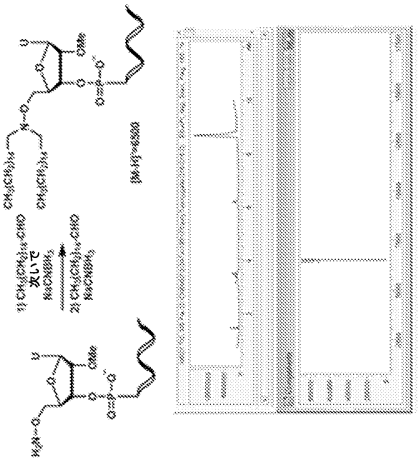
【図１５Ｃ】



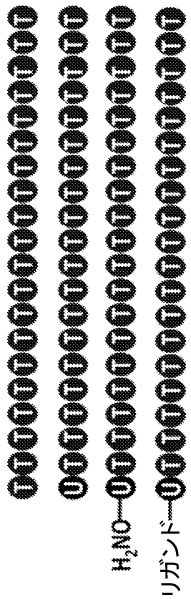
【図１５Ｄ】



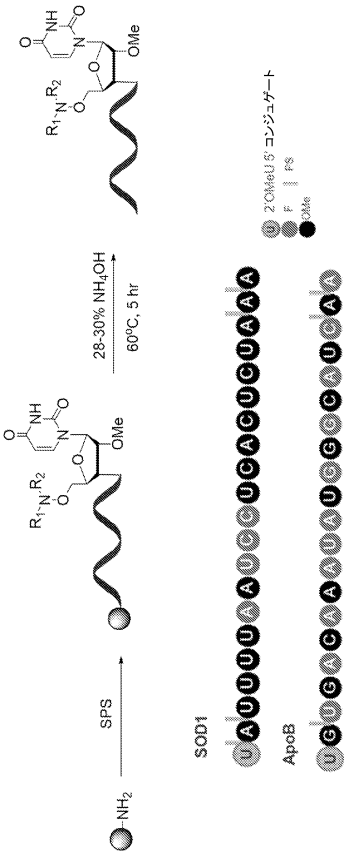
【図１５Ｅ】



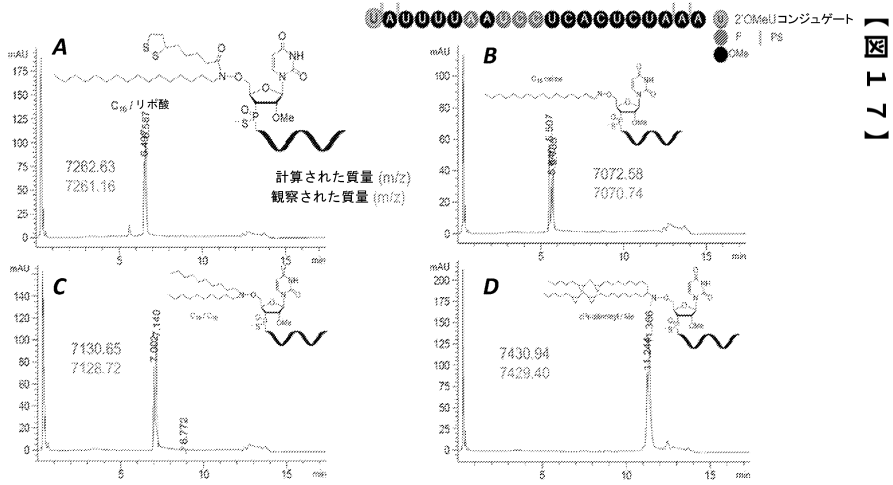
【図１５Ｆ】



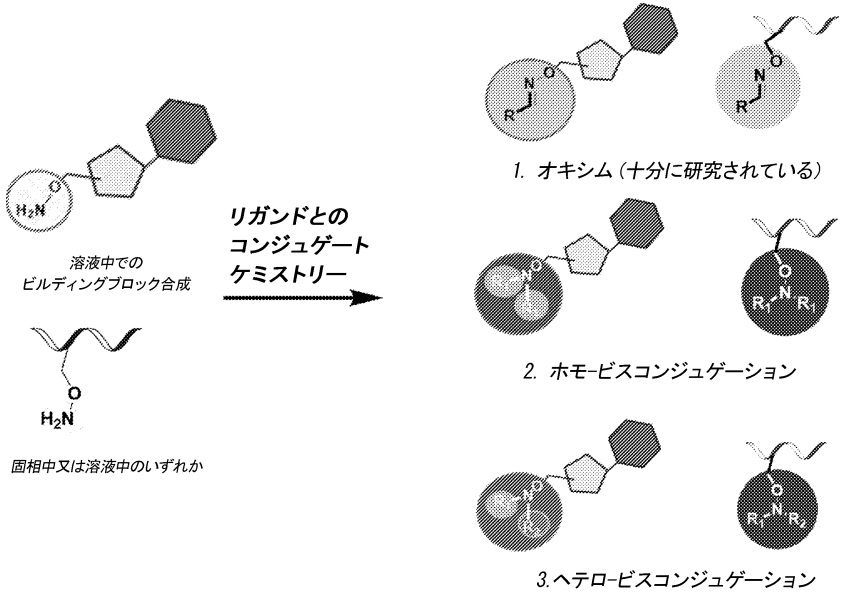
【図１６】



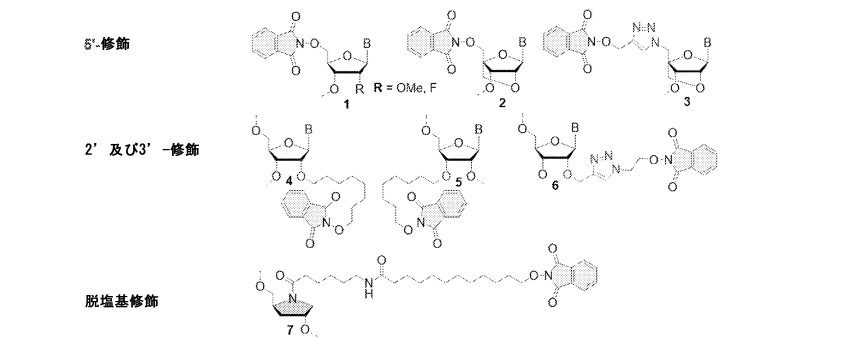
【図１７】



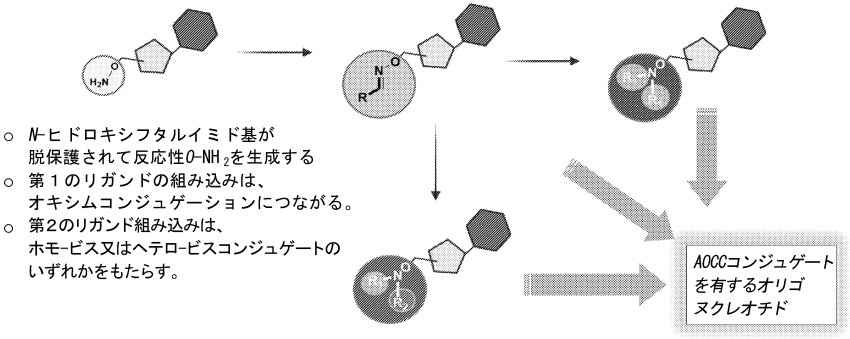
【図１８】



【図１９】



