(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507851
(P2025-507851A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07H	*21/02*	*(2006.01)*	C07H	21/02		4C057
A61K	*48/00*	*(2006.01)*	A61K	48/00		4C076
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		4C084
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28		4C086
C07D	*231/56*	*(2006.01)*	C07D	231/56	C	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全449頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-551974(P2024-551974)
(86)(22)出願日　令和5年3月1日(2023.3.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月29日(2024.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/063521
(87)国際公開番号　WO2023/168296
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　63/315,472
(32)優先日　令和4年3月1日(2022.3.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/327,345
(32)優先日　令和4年4月4日(2022.4.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　523033006
エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

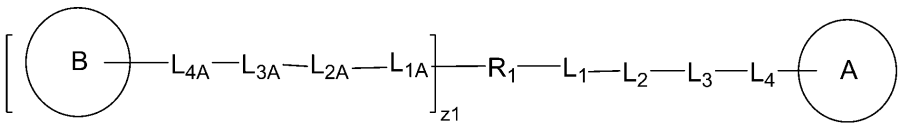
(54)【発明の名称】　ＣＢ１リガンドコンジュゲート化合物及びその使用

(57)【要約】
本明細書で提供されるのは、CB_1リガンド含有化合物、当該化合物を送達する方法、及び当該化合物を使用して対象における疾患、障害、及び症状（例えば、中枢神経系の疾患、障害、及び症状）を治療する方法である。本明細書で提供される実施形態は、カンナビノイド１型受容体（CB_1）を発現する細胞を標的とするための化合物（例えば、本明細書で定義されるもののいずれか）及び方法に関する。本明細書で提供される特定の実施形態は、CB_1を発現する細胞に剤を送達するための化合物及び方法に関する。
【選択図】なし

10

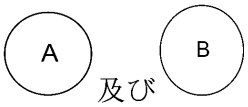
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ’）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４０１】



式（Ｉ’）

（式中、
【化４０２】



のそれぞれは、独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_{1A}$、Ｌ$_{2A}$、Ｌ$_{3A}$、及びＬ$_{4A}$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
ｚ１は、０または１である）。
【請求項２】
前記化合物が、式（Ｉ’’）の構造を含む、請求項１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４０３】

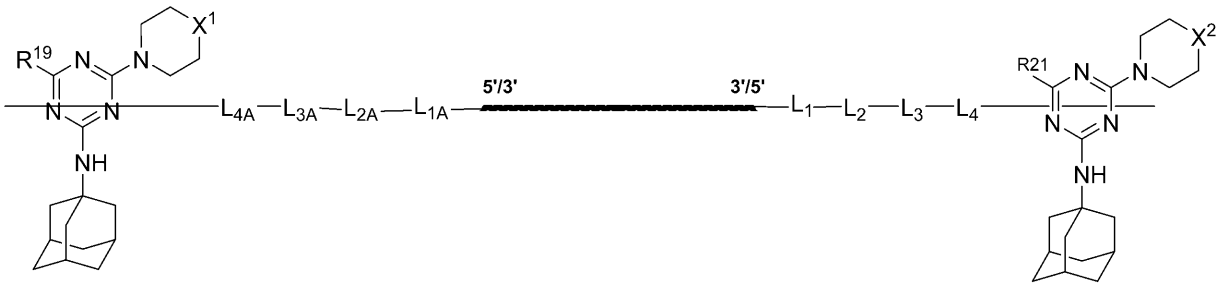


式（Ｉ’’）

（式中、
【化４０４】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【請求項３】
前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ）の構造を含む、請求項２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０５】



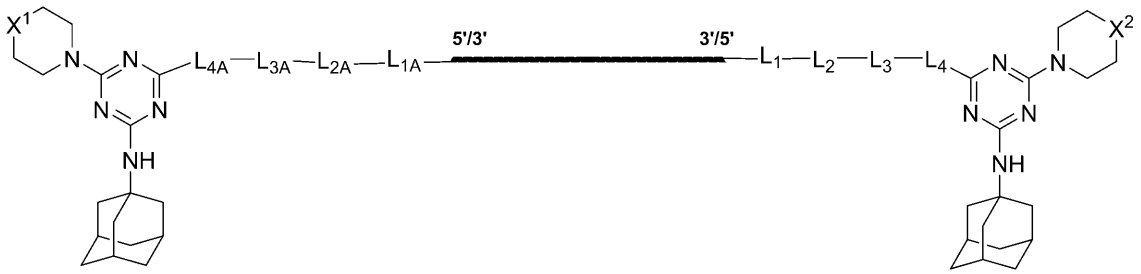
式（Ｉ’’－ａ）

（式中、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｘ２は、ＮＲ１３またはＣＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９は、水素、－ＳＯｎ１９Ｒ１９Ａ、－ＳＯｖ１９ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＲ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＳＯ２Ｒ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＯＲ１９Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ２１は、水素、－ＳＯｎ２１Ｒ２１Ａ、－ＳＯｖ２１ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＯＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２１Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２１Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＯＲ２１Ａ、－ＮＲ２１ＢＳＯ２Ｒ２１Ａ、－ＮＲ２１ＢＣ（Ｏ）Ｒ２１Ｄ、－ＮＲ２１ＢＣ（Ｏ）ＯＲ２１Ｄ、－ＮＲ２１ＢＯＲ２１Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９Ａ、Ｒ１９Ｂ、Ｒ１９Ｃ、Ｒ１９Ｄ、Ｒ２１Ａ、Ｒ２１Ｂ、Ｒ２１Ｃ、及びＲ２１Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１９Ｂ及びＲ１９Ｃ置換基ならびにＲ２１Ｂ及びＲ２１Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２である）。

【請求項４】

前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ－１）の構造を含む、請求項３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０６】

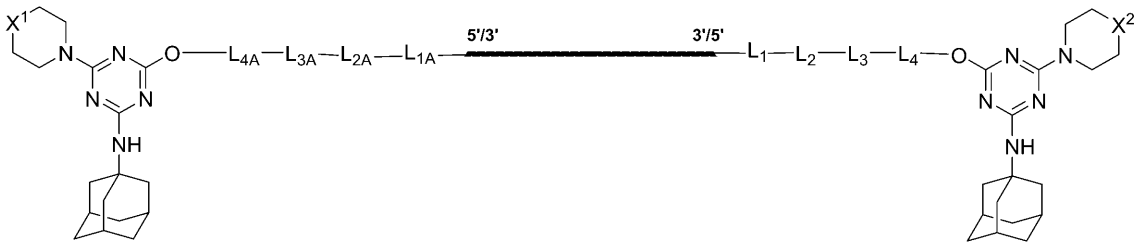


式（Ｉ’’－ａ－１）。

【請求項５】

前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ－２）の構造を含む、請求項３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０７】

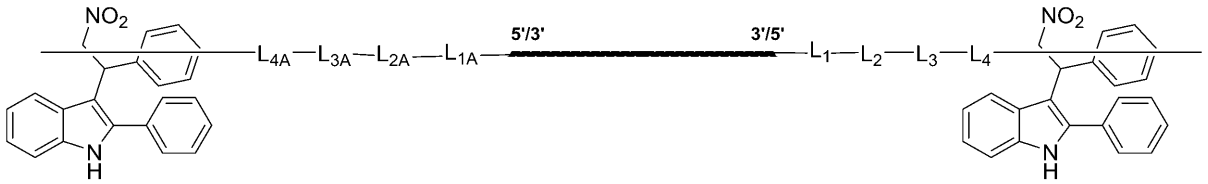


式（Ｉ’’－ａ－２）。

【請求項６】

前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ）の構造を含む、請求項２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０８】

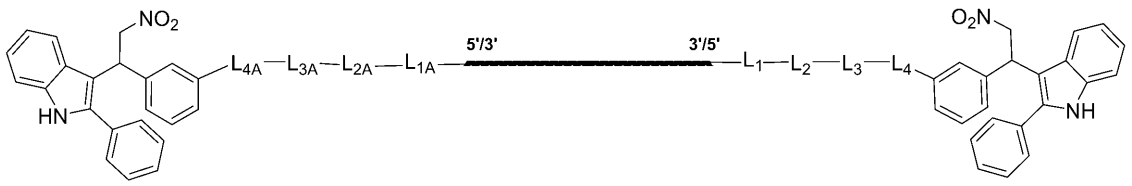


式（Ｉ’’－ｂ）。

【請求項７】

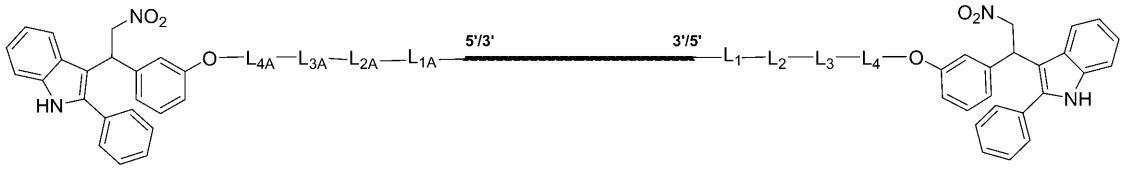
前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ－１）の構造を含む、請求項６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０９】



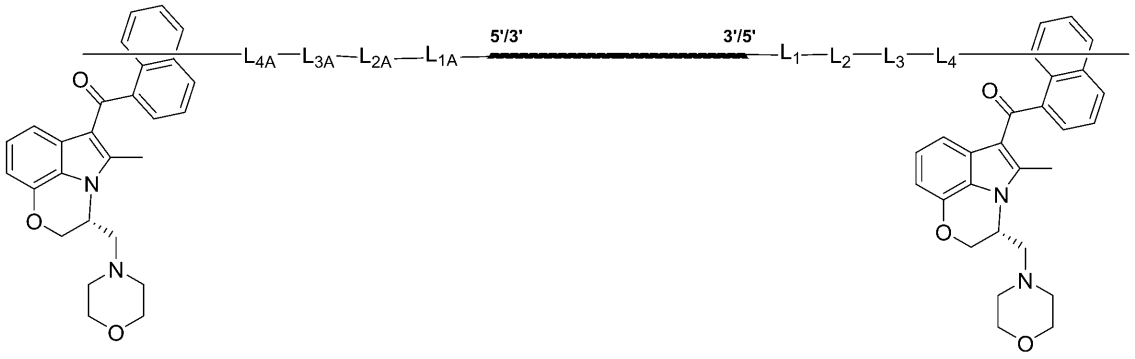
式（Ｉ’’－ｂ－１）。

【請求項８】
前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ－２）の構造を含む、請求項６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１０】



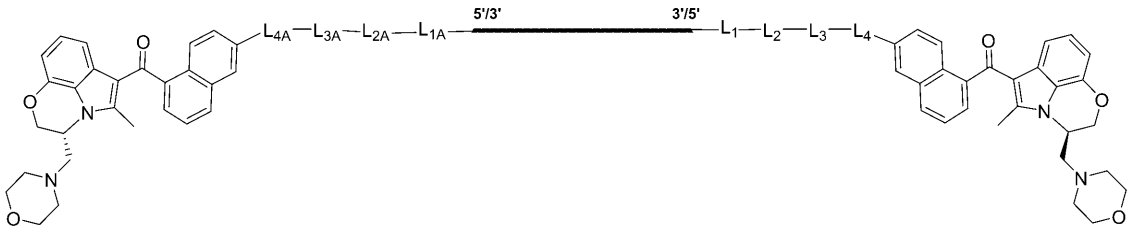
式（Ｉ’’－ｂ－２）。

【請求項９】
前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ）の構造を含む、請求項２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１１】



式（Ｉ’’－ｃ）。

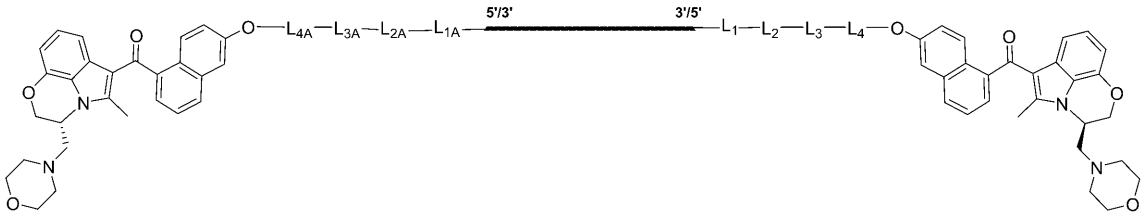
【請求項１０】
前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ－１）の構造を含む、請求項９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１２】



式（Ｉ’’－ｃ－１）。

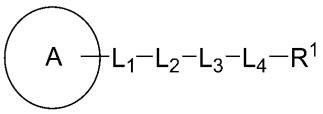
【請求項１１】
前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ－２）の構造を含む、請求項９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４１３】



式（Ｉ’’－ｃ－２）。

【請求項１２】
式（Ｉ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１４】



式（Ｉ）

（式中、
【化４１５】



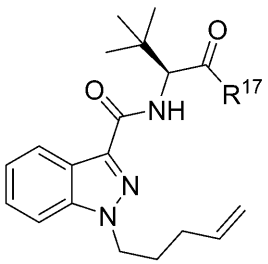
は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【請求項１３】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１５】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、選択的リガンドである、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１６】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、非選択的リガンドである、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１７】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキド

ノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗CB_1抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、請求項１２～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１８】

前記CB_1リガンドが、式（ＩＩ’）の構造を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４１６】



式（ＩＩ’）

（式中、

R^{17}は、水素、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、及びR^{17D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

ｎ１７は、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１７は、１または２である）。

【請求項１９】

R^{17}が、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、または$-C(O)OR^{17D}$である、請求項１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

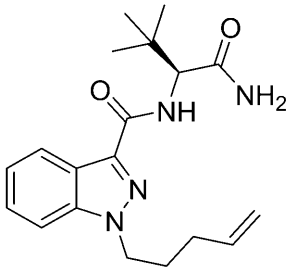
【請求項２０】

R^{17B}及びR^{17C}が、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、請求項１９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項２１】

前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造

【化４１７】

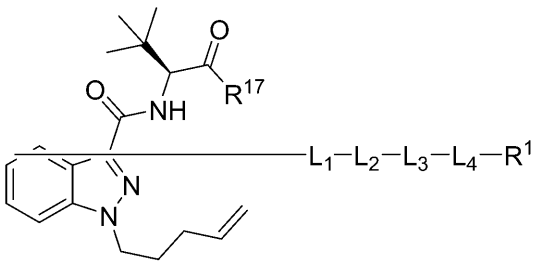


を含む、請求項２０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項２２】

前記化合物が、式（ＩＩ）の構造を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４１８】

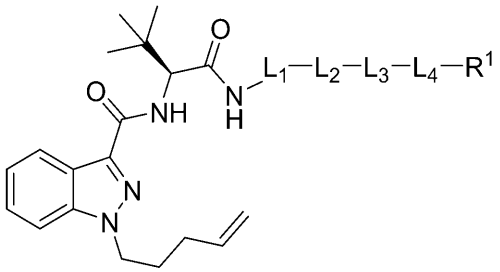


式（ＩＩ）。

【請求項２３】

前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項２２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４１９】

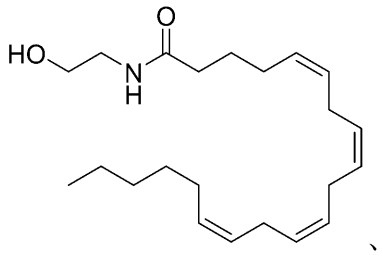


式（ＩＩ－ａ）。

【請求項２４】

前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造

【化４２０】



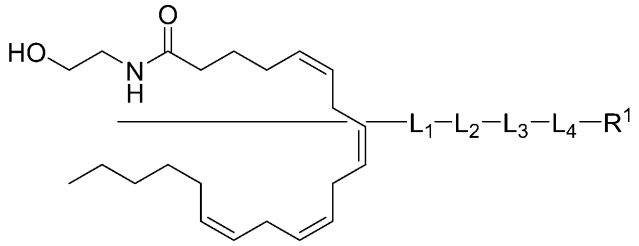
、

またはその誘導体を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項２５】

前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２１】

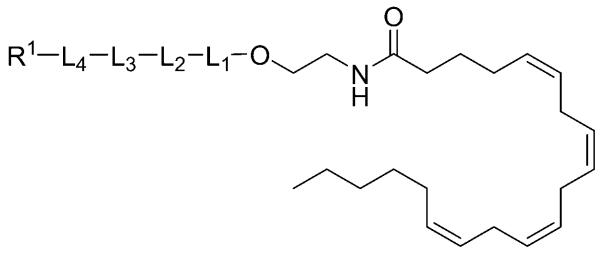


式（ＩＩＩ）。

【請求項２６】

前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項２５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２２】

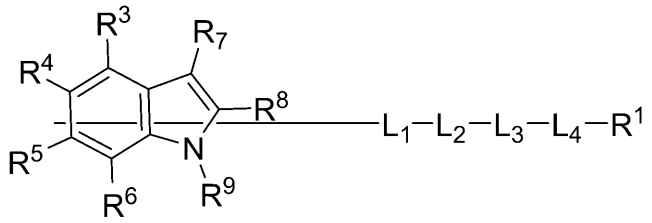


式（ＩＩＩ－ａ）。

【請求項２７】

式（ＶＩＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２３】



式（ＶＩＩＩ）

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ８は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ９は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはＲ６及びＲ９置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
Ｒ７は、水素、－ＳＯｎ７Ｒ７Ａ、－ＳＯｖ７ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＯＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＯＲ７Ａ、－ＮＲ７ＢＳＯ２Ｒ７Ａ、－ＮＲ７ＢＣ（Ｏ）Ｒ７Ｄ、－ＮＲ７ＢＣ（Ｏ）ＯＲ７Ｄ、－ＮＲ７ＢＯＲ７Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ７Ａ、Ｒ７Ｂ、Ｒ７Ｃ、Ｒ７Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ７Ｂ及びＲ７Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ７は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ７は、１または２である）。

【請求項２８】
Ｒ７及びＲ８が、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項２９】
Ｒ４が、ハロゲンであり、
Ｒ３、Ｒ５、及びＲ６が、それぞれ独立して、水素である、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項３０】

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}が、それぞれ独立して、水素である、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項３１】

Ｒ^{6}及びＲ^{9}置換基が、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成する、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

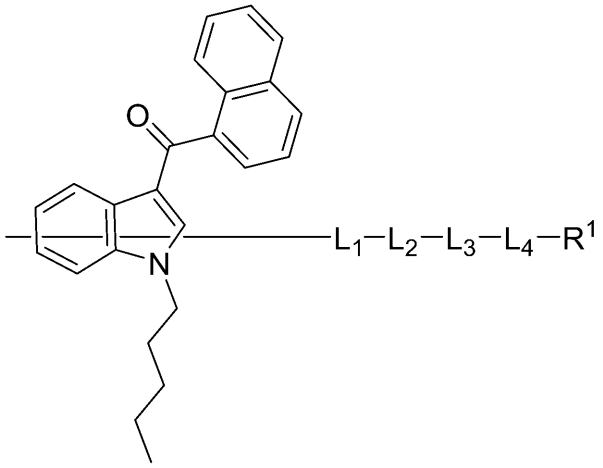
【請求項３２】

Ｒ^{9}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項３３】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２４】

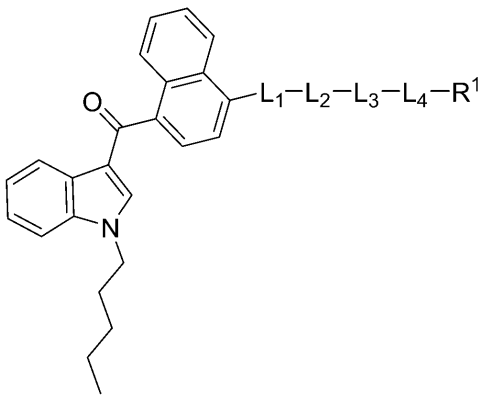


式（ＶＩＩＩ－ａ）。

【請求項３４】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の構造を含む、請求項３３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２５】

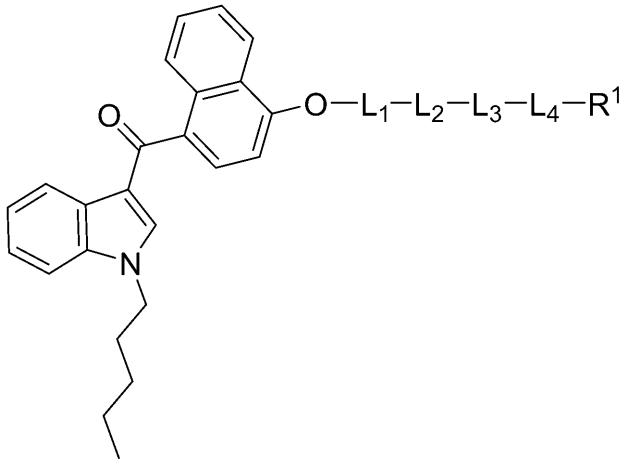


式（ＶＩＩＩ－ａ－１）。

【請求項３５】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－２）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２６】

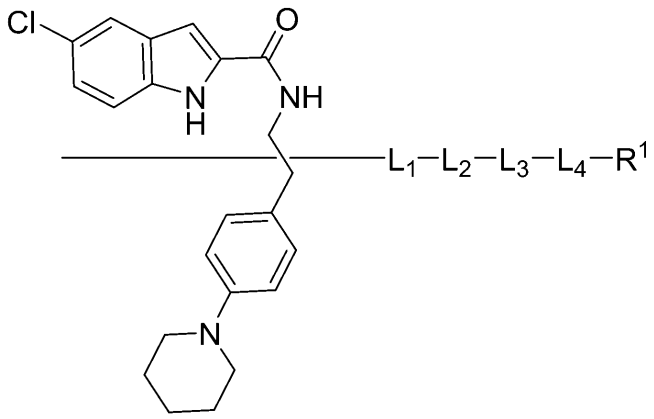


式（ＶＩＩＩ－ａ－２）。

【請求項３６】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｂ）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２７】

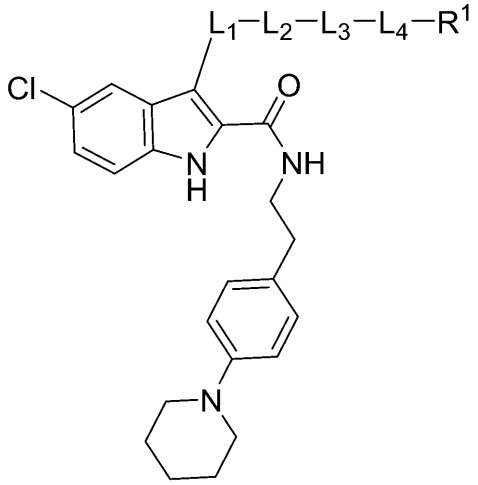


式（ＶＩＩＩ－ｂ）。

【請求項３７】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）の構造を含む、請求項２７もしくは３６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２８】

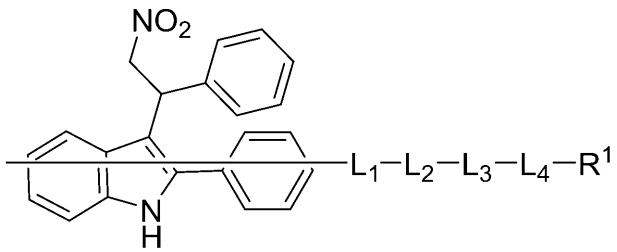


式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）。

【請求項３８】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２９】

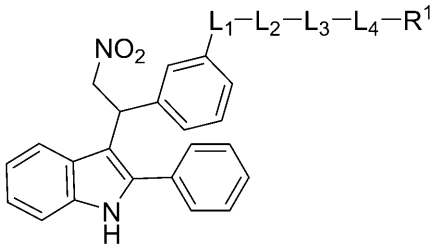


式（ＶＩＩＩ－ｃ）。

【請求項３９】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）の構造を含む、請求項２７もしくは３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３０】

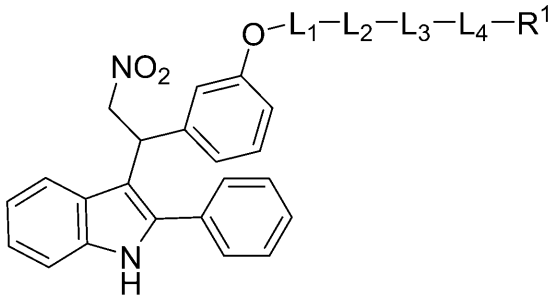


式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）。

【請求項４０】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３１】

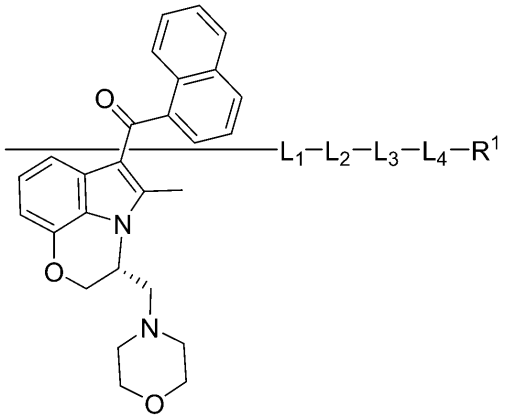


式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）。

【請求項４１】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３２】

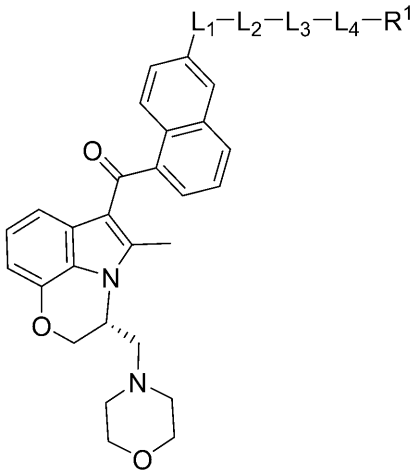


式（ＶＩＩＩ－ｄ）。

【請求項４２】

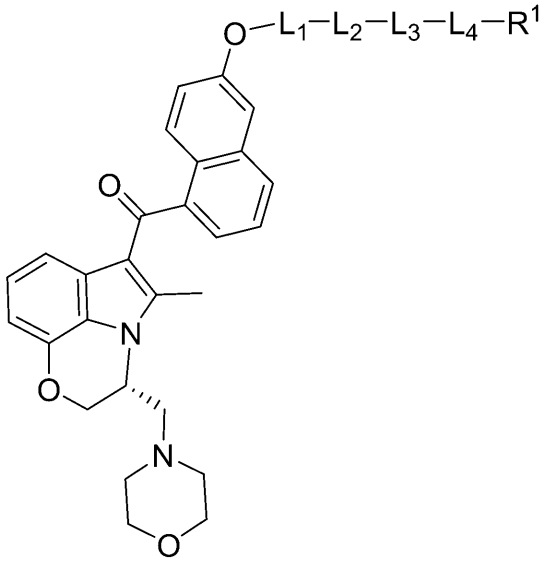
前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）の構造を含む、請求項２７もしくは４１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３３】



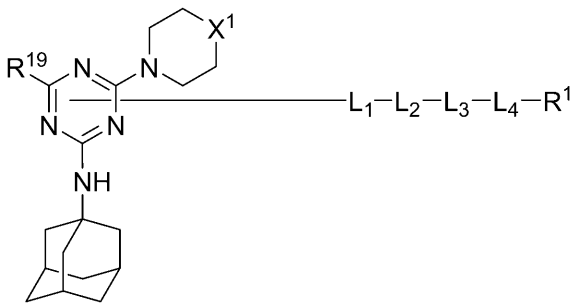
式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）。

【請求項４３】
前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）の構造を含む、請求項２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４３４】



式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）。

【請求項４４】
式（ＩＸ）の構造を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４３５】



式（ＩＸ）

（式中、
L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
X^1は、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
R^{10}、R^{11}、及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19}$

^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＯＲ^{19A}、－ＮＲ^{19B}ＳＯ$_2$Ｒ^{19A}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{19D}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{19D}、－ＮＲ^{19B}ＯＲ^{19D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、Ｒ^{19A}、Ｒ^{19B}、Ｒ^{19C}、Ｒ^{19D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{19B}及びＲ^{19C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

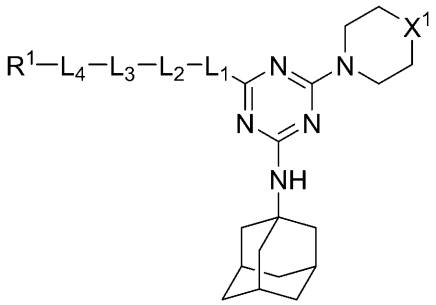
ｎ１９は、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１９は、１または２である）。

【請求項４５】

前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－１）の構造を含む、請求項１２もしくは４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３６】

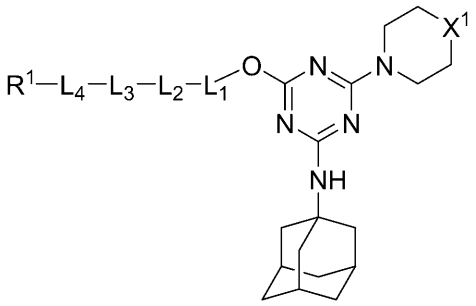


式（ＩＸ－ａ－１）。

【請求項４６】

前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－２）の構造を含む、請求項１２もしくは４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３７】



式（ＩＸ－ａ－２）。

【請求項４７】

Ｘ^{1}が、ＮＲ^{10}であり、

Ｒ^{10}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項４４～４６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項４８】

Ｒ１０が、水素、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｆである、請求項４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項４９】

Ｘ１が、ＣＲ１１Ｒ１２であり、

Ｒ１１及びＲ１２が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項４４～４６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項５０】

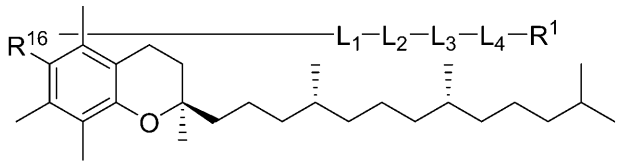
Ｒ１１が、水素、－ＣＨ３、または－ＣＨ２ＣＨ２Ｆであり、

Ｒ１２が、水素である、請求項４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項５１】

式（Ｘ）の構造を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３８】



式（Ｘ）

（式中、

Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ１は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、

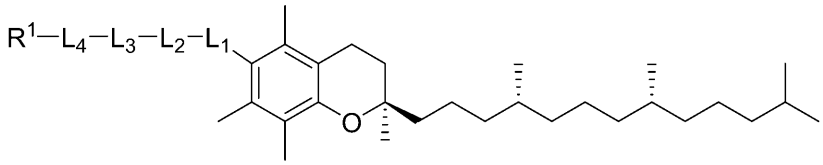
Ｒ１６は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ３、－ＮＯ２、－ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＯＲ１６Ａ、－ＮＲ１６ＢＣ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ１６Ａ、Ｒ１６Ｂ、Ｒ１６Ｃ、及びＲ１６Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１６Ｂ及びＲ１６Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよい）。

【請求項５２】

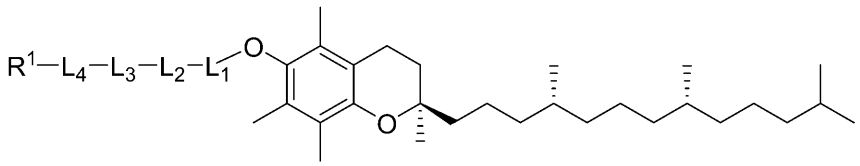
前記化合物が、式（Ｘ－ａ）の構造を含む、請求項５１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３９】



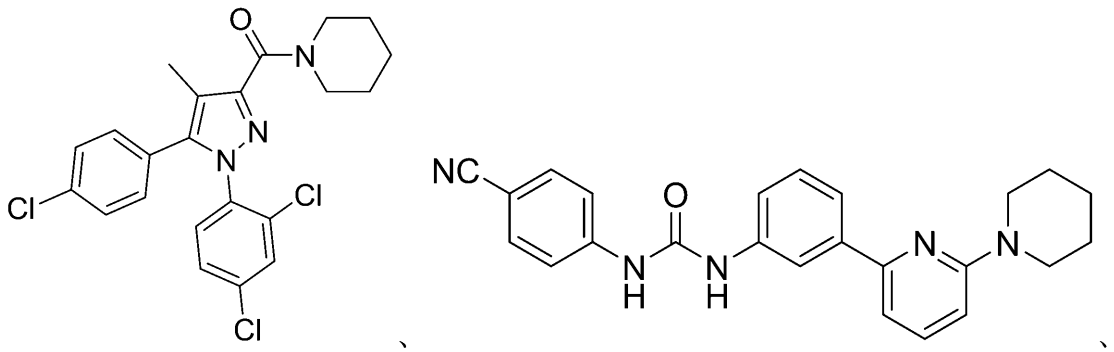
式（Ｘ－ａ）。

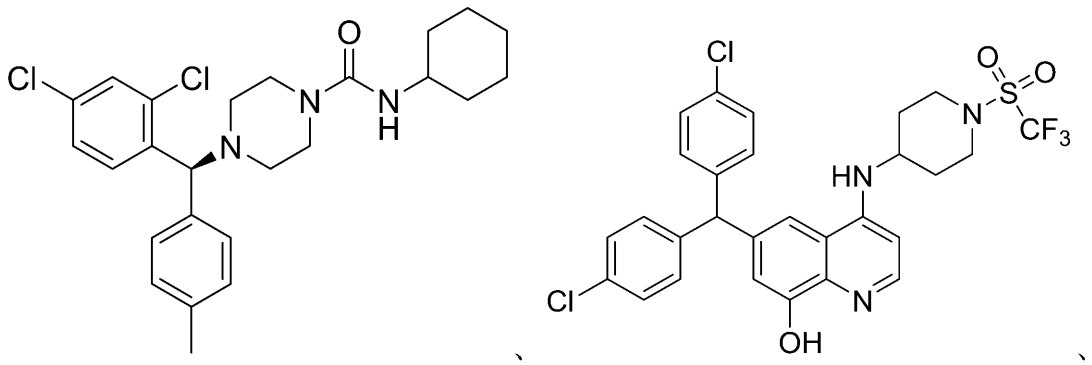
【請求項５３】
前記化合物が、式（Ｘ－ａ－１）の構造を含む、請求項１２もしくは５２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４４０】



式（Ｘ－ａ－１）。

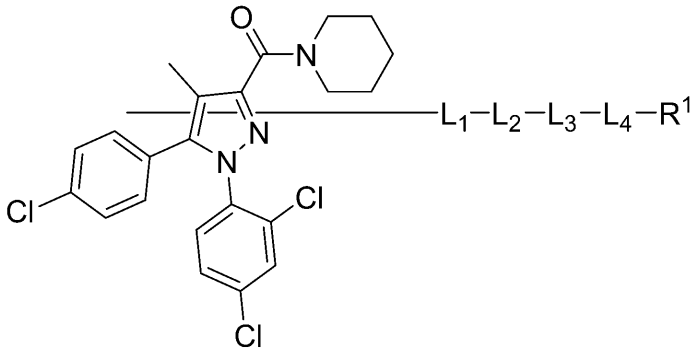
【請求項５４】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造：
【化４４１】



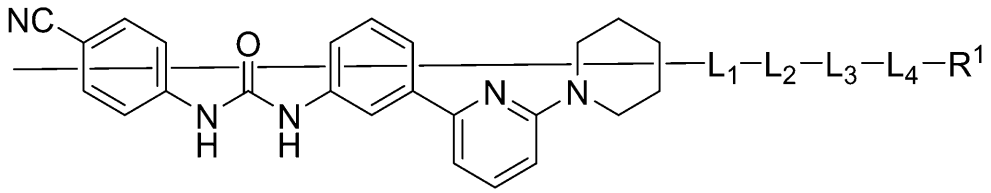


またはその誘導体を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

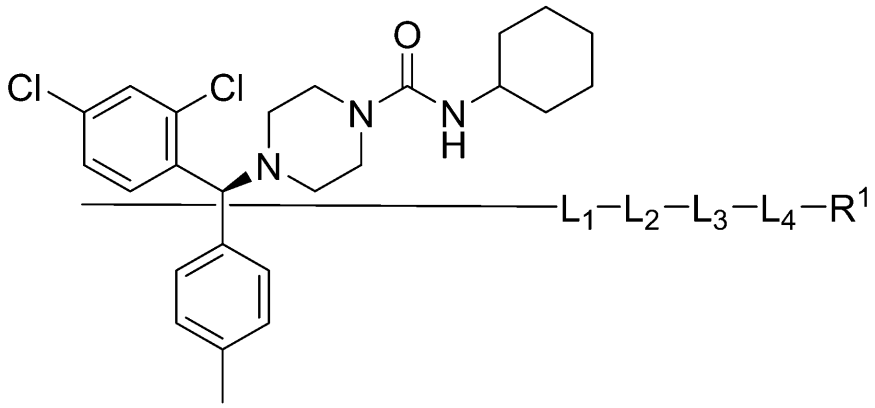
【請求項５５】
前記化合物が、構造：
【化４４２】



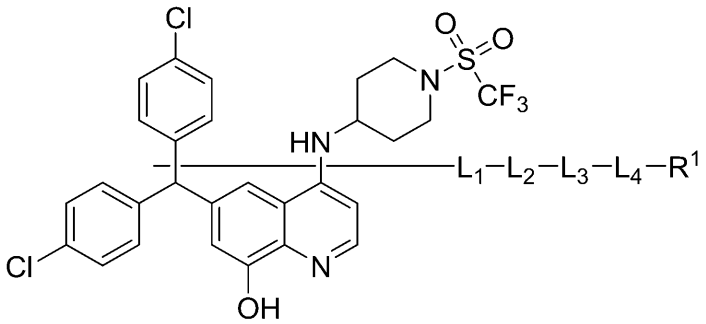
、



、

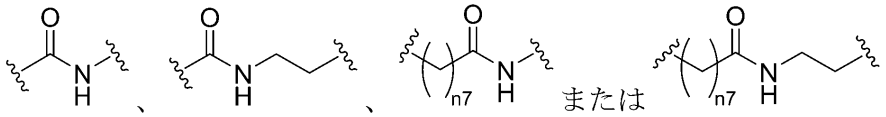


または

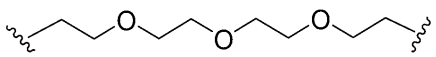


を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５６】
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、請求項１～５５のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項５７】
　Ｌ$_1$が、結合である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５８】
　Ｌ$_1$が、酸素である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５９】
　Ｌ$_1$が、構造
【化４４３】

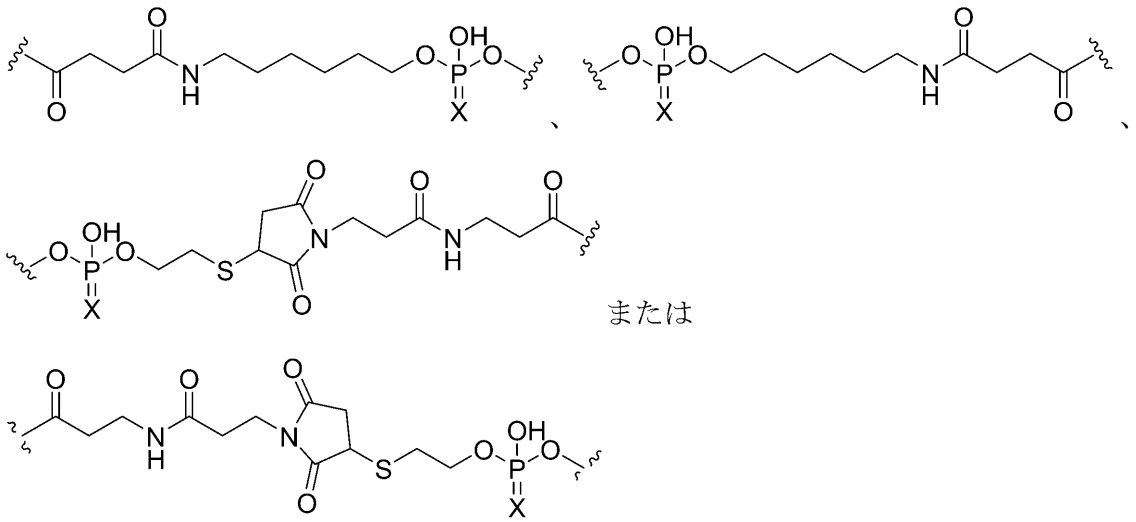


を含み、式中、ｎ７は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である、請求項１～５６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６０】
　Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１～５９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６１】
　前記ＰＥＧリンカーが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである、請求項６０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６２】
　Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたアルキルリンカーである、請求項１～５９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６３】
　Ｌ$_2$が、構造
【化４４４】



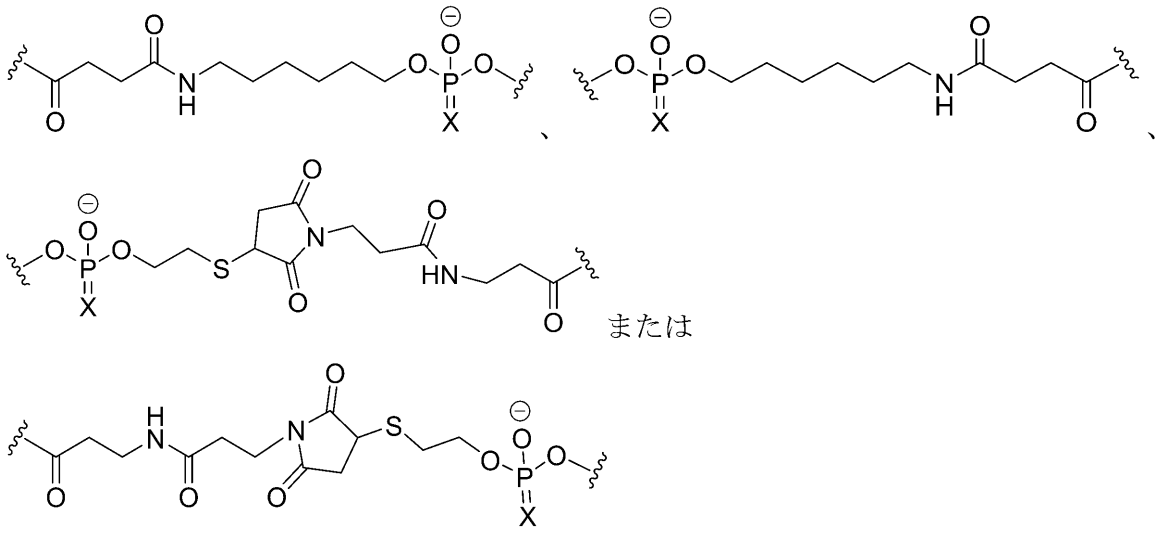
を含む、請求項６２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６４】
　Ｌ$_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーまたは結合である、請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６５】
　前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、請求項６４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項６６】
　Ｌ$_4$が、構造

【化４４５】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項６４もしくは６５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項６７】
Ｌ$_4$が、構造
【化４４６】

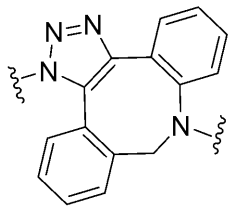


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項６６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項６８】
Ｌ$_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、請求項１～６７のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

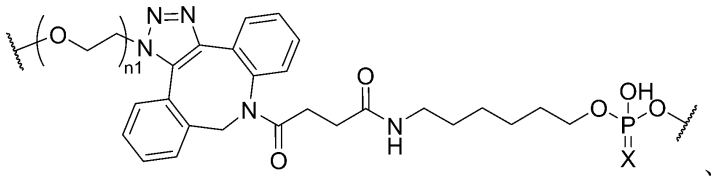
【請求項６９】
Ｌ$_3$及びＬ$_4$の一方が、任意選択により置換されたホスホジエステル結合または任意選択により置換されたホスホロチオエート結合であり、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の他方が、結合である、請求項１～６３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、

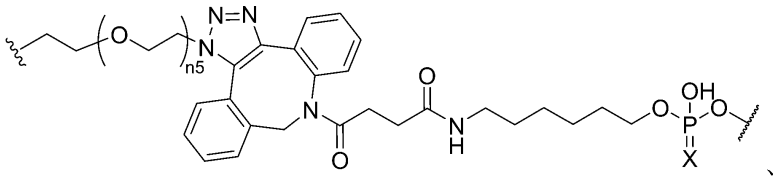
プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７０】
　Ｌ３が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項１～６７のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７１】
　Ｌ３が、構造
【化４４７】

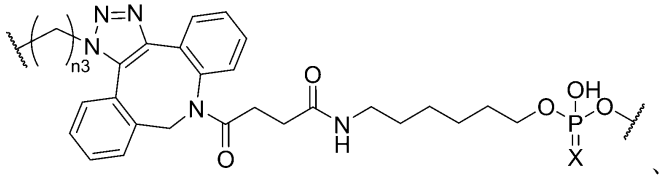


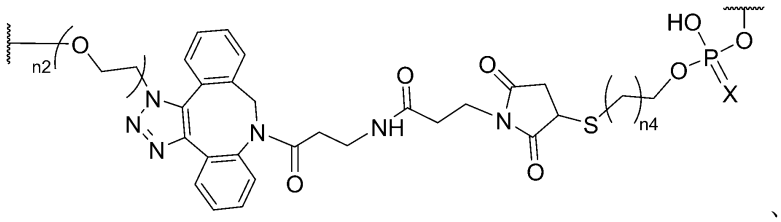
を含む、請求項７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７２】
　Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４が、一緒になって、以下の構造を含む、請求項１～７１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

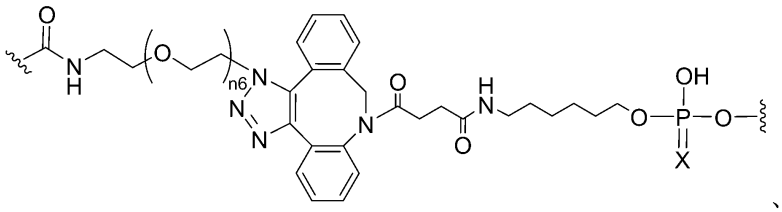
【化４４８】

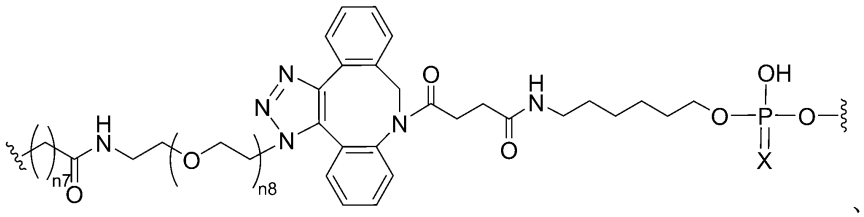

、

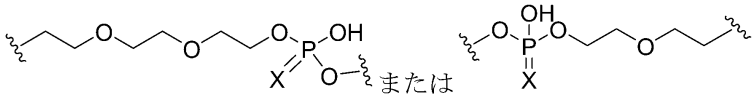

、


、


、


、


、

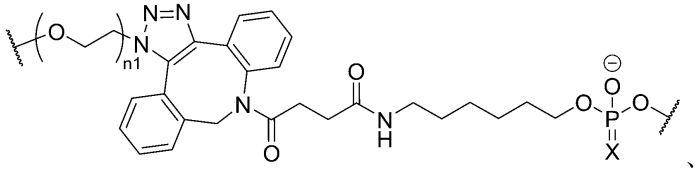

または

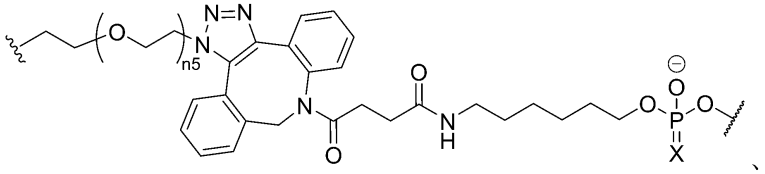
（式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である）。

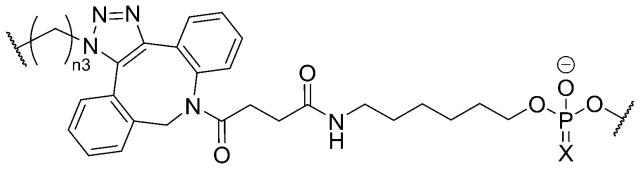
【請求項７３】

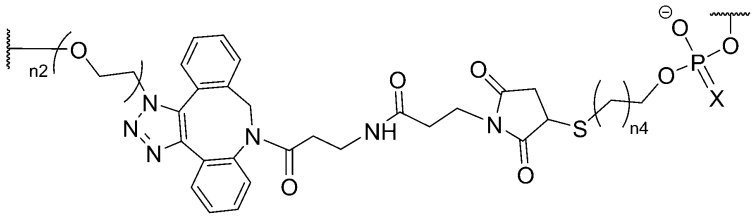
L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、以下の構造を含む、請求項７２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

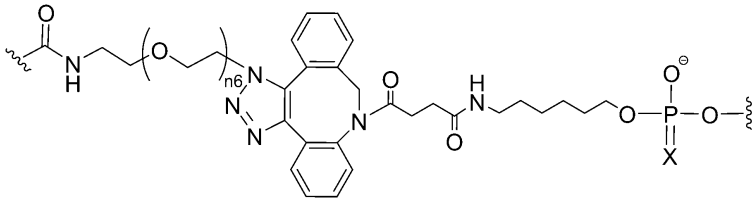
【化４４９】

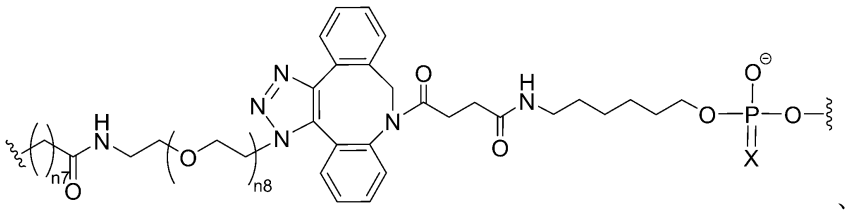

、

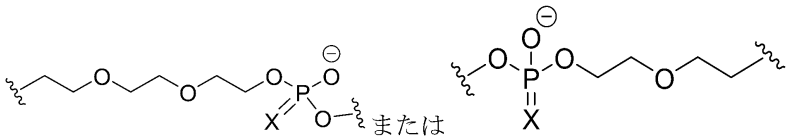

、


、


、


、


、

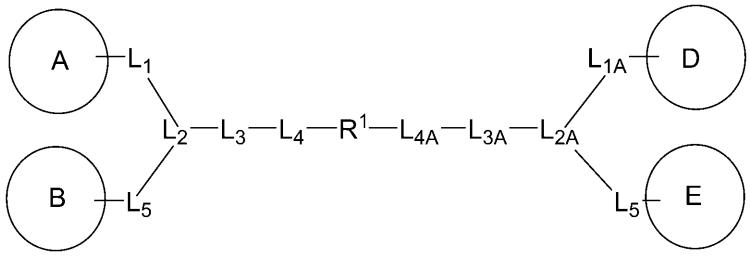

または

（式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である）。

【請求項７４】

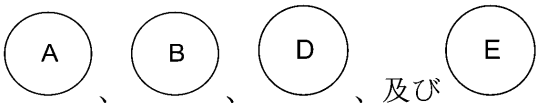
Ｘが、Ｓである、請求項６６、６７、７２、もしくは７３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項７５】
Ｘが、Ｏである、請求項６６、６７、７２、もしくは７３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７６】
式（ＩＶ’）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４５０】

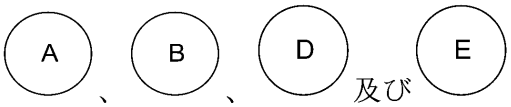


式（ＩＶ’）

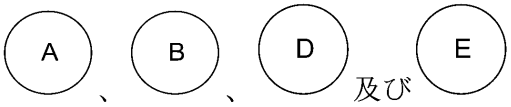
（式中、
【化４５１】



は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化４５２】

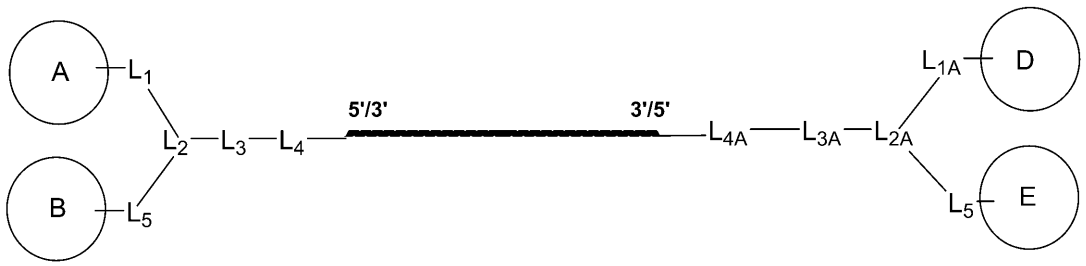


のうちの１つは、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化４５３】



の残りは、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_{1A}$、Ｌ$_{2A}$、Ｌ$_{A3}$、Ｌ$_{A4}$、及びＬ$_{A5}$のそれぞれは、それぞれ独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【請求項７７】
前記化合物が、式（ＩＶ’’）の構造を含む、請求項７６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４５４】



（式中、

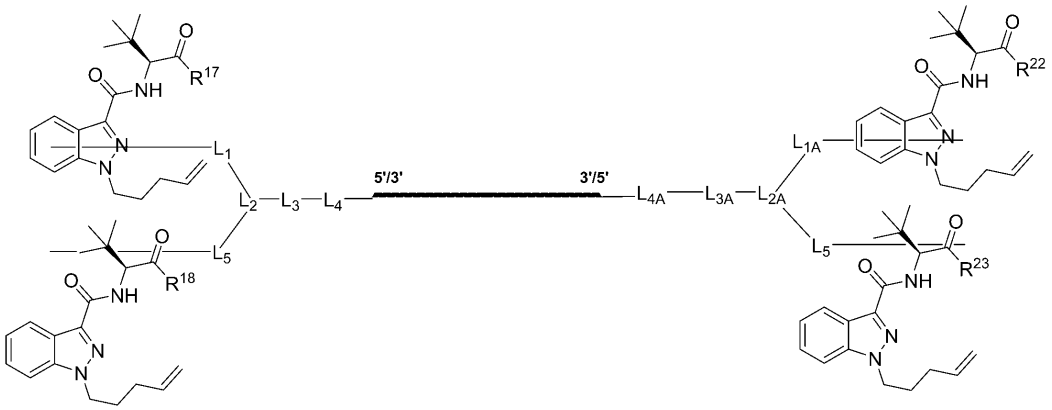
【化４５５】

は、オリゴヌクレオチドである）。

【請求項７８】

前記化合物が、式（ＩＶ’’－ａ）の構造を含む、請求項７７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４５６】



式（ＩＶ’’－ａ）

（式中、

R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

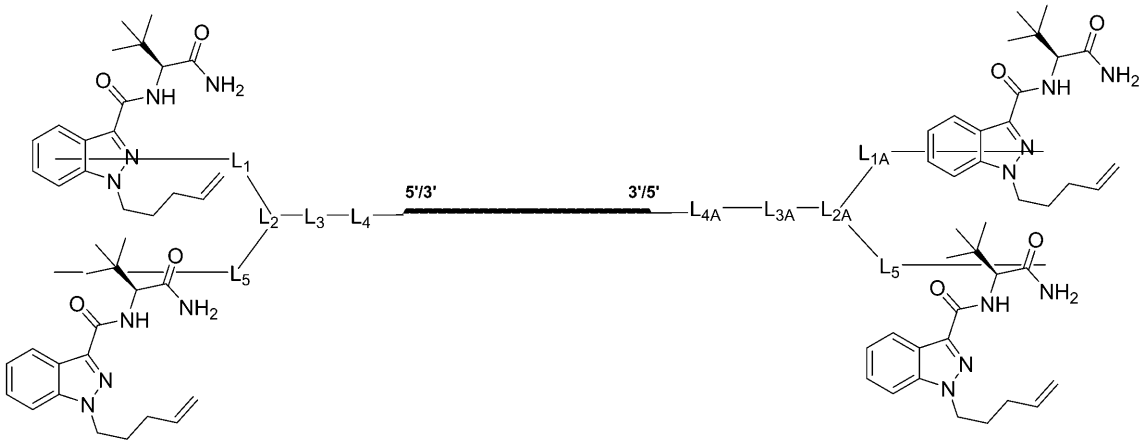
R^{18}は、水素、－$SO_{n18}R^{18A}$、－$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、－$NHNR^{18B}R^{18C}$、－$ONR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、－$NR^{18B}R^{18C}$、－$C(O)R^{18D}$、－$C(O)OR^{18D}$、－$C(O)NR^{18B}R^{18C}$、－OR^{18A}、－$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、－$NR^{18B}C(O)R^{18D}$、－$NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、－$NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選

択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}は、水素、－$SO_{n22}R^{22A}$、－$SO_{v22}NR^{22B}R^{22C}$、－$NHNR^{22B}R^{22C}$、－$ONR^{22B}R^{22C}$、－$NHC(O)NHNR^{22B}R^{22C}$、－$NHC(O)NR^{22B}R^{22C}$、－$NR^{22B}R^{22C}$、－$C(O)R^{22D}$、－$C(O)OR^{22D}$、－$C(O)NR^{22B}R^{22C}$、－OR^{22A}、－$NR^{22B}SO_2R^{22A}$、－$NR^{22B}C(O)R^{22D}$、－$NR^{22B}C(O)OR^{22D}$、－$NR^{22B}OR^{22D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{23}は、水素、－$SO_{n23}R^{23A}$、－$SO_{v23}NR^{23B}R^{23C}$、－$NHNR^{23B}R^{23C}$、－$ONR^{23B}R^{23C}$、－$NHC(O)NHNR^{23B}R^{23C}$、－$NHC(O)NR^{23B}R^{23C}$、－$NR^{23B}R^{23C}$、－$C(O)R^{23D}$、－$C(O)OR^{23D}$、－$C(O)NR^{23B}R^{23C}$、－OR^{23A}、－$NR^{23B}SO_2R^{23A}$、－$NR^{23B}C(O)R^{23D}$、－$NR^{23B}C(O)OR^{23D}$、－$NR^{23B}OR^{23D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、－$SO_{n24}R^{24A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－$NHNR^{24B}R^{24C}$、－$ONR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、－$NR^{24B}R^{24C}$、－$C(O)R^{24D}$、－$C(O)OR^{24D}$、－$C(O)NR^{24B}R^{24C}$、－OR^{24A}、－$NR^{24B}SO_2R^{24A}$、－$NR^{24B}C(O)R^{24D}$、－$NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、－$NR^{24B}OR^{24D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{22A}、R^{22B}、R^{22C}、R^{22D}、R^{23A}、R^{23B}、R^{23C}、及びR^{23D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－$COOH$、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１７、ｎ１８、ｎ２２、及びｎ２３は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１７、ｖ１８、ｖ２２、及びｖ２３は、それぞれ独立して、１または２である）。

【請求項７９】

前記化合物が、式（ＩＶ’’－ｂ）の構造を含む、請求項７８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４５７】

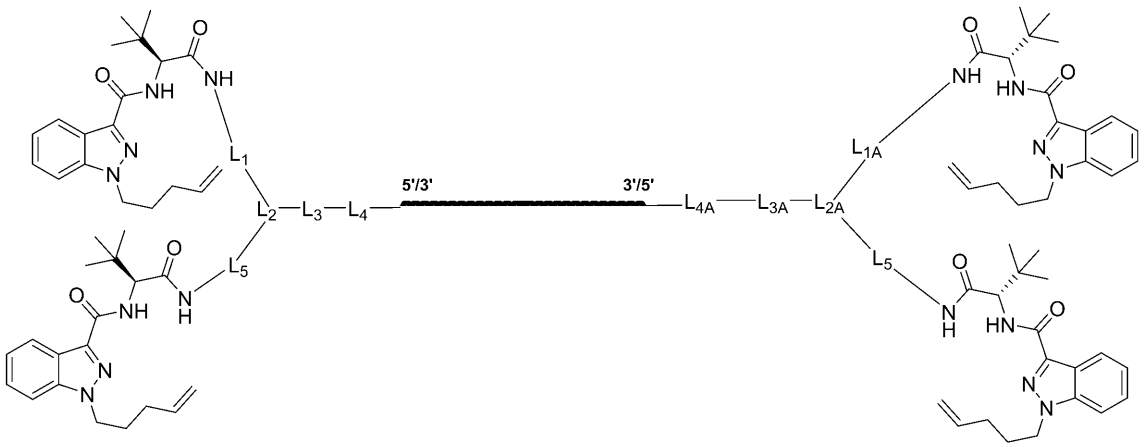


式（ＩＶ’’－ｂ）。

【請求項８０】

前記化合物が、式（ＩＶ’’－ｂ－１）の構造を含む、請求項７８もしくは７９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４５８】

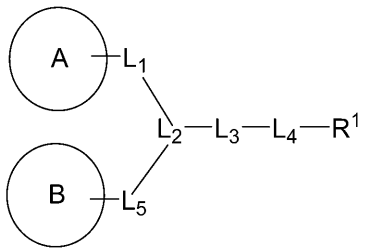


式（ＩＶ’’－ｂ－１）。

【請求項８１】

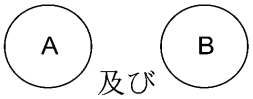
式（ＩＶ）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４５９】

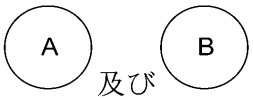


式（ＩＶ）

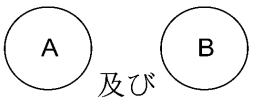
（式中、
【化４６０】



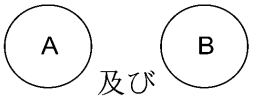
は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化４６１】



の一方は、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化４６２】



の他方は、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【請求項８２】
【化４６３】



が、それぞれ独立して、ＣＢ$_1$リガンドである、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８３】
前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アゴニストである、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８４】

前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項８５】

前記ＣＢ$_1$リガンドが、選択的リガンドである、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項８６】

前記ＣＢ$_1$リガンドが、非選択的リガンドである、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

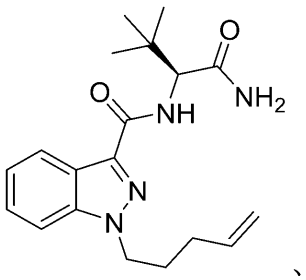
【請求項８７】

前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から独立して選択される、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項８８】

前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、構造

【化４６４】



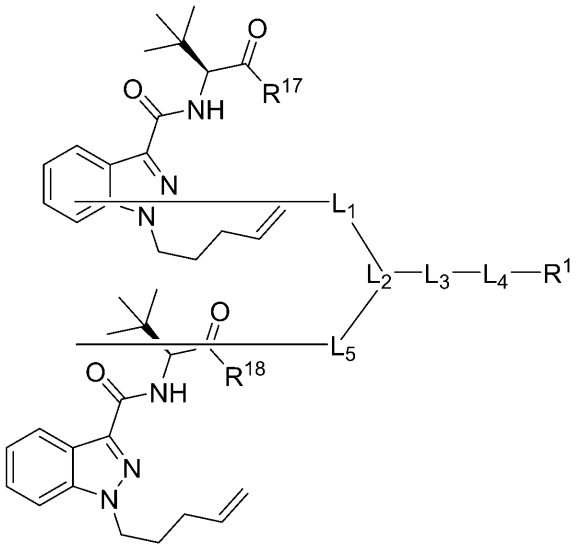
、

またはその誘導体を含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項８９】

前記化合物が、式（Ｖ）の構造を含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６５】



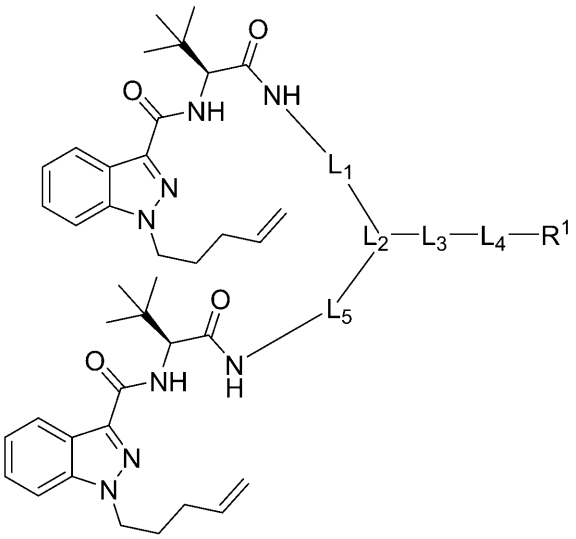
式（Ｖ）

（式中、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、－$SO_{n18}R^{18A}$、－$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、－$NHNR^{18B}R^{18C}$、－$ONR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、－$NR^{18B}R^{18C}$、－$C(O)R^{18D}$、－$C(O)OR^{18D}$、－$C(O)NR^{18B}R^{18C}$、－OR^{18A}、－$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、－$NR^{18B}C(O)R^{18D}$、－$NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、－$NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、及びR^{18D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基またはR^{18B}及びR^{18C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１７及びｎ１８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１７及びｖ１８は、それぞれ独立して、１または２である）。

【請求項９０】

前記化合物が、式（Ｖ－ａ）の構造を含む、請求項８９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６６】

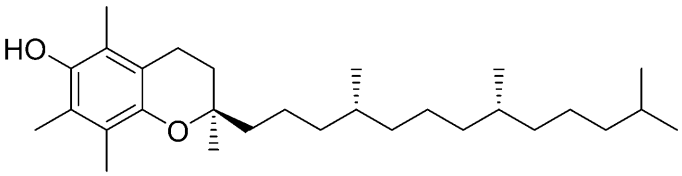


式（Ｖ－ａ）。

【請求項９１】

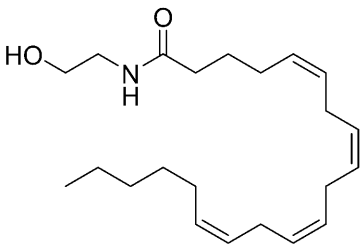
前記ＣＢ$_1$リガンドの一方が、構造：

【化４６７】



またはその誘導体を含み、他方のＣＢ$_1$リガンドが、構造：

【化４６８】

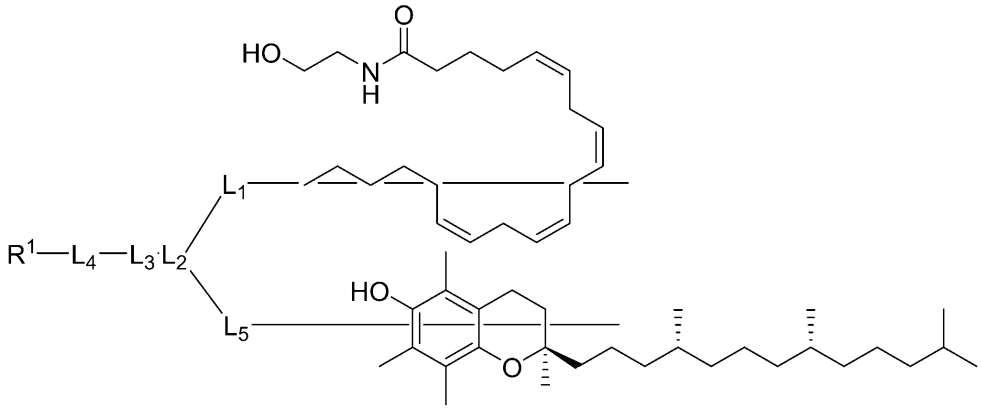


またはその誘導体を含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項９２】

前記化合物が、式（ＩＸ）の構造を含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６９】

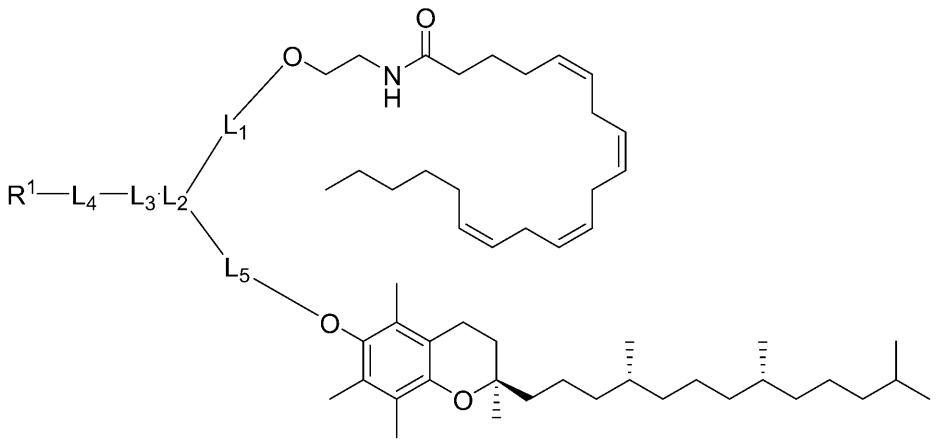


式（ＩＸ）。

【請求項９３】

前記化合物が、式（ＩＸ－ａ）の構造を含む、請求項９２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４７０】

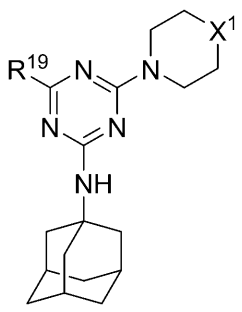


式（ＩＸ－ａ）。

【請求項９４】

前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、以下の構造を独立して含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４７１】



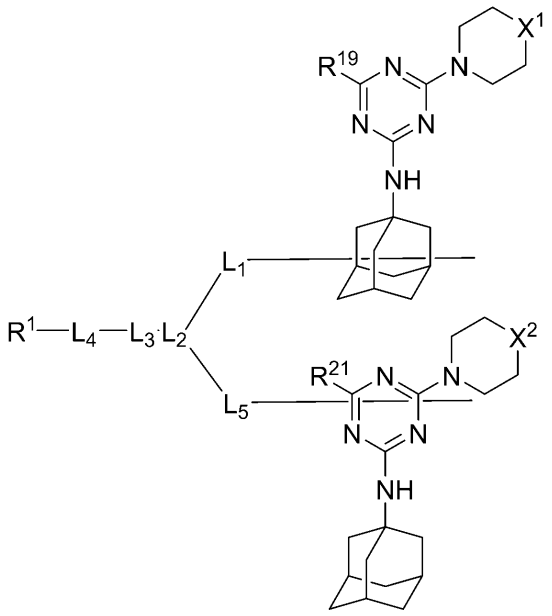
式（ＩＸ）

（式中、
X^1は、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
R^{10}、R^{11}、及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、及びR^{19D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{19B}及びR^{19C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n19$は、0、1、2、3、または4であり、
$v19$は、1または2である）。

【請求項９５】

前記化合物が、式（ＸＩ）の構造を含む、請求項８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４７２】



式（ＸＩ）

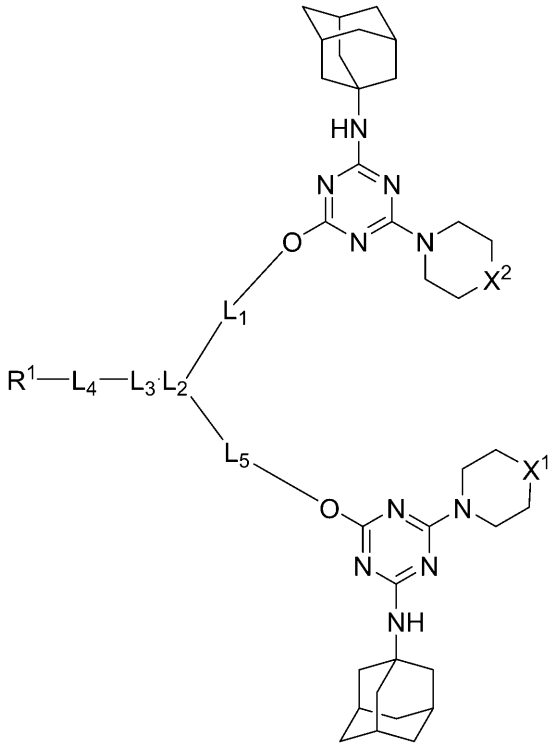
（X^1は、独立して、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
X^2は、NR^{13}または$CR^{14}R^{15}$であり、
R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択に

より置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、及びR^{21D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{21B}及びR^{21C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n19$及び$n21$は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
$v19$及び$v21$は、それぞれ独立して、１または２である）。

【請求項９６】

前記化合物が、式（ＸＩ－ａ）の構造を含む、請求項９５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４７３】



式（ＸＩ－ａ）。

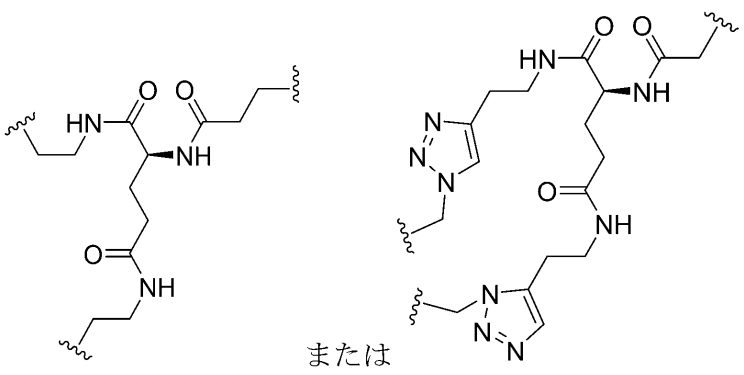
【請求項９７】

X^1が、NR^{10}であり、
X^2が、NR^{13}であり、
R^{10}及びR^{13}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項９５もしくは９６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項９８】

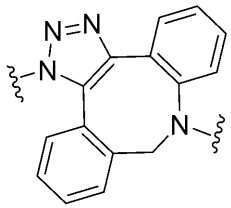
R^{10}及びR^{13}が、それぞれ独立して、水素、－CH_3、または－CH_2CH_2Fである、請求項９７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項９９】
X^1が、$CR^{11}R^{12}$であり、
X^2が、$CR^{14}R^{15}$であり、
R^{11}、R^{12}、R^{14}、及びR^{15}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項９５もしくは９６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１００】
R^{12}及びR^{15}が、それぞれ独立して、水素、$-CH_3$、または$-CH_2CH_2F$であり、
R^{11}及びR^{14}が、それぞれ独立して、水素である、請求項９９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０１】
L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、請求項８１～１００のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０２】
L_1及びL_5が、それぞれ、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１０１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０３】
L_1及びL_5が、それぞれ、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１０２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０４】
L_2が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、請求項８１～１０３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０５】
前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、請求項１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０６】
L_2が、構造
【化４７４】

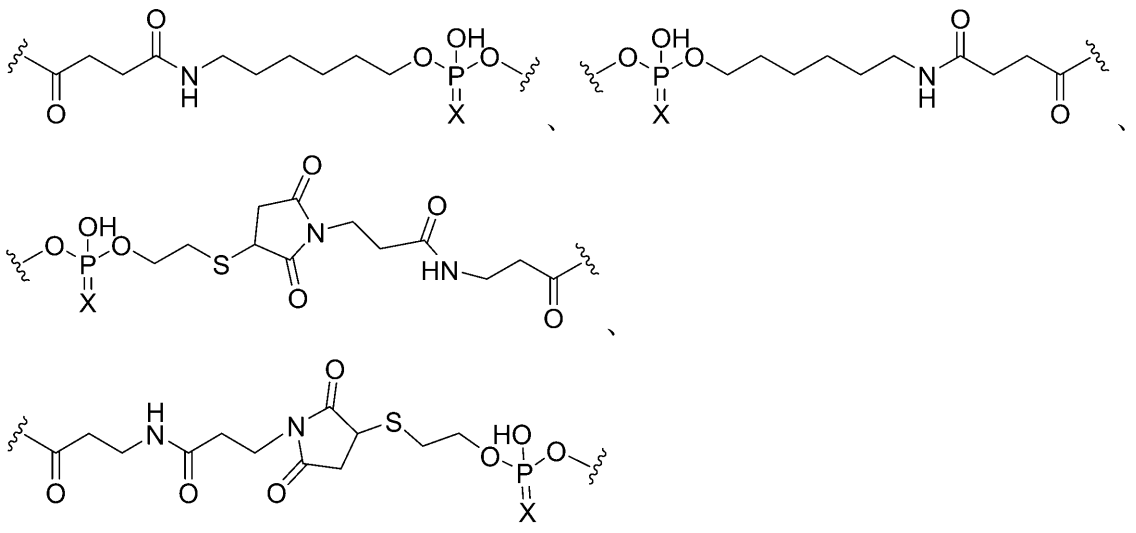


を含む、請求項８１～１０５のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互

変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０７】
Ｌ３が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、請求項８１～１０６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０８】
Ｌ３が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項８１～１０６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０９】
Ｌ３が、構造
【化４７５】

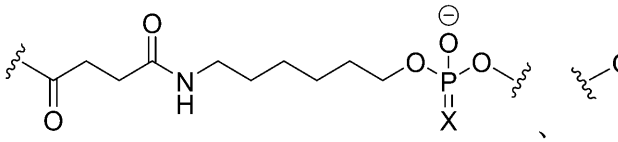
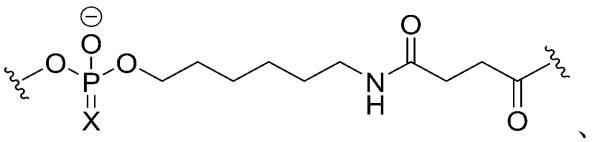
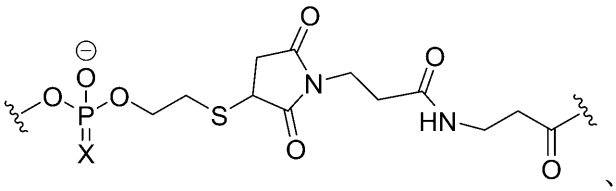
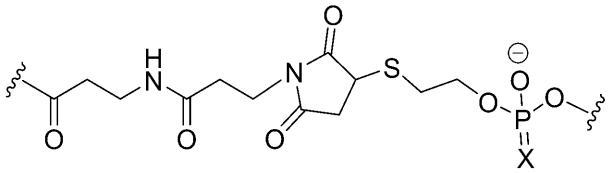


を含む、請求項１０８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１０】
Ｌ４が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、請求項８１～１０９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１１】
前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、請求項１１０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１２】
Ｌ４が、構造
【化４７６】



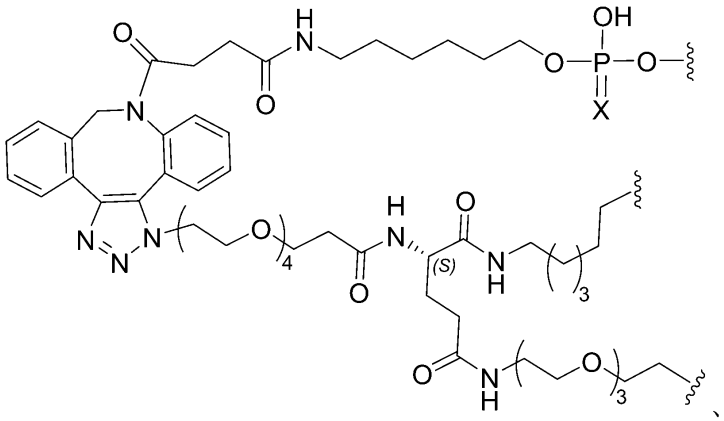
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１１０もしくは１１１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１３】
Ｌ４が、構造
【化４７７】

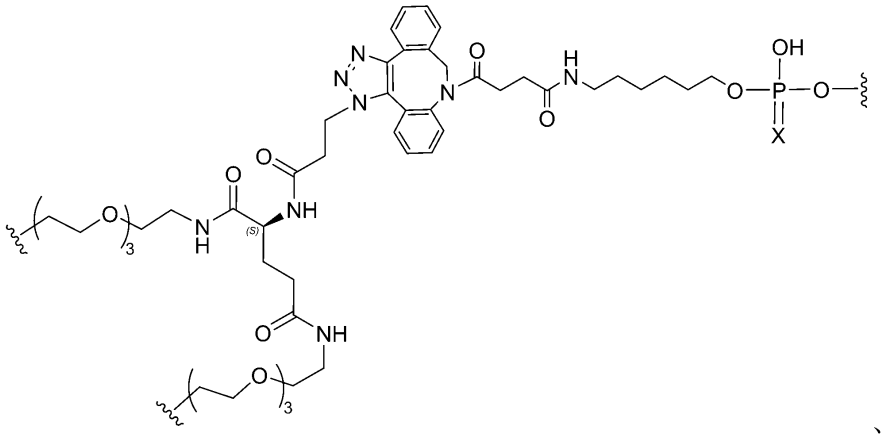

、

、

、


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１４】
Ｘが、Ｓである、請求項１１２もしくは１１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１５】
Ｘが、Ｏである、請求項１１２もしくは１１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１６】
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５が、一緒になって、構造

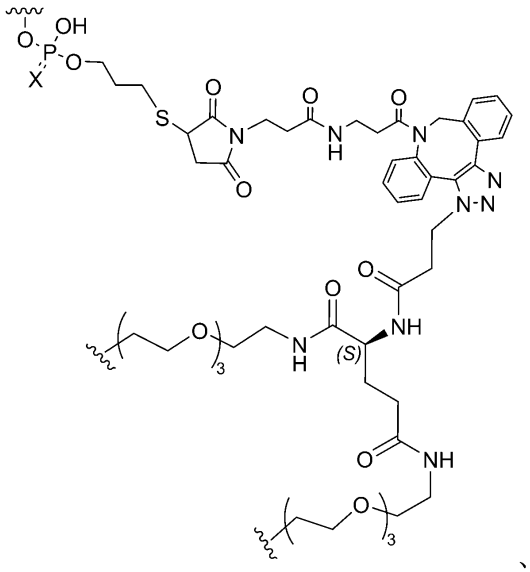
【化４７８－１】



、

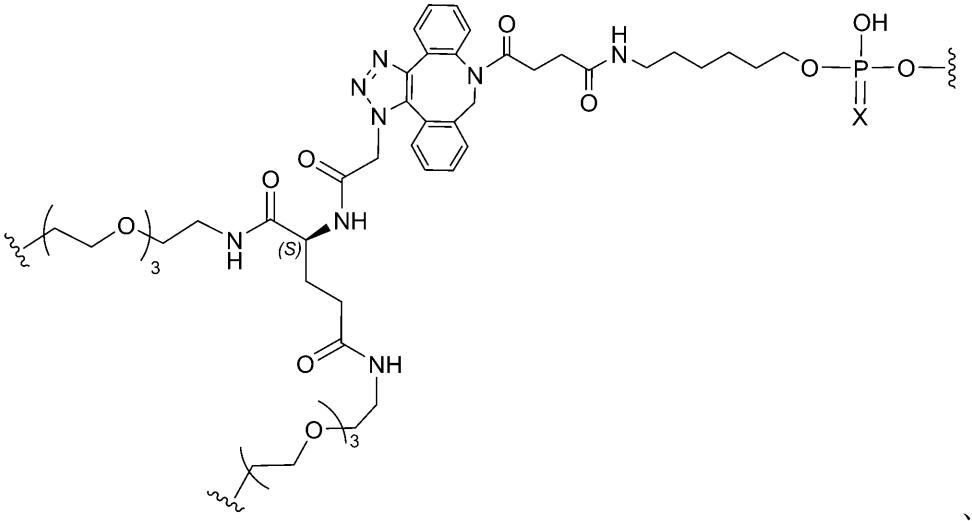


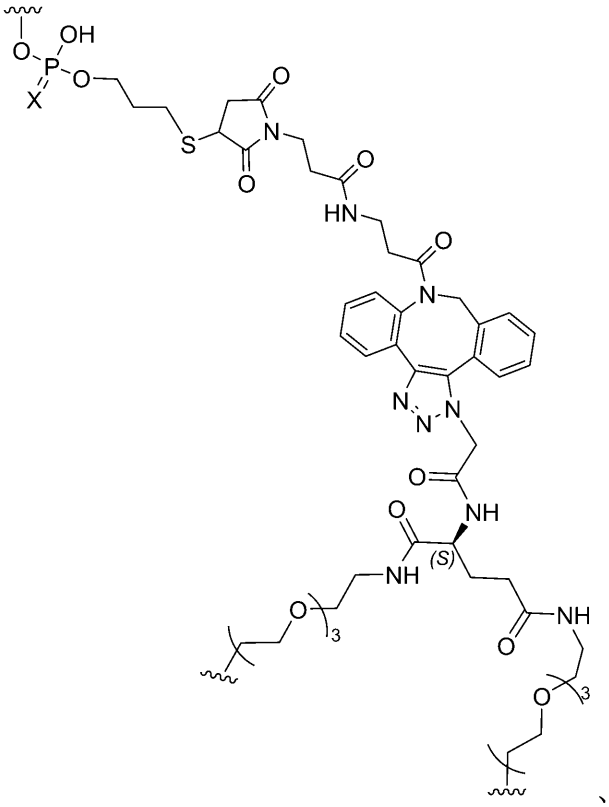
、



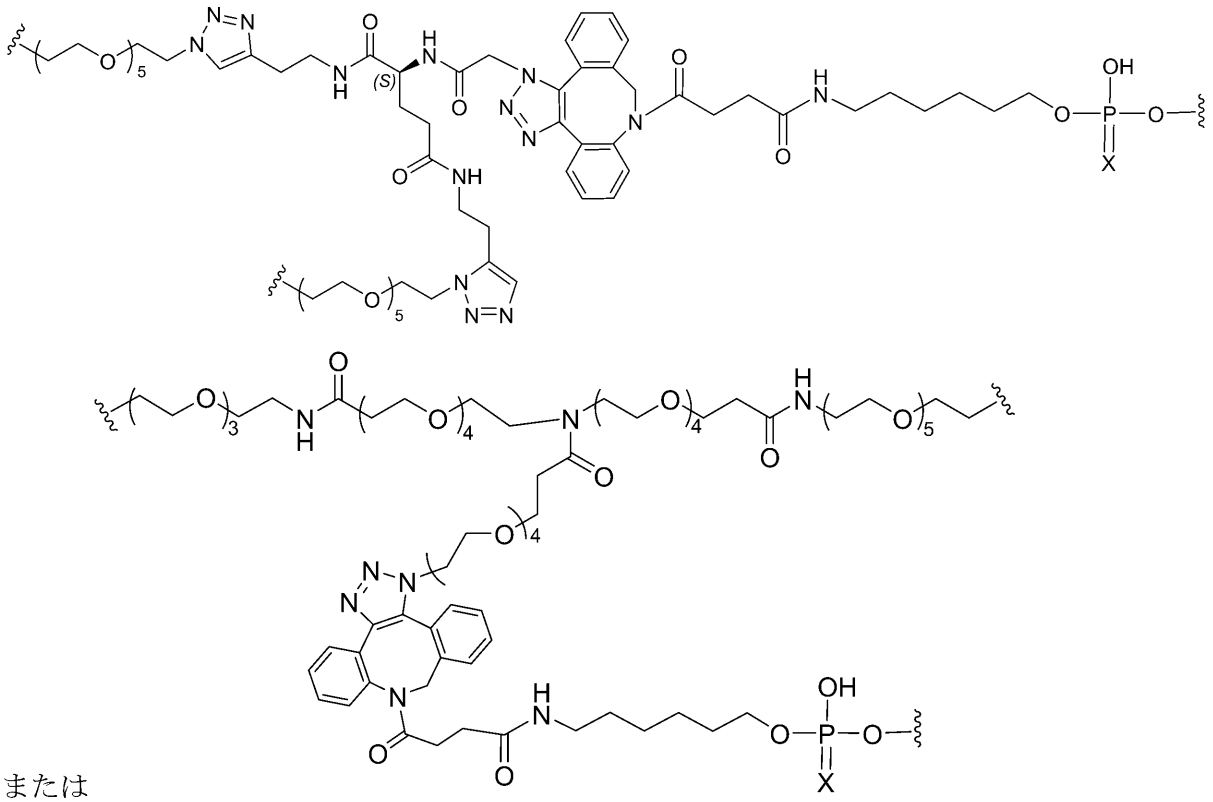
、

【化４７８－２】





【化４７８－３】



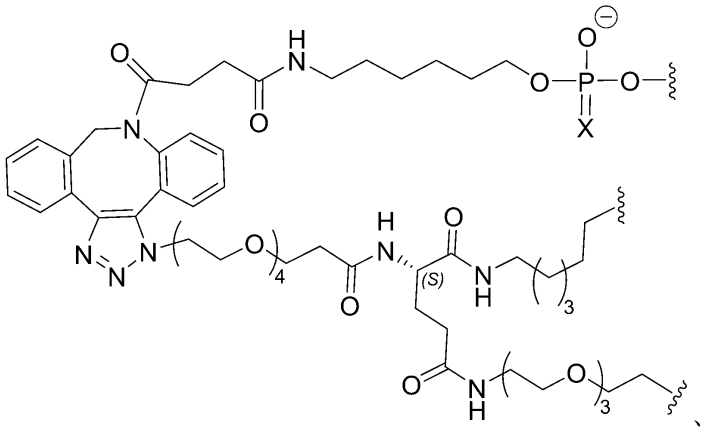
または

を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項８１～１１５のいずれか１項に記載の化合物。

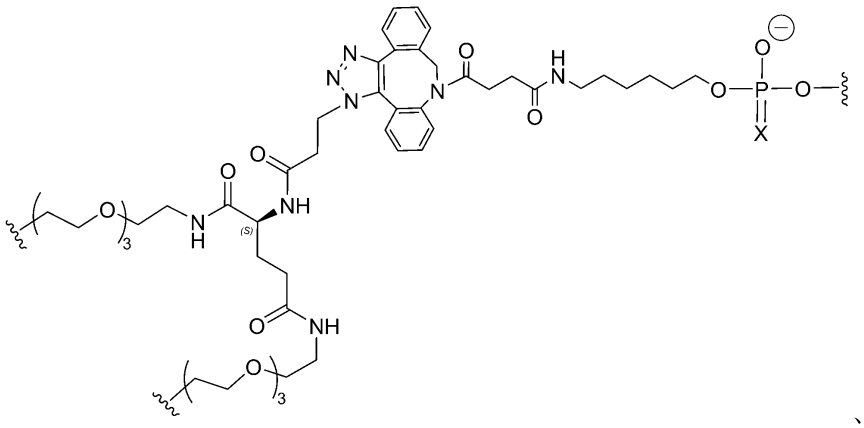
【請求項１１７】

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$が、一緒になって、構造

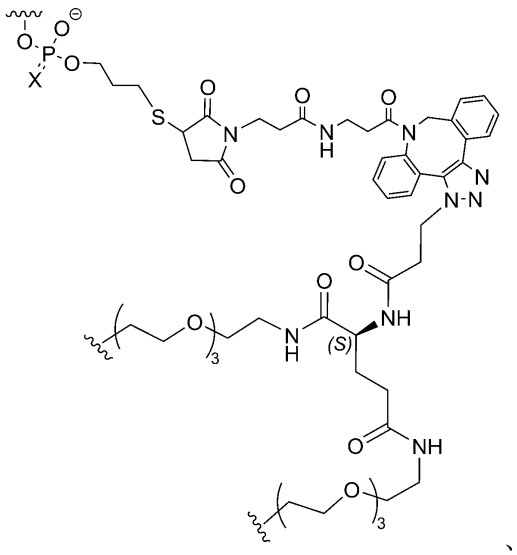
【化４７９－１】



、

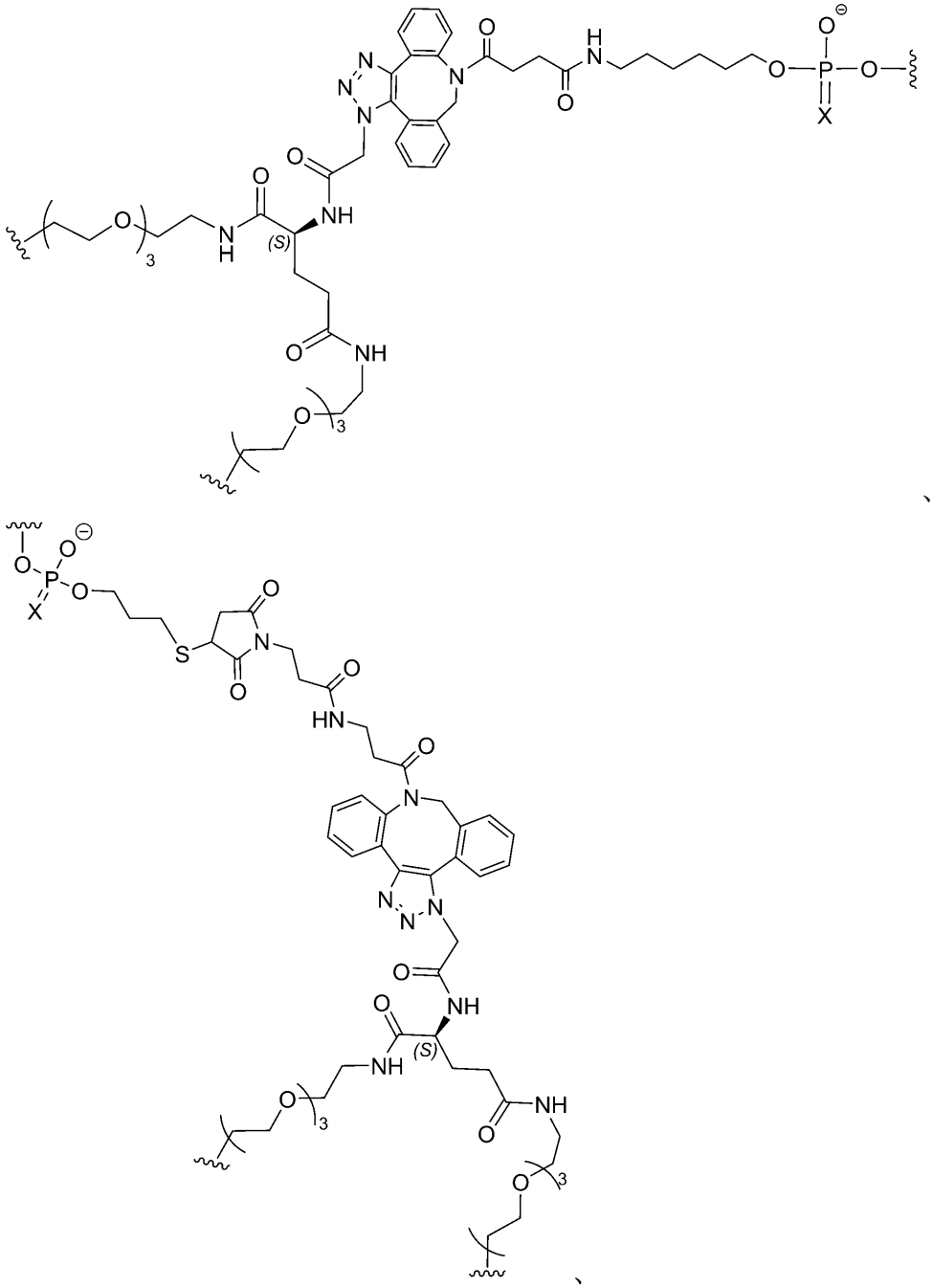


、

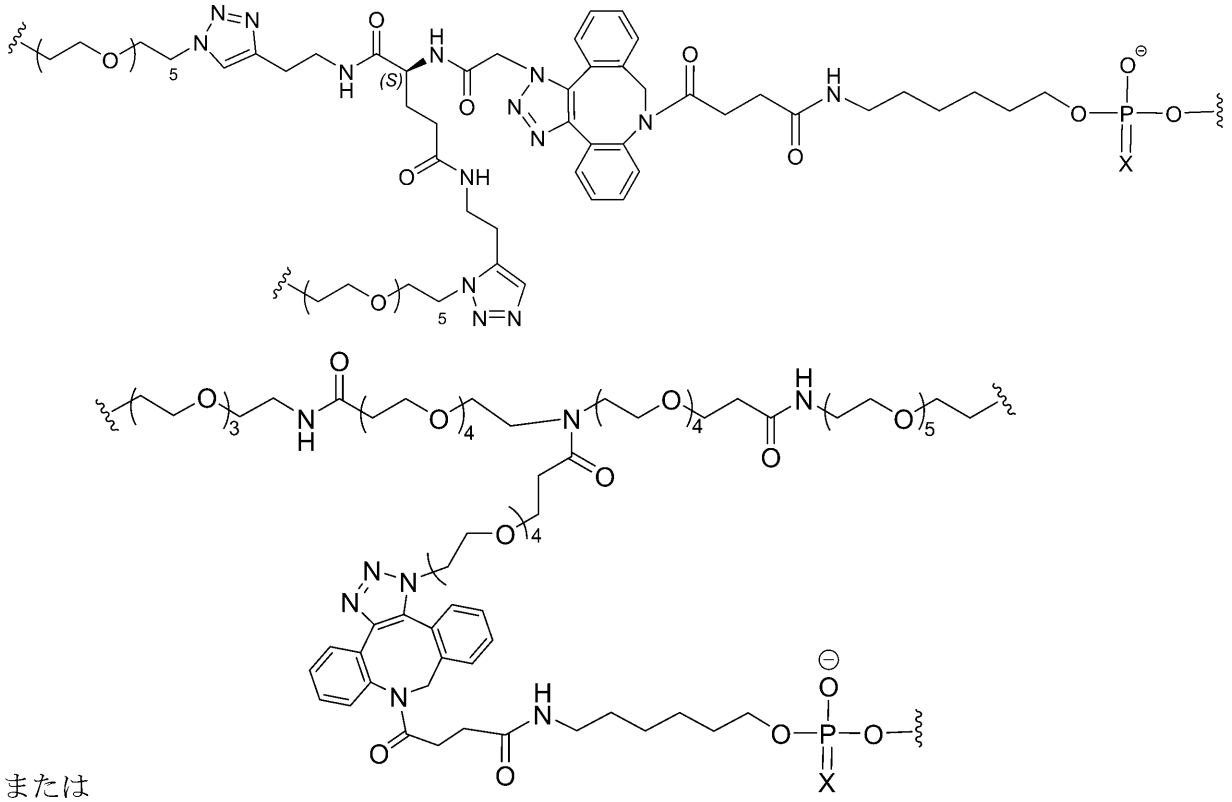


、

【化４７９－２】

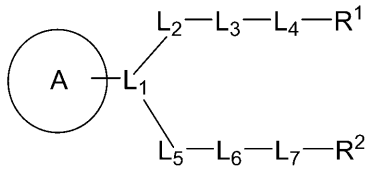


【化４７９－３】



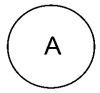
または

を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１１６に記載の化合物。
【請求項１１８】
式（ＶＩ）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４８０】



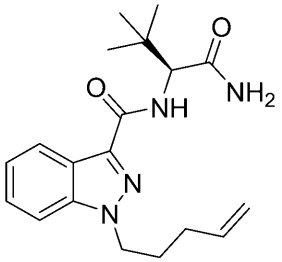
式（ＶＩ）

（式中、
【化４８１】

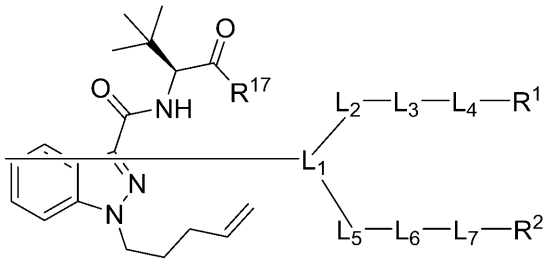


は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【請求項１１９】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、請求項１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１２０】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、請求項１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１２１】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、請求項１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１２２】
前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造
【化４８２】



を含む、請求項１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１２３】
前記化合物が、式（ＶＩＩ）の構造を含む、請求項１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４８３】



式（ＶＩＩ）

（式中、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17}$

$^{B}R^{17C}$、－ＯＮ$R^{17B}R^{17C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{17B}R^{17C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮR^{17B}Ｒ１７^{C}、－Ｎ$R^{17B}R^{17C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{17D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{17D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{17B}R^{17C}$、－ＯR^{17A}、－Ｎ$R^{17B}$$SO_2R^{17A}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｃ（Ｏ）$R^{17D}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{17D}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｏ$R^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、及びR^{17D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

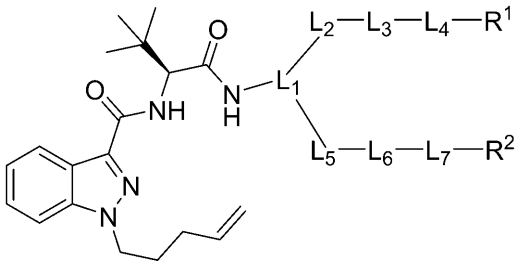
ｎ１７は、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１７は、１または２である）。

【請求項１２４】

前記化合物が、式（ＶＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項１２３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４８４】



式（ＶＩＩ－ａ）。

【請求項１２５】

L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、請求項１１８～１２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１２６】

L_1が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１２５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

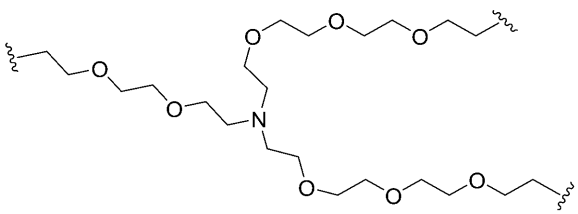
【請求項１２７】

L_1が、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１２６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

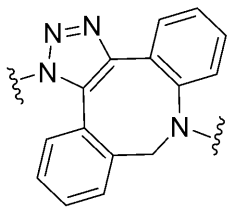
【請求項１２８】

L_2及びL_5が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１２５～１２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異

性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１２９】
前記Ｌ$_2$及びＬ$_5$が、それぞれ独立して、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、請求項１２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３０】
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＬ$_5$が、一緒になって、構造
【化４８５】

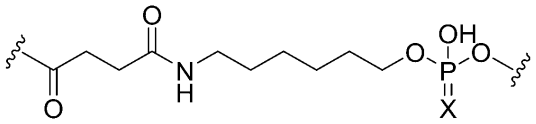


を含む、請求項１２５～１２９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３１】
Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項１２５～１２９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３２】
Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項１３１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３３】
Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ、構造
【化４８６】

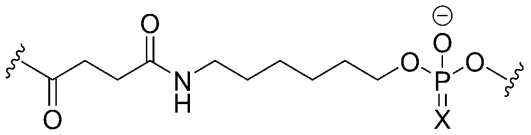


を含む、請求項１３１もしくは１３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３４】
Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、請求項１２５～１３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３５】
前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、請求項１３４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３６】
Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ、構造

【化４８７】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１３４もしくは１３５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３７】
Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ、構造
【化４８８】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１３６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１３８】
Ｒ^{1}が、オリゴヌクレオチドを含む、請求項１～１３７のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩。
【請求項１３９】
前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、請求項１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４０】
前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、請求項１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４１】
前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、請求項１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４２】
前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、請求項１４１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４３】
Ｒ^{1}が、１つ以上の追加のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、請求項１～１４２のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４４】
前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる、請求項１４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１４５】
前記追加のＣＢ$_1$リガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、請求項１４３もしく

は１４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

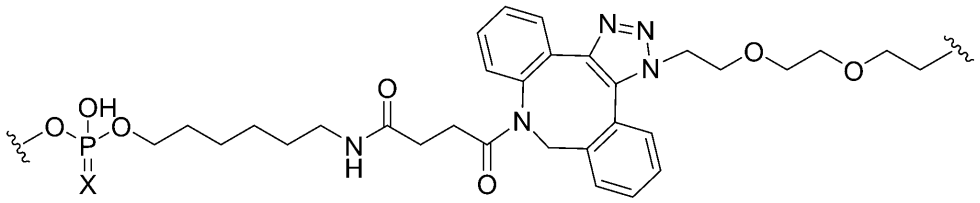
【請求項１４６】

前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、請求項１～１４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

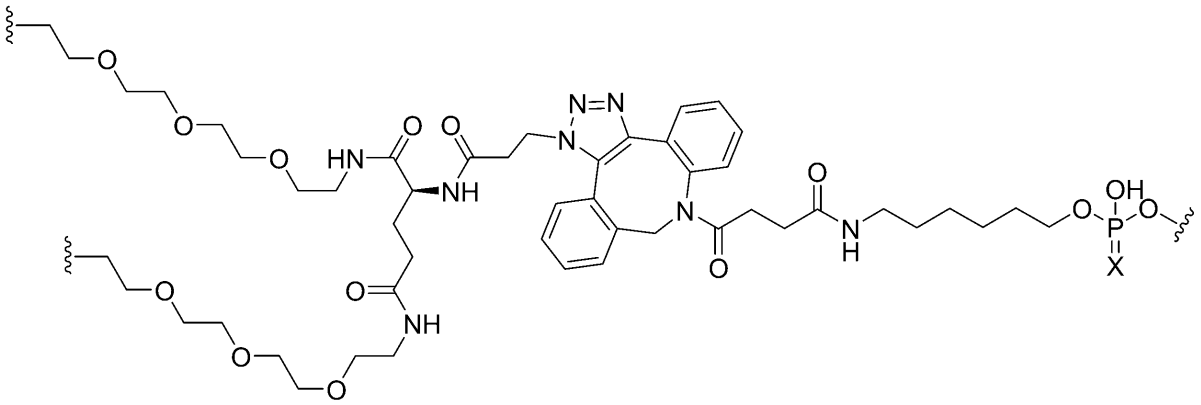
【請求項１４７】

L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、構造：

【化４８９】



または



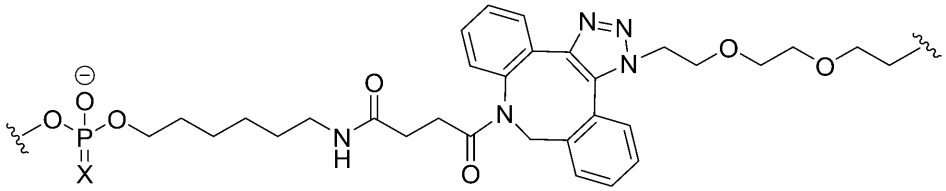
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１～１４６のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩。

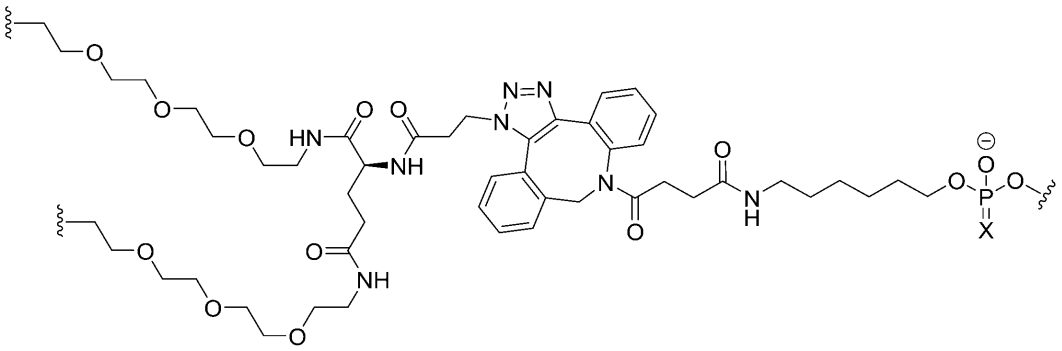
【請求項１４８】

L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、構造：

【化４９０】



または

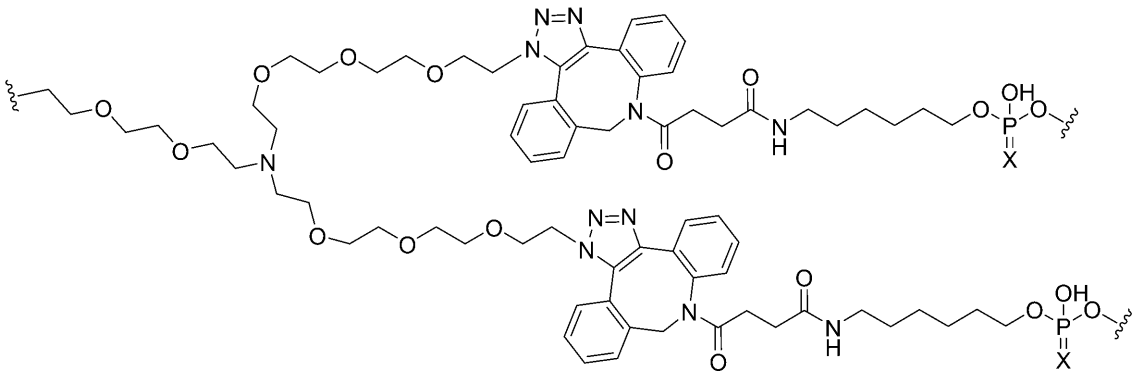


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

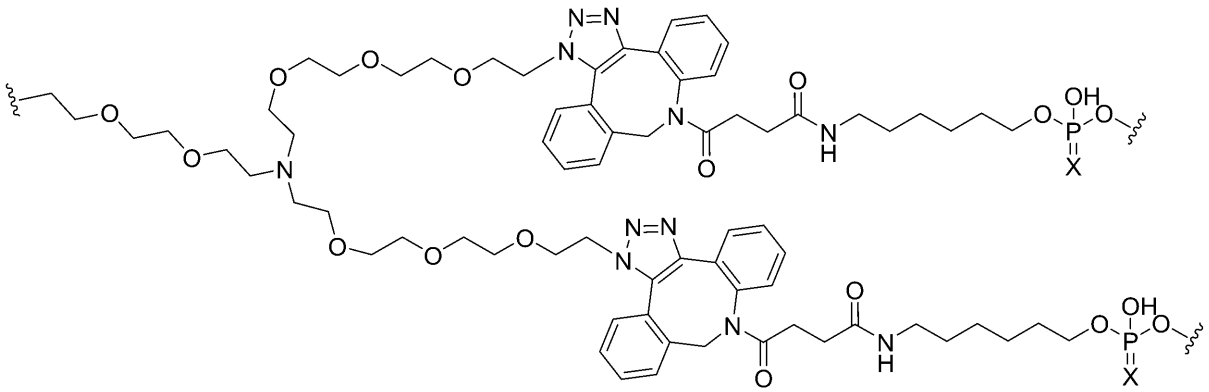
【請求項１４９】

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$が、一緒になって、構造：

【化４９１】



または

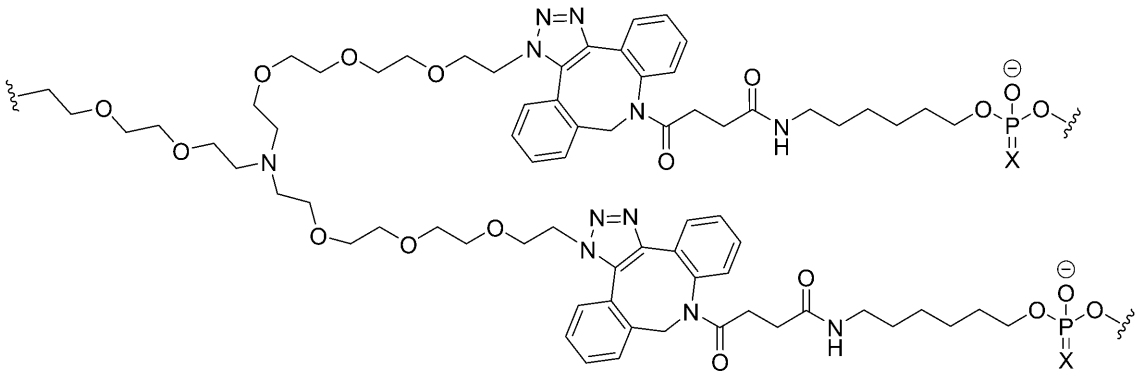


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１１８～１４６のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩。

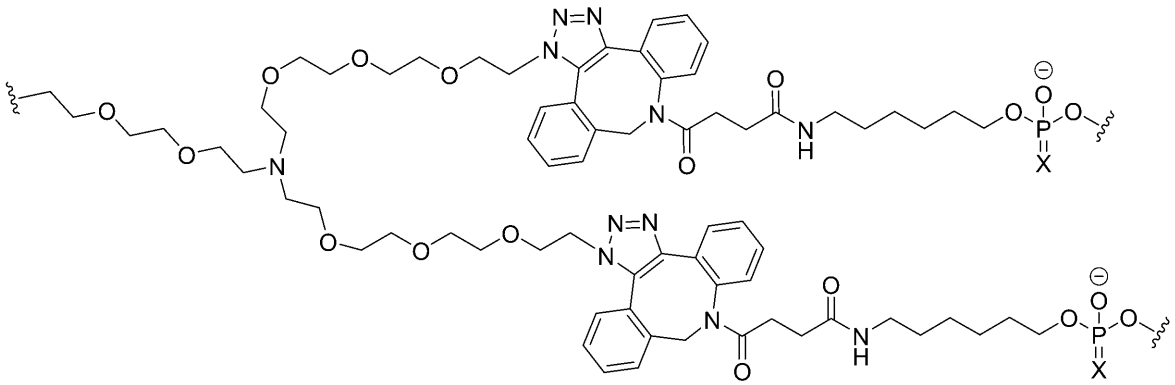
【請求項１５０】

Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７が、一緒になって、構造：

【化４９２】



または

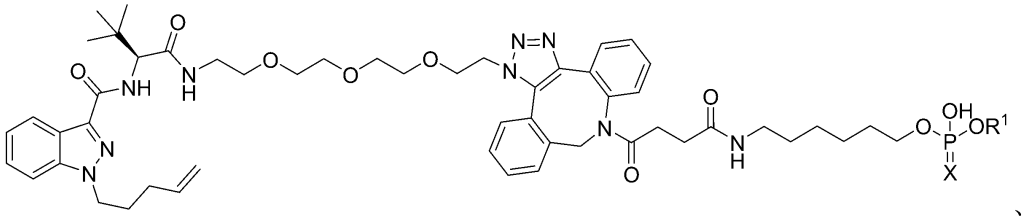


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

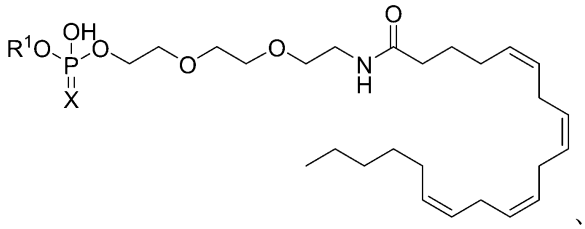
【請求項１５１】

以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

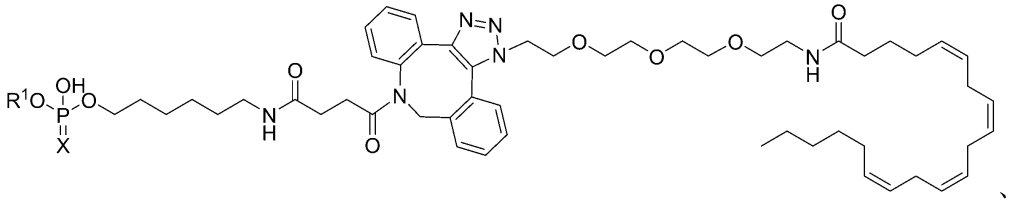
【化４９３】



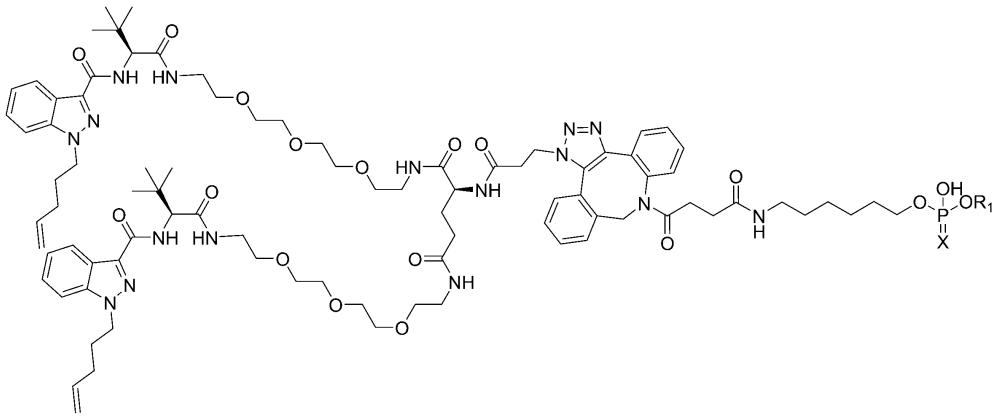
、



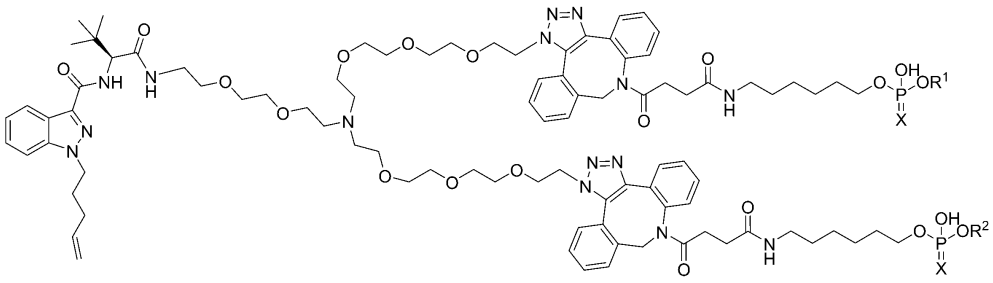
、



、

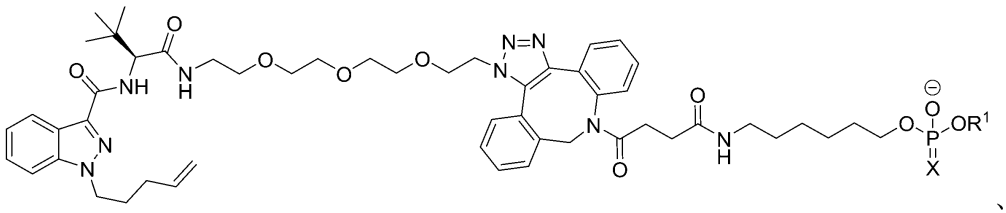


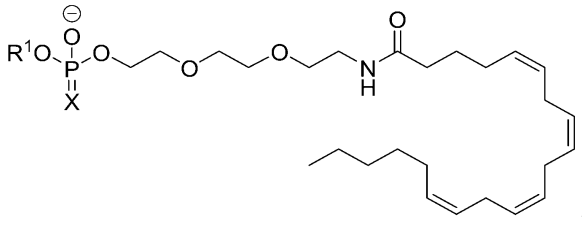
または

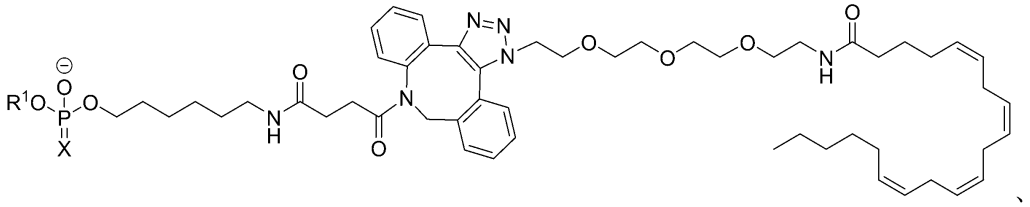


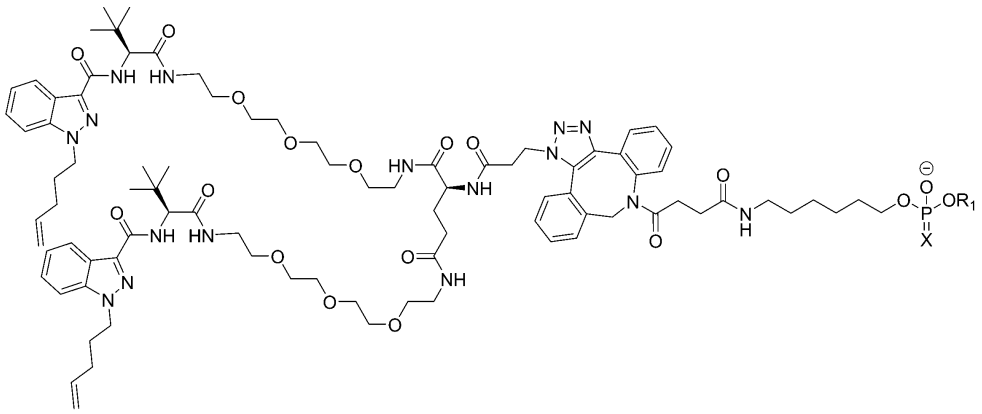
（式中、
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。
【請求項１５２】
前記化合物が、以下の構造を含む、請求項１５１に記載の化合物：