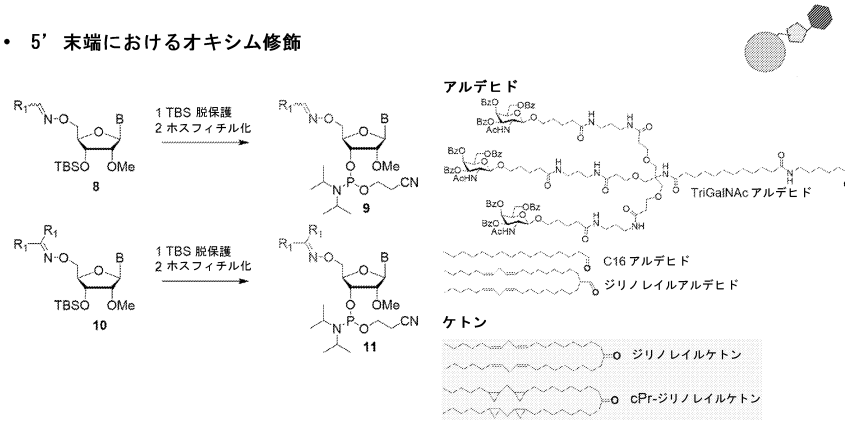
【図２０】



【図２１】

コンジュゲートビルディングブロック合成

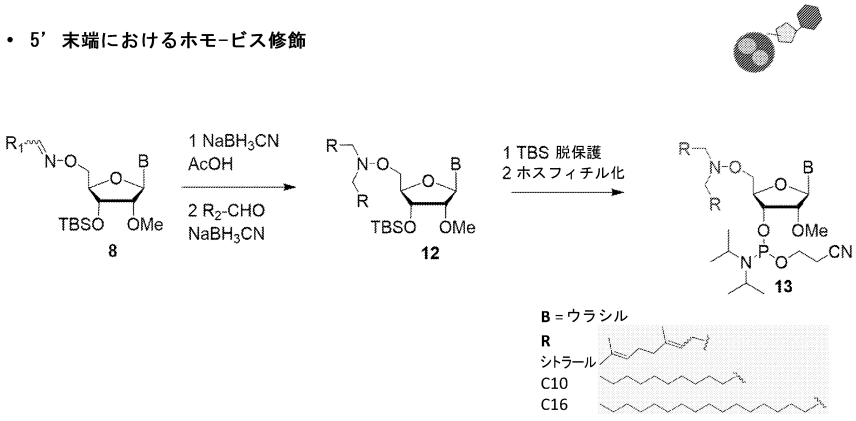
- 5’末端におけるオキシム修飾



【図２２】

コンジュゲートビルディングブロック合成

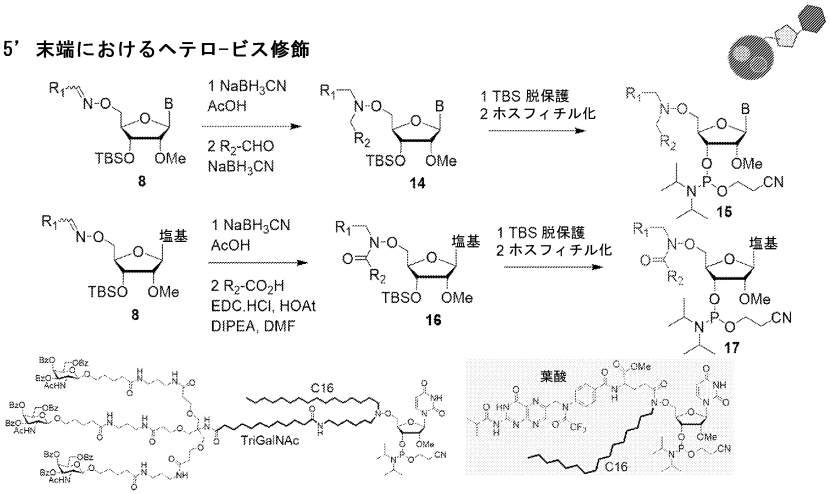
- 5’末端におけるホモ-ビス修飾



【図２３】

コンジュゲートビルディングブロック合成

- 5’末端におけるヘテロ-ビス修飾

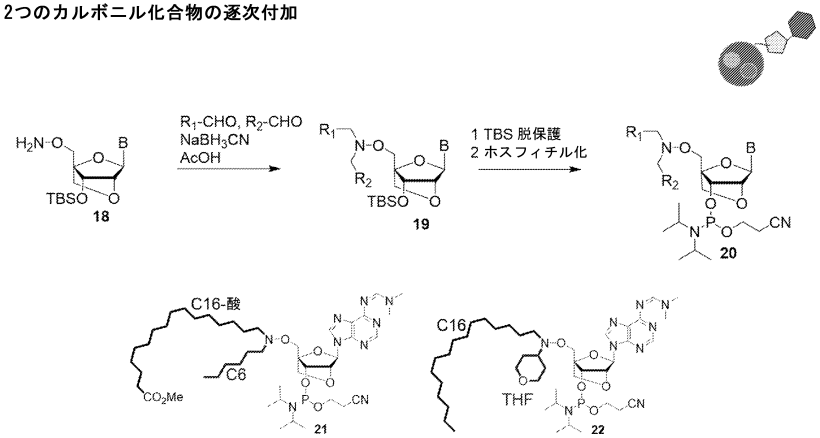


ターゲティングリガンド及びPKエンハンサー

【図２４】

「ワンポット」AOCC、リアルクリック挙動を確立する

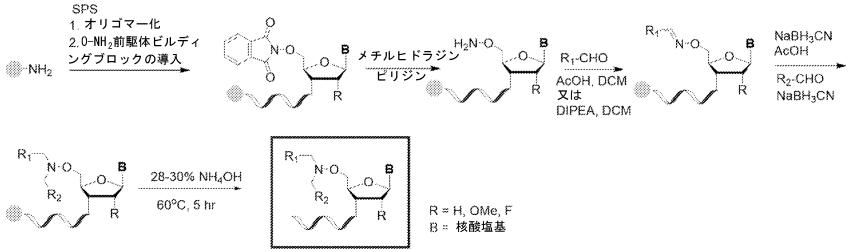
- 2つのカルボニル化合物の逐次付加



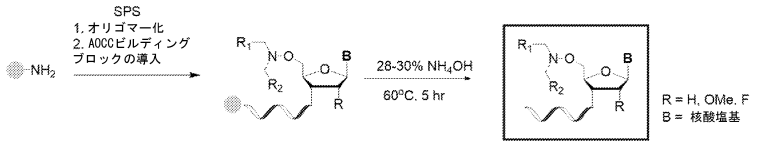
【図２５】

AOCCビルディングブロックからのオリゴヌクレオチド合成

- **O-NH_2ビルディングブロックを有するオリゴヌクレオチド**



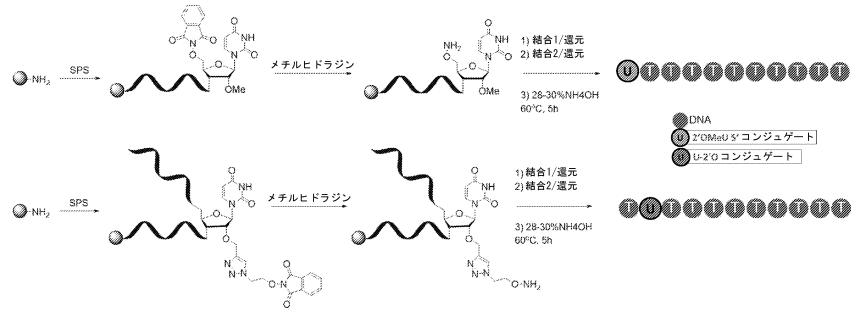
- **AOCCコンジュゲートビルディングブロックを使用したオリゴヌクレオチドの合成**



【図２６】

合成後コンジュゲーション

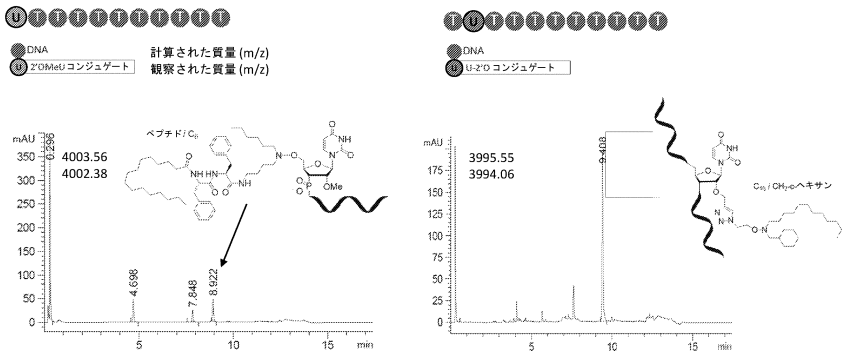
ポリ-dT配列における末端（5’末端）及び内部コンジュゲーションのためのAOCC