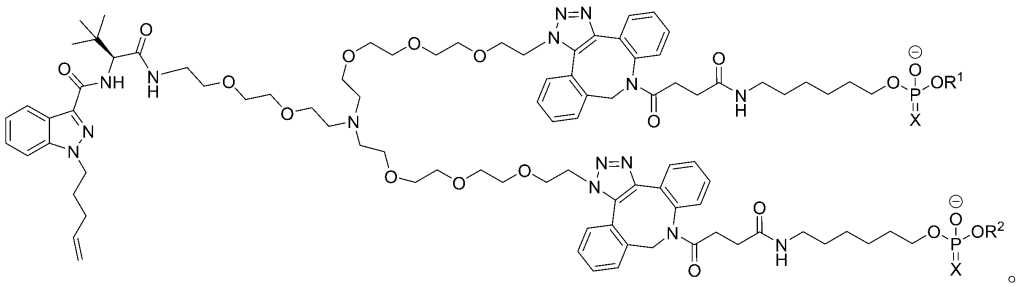
【化４９４】


、


、


、

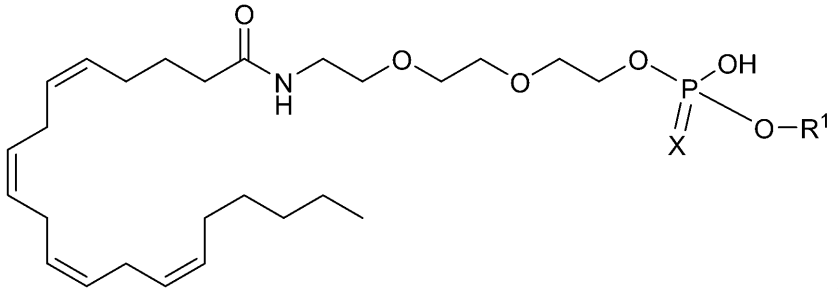

、


または

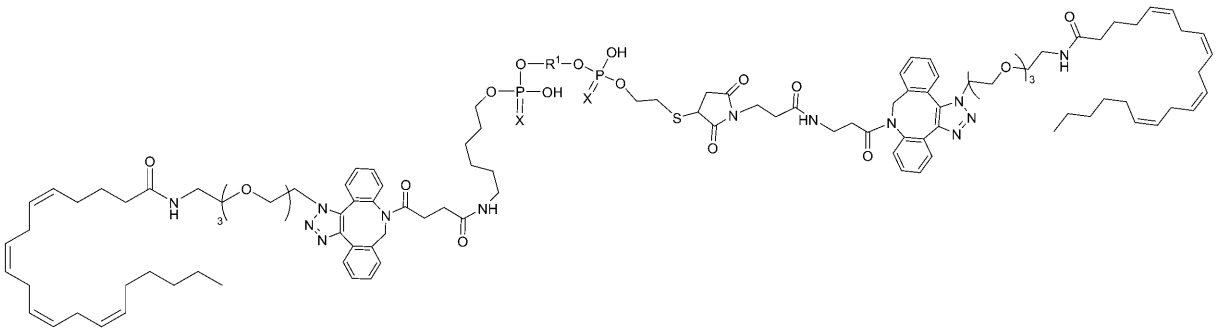
。

【請求項１５３】
以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

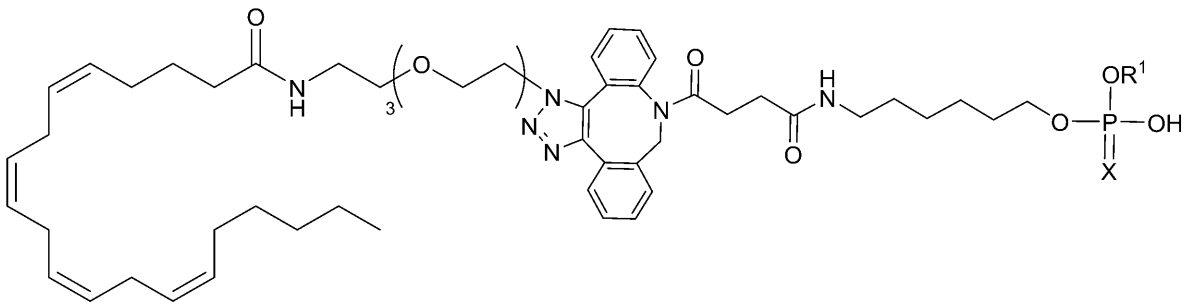
【化４９５－１】



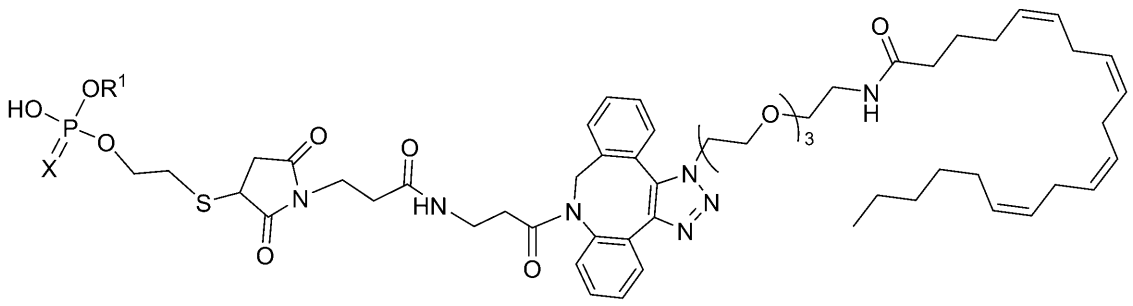
、



、

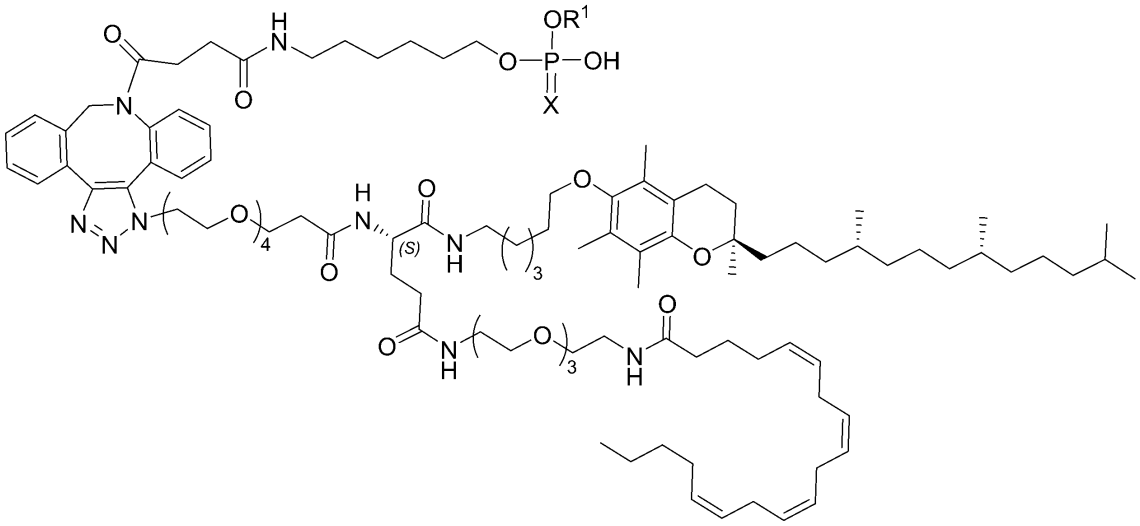


、

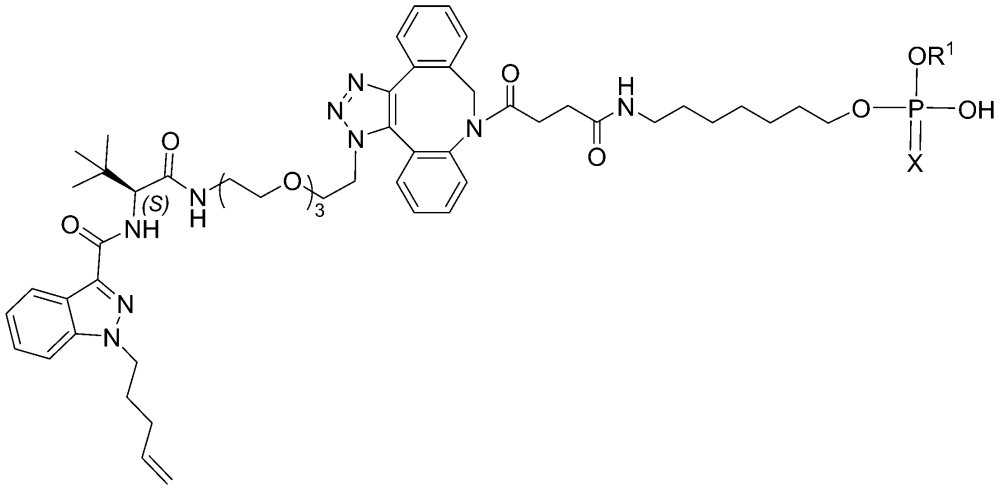


、

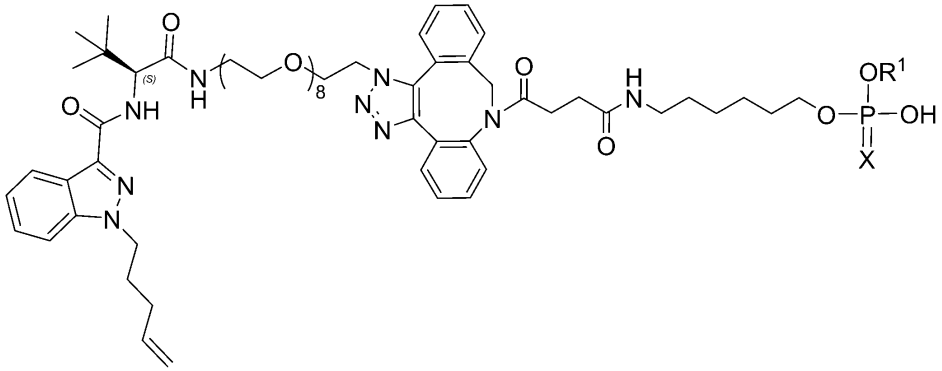
【化４９５－２】



、

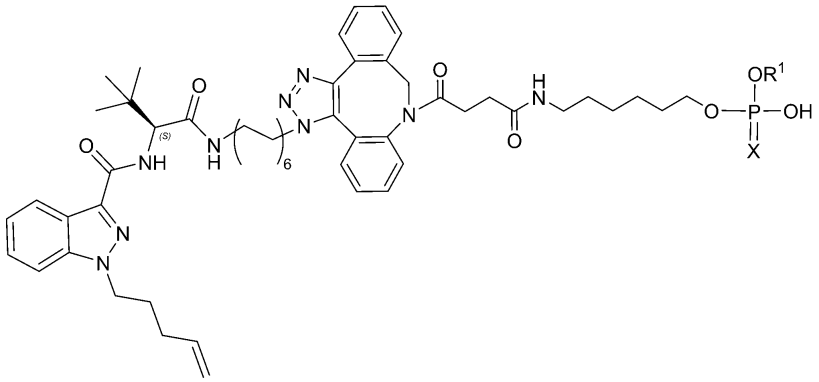


、

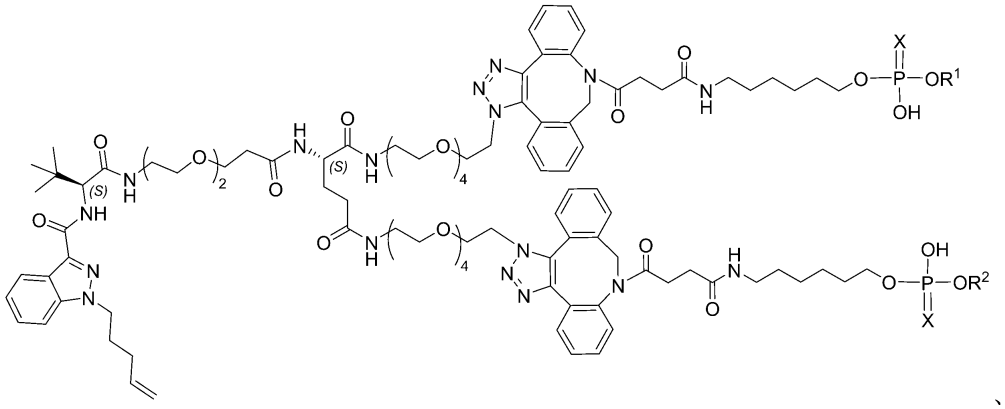


、

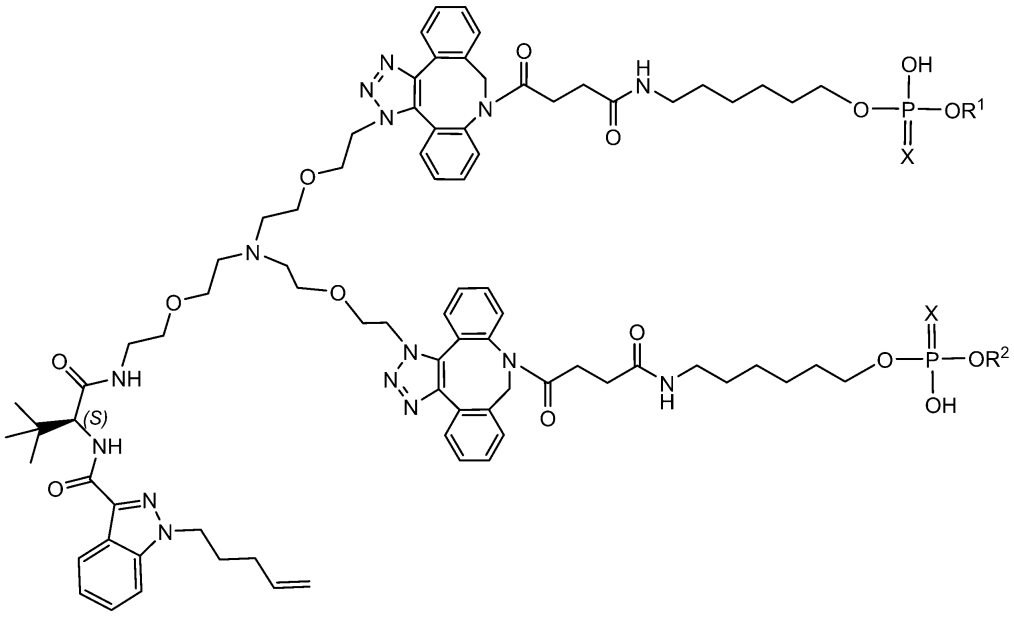
【化４９５－３】



、

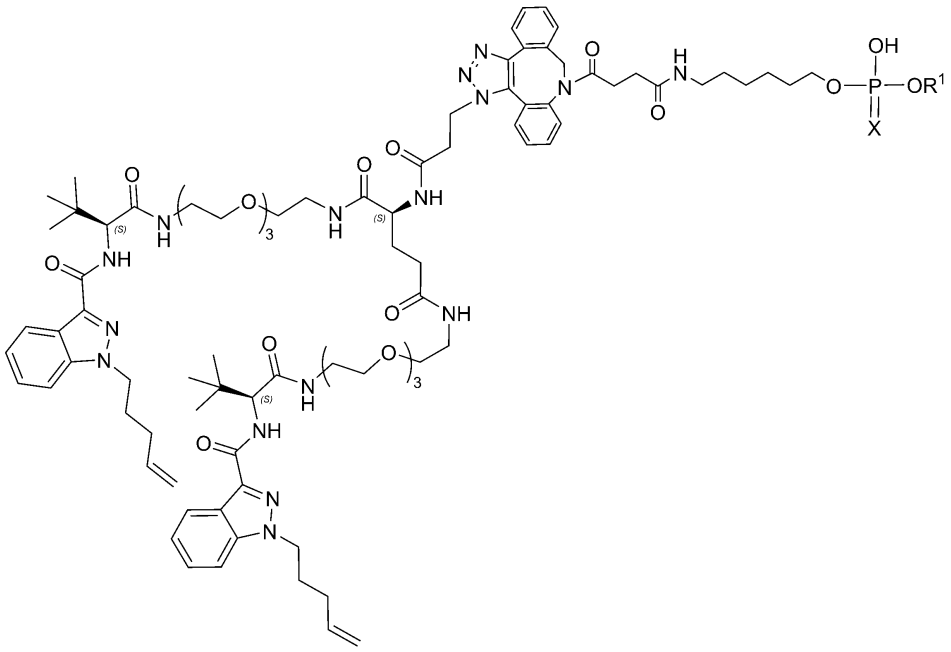


、

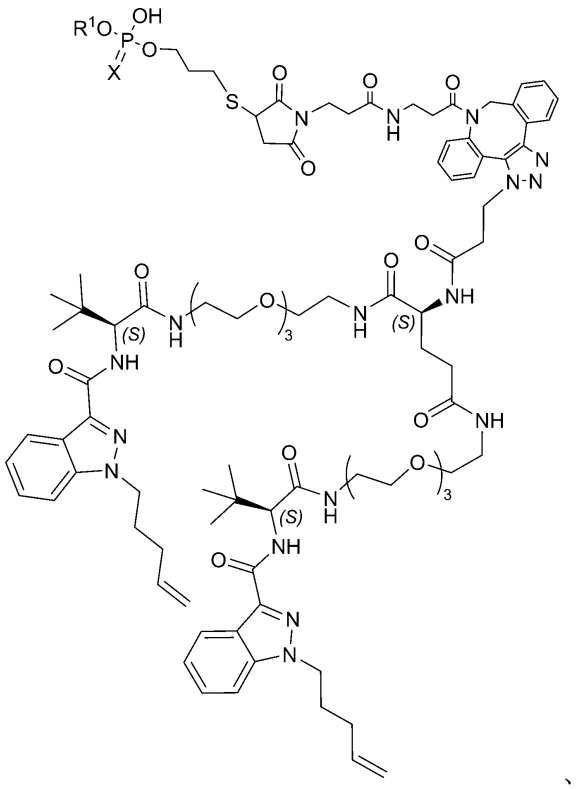


、

【化４９５－４】

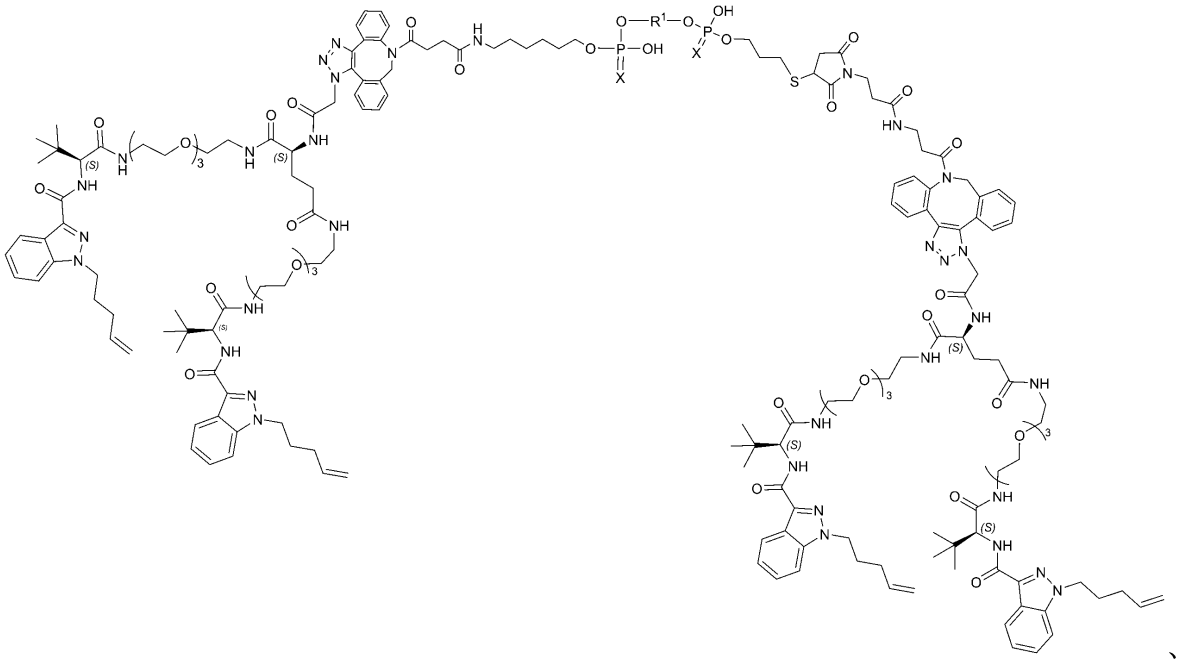


、

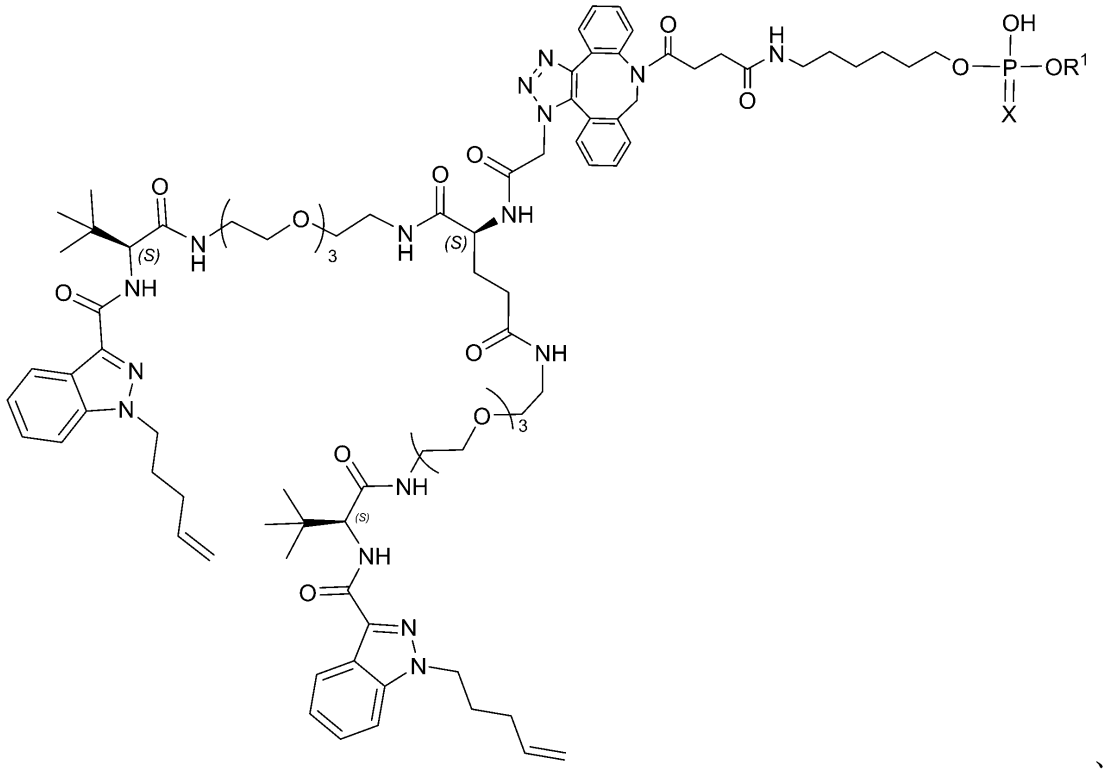


、

【化４９５－５】

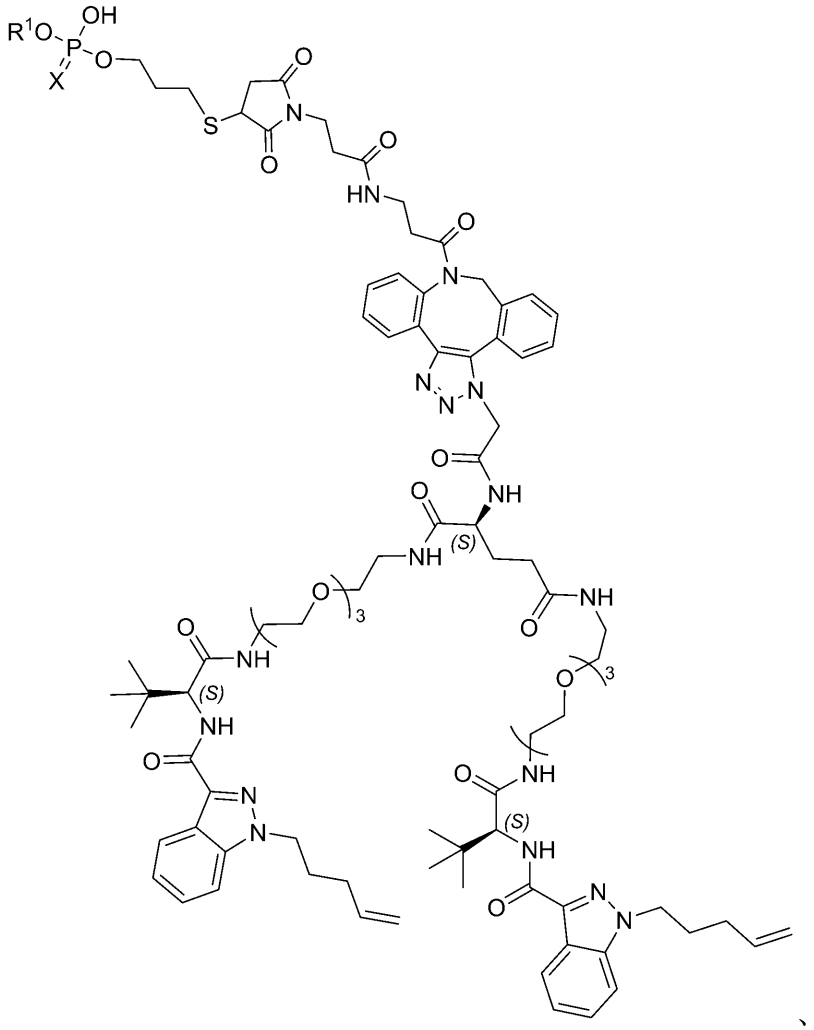


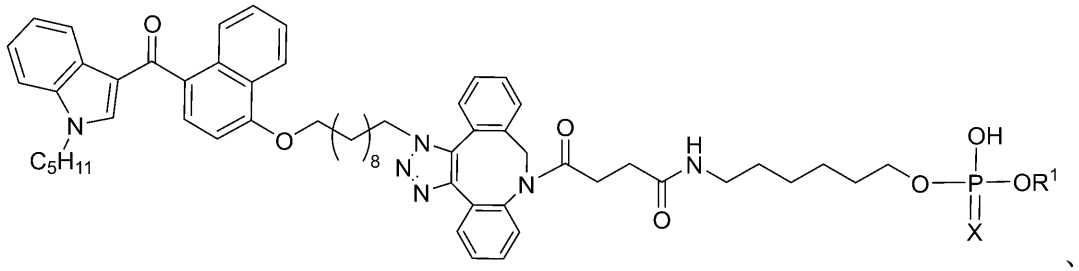
、



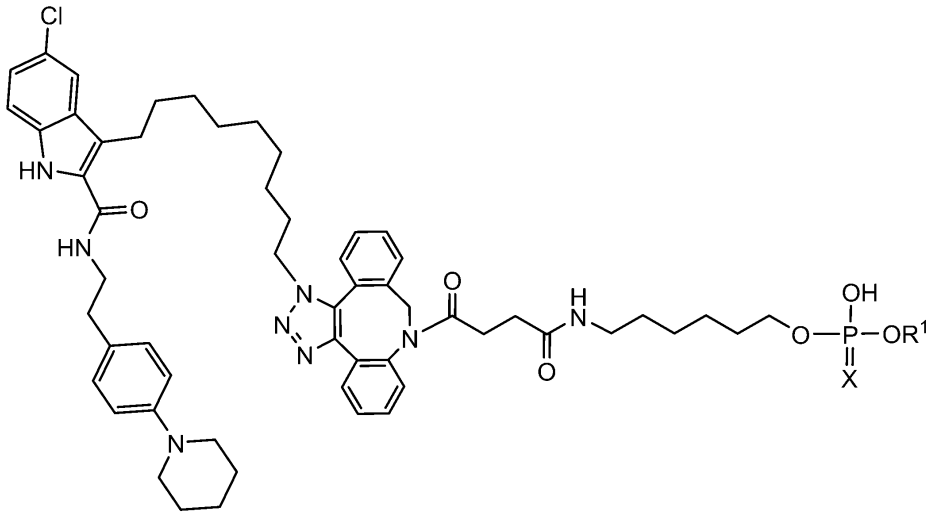
、

【化４９５－６】

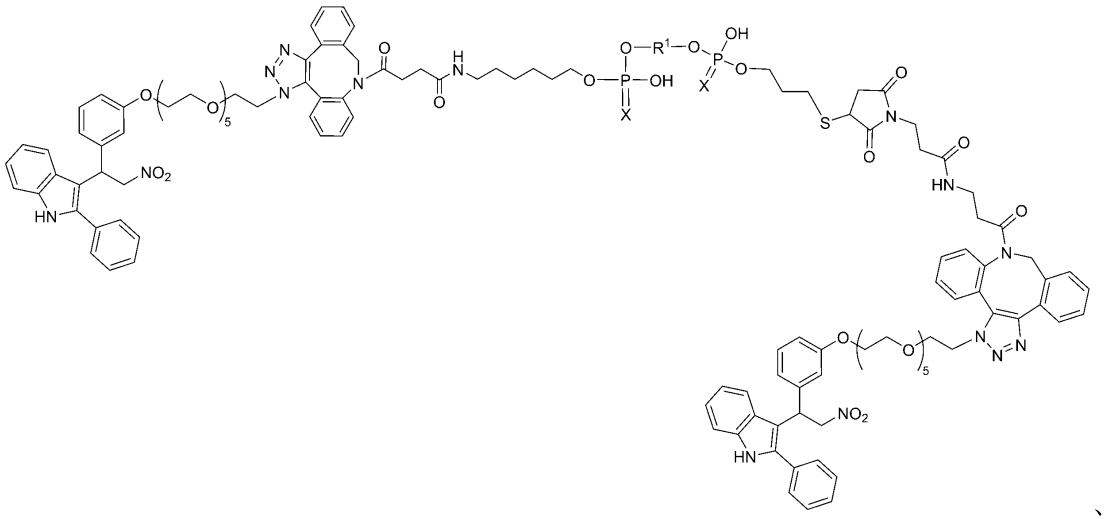




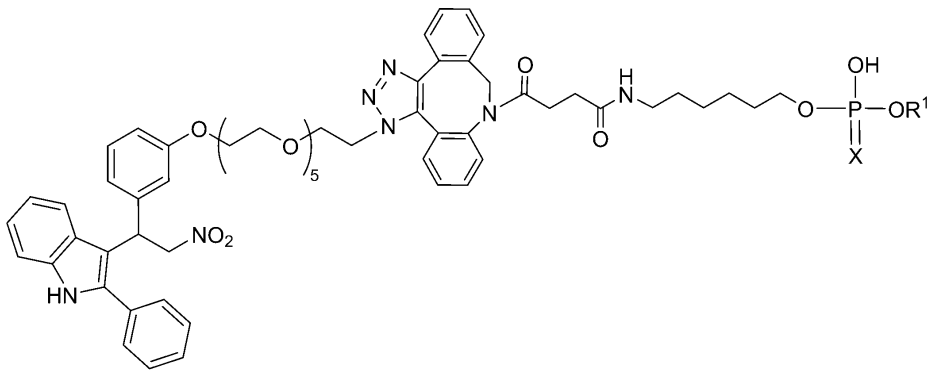
【化４９５－７】



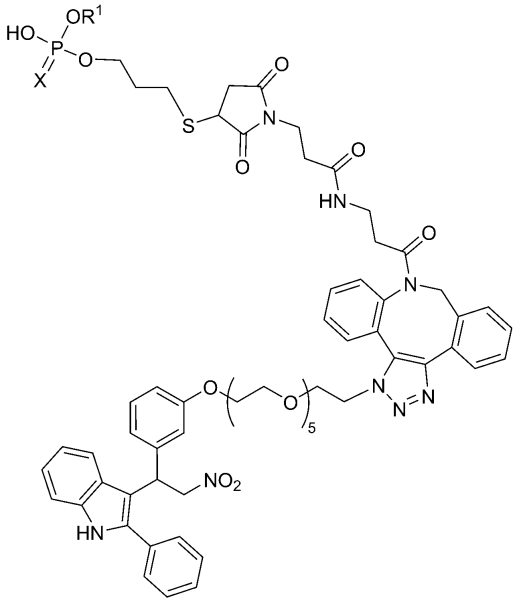
、



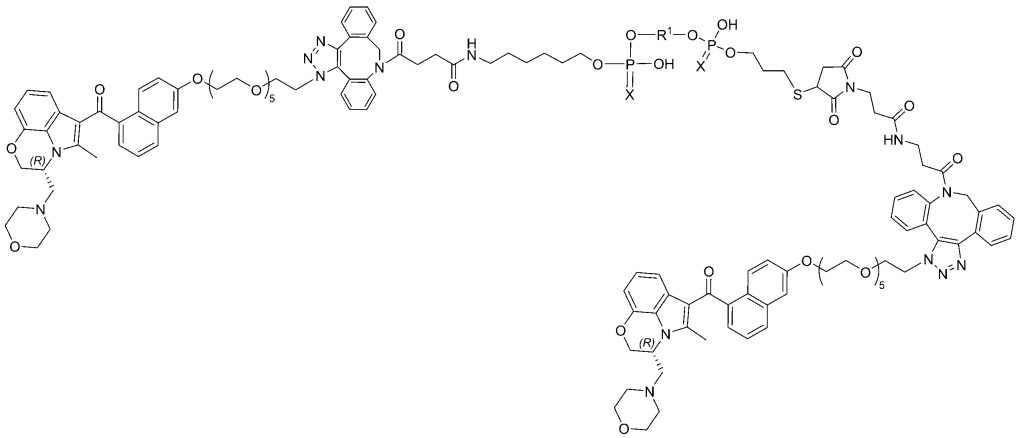
、

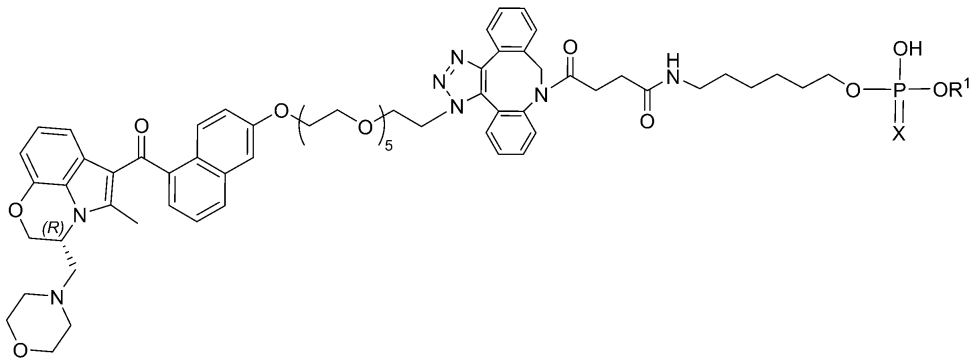


【化４９５－８】



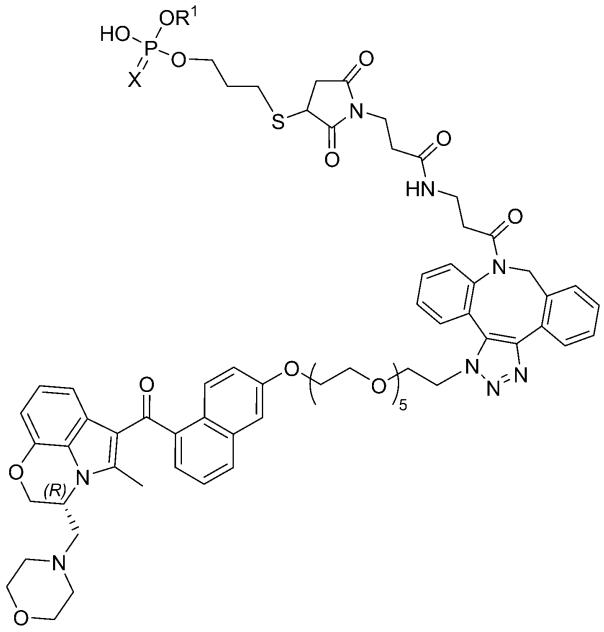
、



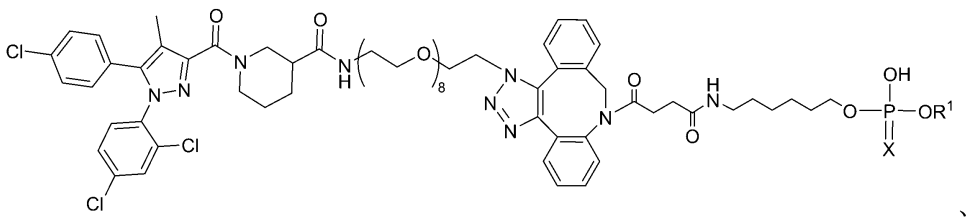


、

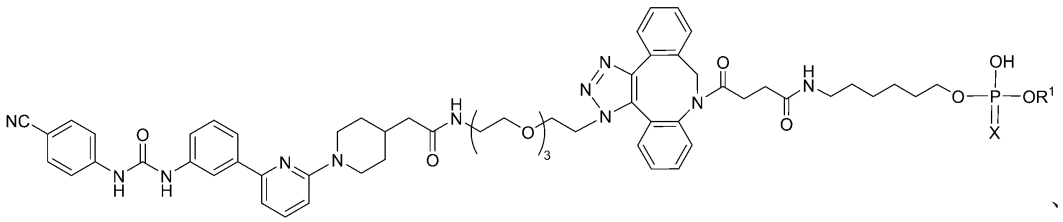
【化４９５－９】



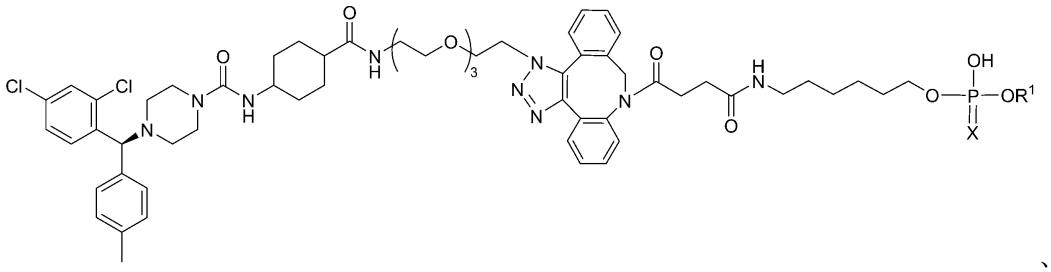
、



、

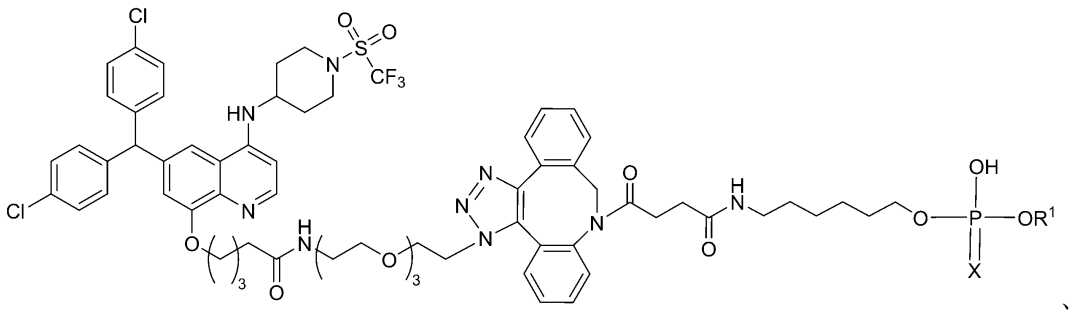


、

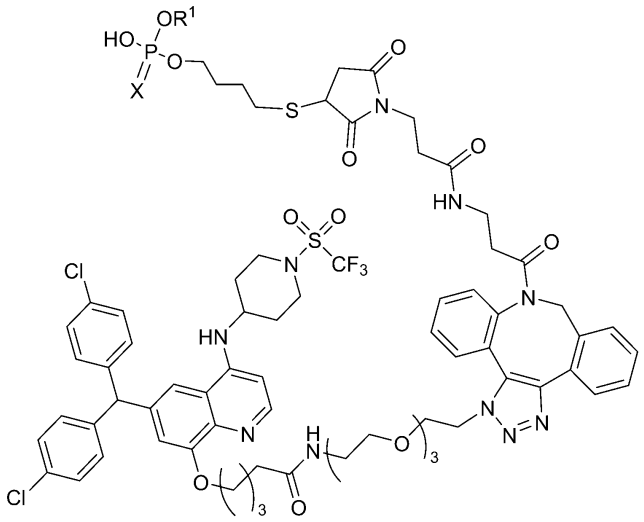


、

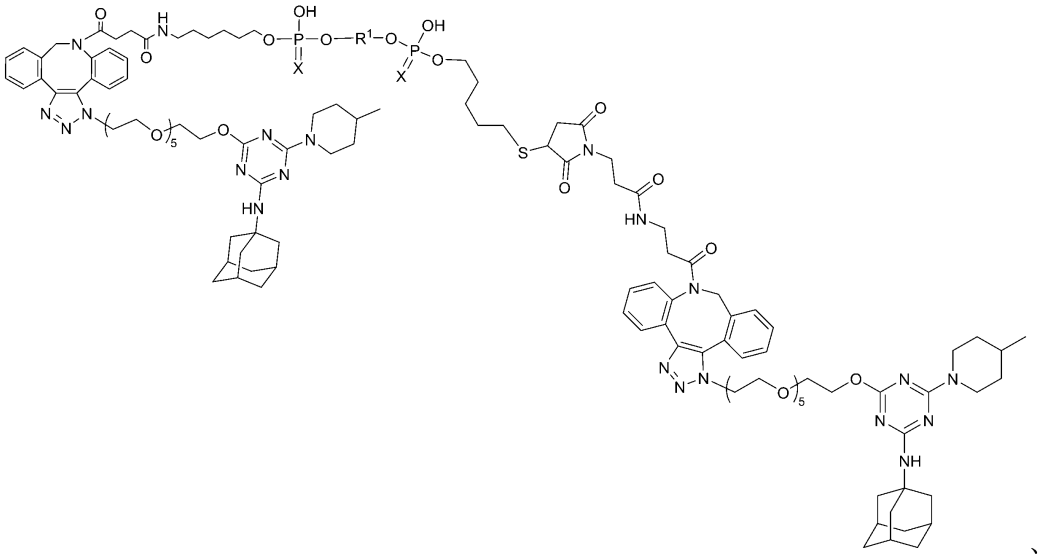
【化４９５－１０】



、

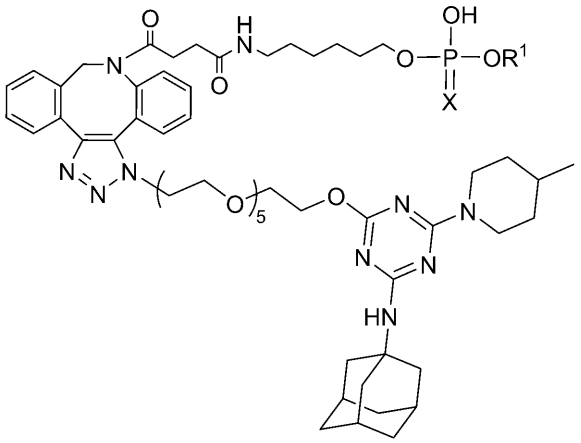


、

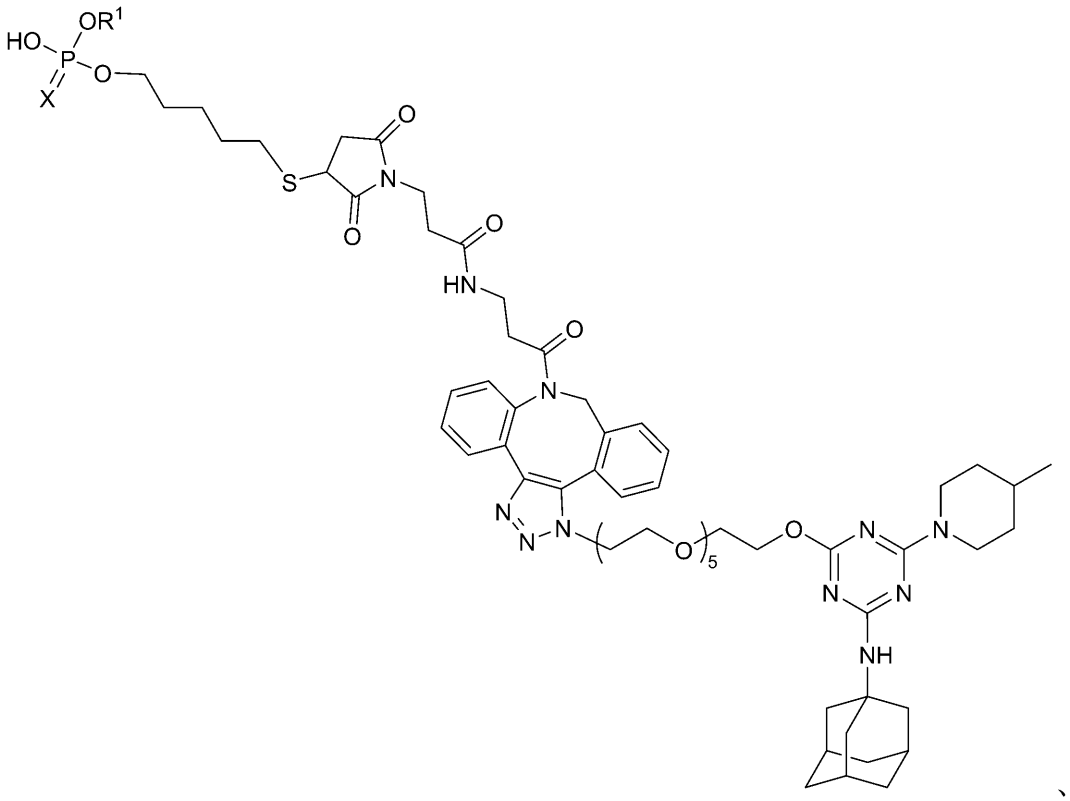


。

【化４９５－１１】

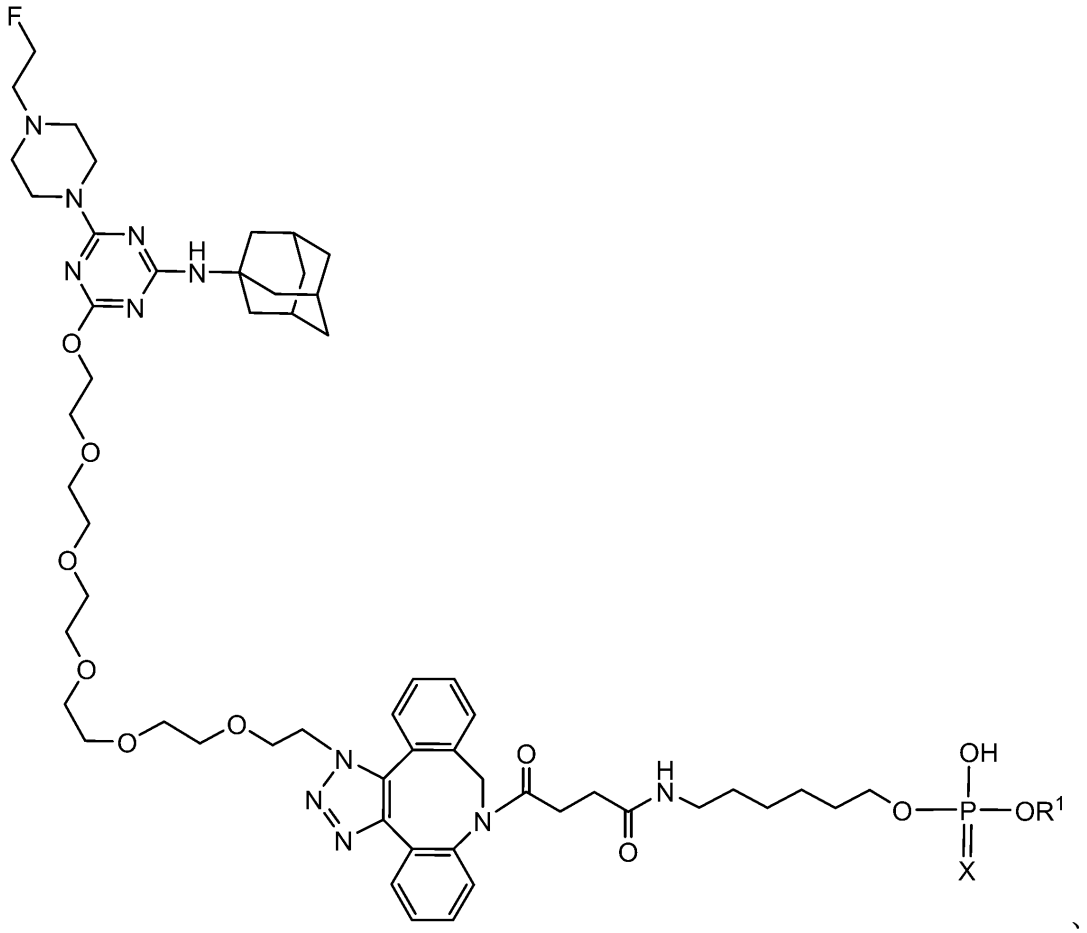


、

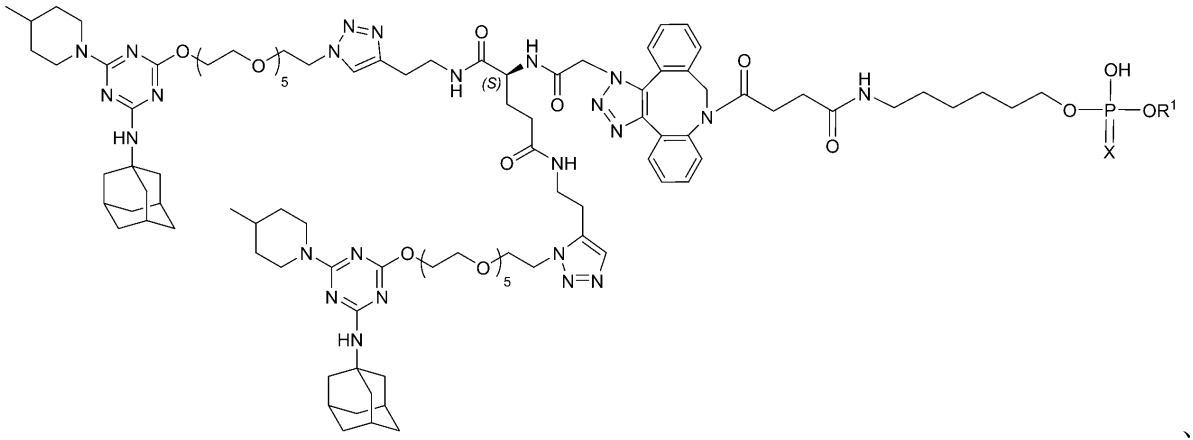


、

【化４９５－１２】



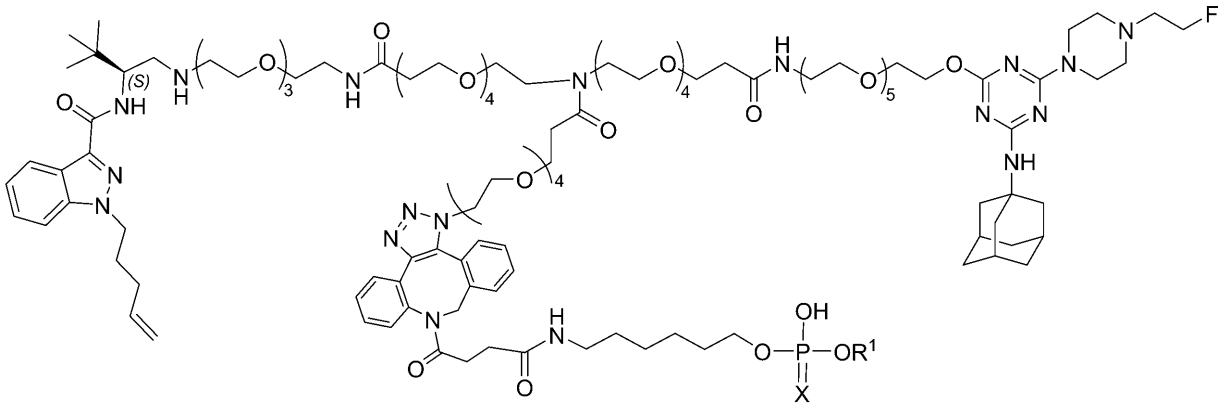
、



、

または

【化４９５－１３】

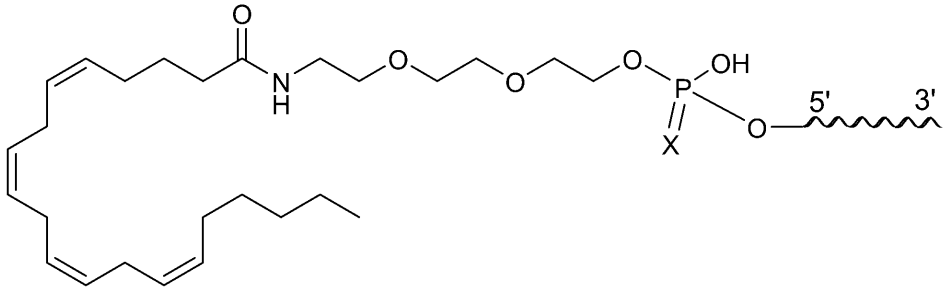


（式中、
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

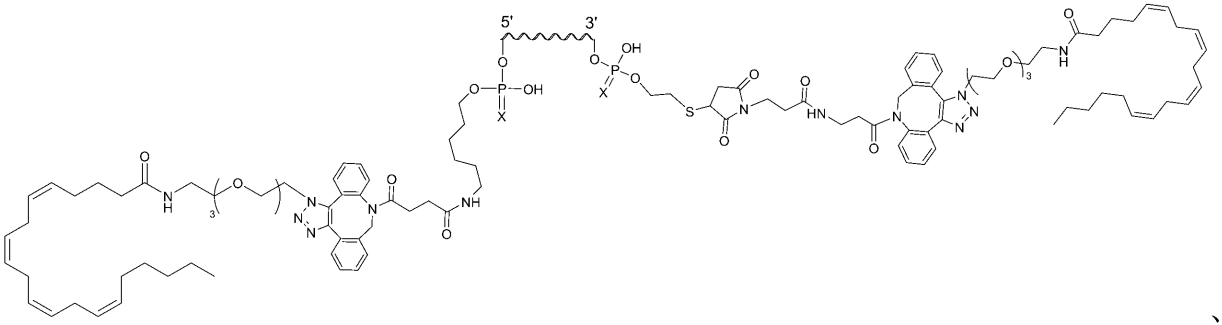
【請求項１５４】

前記化合物が、以下の構造を含む、請求項１～１４９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

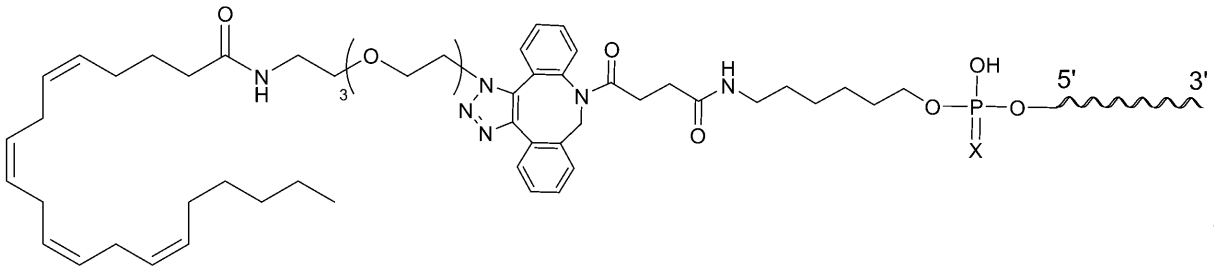
【化４９６－１】



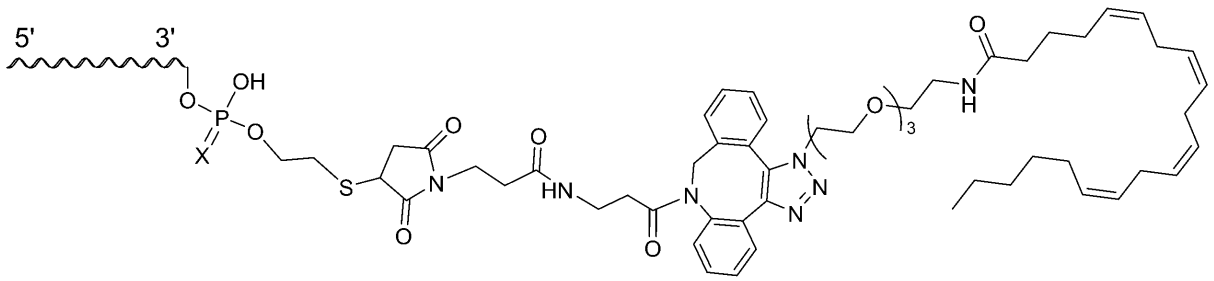
、



、

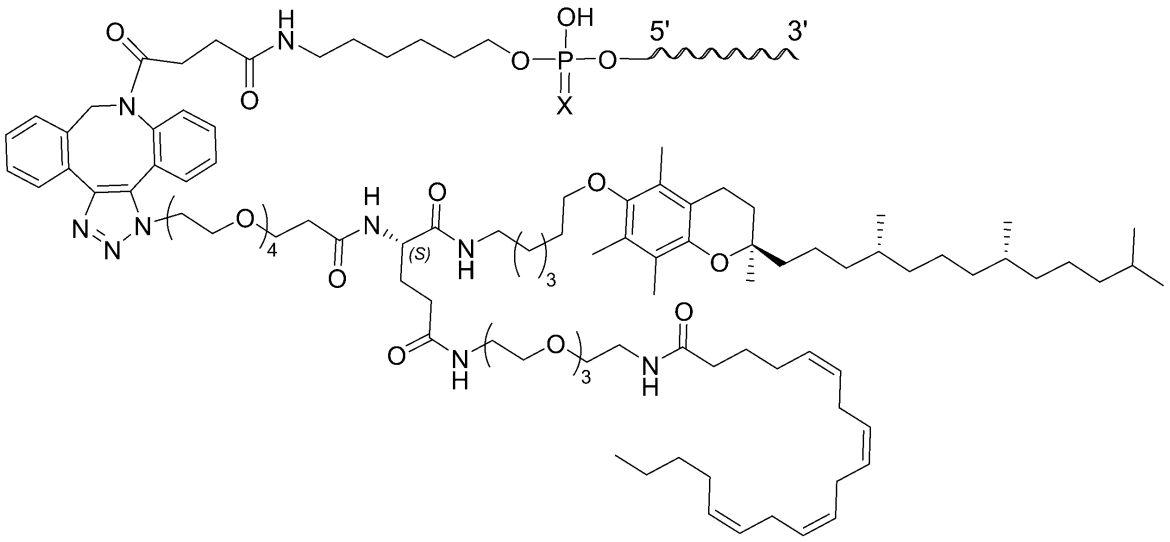


、

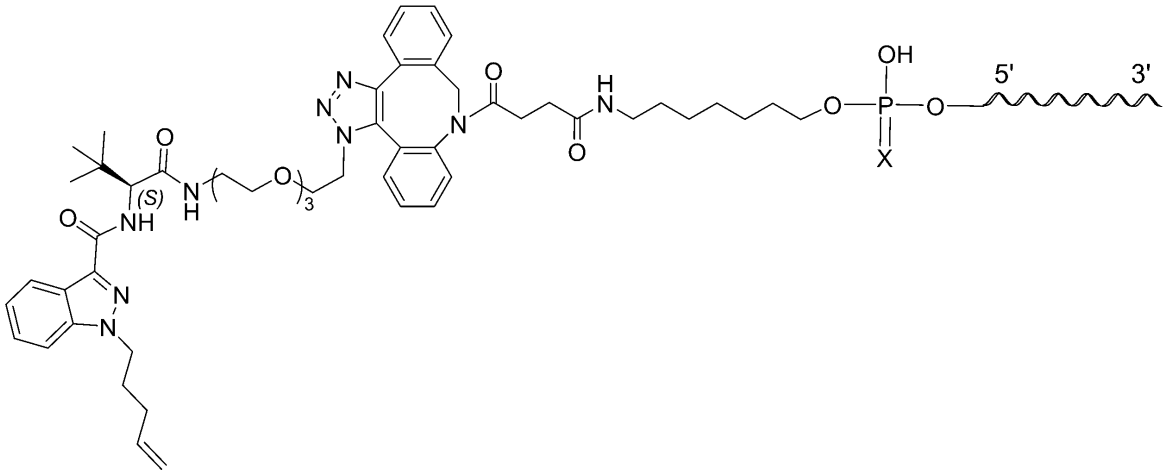


、

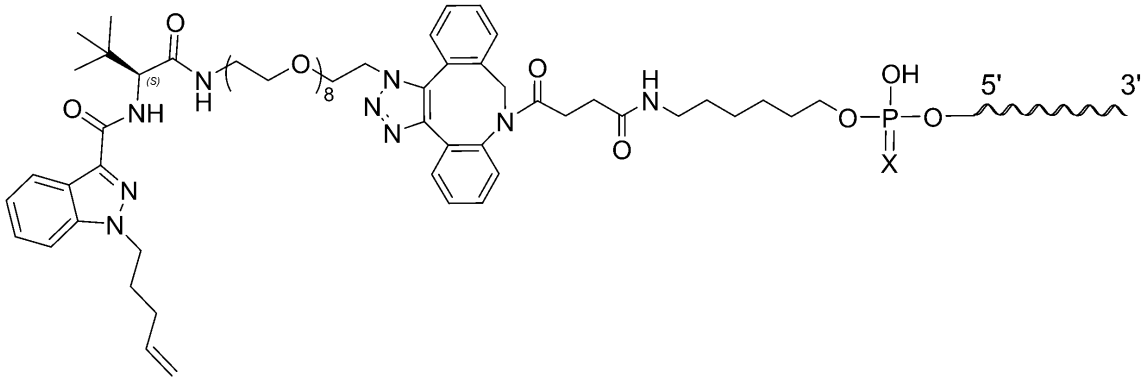
【化４９６－２】



、

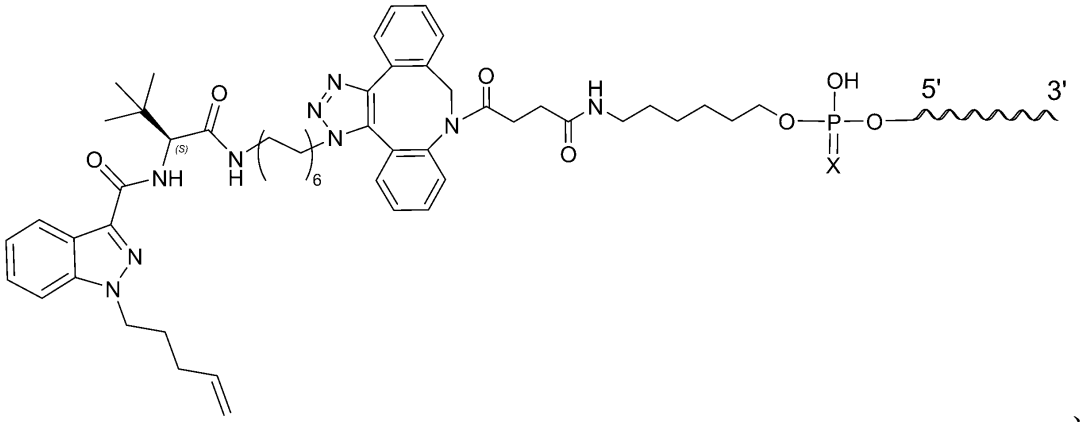


、

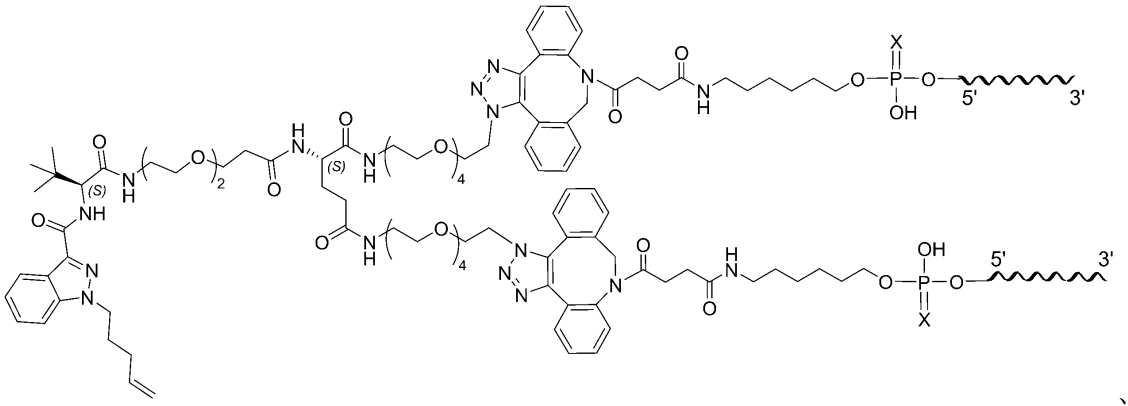


、

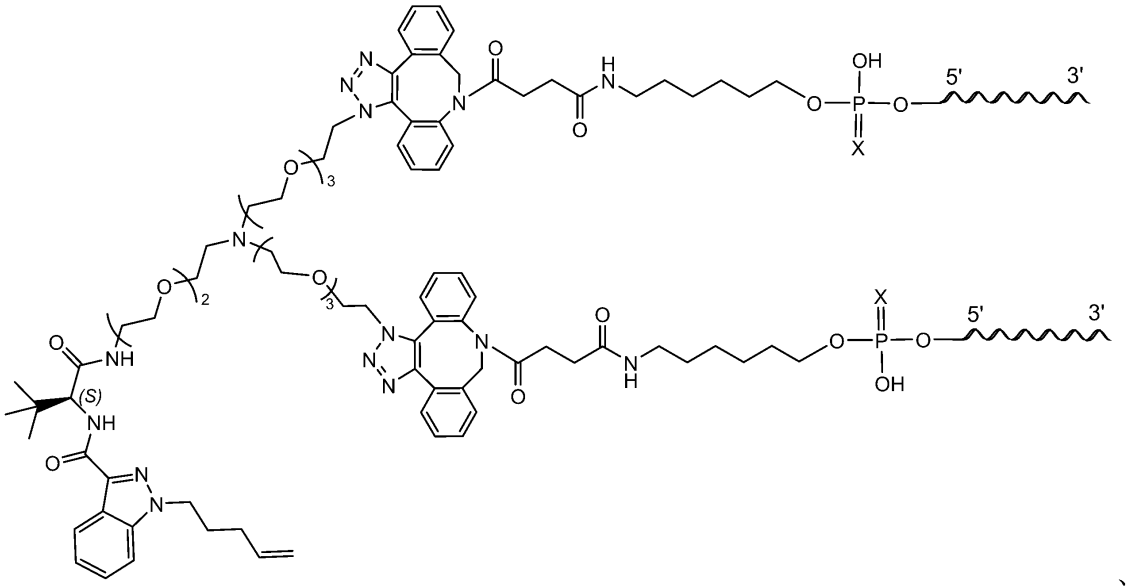
【化４９６－３】



、

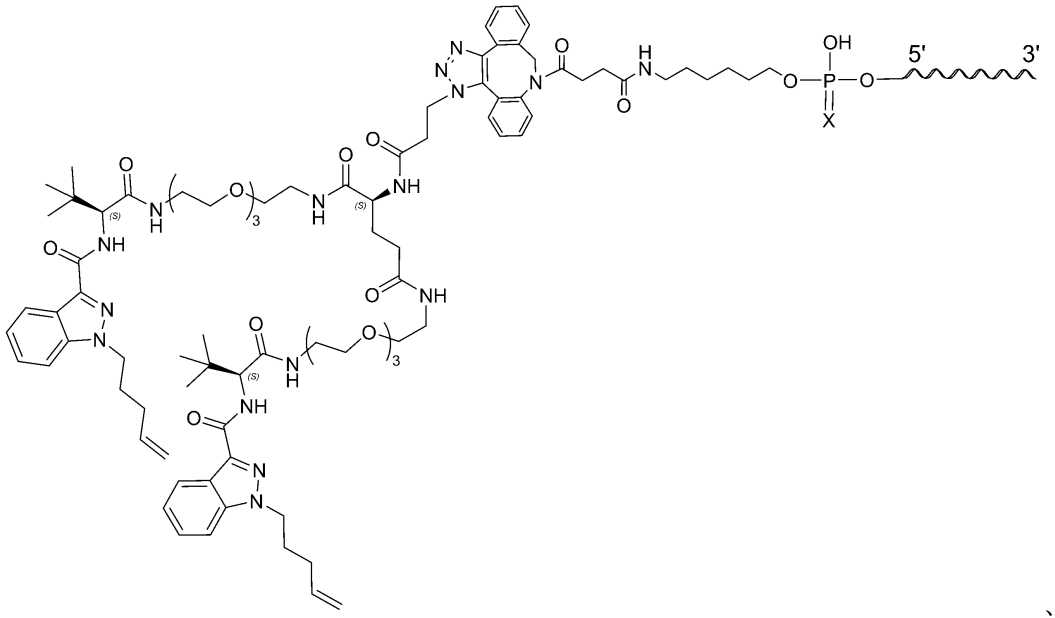


、

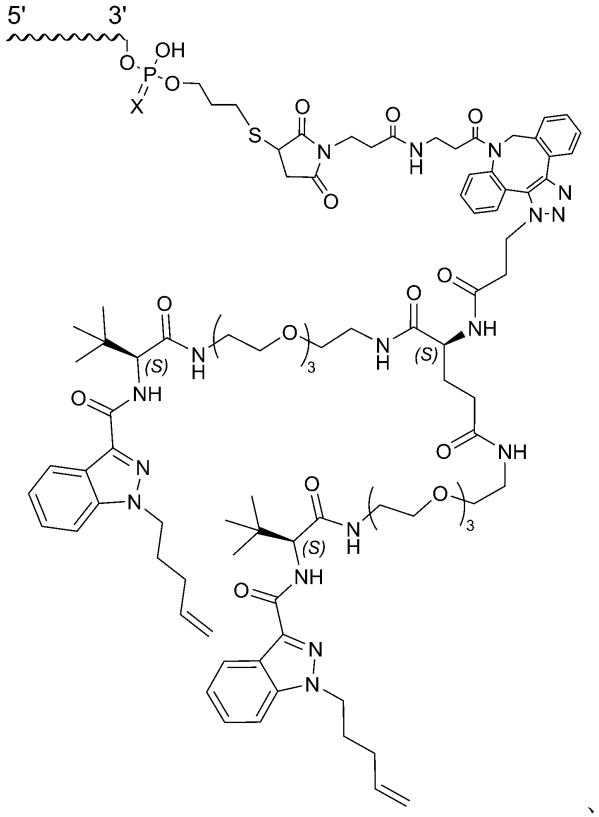


、

【化４９６－４】

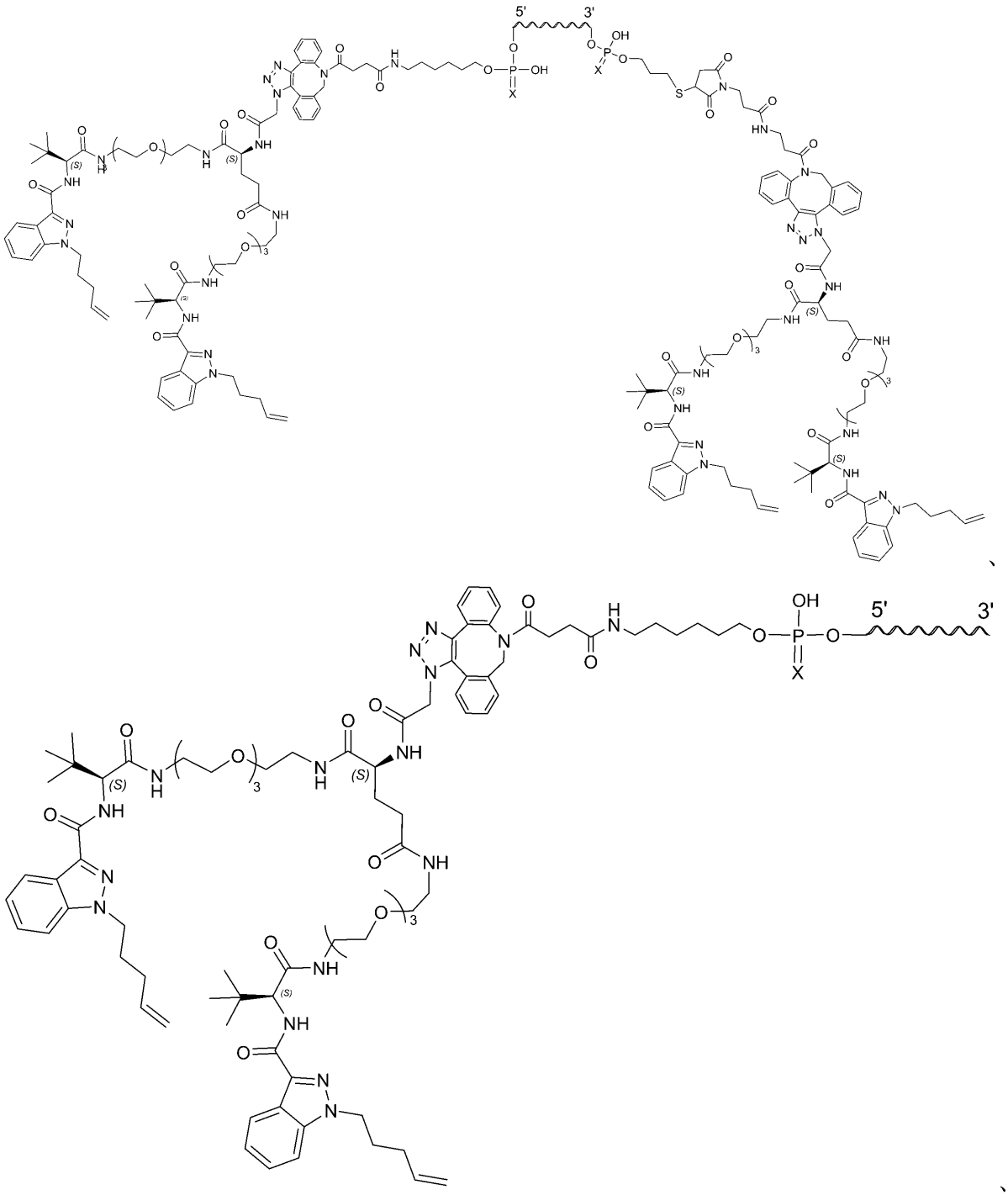


、

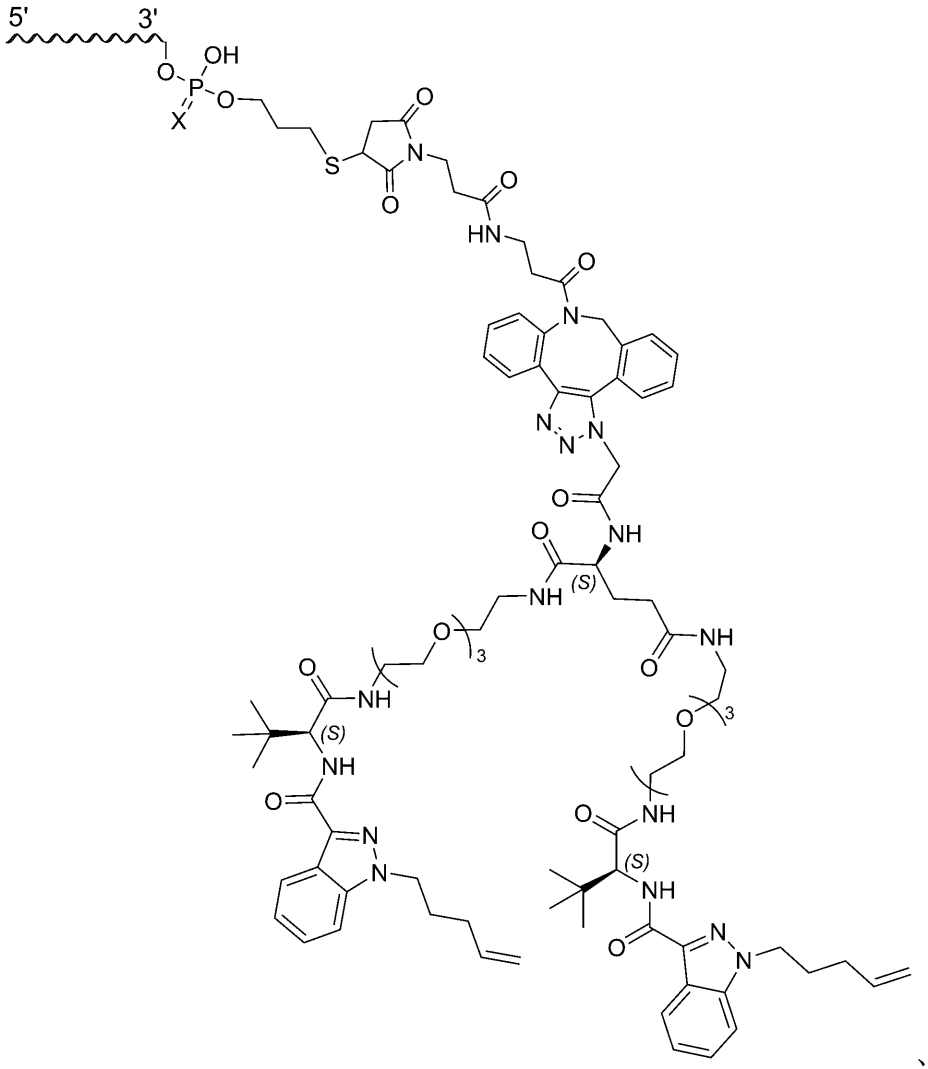


、

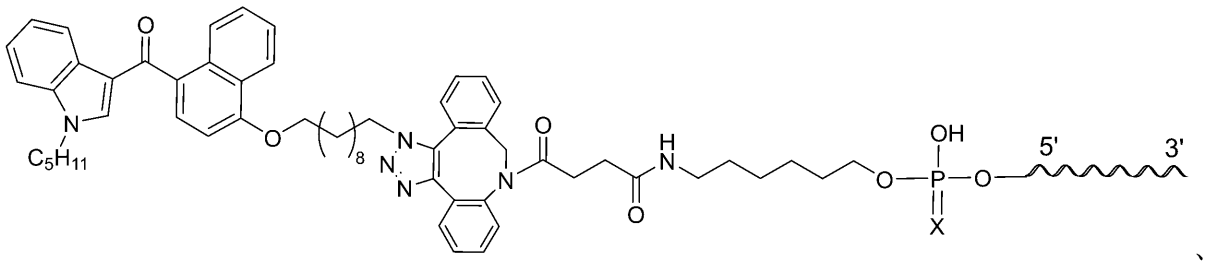
【化４９６－５】



【化４９６－６】

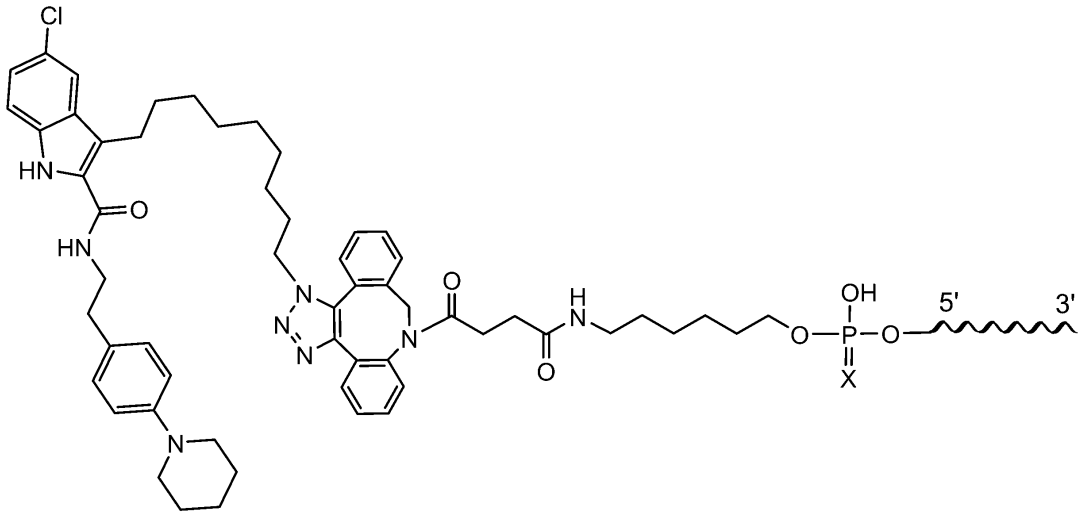


、

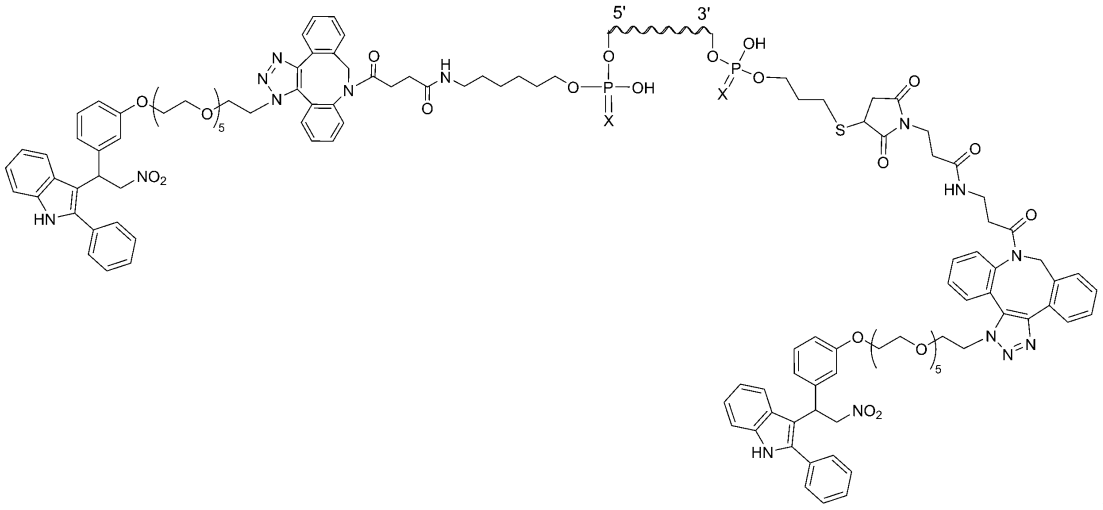


。

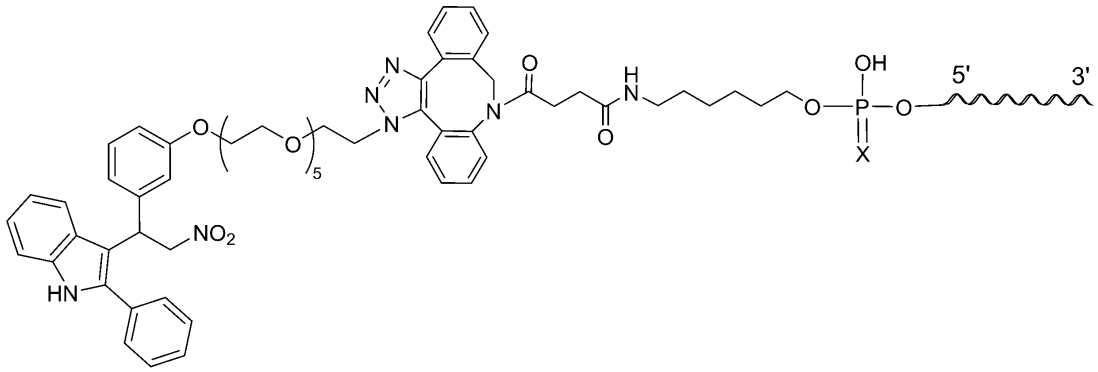
【化４９６－７】



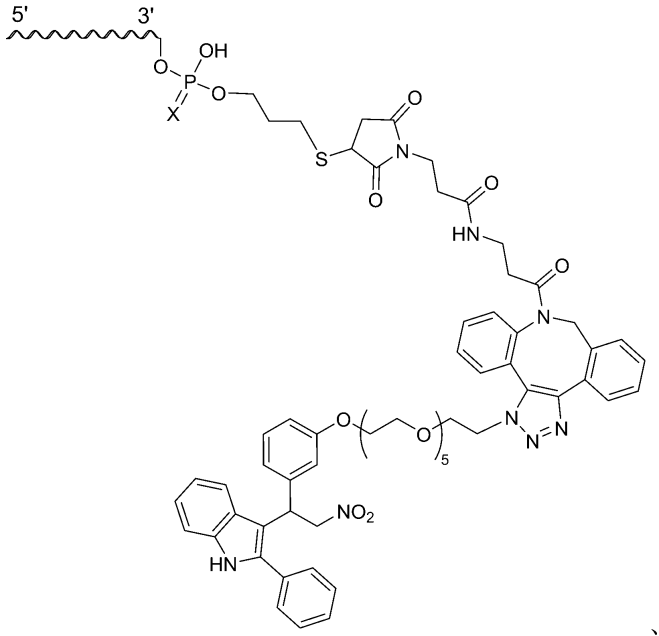
、



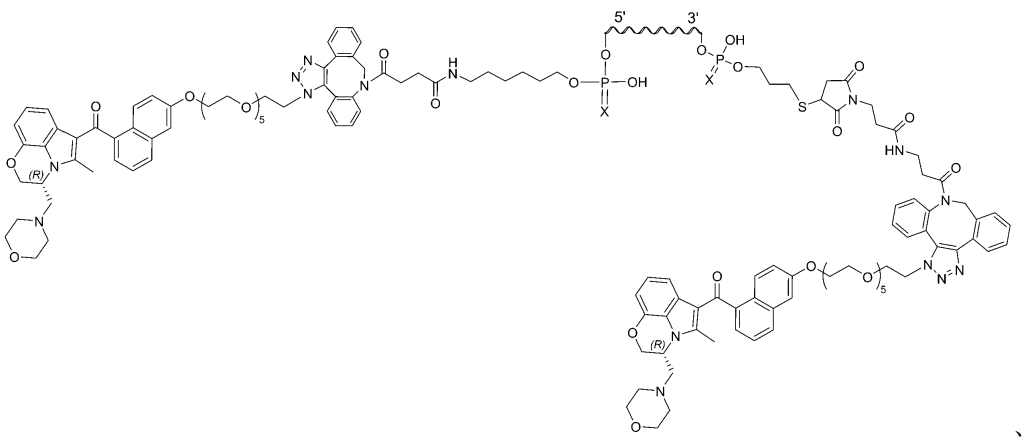
、



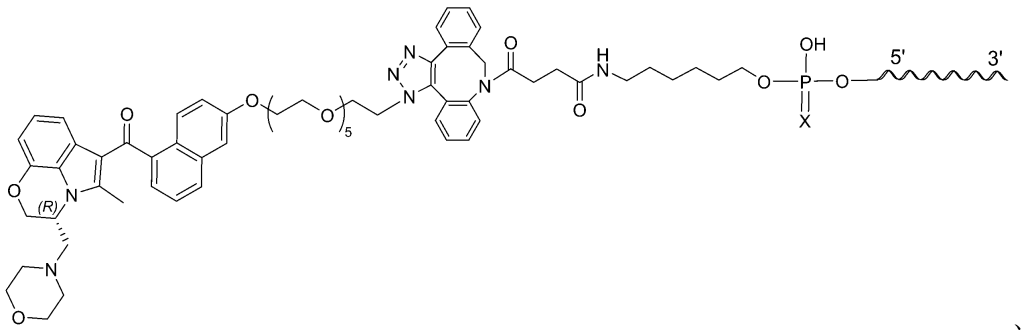
【化４９６－８】



、

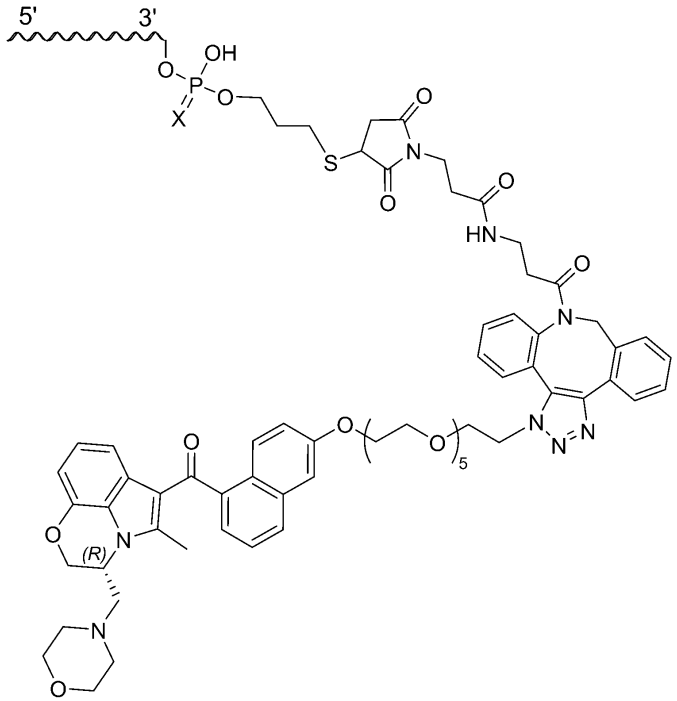


、

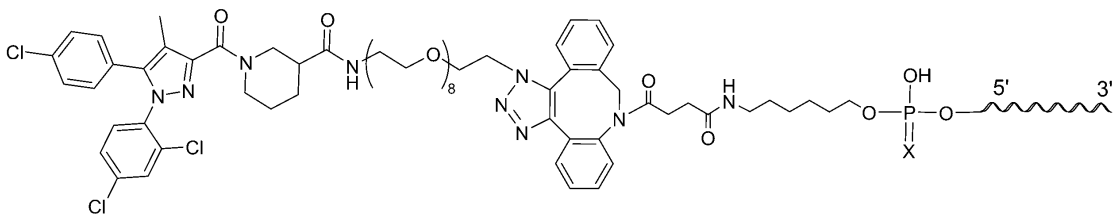


、

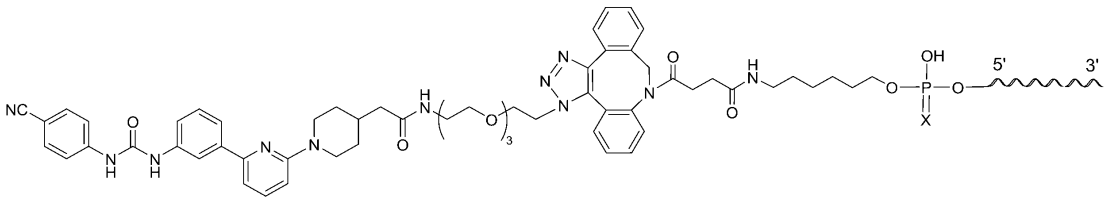
【化４９６－９】



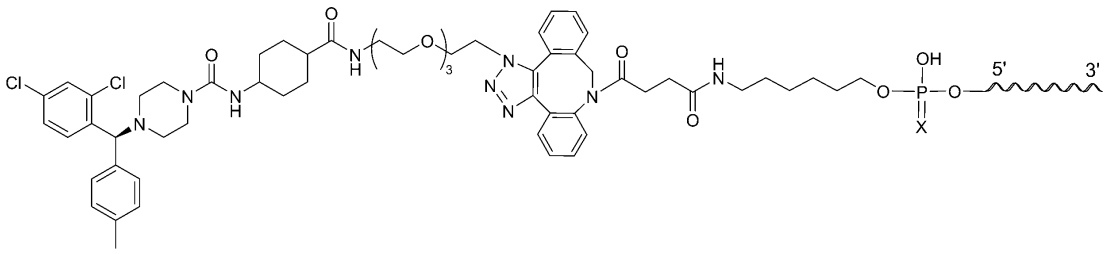
、



、

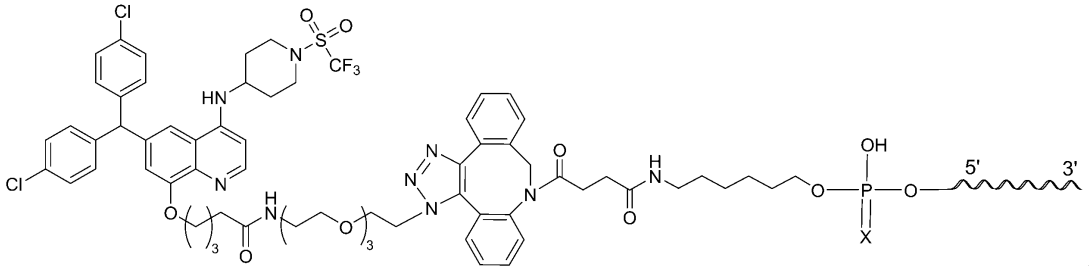


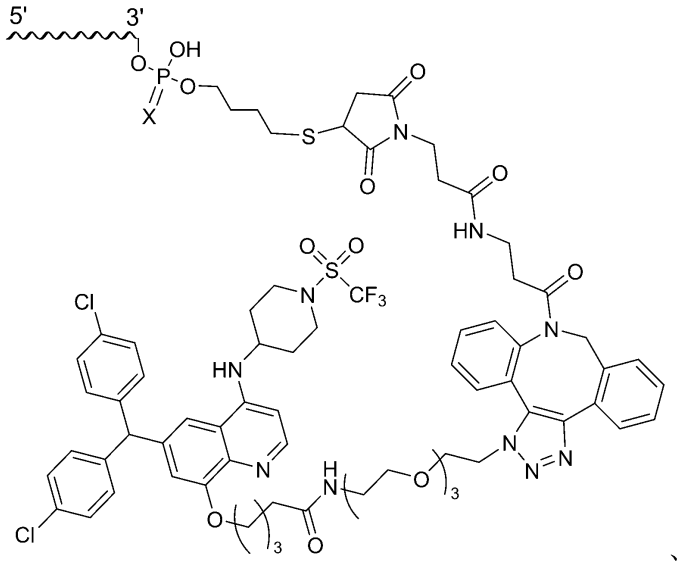
、

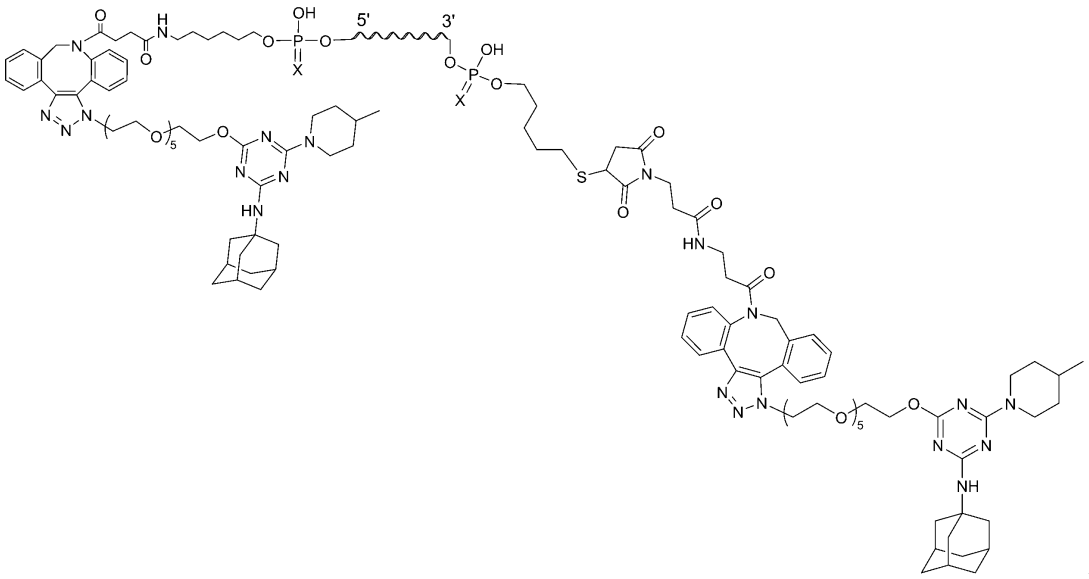


、

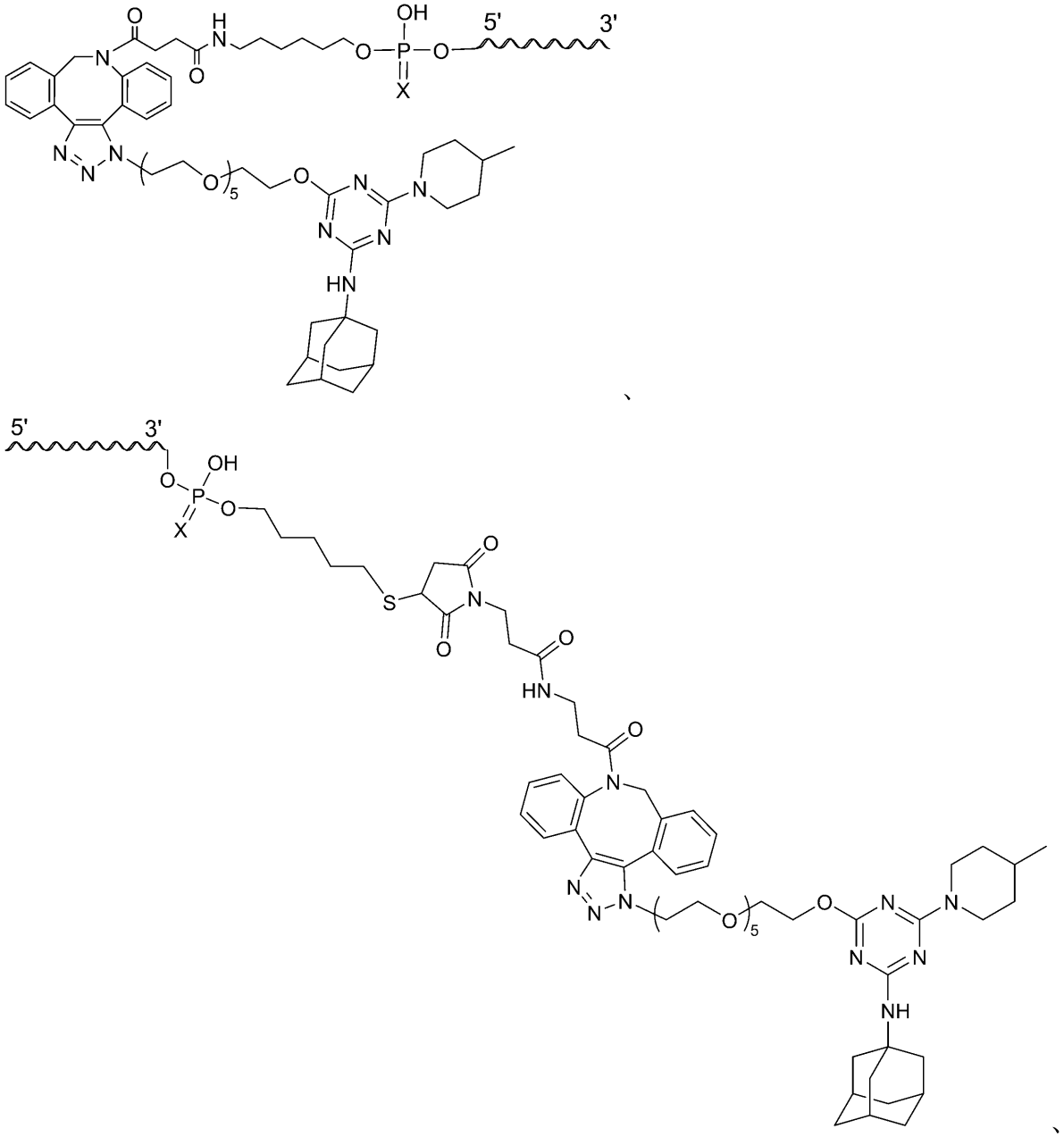
【化４９６－１０】


、

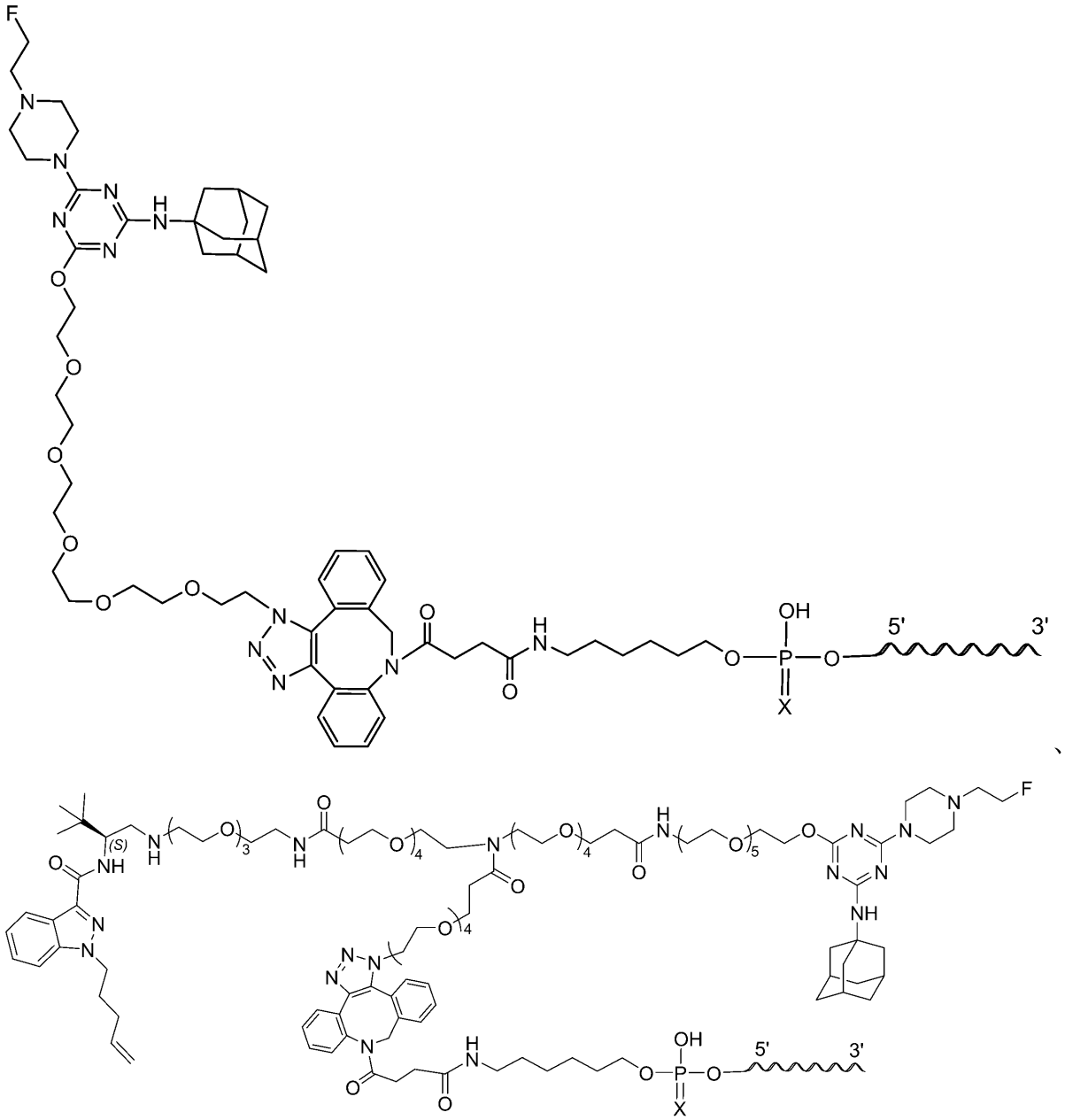

、


、

【化４９６－１１】



【化４９６－１２】



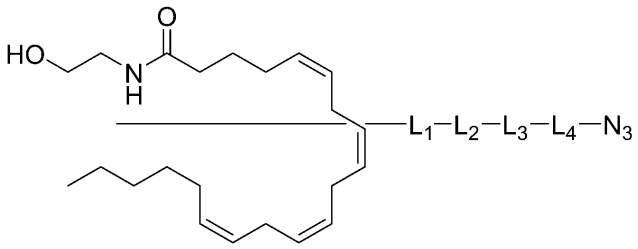
（式中、

【化４９７】

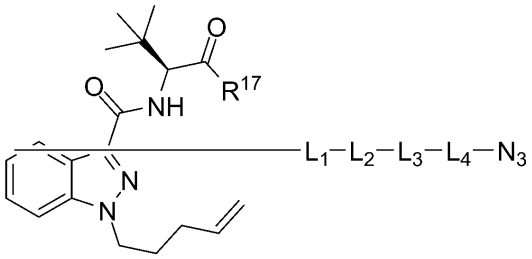
は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。
【請求項１５５】
Ｘが、Ｓである、請求項１１２～１５４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１５６】
Ｘが、Ｏである、請求項１１２～１５４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１５７】

前記塩が、カリウム塩またはナトリウム塩である、請求項１～１５６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１５８】
請求項１～１５７のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。
【請求項１５９】
治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、請求項１～１５７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその塩、または請求項１５８に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６０】
前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、請求項１５９に記載の方法。
【請求項１６１】
対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、請求項１～１５７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその塩、または請求項１５８に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６２】
前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、請求項１６１に記載の方法。
【請求項１６３】
前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、請求項１６１または１６２に記載の方法。
【請求項１６４】
前記投与が、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である、請求項１５９～１６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６５】
構造式（Ａ）～（Ｍ）のいずれか１つの前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは塩：

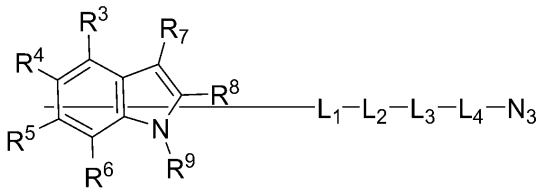
【化４９８－１】



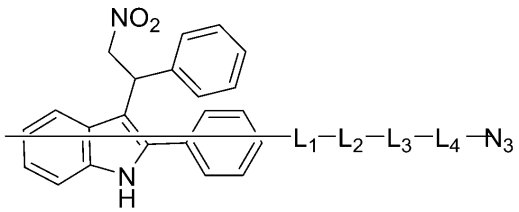
（A）、



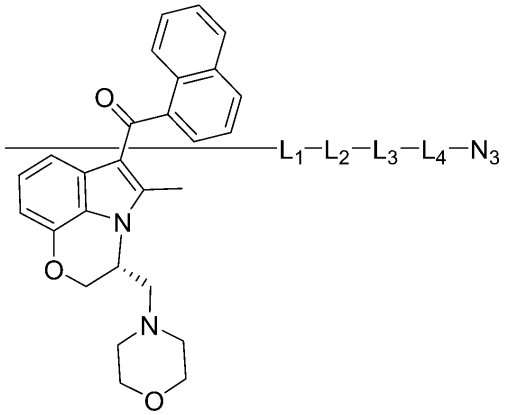
（B）、



（C）、

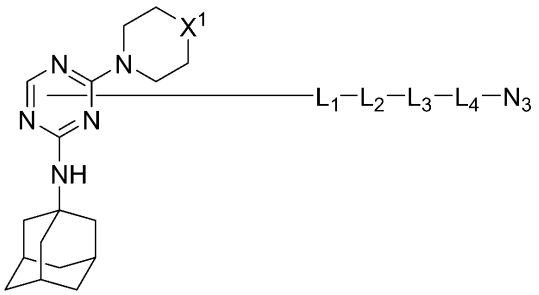


（D）、

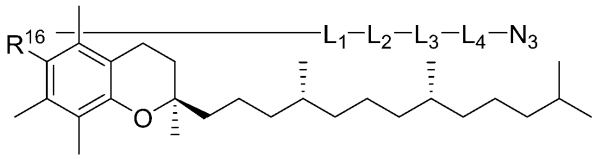


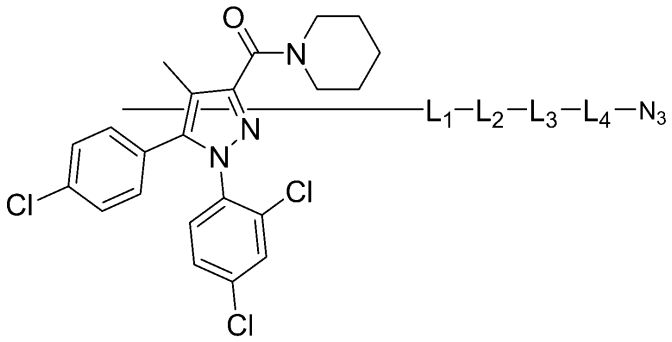
（E）、

【化４９８－２】

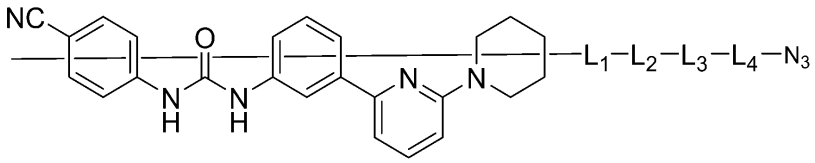


（Ｆ）、

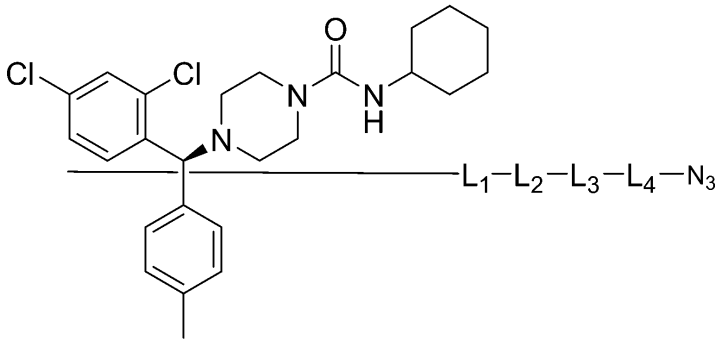




（Ｇ）、

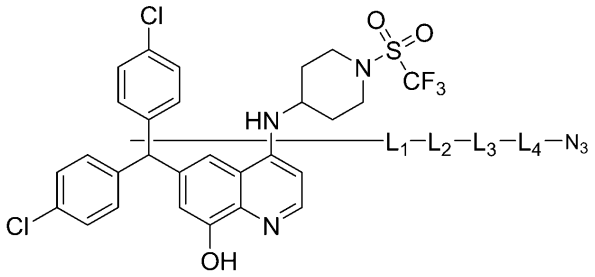


（Ｈ）、

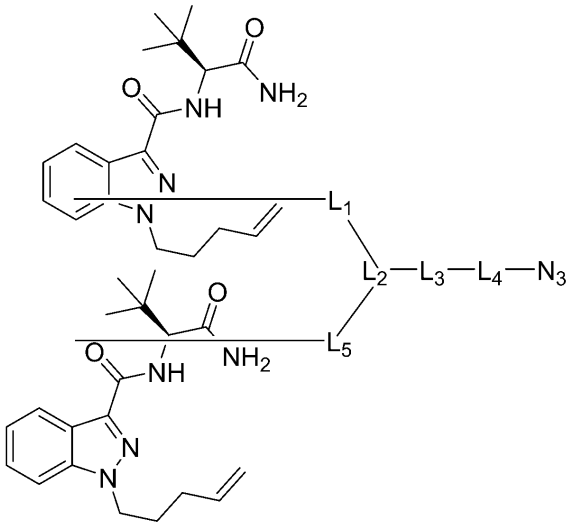


（Ｉ）、

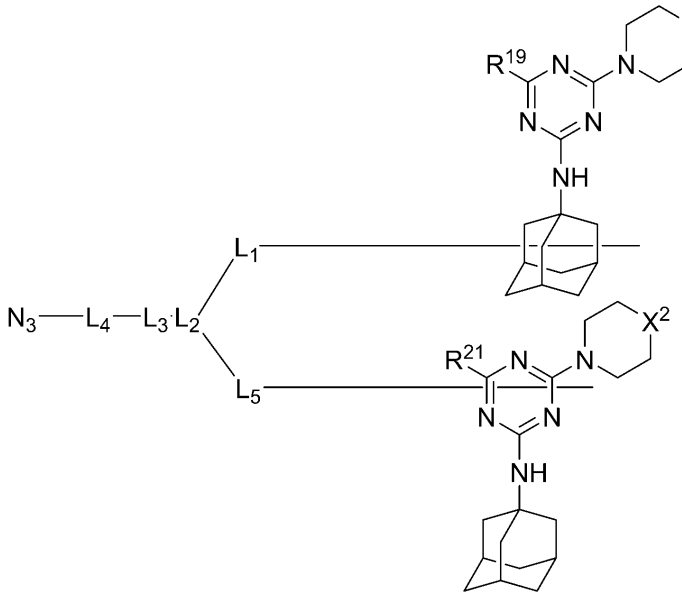
【化４９８－３】



（Ｊ）、

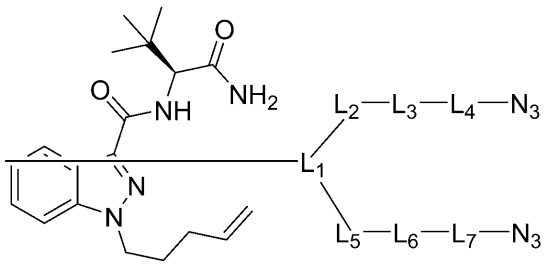


（Ｋ）、



（Ｌ）、または

【化４９８－４】



(M)

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｘ２は、ＮＲ１３またはＣＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、及びＲ８は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ９は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはＲ６及びＲ９置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
Ｒ７は、水素、－ＳＯｎ７Ｒ７Ａ、－ＳＯｖ７ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＯＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ７ＢＲ７Ｃ、－ＯＲ７Ａ、－ＮＲ７ＢＳＯ２Ｒ７Ａ、－ＮＲ７ＢＣ（Ｏ）Ｒ７Ｄ、－ＮＲ７ＢＣ（Ｏ）ＯＲ７Ｄ、－ＮＲ７ＢＯＲ７Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ７Ａ、Ｒ７Ｂ、Ｒ７Ｃ、Ｒ７Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ７Ｂ及びＲ７Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ７は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ７は、１または２であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１６は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ３、－ＮＯ２、－ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＯＲ１６Ａ、－ＮＲ１６ＢＣ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換され

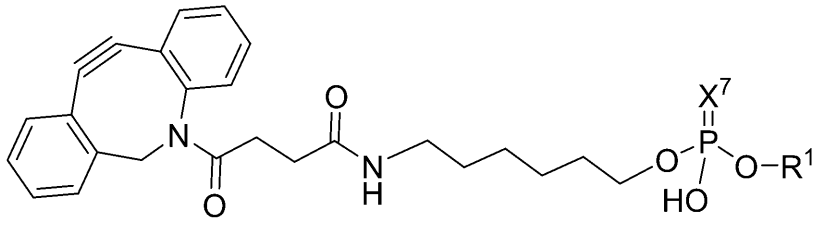
たヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17}は、水素、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、$-SO_{n20}R^{20A}$、$-SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、$-NHNR^{20B}R^{20C}$、$-ONR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、$-NR^{20B}R^{20C}$、$-C(O)R^{20D}$、$-C(O)OR^{20D}$、$-C(O)NR^{20B}R^{18C}$、$-OR^{20A}$、$-NR^{20B}SO_2R^{20A}$、$-NR^{20B}C(O)R^{20D}$、$-NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、$-NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、独立して、水素、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
$n19$及び$n21$は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
$v19$及び$v21$は、それぞれ独立して、１または２であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、及びR^{21D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}置換基、R^{17B}及びR^{17D}置換基、R^{18B}及びR^{18D}置換基、R^{19B}及びR^{19C}置換基、R^{20B}及びR^{20C}置換基ならびにR^{21B}及びR^{21C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
n16、n17、n18、n19、n20、及びn21は、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、
v16、v17、v18、v19、v20、及びv21は、それぞれ独立して、1または2である）。

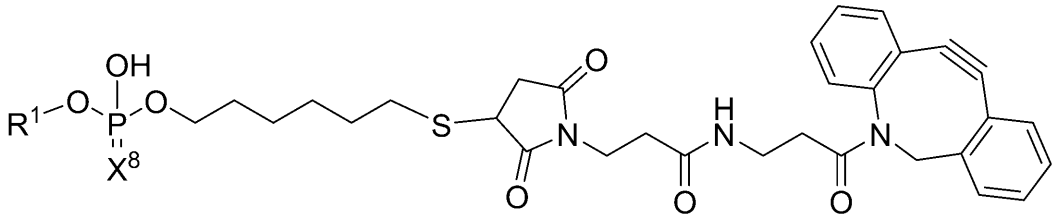
【請求項166】

請求項1～157のいずれか1項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製するための方法であって、請求項165に記載の前駆体化合物を、構造式（W）及び／もしくは（Q）の化合物：

【化499】



（W）及び／もしくは



（Q）、

またはその塩
（式中、X^{7}及びX^{8}は、それぞれ独立して、OまたはSである）と接触させることを含む、前記方法。

【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1日に出願された米国仮出願第63／315，472号、及び2022年4月4日に出願された米国仮出願第63／327，345号の米国特許法第119（e）条に基づく優先権の利益を主張する。これらの先行出願のそれぞれの開示は、本出願の開示の一部とみなされ、その全体が参照により本出願の開示に援用される。

【背景技術】

【0002】

治療、予防、または診断用途における化合物の使用において、多くの場合、治療効果もしくは予防効果を高めるために、または診断目的に有利となるように、化合物が特定の場所（例えば、所望の細胞（複数可））に送達されることが望ましい。これは、治療用化合物をｉｎ　ｖｉｖｏで送達しようとする場合に頻繁に生じる。更に、特定の場所に化合物を効率的に送達することができれば、化合物の投与によって生じ得る意図しない結果（オフターゲット効果など）を制限または潜在的に排除することができる。治療、予防、または診断用化合物などの化合物を所望の場所にｉｎ　ｖｉｖｏで送達するのを容易にする1つの戦略は、化合物を標的化リガンドに連結または結合することである。

【０００３】
標的化リガンドを使用して標的化することができる化合物の１種は、例えば、タンパク質、ペプチド、抗体、及びオリゴヌクレオチドなどのオリゴマー化合物である。標的核酸に対して少なくとも部分的に相補的なヌクレオチド配列（例えば、オリゴヌクレオチド）を含むオリゴマー化合物は、ｉｎ ｖｉｔｒｏとｉｎ ｖｉｖｏの両方で、標的の機能及び活性を変化させることが示されている。オリゴヌクレオチドは、標的核酸（ｍＲＮＡまたはｐｒｅ－ｍＲＮＡなど）を含有する細胞に送達すると、標的核酸の発現または活性を調節することが示されている。ある特定の場合において、オリゴヌクレオチドは、核酸標的の翻訳を阻害すること、及び／または標的核酸の分解を誘発することによって、遺伝子の発現を減少させることができる。

【０００４】
標的核酸がｍＲＮＡである場合、オリゴヌクレオチドがｍＲＮＡ標的の発現を調節することができる１つの機構は、ＲＮＡ干渉を介するものである。ＲＮＡ干渉は、ＲＮＡまたはＲＮＡ様分子（化学修飾されたＲＮＡ分子など）が、少なくとも部分的にはＲＮＡ誘導サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して、遺伝子発現をサイレンシングすることができる生物学的プロセスである。更に、オリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ動員機構、マイクロＲＮＡ機構、占有ベースの機構、及び編集機構を介して、標的ｍＲＮＡなどの標的核酸の発現を調節することができる。オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であり得る。オリゴヌクレオチドは、ＤＮＡ、ＲＮＡ、及びＲＮＡ様分子を含み得、また、１つ以上の修飾糖、修飾核酸塩基、及び修飾ヌクレオシド間連結を含む修飾ヌクレオシドも含み得る。

【０００５】
標的化リガンドを使用して標的化することができる化合物の別の種類は、低分子化合物である。低分子化合物（例えば、約１０００ダルトン未満の分子量を有する有機化合物）は、典型的に標的の機能及び／または活性を変化させることが示されており、そのため、疾患及び／または疾患症状を調節もしくは改善し、または標的に局在する場合には典型的に診断マーカーとして有用である。特定の場所に化合物をより効率的に送達することで、化合物の投与によって生じ得る意図しない結果（オフターゲット効果など）を制限または潜在的に排除することができ、診断用化合物の局在化を改善することができる。

【発明の概要】

【０００６】
本明細書で提供される実施形態は、カンナビノイド１型受容体（CB_1）を発現する細胞を標的とするための化合物（例えば、本明細書で定義されるもののいずれか）及び方法に関する。本明細書で提供される特定の実施形態は、CB_1を発現する細胞に剤を送達するための化合物及び方法に関する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄内にある。ある特定の実施形態において、剤は、治療用化合物である。ある特定の実施形態において、剤の送達は、対象における疾患、障害、及び症状の治療のためである。ある特定の実施形態において、剤は、診断用化合物である。ある特定の実施形態において、化合物は、CB_1リガンドと、治療剤、予防剤、または診断剤への結合のための１つ以上のリンカー部分を含む。ある特定の実施形態において、化合物は、CB_1リガンド、１つ以上のリンカー部分、及び治療剤を含む。ある特定の実施形態において、治療剤は、小分子またはオリゴマー化合物から選択される。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、またはこれらの組み合わせである。ある特定の実施形態において、CB_1リガンドは、CB_1アゴニストである。ある特定の実施形態において、CB_1リガンドは、CB_1アンタゴニストである。ある特定の実施形態において、CB_1リガンドは、小分子分子、アプタマー、ペプチド、または抗体である。ある特定の実施形態

において、ＣＢ$_1$リガンドは、アナンダミド、またはその誘導体である。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、またはその誘導体である。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、本明細書で定義されるもののいずれか、またはその誘導体もしくはプロドラッグである。

【０００７】

ある特定の実施形態において、脳細胞などのＣＢ$_1$を発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、剤が細胞に送達される。ある特定の実施形態において、脳細胞などのＣＢ$_1$を発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、対象における疾患、障害、または症状が治療される。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドを含む化合物は、ＣＢ$_1$を発現していない細胞と比較して、ＣＢ$_1$を発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドを含む化合物は、ＣＢ$_1$リガンドを含まない化合物と比較して、ＣＢ$_1$を発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。

【０００８】

本明細書で提供される特定の実施形態は、ＣＢ$_1$を発現する細胞内の核酸標的の発現を調節するための化合物及び方法に関する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄内にある。ある特定の実施形態において、脳細胞などのＣＢ$_1$を発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、細胞内の核酸標的の発現または活性が調節される。ある特定の実施形態において、化合物は、ＣＢ$_1$リガンド、１つ以上のリンカー部分、及びオリゴヌクレオチドを含む。

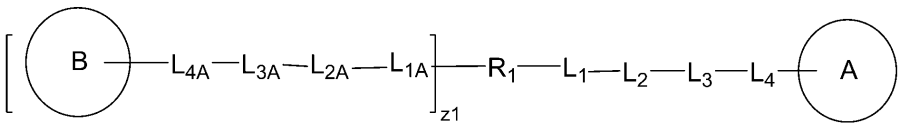
【０００９】

好ましい変数の選択に関して本明細書で提供される実施形態は、単独で、または１つ以上の実施形態もしくは本明細書で提供される他の好ましい変数の選択と組み合わせて、各組み合わせが本明細書に明示的に列挙されている場合と同様に、採用することができる。

【００１０】

一態様において、本開示は、式（Ｉ’）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

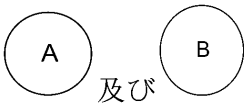
【化１】



式（Ｉ’）

（式中、

【化２】



のそれぞれは、独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_{1A}$、Ｌ$_{2A}$、Ｌ$_{3A}$、及びＬ$_{4A}$のそれぞれは、独立して、

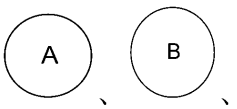
リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
ｚ１は、０または１である）。
【００１１】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化３】



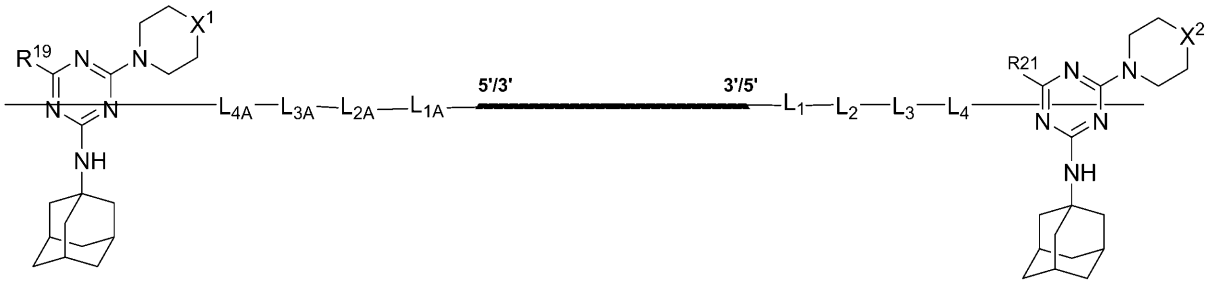
式（Ｉ’’）

（式中、
【化４】

は、オリゴヌクレオチドであり、
【化５】



L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００１２】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化６】



式（Ｉ’’－ａ）

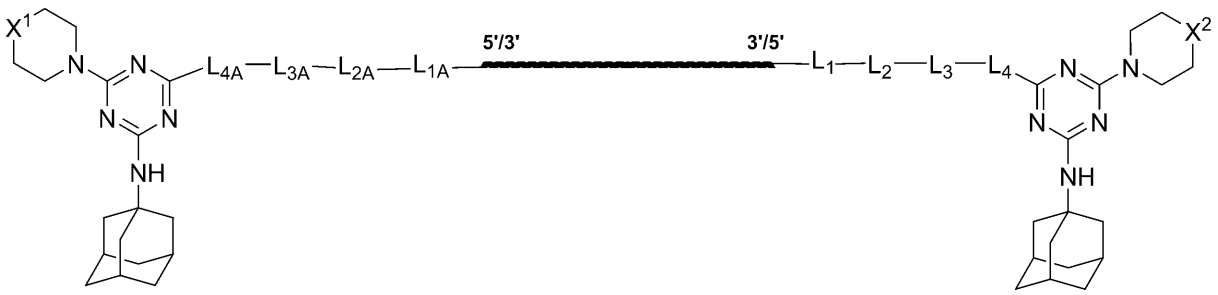
（式中、
X^1は、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
X^2は、NR^{13}または$CR^{14}R^{15}$であり、
R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意

選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、－$SO_{n19}R^{19A}$、－$SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、－$NHNR^{19B}R^{19C}$、－$ONR^{19B}R^{19C}$、－$NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、－$NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、－$NR^{19B}R^{19C}$、－$C(O)R^{19D}$、－$C(O)OR^{19D}$、－$C(O)NR^{19B}R^{19C}$、－OR^{19A}、－$NR^{19B}SO_2R^{19A}$、－$NR^{19B}C(O)R^{19D}$、－$NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、－$NR^{19B}OR^{19D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、－$SO_{n21}R^{21A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$、－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、及びR^{21D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{19B}及びR^{19C}置換基ならびにR^{21B}及びR^{21C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n19$及び$n21$は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
$v19$及び$v21$は、それぞれ独立して、１または２であり、
L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１３】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ａ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化７】



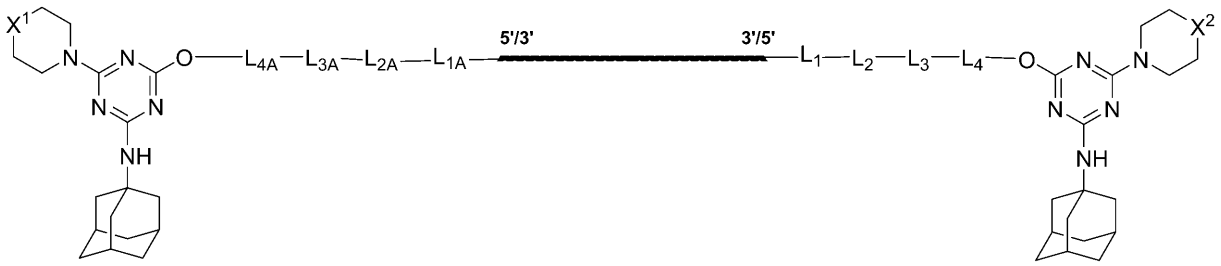
式（Ｉ’’－ａ－１）

（式中、X^1、X^2、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ａ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化８】



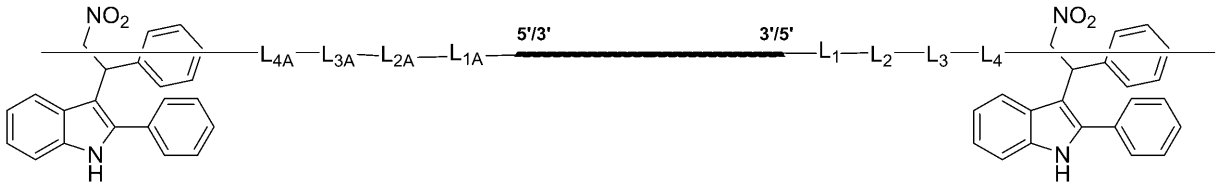
式（Ｉ’’－ａ－２）

（式中、Ｘ１、Ｘ２、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｂ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化９】



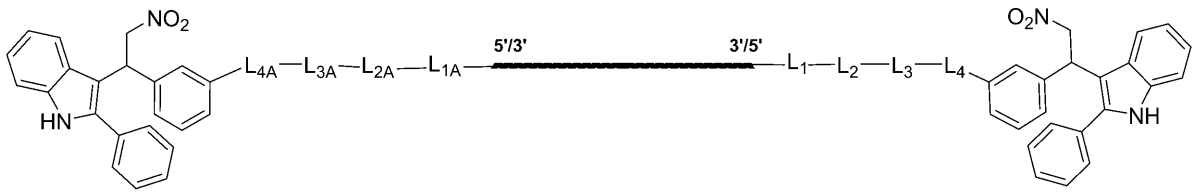
式（Ｉ’’－ｂ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１６】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｂ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１０】



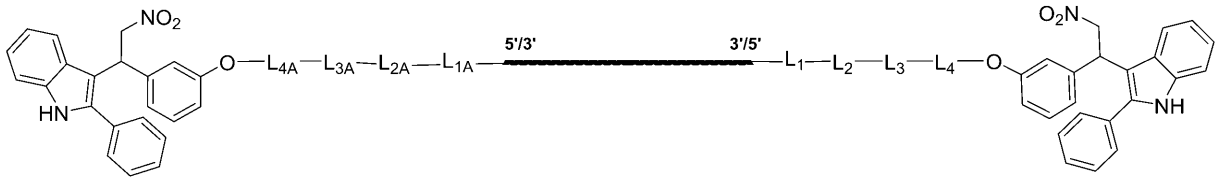
式（Ｉ’’－ｂ－１）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１７】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｂ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１１】



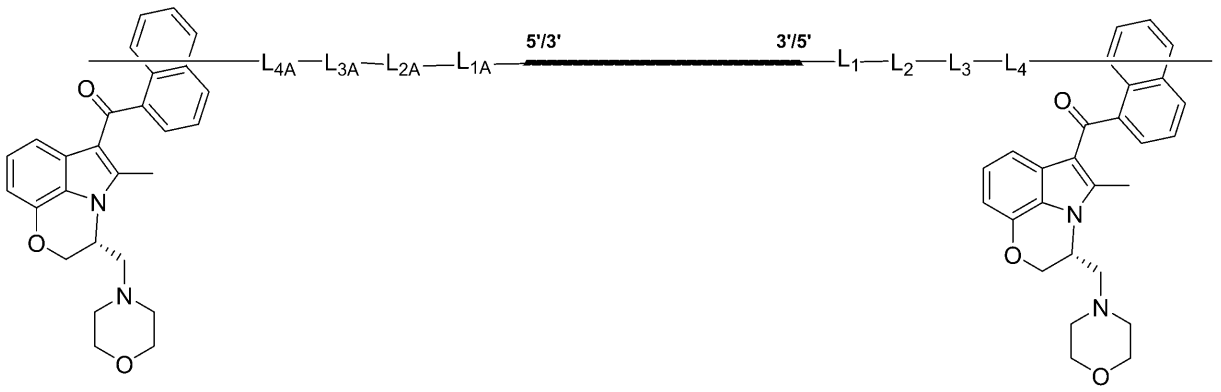
式（Ｉ’’－ｂ－２）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１８】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｃ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１２】



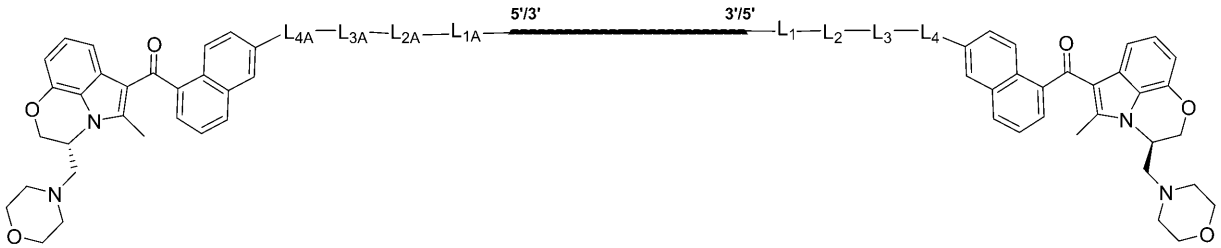
式（Ｉ’’－ｃ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１９】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｃ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１３】



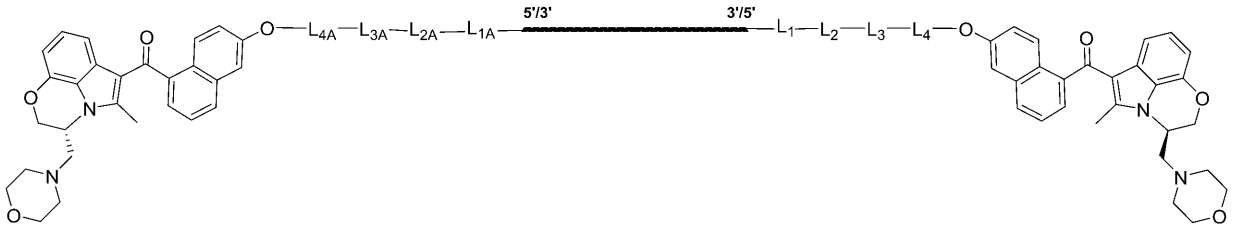
式（Ｉ’’－ｃ－１）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２０】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｉ’’－ｃ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１４】



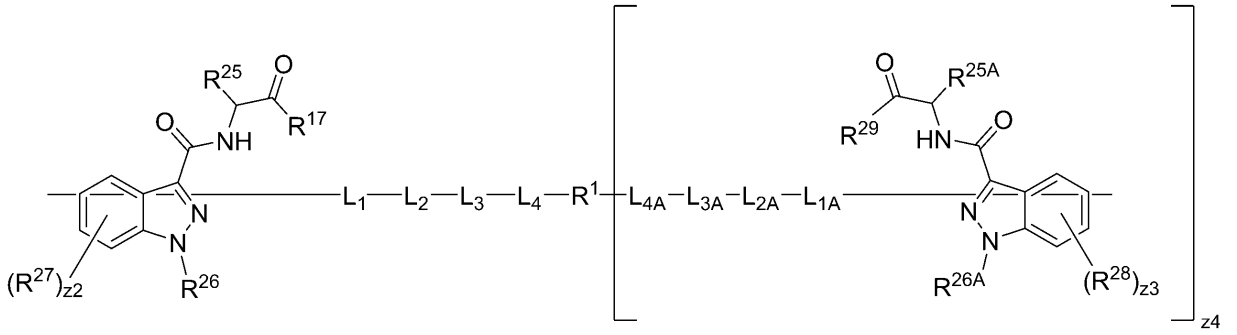
式（Ｉ’’－ｃ－２）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、及びＬ４Ａは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２１】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１５】



式（ＸＩＩ）

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１Ａ、Ｌ２Ａ、Ｌ３Ａ、Ｌ４Ａ、Ｒ１、及びＲ１７は、本明細書に記載されるとおりであり、
ｚ２及びｚ３は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｚ４は、０または１であり、
Ｒ２５、Ｒ２５Ａ、Ｒ２６、及びＲ２６Ａは、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ２７は、水素、－ＳＯｎ２７Ｒ２７Ａ、－ＳＯｖ２７ＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＮＨＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＯＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２７ＢＲ２７Ｃ、－ＯＲ２７Ａ、－ＮＲ２７ＢＳＯ２Ｒ２７Ａ、－ＮＲ２７ＢＣ（Ｏ）Ｒ２７Ｄ、－ＮＲ２７ＢＣ（Ｏ）ＯＲ２７Ｄ、－ＮＲ２７ＢＯＲ２７Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ２７Ａ、Ｒ２７Ｂ、Ｒ２７Ｃ、及びＲ２７Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール

、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{27B}及びR^{27C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
R^{28}は、水素、－SO$_{n28}$R^{28A}、－SO$_{v28}$NR^{28B}R^{28C}、－NHNR^{28B}R^{28C}、－ONR^{28B}R^{28C}、－NHC（O）NHNR^{28B}R^{28C}、－NHC（O）NR^{28B}R^{28C}、－NR^{28B}R^{28C}、－C（O）R^{28D}、－C（O）OR^{28D}、－C（O）NR^{28B}R^{28C}、－OR^{28A}、－NR^{28B}SO$_2$R^{28A}、－NR^{28B}C（O）R^{28D}、－NR^{28B}C（O）OR^{28D}、－NR^{28B}OR^{28D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{27A}、R^{27B}、R^{27C}、R^{27D}、R^{28A}、R^{28B}、R^{28C}、及びR^{28D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF$_3$、－CCl$_3$、－CBr$_3$、－CI$_3$、－COOH、－CONH$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{27B}及びR^{27C}置換基；R^{28B}及びR^{28C}及び置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
n２７及びn２８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
v２７及びv２８は、それぞれ独立して、１または２である）。

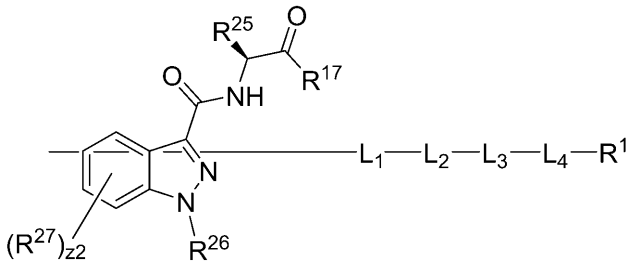
【００２２】

いくつかの実施形態において、z４は、０である。

【００２３】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供し、ここで、CB$_1$リガンドは、式（ＸＩＩ－ａ）の構造を含む：

【化１６】



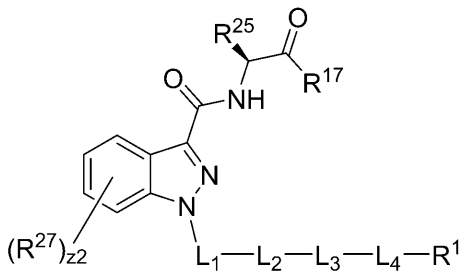
式（ＸＩＩ－ａ）

（式中、L$_1$、L$_2$、L$_3$、L$_4$、R^{17}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^1、及びz２は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩＩ－ａ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１７】



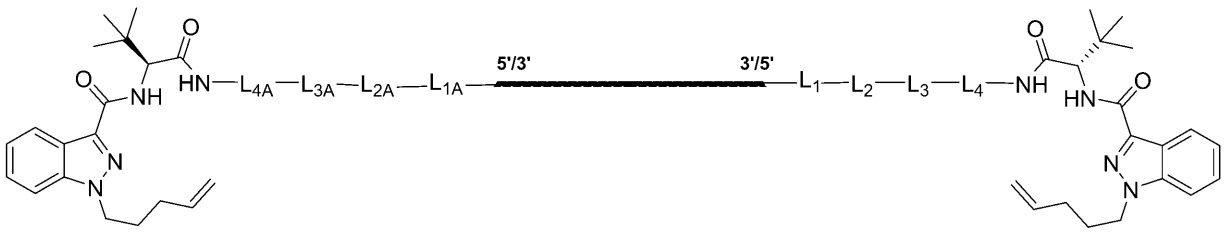
式（ＸＩＩ－ａ－１）

（式中、L_1、L_2、L_3、L_4、R^{17}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^1、及びz２は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩＩ－ｂ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１８】



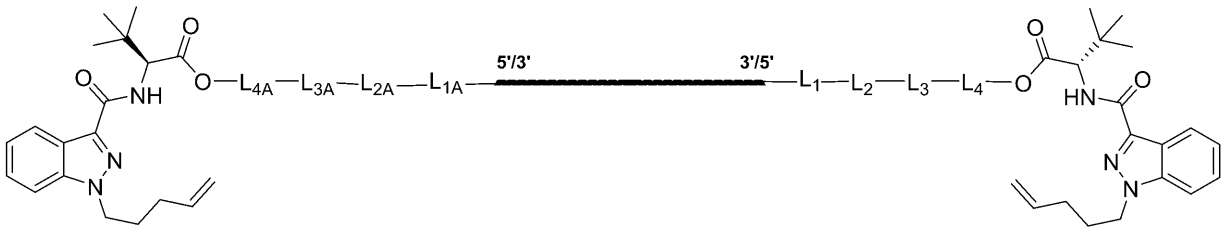
式（ＸＩＩ－ｂ）

（式中、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２６】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩＩ－ｃ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化１９】



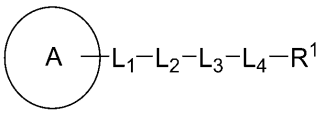
式（ＸＩＩ－ｃ）

（式中、L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２７】

別の態様において、本開示は、式（Ｉ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２０】



式（Ｉ）

（式中、
【化２１】



は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

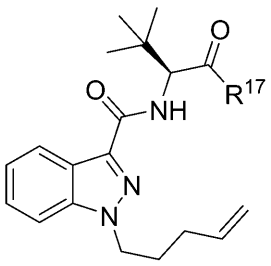
【００２８】

いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、選択的リガンドである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、非選択的リガンドである。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される。

【００２９】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供し、ここで、ＣＢ$_1$リガンドは、式（ＩＩ’）の構造を含む：

【化２２】



式（ＩＩ’）

（式中、
Ｒ１７は、水素、－ＳＯｎ１７Ｒ１７Ａ、－ＳＯｖ１７ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＯＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＯＲ１７Ａ、－ＮＲ１７ＢＳＯ２Ｒ１７Ａ、－ＮＲ１７ＢＣ（Ｏ）Ｒ１７Ｄ、－ＮＲ１７ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１７Ｄ、－ＮＲ１７ＢＯＲ１７Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１７Ａ、Ｒ１７Ｂ、Ｒ１７Ｃ、及びＲ１７Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１７Ｂ及びＲ１７Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１７は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１７は、１または２である）。

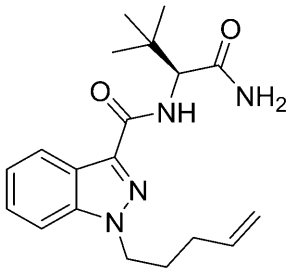
【００３０】

いくつかの実施形態において、Ｒ１７は、－ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１７Ｄ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１７Ｄである。いくつかの実施形態において、Ｒ１７Ｂ及びＲ１７Ｃは、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである。

【００３１】

ある特定の実施形態において、ＣＢ１リガンドは、構造

【化２３】

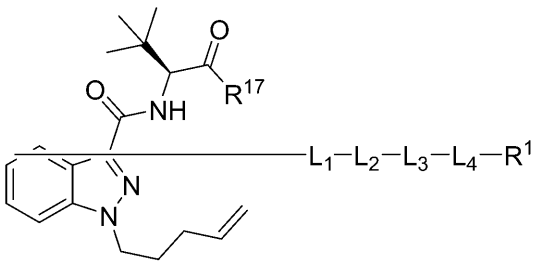


を含む。

【００３２】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２４】



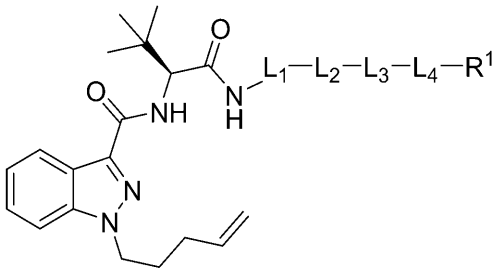
式（ＩＩ）

（式中、Ｒ１、Ｒ１７、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３３】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＩ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２５】



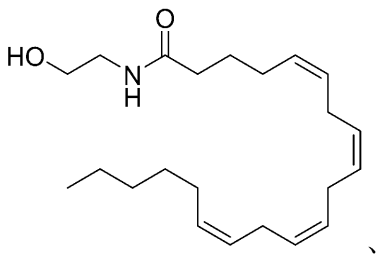
式（ＩＩ－ａ）

（式中、Ｒ１、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３４】

ある特定の実施形態において、ＣＢ１リガンドは、構造

【化２６】



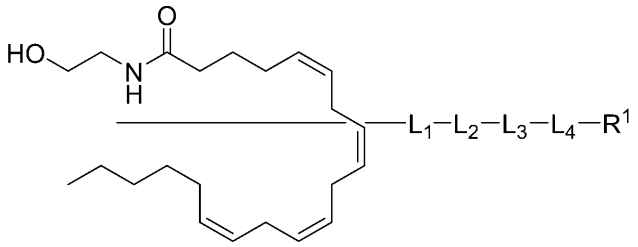
、

またはその誘導体を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＩＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２７】



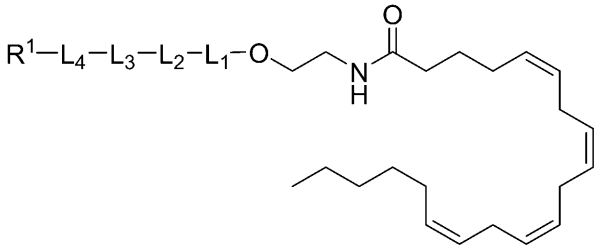
式（ＩＩＩ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３６】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＩＩ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２８】