【図２７】

合成後コンジュゲーション

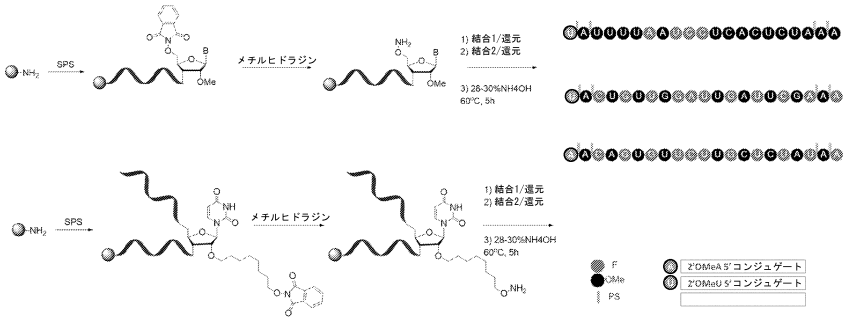
ポリ-dT配列の粗コンジュゲーションのLCMS分析



【図２８】

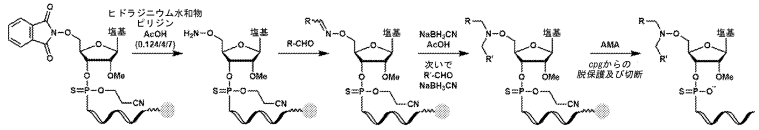
合成後コンジュゲーション（固体支持体上）

標的配列における末端（5’末端）及び内部コンジュゲーションのためのAOCC



【図２９】

合成後コンジュゲーション（固体支持体上）



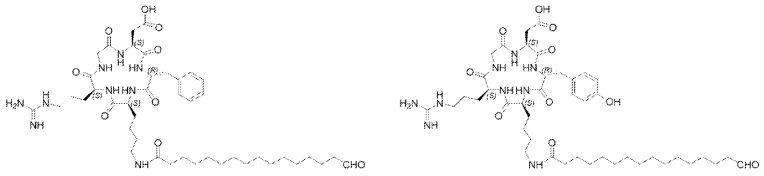
標的配列の粗コンジュゲーションのLCMS分析

標的配列コンジュゲートの配列及び質量分析特性

標的	鎖	配列 5'-3'	質量 (m/z)	
			計算値	観測値
mTTR	A-	a(修飾ox)●a●CaGuGuUCUuGcUcUaUaA(L)	8916.315	
mTTR	A-	a(C16/ビオチン)●a●CaGuGuUCUuGcUcUaUaA(L)	9464.666	
mTTR	A-	a(ジリノレイル/Me)●a●CaGuGuUCUuGcUcUaUaA(L)	9174.634	
SOD1	A-	(●a●u(C16/ビオチン)uuuAfaUfCfCfucacucua●a●a	7721.039	
βcat	A-	u(triGalNAc/C16)●a●uuuuAfaUfCfCfucacucua●a●a	8905.466	
ApoB	A-	u(triGalNAc/C16)●a●uuuuAfaUfCfCfucacucua●a●a	8902.561	

大文字、小文字、及び太文字の赤色の太字は、それぞれ、LNA、2'-OMe糖修飾、及び2,6-ジアミノプリンヌクレオシドを表し、アデノシン(A)、シチジン(C)、グアノシン(G)、ウリジン(U)、5'トランス-網膜オキシム-2'OMeアデノシン(a(網膜ox))、5'C16-ビオチン2'OMeアデノシン(a(C16/ビオチン))、5'ジリノレイル-Me 2'OMeアデノシン(a(ジリノレイル/Me))、2'C16-ビオチンウリジン(u(C16/ビオチン))、5'triGalNAc-C16 2'OMeウリジン(u(triGalNAc/C16))に対するものである。ホスホロチオエート連結は「●」の記号によって示され、TriGalNAcリガンドは(L)によって示される。

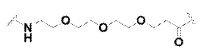
【図３０】



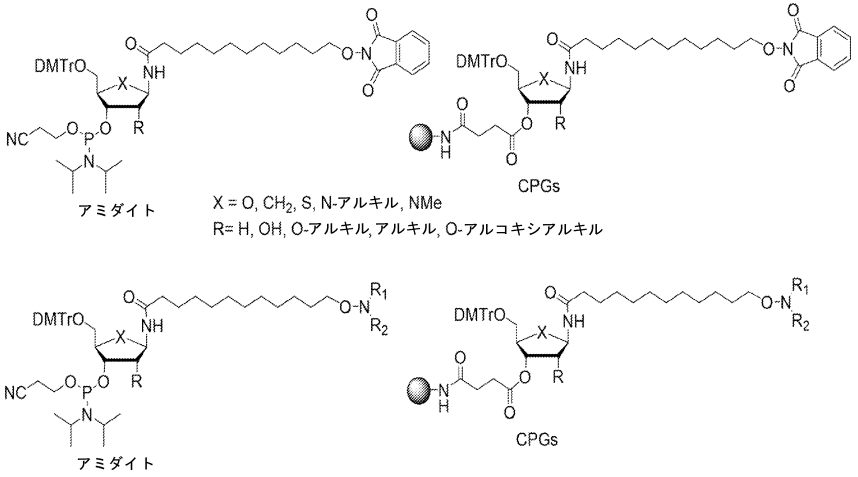
101 c(RGDfK)-$(CH_2)_{15}$CHO　　**102** c(RGDyK)-$(CH_2)_{15}$CHO

$CHO(CH_2)_4CO$-glfgeieelieeglenlidwgng-$CONH_2$　**103**　ペプチド803

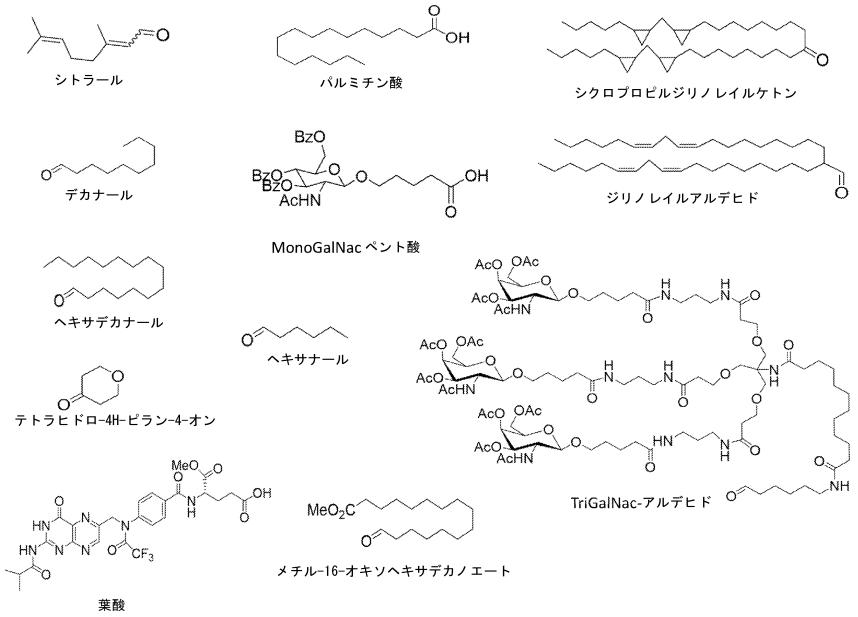
$CHO(CH_2)_4CO$-BBEEOOUUUUWYAWYAWYPPVV-$CONH_2$　**104**　ペプチドEDP