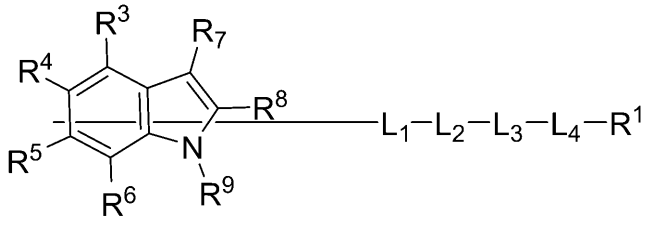
式（ＩＩＩ－ａ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３７】

いくつかの態様において、本開示は、式（ＶＩＩＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化２９】



式（ＶＩＩＩ）

（式中、

Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^9は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはR^6及びR^9置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
R^7は、水素、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{7B}及びR^{7C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n7$は、0、1、2、3、または4であり、
$v7$は、1または2である）。

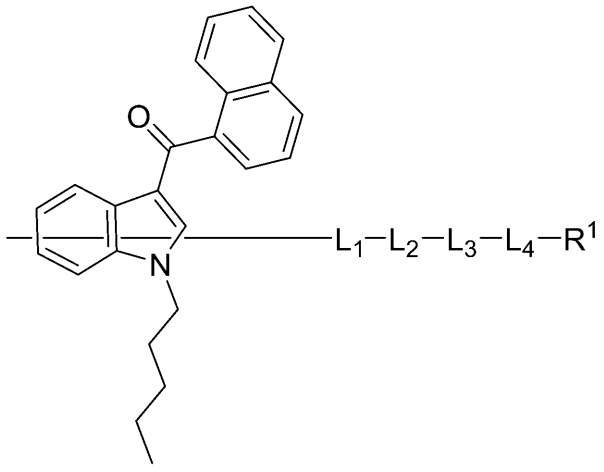
【００３８】

いくつかの実施形態において、R^7及びR^8は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^4は、ハロゲンであり、R^3、R^5、及びR^6は、それぞれ独立して、水素である。いくつかの実施形態において、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、それぞれ独立して、水素である。ある特定の実施形態において、R^6及びR^9置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態において、R^9は、水素または任意選択により置換されたアルキルである。

【００３９】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３０】



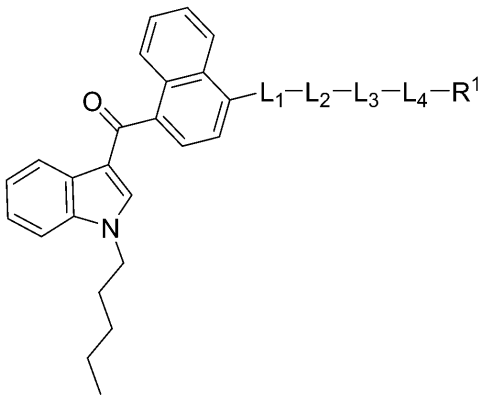
式（ＶＩＩＩ－ａ）

（式中、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４０】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３１】



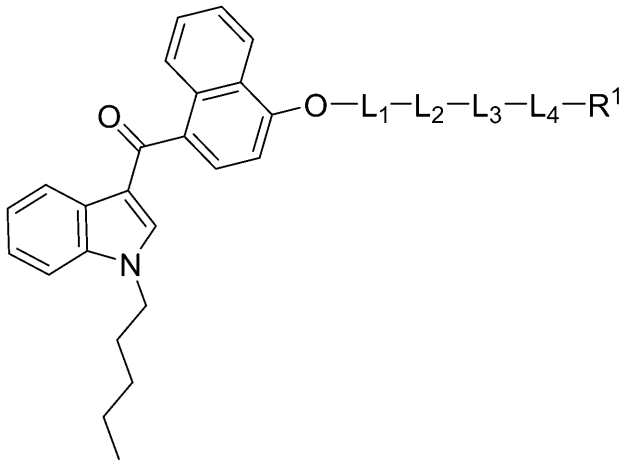
式（ＶＩＩＩ－ａ－１）

（式中、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４１】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ａ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３２】



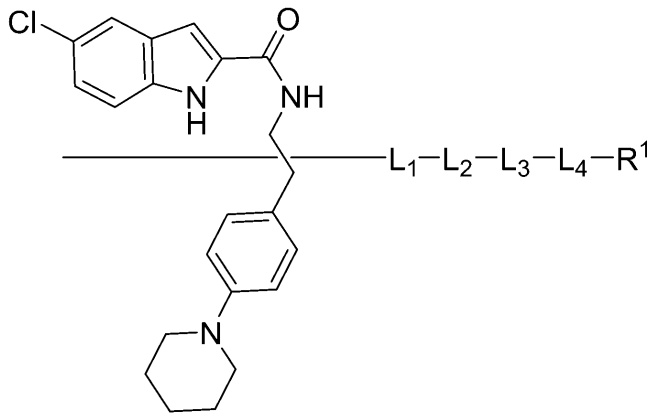
式（ＶＩＩＩ－ａ－２）

（式中、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４２】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｂ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３３】



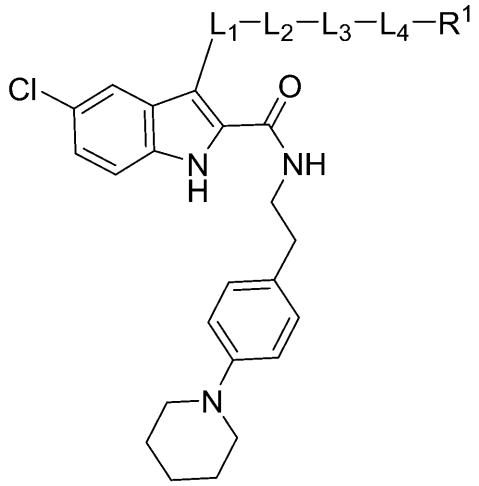
式（ＶＩＩＩ－ｂ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４３】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３４】



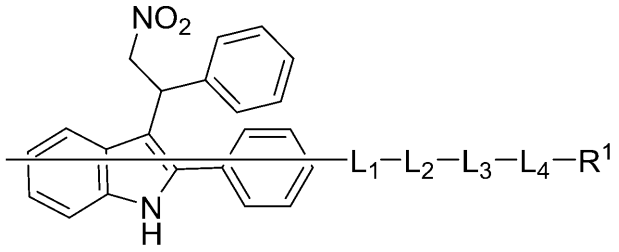
式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｃ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３５】



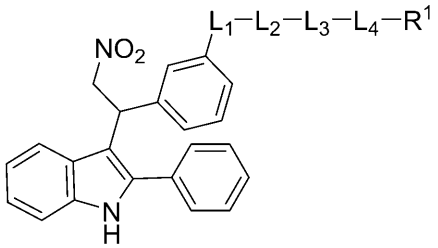
式（ＶＩＩＩ－ｃ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３６】



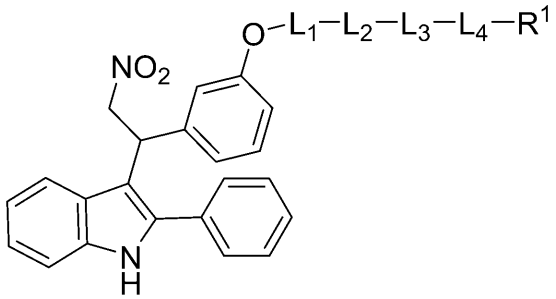
式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４６】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３７】



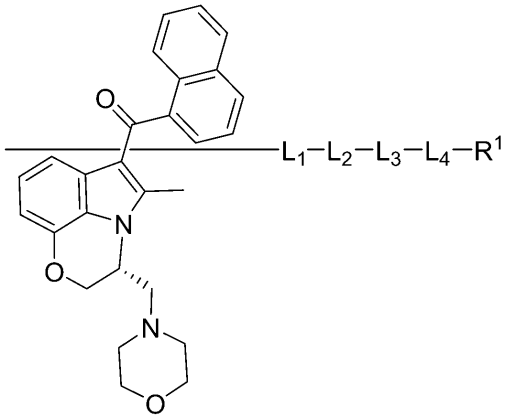
式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４７】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｄ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３８】



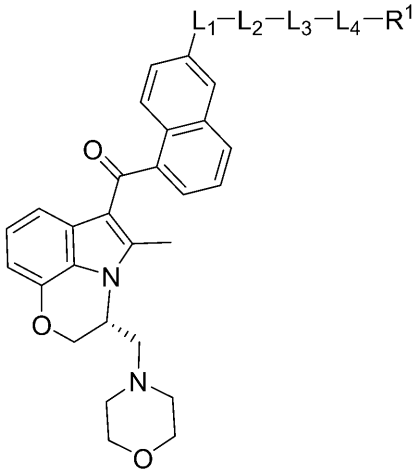
式（ＶＩＩＩ－ｄ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４８】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化３９】



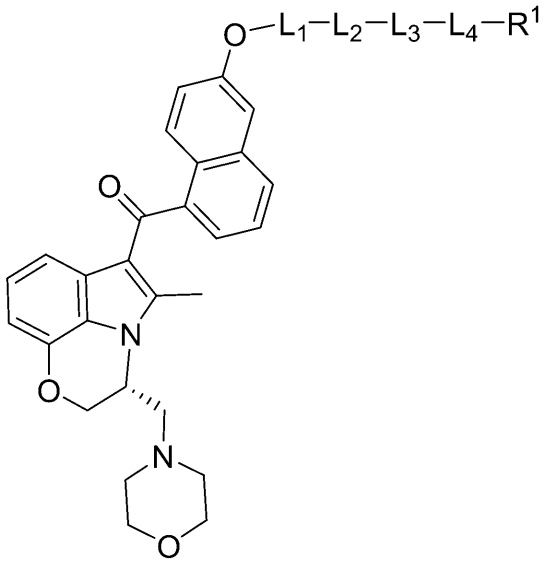
式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４９】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４０】



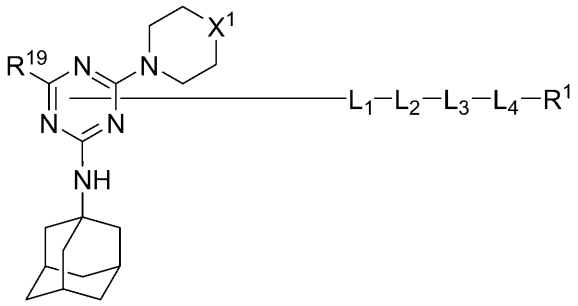
式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００５０】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＸ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４１】



式（ＩＸ）

（式中、
Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘ^{1}は、ＮＲ^{10}またはＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、及びＲ^{12}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{19}は、水素、－ＳＯ$_{n19}$Ｒ^{19A}、－ＳＯ$_{v19}$ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＯＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{19D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{19D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＯＲ^{19A}、－ＮＲ^{19B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{19A}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{19D}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{19D}、－ＮＲ^{19B}ＯＲ^{19D}、任意選

択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{19B}及びR^{19C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

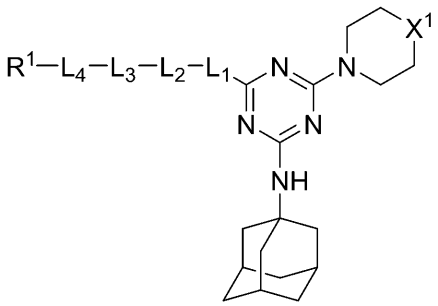
$n19$は、0、1、2、3、または4であり、

$v19$は、1または2である）。

【００５１】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＸ－ａ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４２】



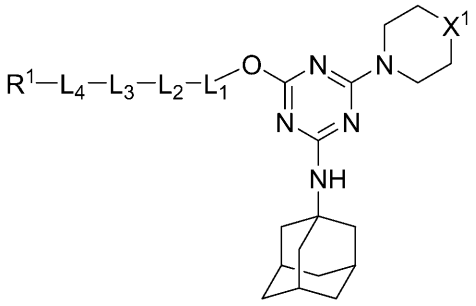
式（ＩＸ－ａ－１）

（式中、X^1、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００５２】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＸ－ａ－２）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４３】



式（ＩＸ－ａ－２）

（式中、X^1、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００５３】

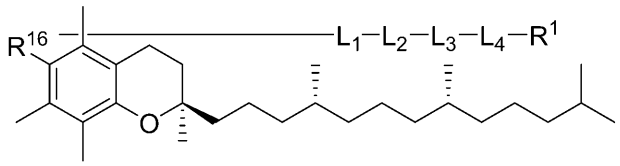
いくつかの実施形態において、X^1は、NR^{10}であり、R^{10}は、水素または任意選択により置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{10}は、水素、－CH_3、または－CH_2CH_2Fである。いくつかの実施形態において、X^1は、CR^1

$^{1}R^{12}$であり、R^{11}及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{11}は、水素、－CH_3、または－CH_2CH_2Fであり、R^{12}は水素である。

【００５４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｘ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４４】



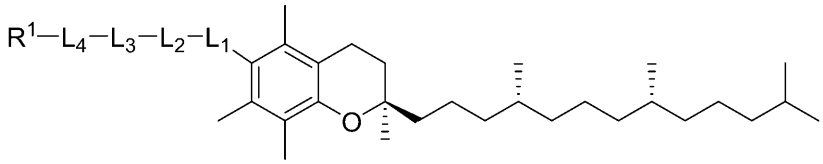
式（Ｘ）

（式中、
L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
R^{16}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－NO_2、－$NR^{16B}R^{16C}$、－C（O）R^{16D}、－C（O）OR^{16D}、－C（O）$NR^{16B}R^{16C}$、－OR^{16A}、－NR^{16B}C（O）R^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、及びR^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよい）。

【００５５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｘ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４５】



式（Ｘ－ａ）

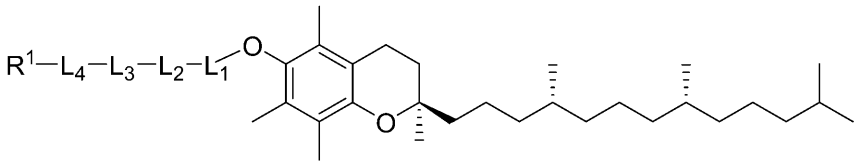
（式中、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００５６】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｘ－ａ－１）の構造を含む、化合物、な

らびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化４６】



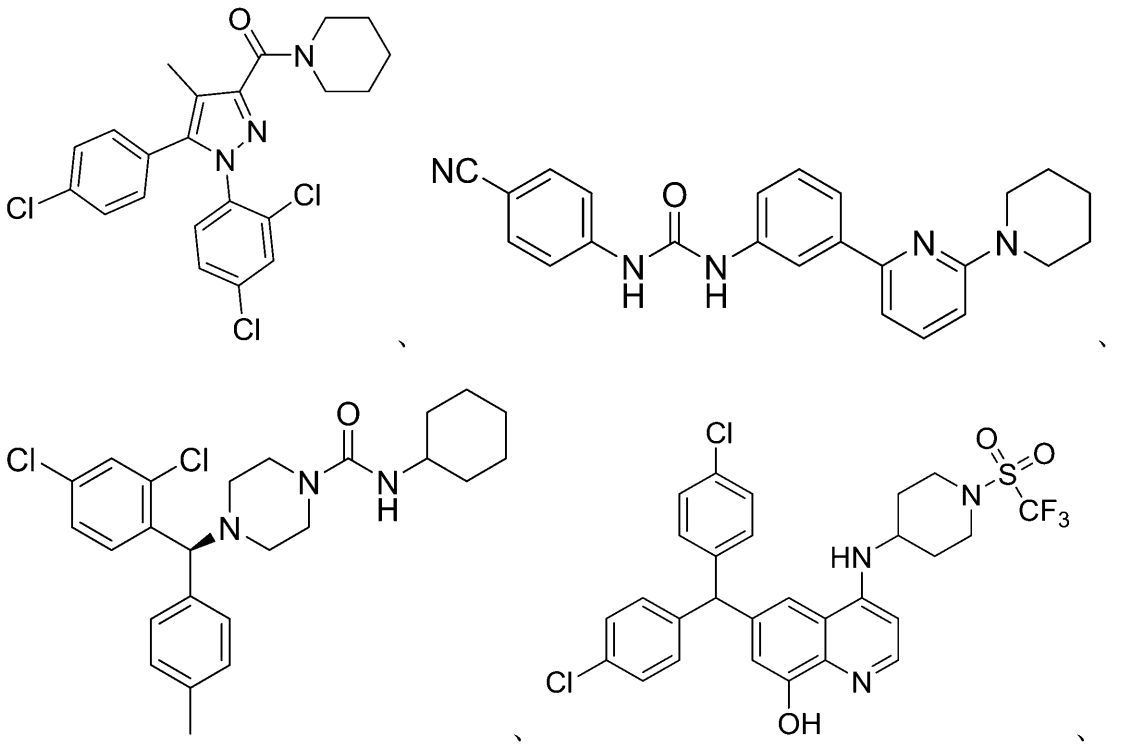
式（Ｘ－ａ－１）

（式中、R^1、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００５７】

ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、構造：

【化４７】

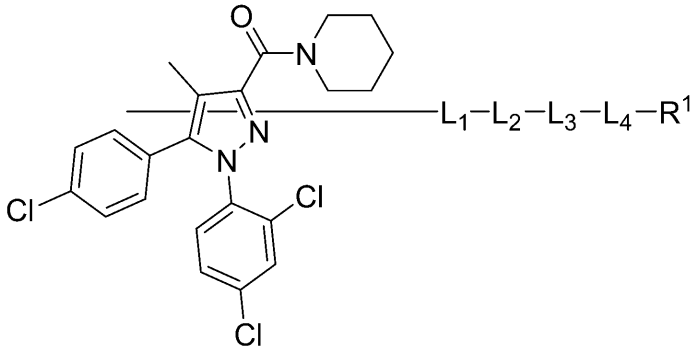


またはその誘導体を含む。

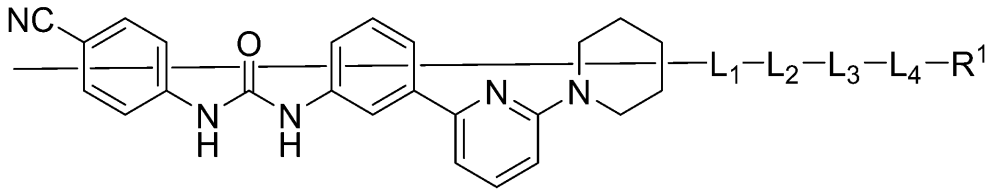
【００５８】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造を含む：

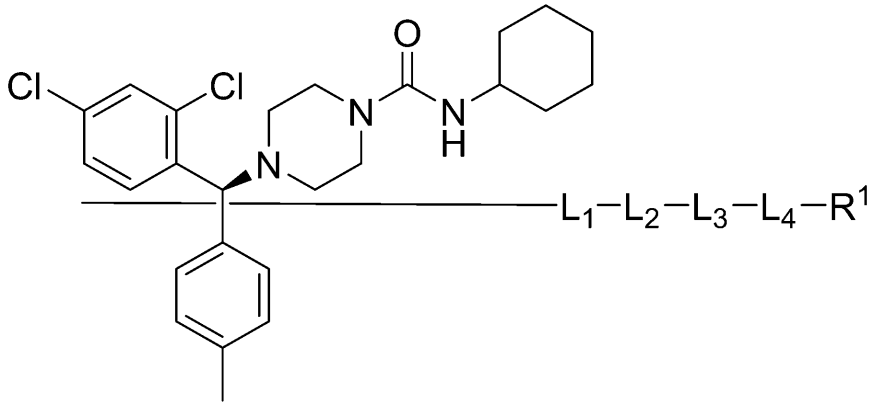
【化４８】



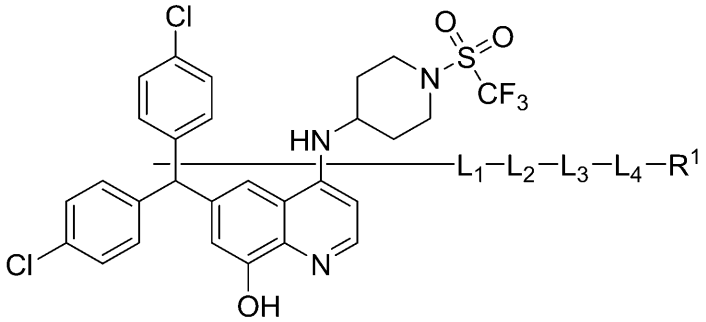
、



、



または



（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

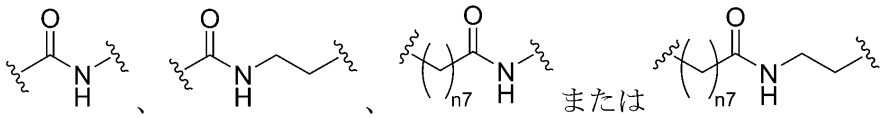
【００５９】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$のそれぞれは、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である。

【００６０】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_{1}$は、結合である。ある特定の実施形態において、Ｌ$_{1}$は、酸素である。ある特定の実施形態において、Ｌ$_{1}$は、構造

【化４９】

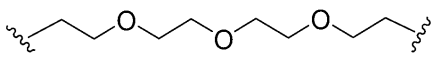


を含み、式中、ｎ７は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。

【００６１】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_2$は、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_2$は、任意選択により置換されたアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_2$は、構造

【化５０】

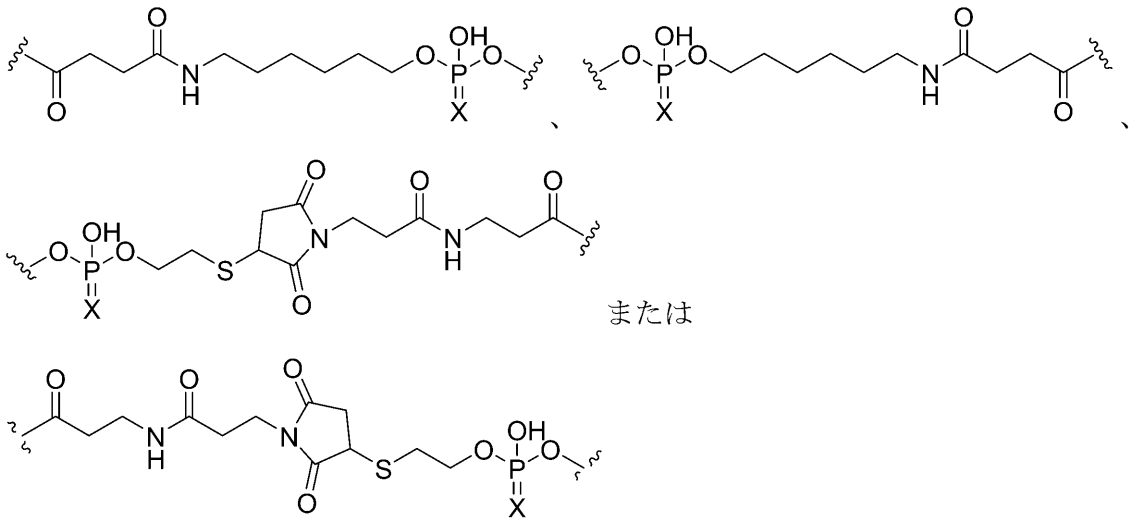


を含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_4$は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーまたは結合である。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。いくつかの実施形態において、Ｌ$_4$は、

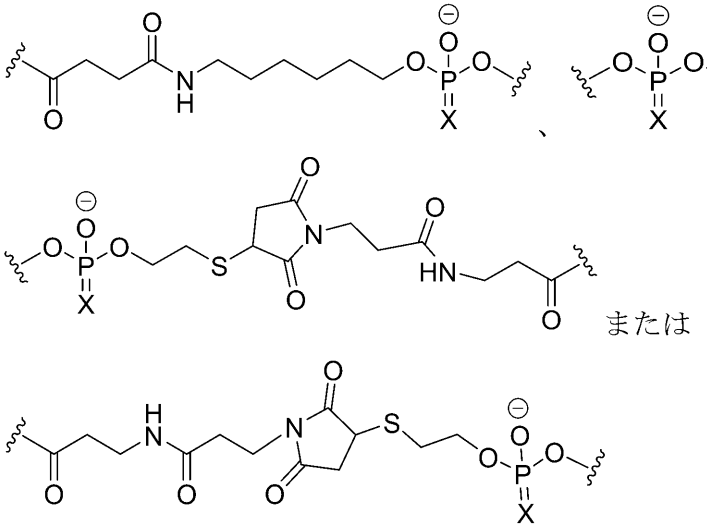
【化５１】



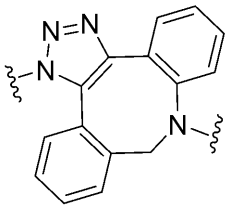
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_4$は、構造

【化５２】

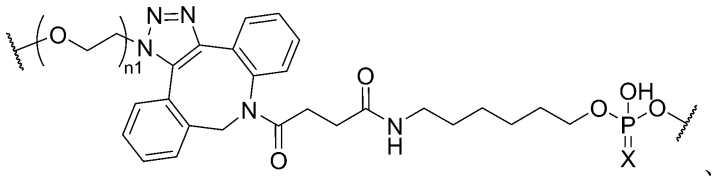
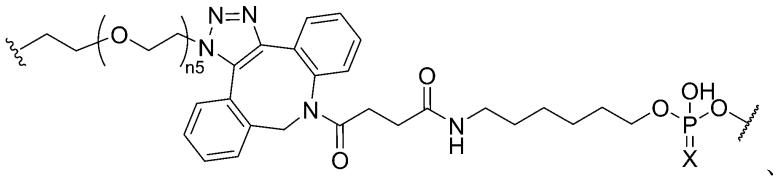
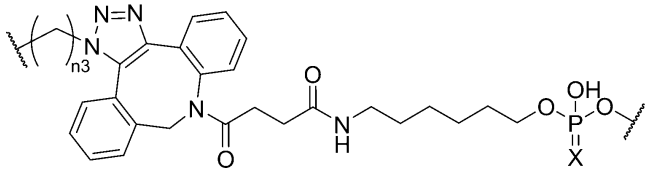
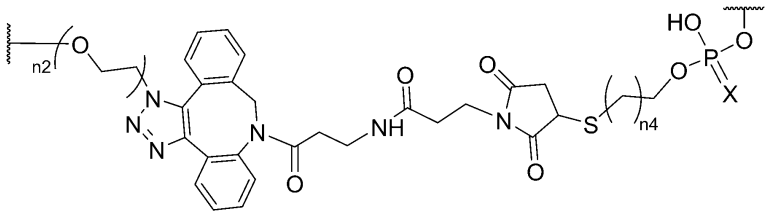
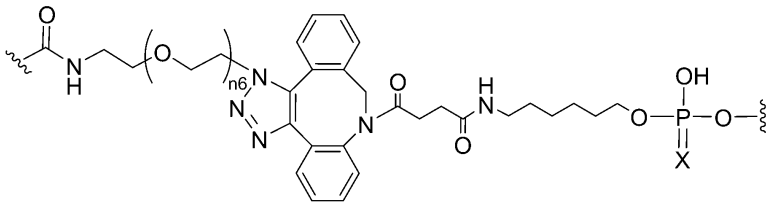
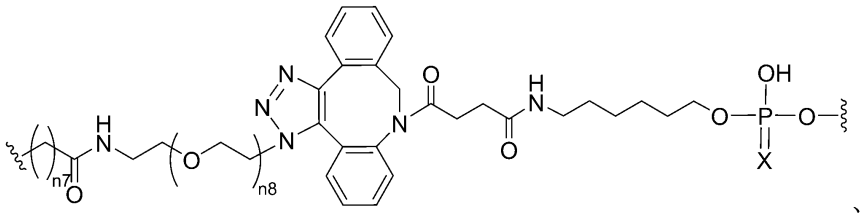
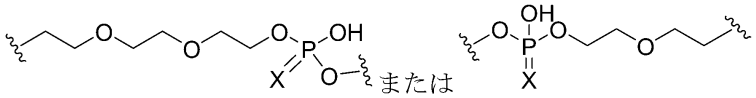


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである。
【００６３】
いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の一方は、任意選択により置換されたホスホジエステル結合または任意選択により置換されたホスホロチオエート結合であり、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の他方は、結合である。いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$は、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_3$は、構造
【化５３】



を含む。
【００６４】
いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、一緒になって、構造：

【化５４】

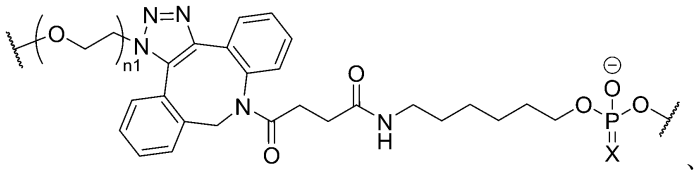
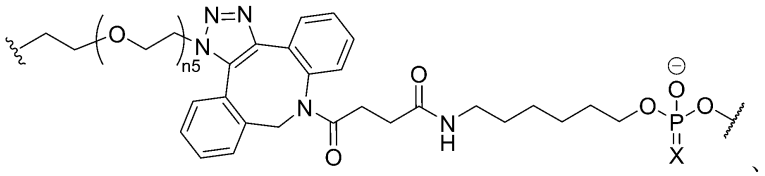
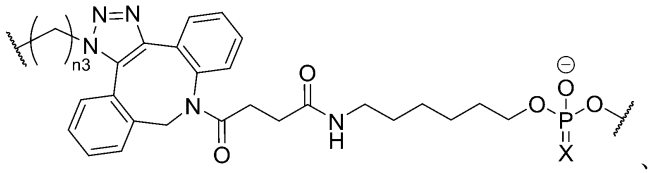
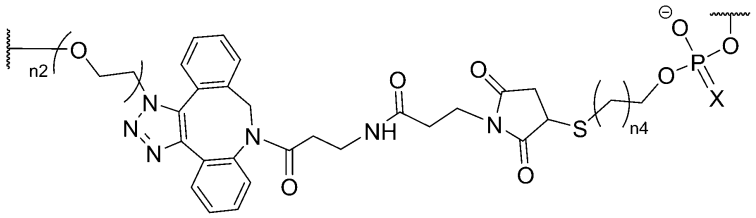
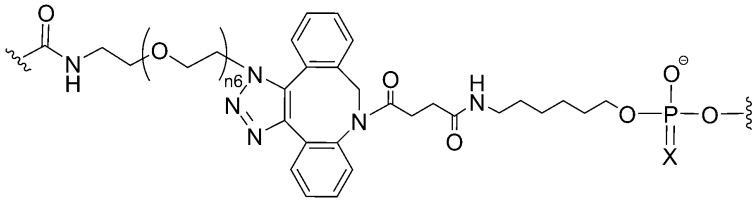
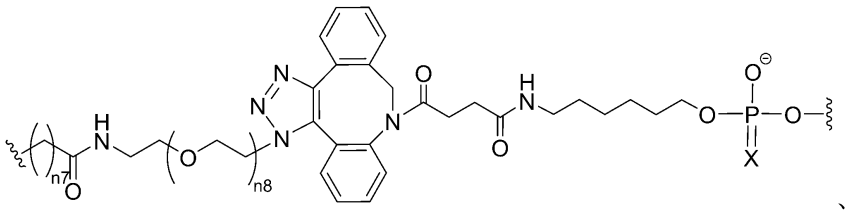
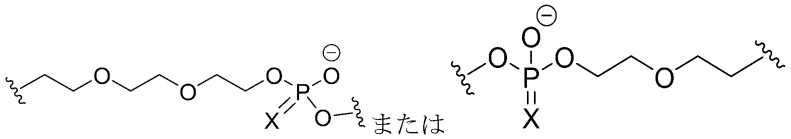

、

、

、

、

、

、

または

を含み、式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である。

【００６５】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、一緒になって、構造：

【化５５】

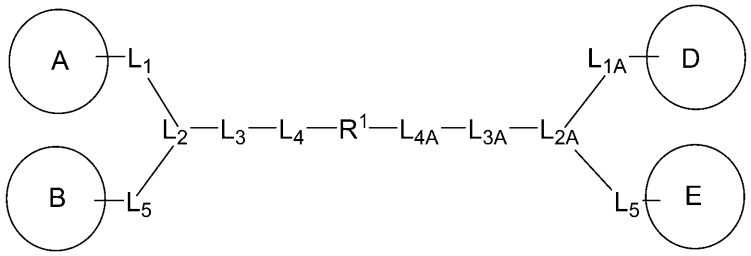

、

、

、

、

、

、

または

を含み、式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である。

【００６６】

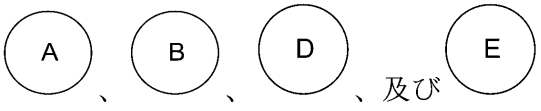
いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｓである。いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｏである。

【００６７】
別の態様において、本開示は、式（ＩＶ’）の構造またはその塩を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化５６】

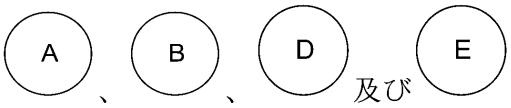


式（ＩＶ’）

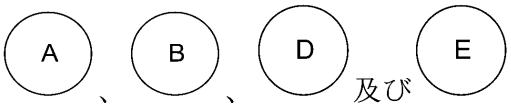
（式中、
【化５７】



は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化５８】

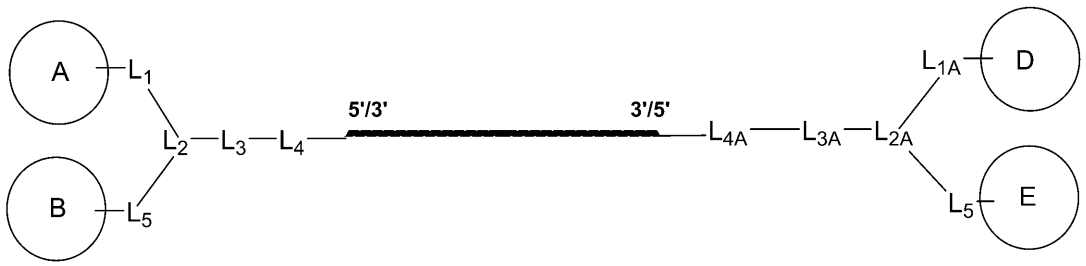


のうちの１つは、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化５９】



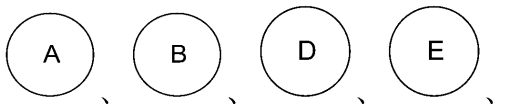
の残りは、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_{1A}$、Ｌ$_{2A}$、Ｌ$_{A3}$、Ｌ$_{A4}$、及びＬ$_{A5}$のそれぞれは、それぞれ独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【００６８】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＶ’’）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化６０】

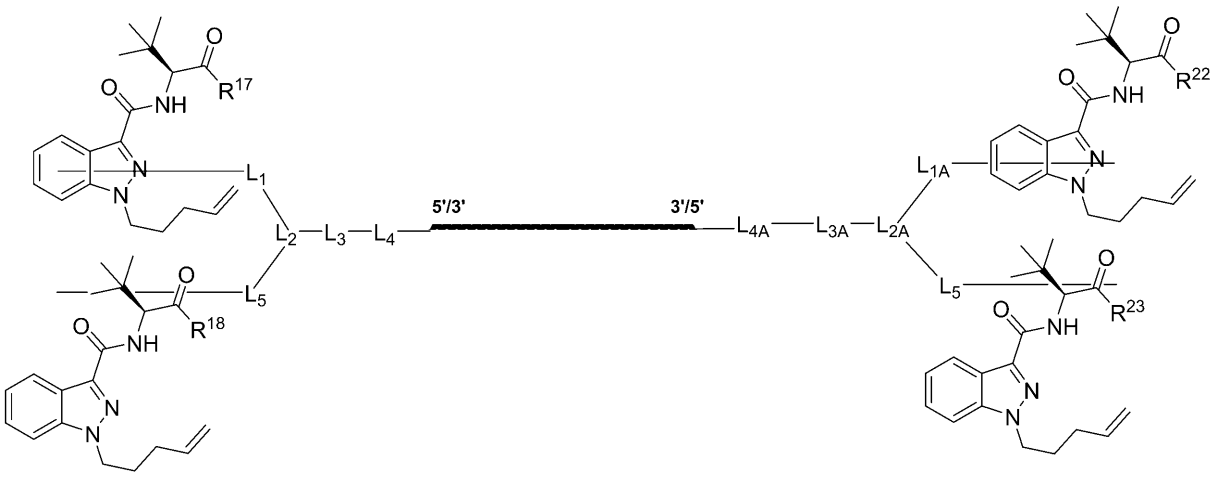


（式中、
【化６１】

は、オリゴヌクレオチドであり、
【化６２】



L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}、及びL_{A5}は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００６９】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＶ’’－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化６３】



式（ＩＶ’’－ａ）

（式中、R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17}$

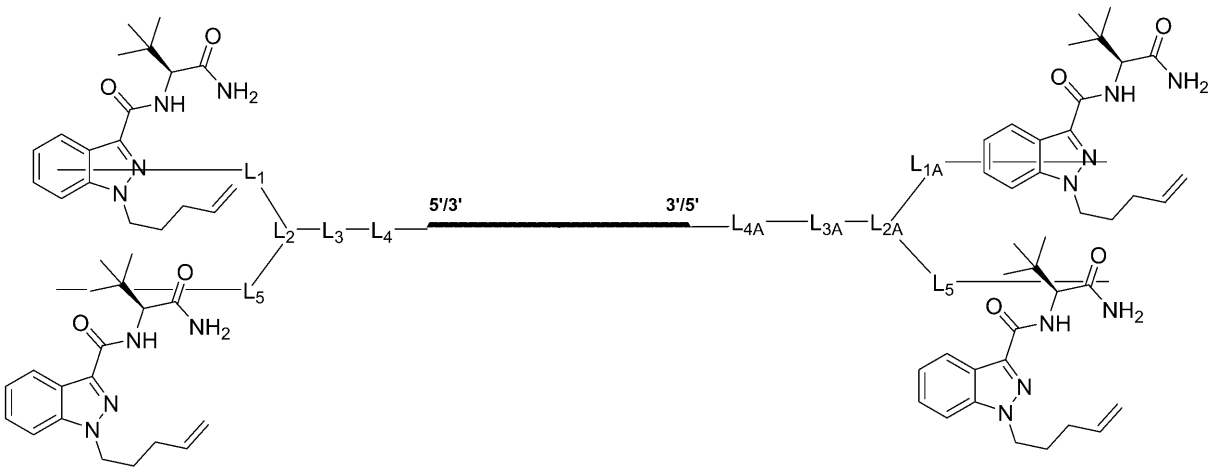
^{D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}は、水素、$-SO_{n22}R^{22A}$、$-SO_{v22}NR^{22B}R^{22C}$、$-NHNR^{22B}R^{22C}$、$-ONR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NHNR^{22B}R^{22C}$、$-NHC(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-NR^{22B}R^{22C}$、$-C(O)R^{22D}$、$-C(O)OR^{22D}$、$-C(O)NR^{22B}R^{22C}$、$-OR^{22A}$、$-NR^{22B}SO_2R^{22A}$、$-NR^{22B}C(O)R^{22D}$、$-NR^{22B}C(O)OR^{22D}$、$-NR^{22B}OR^{22D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{23}は、水素、$-SO_{n23}R^{23A}$、$-SO_{v23}NR^{23B}R^{23C}$、$-NHNR^{23B}R^{23C}$、$-ONR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NHNR^{23B}R^{23C}$、$-NHC(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-NR^{23B}R^{23C}$、$-C(O)R^{23D}$、$-C(O)OR^{23D}$、$-C(O)NR^{23B}R^{23C}$、$-OR^{23A}$、$-NR^{23B}SO_2R^{23A}$、$-NR^{23B}C(O)R^{23D}$、$-NR^{23B}C(O)OR^{23D}$、$-NR^{23B}OR^{23D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、$-SO_{n24}R^{24A}$、$-SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、$-NHNR^{24B}R^{24C}$、$-ONR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、$-NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-NR^{24B}R^{24C}$、$-C(O)R^{24D}$、$-C(O)OR^{24D}$、$-C(O)NR^{24B}R^{24C}$、$-OR^{24A}$、$-NR^{24B}SO_2R^{24A}$、$-NR^{24B}C(O)R^{24D}$、$-NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、$-NR^{24B}OR^{24D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{22A}、R^{22B}、R^{22C}、R^{22D}、R^{23A}、R^{23B}、R^{23C}、及びR^{23D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n17$、$n18$、$n22$、及び$n23$は、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、
$v17$、$v18$、$v22$、及び$v23$は、それぞれ独立して、1または2である）。

【００７０】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＶ’’－ｂ）の構造を含む、化合物、な

らびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化６４】



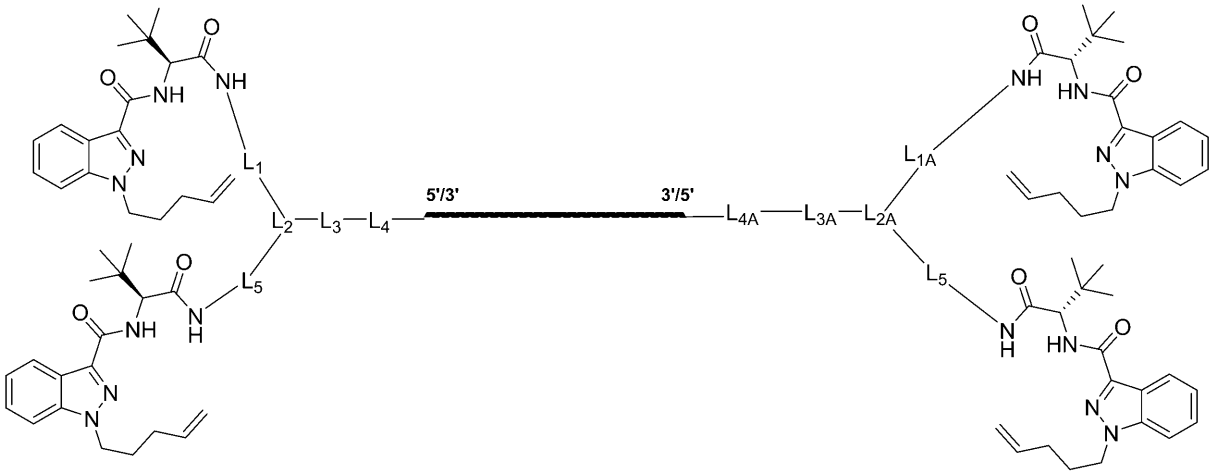
式（ＩＶ’’－ｂ）

（式中、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}、及びL_{A5}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００７１】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＶ’’－ｂ－１）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化６５】



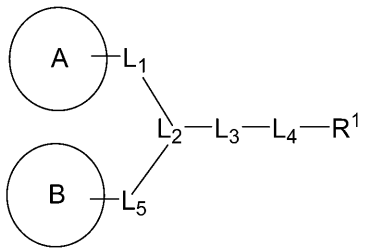
式（ＩＶ’’－ｂ－１）

（式中、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_{1A}、L_{2A}、L_{A3}、L_{A4}、及びL_{A5}は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００７２】

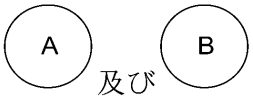
いくつかの態様において、本開示は、式（ＩＶ）の構造またはその塩を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化６６】

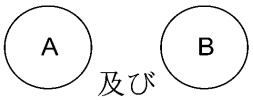


式（ＩＶ）

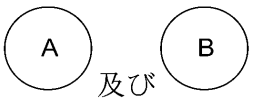
（式中、
【化６７】



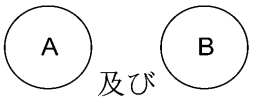
は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化６８】



の一方は、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化６９】



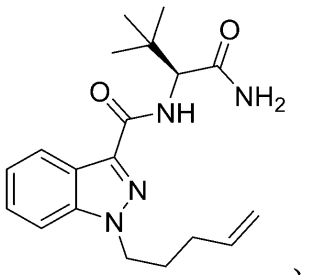
の他方は、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【００７３】
いくつかの実施形態において、
【化７０】



は、それぞれ独立して、ＣＢ$_1$リガンドである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方は、ＣＢ$_1$アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方は、ＣＢ$_1$アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、選択的リガンドである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、非選択的リガンドである。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンド

のそれぞれは、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗CB_1抗体、及びその誘導体からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態において、CB_1リガンドのそれぞれは、構造

【化７１】



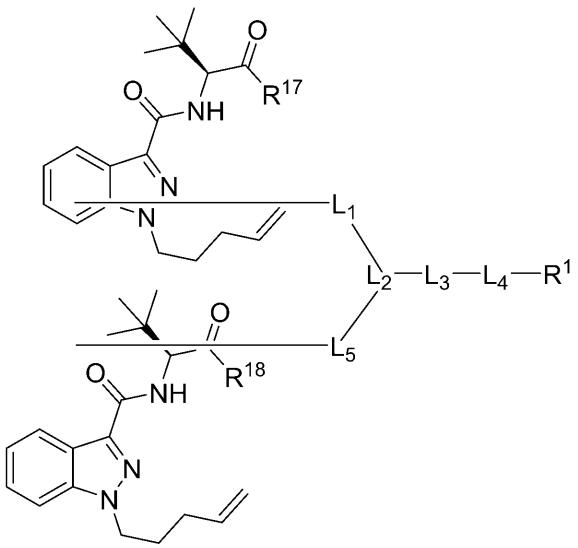
、

またはその誘導体を含む。

【００７４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｖ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化７２】



式（Ｖ）

（式中、

R^{17}は、水素、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{1}$

^{17D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{17B}Ｒ^{17C}、－ＯＲ^{17A}、－ＮＲ^{17B}ＳＯ$_2$Ｒ^{17A}、－ＮＲ^{17B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{17D}、－ＮＲ^{17B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{17D}、－ＮＲ^{17B}ＯＲ^{17D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ^{18}は、水素、－ＳＯ$_{n18}$Ｒ^{18A}、－ＳＯ$_{v18}$ＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＮＨＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＯＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{18D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{18D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＯＲ^{18A}、－ＮＲ^{18B}ＳＯ$_2$Ｒ^{18A}、－ＮＲ^{18B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{18D}、－ＮＲ^{18B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{18D}、－ＮＲ^{18B}ＯＲ^{18D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、Ｒ^{17A}、Ｒ^{17B}、Ｒ^{17C}、Ｒ^{17D}、Ｒ^{18A}、Ｒ^{18B}、Ｒ^{18C}、及びＲ^{18D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{17B}及びＲ^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合しているＲ^{17B}及びＲ^{17C}置換基またはＲ^{18B}及びＲ^{18C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

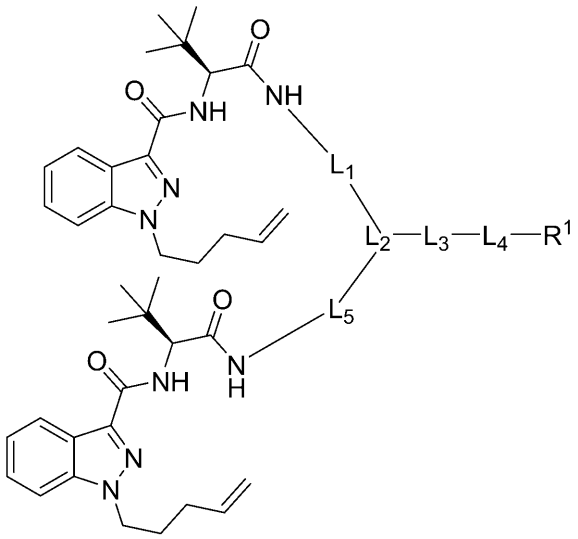
ｎ１７及びｎ１８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１７及びｖ１８は、それぞれ独立して、１または２である）。

【００７５】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（Ｖ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化７３】

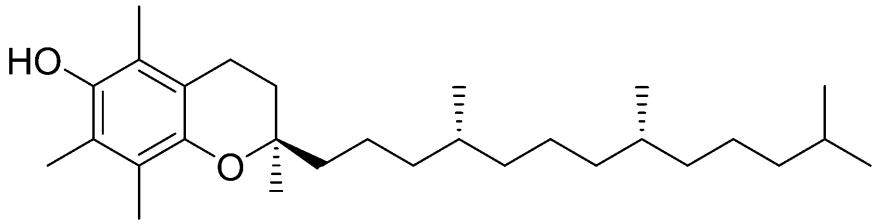


式（Ｖ－ａ）

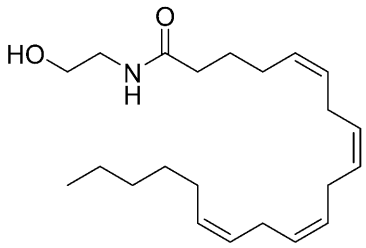
（式中、Ｒ^1、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００７６】

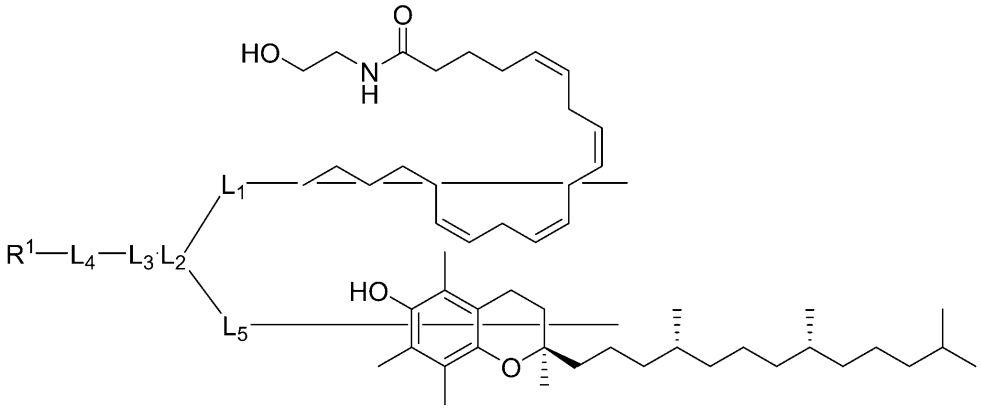
いくつかの実施形態において、本開示は、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供し、構造：
【化７４】



またはその誘導体を含み、他方のＣＢ$_1$リガンドは、構造：
【化７５】



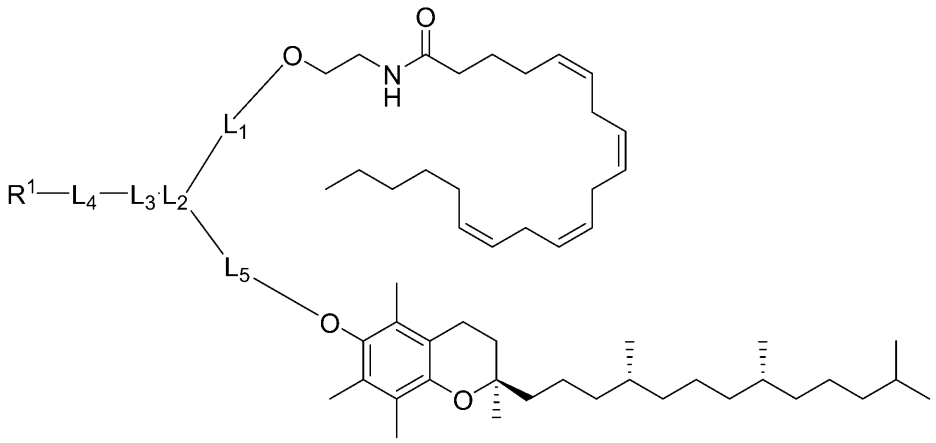
またはその誘導体を含む。
【００７７】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＸ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化７６】



式（ＩＸ）

（式中、Ｒ^1、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００７８】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＩＸ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化７７】



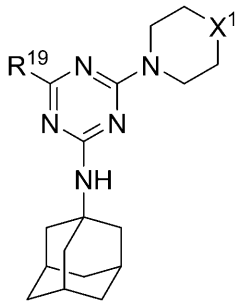
式（ＩＸ－ａ）

（式中、Ｒ^{1}、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、及びＬ$_{5}$は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００７９】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供し、ここで、ＣＢ$_{1}$リガンドのそれぞれは、独立して、以下の構造を含む：

【化７８】



式（ＩＸ）

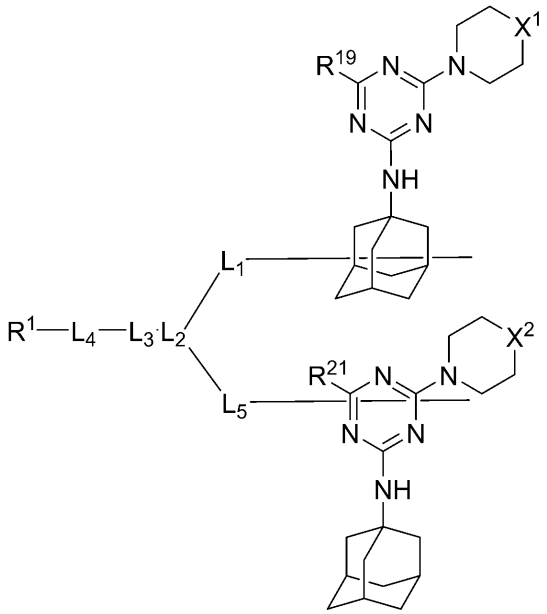
（式中、
Ｘ^{1}は、ＮＲ^{10}またはＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、及びＲ^{12}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{19}は、水素、－ＳＯ$_{n19}$Ｒ^{19A}、－ＳＯ$_{v19}$ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＯＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{19D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{19D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{19B}Ｒ^{19C}、－ＯＲ^{19A}、－ＮＲ^{19B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{19A}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{19D}、－ＮＲ^{19B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{19D}、－ＮＲ^{19B}ＯＲ^{19D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{19A}、Ｒ^{19B}、Ｒ^{19C}、及びＲ^{19D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－

ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１９Ｂ及びＲ１９Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９は、１または２である）。

【００８０】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化７９】



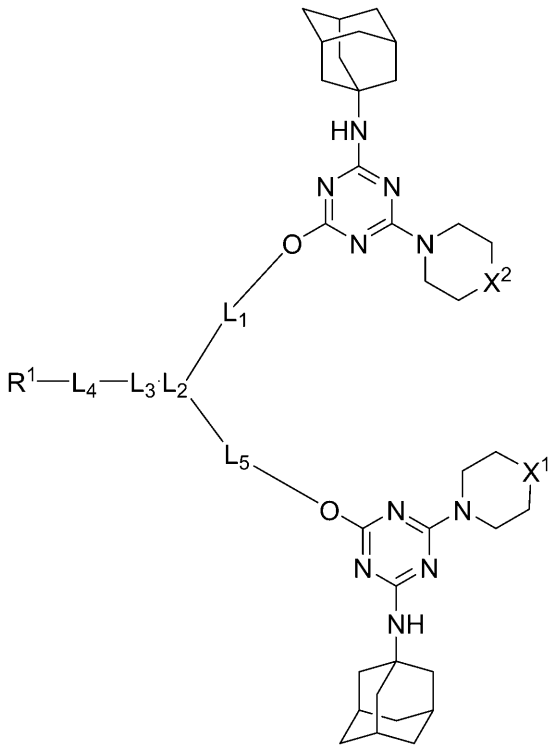
式（ＸＩ）

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５は、本明細書に記載されるとおりであり、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｘ２は、ＮＲ１３またはＣＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９Ａ、Ｒ１９Ｂ、Ｒ１９Ｃ、Ｒ１９Ｄ、Ｒ２１Ａ、Ｒ２１Ｂ、Ｒ２１Ｃ、及びＲ２１Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ２１Ｂ及びＲ２１Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２である）。

【００８１】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＸＩ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化８０】



式（ＸＩ－ａ）

（式中、X^1、X^2、L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００８２】

いくつかの実施形態において、X^1は、NR^{10}であり、X^2は、NR^{13}であり、R^{10}及びR^{13}は、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{10}及びR^{13}は、それぞれ独立して、水素、－CH_3、または－CH_2CH_2Fである。いくつかの実施形態において、X^1は、$CR^{11}R^{12}$であり、X^2は、$CR^{14}R^{15}$であり、R^{11}、R^{12}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{12}及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素、－CH_3、または－CH_2CH_2Fであり、R^{11}及びR^{14}は、それぞれ独立して、水素である。

【００８３】

いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5のそれぞれは、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である。

【００８４】

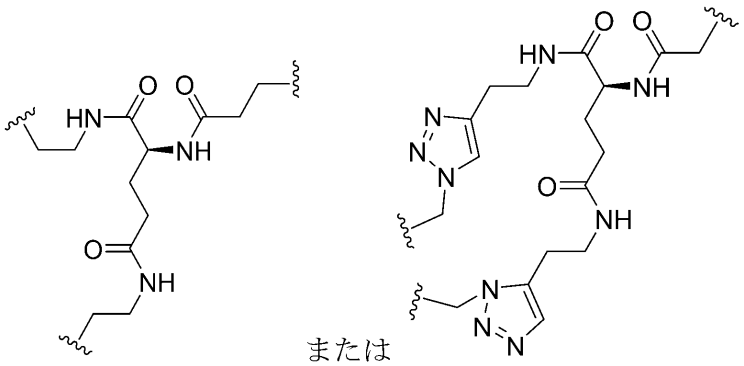
いくつかの実施形態において、L_1及びL_5は、それぞれ、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、L_1及びL_5は、それぞれ、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換さ

れたＰＥＧリンカーである。

【００８５】

いくつかの実施形態において、L_2は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、L_2は、構造

【化８１】

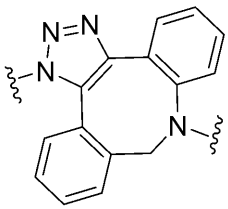


を含む。

【００８６】

いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、L_3は、構造

【化８２】

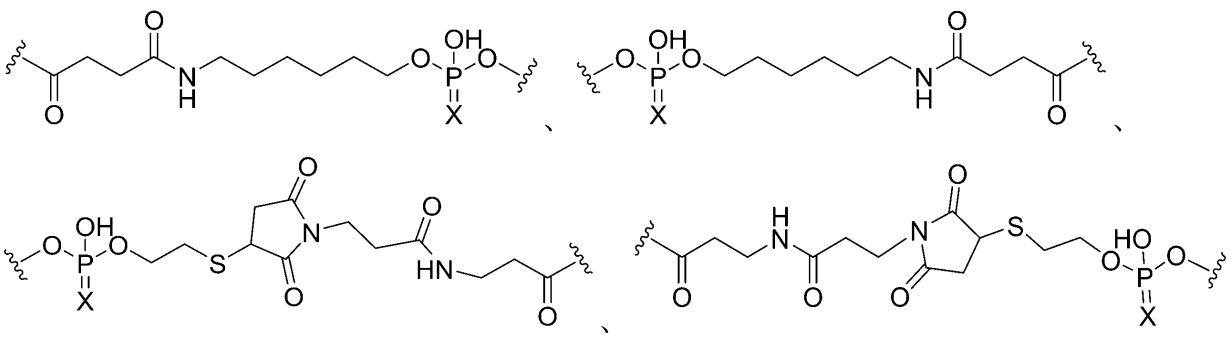


を含む。

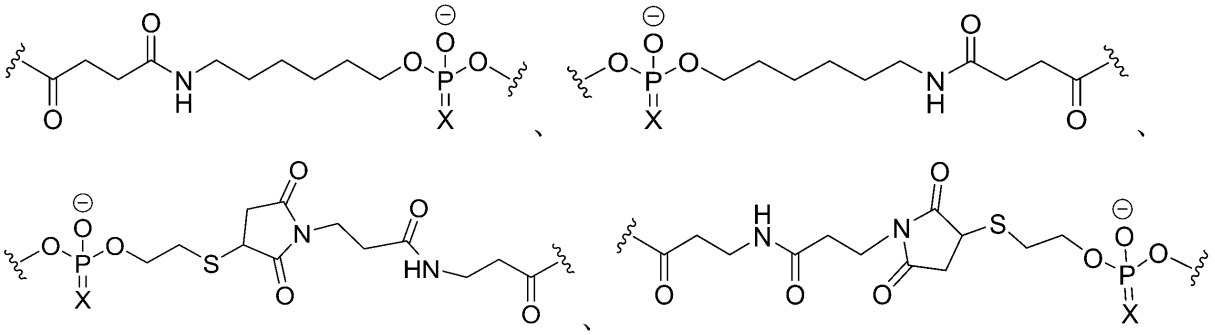
【００８７】

いくつかの実施形態において、L_4は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。いくつかの実施形態において、L_4は、構造

【化８３】

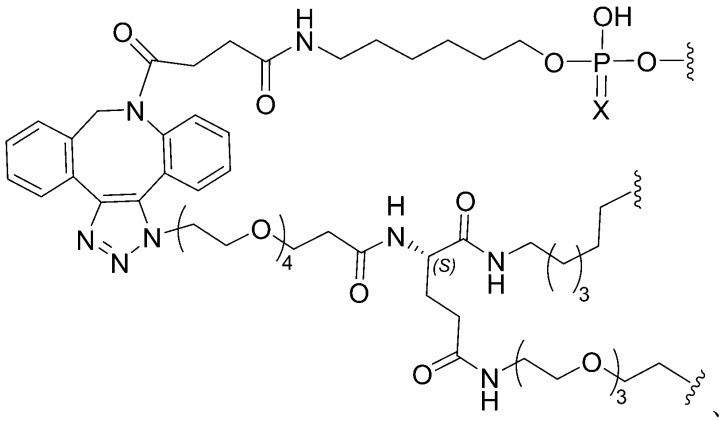


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、Ｌ４は、構造
【化８４】

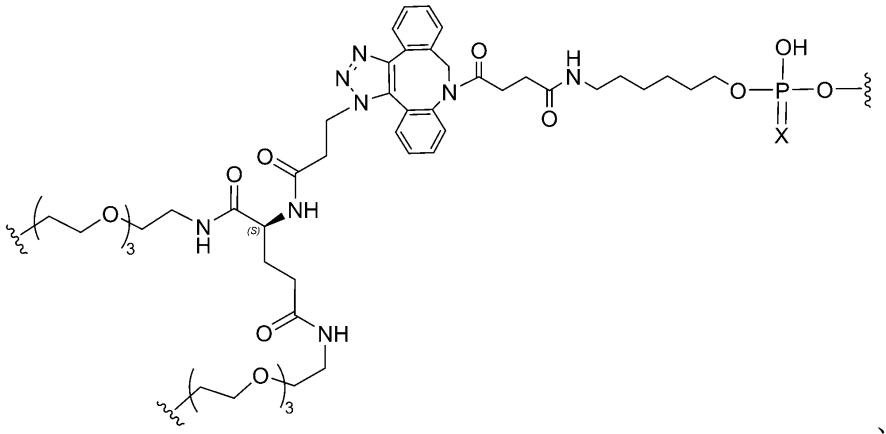


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである。
【００８８】
いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｓである。いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｏである。
【００８９】
いくつかの実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５は、一緒になって、
構造：

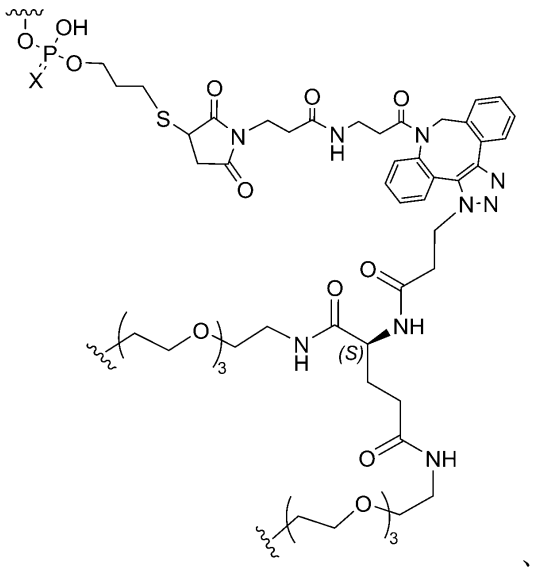
【化８５－１】



、

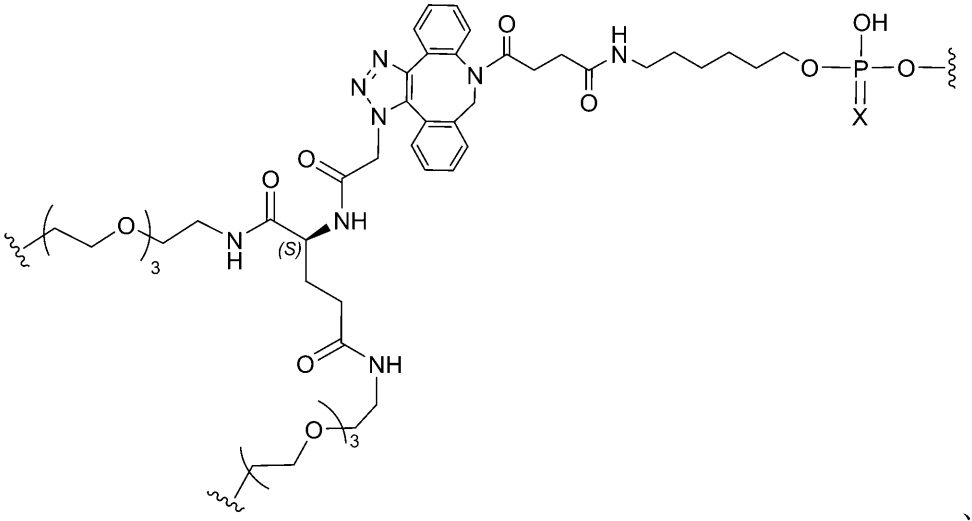


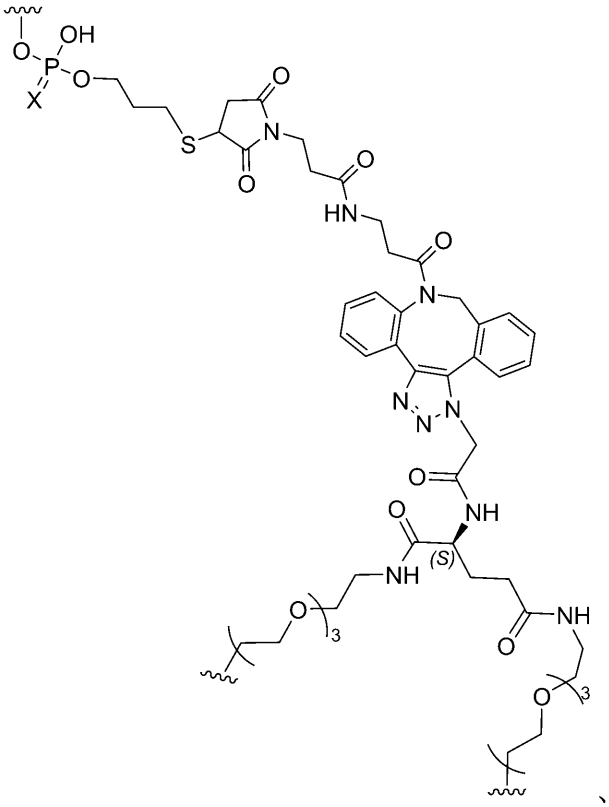
、



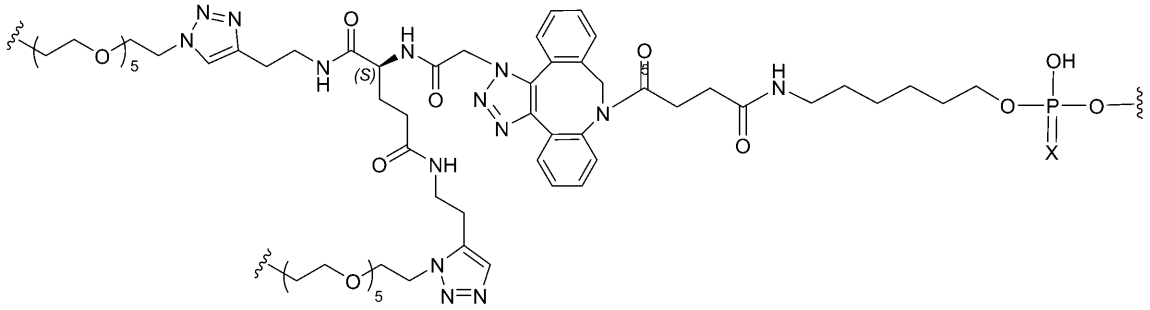
、

【化８５－２】

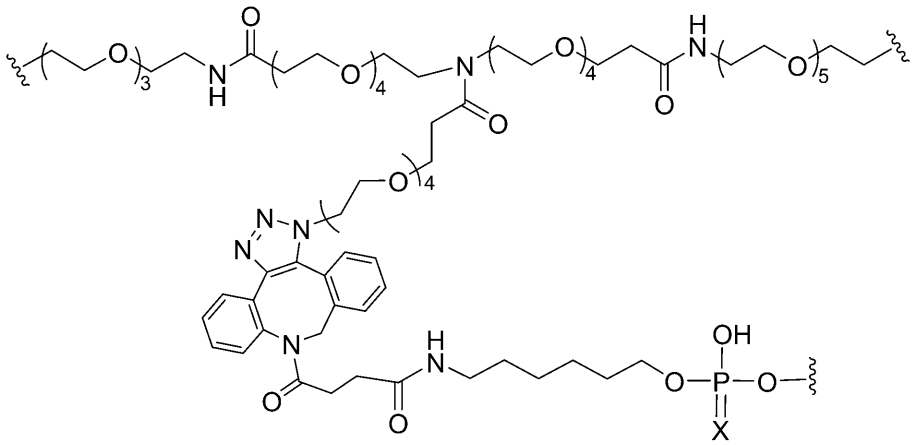




【化８５－３】



または

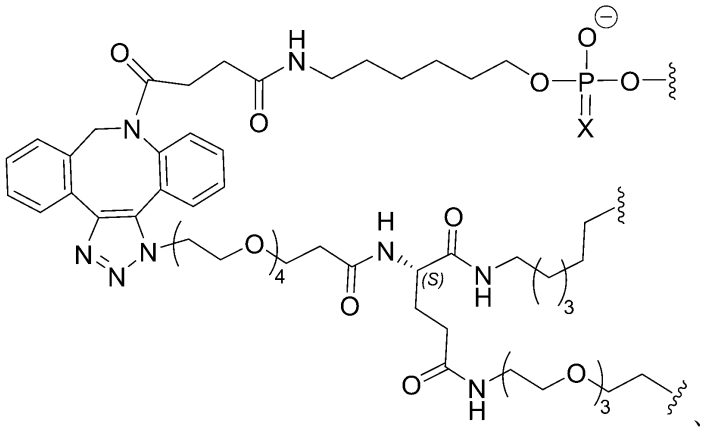


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

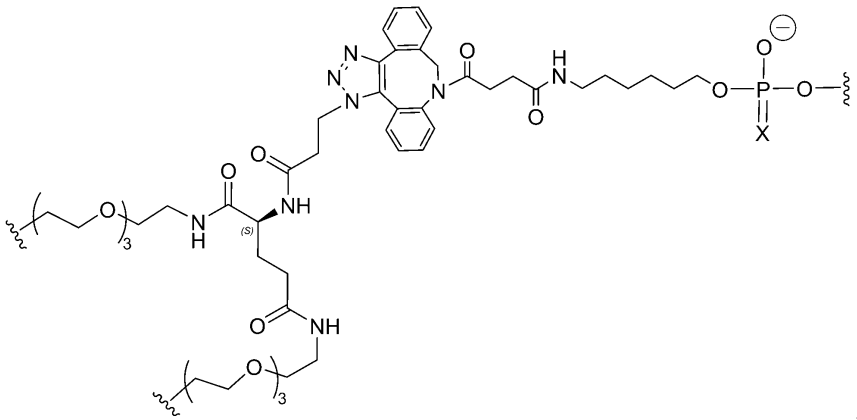
【００９０】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$は、一緒になって、構造：

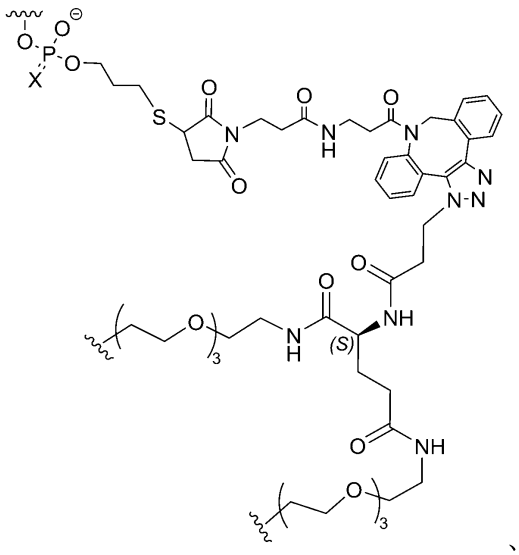
【化８６－１】



、

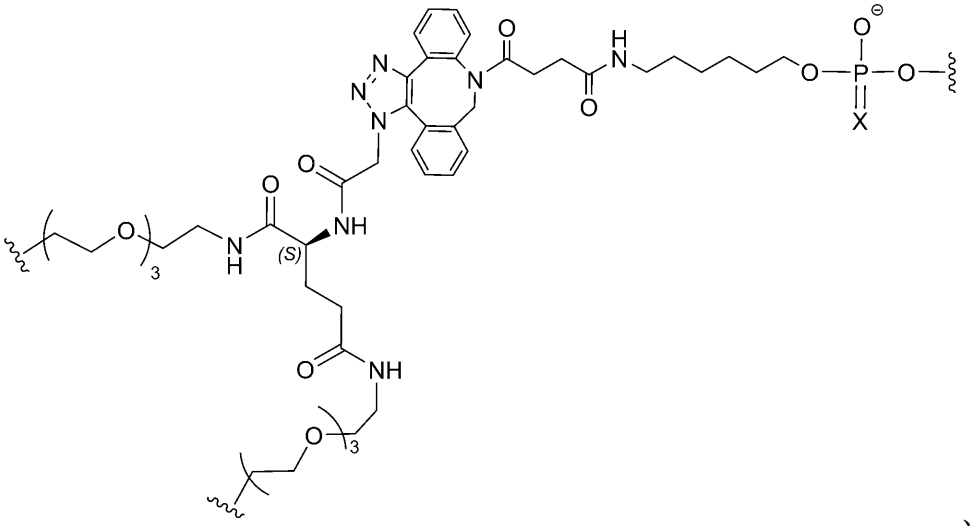


、

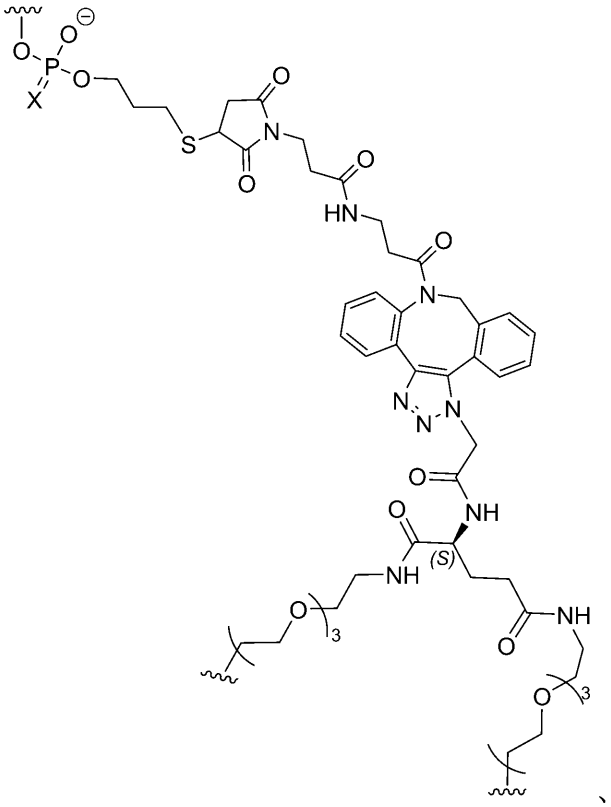


、

【化８６－２】

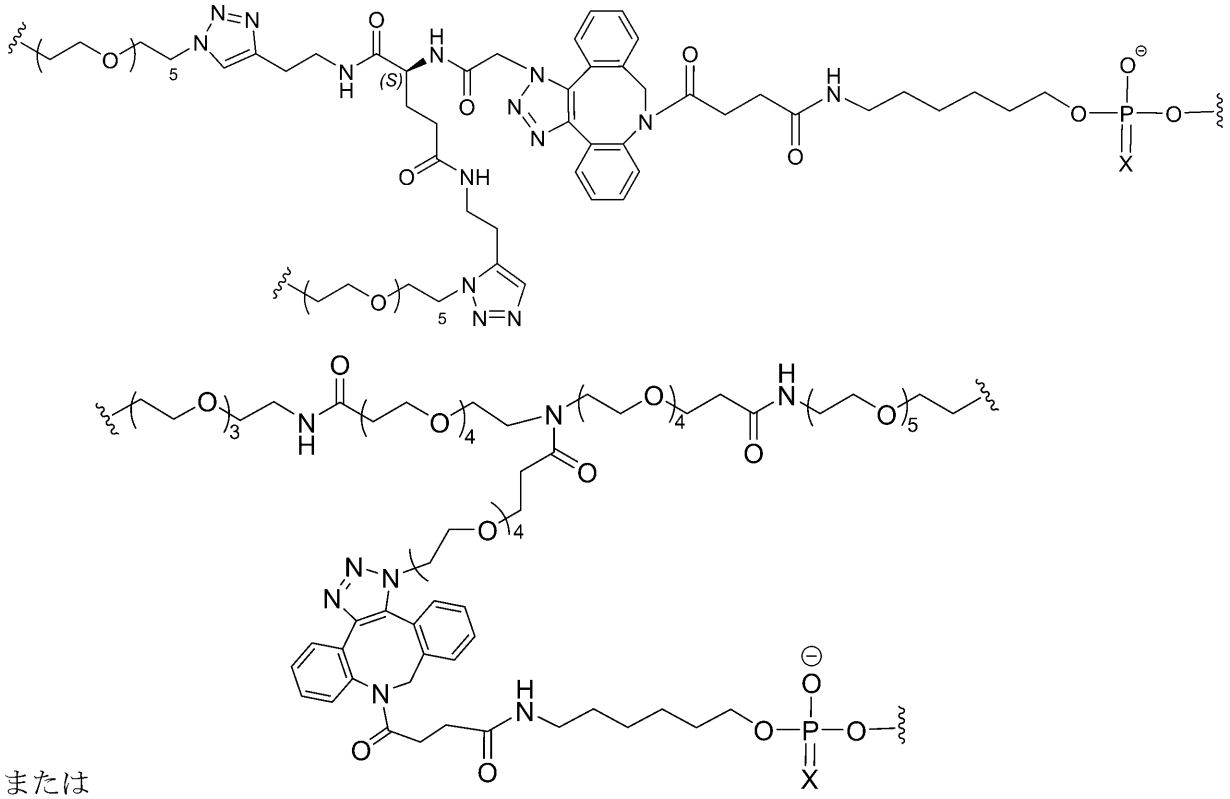


、



、

【化８６－３】



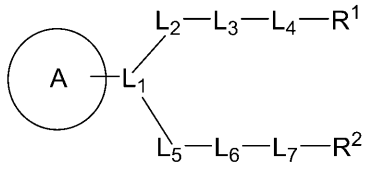
または

を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【００９１】

いくつかの態様において、本開示は、式（ＶＩ）の構造またはその塩を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化８７】



式（ＶＩ）

（式中、

【化８８】

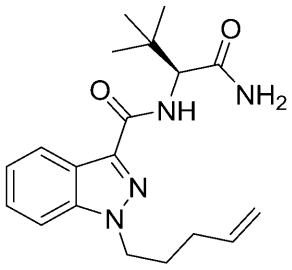


は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

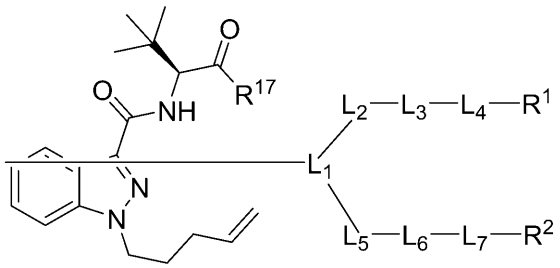
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【００９２】
いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アンタゴニストである。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、構造
【化８９】



を含む。
【００９３】
いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：
【化９０】



式（ＶＩＩ）

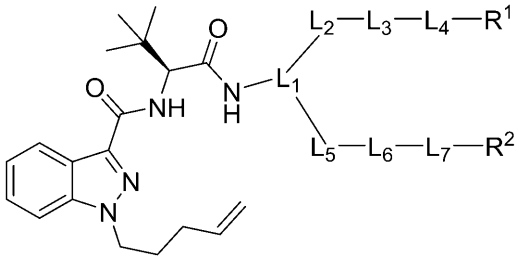
（式中、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、及びR^{17D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
n_{17}は、０、１、２、３、または４であり、
v_{17}は、１または２である）。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本開示は、式（ＶＩＩ－ａ）の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

【化９１】



式（ＶＩＩ－ａ）

（式中、R^1、R^2、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００９５】

いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7のそれぞれは、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である。

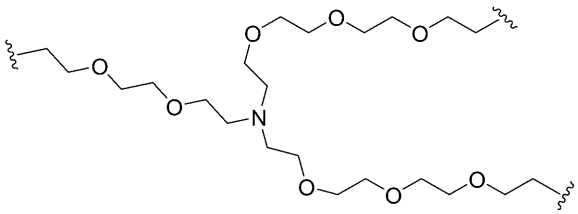
【００９６】

いくつかの実施形態において、L_1は、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、L_1は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。

【００９７】

いくつかの実施形態において、L_2及びL_5は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、L_2及びL_5は、それぞれ独立して、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、L_1、L_2、及びL_5は、一緒になって、構造

【化９２】

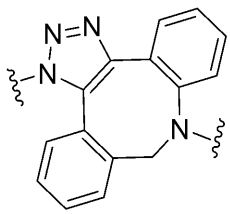


を含む。

【００９８】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ、構造

【化９３】

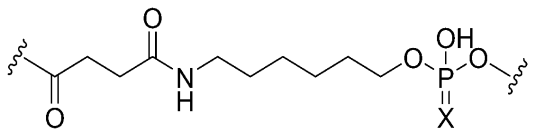


を含む。

【００９９】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_4$及びＬ$_7$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。いくつかの実施形態において、Ｌ$_4$及びＬ$_7$は、それぞれ、構造

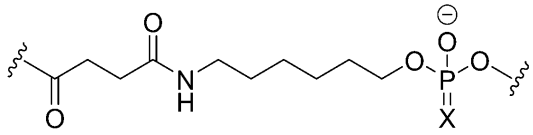
【化９４】



を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_4$及びＬ$_7$は、それぞれ、構造

【化９５】



を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

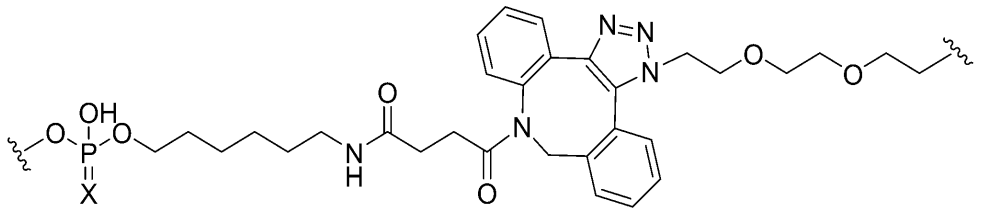
【０１００】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その５’末端で結合される。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その３’末端で結合される。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される。いくつかの実施形態において、内部位置は、ヌクレオシド間連結にある。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、１つ以上の追加のＣＢ$_{1}$リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２、３、４、５、または５を超える追加のＣＢ$_{1}$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、追加のＣＢ$_{1}$リガンドは、オリゴヌクレオチドの５’末端、オリゴヌクレオチドの３’末端、オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドである。

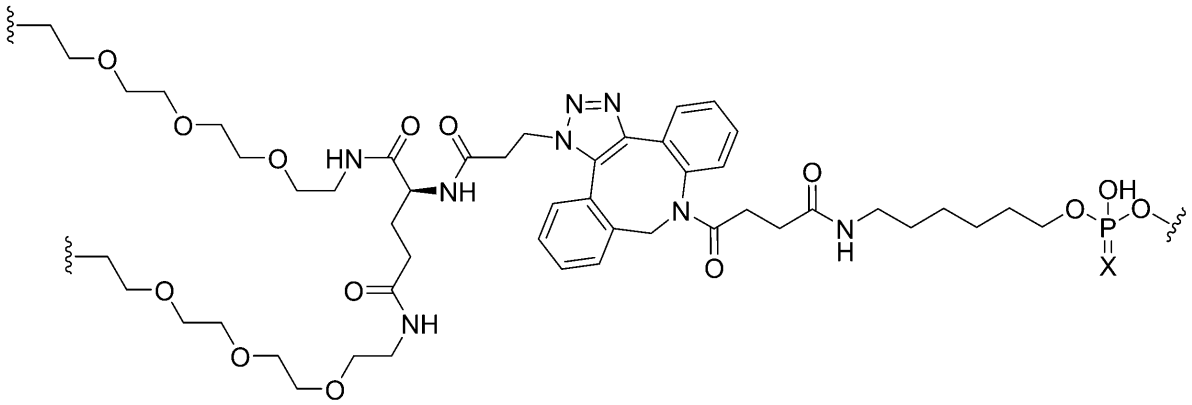
【０１０１】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、一緒になって、構造：

【化９６】



または



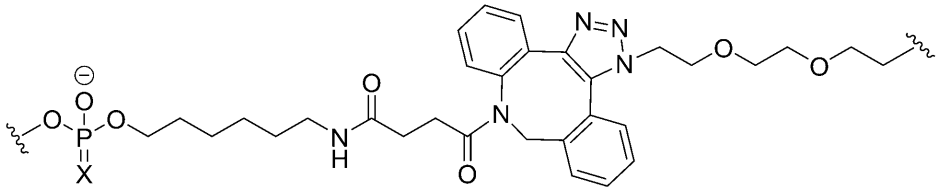
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

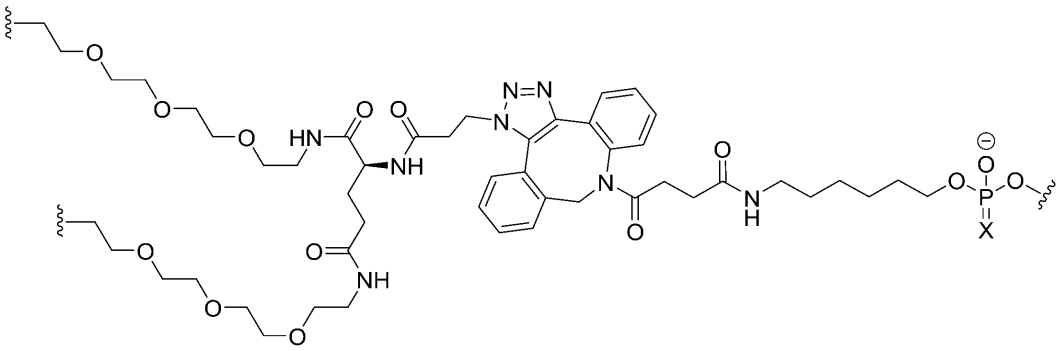
【０１０２】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$は、一緒になって、構造：

【化９７】



または

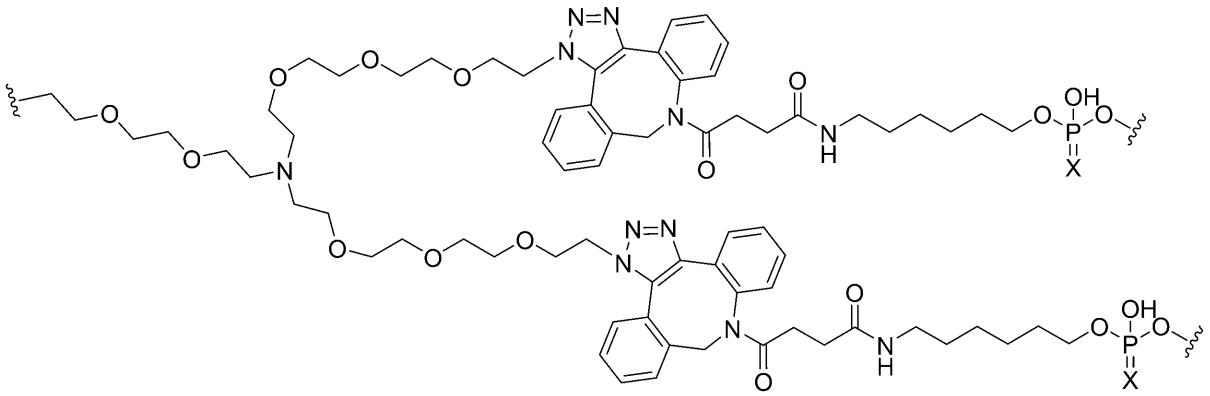


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

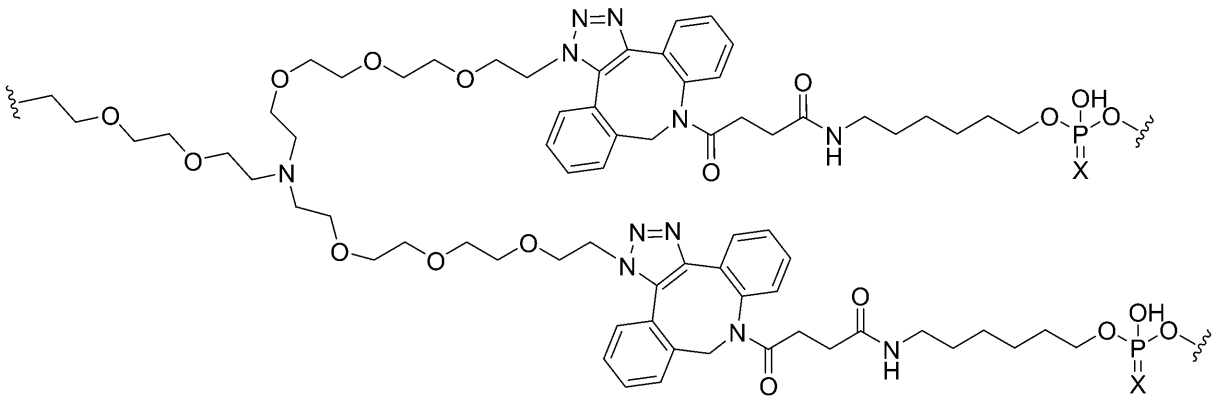
【０１０３】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$は、一緒になって、構造：

【化９８】



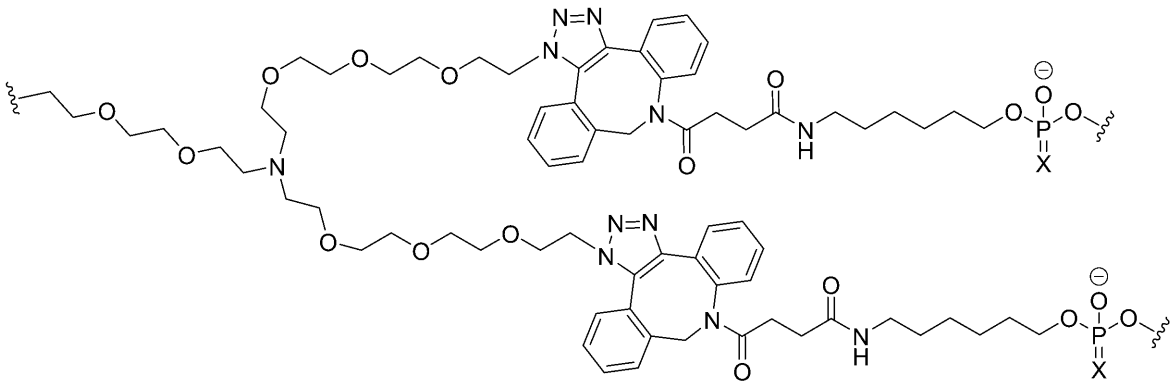
または



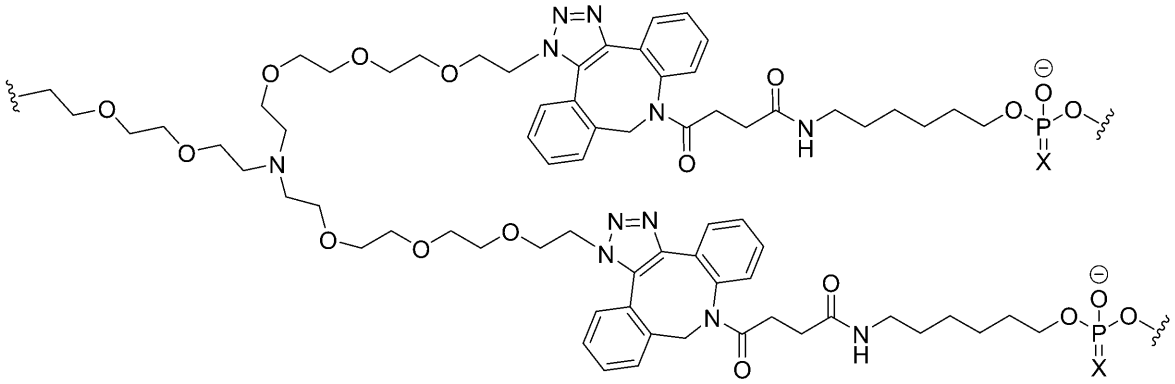
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０１０４】
ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7は、一緒になって、構造：
【化９９】

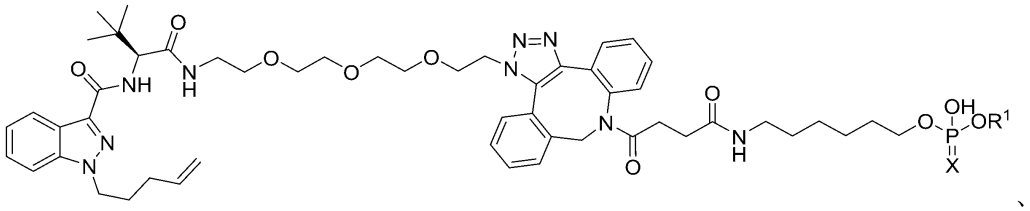


または

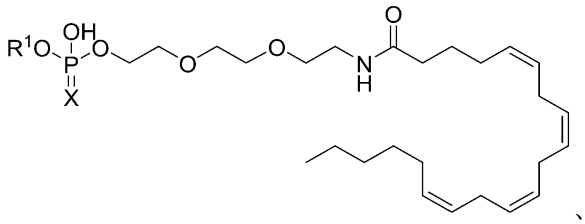


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである。
【０１０５】
いくつかの態様において、本開示は、以下の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

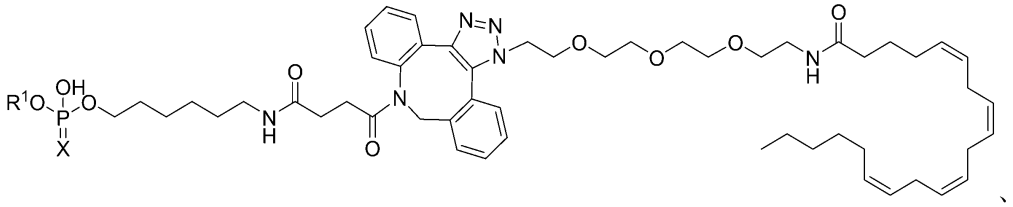
【化１００】



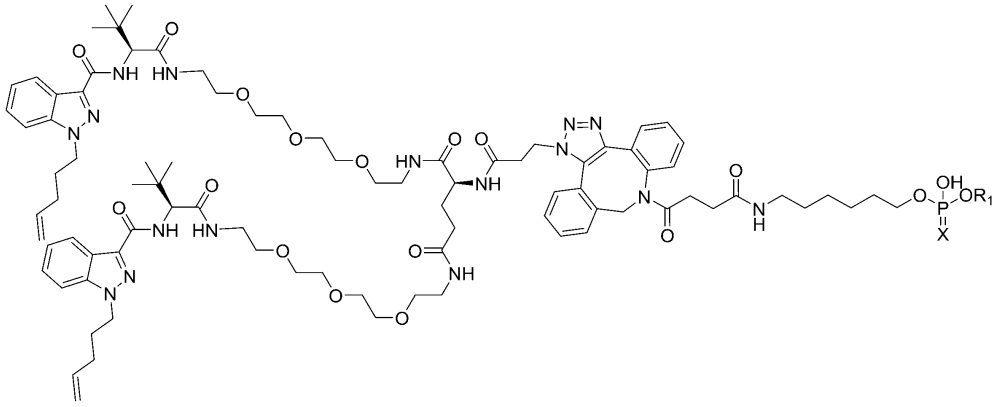
、



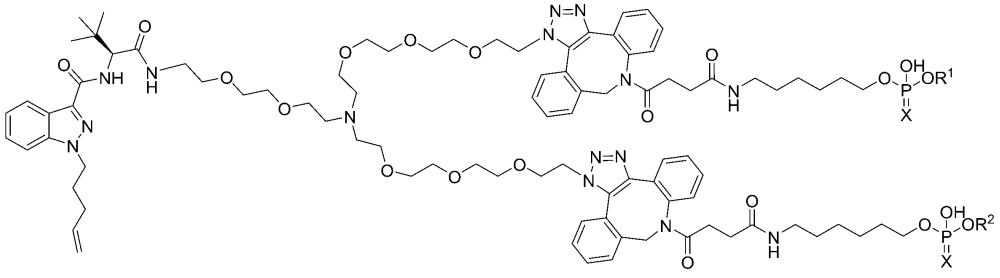
、



、



または

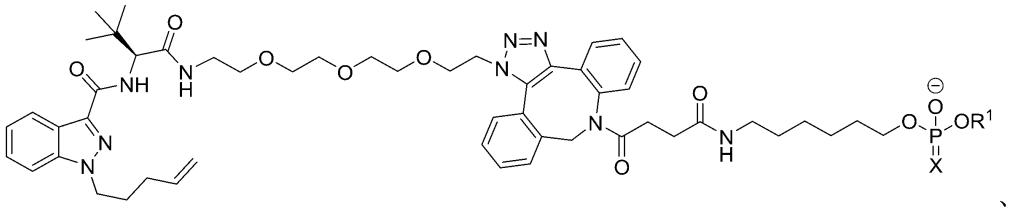


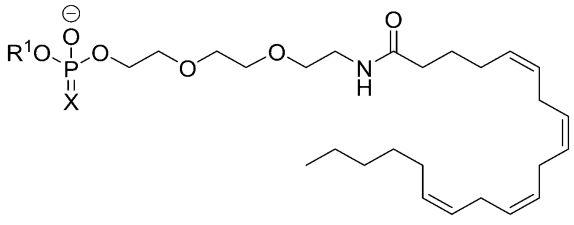
（式中、
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

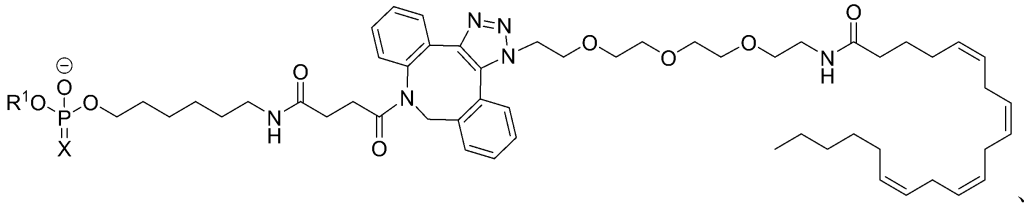
【０１０６】

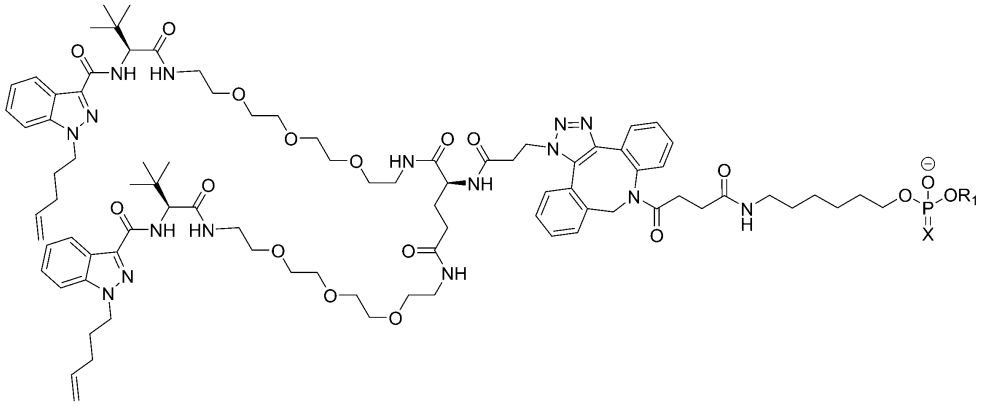
いくつかの実施形態において、本開示は、以下の構造を含む、化合物を提供する：

【化１０１】

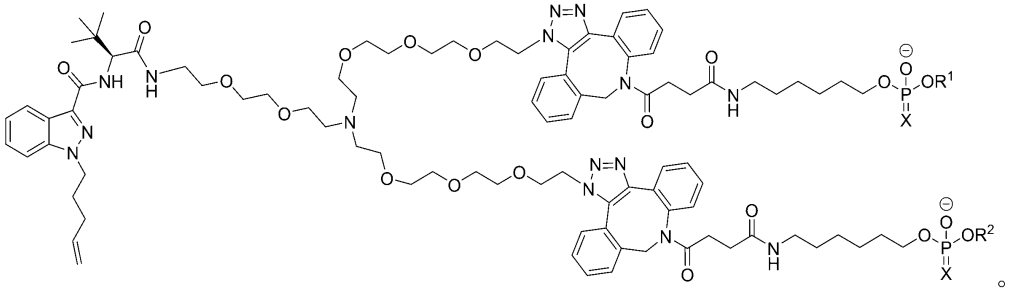

、


、


、



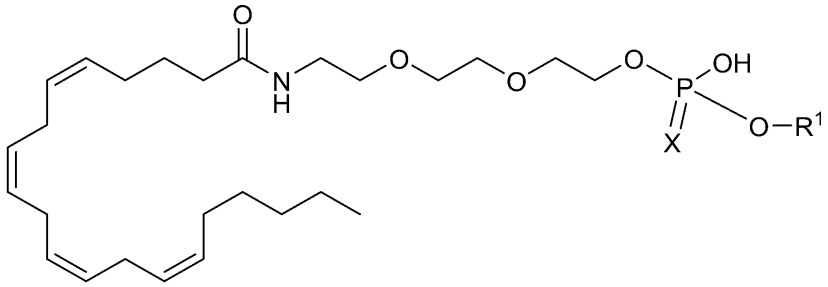
または


。

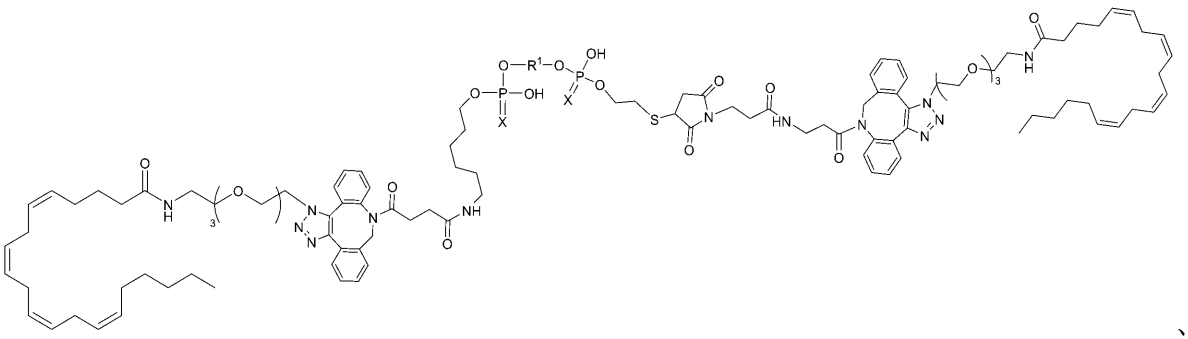
【０１０７】

いくつかの態様において、本開示は、以下の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

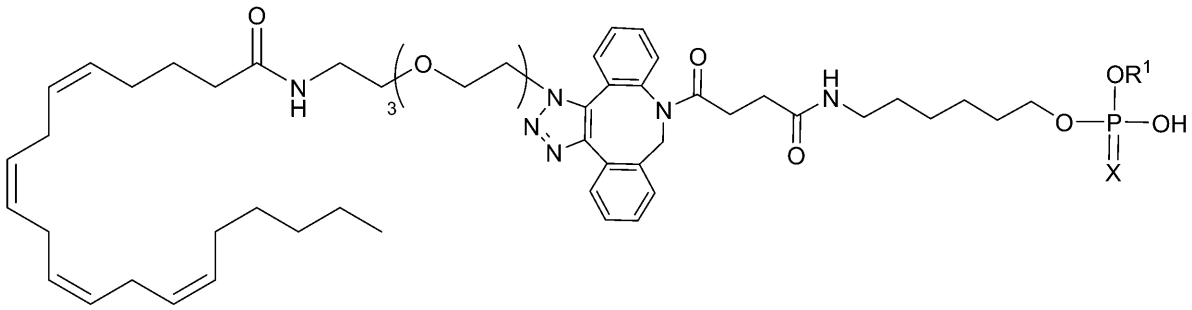
【化１０２－１】



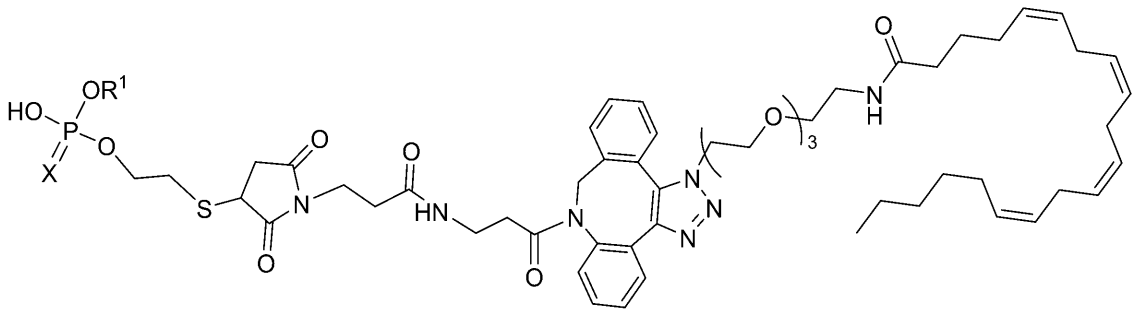
、



、

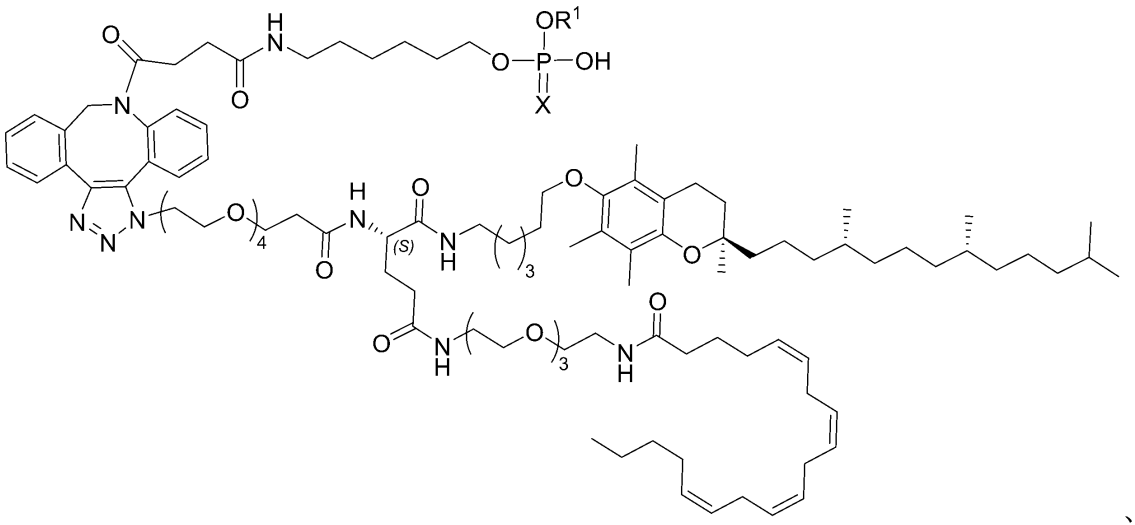


、

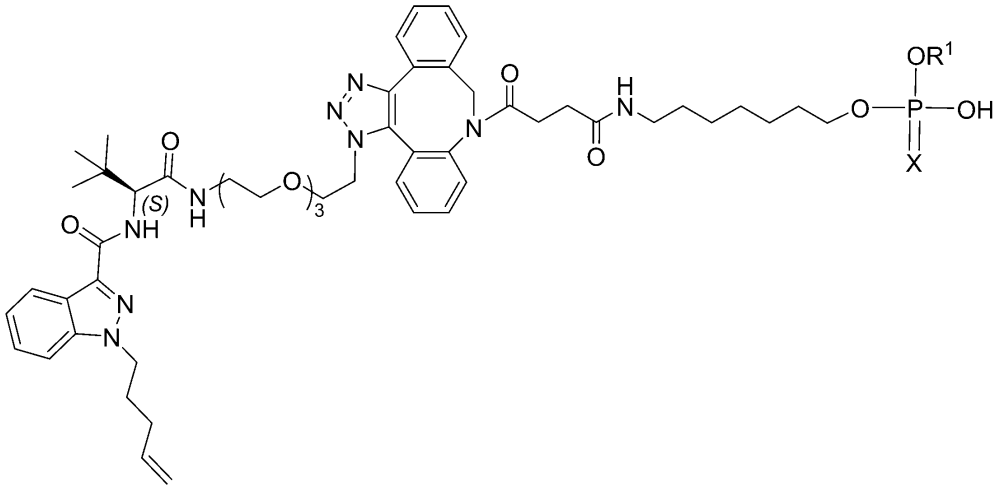


、

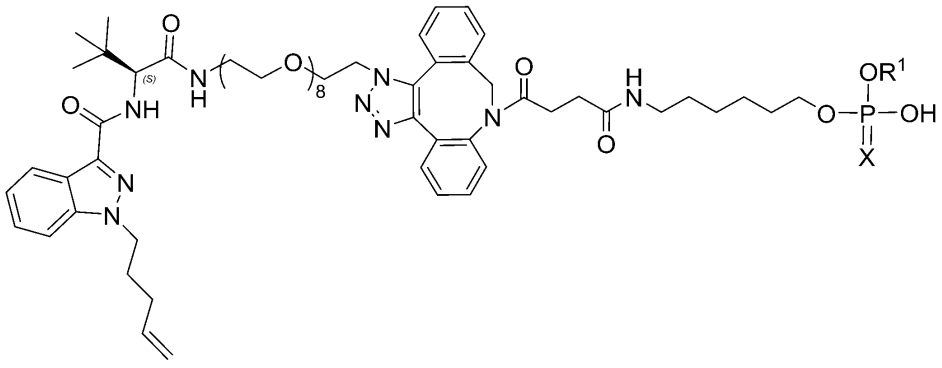
【化１０２－２】



、

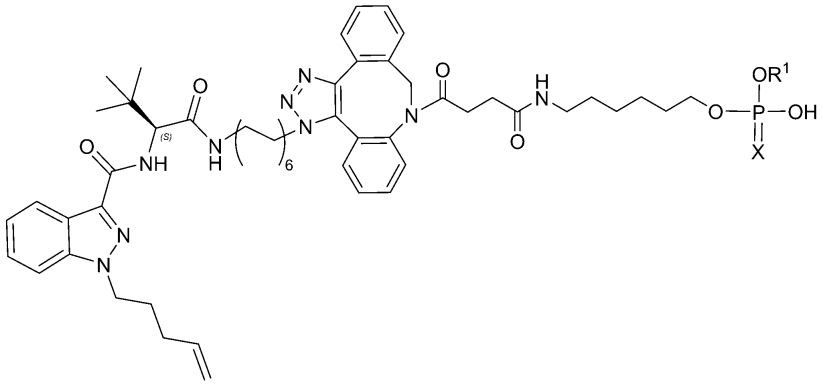


、

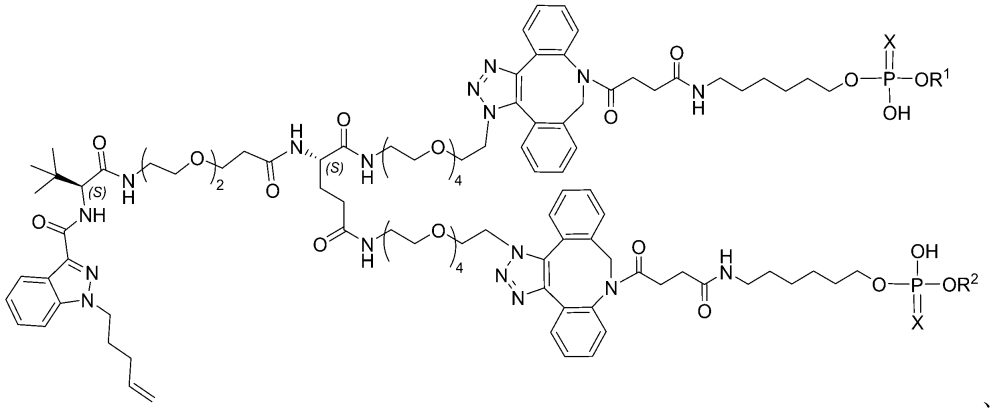


、

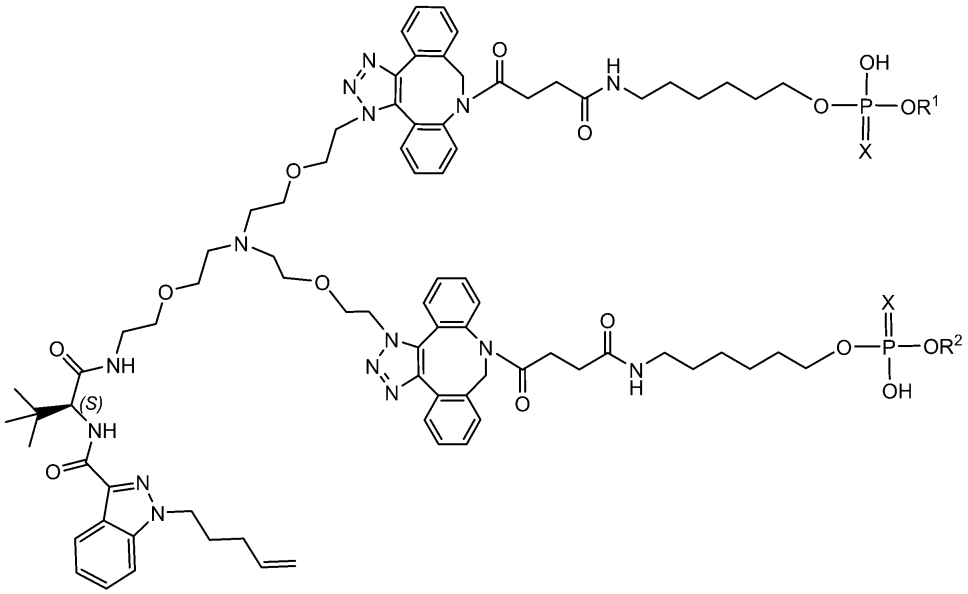
【化１０２－３】



、

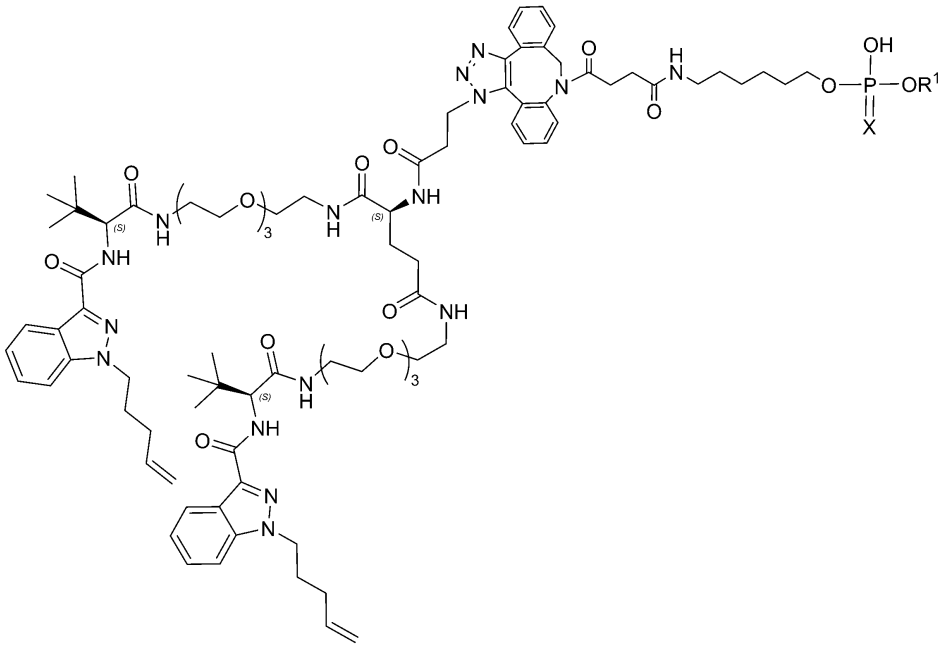


、

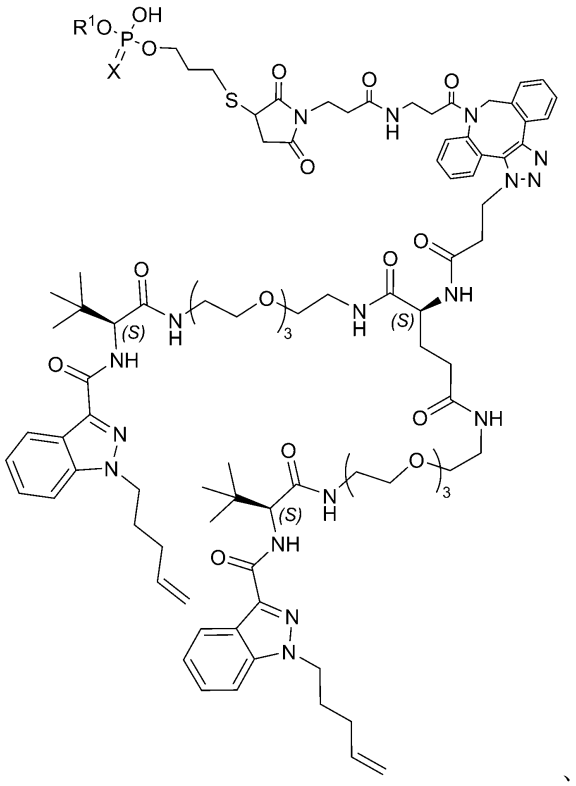


、

【化１０２－４】

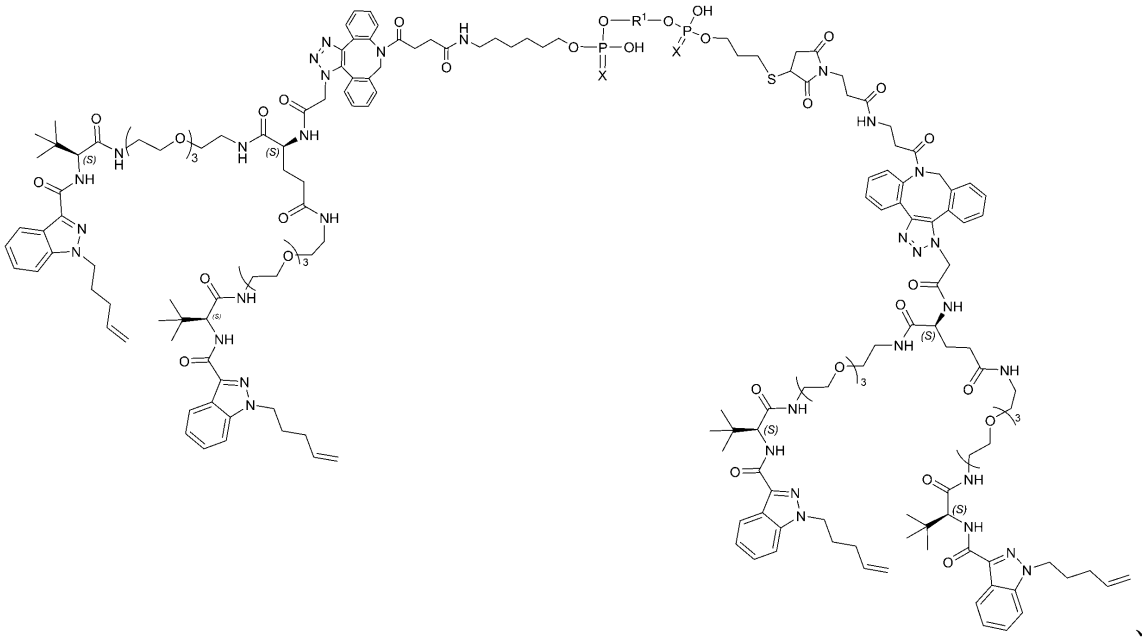


、

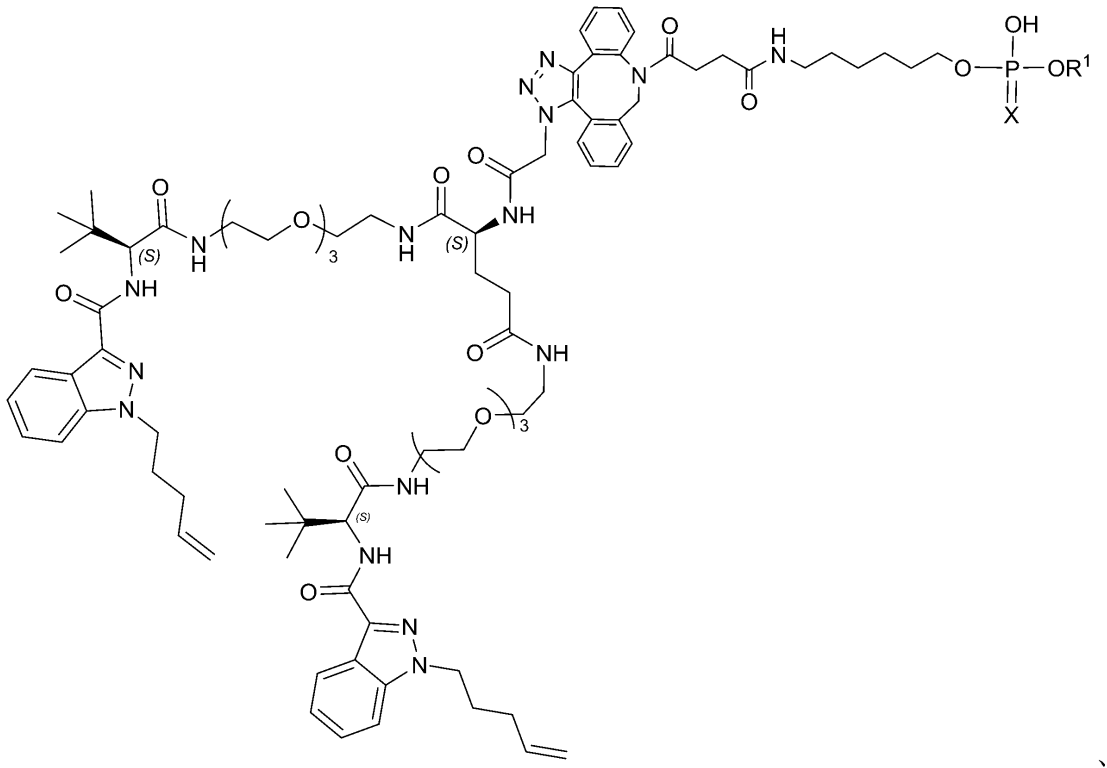


、

【化１０２－５】

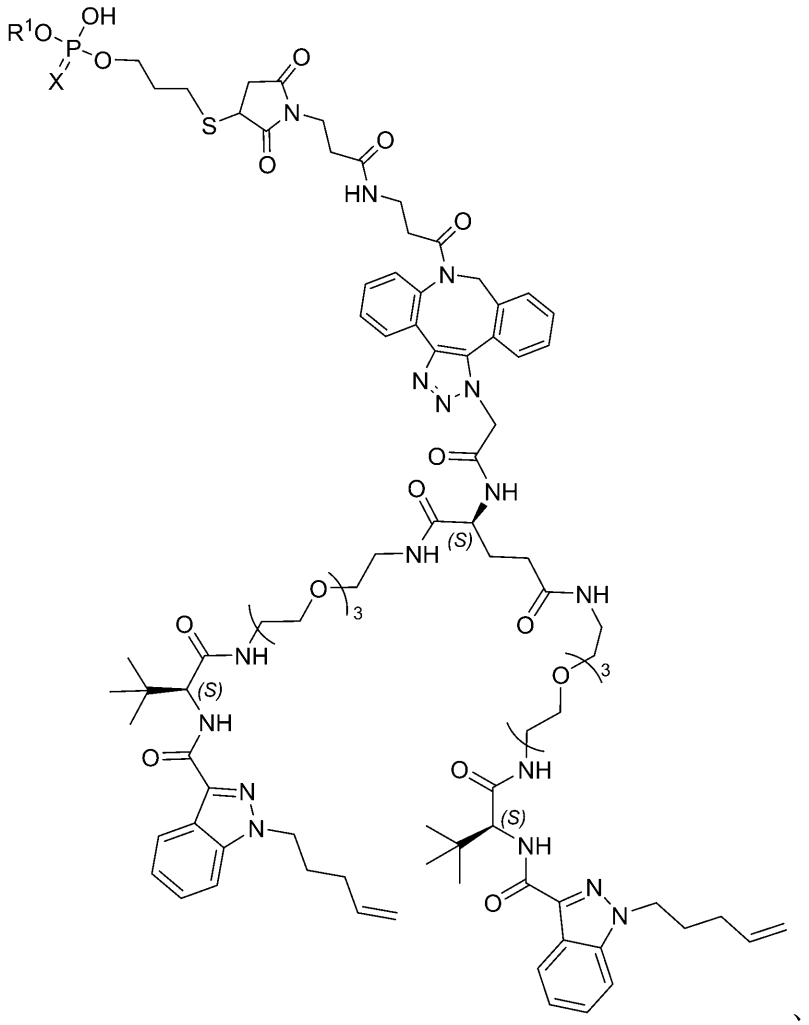


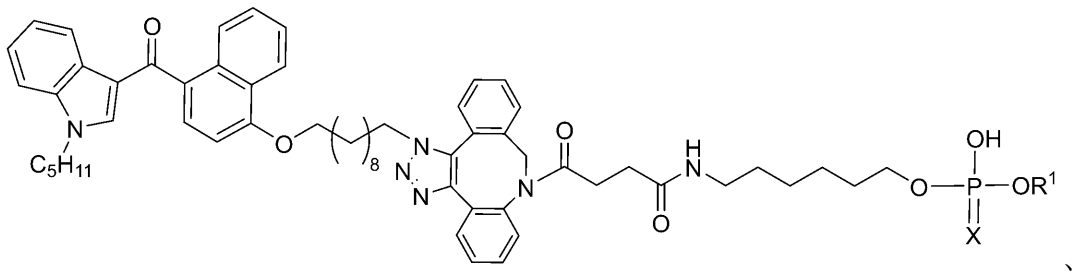
、



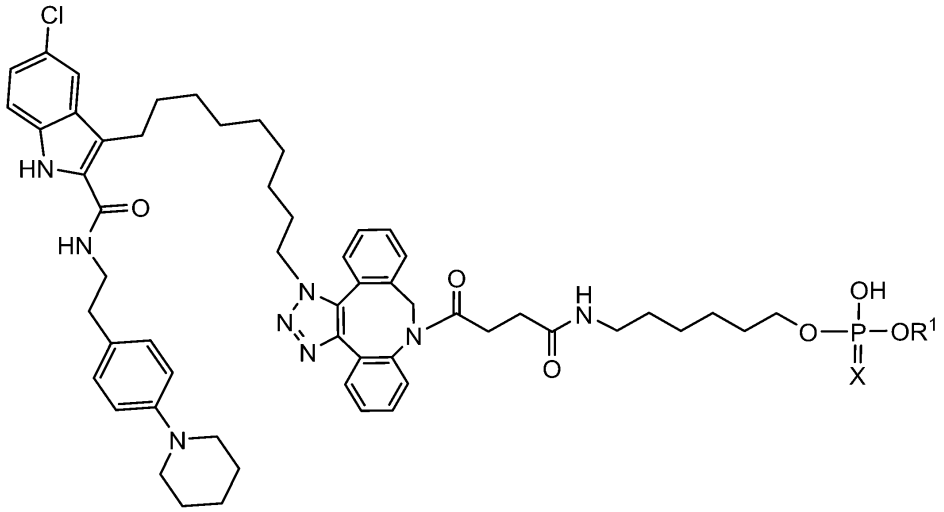
、

【化１０２－６】

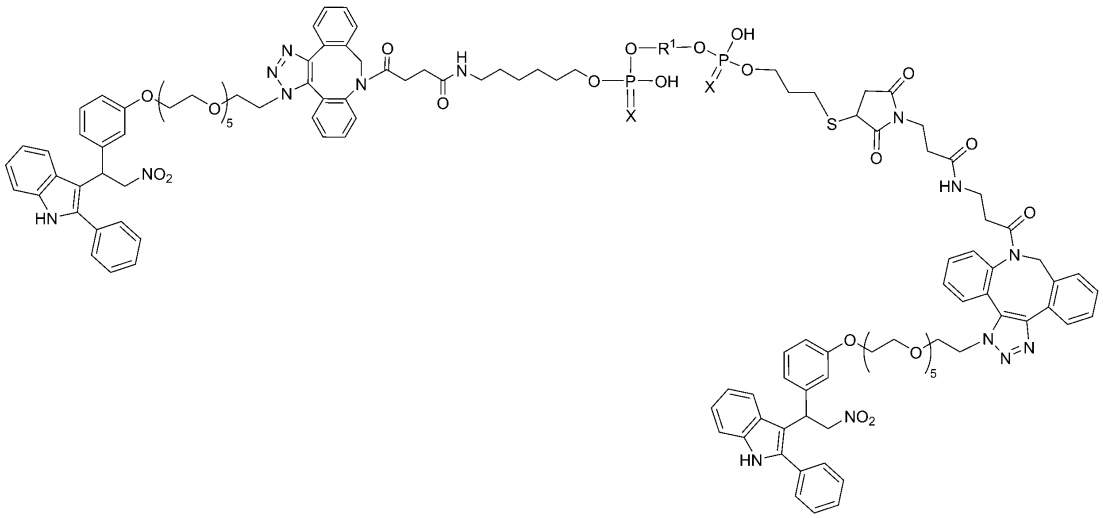




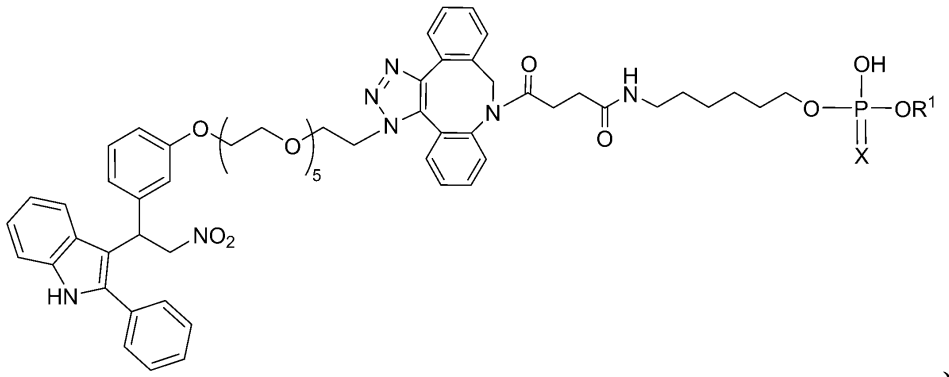
【化１０２－７】



、

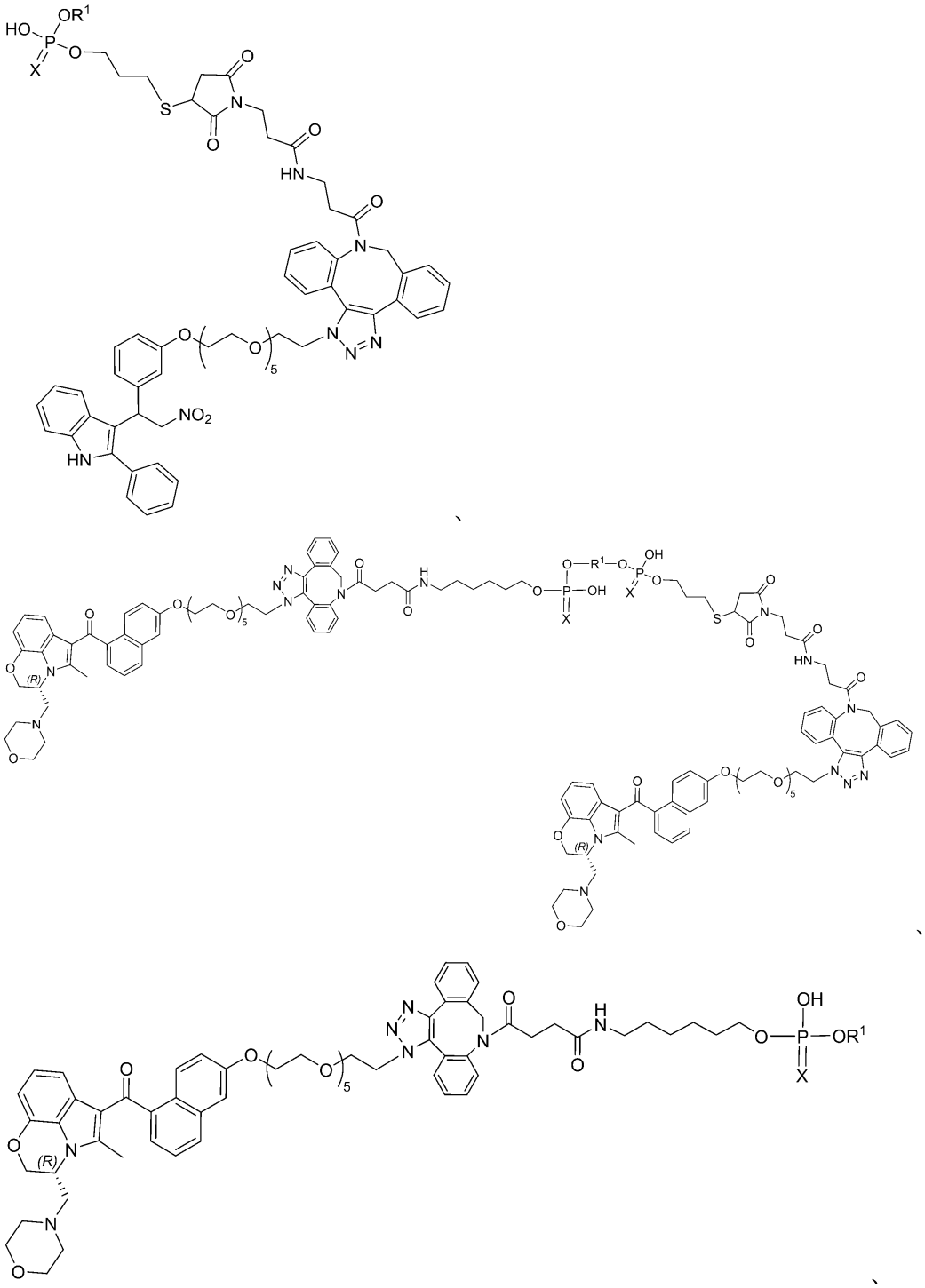


、

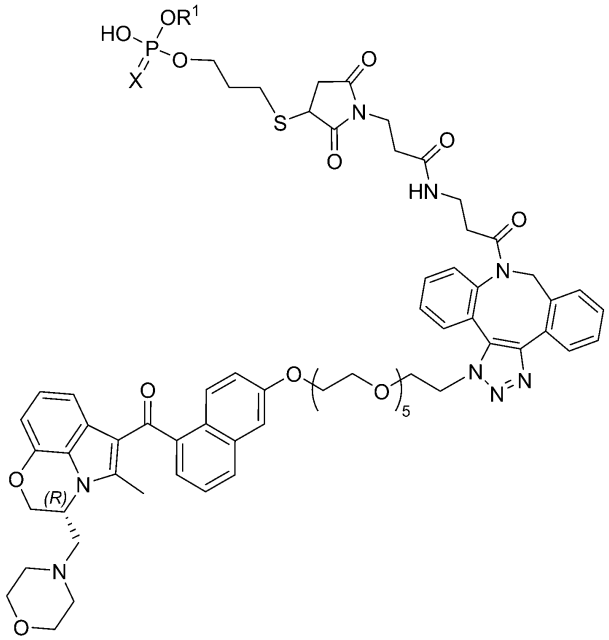


、

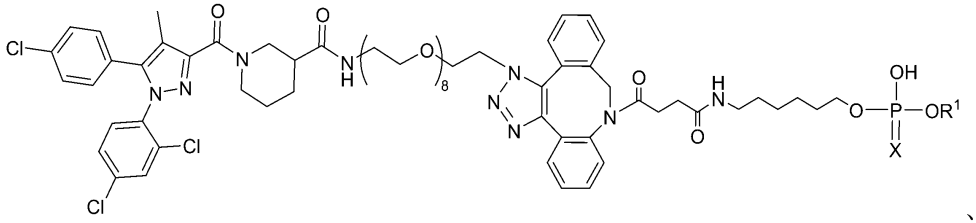
【化１０２－８】



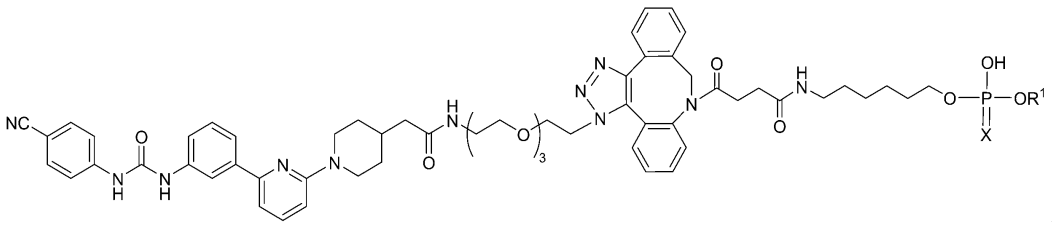
【化１０２－９】



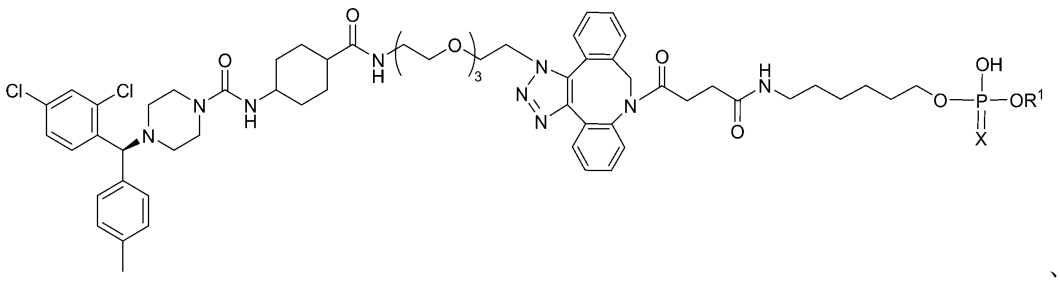
、



、

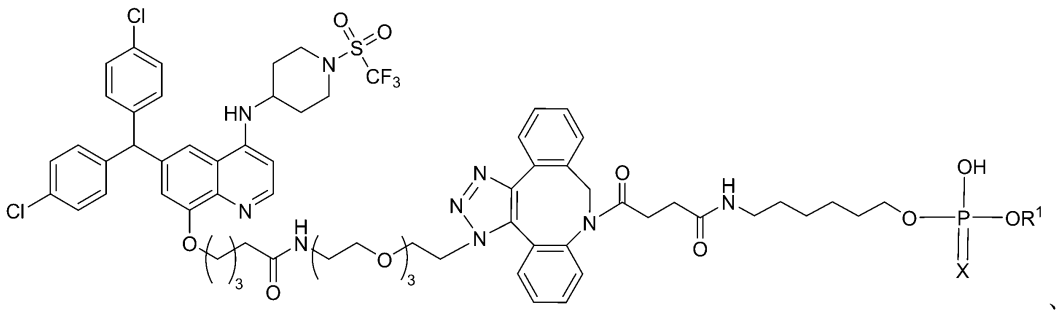


、

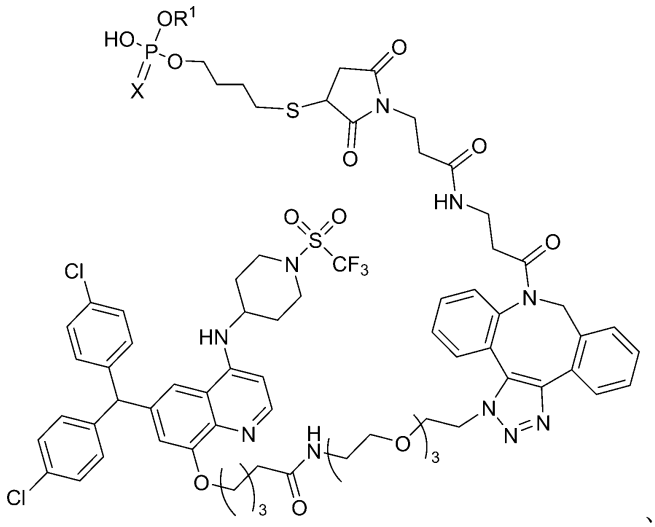


、

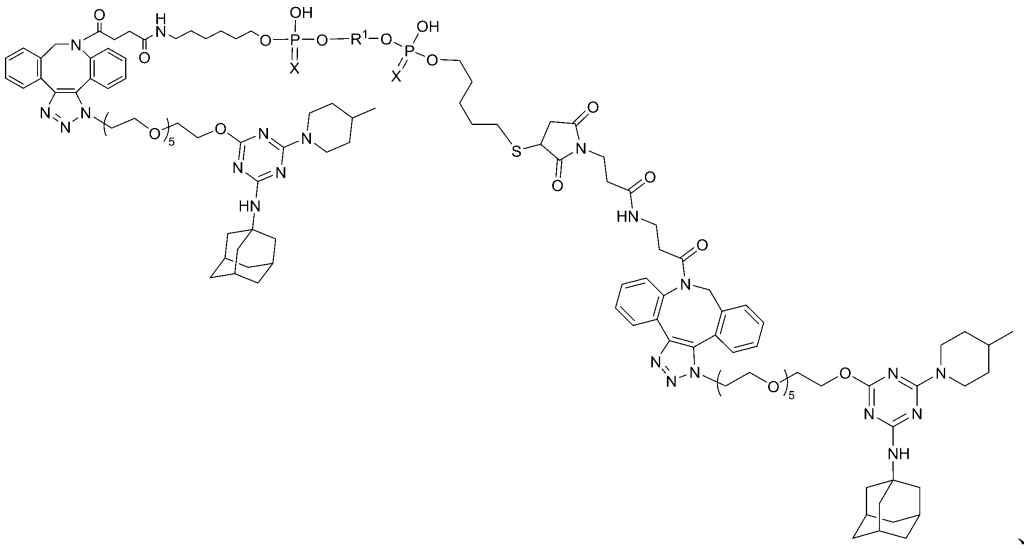
【化１０２－１０】



、

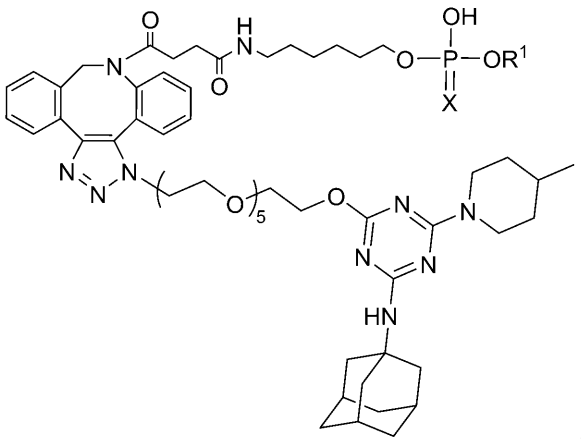


、

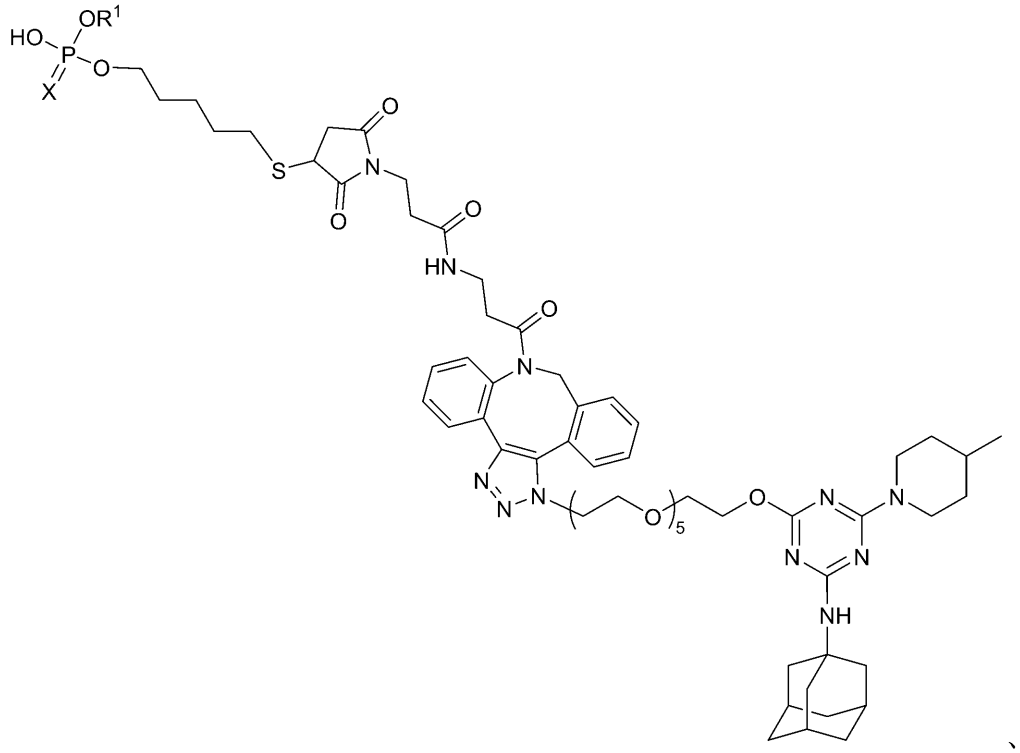


、

【化１０２－１１】

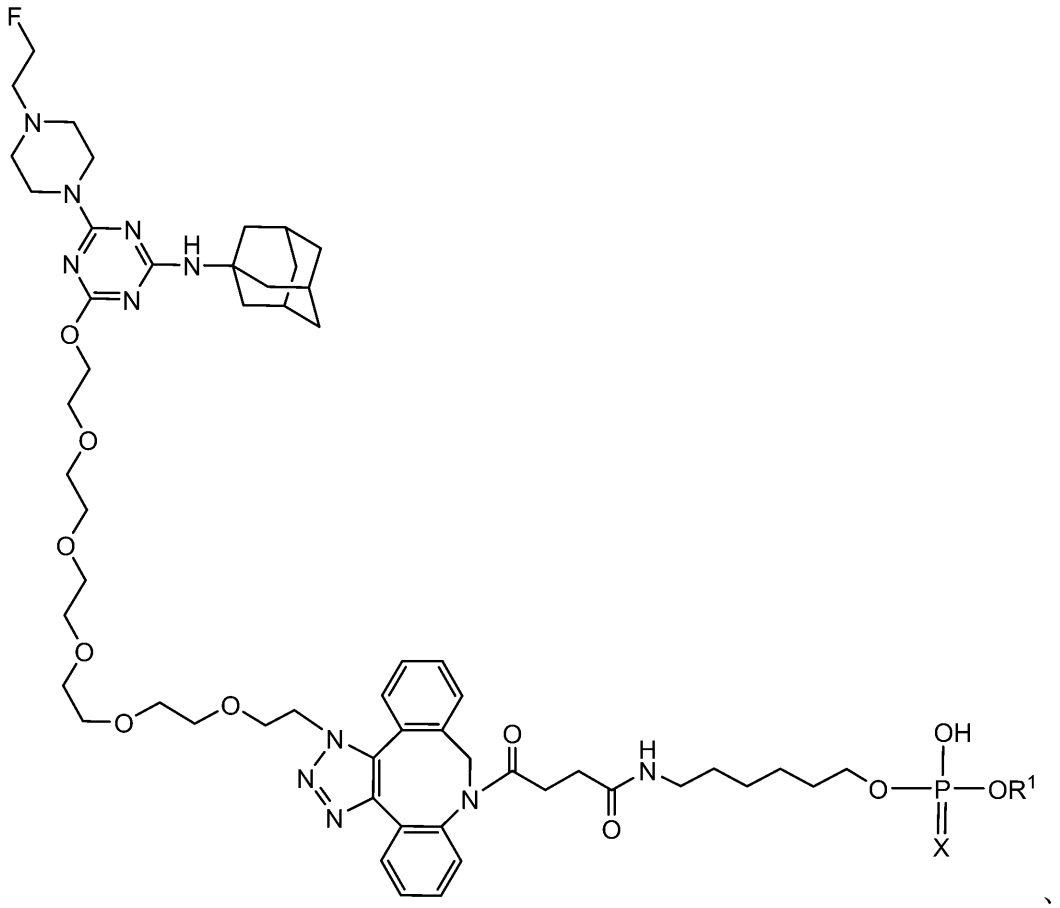


、

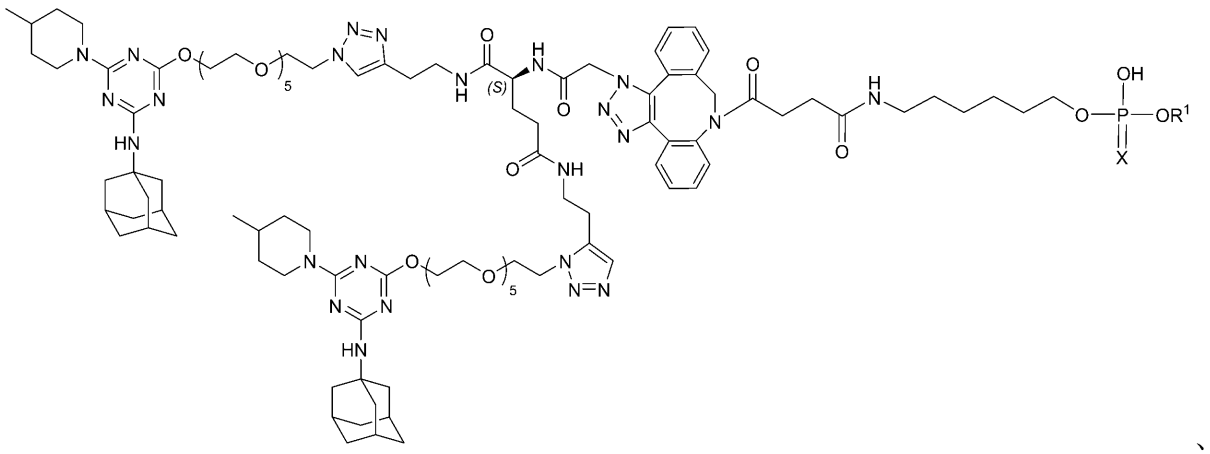


、

【化１０２－１２】



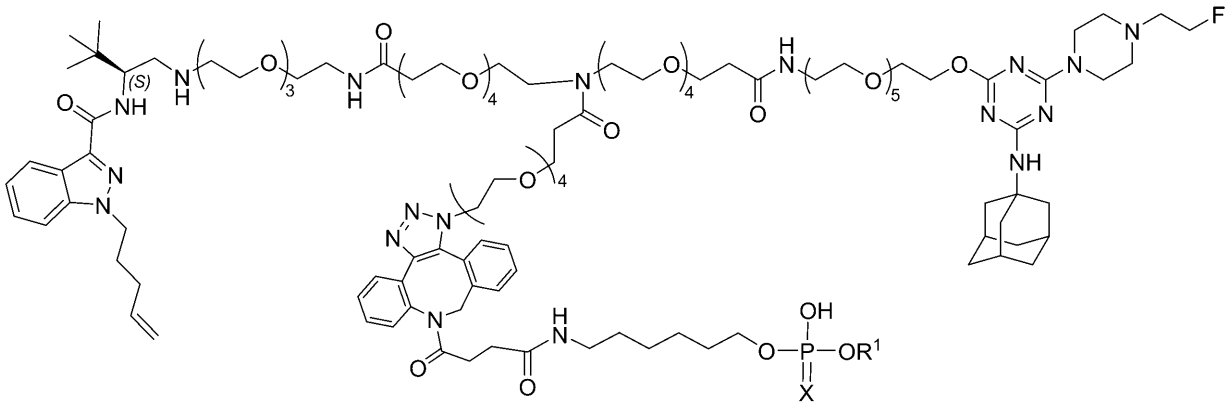
、



、

または

【化１０２－１３】

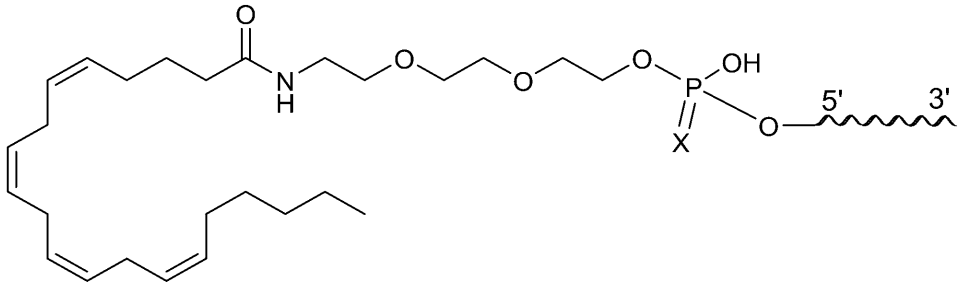


（式中、
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

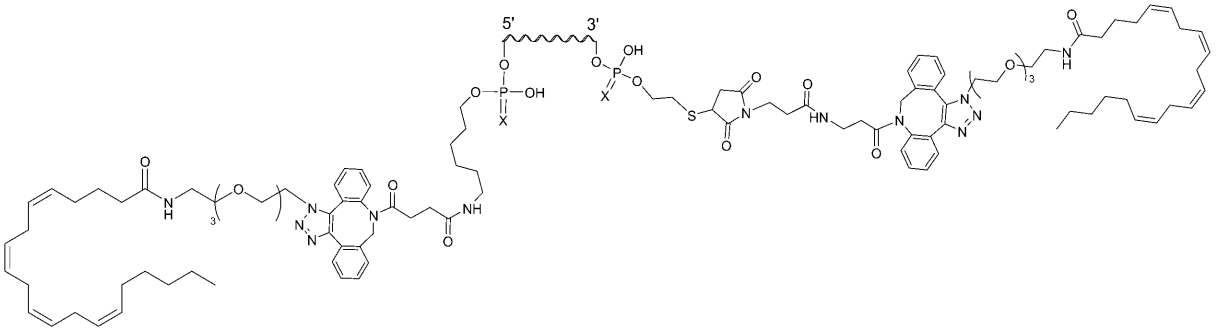
【０１０８】

ある特定の実施形態において、本開示は、以下の構造を含む、化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、及び塩を提供する：