B =  　U =  　O = 

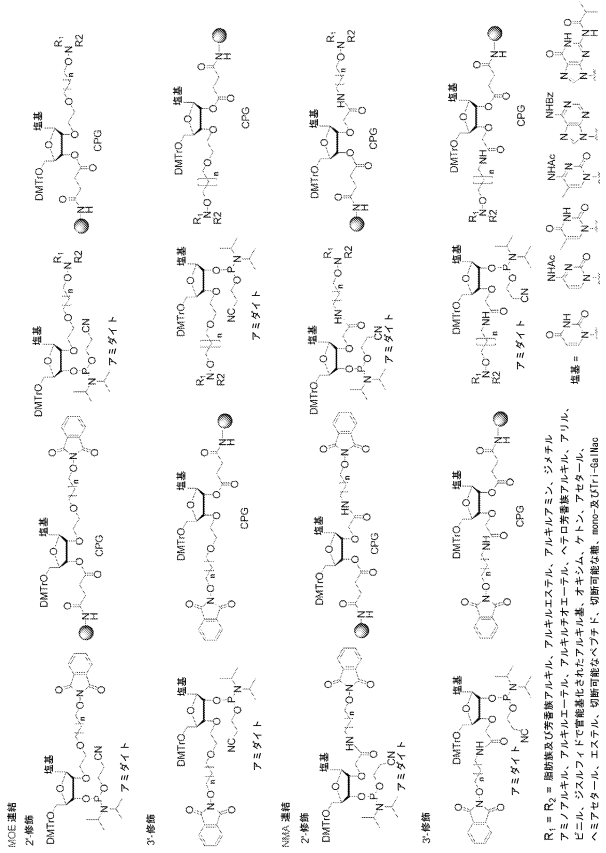
【図３１】



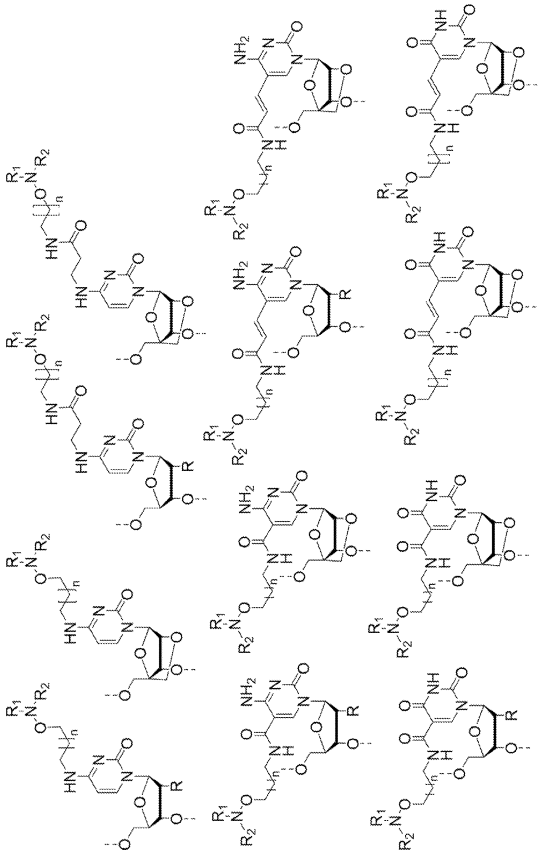
【図３２】



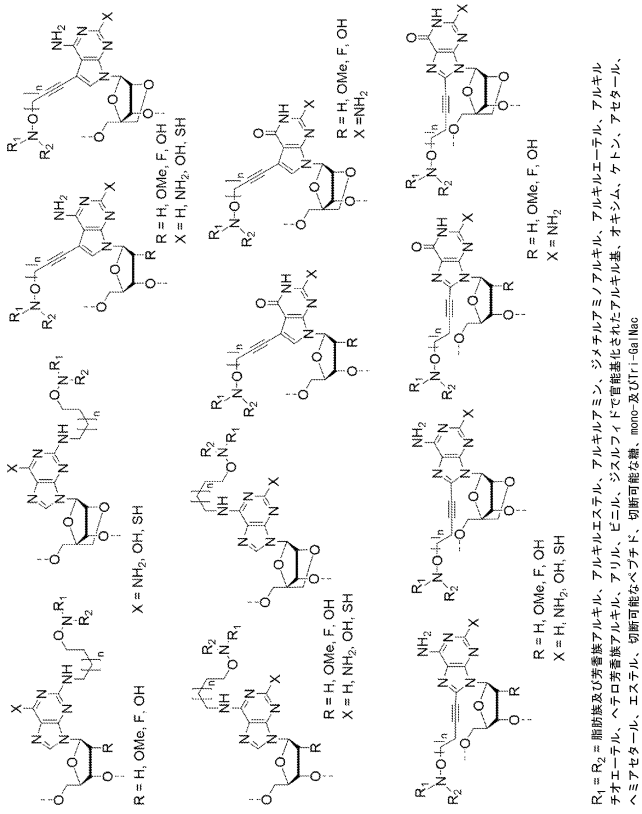
【図３３】



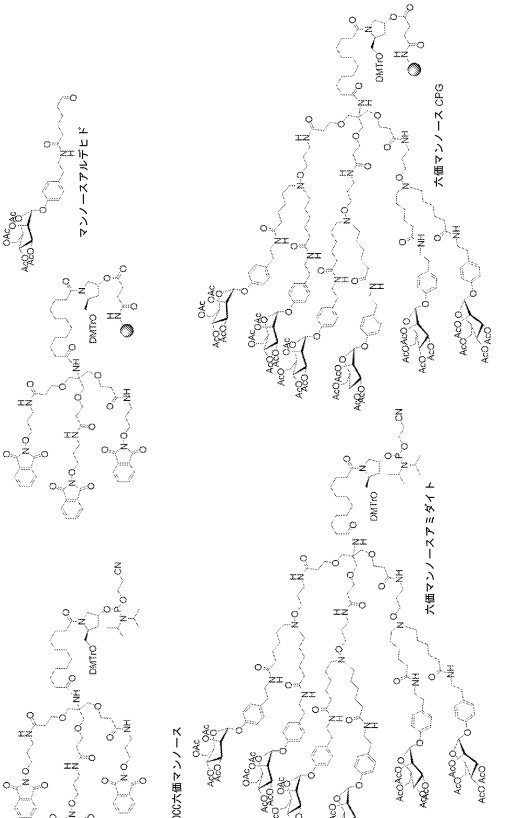
【図３４】



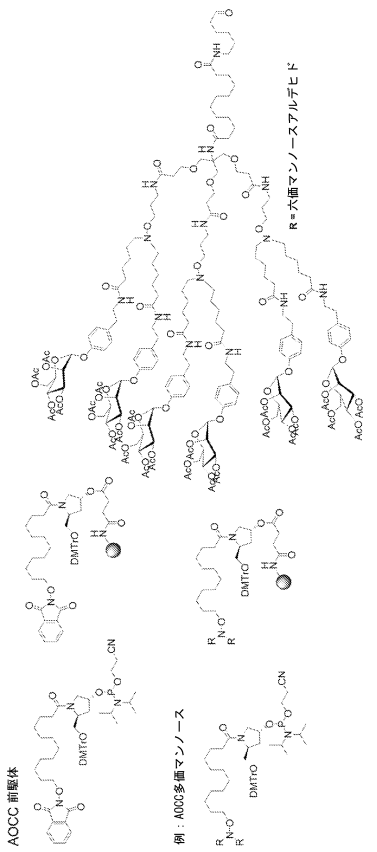
【図３５】



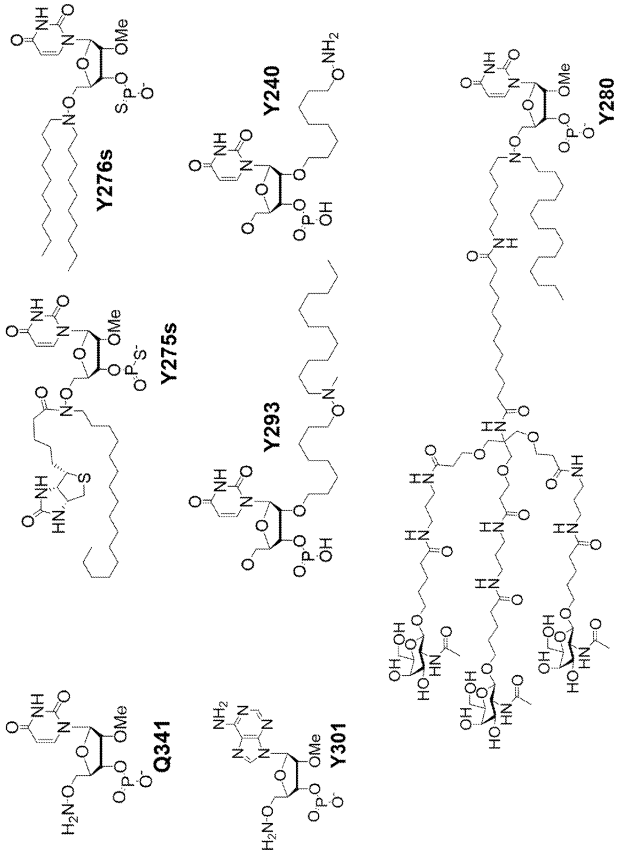
【図３６Ａ】



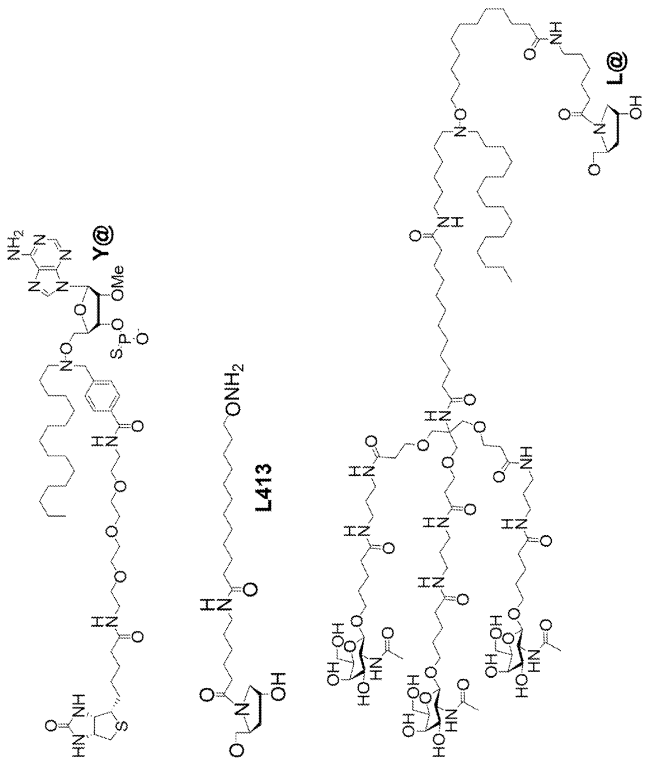