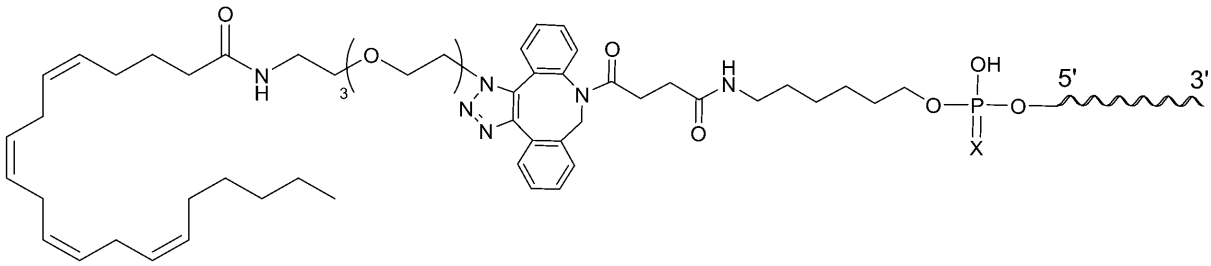
【化１０３－１】



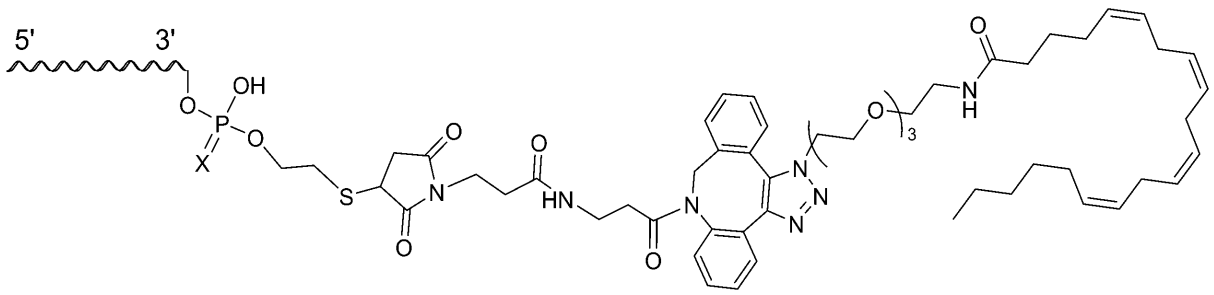
、



、

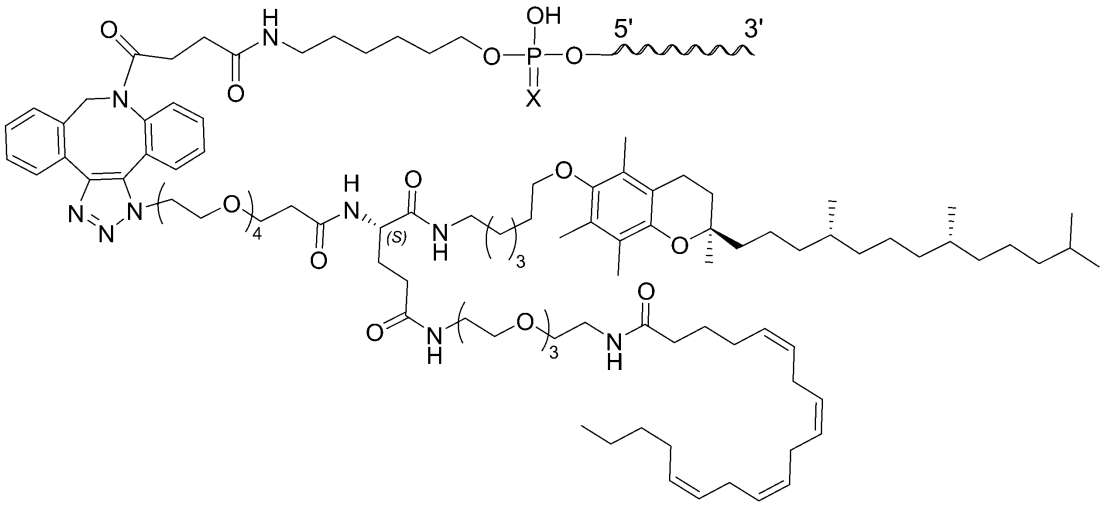


、

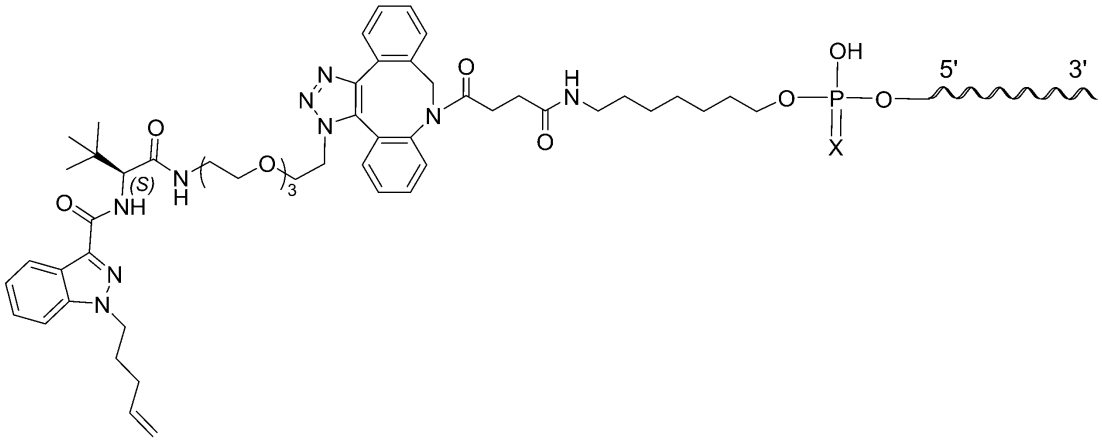


、

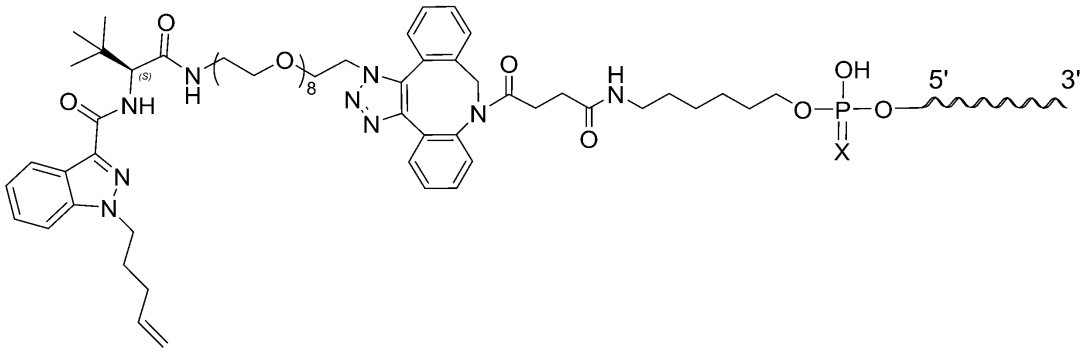
【化１０３－２】



、

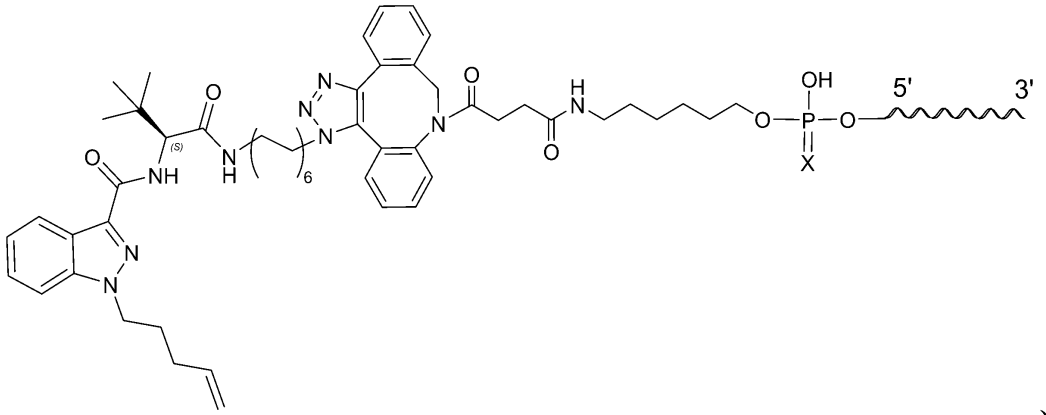


、

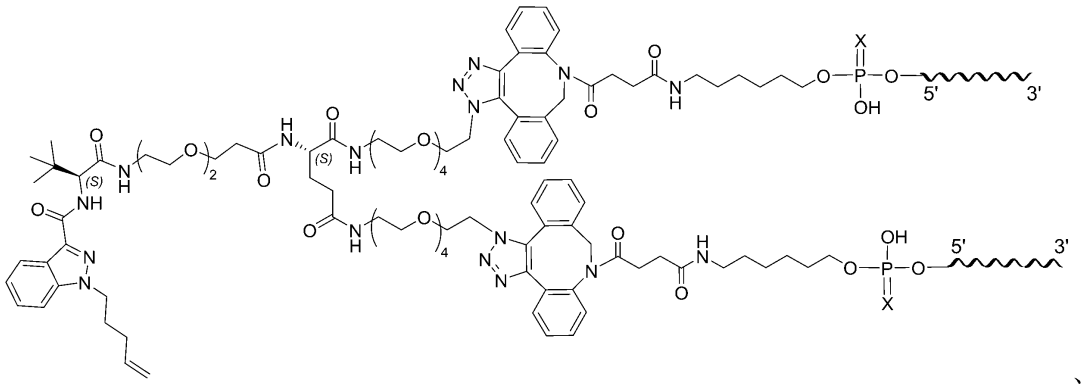


、

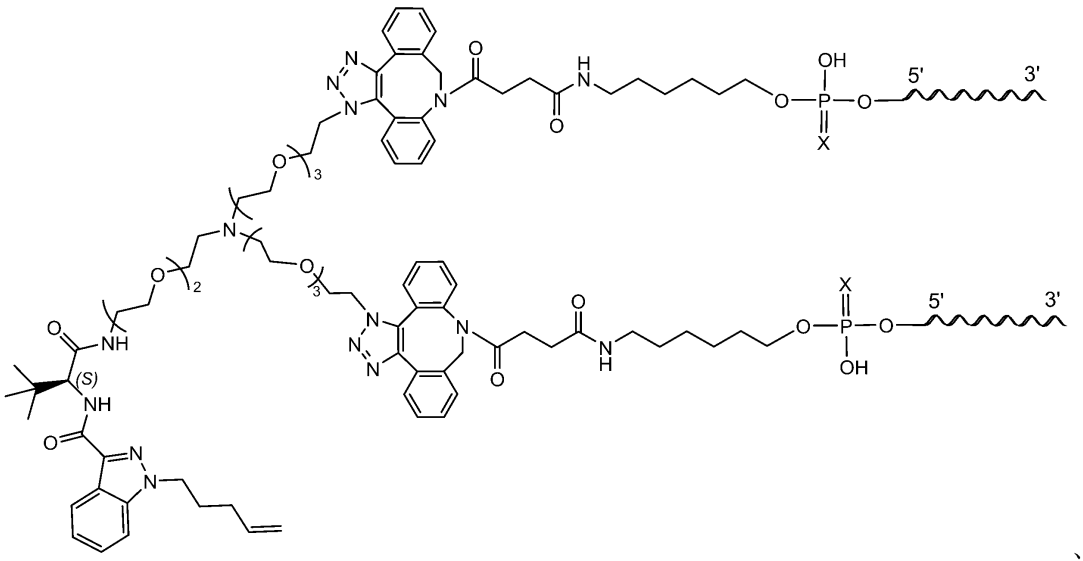
【化１０３－３】



、

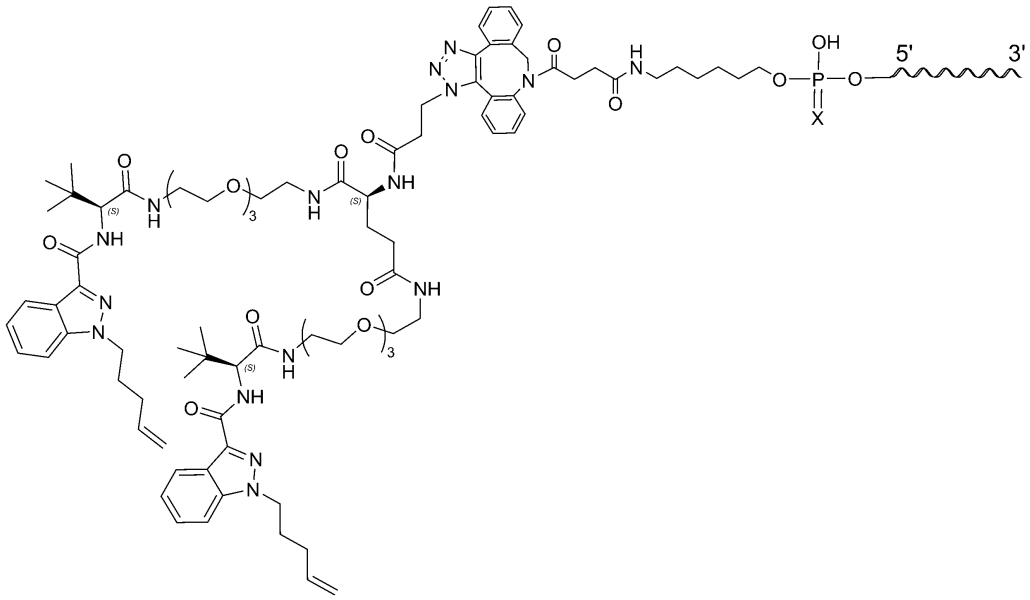


、

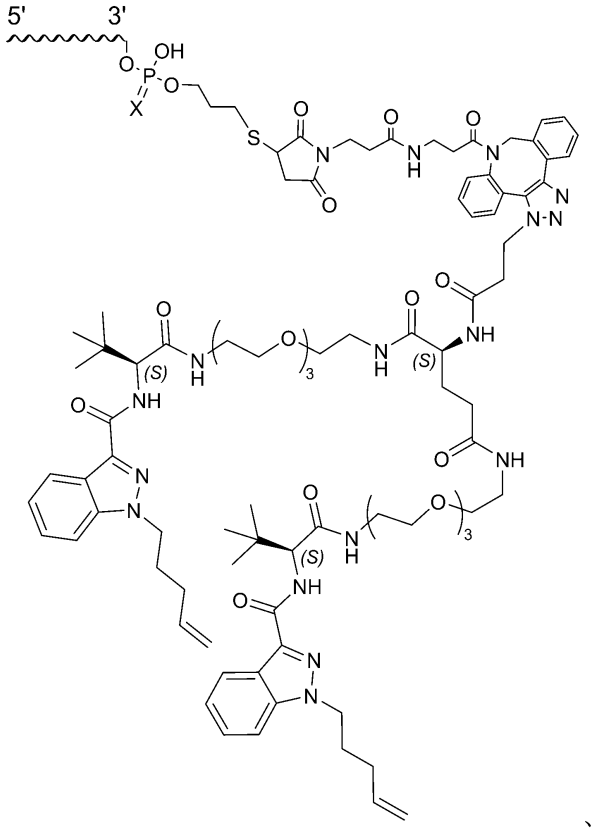


、

【化１０３－４】

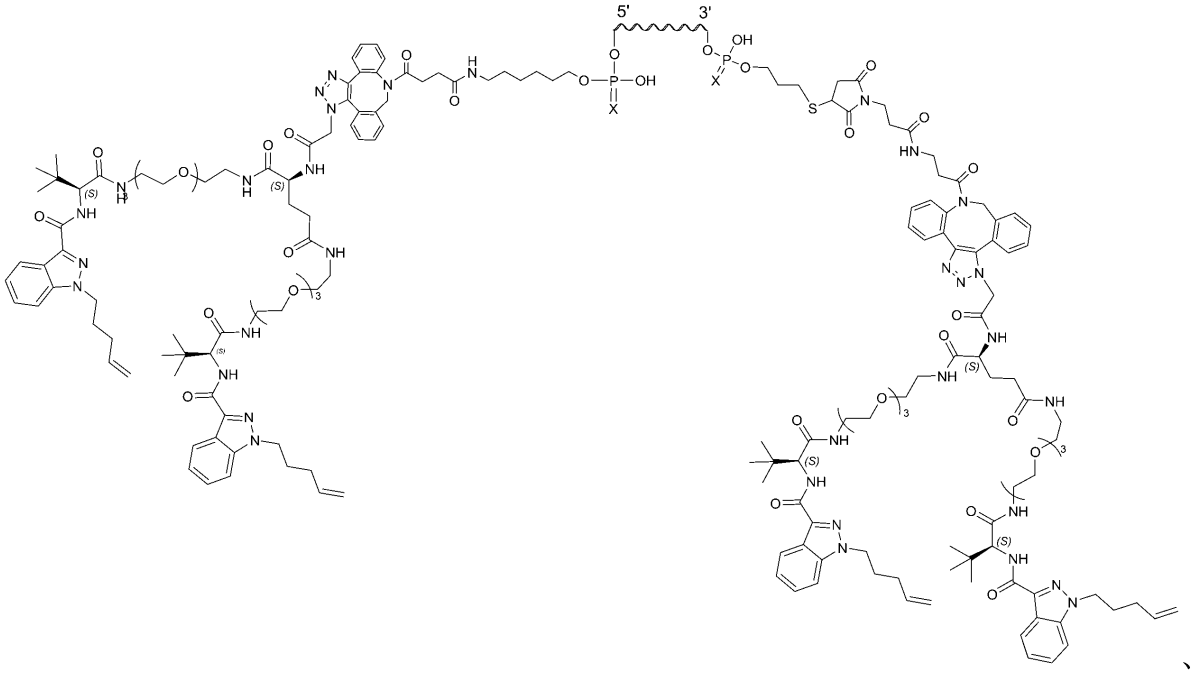


、

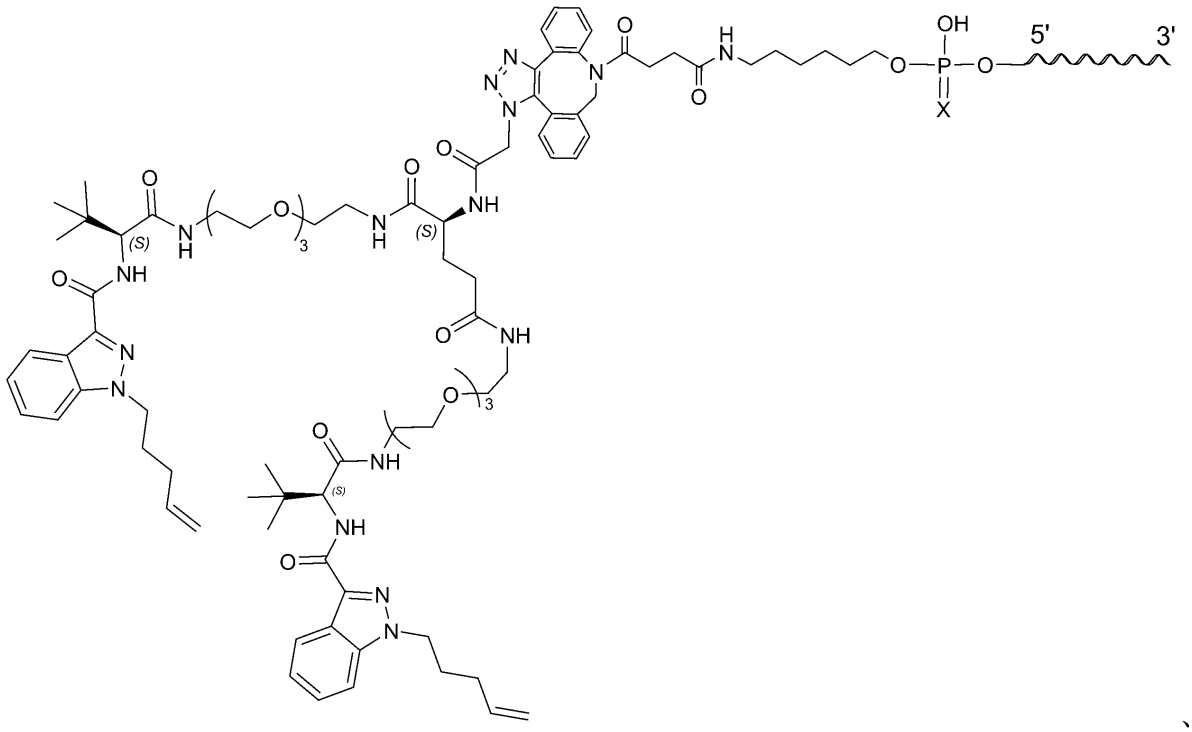


、

【化１０３－５】

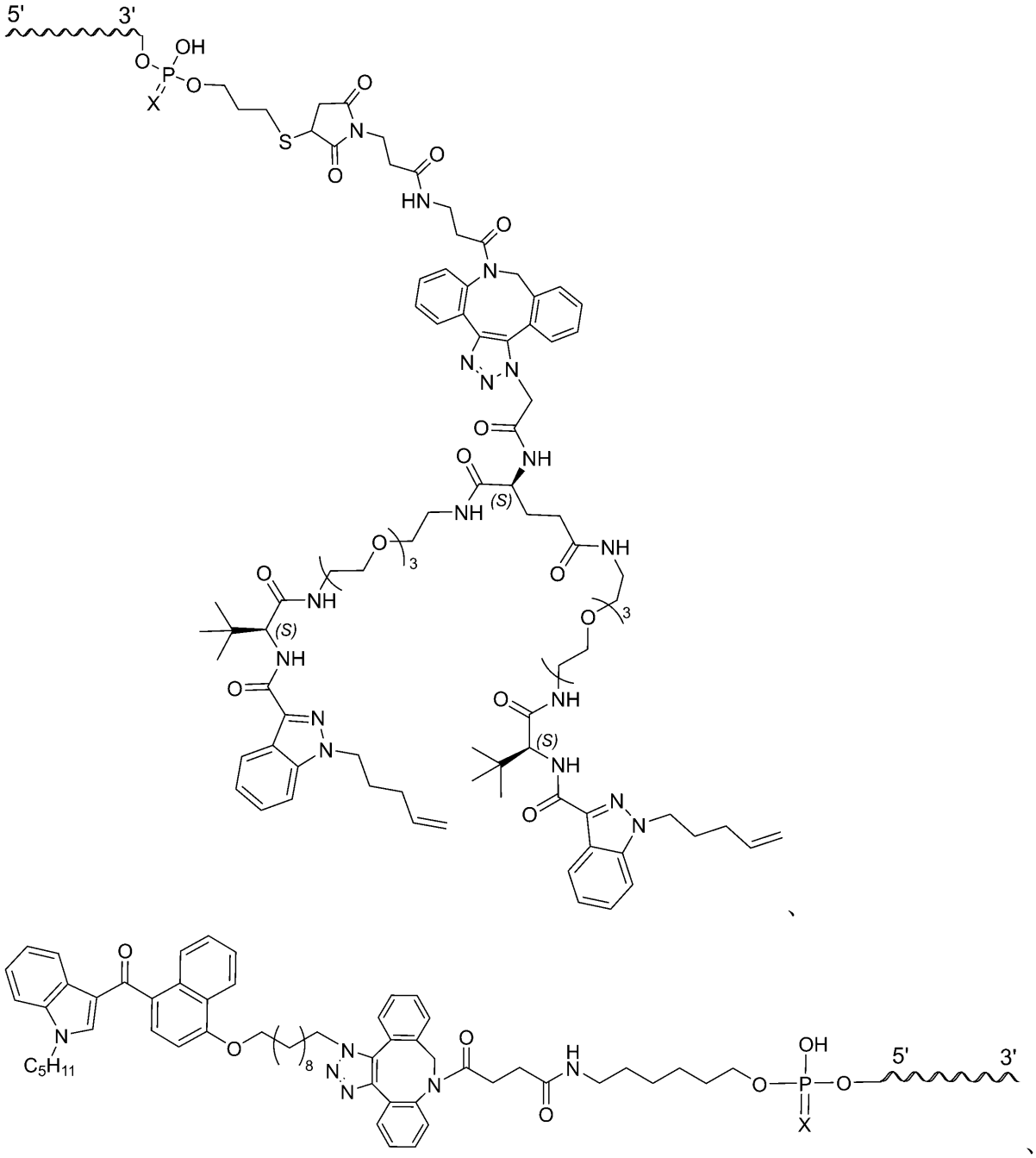


、

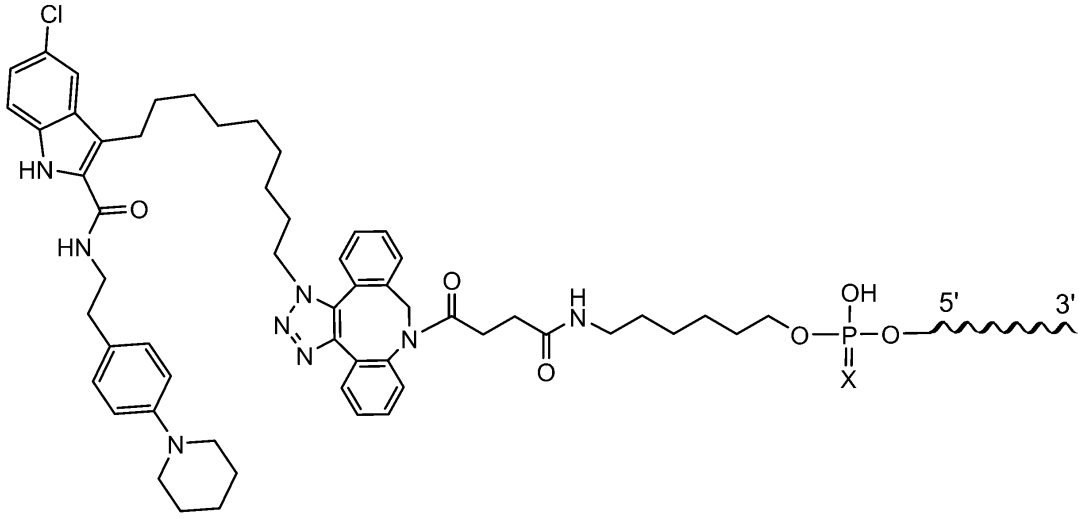


、

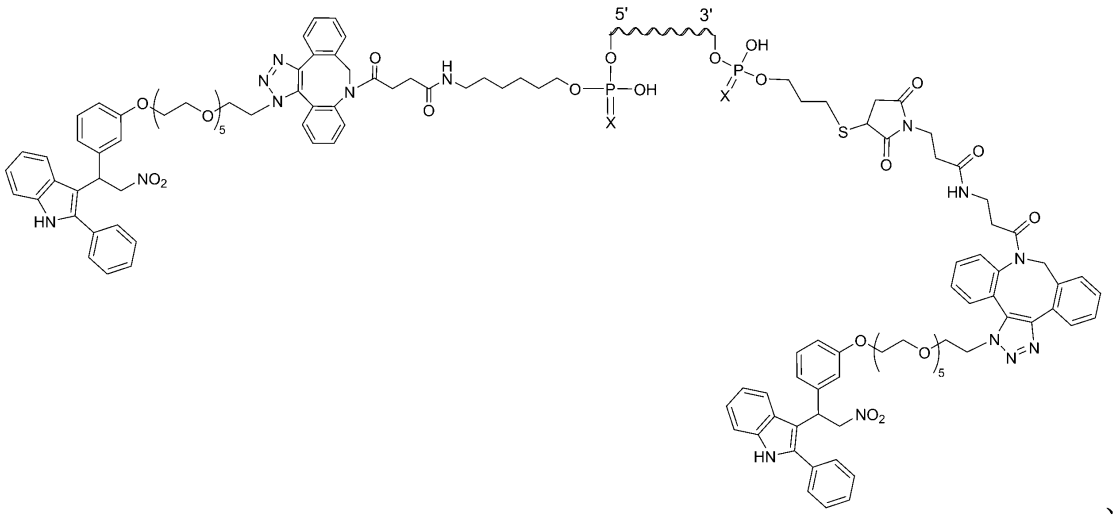
【化１０３－６】



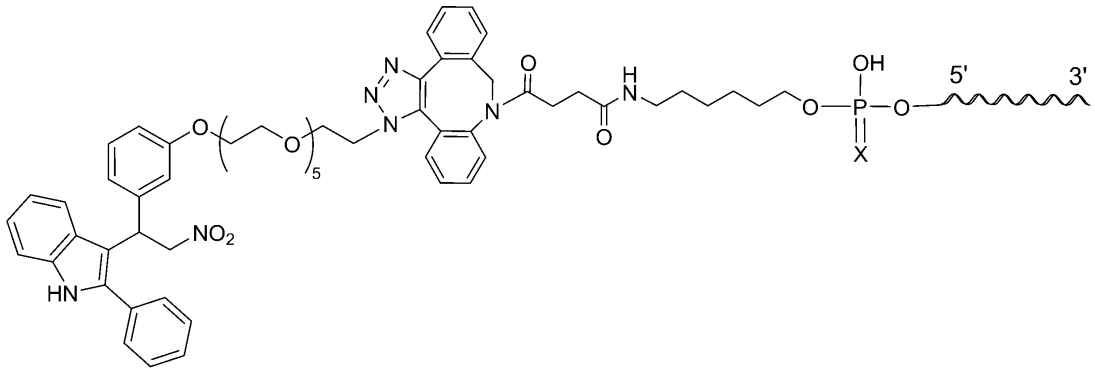
【化１０３－７】



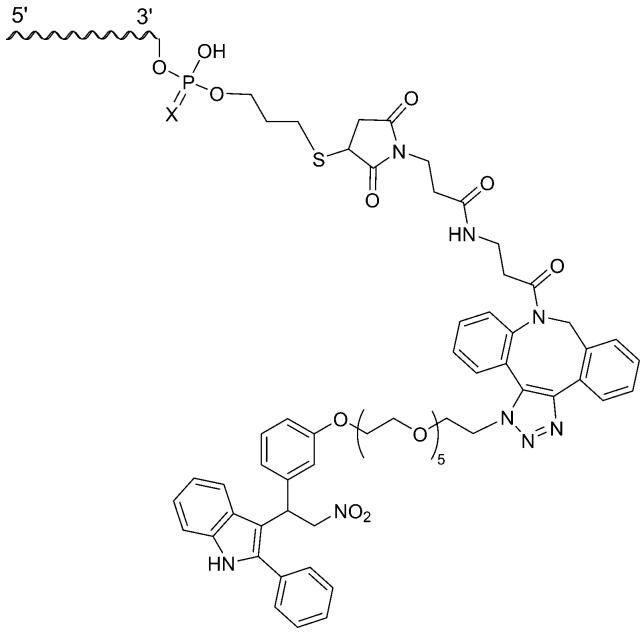
、



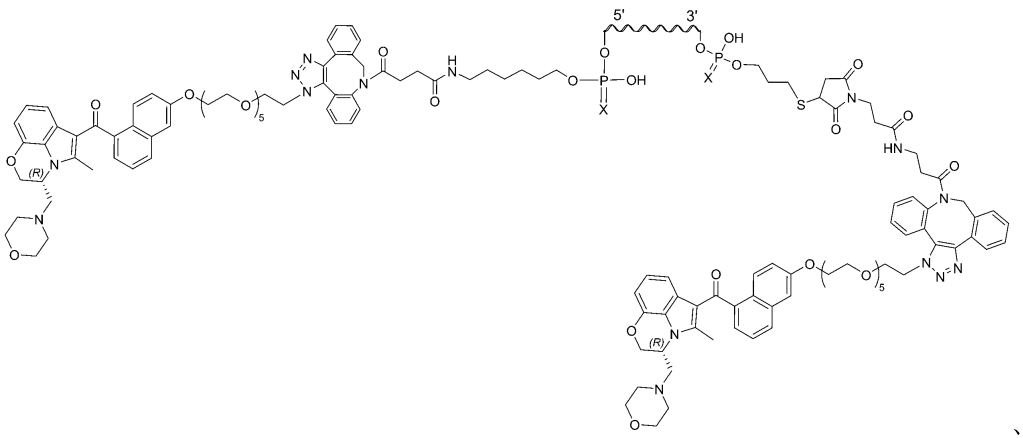
、



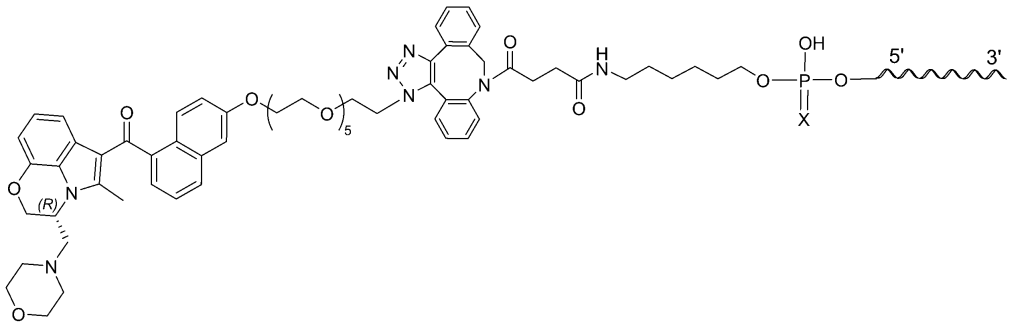
【化１０３－８】



、

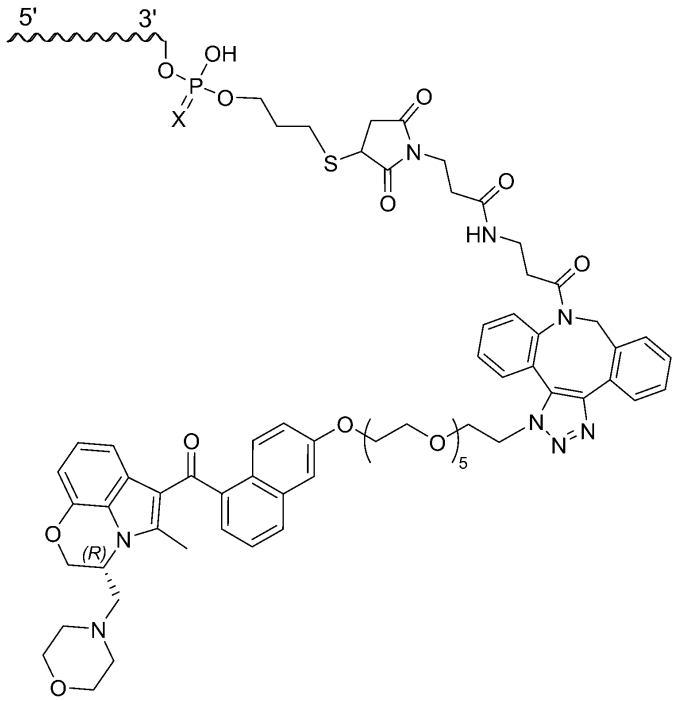


、

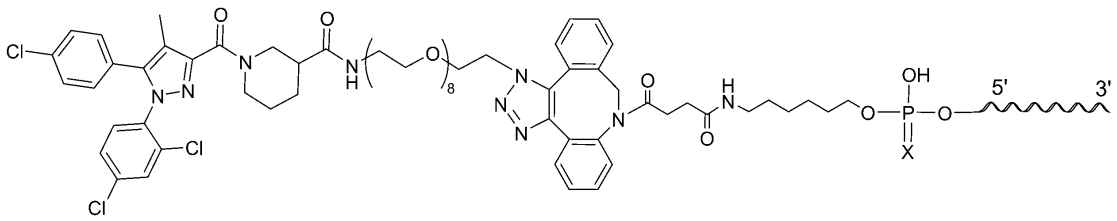


、

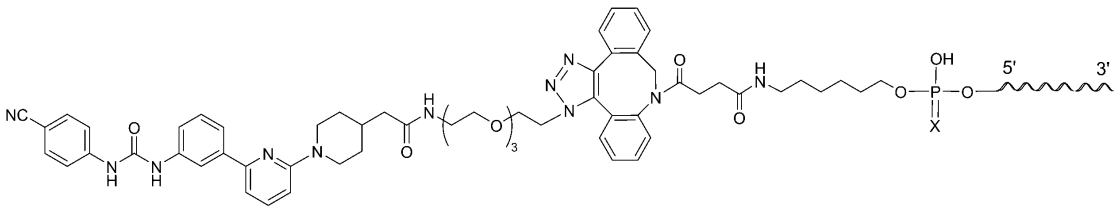
【化１０３－９】



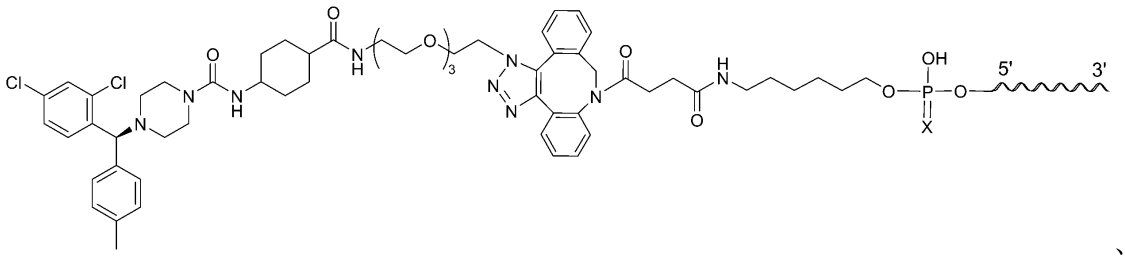
、



、

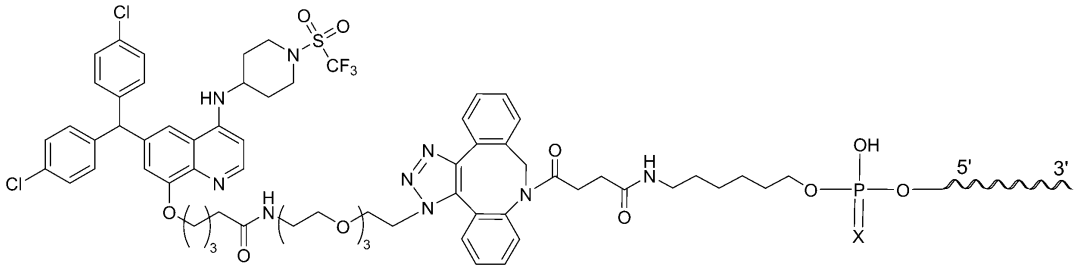


、

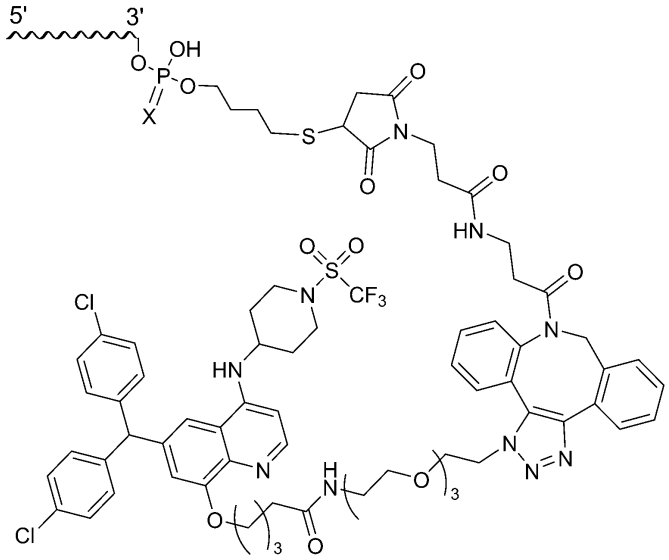


、

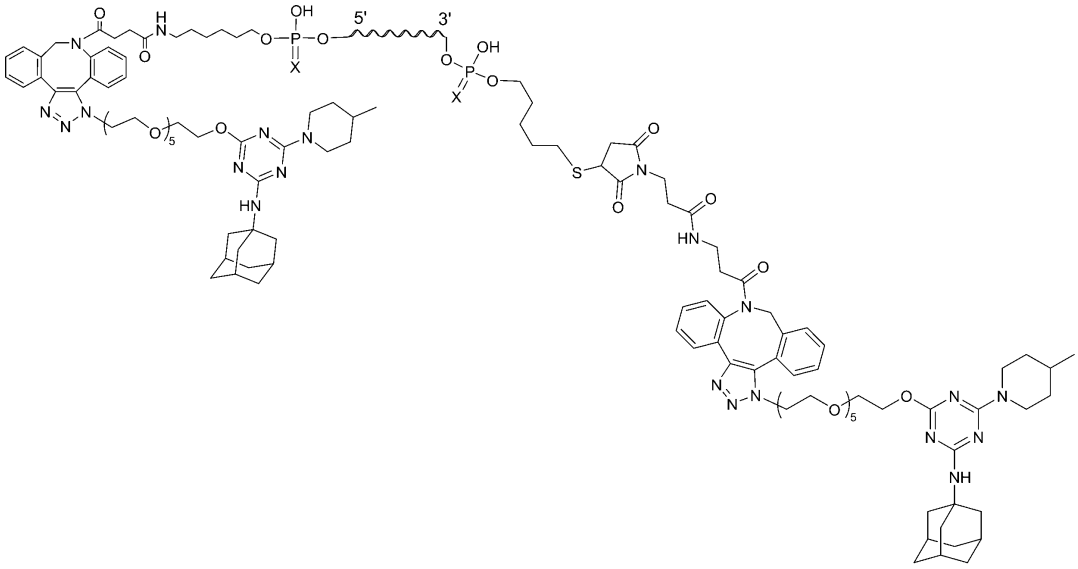
【化１０３－１０】



、

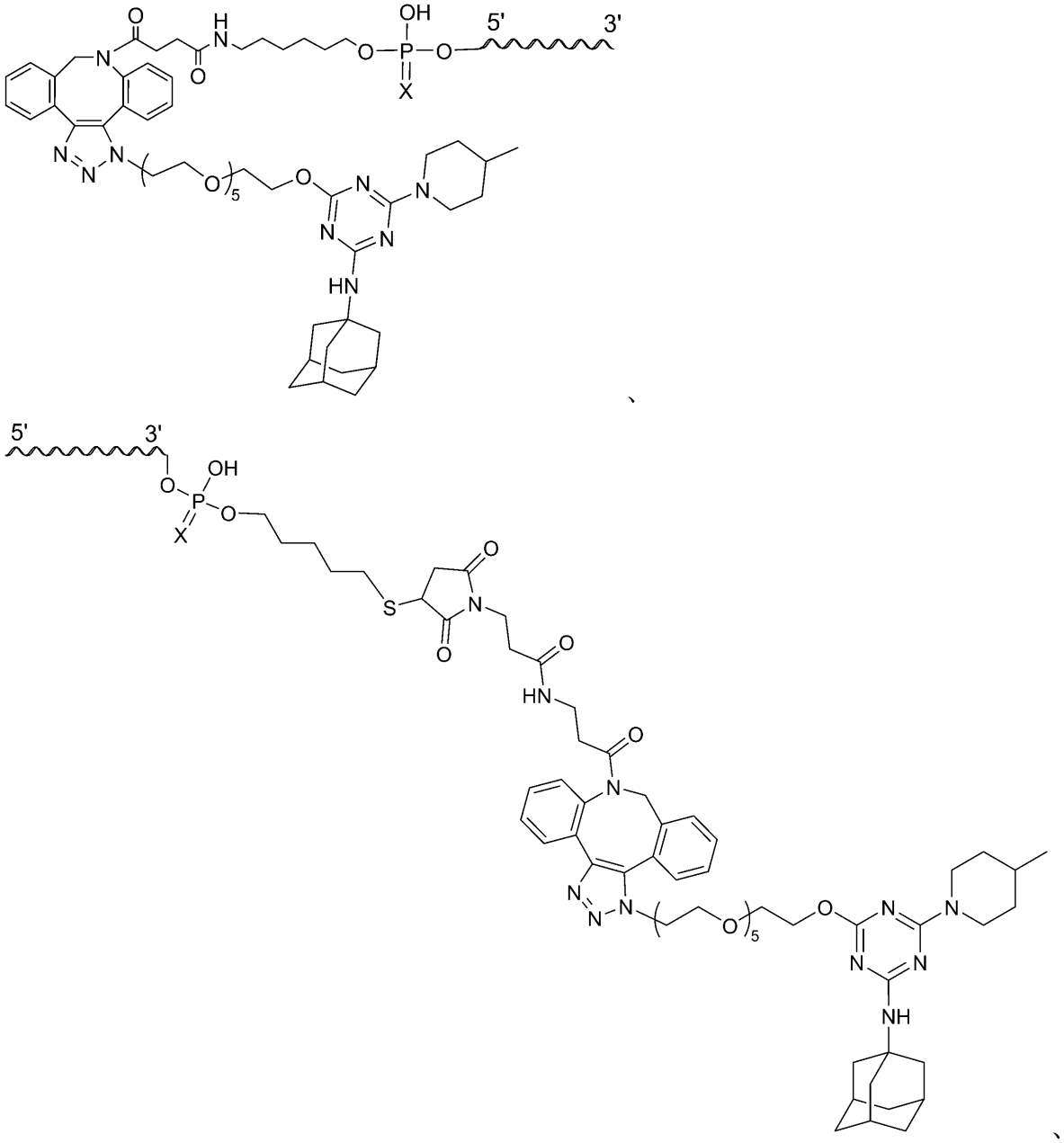


、

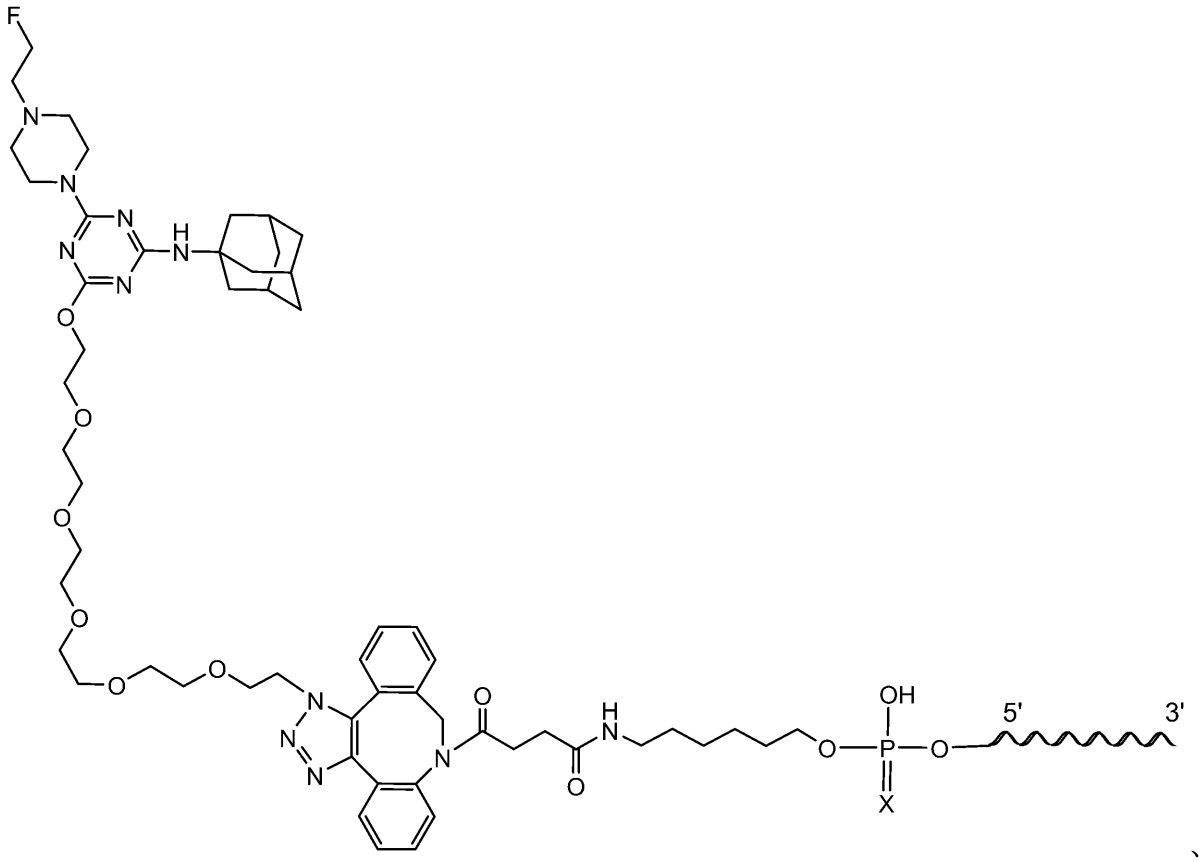


、

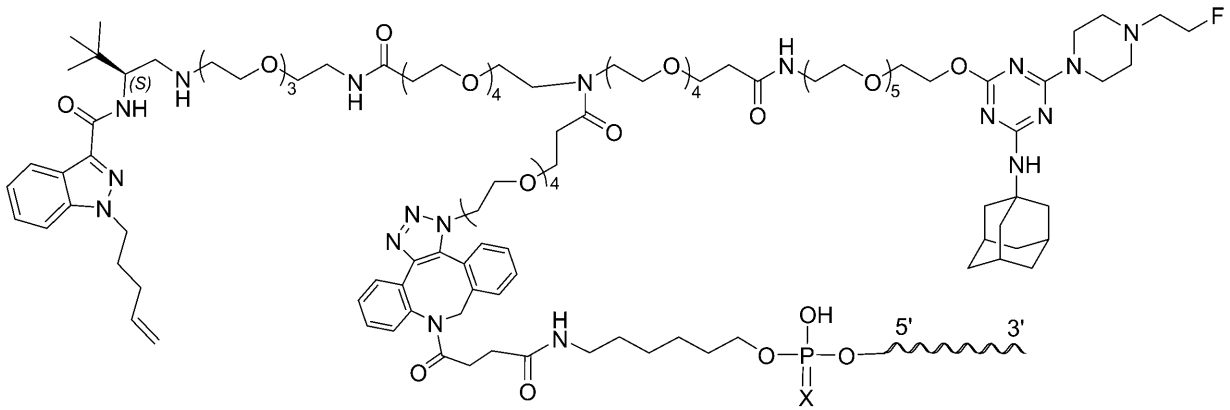
【化１０３－１１】



【化１０３－１２】



または



（式中、

【化１０４】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｓである。いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｏである。
【０１１０】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物のいずれかは、塩として提供され、塩は、カリウム塩またはナトリウム塩である。

【０１１１】

別の態様において、本開示は、化合物のいずれかまたはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物を提供する。

【０１１２】

別の態様において、本開示は、治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、本明細書で提供される化合物のいずれかもしくはその塩、または本明細書で提供される組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、治療用オリゴヌクレオチドは、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される。

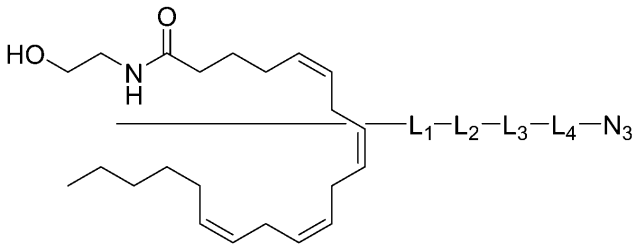
【０１１３】

別の態様において、本開示は、対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、本明細書で提供される化合物のいずれかもしくはその塩、または本明細書で提供される組成物のいずれかを対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である。ある特定の実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、アルツハイマー病、またはその症状である。いくつかの実施形態において、投与は、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である。

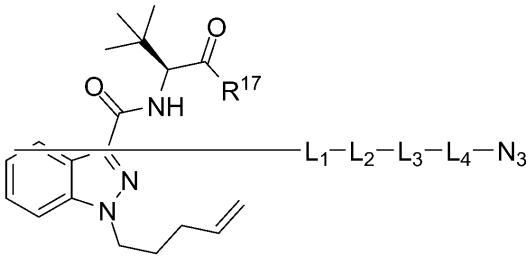
【０１１４】

別の態様において、本開示は、構造式（Ａ）～（Ｍ）のいずれか１つの前駆体化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、及び塩を提供する：

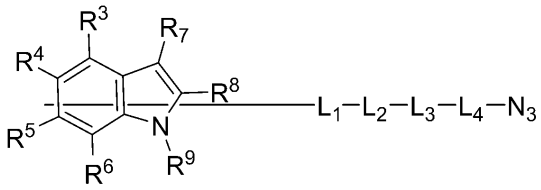
【化１０５－１】



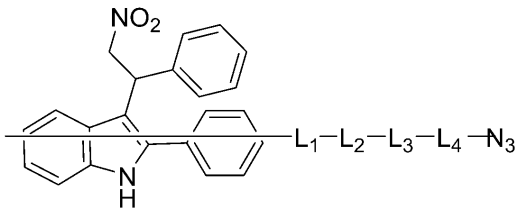
（A）、



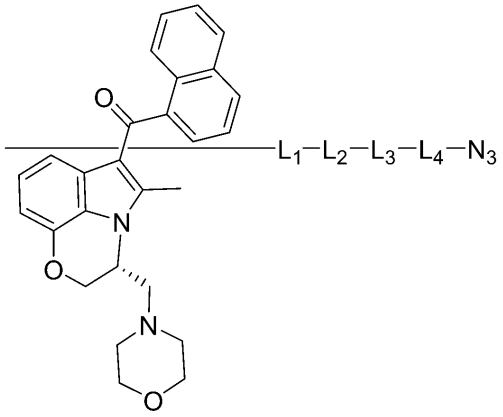
（B）、



（C）、

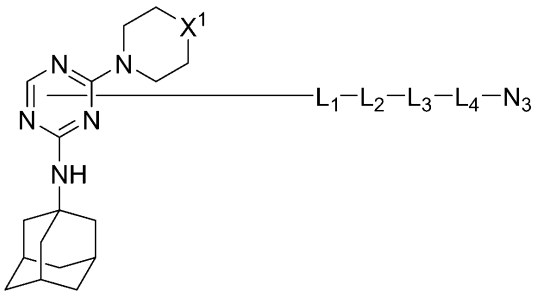


（D）、

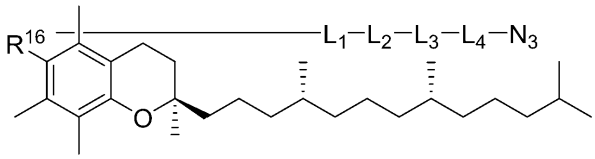


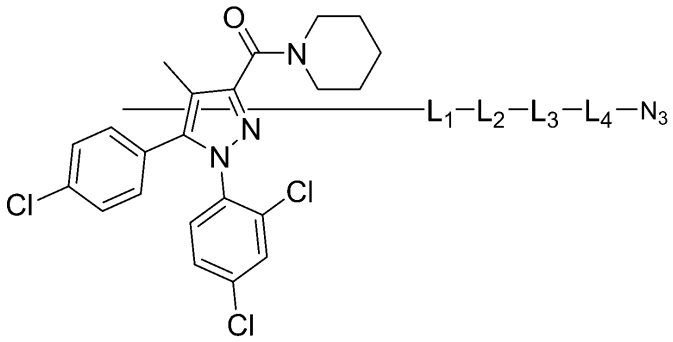
（E）、

【化１０５－２】

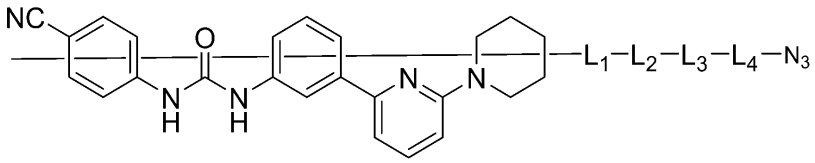


（F）、

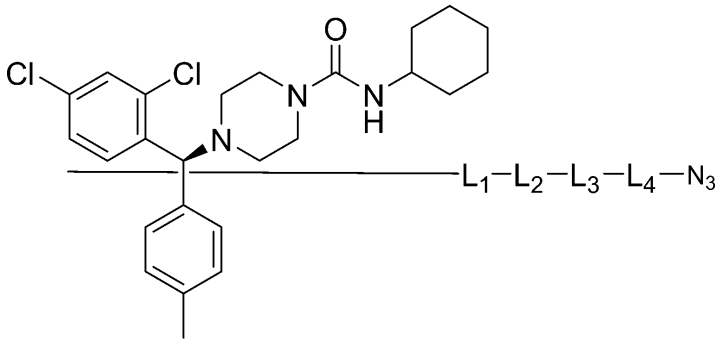




（G）、

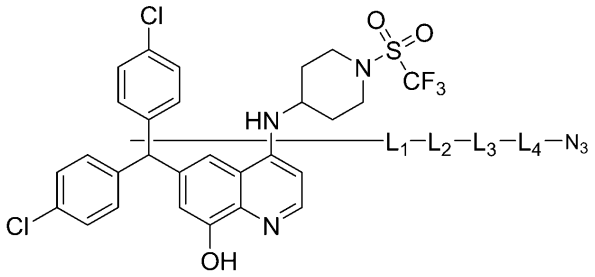


（H）、

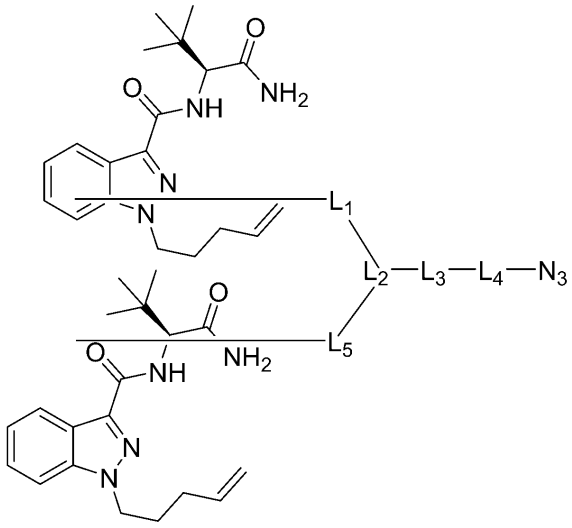


（I）、

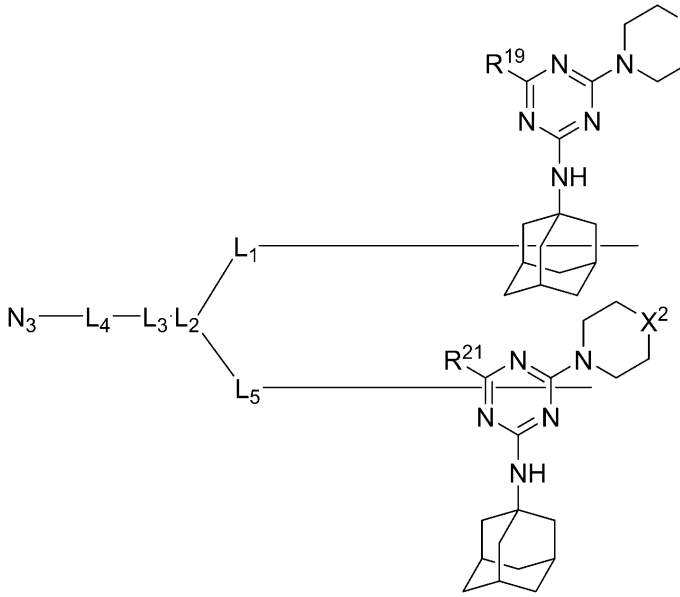
【化１０５－３】



（Ｊ）、

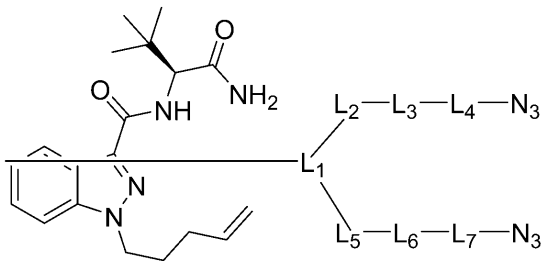


（Ｋ）、



（Ｌ）、または

【化１０５－４】



(M)

（式中、
L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、及びL^7のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
X^1は、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
X^2は、NR^{13}または$CR^{14}R^{15}$であり、
R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^8は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^9は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはR^6及びR^9置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
R^7は、水素、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{7B}及びR^{7C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n7$は、０、１、２、３、または４であり、
$v7$は、１または２であり、
R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{16}は、水素、ハロゲン、$-CN$、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換され

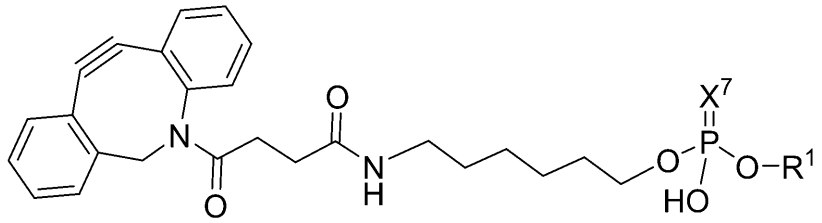
たヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、－$SO_{n18}R^{18A}$、－$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、－$NHNR^{18B}R^{18C}$、－$ONR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、－$NR^{18B}R^{18C}$、－$C(O)R^{18D}$、－$C(O)OR^{18D}$、－$C(O)NR^{18B}R^{18C}$、－OR^{18A}、－$NR^{18B}SO_2R^{18A}$、－$NR^{18B}C(O)R^{18D}$、－$NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、－$NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、－$SO_{n19}R^{19A}$、－$SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、－$NHNR^{19B}R^{19C}$、－$ONR^{19B}R^{19C}$、－$NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、－$NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、－$NR^{19B}R^{19C}$、－$C(O)R^{19D}$、－$C(O)OR^{19D}$、－$C(O)NR^{19B}R^{19C}$、－OR^{19A}、－$NR^{19B}SO_2R^{19A}$、－$NR^{19B}C(O)R^{19D}$、－$NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、－$NR^{19B}OR^{19D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、－$SO_{n20}R^{20A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{18C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$、－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、独立して、水素、－$SO_{n21}R^{21A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$、－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、ｎ１９及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、及びR^{21D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}置換基、R^{17B}及びR^{17D}置換基、R^{18B}及びR^{18D}置換基、R^{19B}及びR^{19C}置換基、R^{20B}及びR^{20C}置換基ならびにR^{21B}及びR^{21C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
n16、n17、n18、n19、n20、及びn21は、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、
v16、v17、v18、v19、v20、及びv21は、それぞれ独立して、1または2である）。

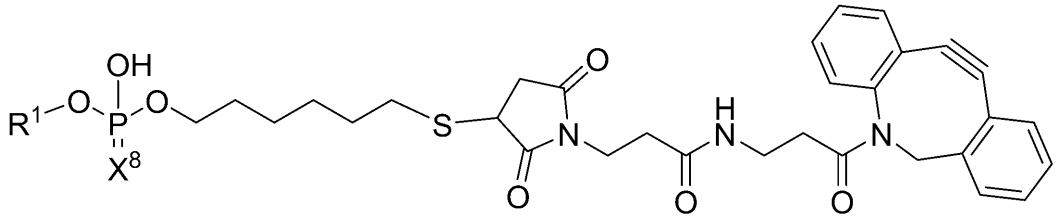
【0115】

別の態様において、本開示は、本明細書で提供される化合物のいずれか、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製するための方法であって、本明細書で提供される前駆体化合物のいずれかを、構造式（W）及び／もしくは（Q）の化合物：

【化106】



（W）及び／もしくは



（Q）、

またはその塩
（式中、X^{7}及びX^{8}は、それぞれ独立して、OまたはSである）と接触させることを含む、方法を提供する。

【0116】

別の態様において、本開示は、実施例2～24を含む、1つ以上の化合物及び本明細書に記載される化学変換を含む、本明細書で提供される化合物のいずれかを作製するための方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0117】

【図1】化合物2の^{1}H　NMRを示す。
【図2】化合物3の^{1}H　NMRを示す。
【図3】化合物3の^{31}P　NMRを示す。
【図4】化合物4の^{1}H　NMRを示す。
【図5】化合物6の^{1}H　NMRを示す。
【図6】化合物10の^{1}H　NMRを示す。
【図7】化合物11の^{1}H　NMRを示す。
【図8】化合物15の^{1}H　NMRを示す。
【図9】化合物15のマススペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0118】

定義

前述の全般的な説明及び以下の詳細な説明はいずれも例示的かつ説明的なものに過ぎず、特許請求される実施形態を限定するものではないことを理解されたい。本明細書において、単数形の使用は、特に明記しない限り、複数形を含む。本明細書で使用される場合、「または」の使用は、別段の指示がない限り、「及び／または」を意味する。更に、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」及び他の形態、例えば、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」という用語の使用は、限定的なものではない。本明細書において使用されるセクションの見出しは、単に構成上のものであり、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【０１１９】

特に指示がない限り、以下の用語は、以下の意味を揺する。

【０１２０】

本明細書で使用される場合、障害を「治療すること」という用語は、障害及び／または障害を引き起こし得る状態を改善、緩和及び／または管理することを包含する。「治療すること」及び「治療」という用語は、疾患及び／またはそれに付随する症状を緩和または軽減する方法を指す。本開示によれば、「治療すること」は、例えば、障害の有害な作用を遮断すること、阻害すること、減弱させること、その作用から保護すること、その作用を調節すること、その作用を逆転させること、その発生を減少させることを含む。本明細書で使用される場合、「阻害すること」は、進行を防止すること、軽減させること、及び停止させることを包含する。

【０１２１】

「単離された」、「精製された」、または「生物学的に純粋な」という用語は、その天然状態において見出される場合に通常は付随している成分が実質的または本質的に含まれていない物質を指す。純度及び均一性は、典型的に、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）などの分析化学技術を使用して決定される。特に、ある特定の実施形態において、化合物は、少なくとも８５％の純度、より好ましくは、少なくとも９０％の純度、より好ましくは、少なくとも９５％の純度、最も好ましくは、少なくとも９９％の純度である。

【０１２２】

「投与」または「投与すること」という用語は、化合物（複数可）をその意図された機能を果たすために対象に導入する経路を含む。使用することができる投与経路の例としては、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内）、局所、経口、吸入、経直腸、及び経皮が挙げられる。

【０１２３】

「有効量」という用語には、所望の結果を達成するために必要な投与量及び期間での有効な量が含まれる。化合物の有効量は、対象の疾患状態、年齢、及び体重、ならびに対象において所望の反応を惹起する化合物の能力などの因子によって変動し得る。投与レジメンは、最適な治療反応をもたらすように調整され得る。有効量はまた、化合物の何らかの耐え難い作用または有害な作用（例えば、副作用）を治療上有益な効果が上回る量である。

【０１２４】

本明細書で使用される「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」及び「末梢投与される」という文言は、化合物（複数可）、オリゴヌクレオチド（複数可）、薬物、または他の物質の投与であって、それが、患者の循環系に入り、代謝及び他の同様のプロセスを受けるような投与を意味する。

【０１２５】

「治療上有効な量」という用語は、投与される化合物の量であって、治療される状態または障害の症状のうちの１つ以上の発生を予防するか、またはある程度まで緩和するのに十分な量を指す。

【０１２６】

化合物の治療上有効な量（すなわち、有効な投与量）は、約０．００５μｇ／ｋｇ体重～約２００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約２００ｍｇ／ｋｇ体重、より好ましくは、約０．０１５ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得る。他の実施形態において、治療上有効な量は、約１．０ｐＭ～約１０μＭの範囲であり得る。当業者であれば、ある特定の因子、例えば、限定するものではないが、疾患または障害の重症度、前治療、対象の全体的な健康及び／または年齢、ならびに存在する他の疾患が、対象を効果的に治療するのに必要とされる投与量に影響し得ることを認識するであろう。更に、治療上有効な量の化合物による対象の治療は、単回の治療を含み得、または好ましくは一連の治療を含み得る。一例において、対象は、約０．００５μｇ／ｋｇ体重～約２００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の化合物で、毎日、毎週、毎月、四半期ごと、または毎年治療される。別の例において、対象は、慢性的な状態または疾病の場合、数年間にわたり、毎日、毎週、毎月、四半期ごと、または毎年治療され得る。また、治療に使用される化合物の有効な投与量は、特定の治療コースにわたって増減し得ることも理解されよう。

【０１２７】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わせることができない特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わせることができる分子を指す。

【０１２８】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心またはキラル中心）または二重結合を有し、そのエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、絶対立体化学の観点で（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－またはアミノ酸の場合は（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－として定義され得る立体異性体、及び個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物には、不安定すぎて合成及び／または単離することができないことが当該技術分野に知られているものは含まれない。本開示は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学的に活性な（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体、または（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製することもできるし、従来技術を使用して分割することもできる。本明細書に記載される化合物がオレフィン結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、特に明記しない限り、その化合物は、Ｅ幾何異性体とＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【０１２９】

「互変異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、平衡状態で存在するとともに、一方の異性体形態から別の異性体形態へと容易に変換される２つ以上の構造異性体のうちの１つを指す。

【０１３０】

本開示のある特定の化合物は、互変異性体の形態で存在してもよく、化合物のそのような互変異性体のいずれの形態も、本開示の範囲内であることは当業者には明らかであろう。

【０１３１】

特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、あらゆる立体化学的構造形態（すなわち、それぞれの不斉中心におけるＲ配置及びＳ配置）を含むことも意味する。したがって、本化合物の１つの立体化学的異性体のみならず、エナンチオマー及びジアステレオマーの混合物も本開示の範囲内である。

【０１３２】

本明細書で使用される場合、「キラル濃縮された集団」とは、同一の分子式の複数の分子であって、特定のキラル中心に特定の立体化学的配置を含有する集団内の分子の数またはパーセンテージが、その特定のキラル中心がステレオランダムである場合、集団内の同じ特定のキラル中心に同じ特定の立体化学的配置を含有することが予想される分子の数またはパーセンテージよりも大きいことを意味する。各分子内に複数のキラル中心を有するキラル濃縮された分子集団は、ステレオランダムなキラル中心を１つ以上含み得る。ある

特定の実施形態において、分子は、修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、分子は、修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物である。

【０１３３】

特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮原子が存在するという点でのみ異なる化合物も含むことを意味する。例えば、水素が重水素もしくはトリチウムによって置き換えられているか、または炭素が^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃ濃縮炭素によって置き換えられていることを除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子集団の文脈における「ステレオランダムなキラル中心」とは、ランダムな立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムなキラル中心を含む分子集団では、（Ｓ）配置のステレオランダムなキラル中心を有する分子の数は、（Ｒ）配置のステレオランダムなキラル中心を有する分子の数と同じであってもよいが、必ずしも同じでなくてもよい。キラル中心の立体化学的配置は、それが立体化学的配置を制御するようには設計されていない合成方法の結果である場合、ランダムとみなされる。ある特定の実施形態において、ステレオランダムなキラル中心は、ステレオランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

【０１３５】

「ジアステレオマー」という用語は、２つ以上の不斉中心を有し、それらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。

【０１３６】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わすことができない鏡像である、化合物の２つの立体異性体を指す。２つのエナンチオマーの等モル混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」を呼ばれる。

【０１３７】

「異性体」または「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子または基の配置が異なる、化合物を指す。

【０１３８】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下またはソルボリシスにより、本明細書に記載されるような生物学的に活性な形態の化合物（例えば、生物学的に活性な形態の核酸）またはその類似体に変換され得る化合物を指すことを意味する。したがって「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物（例えば、核酸）またはその類似体の前駆体を指す。プロドラッグは、対象に投与される時点では不活性であり得るが、ｉｎ ｖｉｖｏで、例えば、加水分解によって、活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、多くの場合、哺乳動物において、溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（例えば、Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５），ｐｐ．７－９，２１－２４（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）参照）。プロドラッグに関する考察は、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４、及びＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７に記載されており、いずれも参照により本明細書に完全に援用される。「プロドラッグ」という用語はまた、かかるプロドラッグが哺乳動物の対象に投与されたときに、活性化合物をｉｎ ｖｉｖｏで放出する、任意の共有結合された担体を含むことを意味する。本明細書に記載される活性化合物のプロドラッグは、活性化合物中に存在する官能基を、通常の操作またはｉｎ ｖｉｖｏのいずれかで修飾が切断されて親の活性化合物になるように修飾することによって、調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の対象に投与されたときに切断されて、それぞれ遊離ヒドロ

キシ基、遊離アミノ基、または遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合されている化合物が含まれる。好適なプロドラッグの例としては、リン原子修飾核酸のグルタチオン、アシルオキシ、チオアシルオキシ、２－カルボアルコキシエチル、ジスルフィド、チアミナール、及びエノールエステル誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。「プロオリゴヌクレオチド」または「プロヌクレオチド」または「核酸プロドラッグ」という用語は、オリゴヌクレオチドのプロドラッグとなるように修飾されたオリゴヌクレオチドを指す。ホスホン酸及びリン酸プロドラッグは、例えば、Ｗｉｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｏｒ ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅｓ ａｎｄ ｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ：ｃｒｏｓｓｉｎｇ ｔｈｅ ｍｅｍｂｒａｎｅ” Ｔｏｐ．Ｃｕｒｒ．Ｃｈｅｍ．２０１５，３６０：１１５－１６０に見出すことができ、その全体が参照により本明細書に援用される。他の機序を介してｉｎ ｖｉｖｏで活性形態に変換されるプロドラッグも含まれる。態様において、本開示の化合物は、本明細書の式のいずれかのプロドラッグである。

【０１３９】

「プロドラッグ」という用語は、ｉｎ ｖｉｖｏで代謝され得る部分を持つ化合物を含む。一般に、プロドラッグは、ｉｎ ｖｉｖｏで、エステラーゼまたは他の機序によって代謝され、活性薬剤になる。プロドラッグ及びそれらの使用の例は、当該技術分野においてよく知られている（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９７７）“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９参照）。プロドラッグは、化合物の最終単離及び精製中にｉｎ ｓｉｔｕで調製することもできるし、精製化合物をその遊離酸形態またはヒドロキシル基で好適なエステル化剤と別々に反応させることによって調製することもできる。ヒドロキシル基は、カルボン酸での処理によりエステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例としては、置換及び非置換の分岐または分岐の低級アルキルエステル部分（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキル－アミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール－低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換基による置換）アリール及びアリール－低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、ならびにヒドロキシアミドが挙げられる。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステル及びアシルエステルである。他の機序を介してｉｎ ｖｉｖｏで活性形態に変換されるプロドラッグも含まれる。態様において、本開示の化合物は、本明細書の式のいずれかのプロドラッグである。

【０１４０】

「対象」という用語は、動物、例えば、哺乳動物、例えば、限定するものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを指す。ある特定の実施形態において、対象は、ヒトである。

【０１４１】

「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という用語は、特許請求の範囲を含め、本出願で使用される場合、「１つ以上」を指す。したがって、例えば、「試料（ａ ｓａｍｐｌｅ）」への言及は、文脈が明らかに反対である場合（例えば、複数の試料）を除いて、複数の試料を含み、他も同様である。

【０１４２】

本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という語は、文脈により別の意味が求められる場合を除き、非排他的な意味で使用される。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、値について言及する場合、いくつかの実施形態では指定量から±２０％、いくつかの実施形態では±１０％、いくつかの実施形態では±５％、いくつかの実施形態では±１％、いくつかの実施形態では±０．５％、

及びいくつかの実施形では態±０．１％の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示される方法の実施または開示される組成物の利用に適切なものである。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、指定数の炭素原子を有する直鎖（すなわち、分岐していない）もしくは分岐状の炭素鎖（または炭素）、またはこれらの組み合わせを意味し、完全飽和、一価不飽和（例えば、アルケンまたはアルケニル）または多価不飽和（例えば、アルキンまたはアルキニル）であり得、一価、二価及び多価ラジカルを含み得る。例えば、C_1－C_{24}は、１～２４個の炭素原子を意味する。この範囲内の特定の数の炭素原子には、例えば、C_1－C_{20}アルキル（１～２０個の炭素原子を有する）、C_1－C_{12}アルキル（１～１２個の炭素原子を有する）及びC_1－C_4アルキル（１～４個の炭素原子を有する）が含まれる。

【０１４５】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る、不飽和炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。

【０１４６】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る、不飽和炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。

【０１４７】

「低級アルキル」という用語は、C_1－C_6アルキル鎖を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、及びｎ－ペンチルが挙げられる。アルキル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。

【０１４８】

「ハロアルキル」という用語は、１つ以上のハロ置換基によって置換されたアルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、クロロメチル、及び２，２，２－トリフルオロエチルが挙げられる。

【０１４９】

「アリールアルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る不飽和炭化水素鎖であって、アルケニル単位のsp^2混成炭素のうちの１つ以上がアリール部分に結合しているものを指す。アルケニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。

【０１５０】

「アリールアルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る不飽和炭化水素鎖であって、アルキニル単位のｓｐ２混成炭素のうちの１つ以上がアリール部分に結合しているものを指す。アルキニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。

【０１５１】

アルケニル基及びアルキニル基のsp^2混成炭素またはｓｐ混成炭素はそれぞれ、任意選択により、アルケニル基またはアルキニル基の結合点であってもよい。

【０１５２】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル置換基を指す。

【０１５３】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」、「ｈａｌ」、または「ハロという用語は、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＢｒまたはーＩを意味する。

【０１５４】

「アルキルチオ」という用語は、－Ｓ－アルキル置換基を指す。

【０１５５】

「アルコキシアルキル」という用語は、－アルキル－Ｏ－アルキル置換基を指す。

【０１５６】

「ハロアルコキシ」という用語は、１つ以上のハロ置換基によって置換された－Ｏ－アルキルを指す。ハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシ、及び２，２，２－トリフルオロエトキシが挙げられる。

【０１５７】

「ハロアルコキシアルキル」という用語は、アルキル－Ｏ－アルキル’を指し、ここで、アルキル’は、１つ以上のハロ置換基によって置換されている。

【０１５８】

「ハロアルキルアミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－アミノ－アルキルを指し、ここで、アルキルは、１つ以上のハロ置換基によって置換されている。

【０１５９】

「ハロアルキルチオ」という用語は、１つ以上のハロ置換基によって置換された－Ｓ－アルキルを指す。ハロアルキルチオ基の例としては、トリフルオロメチルチオ、及び２，２，２－トリフルオロエチルチオが挙げられる。

【０１６０】

「ハロアルキルカルボニル」という用語は、１つ以上のハロ置換基によって置換された－Ｃ（Ｏ）－アルキルを指す。ハロアルキルカルボニル基の一例としては、トリフルオロアセチルが挙げられる。

【０１６１】

「シクロアルキル」という用語は、少なくとも１つの飽和環または少なくとも１つの非芳香族環を有する３～８員の単環式または７～１４員の二環式の炭化水素環系を指し、非芳香族環は、ある程度の不飽和度を有し得る。シクロアルキル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。一実施形態において、シクロアルキル基の各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。シクロアルキル基の代表的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。

【０１６２】

「シクロアルコキシ」という用語は、－Ｏ－シクロアルキル置換基を指す。

【０１６３】

「シクロアルコキシアルキル」という用語は、－アルキル－Ｏ－シクロアルキル置換基を指す。

【０１６４】

「シクロアルキルアルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル－シクロアルキル置換基を指す。

【０１６５】

「シクロアルキルアミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－シクロアルキル置換基を指す。

【０１６６】

「アリール」という用語は、炭化水素の単環式、二環式、または三環式芳香環系を指す。アリール基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。一実施形態において、アリール基の各環の０、１、２、３、４、５または６個の原子は、置換基によって置換され得る。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。

【０１６７】

「アリールオキシ」という用語は、－Ｏ－アリール置換基を指す。

【０１６８】

「アリールアルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１６９】

「アリールアルキルチオ」という用語は、－Ｓ－アルキル－アリール置換基を指す。
【０１７０】
「アリールチオアルキル」という用語は、－アルキル－Ｓ－アリール置換基を指す。
【０１７１】
「アリールアルキルアミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－アミノ－アルキル－アリール置換基を指す。
【０１７２】
「アリールアルキルスルホニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル－アリール置換基を指す。
【０１７３】
「アリールアルキルスルフィニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）－アルキル－アリール置換基を指す。
【０１７４】
「アリールオキシアルキル」という用語は、アルキル－Ｏ－アリール置換基を指す。
【０１７５】
「アルキルアリール」という用語は、－アリール－アルキル置換基を指す。
【０１７６】
「アリールアルキル」という用語は、－アルキル－アリール置換基を指す。
【０１７７】
「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語との組み合わせで、特に指示がない限り、少なくとも１つの炭素原子及び少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及び／またはＳ）を含む、安定した直鎖もしくは分岐鎖、またはこれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択により酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択により四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及び／またはＳ）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置またはアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置に配置され得る。ヘテロアルキルは、環化していない鎖である。例としては、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－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$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、及び－ＣＮが挙げられるが、これらに限定されない。最大２個または３個のヘテロ原子は、例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＯＣＨ$_3$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$のように、連続していてもよい。ヘテロアルキル部分は、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、またはＰ）を１個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を２個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を３個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を４個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を５個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を最大８個以上含み得る。
【０１７８】
同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、ヘテロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味し、限定するものではないが、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＨ$_2$－が例示される。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子はまた、鎖の一方の末端または両端を占めることもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。また更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の向きは、連結基の式で記述される方向によ

って示されるものではない。例えば、式－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－は、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－と－Ｒ’Ｃ（Ｏ）$_2$－の両方を表す。上述のとおり、本明細書で使用されるヘテロアルキル基には、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’、－ＮＲ’Ｒ″、－ＯＲ’、－ＳＲ’、及び／または－ＳＯ$_2$Ｒ’などのヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合される基が含まれる。「ヘテロアルキル」が示され、続いて、－ＮＲ’Ｒ″などの特定のヘテロアルキル基が列挙される場合、ヘテロアルキル及び－ＮＲ’Ｒ″という用語は、冗長でも相互排他的でもないことが理解されるであろう。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確にするために列挙されている。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、－ＮＲ’Ｒ″などの特定のヘテロアルキル基を排除するものとして解釈されるべきではない。

【０１７９】

「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、アルキルから誘導される二価のラジカルを意味し、限定するものではないが、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－が例示される。典型的に、アルキル（またはアルキレン）基は、１～２４個の炭素原子を有し、本明細書では、１０個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、より短い鎖のアルキル基またはアルキレン基であり、一般に８個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、アルケンから誘導される二価のラジカルを意味する。

【０１８０】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語との組み合わせで、特に指示がない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状形態を意味する。シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。更に、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に結合している位置を占めることができる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロチエン－２－イル、テトラヒドロチエン－３－イル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味する。「シクロアルキル」はまた、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタンなどの二環式及び多環式の炭化水素環を指すことを意味する。

【０１８１】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は１～４個の環ヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する、５～８員の単環式、８～１２員の二環式、または１１～１４員の三環式の芳香族環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され、残りの環原子は炭素（特に指定のない限り適切な水素原子を有する）である。ヘテロアリール基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。一実施形態において、ヘテロアリール基の各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。ヘテロアリール基は、完全不飽和であってもよいし、部分不飽和及び部分飽和であってもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルチアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキノリニル、インダゾリルなどが挙げられる。

【０１８２】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、－アルキル－ヘテロアリール置換基を指す

。
【０１８３】
「ヘテロアリールオキシ」という用語は、－Ｏ－ヘテロアリール置換基を指す。
【０１８４】
「ヘテロアリールアルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル－ヘテロアリール置換基を指す。
【０１８５】
「ヘテロアリールオキシアルキル」という用語は、－アルキル－Ｏ－ヘテロアリール置換基を指す。
【０１８６】
「窒素含有ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は１～４個の環窒素ヘテロ原子を有し、二環式の場合は１～６個の環窒素ヘテロ原子を有し、または三環式の場合は１～９個の環窒素ヘテロ原子を有するヘテロアリール基を指す。
【０１８７】
「ヘテロシクロアルキル」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、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を含む、３～８員の単環式、７～１２員の二環式、または１０～１４員の三環式の非芳香族環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｂ、ＰまたはＳｉから選択され、非芳香族環系は、完全に飽和である。ヘテロシクロアルキル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基の各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。代表的なヘテロシクロアルキル基には、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，３－ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チイレニルなどが含まれる。
【０１８８】
「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、－アルキル－ヘテロシクロアルキル置換基を指す。
【０１８９】
「アルキルアミノ」という用語は、１個または２個のアルキル基で更に置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、１つ以上のアミノ基で更に置換されたアルキルを指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」という用語は、１つ以上のヒドロキシル基で更に置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニル、及びアルキルカルボニルアルキルのアルキル部分またはアリール部分は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。
【０１９０】
【化１０７】

「〰」

の記号は、分子または化学式の残りの部分への化学部分の結合点を示す。
【０１９１】
「核酸塩基」という用語は、ヌクレオシドを形成する窒素含有生物学的化合物を指す。核酸塩基は、プリン塩基及びピリミジン塩基を含む。アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）の５つの核酸塩基は、一次核酸塩基またはカノニカル核酸塩基と称される。式の定義に核酸塩基が列挙される場合、それは、列挙された式に共有結合している部分を指す。
【０１９２】
「修飾核酸塩基」という用語は、核酸塩基の誘導体を指す。修飾核酸塩基の例としては

、キサンチン、ヒポキサンチン、７－メチルグアニン、５，６－ジヒドロウラシル、５－メチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、プリン、２，６－ジアミノプリン、及び６，８－ジアミノプリンが挙げられるが、これらに限定されない。式の定義に修飾核酸塩基が列挙される場合、それは、列挙された式に共有結合している部分を指す。

【０１９３】

「置換基（ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ）」及び「置換基（ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ ｇｒｏｕｐ）」という用語は、指定された親化合物の原子または基を置き換える原子または基を意味する。例えば、修飾ヌクレオシドの置換基は、天然に存在するヌクレオシドに見られる原子または基とは異なる原子または基である（例えば、修飾された２’－置換基は、ヌクレオシドの２’位にあるＨまたはＯＨ以外の任意の原子または基である）。置換基は、保護されていても保護されていなくてもよい。置換基はまた、他の置換基で更に置換されてもよく、親化合物に直接またはアルキル基もしくはヒドロカルビル基などの連結基を介して結合される。同様に、本明細書で使用される場合、化学官能基に関する「置換基」とは、指定された官能基中に通常存在する原子または原子団とは異なる原子または原子団を意味する。ある特定の実施形態において、任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル）上の置換基は、当該基の任意の原子にあり得、ここで、置換され得る任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）は、水素原子をそれぞれ置き換える１つ以上の置換基（同じでも異なってもよい）で任意選択により置換され得る。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルボキサミド、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、メルカプトアルコキシ、Ｎ－ヒドロキシアミジニル、またはＮ’－アリール、Ｎ’’－ヒドロキシアミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、任意の基上の置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、チオカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、またはアミドが含まれる。ある特定の実施形態において、任意の基上の置換基には、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボ

ニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、またはアルキルアミノが含まれる。

【０１９４】

「保護基」または「保護部分」という用語は、化合物、その誘導体、またはコンジュゲート上の他の官能基の反応を行いつつ、特定の官能性を遮断または保護するために一般的に利用される置換基を指し、窒素原子に結合している場合は窒素保護基を含み、酸素原子に結合している場合は酸素保護基を含む。窒素保護基及び酸素保護基は、当該技術分野においてよく知られており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されているものが含まれる（参照により本明細書に援用される）。

【０１９５】

ある特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（アミノ保護基とも称される）。窒素保護基には、限定するものではないが、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、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含まれ、ここで、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、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{dd}基で置換され、各Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、及びＲ^{cc}は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そのそれぞれは、１～３個の独立したＲ^{dd}で任意選択により置換され得、各Ｒ^{dd}は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ｄｉアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、またはメルカプトアルコキシである。窒素保護基は、当該技術分野においてよく知られており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されているものが含まれる（参照により本明細書に援用される）。

【０１９６】

アミド窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}）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、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。

【０１９７】

カルバメート窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}）には、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－ビフェニリル）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）、１－アダ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）、シン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－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオ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、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、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含まれるが、これらに限定されない。

【０１９８】

スルホンアミド窒素保護基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}）には、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが含まれるが、これらに限定されない。

【０１９９】

他の窒素保護基には、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ル誘導体、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－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］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’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロム－またはタングステン）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）、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロ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）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２００】

ある特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基である（ヒドロキシル保護基とも称される）。酸素保護基には、－R^{aa}、－$N(R^{bb})_2$、－$C(=O)SR^{aa}$、－$C(=O)R^{aa}$、－CO_2R^{aa}、－$C(=O)N(R^{bb})_2$、－$C(=NR^{bb})R^{aa}$、－$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$S(=O)R^{aa}$、－SO_2R^{aa}、－$Si(R^{aa})_3$、－$P(R^{cc})_2$、－$P(R^{cc})_3$、－$P(=O)_2R^{aa}$、－$P(=O)(R^{aa})_2$、－$P(=O)(OR^{cc})_2$、－$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、及び－$P(=O)(NR^{bb})_2$（式中、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は、本明細書に定義されるとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。酸素保護基は、当該技術分野においてよく知られており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されているものが含まれる（参照により本明細書に援用される）。

【０２０１】

例示的な酸素保護基には、メチル、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、ベンゾイソ

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）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、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）、ピバロエート、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）、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣ）、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、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、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－ジニトロフェニルサルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２０２】

ある特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基である（チオール保護基とも称される）。硫黄保護基には、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$、及び$-P(=O)(NR^{bb})_2$（式中、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は、本明細書に定義されるとおりである）が含まれるが、これらに限定されない。硫黄保護基は、当該技術分野においてよく知られており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されているものが含まれる（参照により本明細書に援用される）。

【０２０３】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」または「アンチセンス鎖」という用語は、標的核酸に相補的である領域を含むオリゴヌクレオチドを意味する。

【０２０４】

「組成物」または「医薬組成物」という用語は、対象への投与に好適な物質の混合物を意味する。例えば、組成物は、１つ以上の化合物またはその塩と、無菌水溶液とを含み得る。

【０２０５】

「核酸」という用語は、連結された単量体のヌクレオチドまたはヌクレオシドからなる分子を指す。核酸には、リボ核酸（ＲＮＡ）、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、一本鎖核酸、及び二本鎖核酸が含まれるが、これらに限定されない。

【０２０６】

「核酸塩基配列」という用語は、いかなる糖またはヌクレオシド間連結に関係なく、核酸またはオリゴヌクレオチドにおける、連続する核酸塩基の順序を意味する。

【０２０７】

「ヌクレオシド」という用語は、核酸塩基及び糖部分を含む化合物を意味する。核酸塩基及び糖部分は、それぞれ独立して、非修飾であるか、または修飾されている。「修飾ヌクレオシド」とは、修飾核酸塩基及び／または修飾糖部分を含むヌクレオシドを意味する。修飾ヌクレオシドには、核酸塩基を欠く脱塩基ヌクレオシドが含まれる。

【０２０８】

「オリゴマー化合物」という用語は、連結されたサブユニットの重合体を意味する。タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、または抗体に関して、「サブユニット」とは、アミノ酸またはペプチド結合を指す。オリゴヌクレオチドに関して、「サブユニット」とは、本明細書で提供される、ヌクレオチド、ヌクレオシド、核酸塩基、もしくは糖、または修飾ヌクレオチド、修飾ヌクレオシド、修飾核酸塩基、もしくは修飾糖を指す。

【０２０９】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、連結されたヌクレオシドの重合体（例えば、ポリヌクレオチド、核酸、ヌクレオチドの重合体）を意味し、そのそれぞれは、互いに独立して、修飾されていても、修飾されてなくてもよい。限定するものではないが、オリゴヌクレオチドは、リボ核酸（例えば、リボヌクレオシドからなる）、デオキシリボ核酸（例えば、デオキシリボヌクレオシドからなる）、修飾核酸（例えば、修飾された核酸塩基、糖、及び／またはリン酸基からなる）、またはこれらの組み合わせからなり得る。オリゴヌクレオチド化合物の例としては、一本鎖及び二本鎖化合物、例えば、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、干渉ＲＮＡ化合物（ＲＮＡｉ化合物）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）を標的とするオリゴヌクレオチド、ｍｉＲＮＡ模倣体、占有ベースの化合物（例えば、ｍＲＮＡのプロセシングまたは翻訳を遮断する化合物及びスプライシング化合物）及び編集化合物（例えば、ＡＤＡＲ動員分子、ＡＤＡＲ標的分子、一本鎖ガイド核酸またはこれらの組み合わせ）が挙げられる。ＲＮＡｉ化合物には、二本鎖化合物（例えば、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）及び二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ））及び一本鎖化合物（例えば、一本鎖ｓｉＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、及びマイクロＲＮＡ模倣体）が含まれ、これらは、少なくとも部分的にはＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して作用し、これにより、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）として知られるプロセスを介して、標的核酸の配列特異的分解及び／または封鎖がもたらされる。「ＲＮＡｉ化合物」という用語は、配列特異的なＲＮＡ干渉を媒介することが可能な核酸化合物、例えば、干渉ＲＮＡ（ｉＲＮＡ）、ｉＲＮＡ剤、ＲＮＡｉ剤、低分子干渉ＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸、低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド、化学修飾ｓｉＲＮＡなどを記載するために使用される他の用語と同等であることを意味する。更に、「ＲＮＡｉ」という用語は、配列特異的なＲＮＡ干渉を記載するために使用される他の用語と同等であることを意味する。

【０２１０】

「標的核酸」、「標的ＲＮＡ」、及び「核酸標的」という用語はいずれも、本明細書に記載される化合物によって標的化され得る核酸を意味する。

【０２１１】

「治療用化合物」という用語は、治療上の利益を対象に提供する、あらゆる医薬剤または化合物を含む。治療用化合物には、核酸、オリゴマー化合物、オリゴヌクレオチド、タンパク質、ペプチド、抗体、小分子、及び他のそのような剤が含まれる。

【０２１２】

「標的領域」とは、１つ以上の化合物が標的とする標的核酸の一部を意味する。

【０２１３】

「標的化部分」とは、選択した標的、例えば、分子、細胞または細胞型、コンパートメント、例えば、細胞もしくは器官のコンパートメント、組織、器官、または身体の領域に対する親和性を、例えば、当該部分が存在しない化合物と比較して向上させるコンジュゲート基を意味する。

【０２１４】

「末端基」とは、オリゴヌクレオチドの末端に共有結合している化学基または原子団を意味する。

【０２１５】

「リガンド」という用語は、タンパク質、核酸、または他の生物学的分子に結合するか、または別様に相互作用する物質を指す。いくつかの実施形態において、リガンドは、小分子である。いくつかの実施形態において、リガンドは、タンパク質（例えば、受容体）に結合する。ある特定の実施形態において、リガンドは、CB_1受容体に結合する。

【０２１６】

「カンナビノイド１型受容体」または「CB_1」という用語は、カンナビノイドに対するＧタンパク質共役型受容体を意味する。ヒトでは、CB_1は、ＣＮＲ１遺伝子によってコードされている。CB_1は、カンナビノイド受容体１としても知られている。

【０２１７】

「カンナビノイド２型受容体」または「CB_2」という用語は、カンナビノイドに対するＧタンパク質共役型受容体を意味する。ヒトでは、CB_2は、ＣＮＲ２遺伝子によってコードされている。CB_2は、カンナビノイド受容体２としても知られている。

【０２１８】

「カンナビノイド３型受容体」または「CB_3」という用語は、カンナビノイドに対するＧタンパク質共役型受容体を意味する。CB_3は、カンナビノイド受容体３としても知られており、オーファン受容体である。ある特定の実施形態において、CB_3は、ＧＰＲ５５（すなわち、Ｇタンパク質共役型受容体５５）としても知られており、推定上の「３型」カンナビノイド受容体である。

【０２１９】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、CB_1を調節する。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、ＣＢ２を調節する。ある特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、CB_3を調節する。

【０２２０】

「センスオリゴヌクレオチド」または「センス鎖」という用語は、二本鎖化合物のアンチセンス鎖の領域に実質的に相補的である領域を含む二本鎖化合物の鎖を意味する。

【０２２１】

本明細書中で区別なく使用され得る「マイクロＲＮＡ」及び「ｍｉＲＮＡ」という用語は、短い（例えば、約２０～約２４ヌクレオチド長）のノンコーディングリボ核酸（ＲＮＡ）を指し、ｍＲＮＡの安定性と翻訳の両方に影響を及ぼすことによって、多細胞生物において、遺伝子発現の転写後制御に関与している。ｍｉＲＮＡは、キャップ付加及びポリアデニル化された一次転写物（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）として、ＲＮＡポリメラーゼＩＩによって転写され、タンパク質をコードする場合もあれば、コードしない場合もある。一次転写物は、Ｄｒｏｓｈａリボヌクレアーゼ ＩＩＩ酵素によって切断されて、およそ７０ヌ

クレオチド長のステムループ前駆体ｍｉＲＮＡ（ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ）を生成し、これは、ＲＮＡｉ経路で更に処理される。この経路の一部として、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡは、細胞質のＤｉｃｅｒリボヌクレアーゼによって切断されて、成熟ｍｉＲＮＡ産物及びアンチセンスｍｉＲＮＡスター（ｍｉＲＮＡ＊）産物を生成する。成熟ｍｉＲＮＡは、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）に組み込まれ、ＲＩＳＣは、ｍｉＲＮＡとの不完全な塩基対合（すなわち、部分的な相補性）を介して標的ｍＲＮＡを認識し、最も一般的には、標的ｍＲＮＡの翻訳阻害または不安定化をもたらす。この機構は、標的ｍＲＮＡの３’非翻訳領域（ＵＴＲ）上にｍｉＲＮＡが結合することにより起こることが最も多く、翻訳を阻害すること（例えば、翻訳に必要なリボソームのアクセスを遮断することによる）、または転写物の分解を直接引き起こすことのいずれかによって、遺伝子発現が減少され得る。この用語（すなわち、ｍｉＲＮＡ）は、対象のｍｉＲＮＡの任意の形態（例えば、前駆体ｍｉＲＮＡ、一次ｍｉＲＮＡ、及び／または成熟ｍｉＲＮＡ）を指すために本明細書で使用され得る。

【０２２２】

本明細書中で区別なく使用され得る「小分子干渉ＲＮＡ」「低分子干渉ＲＮＡ」及び「ｓｉＲＮＡ」という用語は、約２０～約２４ヌクレオチド長のノンコーディング二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）分子として存在し、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）に有用なＲＮＡ分子を指す。ｓｉＲＮＡは、多くの場合、リン酸化された５’末端及びヒドロキシル化された３’末端を有することがわかっており、３’末端は、典型的に、逆平行鎖（例えば、ｄｓＲＮＡ分子の相補鎖）の５’末端を２ヌクレオチド越えるオーバーハングを有する。ｓｉＲＮＡは、相補的な標的配列（例えば、標的核酸配列）に結合し、ｍＲＮＡの分解を誘導（例えば、促進、誘発、開始）し、それにより、翻訳を阻害（例えば、抑制、サイレンシング、干渉）することで、特定の遺伝子の発現に干渉することができる。ＲＩＳＣ複合体への組み込み及び分離後、ｓｉＲＮＡは、その標的ｍＲＮＡと塩基対合し（例えば、完全な相補性）、それを切断し、それにより、当該標的ｍＲＮＡが翻訳鋳型として使用されるのを防ぐ。本明細書で上記したように、これもＲＮＡｉ経路の一部であるが、ｍｉＲＮＡをロードしたＲＩＳＣ複合体は、潜在的な相補性（例えば、部分相補性）について細胞質のｍＲＮＡをスキャンする。

【０２２３】

本明細書で使用され得る「ＡＤＡＲ動員分子」という用語は、核酸周辺の局所で、リボ核酸に作用するアデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）酵素の濃度が増加するように構成された核酸を指す。いくつかの実施形態において、濃度の増加は、ＡＤＡＲ動員分子が存在しない所与の局所における濃度と比べたものである。いくつかの実施形態において、ＡＤＡＲ動員分子は、二本鎖ＲＮＡ二重鎖を含む。

【０２２４】

本明細書で使用され得る「ＡＤＡＲ標的化分子」という用語は、ＡＤＡＲ分子を所望の位置（例えば、局所）に誘導するように構成された核酸を指す。本明細書で使用される場合、「誘導する」という用語は、ＡＤＡＲ標的化分子が存在しない場合の濃度と比較して、ＡＤＡＲの濃度を所望の位置において増加させることを指す。いくつかの実施形態において、ＡＤＡＲ標的化分子は、核酸の配列及び／または特性を変化させることによって（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオシド間連結、または他の構成要素への修飾によって）、所望の位置を制御するように構成することができる。いくつかの実施形態において、ＡＤＡＲ標的化分子は、ＡＤＡＲ動員分子及び一本鎖ガイド核酸を含む。いくつかの実施形態において、ＡＤＡＲ標的化分子は、二本鎖ＲＮＡ二重鎖及び一本鎖ガイド核酸を含む。

【０２２５】

本明細書で使用され得る「一本鎖ガイド核酸」または「ガイドＲＮＡ」という用語は、標的配列に対して少なくとも部分的に相補的な特定の配列を含む、一本鎖の核酸を指す。いくつかの実施形態において、標的配列は、ＡＤＡＲ濃度を調節することが望ましい局所にあるか、隣接しているか、または近接している。いくつかの実施形態において、相補性の程度は、一本鎖ガイド核酸が標的配列に結合する（例えば、アニーリングする）のを促

進するのに十分なものである。

【０２２６】

本開示の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの１つ以上に、天然では見られない比率の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、または炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射性標識されていてもよい。本開示の化合物の同位体変種のいずれも、放射性の有無にかかわらず、本開示の範囲内に包含される。

【０２２７】

「同位体バリアント」という用語は、治療剤（例えば、本明細書で開示される化合物及び／または修飾オリゴヌクレオチド）を構成する原子のうちの１つ以上に、天然では見られない比率の同位体を含有する治療剤を指す。ある特定の実施形態において、治療剤の「同位体バリアント」は、天然では見られない比率の同位体を１つ以上含有し、これらには、水素（Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３（^{33}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３６（^{36}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）、ヨウ素１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）、及びヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、治療剤の「同位体バリアント」は、天然では見られない比率の同位体を１つ以上含有し、これらには、水素（Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、炭素－１１（^{11}Ｃ）、炭素－１２（^{12}Ｃ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、炭素－１４（^{14}Ｃ）、窒素－１３（^{13}Ｎ）、窒素－１４（^{14}Ｎ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１４（^{14}Ｏ）、酸素－１５（^{15}Ｏ）、酸素－１６（^{16}Ｏ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、フッ素－１７（^{17}Ｆ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、リン－３１（^{31}Ｐ）、リン－３２（^{32}Ｐ）、リン－３３（^{33}Ｐ）、硫黄－３２（^{32}Ｓ）、硫黄－３３（^{33}Ｓ）、硫黄－３４（^{34}Ｓ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、硫黄－３６（^{36}Ｓ）、塩素－３５（^{35}Ｃｌ）、塩素－３６（^{36}Ｃｌ）、塩素－３７（^{37}Ｃｌ）、臭素－７９（^{79}Ｂｒ）、臭素－８１（^{81}Ｂｒ）、ヨウ素１２３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）、及びヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２２８】

治療剤（例えば、本明細書で開示される化合物及び／または修飾オリゴヌクレオチド）において、当業者の判断により実現可能な場合には、例えば、任意の水素が^{2}Ｈであってもよいし、例えば、任意の炭素が^{13}Ｃであってもよいし、例えば、任意の窒素が^{15}Ｎであってもよいし、例えば、任意の酸素が^{18}Ｏであってもよいことが理解されよう。ある特定の実施形態において、治療剤の「同位体バリアント」は、重水素（Ｄ）を天然では見られない比率で含有する。

【０２２９】

「修飾オリゴヌクレオチド」とは、少なくとも１つの糖、核酸塩基、またはヌクレオシド間連結が修飾されているオリゴヌクレオチドを意味する。

【０２３０】

「核酸塩基配列」とは、いかなる糖またはヌクレオシド間連結に関係なく、核酸またはオリゴヌクレオチドにおける、連続する核酸塩基の順序を意味する。

【０２３１】

「オリゴマー二重鎖」という用語は、相補的な核酸塩基配列を有する２つのオリゴマー

化合物によって形成される二重鎖を意味する。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物は、「二重鎖オリゴマー化合物」とも称され得る。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、非相補的なオーバーハングヌクレオシドを含み得る。いくつかの実施形態において、「二重鎖オリゴマー化合物」及び「修飾オリゴヌクレオチド」という用語は、区別なく使用される。他の実施形態において、「オリゴマー二重鎖」及び「化合物」という用語は、区別なく使用される。

【０２３２】

「ホスホロチオエート連結」とは、架橋していない酸素原子の１つが硫黄原子で置き換えられている修飾リン酸連結を意味する。

【０２３３】

「ＲＮＡ干渉化合物」、「ＲＮＡｉ化合物」、及び／または「ｉＲＮＡ剤」という用語は、少なくとも部分的には、ＲＮａｓｅ　Ｈではなく、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路またはＡｇｏ２を介して作用して、標的核酸及び／または標的核酸によってコードされるタンパク質を調節する化合物を意味する。ＲＮＡｉ化合物には、二本鎖ｓｉＲＮＡ、一本鎖ｓｉＲＮＡ、及びマイクロＲＮＡ模倣体を含むマイクロＲＮＡが含まれるが、これらに限定されない。

【０２３４】

ある特定の実施形態

ある特定の実施形態において、化合物は、CB_1リガンド及び１つ以上のリンカー部分を含む。ある特定の実施形態において、化合物は、本明細書で提供される式（例えば、式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ’’－ａ）、（Ｉ’’－ａ－１）、（Ｉ’’－ａ－２）、（Ｉ’－ｂ）、（Ｉ’’－ｂ－１）、（Ｉ’’－ｂ－２）、（Ｉ’’－ｃ）、（Ｉ’’－ｃ－１）、（Ｉ’－ｃ－２）、（ＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩＩ－ａ）、（ＶＩＩＩ－ａ－１）、（ＶＩＩＩ－ａ－２）、（ＶＩＩＩ－ｂ）、（ＶＩＩＩ－ｂ－１）、（ＶＩＩＩ－ｃ）、（ＶＩＩＩ－ｃ－１）、（ＶＩＩＩ－ｃ－２）、（ＶＩＩＩ－ｄ）、（ＶＩＩＩ－ｄ－１）、（ＶＩＩＩ－ｄ－２）、（ＩＸ）、（ＩＸ－ａ－１）、（ＩＸ－ａ－２）、（Ｘ）、（Ｘ－ａ）、（Ｘ－ａ－１）、（ＩＶ’）、（ＩＶ’’）、（ＩＶ’’－ａ）、（ＩＶ’’－ｂ）、（ＩＶ’’－ｂ－１）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、（ＩＸ）、（ＩＸ－ａ）、（ＸＩ）、（ＸＩ－ａ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ－ａ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩ－ａ）、（ＸＩＩ－ａ－１）、（ＸＩＩ－ｂ）、及び（ＸＩＩ－ｃ））のいずれか、または本明細書に記載されるその塩から選択される。ある特定の実施形態において、１つ以上のリンカー部分（L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、L_7など）は、CB_1リガンドを治療剤、予防剤、または診断剤に連結する。ある特定の実施形態において、化合物は、１つ以上の治療剤、予防剤、または診断剤を更に含む。ある特定の実施形態において、治療剤、予防剤、または診断剤は、小分子、またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、またはこれらの組み合わせを含む。

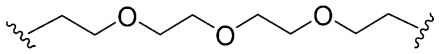
【０２３５】

ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、本明細書に記載されるもののいずれかである。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、約１０～５０サブユニットの長さである。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるもののいずれかである。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、８～８０個の連結ヌクレオシド長、１２～５０個の連結ヌクレオシド長、１２～３０個の連結ヌクレオシド長、または１５～３０個の連結ヌクレオシド長である。

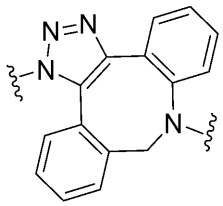
【０２３６】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの修飾ヌクレオシド間連結、少なくとも１つの修飾糖、または少なくとも１つの修飾核酸塩基を含む修飾オリゴヌクレオチドである。

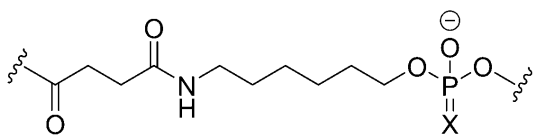
【０２３７】
ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、一本鎖である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、二本鎖である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その長さの一部にわたって、二本鎖である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、リボ核酸（例えば、リボヌクレオシドから構成される）、デオキシリボ核酸（例えば、デオキシリボヌクレオシドから構成される）、またはこれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）アンタゴニスト、ｍｉＲＮＡ模倣体、ＡＤＡＲ動員分子、ＡＤＡＲ標的化分子、ガイドＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、またはこれらの組み合わせである。
【０２３８】
いくつかの実施形態において、リンカーは、結合である。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、３または４ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造
【化１０８】



を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、２または３ＰＥＧ単位の長さである。
【０２３９】
いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、構造
【化１０９】

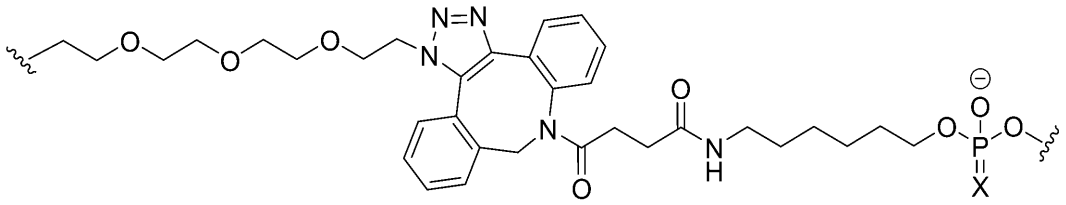


を含む。
【０２４０】
いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造
【化１１０】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。
いくつかの実施形態において、リンカーは、構造

【化１１１】

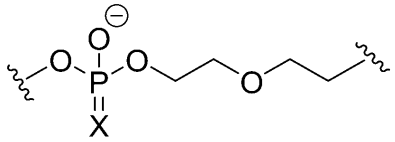


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ホスホジエステル結合またはホスホロチオエート結合である。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化１１２】

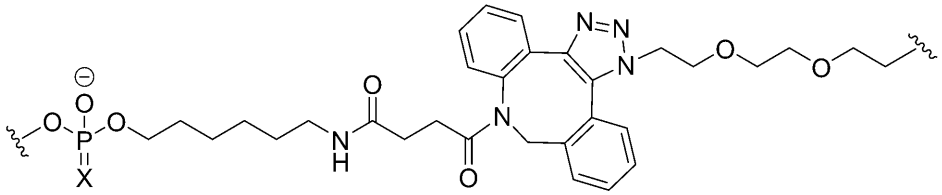


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２４２】

ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化１１３】

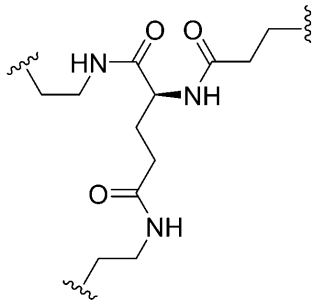


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２４３】

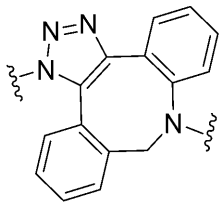
いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化１１４】