【図３６Ｂ】



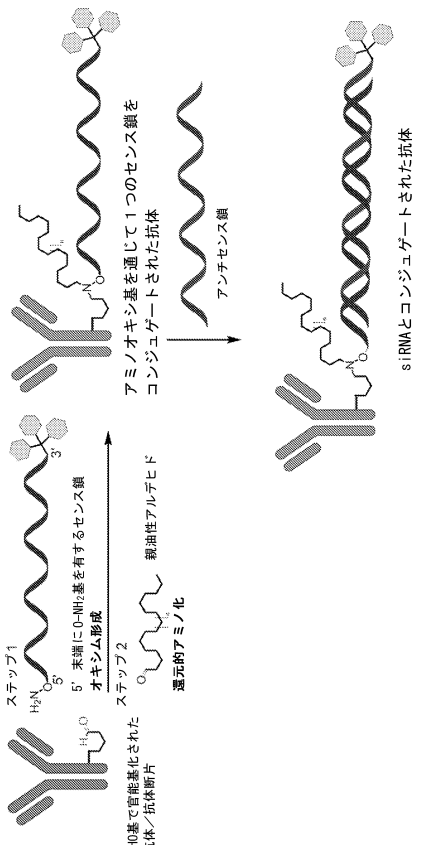
【図３７Ａ】



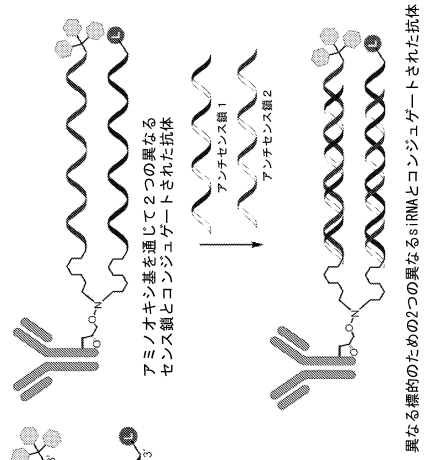
【図３７Ｂ】



【図３８Ａ】



【図３８Ｂ】


ステップ1
5'
5' 末端にCHO基を有する第1のセンス鎖
オキシム形成
ステップ2
5'
5' 末端にCHO基を有する第2のセンス鎖
還元的アミノ化
O-NH2基で官能基化
された抗体－抗体断片
アミノオキシ基を通じて２つの異なる
センス鎖とコンジュゲートされた抗体
アンチセンス鎖1
アンチセンス鎖2
異なる標的のための2つの異なるsiRNAとコンジュゲートされた抗体

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/036538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07H 5/06; C07H 21/04 (2022.01)
ADD. - A61K 31/7004 (2022.01)

CPC - INV. - C07H 5/06; C07H 21/04 (2022.08)
ADD. - A61K 31/7004 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/0312531 A1 (MANOHARAN et al) 17 December 2009 (17.12.2009) entire document	1, 56
A	US 2004/0067900 A1 (WILDE et al) 08 April 2004 (08.04.2004) entire document	1, 56
A	US 2020/0392495 A1 (SILENCE THERAPEUTICS GMBH) 17 December 2020 (17.12.2020) entire document	1, 56
P, A	WO 2021/234127 A1 (INSTITUT DE RECHERCHE EN SEMIOCHIMIE ET ETHOLOGIE APPLIQUEE) 25 November 2021 (25.11.2021) entire document	1, 56
P, A	DATTA et al., Aminooxy Click Chemistry as a Tool for Bis-homo and Bis-hetero Ligand Conjugation to Nucleic Acids, Organic Letters, Vol. 24, 17 June 2022, Pgs. 4496-4501 .	1, 56

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 2022	NOV 14 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/036538

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-22, 26-40, 55, 57-118, 122-139, 141-144, 148, 152-164, 166-172
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 extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 56

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/036538

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1 and 56 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound selected from a compound of Formula Ia, wherein R1 is B; B is a nucleobase, wherein the nucleobase is unsubstituted adenine; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is R6; and R6 is –O-N(R7)R7'; each R7 and R7' is independently H.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3, 23-25, 41-54, 56, 119-121, 140, 145-147, 149-151 and 165 are drawn to compounds selected from compounds of Formulae Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, and Il, compounds selected from compounds of formulae IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, and IIg, oligonucleotides, and compounds of Formula Ih.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso provided that when the compound is of formulae Ia-Ig, the compound comprises at least one R6 group; and is restricted to a compound selected from a compound of Formula Ia, wherein R1 is B; B is a nucleobase, wherein the nucleobase is unsubstituted adenine; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is R6; and R6 is –O-N(R7)R7'; each R7 and R7' is independently H; compounds selected from compounds of formulae IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, and IIg thereof; oligonucleotides thereof; and compounds of Formula Ih thereof. It is believed that claims 1 and 56 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound selected from a compound of Formula Ia, wherein R1 is B; B is a nucleobase, wherein the nucleobase is unsubstituted adenine; R2 is hydroxyl; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is R6; and R6 is –O-N(R7)R7'; each R7 and R7' is independently H; compounds selected from compounds of formulae IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, and IIg thereof; oligonucleotides thereof; and compounds of Formula Ih thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, R1, R2, R3, R4, R5, J, m1, R6, L3, R3NN, R5NN, RAO, R32, R33, R34, R35, R33M, R43N, R45N, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound selected from the group consisting of compounds having the core structure of Formulae Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, or Il; a compound selected from the group consisting of compounds having the core structure of Formulae IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, or IIg; an oligonucleotide comprising at least one nucleoside selected from the group consisting of a nucleotides having the core structure of Formula IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, or IVg, and a compound having the core structure of Formula Ih, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by WO 2021/234127 A1 to Institut de Recherche en Semiochimie et Ethologie Appliquee and US 2009/0312531 A1 to Manoharan et al.

WO 2021/234127 A1 to Institut de Recherche en Semiochimie et Ethologie Appliquee discloses a compound selected from the group consisting of compounds having the core structure of Formulae Ia (Pg. 5, Ln. 3, Clitocine); a compound selected from the group consisting of compounds having the core structure of Formulae IIg (Pg. 5, Ln. 3, Clitocine); and a compound having the core structure of Formula Ih (Pg. 5, Ln. 3, Clitocine).

US 2009/0312531 A1 to Manoharan et al. disclose an oligonucleotide (Para. [0801], General Procedures for Oligonucleotide Synthesis, Purification, and Analysis) comprising at least one nucleoside selected from the group consisting of a nucleotides having the core structure of Formula IIIa (Para. [0869], see structure of first reactant).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 209/48 (2006.01)	C07D	209/48	
C07H 3/02 (2006.01)	C07H	3/02	
C07D 207/12 (2006.01)	C07D	207/12	
C07D 403/12 (2006.01)	C07D	403/12	
C12N 15/113 (2010.01)	C12N	15/113	Z ZNA
C07F 9/6558 (2006.01)	C07F	9/6558	
C07F 7/18 (2006.01)	C07F	7/18	A

(32)優先日　令和4年3月29日(2022.3.29)
(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,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

(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　マノハラン ムタイア
アメリカ合衆国 ０２１４２ マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウエスト ケンドール ストリート ６７５ ヘンリ エイ． ターミア スクエア アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内
(72)発明者　森 翔平
アメリカ合衆国 ０２１４２ マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウエスト ケンドール ストリート ６７５ ヘンリ エイ． ターミア スクエア アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内
(72)発明者　ダッタ デゥルバジョティ

アメリカ合衆国 ０２１４２ マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウエスト ケンドール ストリート ６７５ ヘンリ エイ． ターミア スクエア アルナイラム ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C057 BB01 CC03 DD01 LL18 LL21 LL30 LL41
4C076 AA95 CC41 DD34 DD66 DD70 EE59
4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ57 VQ59 VR23 VR41 VU06 VW01
4H050 AA01 AB20