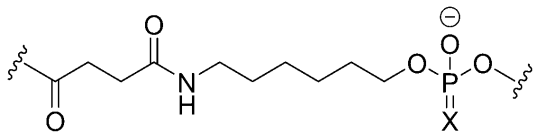
を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化１１５】



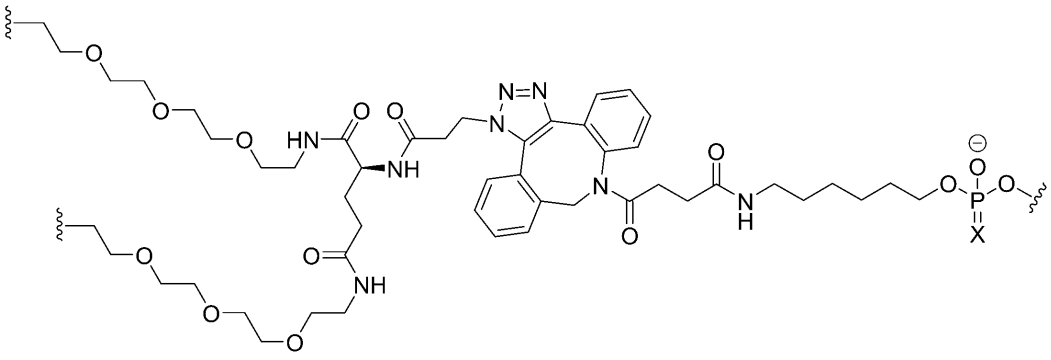
を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化１１６】



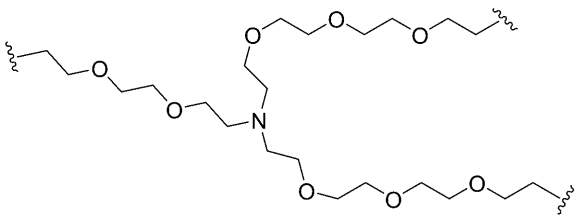
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、リンカーは、構造

【化１１７】

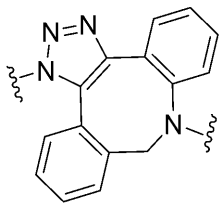


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

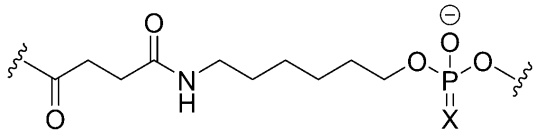
【０２４４】
いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、２または３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造
【化１１８】



を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造
【化１１９】

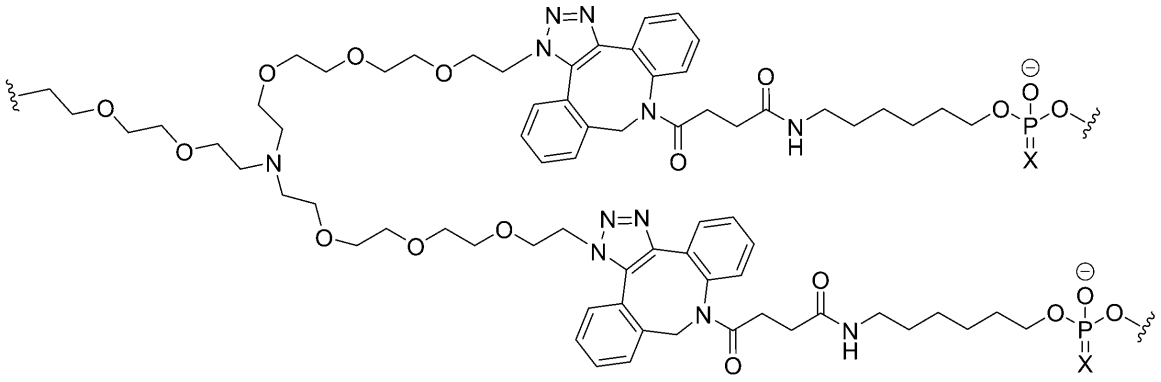


を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造
【化１２０】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、リンカーは、構造

【化１２１】

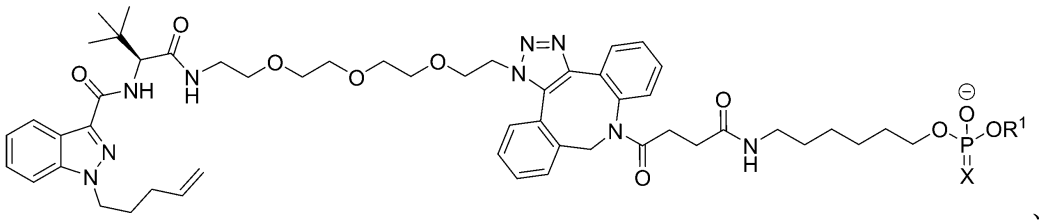


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

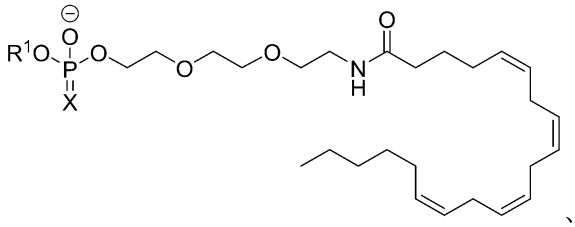
【０２４５】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

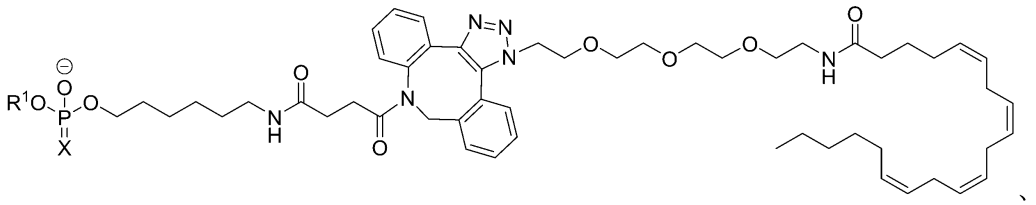
【化１２２】



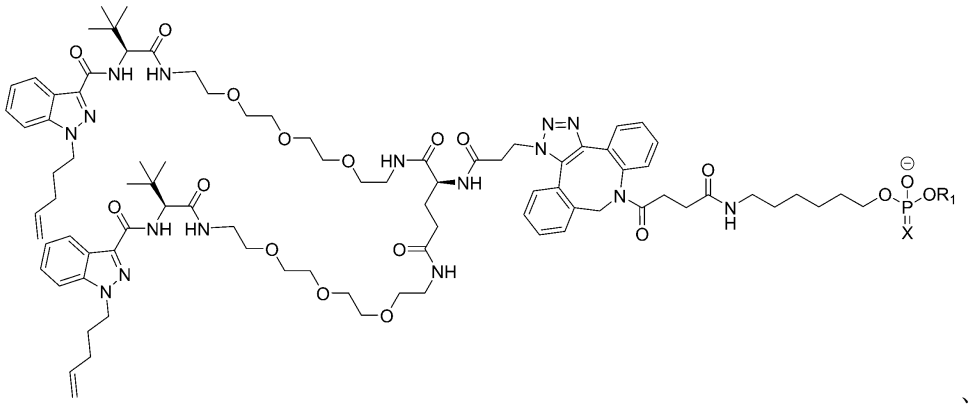
、



、

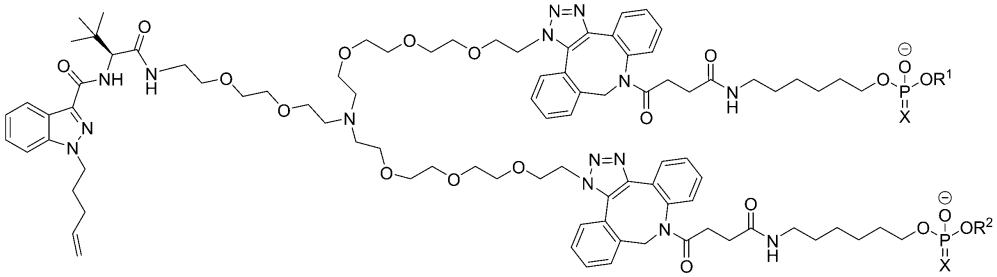


、



、

もしくは



またはその塩（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）のうちの１つを含むか、またはそれからなる。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｏである。いくつかの実施形態において、Ｘは、Ｓである。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}（及び存在する場合にはＲ^{2}）は、オリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その５’末端で結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その３’末端で結合され

る。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される。いくつかの実施形態において、内部位置は、ヌクレオシド間連結である。いくつかの実施形態において、R^1は、１つ以上の追加のCB_1リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２、３、４、５、または５を超える追加のCB_1リガンドにコンジュゲートされる。ある特定の実施形態において、追加のCB_1リガンドは、オリゴヌクレオチドの５’末端、オリゴヌクレオチドの３’末端、オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドである。

【０２４８】

ある特定の実施形態は、本明細書のいずれかの実施形態の化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、組成物を提供する。

【０２４９】

ある特定の実施形態は、治療法で使用するための、本明細書のいずれかの任意の実施形態の化合物を含む組成物を提供する。

【０２５０】

ある特定の実施形態において、細胞に剤を送達するための方法は、本明細書のいずれかの実施形態の化合物に細胞を接触させることを含み、それにより、細胞に剤を送達する。ある特定の実施形態において、細胞は、細胞の表面上にCB_1を発現する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄の細胞である。ある特定の実施形態において、剤は、治療剤または診断剤である。ある特定の実施形態において、細胞は、動物内にある。

【０２５１】

ある特定の実施形態において、細胞内の核酸標的の発現を調節する方法は、本明細書のいずれかの実施形態の化合物と細胞を接触させることを含み、それにより、細胞内の核酸標的の発現を調節する。ある特定の実施形態において、細胞は、細胞の表面上にCB_1を発現する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬の細胞である。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄の細胞である。ある特定の実施形態において、剤は、治療剤または診断剤である。ある特定の実施形態において、本明細書のいずれかの実施形態の化合物と細胞を接触させると、核酸標的の発現が阻害される。ある特定の実施形態において、核酸標的は、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ノンコーディングＲＮＡ、またはｍｉＲＮＡである。ある特定の実施形態において、細胞は、動物内にある。

【０２５２】

ある特定の実施形態において、対象における核酸標的の発現を調節する方法は、本明細書に提供される化合物または組成物のいずれかを対象に投与することを含み、それにより、対象における核酸標的の発現を調節する。ある特定の実施形態において、核酸の発現は、細胞の表面上にCB_1を発現する対象の細胞で調節される。ある特定の実施形態において、核酸の発現は、脳細胞で調節される。ある特定の実施形態において、その表面上にCB_1を発現する細胞は、脳細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、前頭葉の細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、線条体の細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、小脳の細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、脳幹の細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、海馬の細胞である。ある特定の実施形態において、脳細胞は、脊髄の細胞である。ある特定の実施形態におい

て、核酸標的は、ｐｒｅ－ｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ノンコーディングＲＮＡ、またはｍｉＲＮＡである。ある特定の実施形態において、化合物は、対象に髄腔内投与される。

【０２５３】

ある特定の実施形態において、対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善する方法は、本明細書に提供される化合物または組成物のいずれかを対象に投与することを含み、それにより、対象における疾患、障害、またはその症状を治療、予防、または改善する。ある特定の実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である。ある特定の実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、アルツハイマー病、またはその症状である。ある特定の実施形態において、化合物は、対象に髄腔内投与される。ある特定の実施形態において、化合物または組成物は、治療上有効な量で対象に投与される。

【０２５４】

ある特定の実施形態において、CB_1リガンドを含む化合物は、CB_1を発現していない細胞と比較して、CB_1を発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。ある特定の実施形態において、CB_1リガンドを含む化合物は、CB_1リガンドを含まない化合物と比較して、CB_1を発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。

【０２５５】

また、疾患または障害の治療における医薬の製造のための本明細書に記載される化合物の使用も提供される。

【０２５６】

別の態様において、本開示は、実施例２～２４を含む、１つ以上の化合物及び本明細書に記載される化学変換を含む、本明細書で提供される化合物のいずれかを作製するための方法を提供する。

【０２５７】

オリゴヌクレオチドを含むある特定の化合物

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的核酸配列（例えば、細胞内で発現された標的核酸）に対して少なくとも部分的に相補的な核酸塩基配列を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的核酸を発現する細胞に送達されると、その元となる遺伝子の発現を改変することができる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、標的核酸を発現する細胞に送達されると、その元となる遺伝子の発現を阻害することができる。遺伝子発現は、ｉｎ ｖｉｔｒｏまたはｉｎ ｖｉｖｏで改変または阻害され得る。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のリボ核酸（例えば、１つ以上のリボヌクレオシド）、デオキシリボ核酸（例えば、１つ以上のデオキシリボヌクレオシド）、修飾核酸（例えば、１つ以上の修飾核酸塩基、糖、及び／またはヌクレオシド間連結）、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、リボ核酸（ＲＮＡ）を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾を含む（例えば、修飾核酸塩基、修飾糖、または修飾ヌクレオシド間連結）。

【０２５８】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、一本鎖である。いくつかの実施形態において、一本鎖オリゴヌクレオチドは、一本鎖ＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、ｓｓＤＮＡ、またはｓｓＲＮＡ／ＤＮＡハイブリッド（例えば、リボヌクレオシド（修飾または非修飾）とデオキシリボヌクレオシド（修飾または非修飾）の両方から構成される一本鎖オリゴヌクレオチド））である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、二本鎖である（例えば、２つの一本鎖核酸から構成される）。そのような二本鎖オリゴヌクレオチドは、標的核酸に相補的な領域を有する第１のオリゴヌクレオチドと、第１のオリゴヌクレオチドに相補的な領域を有する第２のオリゴヌクレオチドとを含む。第１及び第２オリゴヌクレオチドは、独立して、修飾され得る。ある特定の実施形態において、第１の

オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＣＢ$_1$リガンドに連結される。ある特定の実施形態において、第２のオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＣＢ$_1$リガンドに連結される。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２ヌクレオチド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、またはそれ以上）の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２２ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２３ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２４ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２６ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２７ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２８ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２９ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１００ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５０ヌクレオチドの長さである。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５０ヌクレオチド以下（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０

、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０）の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１００ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、９０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、８０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、７０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、６０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、４０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２９ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２８ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２７ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２６ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２５ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２４ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２３ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２２ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２１ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１９ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１８ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１７ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１６ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５ヌクレオチド以下の長さである。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約５ヌクレオチド長～約１５０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約１０ヌクレオチド長～約１００ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約２０ヌクレオチド長～約９０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約３０ヌクレオチド長～約８０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約４０ヌクレオチド長～約７０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約５０ヌクレオチド長～約６０ヌクレオチド長である。

【０２６２】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、治療用オリゴヌクレオチドである。治療用オリゴヌクレオチドは、例えば、限定するものではないが、低分子干渉ＲＮＡ

（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）アンタゴニスト、ｍｉＲＮＡ模倣体、ＡＤＡＲ動員分子、ＡＤＡＲ標的化分子、ガイドＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、またはこれらの組み合わせを含み得る。

【０２６３】

ある特定の実施形態において、ｍｉＲＮＡは、前駆体ｍｉＲＮＡ、一次ｍｉＲＮＡ、及び／または成熟ｍｉＲＮＡである。

【０２６４】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｍＲＮＡに相補的である。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｐｒｅ－ｍＲＮＡに相補的である。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、翻訳を遮断し、ｍＲＮＡ転写物の分解を促進する。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ Ｈを動員し、ｍＲＮＡ転写物の分解を促進する。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｍｉＲＮＡを標的とし、ｍｉＲＮＡのｍＲＮＡ発現調節を阻害し、ｍｉＲＮＡの分解を促進する。

【０２６５】

ある特定の修飾

ある特定の態様において、本開示は、オリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、非修飾のＲＮＡまたはＤＮＡであってもよいし、修飾されていてもよい。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾のＲＮＡまたはＤＮＡと比べて、少なくとも１つの修飾糖、修飾核酸塩基、または修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドを有する。修飾ヌクレオシドは、修飾糖、修飾核酸塩基、または修飾糖と修飾核酸塩基の両方を含み得る。修飾オリゴヌクレオチドはまた、末端修飾、例えば、５’末端修飾及び３’末端飾を含み得る。

【０２６６】

糖修飾糖の修飾及びモチーフ

ある特定の実施形態において、修飾糖は、置換フラノシル糖または非二環式修飾糖である。ある特定の実施形態において、修飾糖は、二環式または三環式の修飾糖である。ある特定の実施形態において、修飾糖は、代替糖である。代替糖は、本明細書に記載される置換を１つ以上含み得る。

【０２６７】

ある特定の実施形態において、修飾糖は、置換フラノシルまたは非二環式修飾糖である。ある特定の実施形態において、フラノシル糖は、リボシル糖である。ある特定の実施形態において、フラノシル糖は、１つ以上の置換基、例えば、限定するものではないが、２’位、３’位、４’位、及び５’位に置換基を含む。

【０２６８】

ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、Ｆ及びOCH_3（「ＯＭｅ」、「Ｏ－メチル」または「メトキシ」）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な２’位の置換基には、ハロ、アリル、アミノ、アジド、ＳＨ、ＣＮ、ＯＣＮ、CF_3、OCF_3、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、SCH_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、及びNH_2が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、Ｏ－（C_1－C_{10}）アルコキシ、アルコキシアルキル、Ｏ－アルキル、Ｓ－アルキル、Ｎ－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｓ－アルケニル、Ｎ－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｓ－アルキニル、Ｎ－アルキニル、Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル、アルキニルが含まれるが、これらに限定されず、ここで、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換もしくは非置換のC_1～C_{10}アルキルまたはC_2～C_{10}アルケニル及びアルキニルであり得る。ある特定の実施形態に

おいて、２’位の置換基には、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリル、及びＯ－アラルキルが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、これらの２’置換基は、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ（NO_2）、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基で更に置換されてもよい。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、$O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$O(CH_2)_nOCH_3$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH2)_nONH_2$、$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nSCH_3$、及び$O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$（式中、ｎ及びｍは、独立して、１～約１０である）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、$OCH_2CH_2OCH_3$（「ＭＯＥ」）、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$（「ＤＭＡＯＥ」）、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$（「ＤＭＡＥＯＥ」）、及び$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$（「ＮＭＡ」）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２６９】

ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な４’位の置換基には、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル、Ｍａｎｏｈａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，ＷＯ ２０１５／１０６１２８に記載されているものが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な５’位の置換基には、メチル（「Ｍｅ」）（ＲまたはＳ）、ビニル、及びメトキシが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、１つ以上の糖は、５’－ビニルホスホネート修飾を含む。ある特定の実施形態において、本明細書に記載される２’位、４’位及び５’位の置置換基は、糖の他の特定の位置に付加されてもよい。ある特定の実施形態において、そのような置換基は、３’末端ヌクレオシドの糖の３’位または５’末端ヌクレオシドの５’位に付加され得る。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖は、架橋していない糖置換基を２つ以上含み得る。ある特定のそのような実施形態において、非二環式の修飾糖の置換基には、５’－Ｍｅ－２’－Ｆ、５’－Ｍｅ－２’－ＯＭｅ（Ｒ異性体及びＳ異性体の両方を含む）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、修飾糖の置換基には、Ｍｉｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，ＷＯ ２００８／１０１１５７及びＲａｊｅｅｖ ｅｔ ａｌ．，ＵＳ２０１３／０２０３８３６に記載されているものが含まれる。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な５’位の置換基には、メチル（「Ｍｅ」または「CH_3」）（ＲまたはＳ）、ビニル、及びメトキシが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、５’修飾は、５’－一リン酸（$(HO)_2(O)P-O-5'$）；５’－二リン酸（$(HO)_2(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）；５’－三リン酸（$(HO)_2(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）；５’－グアノシンキャップ（７－メチル化または非メチル化）（$7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5'$）；５’アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、ならびに任意の修飾または非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’－モノチオリン酸（ホスホロチオエート；$(HO)_2(S)P-O-5'$）；５’－モノジチオリン酸（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／硫黄置換一リン酸、二リン酸及び三リン酸の任意の更なる組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオ三リン酸、５’－ガンマチオ三リン酸など）、５’－ホスホロアミデート（$(HO)_2(O)P-NH-5'$、$(HO)(NH_2)(O)P-O-5'$）、５’アルキルホスホネート（Ｒ＝アルキル＝メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど、例えば、$RP(OH)(O)-O-5'-$、５’アルケニルホスホネート（すなわち、ビニル、置換ビニル）、$(OH)_2(O)P-5'-CH_2-$）、５’アルキルエーテルホスホネート（Ｒ＝アルキルエーテルメトキシメチル（$MeOCH_2-$）、エトキシメチルなど、例えば、$RP(OH)(O)-O-5'-$）である。ある特定の実施形態において、１つ以上の糖は、５’－ビニルホスホネート修飾を含む。ある特定の実施形態において、５’修飾は、オリゴ

ヌクレオチドの末端にある。ある特定の実施形態において、５’修飾は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの末端にある。

【０２７０】

ある特定の実施形態において、修飾糖は、二環式糖である。二環式糖は、２つの環を含む修飾糖であり、第２の環は、第１の環の２つの原子を接続する架橋を介して形成され、それによって、二環式構造を形成するものである。ある特定の実施形態において、二環式糖は、フラノシル環の２つの原子を架橋して第２の環を形成する架橋置換基を含む。ある特定の実施形態において、二環式糖は、フラノシル部分を含まない。「二環式ヌクレオシド」（「ＢＮＡ」）は、二環式糖を有するヌクレオシドである。ある特定の実施形態において、二環式糖は、４’フラノース環原子と２’フラノース環原子との間に架橋を含む。ある特定の実施形態において、二環式糖は、５’フラノース環原子と３’フラノース環原子との間に架橋を含む。ある特定のそのような実施形態において、フラノース環は、リボース環である。ある特定の実施形態において、４’－２’架橋置換基には、４’－CH_2－２’、４’－（CH_2）$_2$－２’、４’－（CH_2）$_3$－２’、４’－CH_2－Ｏ－２’（「ＬＮＡ」）、４’－CH_2－Ｓ－２’、４’－（CH_2）$_2$－Ｏ－２’（「ＥＮＡ」）、４’－ＣＨ（CH_3）－Ｏ－２’（Ｓ配置である場合は「拘束エチル」または「ｃＥｔ」）、４’－CH_2－Ｏ－CH_2－２’、４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－２’、４’－ＣＨ（CH_2OCH_3）－Ｏ－２’（「拘束ＭＯＥ」または「ｃＭＯＥ」）及びその類似体（例えば、米国特許第７，３９９，８４５号）、４’－Ｃ（CH_3）（CH_3）－Ｏ－２’及びその類似体（例えば、米国特許第８，２７８，２８３号）、４’－CH_2－Ｎ（ＯCH_3）－２’及びその類似体（例えば、米国特許第８，２７８，４２５号）、４’－CH_2－Ｏ－Ｎ（CH_3）－２’（例えば、米国特許出願公開第２００４／０１７１５７０号）、４’－CH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’（式中、Ｒは、Ｈ、C_1－C_{12}アルキル、または保護基である）（例えば、米国特許第７，４２７，６７２号）、４’－CH_2－Ｃ（Ｈ）（CH_3）－２’（例えば、Ｃｈａｔｔｏｐａｄｈｙａｙａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００９，７４，１１８－１３４）、ならびに４’－CH_2－Ｃ（＝CH_2）－２’及びその類似体（例えば、，米国特許第８，２７８，４２６号）が含まれるが、これらに限定されない。前述のそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。二環式核酸ヌクレオチドの調製について教示している追加の代表的な米国特許及び米国特許公開には、米国特許第６，２６８，４９０号、同第６，５２５，１９１号、同第６，６７０，４６１号、同第６，７７０，７４８号、同第６，７９４，４９９号、同第６，９９８，４８４号、同第７，０５３，２０７号、同第７，０３４，１３３号、同第７，０８４，１２５号、同第７，３９９，８４５号、同第７，４２７，６７２号、同第７，５６９，６８６号、同第７，７４１，４５７号、同第８，０２２，１９３号、同第８，０３０，４６７号、同第８，２７８，４２５号、同第８，２７８，４２６号、同第８，２７８，２８３号、ＵＳ２００８／００３９６１８、ＵＳ２００９／００１２２８１、ＵＳ２０１３／０１９０３８３及びＷＯ２０１３／０３６８６８が含まれるが、これらに限定されるものではなく、それぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。前述の二環式ヌクレオシドはいずれも、例えば、α－Ｌ－リボフラノース及びβ－Ｄ－リボフラノースを含め、１つ以上の立体化学的な糖配置を有するように調製することができる（例えば、ＷＯ９９／１４２２６参照）。本明細書の特定の二環式ヌクレオシドは、特に指定されない限り、β－Ｄ配置である。

【０２７１】

ある特定の実施形態において、修飾糖は、代替糖である。ある特定の実施形態において、代替糖は、例えば、硫黄原子、炭素原子または窒素原子で置き換えられた酸素原子を有する。ある特定のそのような実施形態において、代替糖はまた、本明細書に記載される架橋置換基及び／または非架橋置換基を含み得る。ある特定の実施形態において、代替糖は、５つの原子以外の原子を有する環を含む。ある特定のそのような実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりに６員環を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにテトラヒドロピラン（「ＴＨＰ」）を

含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにモルホリノを含む。そのような修飾糖構造の調製について教示している代表的な米国特許には、米国特許第４，９８１，９５７号、同第５，１１８，８００号、同第５，１６６，３１５号、同第５，１８５，４４４号、同第５，３１９，０８０号、同第５，３５９，０４４号、同第５，３９３，８７８号、同第５，４４６，１３７号、同第５，４６６，７８６号、同第５，５１４，７８５号、同第５，５１９，１３４号、同第５，５６７，８１１号、同第５，５７６，４２７号、同第５，５９１，７２２号、同第５，５９７，９０９号、同第５，６１０，３００号、同第５，６２７，０５３号、同第５，６３９，８７３号、同第５，６４６，２６５号、同第５，６５８，８７３号、同第５，６７０，６３３号、同第５，７００，９２０号、同第７，８７５，７３３号、同第７，９３９，６７７号、同第８，０８８，９０４号、同第８，４４０，８０３号及び同第９，００５，９０６号が含まれるが、これらに限定されるものではなく、前述のそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、代替糖は、非環式部分を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、アンロック核酸（「ＵＮＡ」）である。ＵＮＡは、非環式のアンロック核酸であり、その糖の結合のいずれかが除去されて、アンロックされた「糖」残基が形成される。一例において、ＵＮＡはまた、Ｃ１’－Ｃ４’間の結合（すなわち、Ｃ１’とＣ４’の炭素間の炭素－酸素－炭素共有結合）が除去されたモノマーを包含する。別の例において、糖のＣ２’－Ｃ３’結合（すなわち、Ｃ２’とＣ３’の炭素間の炭素－炭素共有結合）が除去されている。ＵＮＡの調製について教示している代表的な米国公開には、米国特許第８，３１４，２２７号、ならびに米国特許出願公開第２０１３／００９６２８９号、同第２０１３／００１１９２２号、及び同第２０１１／０３１３０２０号が含まれるが、これらに限定されるものではなく、それぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペプチド核酸（「ＰＮＡ」）、非環式ブチル核酸（Ｋｕｍａｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２０１３，１１，５８５３－５８６５参照）、ならびにＭａｎｏｈａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＵＳ２０１３／１３０３７８に記載されているヌクレオシド及びオリゴヌクレオチドを含み、その内容全体は、参照により本明細書に援用される。修飾ヌクレオシドに使用することができる他の多くの二環式及び三環式の糖及び代替糖環系が当該技術分野において知られている。

【０２７３】

ある特定の態様において、本開示は、少なくとも１つのオリゴヌクレオチドを含む化合物であって、かかるオリゴヌクレオチドのヌクレオシドが、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って、定義されたパターンまたは「糖モチーフ」で配置された１種以上の修飾糖及び／または非修飾糖を含むものを指す。ある特定の場合において、そのような糖モチーフには、本明細書に記載される糖修飾のパターンのいずれかが含まれるが、これらに限定されない。

【０２７４】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、ギャップマーの糖モチーフを含む。ギャップマーのオリゴヌクレオチドは、２つの外側の「ウィング」領域と、中央もしくは内部の「ギャップ」領域とを有する領域を含むか、またはそれらからなる。ギャップ領域及びウィング領域は、ヌクレオシドの連続配列を形成し、ウィングのそれぞれのヌクレオシド糖の大部分は、ギャップのヌクレオシド糖の大部分とは異なる。ある特定の実施形態において、ウィング領域は、修飾糖の大部分を含み、ギャップは、非修飾糖の大部分を含む。ある特定の実施形態において、ギャップのヌクレオシドは、デオキシヌクレオシドである。ギャップマーの糖モチーフを含む化合物は、例えば、米国特許８，７９０，９１９に記載されており、その内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２７５】

ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドの一方または両方は、三重型の糖モチーフを含む。三重型の糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドは、３つ

の連続するヌクレオシド上に３つの同一の糖修飾を含む。ある特定の実施形態において、三重型は、オリゴヌクレオチドの切断部位またはその近傍にある。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドは、２つ以上の三重型の糖モチーフを含有し得る。ある特定の実施形態において、三重型の糖モチーフの同一の糖修飾は、２’－Ｆ修飾である。三重型の糖モチーフを有する化合物は、例えば、米国特許第１０，６６８，１７０号に開示されており、その内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２７６】

ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドの一方または両方は、四重型の糖モチーフを含む。四重型の糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドは、４つの連続するヌクレオシド上に４つの同一の糖修飾を含む。ある特定の実施形態において、四重型は、切断部位またはその近傍にある。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドは、２つ以上の四重型の糖モチーフを含有し得る。ある特定の実施形態において、四重型の糖モチーフの同一の糖修飾は、２’－Ｆ修飾である。１９～２３ヌクレオチド長の二重鎖領域を有する二本鎖化合物の場合、アンチセンスオリゴヌクレオチドの切断部位は、典型的に、５’末端から１０、１１、及び１２番目前後の位置にある。ある特定の実施形態において、四重型の糖モチーフは、センスオリゴヌクレオチドの５’末端の最初のヌクレオシドから数えて、またはセンスオリゴヌクレオチドの５’末端から二重鎖領域内の最初の対合ヌクレオチドから数え始めて、センスオリゴヌクレオチドの８、９、１０、１１番目の位置；９、１０、１１、１２番目の位置；１０、１１、１２、１３番目の位置；１１、１２、１３、１４番目の位置；または１２、１３、１４、１５番目の位置にある。ある特定の実施形態において、四重型の糖モチーフは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの５’末端の最初のヌクレオシドから数えて、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドの５’末端から二重鎖領域内の最初の対合ヌクレオチドから数え始めて、アンチセンスオリゴヌクレオチドの８、９、１０、１１番目の位置；９、１０、１１、１２番目の位置；１０、１１、１２、１３番目の位置；１１、１２、１３、１４番目の位置；または１２、１３、１４、１５番目の位置にある。切断部位は、二本鎖化合物の二重鎖領域の長さに応じて変化し得、それに応じて、四重型の位置も変わり得る。

【０２７７】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、交互型の糖モチーフを含む。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドの一方または両方は、交互型の糖モチーフを含む。交互型の糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドは、少なくとも２つの異なる糖修飾を含み、ここで、第１の糖修飾を含む１つ以上の連続ヌクレオシドは、第２の糖修飾を含む１つ以上の連続ヌクレオシド及び第３の糖修飾を含む１つ以上の連続ヌクレオシドなどと交互になっている。例えば、Ａ、Ｂ、及びＣがヌクレオシドに対する修飾の１種類をそれぞれ表す場合、交互型モチーフは、「ＡＢＡＢＡＢＡＢＡＢ．．．」、「ＡＡＢＢＡＡＢＢＡＡＢＢ．．．」、「ＡＡＢＡＡＢＡＡＢＡＡＢ「ＡＡＡＢＡＡＡＢＡＡＡＢ．．．」、「ＡＡＡＢＢＢＡＡＡＢＢＢ．．．」、または「ＡＢＣＡＢＣＡＢＣＡＢＣ．．．」などであり得る。特定の実施形態において、交互型の糖モチーフは、オリゴヌクレオチドに沿って、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３の連続する核酸塩基が繰り返される。ある特定の実施形態において、交互型の糖モチーフは、２つの異なる糖修飾から構成される。ある特定の実施形態において、交互型の糖モチーフは、２’－ＯＭｅ及び２’－Ｆ糖修飾を含む。

【０２７８】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドは、独立して、本明細書で提供される１つ以上の糖修飾で修飾される。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物の各オリゴヌクレオチドは、独立して、本明細書で提供される１つ以上の糖モチーフを有する。ある特定の実施形態において、糖モチーフを含有するオリゴヌクレオチドは、糖モチーフを含むヌクレオシド以外の各ヌクレオシドが糖修飾を含むという点で、完全に修飾されている。

【０２７９】
核酸塩基の修飾及びモチーフ
ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、脱塩基ヌクレオシドと称される、核酸塩基を含まない１つ以上のヌクレオシドを含む。
【０２８０】
ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリンから選択される。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、５－メチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザプリン及び他の８－置換プリン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、無差別（ｐｒｏｍｉｓｃｕｏｕｓ）塩基、サイズ拡張型塩基、ならびにフッ素化塩基から選択される。更なる修飾核酸塩基には、三環式ピリミジン、例えば、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン、及び９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－ｃｌａｍｐ）が含まれる。修飾核酸塩基にはまた、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環で置き換えられているもの、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン及び２－ピリドンが含まれる。
【０２８１】
更なる核酸塩基には、米国特許第３，６８７，８０８号；Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｈｅｒｄｅｗｉｊｎ，Ｐ．ｅｄ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８；Ｔｈｅ Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ Ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，ｐａｇｅｓ ８５８－８５９；Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｌ．，Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０，８５８－８５９；Ｅｎｇｌｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１，３０，６１３；Ｓａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １５，ｄｓＲＮＡ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐａｇｅｓ ２８９－３０２；Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｏｏｋｅ，Ｓ．Ｔ．ａｎｄ Ｌｅｂｌｅｕ，Ｂ．，Ｅｄｓ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９９３，２７３－２８８；Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｄｒｕｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｃｒｏｏｋｅ Ｓ．Ｔ．，Ｅｄ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，２００８，１６３－１６６ ａｎｄ ４４２－４４３（Ｃｈａｐｔｅｒｓ ６ ａｎｄ １５）に開示されているものが含まれ、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。
【０２８２】
上記の修飾核酸塩基のいくつか及び他の修飾核酸塩基の調製について教示している公開物には、限定するものではないが、米国公開２００３／０１５８４０３及び２００３／０１７５９０６、米国特許４，８４５，２０５、５，１３０，３０２、５，１３４，０６６

、５，１７５，２７３、５，３６７，０６６、５，４３２，２７２、５，４３４，２５７、５，４５７，１８７、５，４５９，２５５、５，４８４，９０８、５，５０２，１７７、５，５２５，７１１、５，５５２，５４０、５，５８７，４６９、５，５９４，１２１、５，５９６，０９１、５，６１４，６１７、５，６４５，９８５、５，６８１，９４１、５，８１１，５３４、５，７５０，６９２、５，９４８，９０３、５，５８７，４７０、５，４５７，１９１、５，７６３，５８８、５，８３０，６５３、５，８０８，０２７、６，００５，０９６、６，０１５，８８６、６，１４７，２００、６，１６６，１９７、６，１６６，１９９、６，２２２，０２５、６，２３５，８８７、６，３８０，３６８、６，５２８，６４０、６，６３９，０６２、６，６１７，４３８、７，０４５，６１０、７，４２７，６７２及び７，４９５，０８８が含まれ、それぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２８３】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドまたはその領域に沿って、定義されたパターンまたはモチーフで配置された修飾及び／または非修飾核酸塩基を含む。ある特定の実施形態において、各核酸塩基が修飾される。ある特定の実施形態において、核酸塩基は、いずれも修飾されない。ある特定の実施形態において、各プリンまたは各ピリミジンが修飾される。ある特定の実施形態において、各アデニンが修飾される。ある特定の実施形態において、各グアニンが修飾される。ある特定の実施形態において、各チミンが修飾される。ある特定の実施形態において、各ウラシルが修飾される。ある特定の実施形態において、各シトシンが修飾される。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチド中のシトシン核酸塩基の一部または全ては、５－メチルシトシンである。

【０２８４】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基ブロックを含む。ある特定のそのような実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの３’末端にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの３’末端から３ヌクレオシド以内にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの５’末端にある。ある特定の実施形態において、ブロックは、オリゴヌクレオチドの５’末端から３ヌクレオシド以内にある。

【０２８５】

ヌクレオシド間連結の修飾及びモチーフ

３’－５’ホスホジエステル連結は、ＲＮＡ及びＤＮＡの天然のヌクレオシド間連結である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された、すなわち、非天然のヌクレオシド間連結を有する。ある特定の非天然のヌクレオシド間連結は、所望の特性、例えば、細胞取り込みの増強、標的核酸に対する親和性の増大、及びヌクレアーゼの存在下における安定性の向上などをもたらすことができる。代表的なリン含有修飾ヌクレオシド間連結には、ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチルホスホネート）、ホスホロアミダート、及びホスホロチオエート（「Ｐ＝Ｓ」）、及びホスホロジチオエート（「ＨＳ－Ｐ＝Ｓ」）が含まれるが、これらに限定されない。代表的なリン非含有ヌクレオシド間連結基には、メチレンメチルイミノ（－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－ＣＨ$_2$）、チオジエステル、チオノカルバメート（－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－Ｓ－）；シロキサン（－Ｏ－ＳｉＨ$_2$－Ｏ－）；及びＮ，Ｎ’－ジメチルヒドラジン（－ＣＨ$_2$－Ｎ（（ＣＨ$_3$）－Ｎ（（ＣＨ$_3$）－）が含まれるが、これらに限定されない。リン含有及びリン非含有ヌクレオシド間連結の調製方法は、当業者によく知られている。中性ヌクレオシド間連結には、限定するものではないが、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’）、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール（３’－Ｓ－ＣＨ$_2$－Ｏ－５’）が含まれる。更なる中性のヌクレオシド間連結には、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボン酸エステル、カルボキサミ

ド、スルフィド、スルホン酸エステル及びアミドを含む非イオン性連結が含まれる（例えば、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；Ｙ．Ｓ．Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｃｏｏｋ，Ｅｄｓ．，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０；Ｃｈａｐｔｅｒｓ ３ ａｎｄ ４，４０－６５参照）。更なる中性のヌクレオシド間連結には、Ｎ、Ｏ、Ｓ及びCH_2構成部分の混合を含む非イオン性連結が含まれる。

【０２８６】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの修飾ヌクレオシド間連結を含む。修飾ヌクレオシド間連結は、オリゴヌクレオチドの任意の部分に配置され得る。二本鎖化合物の場合、修飾ヌクレオシド間連結は、二本鎖化合物のセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、または両方のオリゴヌクレオチド内に配置され得る。

【０２８７】

ある特定の実施形態において、ヌクレオシド間連結修飾は、オリゴヌクレオチドの全てのヌクレオシドに存在し得る。ある特定の実施形態において、ヌクレオシド間連結修飾は、オリゴヌクレオチドに沿って交互のパターンで存在し得る。ある特定の実施形態において、本質的に全てのヌクレオシド間連結基は、リン酸ヌクレオシド間連結（Ｐ＝Ｏ）である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結基は、ホスホロチオエート（Ｐ＝Ｓ）である。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結基は、ホスホロチオエートヌクレオチド間連結及びリン酸ヌクレオシド間連結から独立して選択される。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物の各オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結修飾のパターンは、同じである。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物の各オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間連結修飾のパターンは、異なる。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物は、６～８個の修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定の実施形態において、６～８個の修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結またはアルキルホスホネートヌクレオシド間連結である。ある特定の実施形態において、センスオリゴヌクレオチドは、５’末端及び３’末端のいずれかまたは両方に少なくとも２つの修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定のそのような実施形態において、修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結またはアルキルホスホネートヌクレオシド間連結である。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、５’末端及び３’末端のいずれかまたは両方に少なくとも２つの修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定のそのような実施形態において、修飾ヌクレオシド間連結は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結またはアルキルホスホネートヌクレオシド間連結である。

【０２８８】

ある特定の実施形態において、二本鎖化合物は、オーバーハング領域を含む。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物は、オーバーハング領域に、ホスホロチオエートまたはアルキルホスホネートヌクレオシド間連結修飾を含む。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物は、オーバーハングヌクレオチドとオーバーハングヌクレオチドの隣にある対合ヌクレオチドとを連結するホスホロチオエートヌクレオチド間連結またはアルキルホスホネートヌクレオチド間連結を含む。例えば、末端の３つのヌクレオシ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連結が存在し得、ここで、３つのヌクレオシドのうちの２つは、オーバーハングヌクレオシドであり、３つ目のヌクレオシドは、オーバーハングヌクレオシドの隣の対合ヌクレオシドである。これらの末端の３つのヌクレオシドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドの３’末端、センスオリゴヌクレオチドの３’末端、アンチセンスオリゴヌクレオチドの５’末端、またはアンチセンスオリゴヌクレオチドの５’末端にあり得る。

【０２８９】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、キラル中心を有するヌクレオシド間連結を１つ以上含む。代表的なキラルヌクレオシド間連結としては、アルキルホ

スホネート及びホスホロチオエートが挙げられるが、これらに限定されない。キラル中心を有するヌクレオシド間連結を含む修飾オリゴヌクレオチドは、ステレオランダムなヌクレオシド間連結を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として、または特定の立体化学的配置のホスホロチオエート連結を含む修飾オリゴヌクレオチドの集団として調製することができる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、ホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含み、そのホスホロチオエートヌクレオシド間連結の全てがステレオランダムである。そのような修飾オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート連結のそれぞれの立体化学的配置がランダムに選択される合成法を使用して生成することができる。当業者には十分に理解されるように、それぞれの個々のオリゴヌクレオチド分子のそれぞれの個々のホスホロチオエートは、立体配置が定められている。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、独立して選択される特定の立体化学的配置である１つ以上の特定のホスホロチオエートヌクレオシド間連結を含む修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート連結の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも６５％に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート連結の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも７０％に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート連結の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも８０％に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート連結の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも９０％に存在する。ある特定の実施形態において、特定のホスホロチオエート連結の特定の配置は、集団内の分子の少なくとも９９％に存在する。そのような修飾オリゴヌクレオチドの濃縮集団は、当該技術分野において知られている合成法、例えば、Ｏｋａ　ｅｔ　ａｌ．，ＪＡＣＳ　１２５，８３０７（２００３），Ｗａｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．４２，１３４５６（２０１４）、及びＷＯ２０１７／０１５５５５に記載されている方法を使用して生成することができる。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、（Ｓｐ）配置である少なくとも１つの指定ホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドの集団は、（Ｒｐ）配置である少なくとも１つのホスホロチオエートを有する修飾オリゴヌクレオチドについて濃縮される。

【０２９０】

CB_1リガンド

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、カンナビノイド１型受容体（CB_1、カンナビノイド受容体１としても知られる）リガンドを含む。いくつかの実施形態において、CB_1リガンドは、治療剤、予防剤、または診断剤を誘導するのに有用である。ある特定の実施形態において、治療剤は、オリゴヌクレオチド（例えば、治療用オリゴヌクレオチド）である。いくつかの実施形態において、CB_1リガンドは、オリゴヌクレオチドを局所に誘導する。いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、組織を標的とする。いくつかの実施形態において、組織は、脳組織である。いくつかの実施形態において、CB_1リガンドは、細胞受容体を標的とする。いくつかの実施形態において、細胞受容体は、CB_1である。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、脳にある。いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢ受容体は、前頭葉にある。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、線条体にある。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、小脳にある。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、脳幹にある。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、海馬にある。いくつかの実施形態において、CB_1受容体は、脊髄にある。

【０２９１】

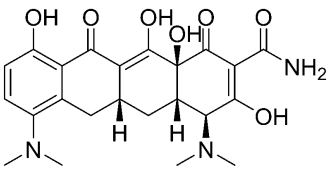
本明細書で提供される化合物におけるいずれのCB_1リガンドの使用も本開示に企図される。CB_1リガンドは、当該技術分野において知られており、当業者であれば、本開示に明示的に提供されるもの以外に、本明細書に記載される化合物に使用するための追加のCB_1リガンドを特定することができるであろう。本開示はまた、本明細書で提供されるまたは当該技術分野において知られている任意のCB_1リガンドの誘導体及びプロドラッ

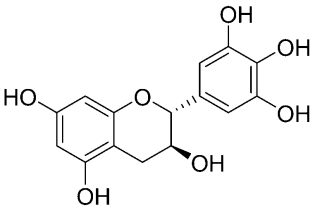
グを本明細書に記載される化合物に使用することも企図しており、当業者であれば、そのような誘導体及びプロドラッグの作製方法を知っているであろう。

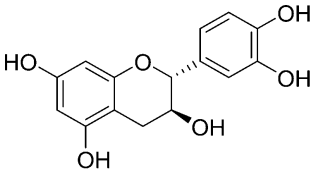
【０２９２】

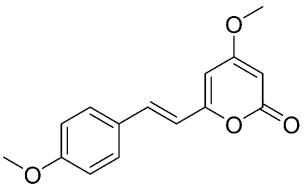
いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アゴニストである。いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＣＢ$_1$アンタゴニストである。本開示に使用するための例示的なＣＢ$_1$リガンドとしては、以下のＣＢ$_1$リガンド、及びその誘導体のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない：

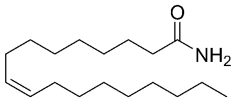
【化１２３－１】

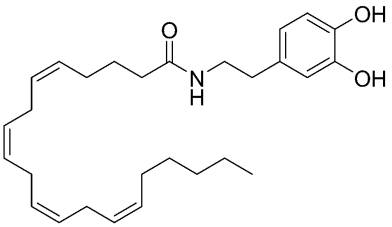

ミノサイクリン

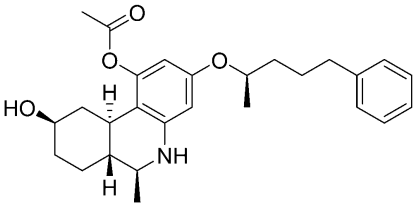

エピガロカテキン

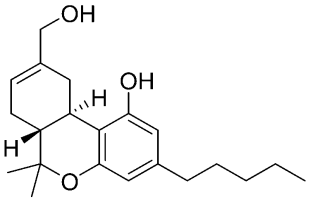

エピカテキン

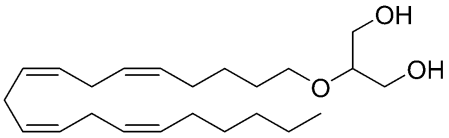

ヤンゴニン

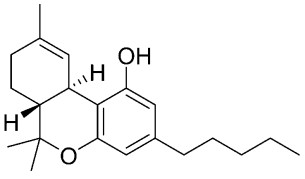

オレアミド

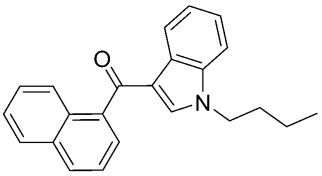

Ｎ－アラキドノイルドーパミン

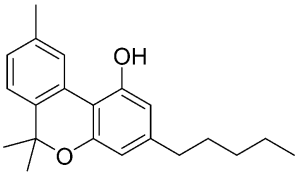

レボナントラドール


１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ

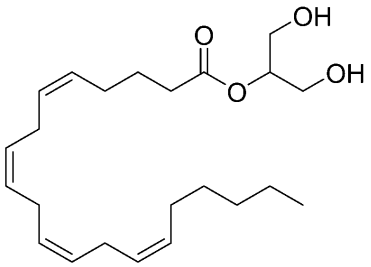

２－アラキドニルグリセリルエーテル


テトラヒドロカンナビノール

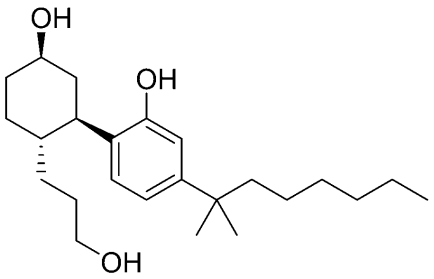

ＪＷＨ－０７３


カンナビノール

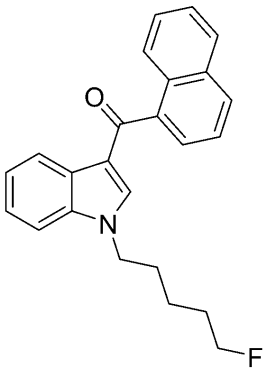
【化１２３－２】



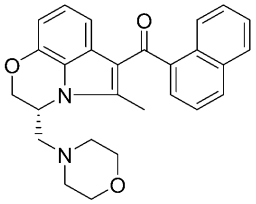
２－アラキドノイルグリセロール



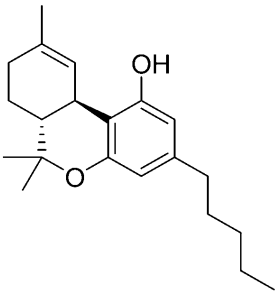
ＣＰ　５５，９４０



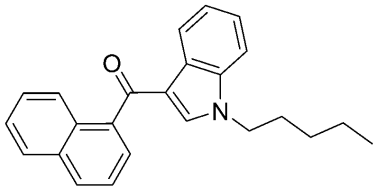
ＡＭ－２２０１



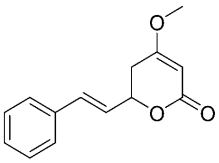
ＷＩＮ　５５，２１２－２



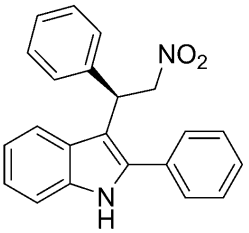
ドロナビノール



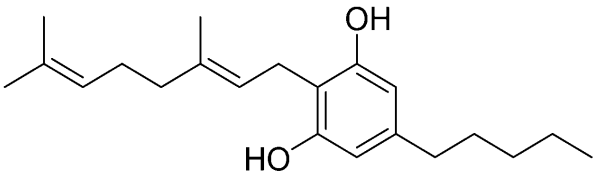
ＪＷＨ－０１８



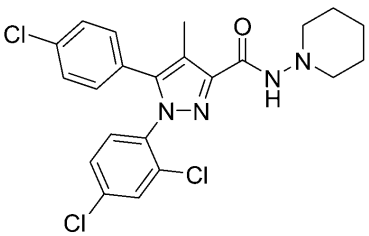
カバイン



ＧＡＴ２２８

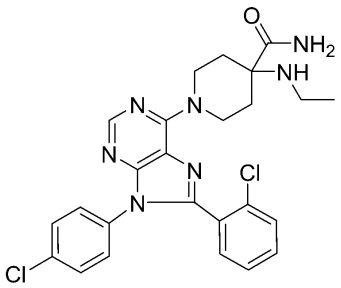


カンナビゲロール

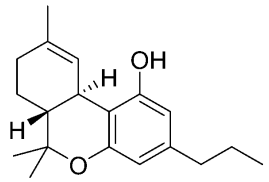


リモナバント

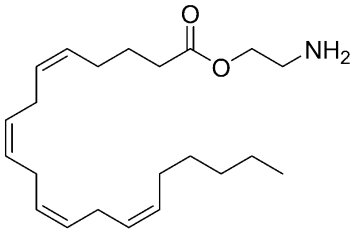
【化１２３－３】



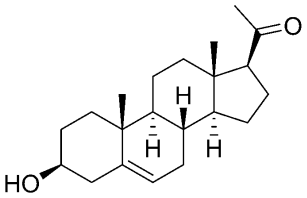
オテナバント



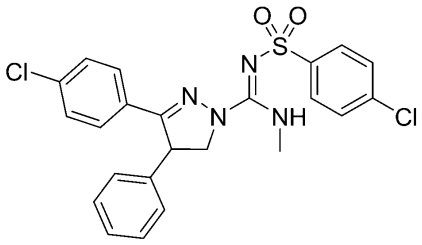
テトラヒドロカンナビバリン



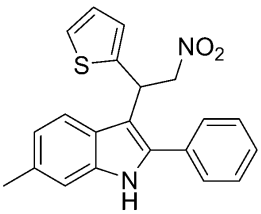
ビロダミン



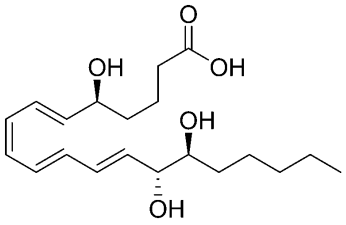
プレグネノロン



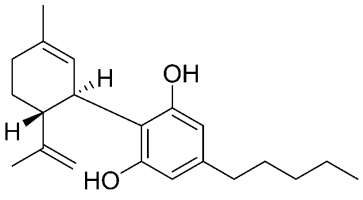
イビピナバント



ＺＣＺ－０１１

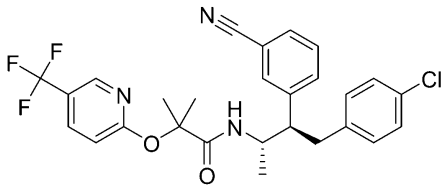


リポキシンＡ４

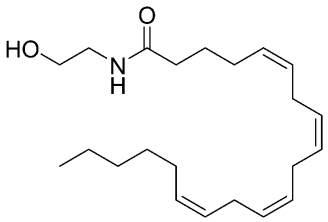


カンナビジオール

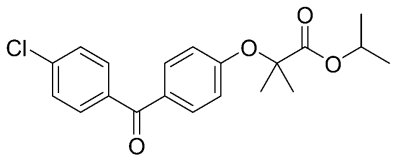
【化１２３－４】



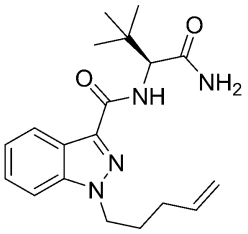
タラナバント



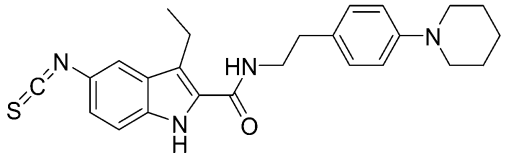
アナンダミド



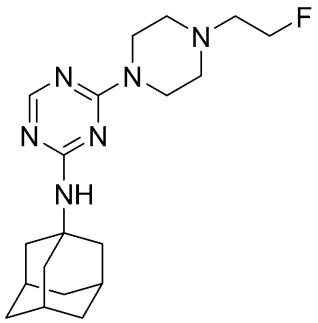
フェノフィブラート

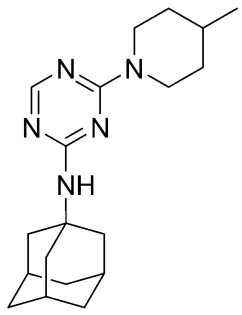


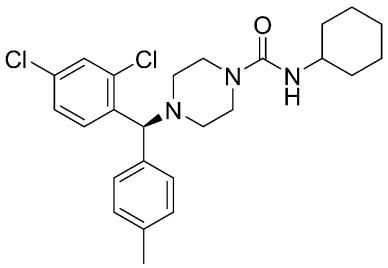
（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド



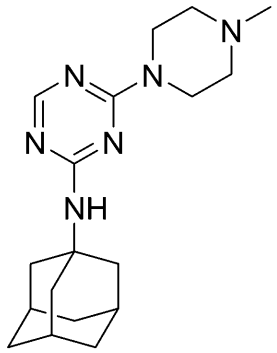
ＧＡＴ１００

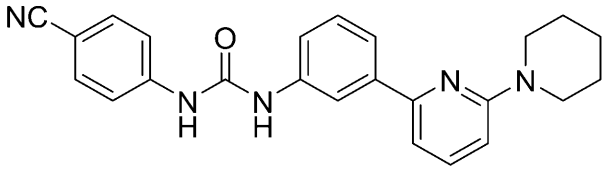


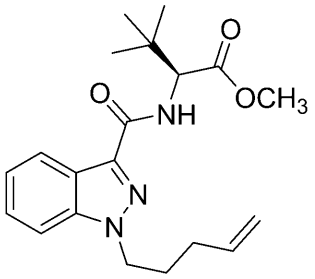


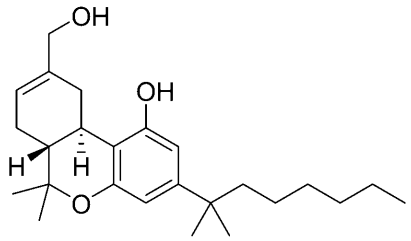


【化１２３－５】

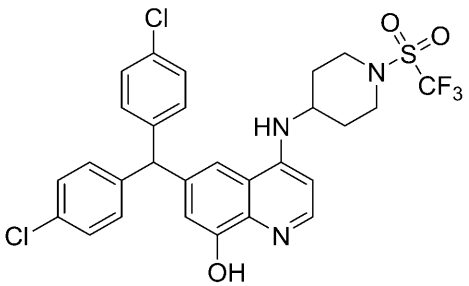


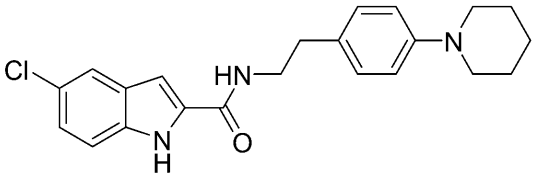


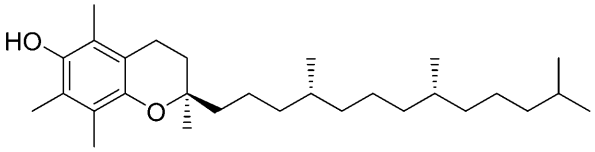


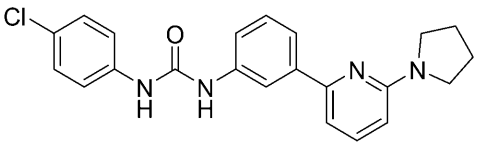


ＨＵ－２１０









ＰＳＮＣＢＡＭ－１

【０２９３】

いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、ＲＶＤ－Ｈｐα（ヘモグロビンの断片（ペプカン－１２），アルファ１）である。

【０２９４】

ある特定の実施形態において、ＣＢ１リガンドは、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミドである。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、アナンダミドである。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、抗ＣＢ$_1$抗体である。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、抗ＣＢ$_1$抗体断片、または抗ＣＢ$_1$抗体バリアントである。「抗ＣＢ$_1$抗体」とは、ＣＢ$_1$受容体を認識するか、結合するか、または別様に

相互作用する、免疫系タンパク質を指す。

【０２９６】

ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、１つ以上の剤部分にコンジュゲートされる（例えば、連結、接続、結合、会合される）。ある特定の実施形態において、剤部分は、治療剤、予防剤、診断剤、または造影剤である。ある特定の実施形態において、剤は、小分子またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態において、剤部分は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、小分子、高分子、またはこれらの組み合わせである。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、複数のＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、少なくとも２つのＣＢ$_1$リガンド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のＣＢ$_1$リガンド）が剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、２つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、３つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、４つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、５つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、５つを超えるＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つ～約５つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つ～約４つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つ～約３つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、少なくとも１つ～約２つのＣＢ$_1$リガンドが剤部分にコンジュゲートされる。

【０２９８】

剤部分が複数のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる場合、ＣＢ$_1$リガンドは全て、剤部分の同じ位置またはその近傍にコンジュゲートされてもよいし、ＣＢ$_1$リガンドは、剤部分の複数の異なる位置にコンジュゲートされてもよい。

【０２９９】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端及び／または３’末端のいずれかを介して、またはオリゴヌクレオチドの内部位置（すなわち、５’または３’ヌクレオチド以外のオリゴヌクレオチド上のヌクレオチド）で、ＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる（例えば、接続、結合、会合される）。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端を介して、ＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの３’末端を介して、ＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端と３’末端の両方を介して、ＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチド内の内部位置（例えば、「内部修飾オリゴヌクレオチド」）でＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。

【０３００】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つ以上のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２つのＣＢ$_1$リガンド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のＣＢ$_1$リガンド）にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、４つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５つを超えるＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレ

オチドは、少なくとも１つ～約５つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約４つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約３つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約２つのＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。

【０３０１】

オリゴヌクレオチドが複数のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる場合、ＣＢ$_1$リガンドは全て、オリゴヌクレオチドの同じ位置またはその近傍にコンジュゲートされてもよいし、ＣＢ$_1$リガンドは、オリゴヌクレオチドの複数の異なる位置にコンジュゲートされてもよい。いくつかの実施形態において、複数のＣＢ$_1$リガンド（すなわち、２、３、４、５、またはそれ以上のＣＢ$_1$リガンド）は、オリゴヌクレオチドの５’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、複数のＣＢ$_1$リガンド（すなわち、２、３、４、５、またはそれ以上のＣＢ$_1$リガンド）は、オリゴヌクレオチドの３’末端にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、複数のＣＢ$_1$リガンド（すなわち、２、３、４、５、またはそれ以上のＣＢ$_1$リガンド）は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置でコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの５’末端で１つ以上のＣＢ$_1$リガンドに、及び／またはオリゴヌクレオチドの３’末端で１つ以上のＣＢ$_1$リガンドに、及び／またはオリゴヌクレオチドの内部位置もしくは複数の内部位置で１つ以上のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる。

【０３０２】

リンカー

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物式のコンジュゲートが提供される。ある特定の実施形態において、コンジュゲートは、剤部分に共有結合されたＣＢ$_1$リガンドを含む。ある特定の実施形態において、本明細書で提供されるコンジュゲートは、１つ以上のリンカー部分を含む。ある特定の実施形態において、１つ以上のリンカー部分は、ＣＢ$_1$リガンドを剤部分に連結する。ある特定の実施形態において、剤部分は、タンパク質、ペプチド、抗体、核酸、小分子、高分子、治療剤、予防剤、診断剤、または造影剤である。いくつかの実施形態において、化合物は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。ある特定の実施形態において、ＣＢ$_1$リガンドは、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。ある特定の実施形態において、化合物は、１つ以上のＣＢ$_1$リガンド、１つ以上のリンカー部分、及び１つ以上の剤部分を含み、ここで、ＣＢ$_1$リガンドは、１つ以上のリンカー部分を介して、１つ以上の剤部分にコンジュゲートされる（例えば、連結、接続、結合、会合される）。

【０３０３】

本明細書で開示されるコンジュゲートは、任意の利用可能な方法を使用して製造することができる。本明細書で提供される化合物と剤部分（例えば、ＣＢ$_1$リガンドとオリゴヌクレオチド）とを会合させる場合、その部分は、直接または間接的に（例えば、リンカー部分を介して連結され得、すなわち、リンカーは、オリゴヌクレオチド及びＣＢ$_1$リガンドのそれぞれに共有結合しており、本明細書のいくつかの式において、「－Ｌｎ－」であり、式中、ｎは、数である（例えば、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$））。例えば、オリゴヌクレオチド及びＣＢ$_1$リガンドは、例えば、１つ以上の共有結合によって、互いに直接結合してもよいし、１つ以上のリンカーを介して結合してもよい。「リンカー」とは、本明細書で提供される化合物の２つの構成要素（例えば、ＣＢ$_1$リガンド及びオリゴヌクレオチド）を互いにコンジュゲートするために使用される任意の化学部分（例えば、既知の化学原理に従って適切な原子価を有する原子の組み合わせ）を指す。２つの構成要素のそれぞれは、本明細書で提供されるリンカーのいずれかの任意の部分に接続され得る。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物の一方の構成要素（例えば、ＣＢ$_1$リガンドまたはオリゴヌクレオチド）は、リンカーの一端に結合に

よって接続され、他方の構成要素は、リンカーの他端に結合によって接続される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物の一方または両方の構成要素は、本明細書に記載されるリンカーのいずれかの内部位置に結合によって接続され得る。例えば、「アルキルリンカー」の文脈において、CB_1リガンドは、アルキルリンカーの一端の炭素に結合によって連結され得、オリゴヌクレオチドは、アルキルリンカーの他端の炭素に結合によって連結され得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、結合である（例えば、ホスホジエステル及びホスホロチオエート結合を含む）。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたアルキルリンカーである（すなわち、アルキル鎖を使用して２つの部分が結合され、２つの部分は、それぞれがアルキルリンカーの両末端にコンジュゲートされてもよいし、一方または両方の部分がアルキルリンカー上の内部炭素にコンジュゲートされてもよい）。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカーである（すなわち、ＰＥＧ鎖を使用して２つの部分が結合され、２つの部分は、それぞれがＰＥＧリンカーの両末端にコンジュゲートされてもよいし、一方または両方の部分がＰＥＧリンカーの内部位置にコンジュゲートされてもよい）。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである（すなわち、ヘテロアルキル鎖を使用して２つの部分が結合され、２つの部分は、それぞれがヘテロアルキルリンカーの両末端にコンジュゲートされてもよいし、一方または両方の部分がヘテロアルキルリンカーの内部位置にコンジュゲートされてもよい）。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである（すなわち、ヘテロアリール基を使用して２つの部分が結合され、２つの部分は、それぞれがヘテロアリール基上の任意の位置でコンジュゲートされ得る）。

【０３０４】

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、１つ以上の連結基を含む。ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、連結基を含む。ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5のそれぞれは、連結基を含む。ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7のそれぞれは、連結基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、CB_1リガンドに共有結合される。ある特定の実施形態において、連結基は、オリゴヌクレオチドに共有結合される。ある特定の実施形態において、連結基は、切断可能な部分に共有結合される。ある特定の実施形態において、連結基は、切断可能な結合を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、切断可能な部分を含まない。ある特定の実施形態において、連結基は、固体支持体への共有結合を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、CB_1リガンドの結合のための複数の位置を含む。

【０３０５】

ある特定の実施形態において、連結基は、ヒドロカルビル鎖などの鎖構造、または繰り返し単位のオリゴマーもしくはそのような繰り返し単位の組み合わせを含む。ある特定の実施形態において、連結基は、１～５０個の繰り返し単位、１～４０個の繰り返し単位、１～２５個の繰り返し単位、１～２０個の繰り返し単位、１～１５個の繰り返し単位、１～１０個の繰り返し単位、または１～５個の繰り返し単位を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、１～５０個の原子の長さ、１～４０個の原子の長さ、１～２５個の原子の長さ、１～２０個の原子の長さ、１～１５個の原子の長さ、１～１０個の原子の長さ、または１～５個の原子の長さである。

【０３０６】

ある特定の実施形態において、連結基は、炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、連結基は、ヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、硫黄など）を含有する。ある特定の実施形態において、連結基は、アミド連結、エステル連結、またはジスルフィド連結を形成する。ある特定の実施形態において、連結基は、ヒドラゾン連結、オキシム連結、イミン連結、グアニジン連結、尿素連結、カルバメート連結、不飽和アルキル連結、スルホンアミド連結または４～８員複素環式連結を形成する。ある特定の実施形態において、連

結基は、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される１つ以上の基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つのリン基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つのリン酸基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つの中性連結基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、限定するものではないが、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アリール、複素環、芳香族複素環、シアノ、アミド、カルバモイル、カルボン酸、エステル、チオエーテル、アルキルチオエーテル、チオール、及びウレイド基を含む様々な置換基で置換される。本技術分野の当業者に理解されるように、これらの基のそれぞれは、順次置換されてもよい。

【０３０７】

ある特定の実施形態において、連結基には、限定するものではないが、置換もしくは非置換のＣ１－Ｃ１０アルキル、置換もしくは非置換のＣ２－Ｃ１０アルケニル、または置換もしくは非置換のＣ２－Ｃ１０アルキニルが含まれ、好ましい置換基の非限定的な一覧としては、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが挙げられる。ある特定の実施形態において、連結基は、脂肪族またはヘテロ脂肪族である。例えば、連結基は、ポリアルキル連結基であり得る。連結基は、ポリエーテル連結基であり得る。連結基は，ＰＥＧなどポリエチレン連結基であり得る。

【０３０８】

ある特定の実施形態において、連結基は、短いペプチド鎖である。ある特定の実施形態において、連結基は、１～４０アミノ酸、１～２５アミノ酸、１～２０アミノ酸、１～１５アミノ酸、１～１０アミノ酸、または１～５アミノ酸を含む。

【０３０９】

ある特定の実施形態において、連結基は、リンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、連結基は、１～４０個のリンカーヌクレオシド、１～２５個のリンカーヌクレオシド、１～２０個のリンカーヌクレオシド、１～１５個のリンカーヌクレオシド、１～１０個のリンカーヌクレオシド、または１～５個のリンカーヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、そのようなリンカーヌクレオシドは、修飾ヌクレオシドまたは非修飾ヌクレオシドであり得る。典型的に、リンカーヌクレオシドは、標的組織に到達した後に化合物から切断されるのが望ましい。したがって、本明細書のリンカーヌクレオシドは、互いにまたは化合物の残部に切断可能な結合を介して連結され得る。本明細書において、リンカー－ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドペイロードの一部とはみなされない。したがって、化合物が特定の数もしくは範囲の連結ヌクレオシドを含み、及び／または参照核酸に対する特定の相補性パーセントからなるオリゴヌクレオチドを含んでおり、また、化合物がリンカー－ヌクレオシドを含む連結基を含むＣＢ$_1$リガンドを含む、実施形態において、それらのリンカー－ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの長さにカウントされず、参照核酸に対するオリゴヌクレオチドの相補性パーセントを決定する際にも使用されない。

【０３１０】

ある特定の実施形態において、連結基は、タンパク質結合基を含む。ある特定の実施形態において、タンパク質結合基は、脂質、例えば、限定するものではないが、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、１－ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、１，３－ビス－Ｏ（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、１，３－プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（オレオイル）コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン）、ビタミン（例えば、葉酸塩、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビオチン、ピリドキサール）、ペプチド、炭水化物（例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖）、エンドソーム溶解成分、ステロイド（例

えば、ウバオール、ヘシゲニン、ジオスゲニン）、テルペン（例えば、トリテルペン、例えば、サルササポゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸）、またはカチオン性脂質などである。ある特定の実施形態において、タンパク質結合基は、Ｃ１６～Ｃ２２長の鎖の飽和または不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミンＥ、アダマンタンまたは１－ペンタフルオロプロピルである。

【０３１１】

ある特定の実施形態において、連結基には、ピロリジン、８－アミノ－３，６－ジオキサオクタン酸（ＡＤＯ）、４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸スクシンイミジル（ＳＭＣＣ）及び６－アミノヘキサン酸（ＡＨＥＸまたはＡＨＡ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０３１２】

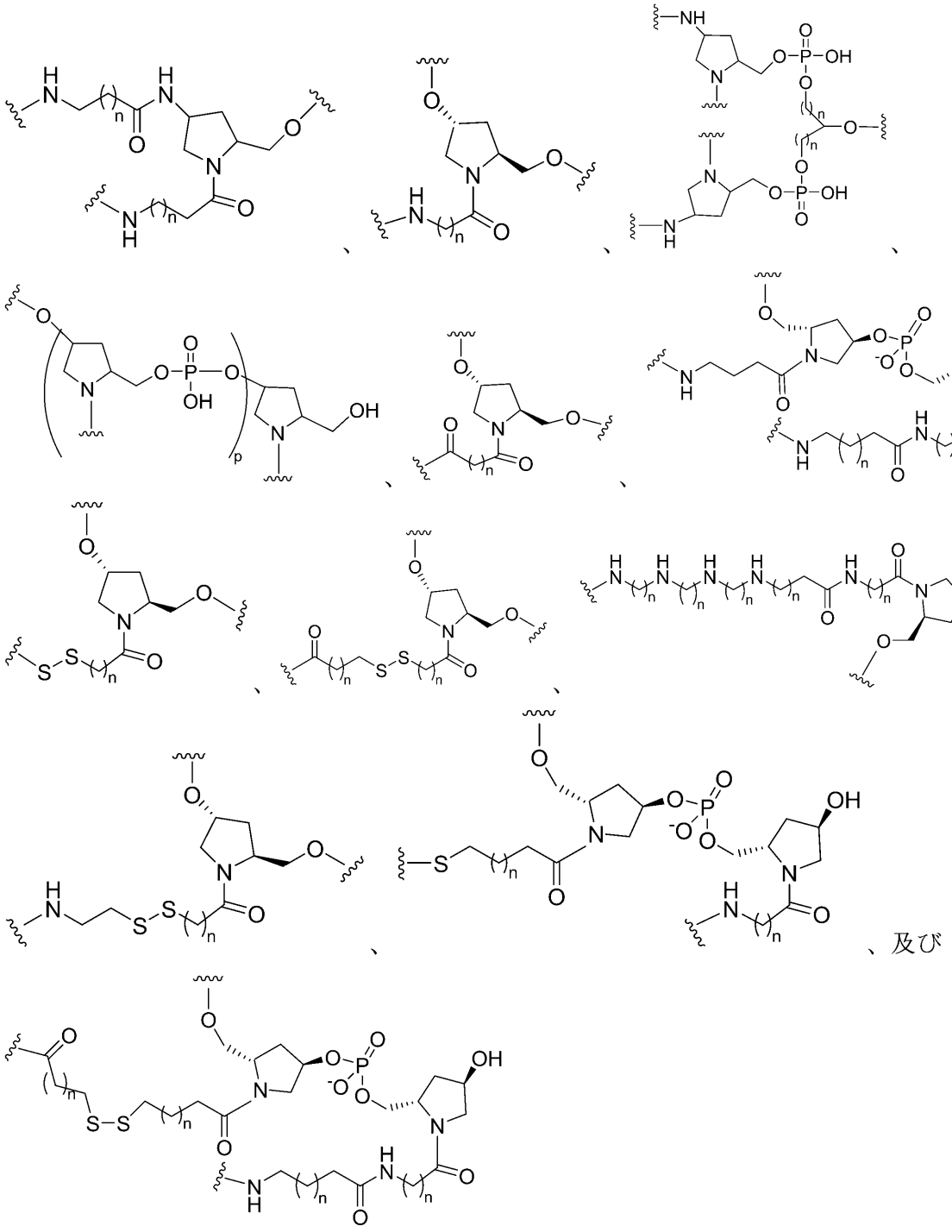
ある特定の実施形態において、連結基には、限定するものではないが、次の参考文献：ＵＳ５，９９４，５１７；ＵＳ６，３００，３１９；ＵＳ６，６６０，７２０；ＵＳ６，９０６，１８２；ＵＳ７，２６２，１７７；ＵＳ７，４９１，８０５；ＵＳ８，１０６，０２２；ＵＳ７，７２３，５０９；ＵＳ９，１２７，２７６；ＵＳ２００６／０１４８７４０；ＵＳ２０１１／０１２３５２０；ＷＯ２０１３／０３３２３０；ＷＯ２０１２／０３７２５４、Ｂｉｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９５，３８，１８４６－１８５２；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１１，１９，２４９４－２５００；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００１，２７６，３７５７７－３７５８４；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００４，４７，５７９８－５８０８；Ｓｌｉｅｄｒｅｇｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９９，４２，６０９－６１８；Ｖａｌｅｎｔｉｊｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９７，５３，７５９－７７０；Ｌｅｅ，Ｃａｒｈｏｈｙｄｒ Ｒｅｓ，１９７８，６７，５０９－５１４；Ｃｏｎｎｏｌｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，１９８２，２５７，９３９－９４５；Ｐａｖｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｐｅｐ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ，１９８３，２２，５３９－５４８；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ，１９８４，２３，４２５５－４２６１；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｊ，１９８７，４，３１７－３２８；Ｔｏｙｏｋｕｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ，１９９０，３１，２６７３－２６７６；Ｂｉｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，１９９５，３８，１５３８－１５４６；Ｖａｌｅｎｔｉｊｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９７，５３，７５９－７７０；Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ，１９９７，３８，３４８７－３４９０；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ Ｃｈｅｍ，１９９７，８，７６２－７６５；Ｋａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｙｃｏｈｉｏｌ，２００１，１１，８２１－８２９；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００１，２７６，３７５７７－３７５８４；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ，２００３，３６２，３８－４３；Ｗｅｓｔｅｒｌｉｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｙｃｏｃｏｎｊ Ｊ，２００４，２１，２２７－２４１；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ，２００６，１６（１９），５１３２－５１３５；Ｍａｉｅｒｈｏｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００７，１５，７６６１－７６７６；Ｋｈｏｒｅｖ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００８，１６，５２１６－５２３１；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１１，１９，２４９４－２５００；Ｋｏｒｎｉｌｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌｙｔ Ｂｉｏｃｈｅｍ，２０１２，４２５，４３－４６；Ｐｕｊｏｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ Ｃｈｅｍｉｅ Ｉｎｔ Ｅｄ Ｅｎｇｌ，２０１２，５１，７４４５－７４４８；Ｂｉｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，１９９５，３８，１８４６－１８５２；Ｓｌｉｅｄｒｅｇｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，１９９９，４２，６０９－６１８；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００４，４７，５７９８－５８０８；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ

Thromh Vase Biol，２００６，２６，１６９－１７５；van Rossenberg et al.，Gene Ther，２００４，１１，４５７－４６４；Sato et al.，JAm Chem Soc，２００４，１２６，１４０１３－１４０２２；Lee et al.，J Org Chem，２０１２，７７，７５６４－７５７１；Biessen et al.，FASEB J，２０００，１４，１７８４－１７９２；Rajur et al.，Bioconjug Chem，１９９７，８，９３５－９４０；Duff et al.，Methods Enzymol，２０００，３１３，２９７－３２１；Maier et al.，Bioconjug Chem，２００３，１４，１８－２９；Jayaprakash et al.，Org Lett，２０１０，１２，５４１０－５４１３；Manoharan，Antisense Nucleic Acid Drug Dev，２００２，１２，１０３－１２８；Merwin et al.，Bioconjug Chem，１９９４，５，６１２－６２０；Tomiya et al.，Bioorg Med Chem，２０１３，２１，５２７５－５２８１；国際出願WO１９９８／０１３３８１；WO２０１１／０３８３５６；WO１９９７／０４６０９８；W０２００８／０９８７８８；W０２００４／１０１６１９；WO２０１２／０３７２５４；WO２０１１／１２００５３；WO２０１１／１００１３１；WO２０１１／１６３１２１；WO２０１２／１７７９４７；W０２０１３／０３３２３０；W０２０１３／０７５０３５；WO２０１２／０８３１８５；WO２０１２／０８３０４６；W０２００９／０８２６０７；WO２００９／１３４４８７；W０２０１０／１４４７４０；W０２０１０／１４８０１３；WO１９９７／０２０５６３；W０２０１０／０８８５３７；W０２００２／０４３７７１；W０２０１０／１２９７０９；WO２０１２／０６８１８７；WO２００９／１２６９３３；W０２００４／０２４７５７；WO２０１０／０５４４０６；WO２０１２／０８９３５２；WO２０１２／０８９６０２；WO２０１３／１６６１２１；WO２０１３／１６５８１６；米国特許４，７５１，２１９；７，５８２，７４４；８，５５２，１６３；８，１３７，６９５；６，９０８，９０３；６，３８３，８１２；７，２６２，１７７；６，５２５，０３１；５，９９４，５１７；６，６６０，７２０；６，３００，３１９；７，７２３，５０９；８，１０６，０２２；７，４９１，８０５；７，４９１，８０５；８，５４１，５４８；８，３４４，１２５；８，３１３，７７２；８，３４９，３０８；８，４５０，４６７；８，５０１，９３０；８，１５８，６０１；７，２６２，１７７；６，９０６，１８２；６，６２０，９１６；８，４３５，４９１；８，４０４，８６２；７，８５１，６１５；米国特許出願公開ＵＳ２０１１／００９７２６４；ＵＳ２０１１／００９７２６５；ＵＳ２０１３／０００４４２７；ＵＳ２００３／０１１９７２４；ＵＳ２０１１／０２０７７９９；ＵＳ２０１２／００３５１１５；ＵＳ２０１２／０２３０９３８；ＵＳ２００５／０１６４２３５；ＵＳ２００６／０１８３８８６；ＵＳ２０１２／０１３６０４２；ＵＳ２０１２／００９５０７５；ＵＳ２０１３／０１０９８１７；ＵＳ２００６／０１４８７４０；ＵＳ２００８／０２０６８６９；ＵＳ２０１２／０１６５３９３；ＵＳ２０１２／０１０１１４８；ＵＳ２０１３／０１２１９５４；ＵＳ２０１１／０１２３５２０；ＵＳ２００３／００７７８２９；ＵＳ２００８／０１０８８０１；及びＵＳ２００９／０２０３１３２に記載されている連結基が含まれ、そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０３１３】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4（またはL_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5、またはL_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２４】

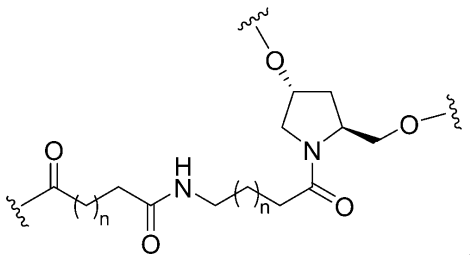
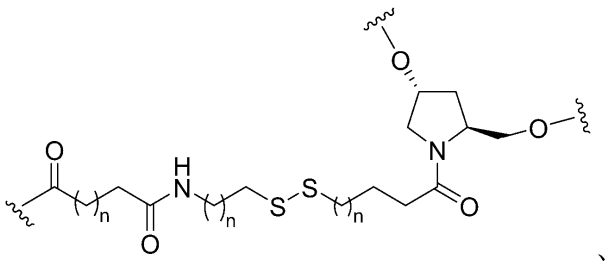
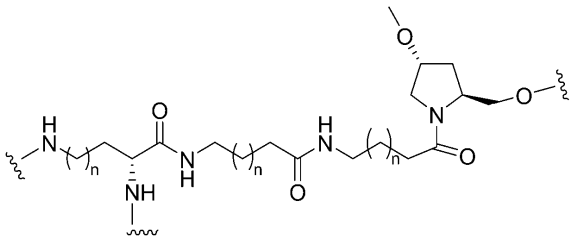
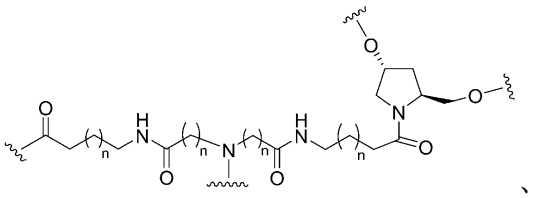
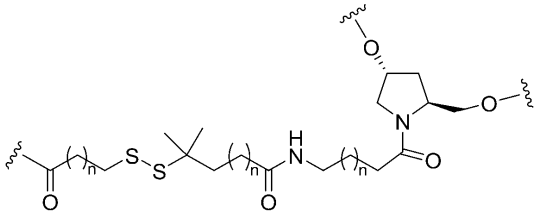
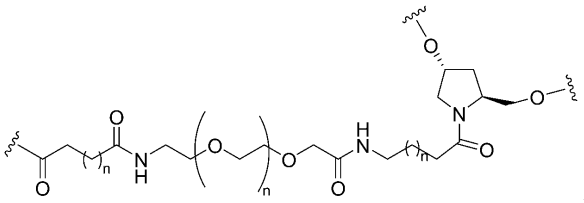
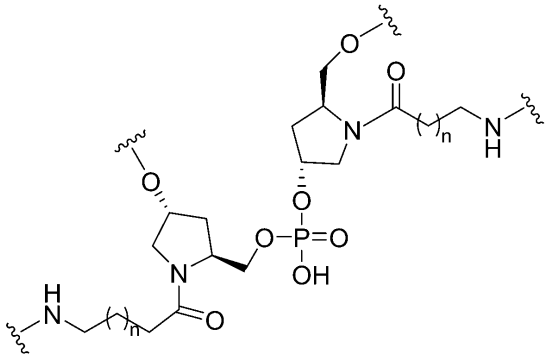
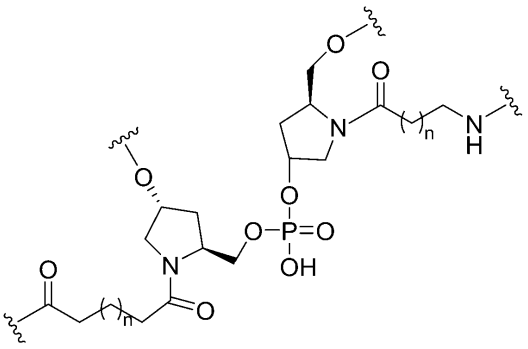
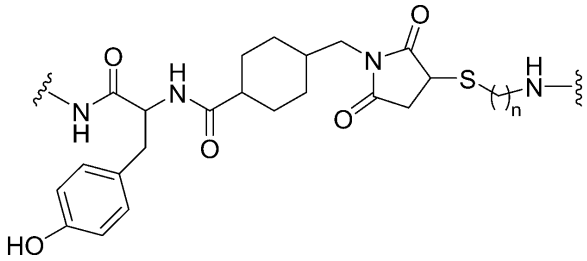


（式中、各ｎは、独立して、１～２０であり、ｐは、１～６である）。

【０３１４】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２５】

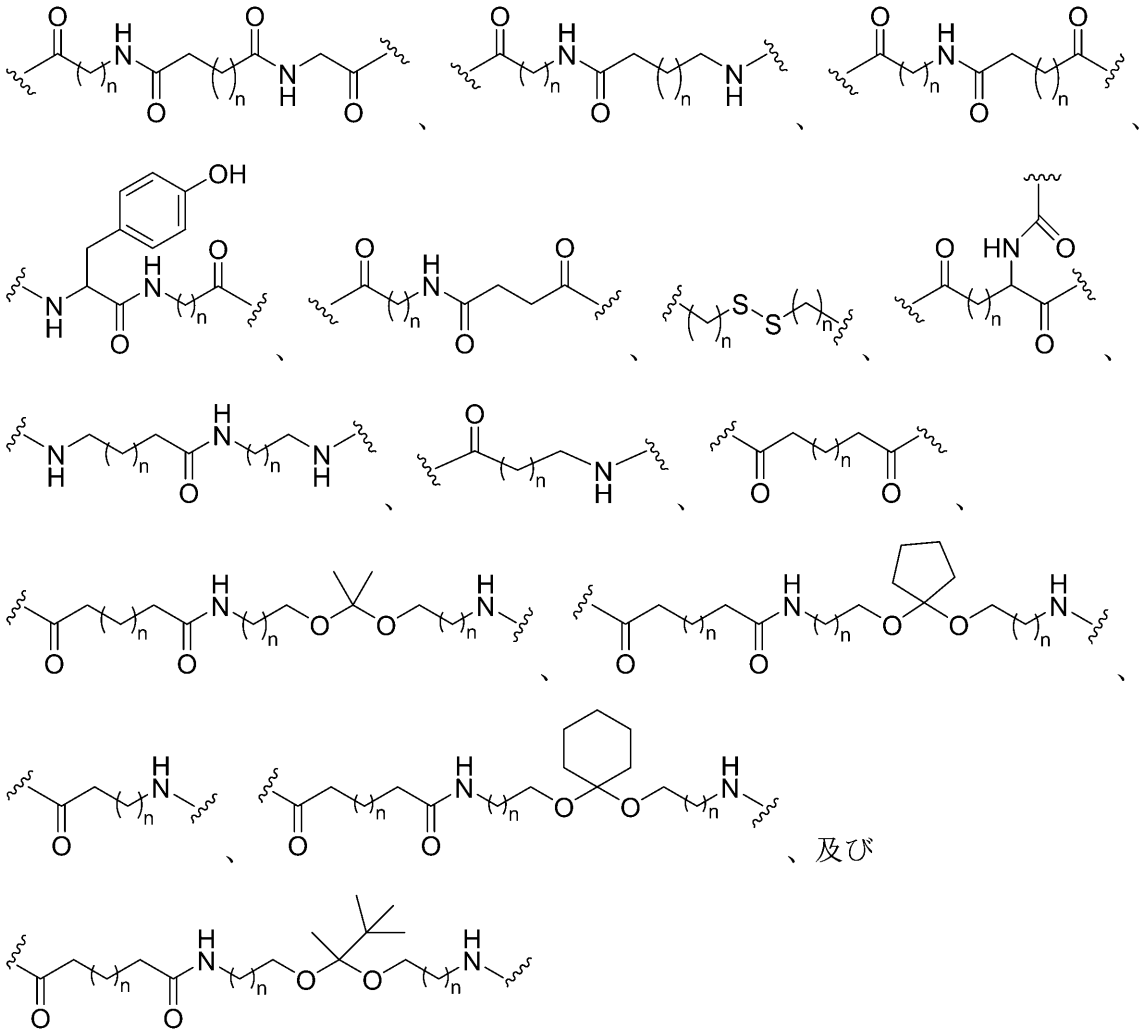

、

、

、

、

、

、

、

、及び


（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）。

【０３１５】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２６】

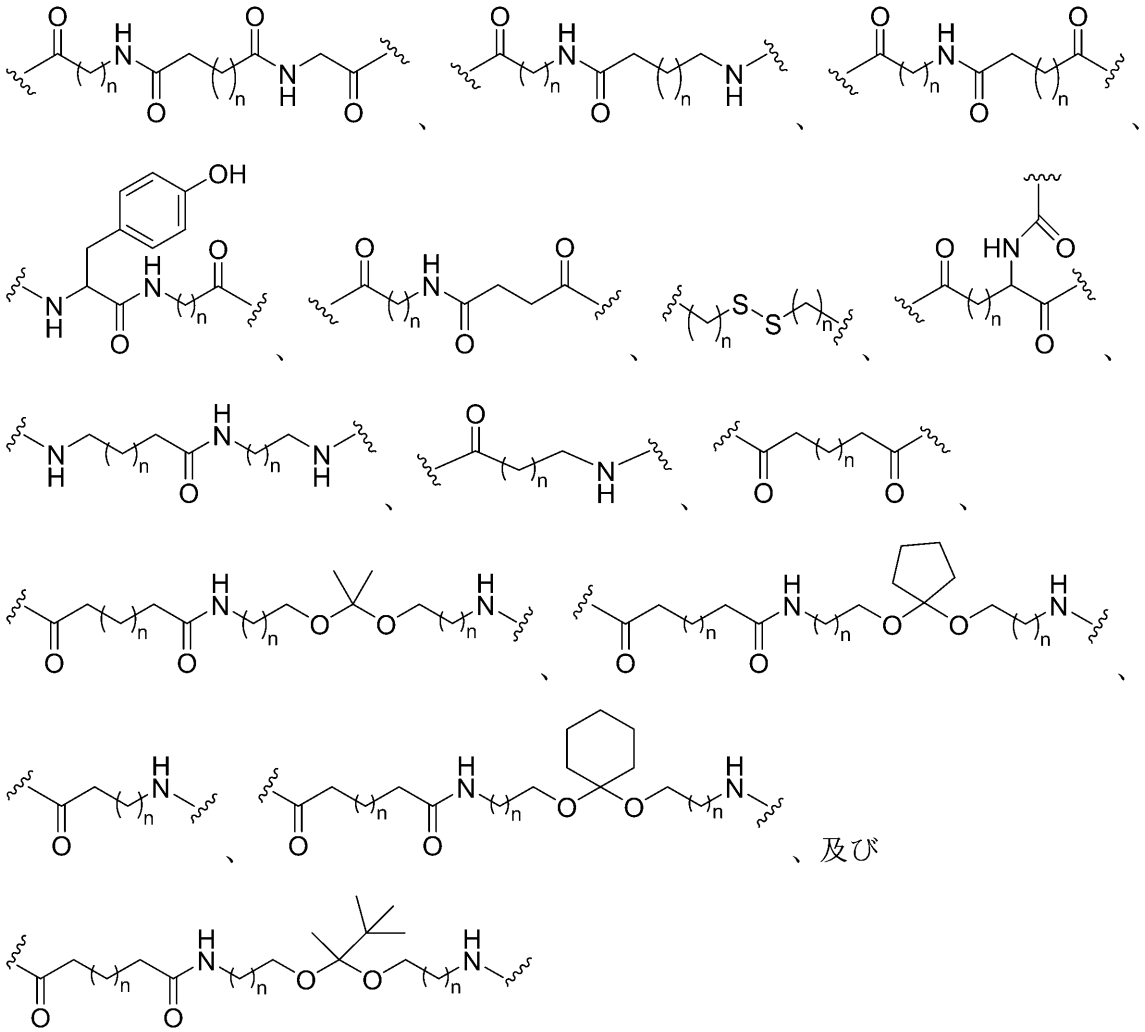


（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）。

【０３１６】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２７】

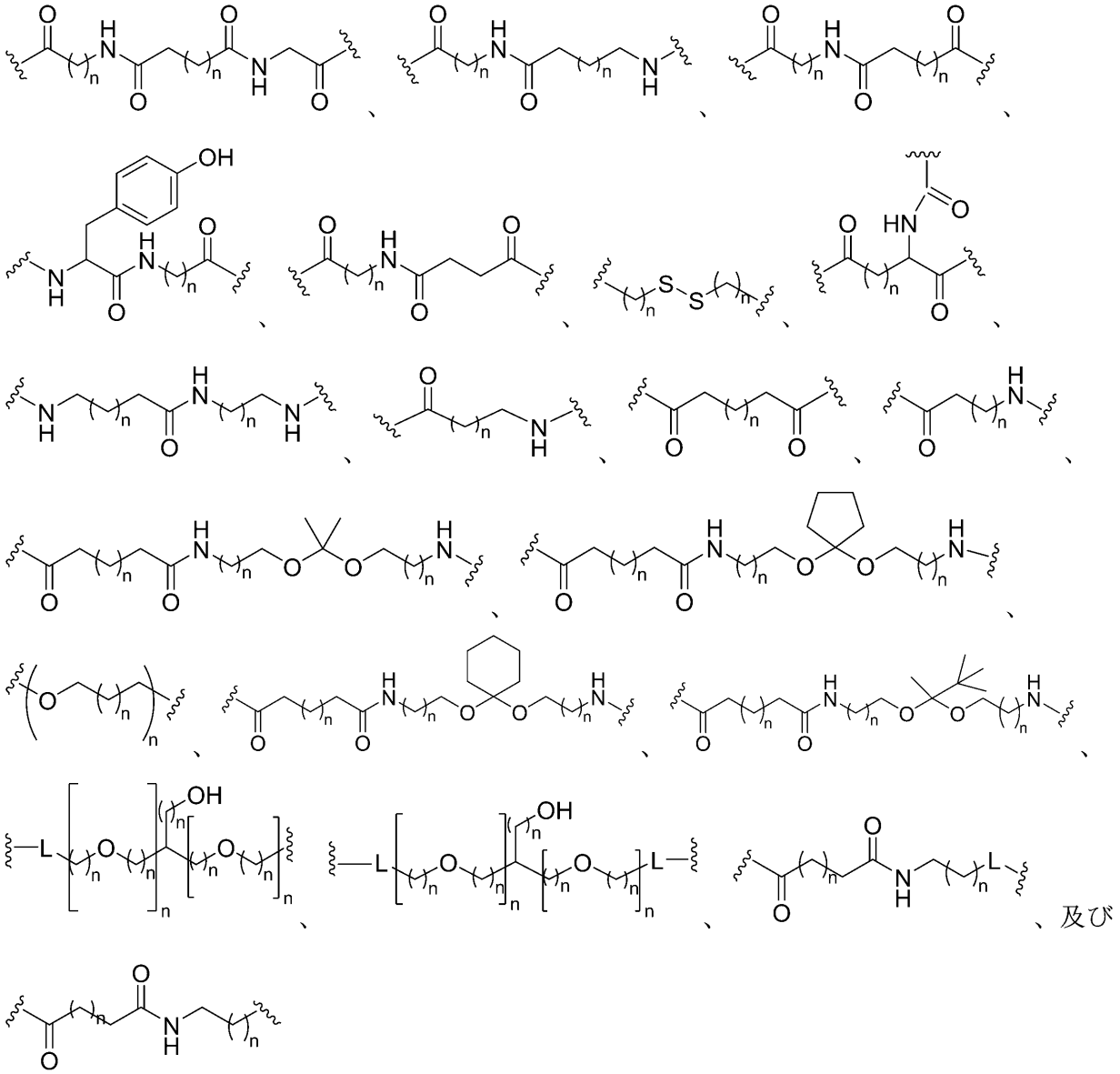


（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）。

【０３１７】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２８】

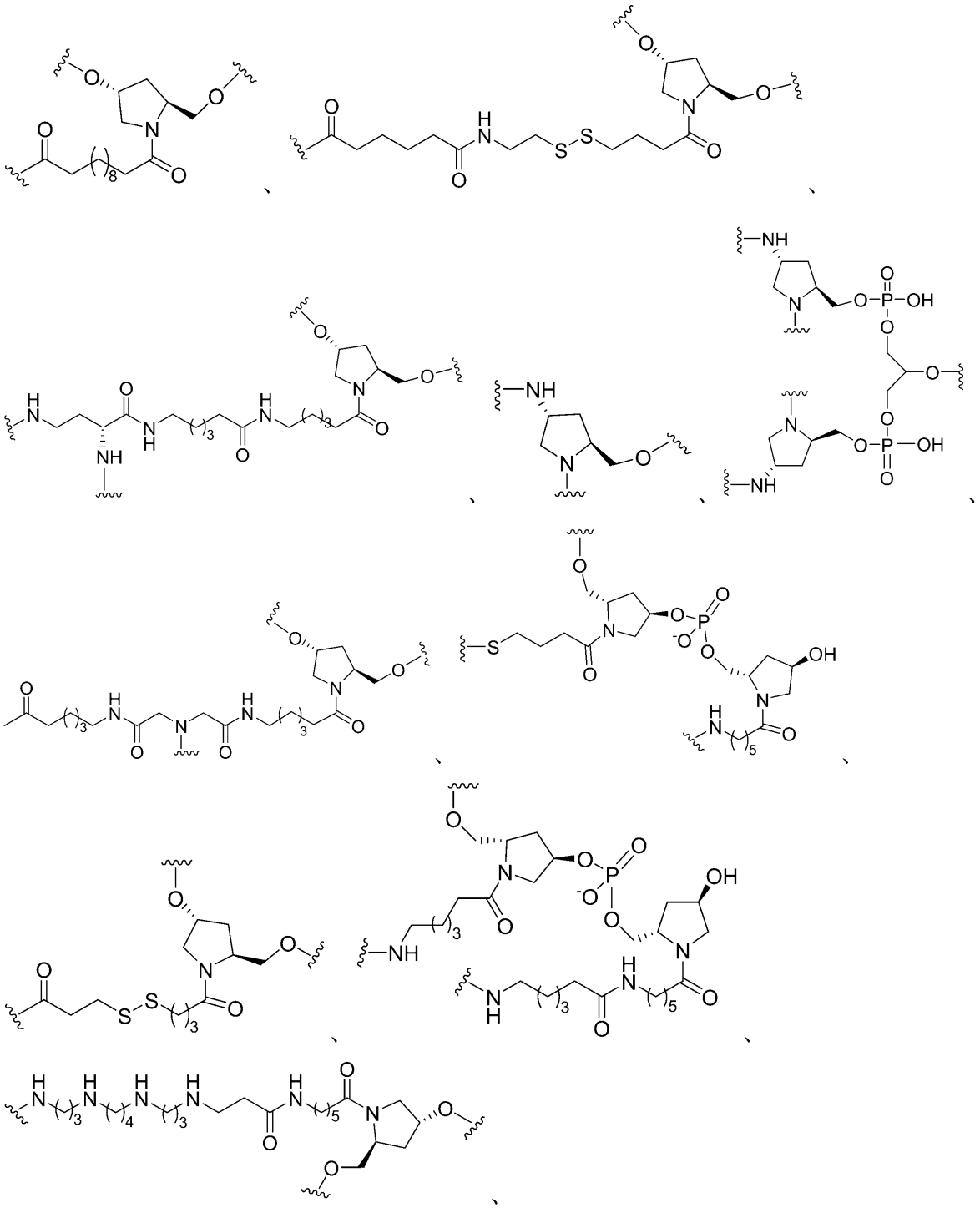


（式中、各Ｌは、独立して、リン連結基であり、各ｎは、独立して、１～２０である）。

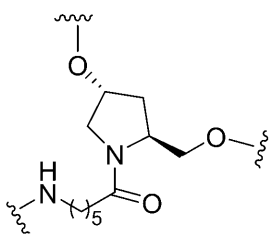
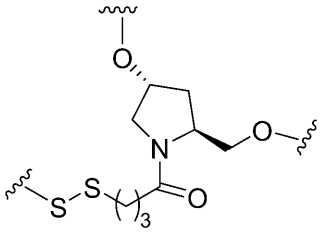
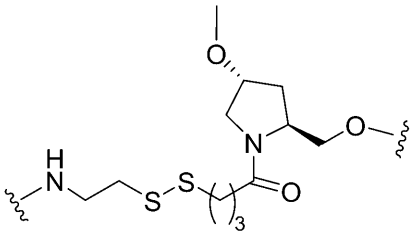
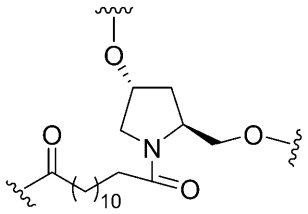
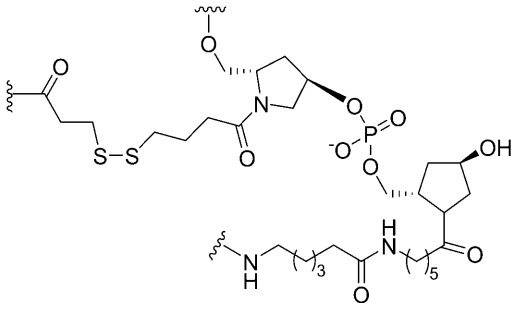
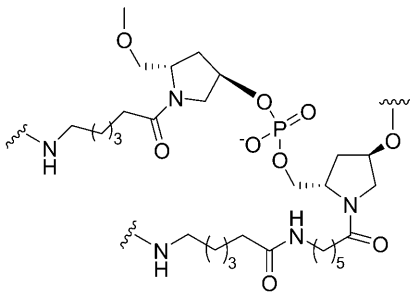
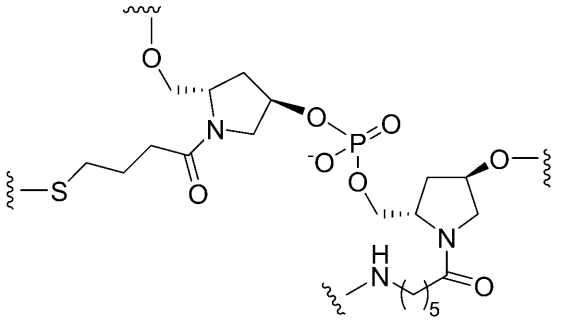
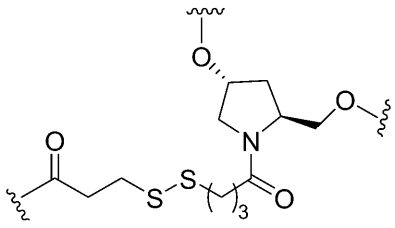
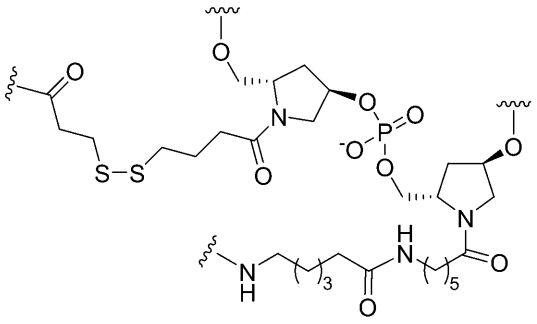
【０３１８】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１２９－１】



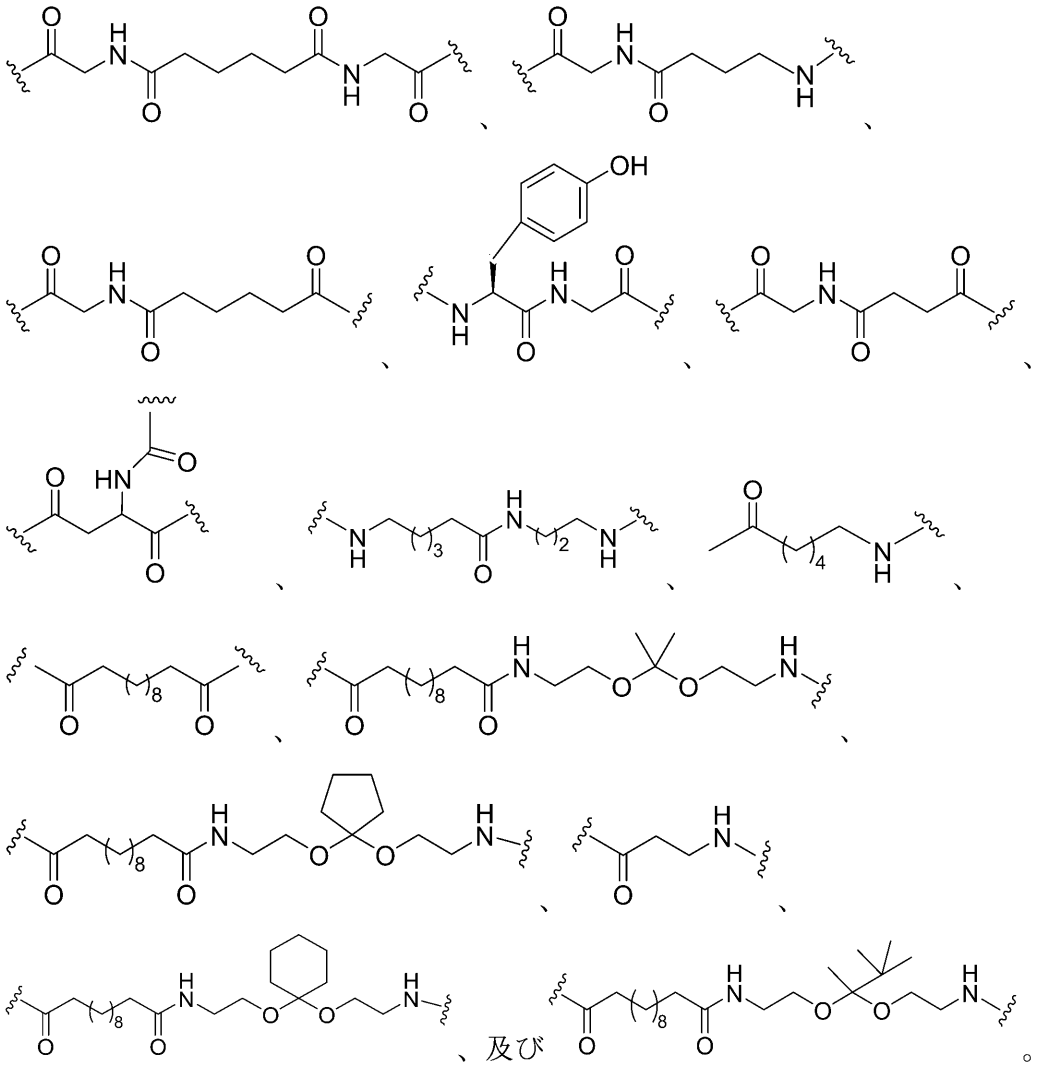
【化１２９－２】


、

、

、

、

、

、

、

、及び

。

【０３１９】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

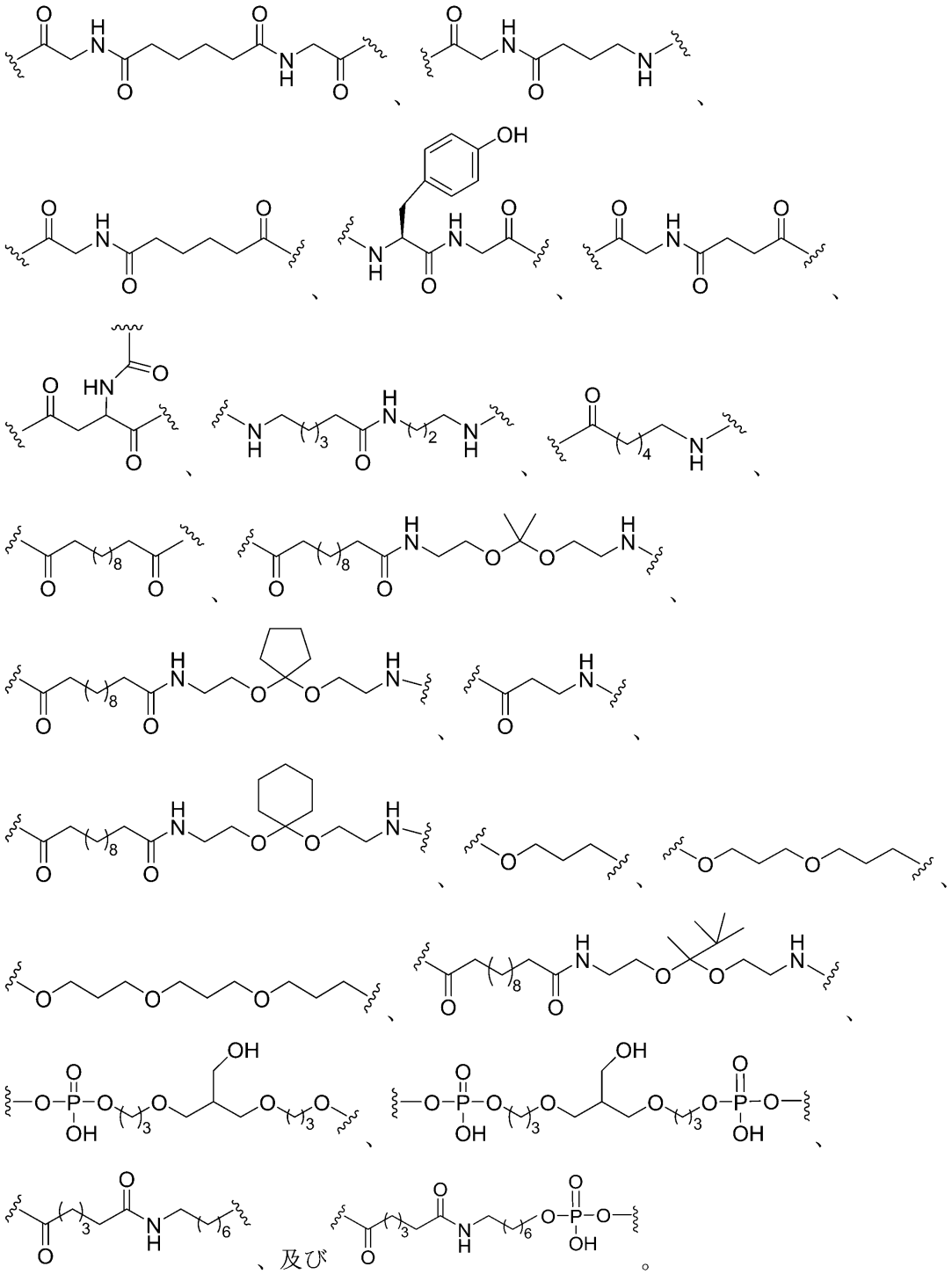
【化１３０】



【０３２０】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

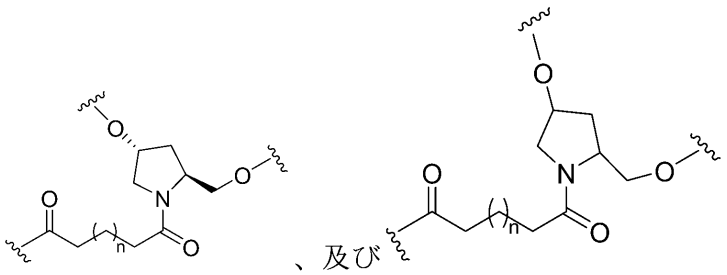
【化１３１】



【０３２１】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

【化１３２】

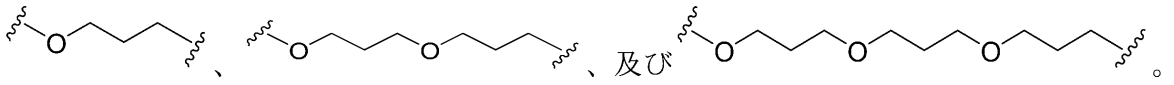


（式中、ｎは、１～２０である）。

【０３２２】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

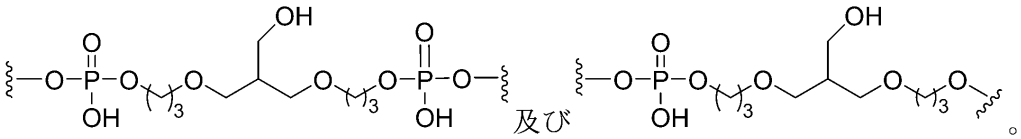
【化１３３】



【０３２３】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

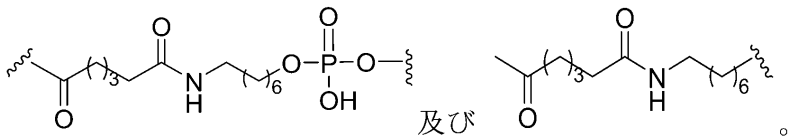
【化１３４】



【０３２４】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：

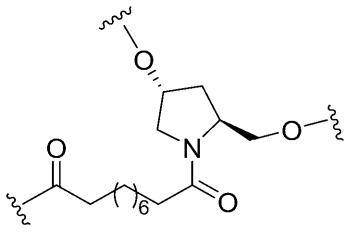
【化１３５】



【０３２５】

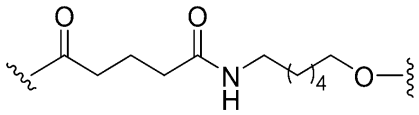
ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下の構造を独立して含むか、または一緒になってそれを有する：

【化１３６】



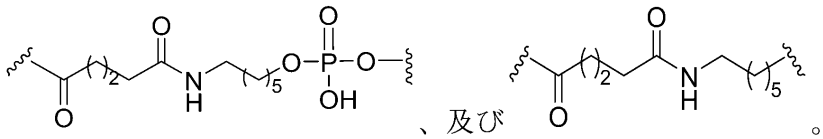
。

【０３２６】
ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下の構造を独立して含むか、または一緒になってそれを有する：
【化１３７】



。

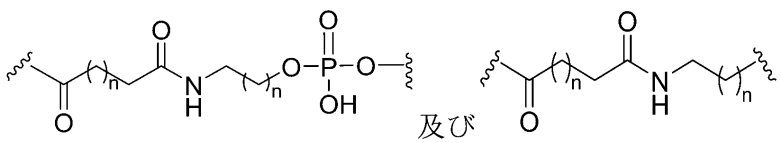
【０３２７】
ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：
【化１３８】



、及び

。

【０３２８】
ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）は、以下のなかから選択される構造を独立して含むか、または一緒になってそれを含む：
【化１３９】



及び

（式中、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、または７である）。
【０３２９】
いくつかの実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４（またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＬ５、またはＬ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ５、Ｌ６、及びＬ７）のいずれかは、独立して、リンカー（例えば、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー）

であり得る。いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4（またはL_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5、またはL_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7）のいずれかは、独立して、結合（例えば、炭素－炭素結合、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合）であり得る。いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4（またはL_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5、またはL_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7）のいずれかは、独立して、不在であり得る。

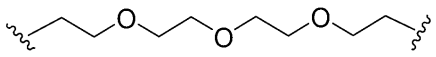
【０３３０】

いくつかの実施形態において、L_1は、結合である。

【０３３１】

いくつかの実施形態において、L_2は、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、３または４ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態において、L_2は、構造

【化１４０】

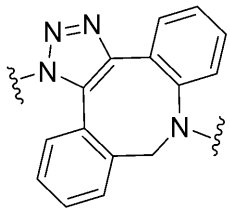


を含む。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、２または３ＰＥＧ単位の長さである。

【０３３２】

いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、L_3は、構造

【化１４１】

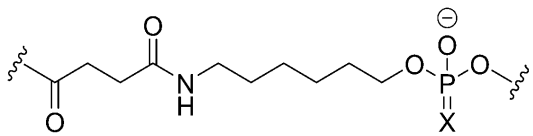


を含む。

【０３３３】

いくつかの実施形態において、L_4は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、L_4は、構造

【化１４２】

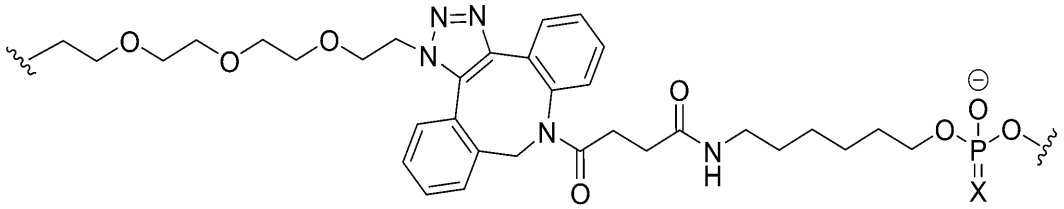


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３３４】

いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、一緒になって、構造

【化１４３】

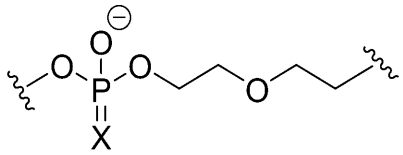


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３３５】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の一方は、ホスホジエステル結合またはホスホロチオエート結合であり、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の他方は、結合である。ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、一緒になって、構造

【化１４４】

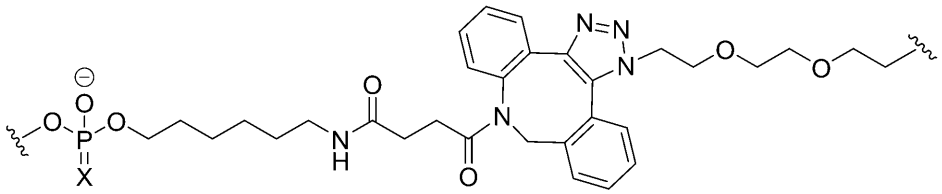


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３３６】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、一緒になって、構造

【化１４５】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３３７】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のいずれかは、独立して、リンカー（例えば、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー）であり得る。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のいずれかは、独立して、結合（例えば、炭素－炭素結合、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合）であり得る。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のいずれかは、独立して、不在であり得る。

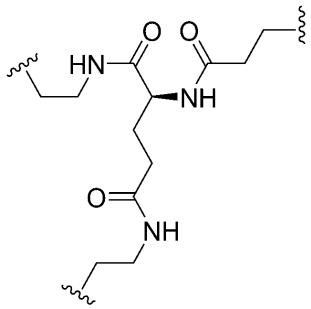
【０３３８】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$及びＬ$_5$は、それぞれ、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$及びＬ$_5$は、それぞれ、３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。

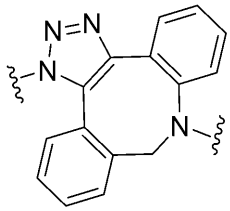
【０３３９】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_2$は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ

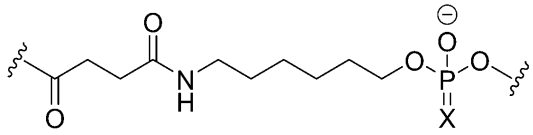
置換基で置換される。ある特定の実施形態において、L_2は、構造
【化１４６】



を含む。
【０３４０】
いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、L_3は、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、L_3は、構造
【化１４７】

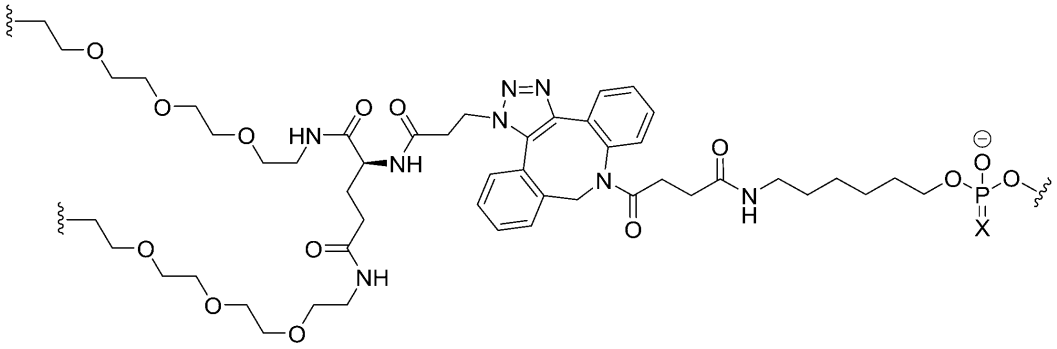


を含む。
【０３４１】
いくつかの実施形態において、L_4は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝O置換基で置換される。ある特定の実施形態において、L_4は、構造
【化１４８】



を含み、式中、Xは、OまたはSである。
【０３４２】
いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5は、一緒になって、構造

【化１４９】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のいずれかは、独立して、リンカー（例えば、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー）であり得る。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のいずれかは、独立して、結合（例えば、炭素－炭素結合、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合）であり得る。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のいずれかは、独立して、不在であり得る。

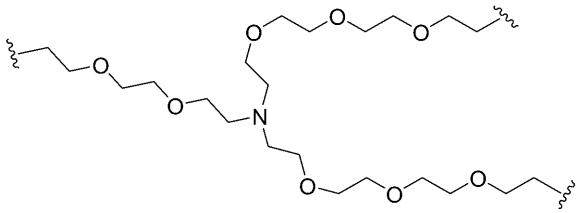
【０３４４】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$は、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$は、２または３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。

【０３４５】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_2$及びＬ$_5$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_2$及びＬ$_5$は、それぞれ独立して、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＬ$_5$は、一緒になって、構造

【化１５０】

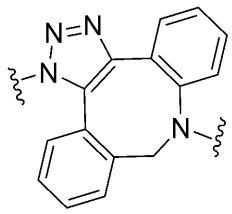


を含む。

【０３４６】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ$_3$及びＬ$_6$は、それぞれ、構造

【化１５１】

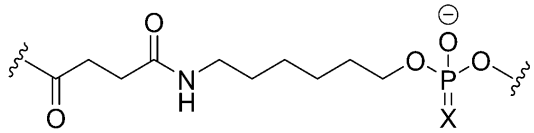


を含む。

【０３４７】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_4$及びＬ$_7$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。ある特定の実施形態において、Ｌ$_4$及びＬ$_7$は、それぞれ、構造

【化１５２】

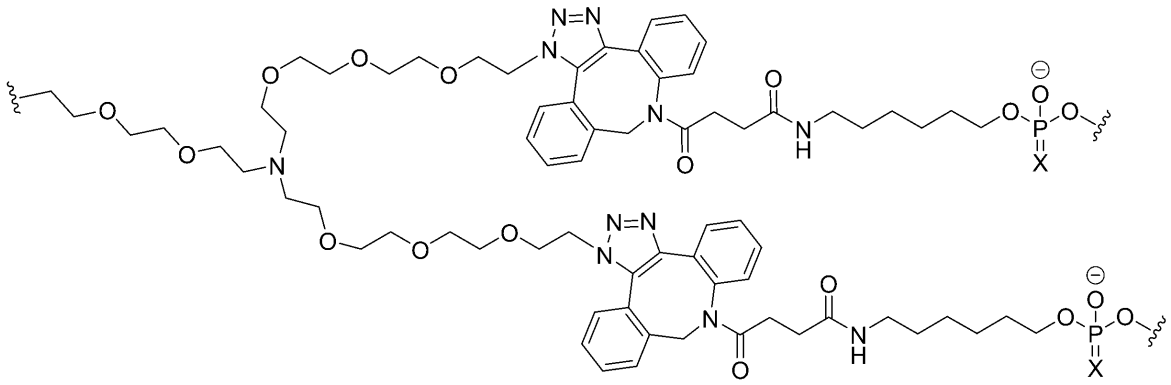


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３４８】

いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$は、一緒になって、構造

【化１５３】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３４９】

化合物を作製する方法

いくつかの態様において、本開示は、本明細書で開示されるＣＢ$_1$リガンドを含む化合物及び組成物を作製する方法に関する。

【０３５０】

本開示の化合物は、有機合成の技術分野において知られている手段によって作製することができる。反応条件を最適化し、必要に応じて、競合する副生成物を最小化する方法は、当該技術分野において知られている。反応の最適化及びスケールアップには、高速並列合成装置及びコンピュータ制御マイクロリアクターを有利に利用することができる（例えば、Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎ

ｔｈｅｓｉｓ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｒｌｓｏｎ Ｒ，Ｅｄ，２００５；Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．；Ｊａｅｈｎｉｓｃｈ，Ｋ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．２００４ ４３：４０６；及びその参考文献）。追加の反応スキーム及びプロトコルは、一般に利用可能な構造検索データベースソフトウェア、例えば、ＳｃｉＦｉｎｄｅｒ（登録商標）（ＣＡＳ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ）及びＲｅａｘｙｓ（登録商標）（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ）の使用によって、またはＧｏｏｇｌｅ（登録商標）などのインターネット検索エンジンもしくは米国特許商標庁テキストデータベースなどのキーワードデータベースを使用する適切なキーワード検索によって、当業者によって決定され得る。

【０３５１】

当業者には理解され得るように、本明細書の式の化合物を合成する方法は、本明細書のスキーム及び実施例を含め、当業者には明らかであろう。更に、所望の化合物を得るために、様々な合成ステップを別の順序または順番で実施してもよい。加えて、本明細書で定義される溶媒、温度、反応期間などは、例示のみを目的としたものであり、当業者であれば、反応条件を変えて本開示の所望の化合物を得ることができることを認識するであろう。

【０３５２】

本明細書の化合物はまた、連結（例えば、炭素－炭素結合）を含有し得、結合の回転は、その特定の連結に制限され、例えば、環または二重結合の存在に起因する制限である。したがって、全てのシス／トランス異性体及びＥ／Ｚ異性体は、本開示に明示的に含まれる。本明細書の化合物はまた、複数の互変異性体の形態で表されることがあり、そのような場合において、本開示は、単一の互変異性体の形態のみが表されている場合であっても、本明細書に記載される化合物の全ての互変異性体の形態を明示的に含む。本明細書のそのような化合物のそのような異性体形態は全て、本開示に明示的に含まれる。本明細書に記載される化合物の全ての結晶形態及び多形も本開示に明示的に含まれる。本開示の化合物を含む抽出物及びフラクションもまた実施形態に含まれる。「異性体」という用語は、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、位置異性体、構造異性体、回転異性体、互変異性体などを含むことが意図される。１つ以上の立体中心を含有する化合物、例えば、キラル化合物の場合、本開示の方法は、エナンチオマー濃縮化合物、ラセミ体、またはジアステレオマーの混合物を用いて実施され得る。本明細書で定義される化合物の異性体は全て、本開示に明示的に含まれる。

【０３５３】

好ましいエナンチオマー濃縮化合物は、５０％以上の鏡像体過剰率を有する。より好ましくは、化合物は、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％、またはそれ以上の鏡像体過剰率を有する。好ましい実施形態において、本開示のキラル化合物の１つのエナンチオマーまたはジアステレオマーのみが細胞または対象に投与される。

【０３５４】

治療方法

一態様において、障害もしくは疾患に罹患している対象または障害もしくは疾患に罹患しやすい対象を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【０３５５】

他の態様において、障害もしくは疾患に罹患している対象または障害もしくは疾患に罹患しやすい対象を治療する方法であって、ここで、対象は、タンパク質の機能の調節を必要とすることが特定されており、有効量の本明細書に記載される化合物または医薬組成物を、当該対象の当該障害が治療されるように、それを必要とする当該対象に投与することを含む、方法が提供される。

【０３５６】

一態様において、治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達する方法であって、脳を

標的とするのに十分な量及び条件下で、本明細書に記載される化合物または医薬組成物と対象を接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、治療用オリゴヌクレオチドは、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される。

【０３５７】

ある特定の実施形態において、疾患、障害またはその症状を治療する方法が提供され、ここで、疾患は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である。いくつかの実施形態において、疾患は、神経変性の疾患、障害、またはその症状である。いくつかの実施形態において、疾患は、アルツハイマー病、またはその症状である。

【０３５８】

例示的なＣＮＳ障害としては、神経毒性及び／または神経外傷、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、てんかん、精神障害、睡眠状態、運動障害、悪心及び／または嘔吐、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ならびに薬物依存が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５９】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、例えば、神経毒性及び／または神経外傷、例えば、急性の神経細胞傷害（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、脳卒中、てんかん）または慢性の神経変性障害（例えば、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病）の結果である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物は、例えば、急性の神経細胞傷害または慢性の神経変性障害に対して、神経保護効果を提供する。

【０３６０】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、脳卒中（例えば、虚血性脳卒中）である。

【０３６１】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、多発性硬化症である。

【０３６２】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、脊髄損傷である。

【０３６３】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、てんかんである。

【０３６４】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、例えば、精神障害、例えば、鬱病、不安もしくは不安関連状態、学習障害、身体症状障害、統合失調症、または統合失調感情障害である。

【０３６５】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、鬱病である。「鬱病」には、鬱病性の障害または状態、例えば、大鬱病性障害（例えば、単極性鬱病）、治療抵抗性鬱病、気分変調性障障害（例えば、慢性軽症鬱病）、双極性障害（例えば、躁鬱病）、季節性感情障害、及び／または物質乱用または物質乱用障害（例えば、離脱）に伴う鬱病などが含まれるが、これらに限定されない。鬱病は、臨床的鬱病または未病鬱病であり得る。鬱病は、月経前症候群及び／または月経前神経不安障害と関連し得る。

【０３６６】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、不安である。「不安」には、不安及び不安関連状態、例えば、臨床的不安、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害（ＧＡＤ）、特異的恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、不安の特徴を伴う適応障害、鬱病に伴う不安障害、一般的な医学的状態による不安障害、及び物質誘発性不安障害、物質乱用または物質使用障害に伴う不安（例えば、離脱、依存、再発）ならびに悪心及び／または嘔吐に伴う不安などが含まれるが、これらに限定されない。この治療は、対象（例えば、例えば、不安のある対象）における睡眠を誘導または促進することであってもよい。

【０３６７】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、学習障害（例えば、注意欠陥障害（ＡＤＤ））である。
【０３６８】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、統合失調症または統合失調感情障害である。
【０３６９】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、睡眠状態である。「睡眠状態」には、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸、レストレスレッグス症候群（ＲＬＳ）、睡眠相後退症候群（ＤＳＰＳ）、周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害（ＲＢＤ）、交代勤務睡眠状態（ＳＷＳＤ）、ならびに悪夢、夜驚症、寝言、叩頭、いびき、及び顎の食いしばり及び／または歯ぎしり（ブラキシズム）などの睡眠問題（例えば、睡眠時随伴症）が含まれるが、これらに限定されない。
【０３７０】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、運動障害、例えば、大脳基底核障害、例えば、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、晩発性ジスキネジー、及びジストニーなどである。
【０３７１】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、アルツハイマー病である。
【０３７２】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。
【０３７３】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、悪心及び／または嘔吐である。
【０３７４】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、薬物依存（例えば、例えば、アヘン、ニコチン、コカイン、精神刺激薬、またはアルコールへの依存）である。
【０３７５】
「神経系疾患」（例えば、「神経変性疾患」を含む）という用語は、中枢神経系（脳、脳幹及び小脳）、末梢神経系（脳神経を含む）、及び自律神経系（中央神経系及び末梢神経系の両方に位置する部分）に関わる疾患を含む、神経系のあらゆる疾患を指す。神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、タウオパチー（前頭側頭型認知症を含む）、及びハンチントン病を含むがこれらに限定されない、神経細胞の喪失を特徴とする神経系疾患の一種を指す。神経系疾患の例としては、頭痛、意識障害及び昏睡、認知症、痙攣、睡眠障害、外傷、感染症、新生物、神経眼科、運動障害、脱髄疾患、脊髄障害、ならびに末梢神経、筋肉、及び神経筋接合部の障害が挙げられるが、これらに限定されない。物質乱用または物質使用障害（ＳＵＤ）ならびに双極性障害、統合失調症、及び統合失調感情障害を含むがこれらに限定されない精神病もまた神経系疾患の定義に含まれる。神経系疾患の更なる例としては、後天性てんかん様失語症；急性散在性脳脊髄炎；副腎脳白質ジストロフィー症；脳梁欠損症；失認症；アイカルディ症候群；アレキサンダー病；アルパース病；交代性片麻痺；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；無脳症；アンジェルマン症候群；血管腫症；無酸素症；失語症；失行症；クモ膜嚢胞；クモ膜炎；アーノルド・キアリ奇形；動静脈奇形；アスペルガー症候群；毛細血管拡張性運動失調症；注意欠陥多動障害；自閉症；自律神経失調；背部痛；バッテン病；ベーチェット病；ベル麻痺；良性本態性眼瞼痙攣；良性局所性；筋萎縮症；良性頭蓋内圧亢進症；ビンスワンガー病；眼瞼痙攣；ブロッホ・サルツバーガー症候群；腕神経叢損傷；脳膿瘍；脳損傷；脳腫瘍（多形膠芽腫を含む）；脊髄腫瘍；ブラウン・セカール－症候群；カナヴァン病；手根管症候群（ＣＴＳ）；カウザルギー；中枢性疼痛症候群；橋中心髄鞘崩壊症；頭部障害；脳動脈瘤；脳動脈硬化症；脳萎縮症；脳性巨人症；脳性麻痺；シャルコー・マリー・トゥース病；化学療法誘発性神経障害及び神経因性疼痛；キアリ奇形；舞踏病；慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）；慢性疼痛；慢性局所疼痛症候群；コフィ

ン・ローリー症候群；持続性植物状態を含む昏睡；先天性両側顔面神経麻痺；皮質基底核変性症；頭蓋動脈炎；頭蓋骨癒合症；クロイツフェルト・ヤコブ病；蓄積外傷障害；クッシング症候群；巨細胞封入体症（ＣＩＢＤ）；サイトメガロウイルス感染症；ダンシング・アイズ・ダンシング・フット症候群；ダンディ・ウォーカー症候群；ドーソン病；ド・モルシェ症候群；デジェリン・クルンプケ麻痺；認知症；皮膚筋炎；糖尿病性神経障害；びまん性硬化症；自律神経障害；書字障；失読症；ジストニア；早期乳児てんかん性脳症；トルコ鞍空洞症候群；脳炎；脳瘤；脳三叉神経性血管腫症；てんかん；エルプ麻痺；本態性振戦；ファブリー病；ファール症候群；失神；家族性痙性麻痺；熱性痙攣；フィッシャー症候群；フリードライヒ失調症；前頭側頭型認知症及び他の「タウオパチー」；ゴーシェ病；ゲルストマン症候群；巨細胞性動脈炎；巨細胞封入体症；グロボイド細胞白質ジストロフィー；ギラン・バレー症候群；ＨＴＬＶ－１関連脊髄症；ハレルフォルデン・スパッツ病；頭部外傷；頭痛；片側顔面痙攣；遺伝性痙性対麻痺；遺伝性多発神経炎性運動失調症；耳性帯状疱疹；帯状疱疹；平山症候群；ＨＩＶ関連認知症及び神経障害（ＡＩＤＳの神経学的症状も参照）；全前脳胞症；ハンチントン病及び他のポリグルタミン反復性疾患；水頭性無脳症；水頭症；高コルチゾール症；低酸素症；免疫媒介性脳脊髄炎；封入体筋炎；色素失調症；乳児；フィタン酸蓄積症；乳児レフサム病；乳児痙攣；炎症性ミオパチー；頭蓋内嚢胞；頭蓋内圧亢進症；ジュベール症候群；カーンズ・セイヤー症候群；ケネディ病；キンズボーン症候群；クリッペル・ファイル症候群；クラッベ病；クーゲルベルグ・ウェランダー病；クールー；ラフォラ病；ランバート・イートン筋無力症候群；ランドウ・クレフナー症候群；延髄外側（ワレンベルグ）症候群；学習障害；リー病；レンノックス・ガストー症候群；レッシュ・ナイハン症候群；白質ジストロフィー；レビー小体型認知症；滑脳症；閉じ込め症候群；ルー・ゲーリッグ病（運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症としても知られる）；腰椎椎間板症；ライム病・神経学的後遺症；マシャド・ジョセフ病；巨大脳髄症；巨脳症；メルカーソン・ローゼンタール症候群；メニエール病；髄膜炎；メンケス病；異染性白質ジストロフィー；小頭症；片頭痛；ミラー・フィッシャー症候群；小卒中；ミトコンドリアミオパチー；メビウス症候群；一側筋萎縮症；運動ニューロン病；モヤモヤ病；ムコ多糖症；多発梗塞性認知症；多巣性運動ニューロパチー；多発性硬化症及び他の脱髄障害；体位性低血圧を伴う多系統萎縮症；筋ジストロフィー；重症筋無力症；髄鞘破壊性びまん性硬化症；乳児ミオクロニー脳症；ミオクローヌス；ミオパチー；先天性ミオトニー；ナルコレプシー；神経線維腫症；神経遮断薬悪性症候群；ＡＩＤＳの神経学的症状；ループスの神経学的後遺症；神経性筋強直症；神経細胞内セロイドリポフスチン症；神経細胞移動障害；ニーマン・ピック病；オサリバン・マクラウド症候群；後頭神経痛；潜在性脊椎癒合不全の続発；大田原症候群；オリーブ橋小脳萎縮症；オプソクローヌス・ミオクローヌス；視神経炎；起立性低血圧；過用症候群；感覚異常；パーキンソン病；先天性パラミオトニア；腫瘍随伴性疾患；発作性発作；パリー・ロンベルグ症候群；ペリツェウス・メルツバッハー病；周期性四肢麻痺；末梢神経障害；有痛性ニューロパチー及び神経因性疼痛；遷延性植物状態；広汎性発達障害；光性くしゃみ反射；フィタン酸蓄積病；ピック病；神経根症；下垂体腫瘍；多発性筋炎；孔脳症；ポリオ後症候群；帯状疱疹後神経痛（ＰＨＮ）；感染後脳脊髄炎；体位性低血圧；プラダー・ウィリ症候群；原発性側索硬化症；プリオン病；進行性；片側顔面萎縮症；進行性多巣性白質脳症；進行性硬化性ポリオジストロフィー；進行性核上性麻痺；偽性脳腫瘍；ラムゼイ・ハント症候群（Ｉ型及びＩＩ型）；ラスムッセン脳炎；反射性交感神経性ジストロフィー症候群；レフサム病；反復運動障害；反復性ストレス傷害；レストレスレッグス症候群；レトロウイルス関連脊髄症；レット症候群；ライ症候群；聖ヴィトゥスの踊り；サンドホフ病；シルダー病；裂脳症；中隔視神経異形成症；揺さぶられっこ症候群；帯状疱疹；シャイ・ドレーガー症候群；シェーグレン症候群；睡眠時無呼吸；ソトス症候群；痙縮；二分脊椎；脊髄損傷；脊髄腫瘍；脊髄性筋萎縮症；スティッフパーソン症候群；脳卒中；スタージ・ウェーバー症候群；亜急性硬化性全脳炎；クモ膜下出血；皮質下動脈硬化性脳症；シデナム舞踏病；失神；脊髄空洞症；遅発性ジスキネジー；テイ・サックス病；側頭動脈炎；繋留脊髄症候群；トムゼン病；胸郭出口症候群；疼痛性チック；ト

ッド麻痺；トゥレット症候群；一過性脳虚血発作；伝達性海綿状脳症；横断性脊髄炎；外傷性脳損傷；振戦；三叉神経痛；熱帯性痙性対麻痺；結節性硬化症；血管性認知症（多発梗塞性認知症）；側頭動脈炎を含む血管炎；フォン・ヒッペル・リンドウ病（ＶＨＬ）；ワレンベルグ症候群；ウェルドニッヒ・ホフマン病；ウェスト症候群；むち打ち症；ウィリアムズ症候群；ウィルソン病；ならびにツェルウェガー症候群が挙げられる。

【０３７６】

ある特定の実施形態において、対象は、哺乳動物、好ましくは、霊長類またはヒトである。

【０３７７】

別の実施形態において、本明細書で提供される化合物の有効量が、上記のとおりである、上記の方法が提供される。

【０３７８】

別の実施形態において、本明細書で提供される化合物が、髄腔内、静脈内、筋肉内、皮下、脳室内、経口、または局所投与される、上記の方法が提供される。ある特定の実施形態において、化合物は、髄腔内投与される。

【０３７９】

他の実施形態において、本明細書で提供される式のいずれかの化合物が、単独で、または１つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与される、上記の方法が提供される。更なる実施形態において、追加の治療剤は、中枢神経系（ＣＮＳ）疾患剤である。

【０３８０】

本開示の別の目的は、障害または疾患の治療に使用するための医薬の製造における、本明細書に記載される化合物の使用である。本開示の別の目的は、障害または疾患の治療に使用するための本明細書に記載される化合物の使用である。

【０３８１】

医薬組成物

一態様において、本明細書に記載される化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【０３８２】

本明細書に記載される化合物または組成物は、１つ以上の追加の治療剤（例えば、治療上及び／または予防上活性な剤）と組み合わせて投与することができる。化合物または組成物は、その活性（例えば、それを必要とする対象における疾患の治療、それを必要とする対象における疾患の予防、及び／またはそれを必要とする対象における疾患の発症リスクの低減における活性（例えば、効力及び／または有効性））の改善、バイオアベイラビリティの改善、安全性の改善、薬剤耐性の低減、代謝の低減及び／または改変、排泄の阻害、及び／または対象もしくは細胞における分布の改変をもたらす追加の治療剤と組み合わせ投与することができる。また、採用される治療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成してもよいし、及び／または異なる効果を達成してもよいことが理解されよう。ある特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物及び追加の治療剤を含む本明細書に記載される医薬組成物は、本明細書に記載される化合物または追加の治療剤を両方ではなく一方しか含まない医薬組成物には存在しない相乗効果を示す。

【０３８３】

化合物または組成物は、例えば、併用療法として有用であり得る、１つ以上の追加の治療剤と同時に、その前に、またはその後に投与され得る。治療剤には、治療上活性な剤が含まれる。治療剤にはまた、予防上活性な剤が含まれる。治療剤には、薬物化合物（例えば、連邦規則集（ＣＦＲ）の定めにおいて米国食品医薬品局によりヒトへの使用または獣医学的使用が承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、及び細胞などの有機小分子が含まれる。ある特定の実施

形態において、追加の治療剤は、疾患（例えば、ＣＮＳ障害）の治療及び／または予防に有用な治療剤である。追加の治療剤のそれぞれは、当該治療剤に対して決められた用量及び／または時間スケジュールで投与され得る。追加の治療剤はまた、互いに及び／または本明細書に記載される化合物または組成物とともに、単回用量で投与することもできるし、異なる用量で別個に投与することもできる。レジメンに採用される特定の組み合わせは、本明細書に記載される化合物と追加の治療剤（複数可）との適合性及び／または達成されるべき所望の治療効果及び／または予防効果が考慮される。一般に、組み合わせの追加の治療剤（複数可）は、個々で利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの実施形態において、組み合わせで利用されるレベルは、個々で利用されるレベルよりも低くなる。

【０３８４】

一態様において、有効量の本明細書で提供される単位剤形の化合物を、疾患もしくは障害に罹患している対象または疾患もしくは障害に罹患しやすい対象に当該化合物を投与するための説明書とともに含むキットが提供される。

【０３８５】

「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書に記載される化合物に存在する特定の置換基に応じて、比較的無毒性の酸または塩基と調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基と、そのままの形または好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウムの塩、または同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と、そのままの形または好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、及び酢酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。また、アルギン酸などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸またはガラクツノロン酸など有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　６６：１－１９（１９７７）参照）。ある特定の具体的な本開示の化合物は、塩基性及び酸性の両方の官能基を含有しており、それにより、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することができる。当業者に知られている他の薬学的に許容される担体も本開示に好適である。

【０３８６】

化合物の中性形態は、従来の方法で、その塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって、再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解性などの特定の物理的性質において様々な塩形態とは異なるが、それ以外では、塩は、本開示の目的上、化合物の親形態と同等である。

【０３８７】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて、本開示の化合物を提供する化合物である。更に、プロドラッグは、ｅｘ　ｖｉｖｏ環境において、化学的または生化学的方法によって、本開示の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬とともに経皮パッチリザーバー内に配置される場合、本開示の化合物にゆっくりと変換され得る。

【０３８８】

ある特定の本開示の化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水和形態を含む溶媒和形態で

も存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含されることが意図される。本開示のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は、本開示が企図する使用について同等であり、本開示の範囲内であることが意図される。

【０３８９】

本開示はまた、有効量の本明細書に記載される化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。一実施形態において、本明細書で提供される式のいずれかの化合物は、薬学的に許容される製剤、例えば、薬学的に許容される製剤が対象に投与された後、少なくとも１２時間、２４時間、３６時間、４８時間、１週間、２週間、３週間、または４週間、対象に化合物の持続的送達をもたらす薬学的に許容される製剤を使用して、対象に投与される。

【０３９０】

本開示の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベル及び投与時間は、対象に許容可能な耐性でありつつ、特定の対象、組成物、及び投与様式にとって、所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量を得るように変化させてもよい。

【０３９１】

使用において、本開示による少なくとも１つの化合物は、薬学的担体中で、静脈内、髄腔内、筋肉内、皮下、もしくは脳室内注射によって、または経口投与もしくは局所適用によって、それを必要とする対象に薬学的に有効な量で投与される。本開示によれば、本開示の化合物は、単独でまたは第２の異なる治療薬と併用で投与され得る。「併用で」とは、一緒に、実質的に同時に、または順次を意味する。一実施形態において、本開示の化合物は、急性投与される。したがって、本開示の化合物は、約１日～約１週間などの短い治療期間で投与され得る。別の実施形態において、本開示の化合物は、慢性的な障害を改善するために、長期間にわたって、例えば、治療される状態に応じて、約１週間～数ヶ月間にわたって投与され得る。

【０３９２】

「薬学的に有効な量」とは、本明細書で使用される場合、適切な医学的判断の範囲内で、治療される状態を有意にプラスに改変するのに十分な高さであるが、重大な副作用を（妥当な利益／リスク比で）回避するのに十分な低さである本開示の化合物の量を意味する。本開示の化合物の薬学的に有効な量は、達成すべき特定の目標、治療される患者の年齢及び身体状態、基礎疾患の重症度、治療期間、同時治療の性質、ならびに採用される特定の化合物によって変わり得る。例えば、子どもまたは新生児に投与される本開示の化合物の治療上有効な量は、適切な医学的判断に従って、比例的に減少する。したがって、本開示の化合物の有効量は、所望の効果を提供する最小量となる。

【０３９３】

本開示の決定的に実用的な利点は、化合物を簡便な方法で、例えば、髄腔内、静脈内、筋肉内、皮下、経口、もしくは脳室内注射経路によって、またはクリーム剤もしくはゲル剤などの局所適用によって、投与できることである。投与経路に応じて、本開示の化合物に含まれる活性成分は、酵素、酸及び化合物を不活性化し得る他の自然条件の作用から化合物を保護するための材料でコーティングする必要があることがある。非経口投与以外の他の様式で本開示の化合物を投与するために、化合物は、不活性化を防止するための材料でコーティングされてもよいし、その材料を用いて投与されてもよい。

【０３９４】

化合物は、非経口投与または腹腔内投与され得る。分散液はまた、例えば、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物、ならびに油中でも調製することができる。

【０３９５】

薬学的賦形剤または薬学的担体（これらの用語は本明細書中で区別なく使用される）として機能し得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；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セルロースアセテートなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びカカオ油などの植物油；プロピレングリコール、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のポリオール；寒天；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；及びリン酸緩衝液；脱脂粉乳；ならびに医薬製剤に使用される毒性のない他の適合物質、例えば、ビタミンＣ、エストロゲン及びエキナセアである。ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤及び滑沢剤、ならびに着色剤、矯味剤、滑沢剤、賦形剤、錠剤化剤、安定剤、抗酸化剤、及び保存剤も存在し得る。例えば、クレマフォア及びベーターシクロデキストリンを含む可溶化剤も本明細書の医薬組成物に使用することができる。

【０３９６】

本開示の活性化合物（またはその誘導体もしくはプロドラッグ）を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスによって製造することができる。組成物は、活性化合物を、薬学的に使用することができる調製剤に加工するのを容易にする、１つ以上の生理学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤を使用して簡便な方法で製剤化することができる。本明細書の組成物は、本明細書に定義される化合物を、本明細書に記載されるものを含む１つ以上の好適な担体、希釈剤、賦形剤、または補助剤と混合すること（例えば、接触、混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥）によって作製することができる（例えば、医薬用途、農業用途、または獣医学的用途）。

【０３９７】

本開示の医薬組成物は、例えば、髄腔内、局所、眼、経口、頬側、全身、鼻、注射、経皮、直腸、膣などを含む実質的にあらゆる投与様式に好適な形態、または吸入もしくは吹送による投与に好適な形態を取り得る。

【０３９８】

全身製剤には、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内、または腹腔内注射による投与用に設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口、または経肺投与用に設計されたものが含まれる。

【０３９９】

有用な注射用調製剤には、水性または油性ビヒクル中の活性化合物（複数可）の滅菌懸濁液、溶液、または乳濁液が含まれる。組成物はまた、懸濁化剤、安定化剤及び／または分散剤などの製剤化用剤も含有し得る。注射用製剤は、単位剤形（例えば、アンプルまたは複数回投与容器）で提供することができ、添加保存剤を含有し得る。

【０４００】

あるいは、注射用製剤は、使用前に、滅菌パイロジェンフリー水、緩衝液、デキストロース溶液などを含むがこれらに限定されない好適なビヒクルで再構成される粉末形態で提供することができる。この目的のために、活性化合物（複数可）は、凍結乾燥などの任意の既知の技術によって乾燥され、使用前に再構成され得る。

【０４０１】

長期送達のために、活性化合物（複数可）またはプロドラッグ（複数可）を、植え込みまたは筋肉内注射による投与のためのデポ製剤として製剤化することができる。活性成分は、好適なポリマー物質もしくは疎水性物質（例えば、許容される油中の乳濁液として）またはイオン交換樹脂を用いて、またはやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として製剤化することができる。

【０４０２】

あるいは、他の医薬送達系が採用されてもよい。リポソーム及び乳剤は、活性化合物（複数可）、オリゴヌクレオチド（複数可）、またはプロドラッグ（複数可）を送達するために使用することができる送達ビヒクルのよく知られた例である。ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）などのある特定の有機溶媒も利用することができる。

【０４０３】
医薬組成物は、所望により、活性化合物（複数可）を含有する１つ以上の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサー装置で提供することができる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチック箔を含み得る。パックまたはディスペンサー装置には、投与に関する説明書を添付することができる。
【０４０４】
本開示の活性化合物（複数可）、もしくはプロドラッグ（複数可）、またはその組成物は、一般に、意図された結果を達成するのに有効な量、例えば、治療される特定の疾患の治療または予防に有効な量で使用される。化合物（複数可）及びオリゴヌクレオチド（複数可）は、治療上の利益を達成するために治療的に、または予防上の利益を達成するために予防的に、投与することができる。治療上の利益とは、治療される基礎障害の根絶もしくは改善及び／または基礎障害に関連する症状のうちの１つ以上の根絶もしくは改善であって、患者が基礎障害に依然として苦しめられている場合でも、患者が感情または状態における改善を報告することを意味する。治療上の利益はまた、改善が現実化するかどうかにかかわらず、疾患の進行を停止または緩徐化することを含む。
【０４０５】
予防的投与の場合、化合物は、前述の疾患のいずれかを発症するリスクのある患者に投与することができる。疾患を発症するリスクのある患者とは、適切な医療専門家または団体によって定義された指定リスク患者群に患者を位置づける特徴を有する患者であり得る。また、リスク患者は、基礎疾患の発症が生じ得る環境に通常または日常的にいる患者である場合もある。言い換えれば、リスク患者とは、疾患もしくは疾病の原因となる条件に通常もしくは日常的に曝されている者または限定的な時間であるが急性曝露した可能性がある者である。あるいは、予防的投与は、基礎障害の診断を受けた患者における症状の発生を回避するために行うこともできる。
【０４０６】
投与される化合物の量は、例えば、治療される特定の適応症、投与様式、所望の利益が予防的であるか治療的であるか、治療される適応症の重症度、患者の年齢及び体重、特定の活性化合物のバイオアベイラビリティなどを含む、様々な因子に依存する。有効な投与量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。
【０４０７】
有効な投与量は、まず、ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイから推定することができる。例えば、動物に使用するための初期投与量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ真菌ＭＩＣまたはＭＦＣなどのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイ、及び他のｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで測定した場合、特定の化合物のＩＣ$_{50}$以上である活性化合物の循環血中濃度または血清中濃度を達成するように製剤化することができる。特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮した、そのような循環血中濃度または血清中濃度を達成するための投与量の算出は、十分に当業者の能力の範囲内である。ガイダンスについては、“Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，”Ｉｎ：Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ　１，ｐｐ．１－１１２，１３ｔｈ　ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ及びその引用文献を参照されたく、参照により本明細書に援用される。
【０４０８】
初期投与量はまた、動物モデルなどのｉｎ　ｖｉｖｏデータから推定することができる。上記の様々な疾患を治療または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当該技術分野においてよく知られている。
【０４０９】
投与量は、典型的に、約０．０００１ｍｇまたは０．００１ｍｇまたは０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～約１００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であり得るが、他の因子のなかでも、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与様式、及び上記の様々な因子に応じて、増減し得る。投与量及び投与間隔は、治療効果または予防効果を維持するのに十分な化合物（複

数可）の血漿レベルを提供するために個々に調整することができる。局所投与または選択的取り込み、例えば、局部局所投与の場合、活性化合物（複数可）の有効な局所濃度は、血漿中濃度と関連しないことがある。当業者であれば、過度な実験をすることなく、有効な局所投与量を最適化することができるだろう。

【０４１０】

好ましくは、化合物（複数可）は、治療上または予防上の利益を提供し、許容可能な忍容性を有する。化合物（複数可）及びオリゴヌクレオチド（複数可）の忍容性は、標準的な製薬手順を使用して決定することができる。耐え難い作用と治療効果（または予防効果）との間の用量比は、治療指数である。高い治療指数を示す化合物（複数可）が好ましい。

【０４１１】

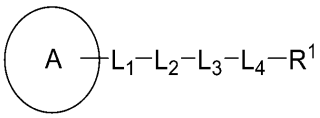
追加の実施形態

ある特定の実施形態には、以下の実施形態Ｐ１～実施形態Ｐ１１４が含まれる。

【０４１２】

実施形態Ｐ１．式（Ｉ）の構造を含む化合物、またはその塩：

【化１５４】



式（Ｉ）

（式中、

【化１５５】



は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【０４１３】

実施形態Ｐ２．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４１４】

実施形態Ｐ３．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４１５】

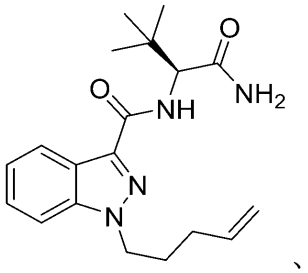
実施形態Ｐ４．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブ

ラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４１６】

実施形態Ｐ５．前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造

【化１５６】



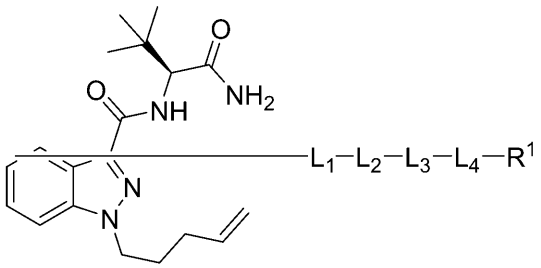
、

またはその誘導体を含む、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４１７】

実施形態Ｐ６．前記化合物が、式（ＩＩ）の構造：

【化１５７】



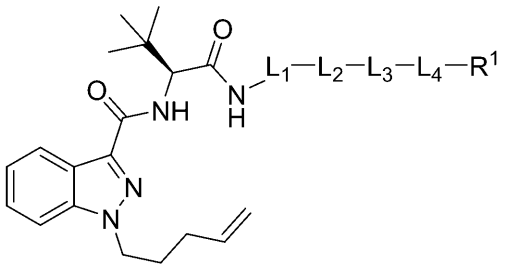
式（ＩＩ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４１８】

実施形態Ｐ７．前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造：

【化１５８】



式（ＩＩ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ６に記載の化合物、またはその塩。

【０４１９】

実施形態Ｐ８．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選

択により置換されたヘテロアリールリンカー、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態Ｐ１～Ｐ７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２０】

実施形態Ｐ９．$Ｌ_1$が、結合である、実施形態Ｐ８に記載の化合物、またはその塩。

【０４２１】

実施形態Ｐ１０．$Ｌ_2$が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ８もしくはＰ９に記載の化合物、またはその塩。

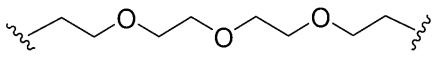
【０４２２】

実施形態Ｐ１１．前記ＰＥＧリンカーが、３または４ＰＥＧ単位の長さである、実施形態Ｐ１０に記載の化合物、またはその塩。

【０４２３】

実施形態Ｐ１２．$Ｌ_2$が、構造

【化１５９】



を含む、実施形態Ｐ８～Ｐ１１のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２４】

実施形態Ｐ１３．$Ｌ_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ８～Ｐ１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

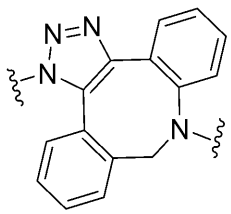
【０４２５】

実施形態Ｐ１４．$Ｌ_3$が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ１３に記載の化合物、またはその塩。

【０４２６】

実施形態Ｐ１５．$Ｌ_3$が、構造

【化１６０】



を含む、実施形態Ｐ１３もしくはＰ１４に記載の化合物、またはその塩。

【０４２７】

実施形態Ｐ１６．$Ｌ_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ８～Ｐ１５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

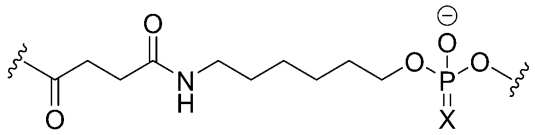
【０４２８】

実施形態Ｐ１７．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ１６に記載の化合物、またはその塩。

【０４２９】

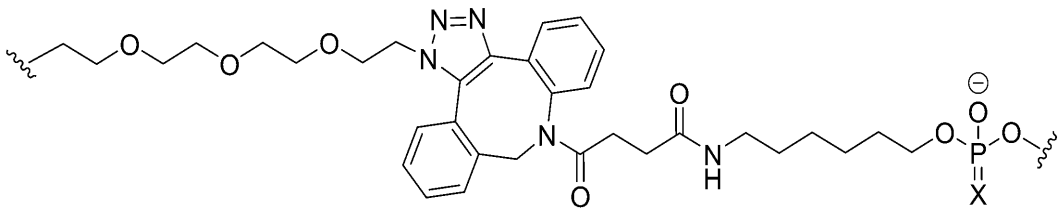
実施形態Ｐ１８．$Ｌ_4$が、構造

【化１６１】



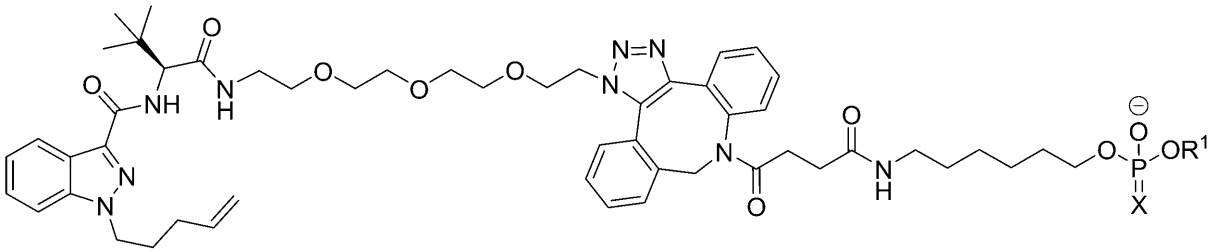
を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ１６もしくはＰ１７に記載の化合物、またはその塩。

【０４３０】
実施形態Ｐ１９．$Ｌ_1$、$Ｌ_2$、$Ｌ_3$、及び$Ｌ_4$が、一緒になって、構造
【化１６２】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ８～Ｐ１８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３１】
実施形態Ｐ２０．前記化合物が、構造：
【化１６３】



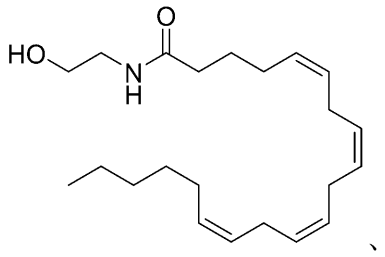
またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ１～Ｐ１９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３２】
実施形態Ｐ２１．Ｘが、Ｏである、実施形態Ｐ１８～Ｐ２０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３３】
実施形態Ｐ２２．Ｘが、Ｓである、実施形態Ｐ１８～Ｐ２０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３４】
実施形態Ｐ２３．前記$ＣＢ_1$リガンドが、構造

【化１６４】



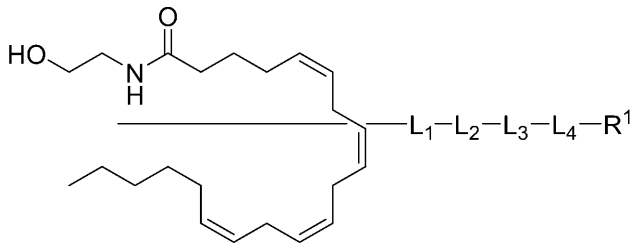
、

またはその誘導体を含む、実施形態Ｐ１に記載の化合物、またはその塩。

【０４３５】

実施形態Ｐ２４．前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造：

【化１６５】



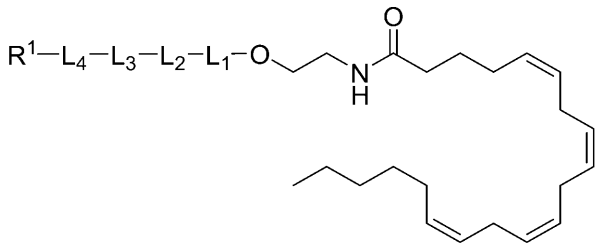
式（ＩＩＩ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ２３に記載の化合物、またはその塩。

【０４３６】

実施形態Ｐ２５．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造：

【化１６６】



式（ＩＩＩ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ２４に記載の化合物、またはその塩。

【０４３７】

実施形態Ｐ２６．L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態Ｐ２３～Ｐ２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３８】

実施形態Ｐ２７．L_1が、結合である、実施形態Ｐ２６に記載の化合物、またはその塩。

【０４３９】

実施形態Ｐ２８．Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ２６もしくはＰ２７に記載の化合物、またはその塩。

【０４４０】

実施形態Ｐ２９．前記ＰＥＧリンカーが、２または３ＰＥＧ単位の長さである、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩。

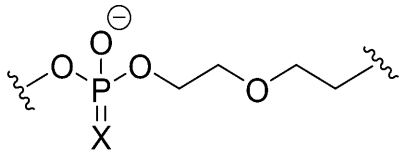
【０４４１】

実施形態Ｐ３０．Ｌ$_3$及びＬ$_4$の一方が、ホスホジエステル結合またはホスホロチオエート結合であり、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の他方が、結合である、実施形態Ｐ２６～Ｐ２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４４２】

実施形態Ｐ３１．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$が、一緒になって、構造

【化１６７】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ２６～Ｐ３０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４４３】

実施形態Ｐ３２．Ｌ$_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ２６～Ｐ２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

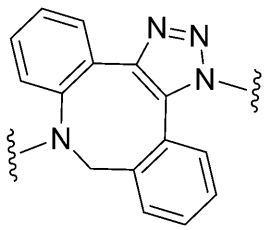
【０４４４】

実施形態Ｐ３３．Ｌ$_3$が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ３２に記載の化合物、またはその塩。

【０４４５】

実施形態Ｐ３４．Ｌ$_3$が、構造

【化１６８】



を含む、実施形態Ｐ３２もしくはＰ３３に記載の化合物、またはその塩。

【０４４６】

実施形態Ｐ３５．Ｌ$_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ２６～Ｐ２９もしくはＰ３２～Ｐ３４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

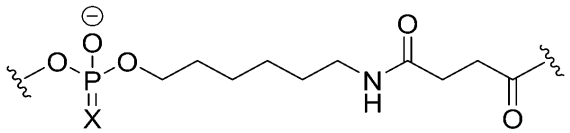
【０４４７】

実施形態Ｐ３６．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ３５に記載の化合物、またはその塩。

【０４４８】

実施形態Ｐ３７．Ｌ$_4$が、構造

【化１６９】

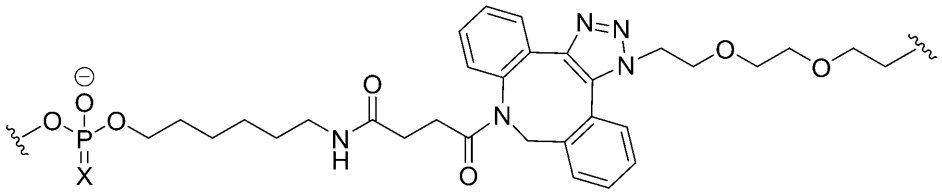


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ３５もしくはＰ３６に記載の化合物、またはその塩。

【０４４９】

実施形態Ｐ３８．$Ｌ_1$、$Ｌ_2$、$Ｌ_3$、及び$Ｌ_4$が、一緒になって、構造

【化１７０】

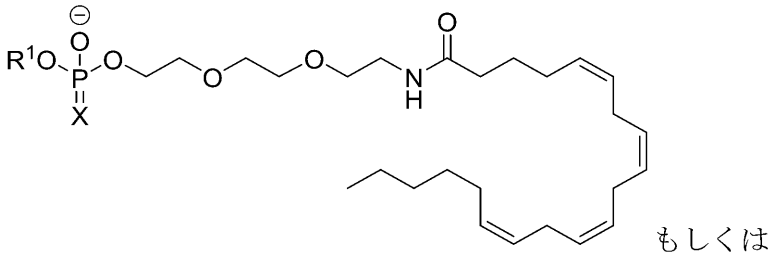


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ２６～Ｐ２９もしくはＰ３２～Ｐ３７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

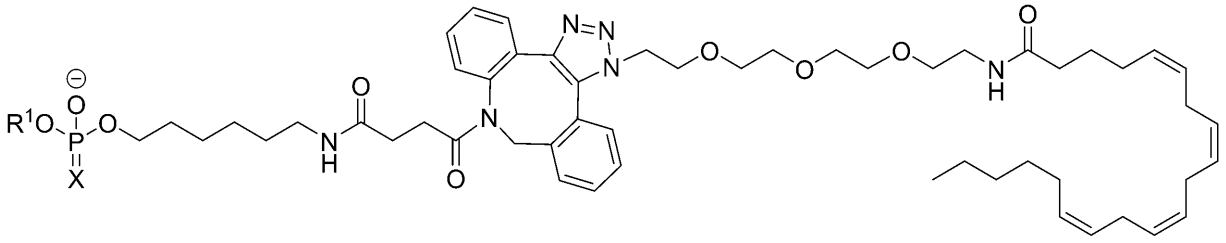
【０４５０】

実施形態Ｐ３９．前記化合物が、構造：

【化１７１】



もしくは



またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ２３～Ｐ３８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４５１】

実施形態Ｐ４０．Ｘが、Ｏである、実施形態Ｐ２３～Ｐ３９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

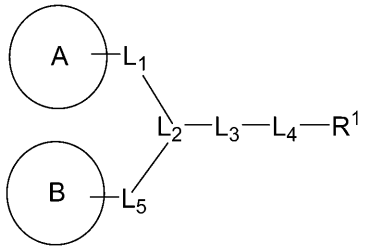
【０４５２】

実施形態Ｐ４１．Ｘが、Ｓである、実施形態Ｐ２３～Ｐ３９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４５３】

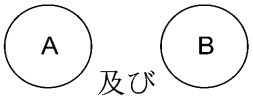
実施形態Ｐ４２．式（ＩＶ）の構造を含む化合物、またはその塩：

【化１７２】

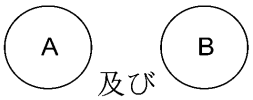


式（ＩＶ）

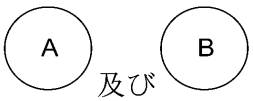
（式中、
【化１７３】



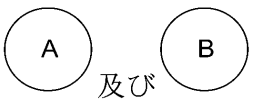
は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化１７４】



の一方は、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化１７５】

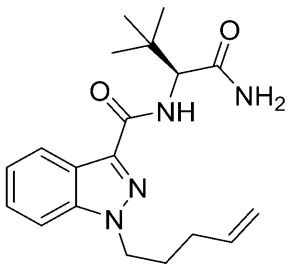


の他方は、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【０４５４】
実施形態Ｐ４３．
【化１７６】



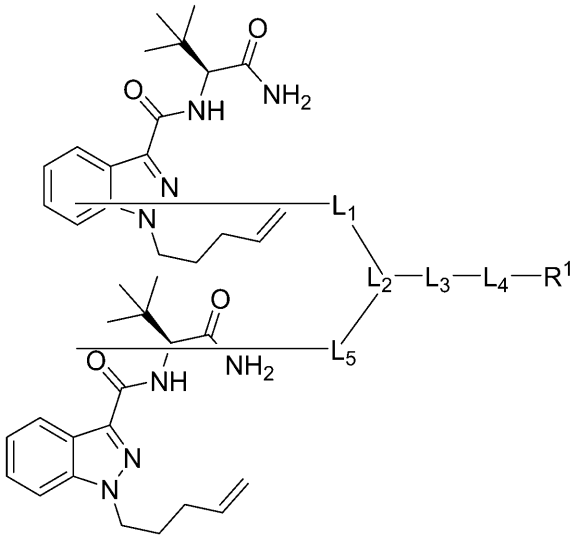
が、それぞれ独立して、ＣＢ$_1$リガンドである、実施形態Ｐ４２に記載の化合物、またはその塩。
【０４５５】
実施形態Ｐ４４．前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。

【０４５６】
実施形態Ｐ４５．前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。
【０４５７】
実施形態Ｐ４６．前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から独立して選択される、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。
【０４５８】
実施形態Ｐ４７．前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、構造
【化１７７】



、
またはその誘導体を含む、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。
【０４５９】
実施形態Ｐ４８．前記化合物が、式（Ｖ）の構造：

【化１７８】



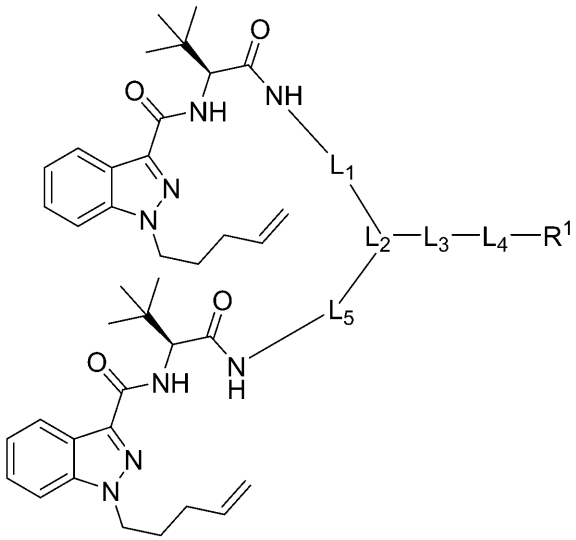
式（Ｖ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。

【０４６０】

実施形態Ｐ４９．前記化合物が、式（Ｖ－ａ）の構造：

【化１７９】



式（Ｖ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ４８に記載の化合物、またはその塩。

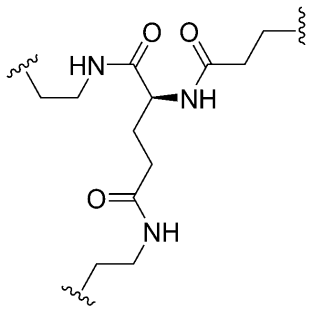
【０４６１】

実施形態Ｐ５０．L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態Ｐ４２～Ｐ４９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

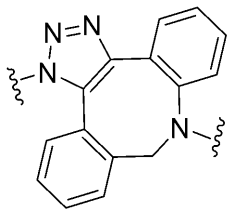
【０４６２】

実施形態Ｐ５１．L_1及びL_5が、それぞれ、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ５０に記載の化合物、またはその塩。

【０４６３】
実施形態Ｐ５２．Ｌ$_1$及びＬ$_5$が、それぞれ、３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ５１に記載の化合物、またはその塩。
【０４６４】
実施形態Ｐ５３．Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ５０～Ｐ５２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４６５】
実施形態Ｐ５４．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ５３に記載の化合物、またはその塩。
【０４６６】
実施形態Ｐ５５．Ｌ$_2$が、構造
【化１８０】

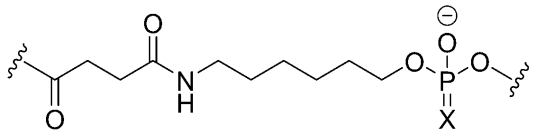


を含む、実施形態Ｐ５０～Ｐ５４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４６７】
実施形態Ｐ５６．Ｌ$_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ５０～Ｐ５５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４６８】
実施形態Ｐ５７．Ｌ$_3$が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ５６に記載の化合物、またはその塩。
【０４６９】
実施形態Ｐ５８．Ｌ$_3$が、構造
【化１８１】



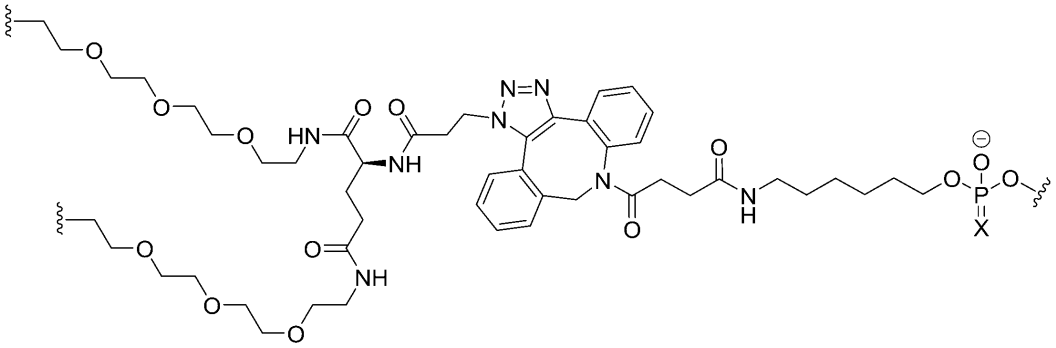
を含む、実施形態Ｐ５６もしくはＰ５７に記載の化合物、またはその塩。
【０４７０】
実施形態Ｐ５９．Ｌ$_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ５０～Ｐ５８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４７１】
実施形態Ｐ６０．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ５９に記載の化合物、またはその塩。
【０４７２】
実施形態Ｐ６１．Ｌ$_4$が、構造

【化１８２】



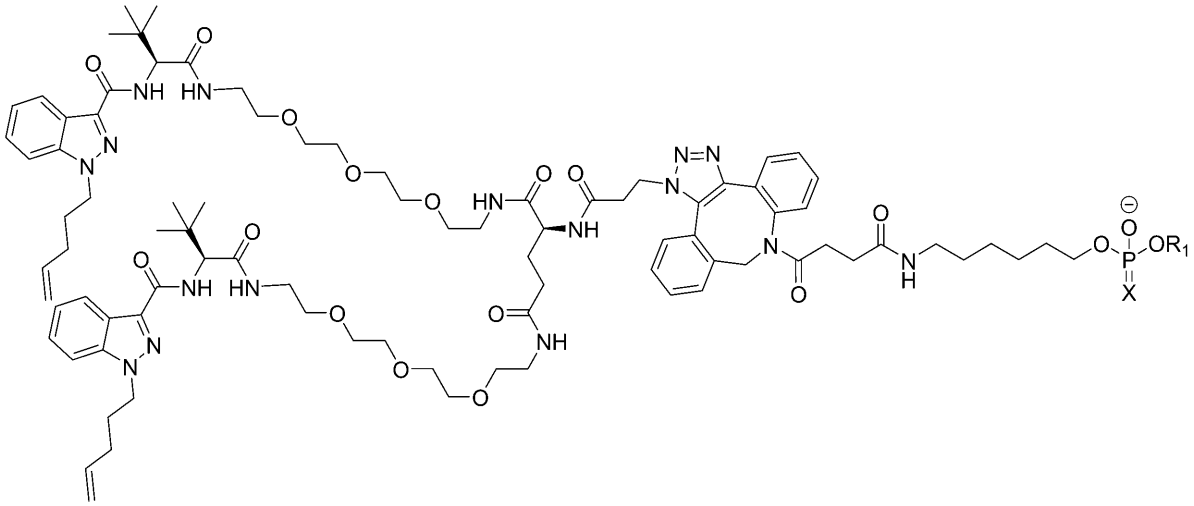
を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ５９もしくはＰ６０に記載の化合物、またはその塩。

【０４７３】
実施形態Ｐ６２．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$が、一緒になって、構造
【化１８３】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ５０～Ｐ６１のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

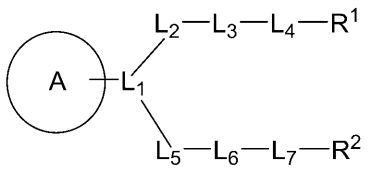
【０４７４】
実施形態Ｐ６３．前記化合物が、構造：
【化１８４】



またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ４２～Ｐ６２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４７５】
実施形態Ｐ６４．Ｘが、Ｏである、実施形態Ｐ４２～Ｐ６３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４７６】
実施形態Ｐ６５．Ｘが、Ｓである、実施形態Ｐ４２～Ｐ６３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４７７】
実施形態Ｐ６６．Ｒ^{1}が、オリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ１～Ｐ６５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４７８】
実施形態Ｐ６７．前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、実施形態Ｐ６６に記載の化合物、またはその塩。
【０４７９】
実施形態Ｐ６８．前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、実施形態Ｐ６６に記載の化合物、またはその塩。
【０４８０】
実施形態Ｐ６９．前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、実施形態Ｐ６６に記載の化合物、またはその塩。
【０４８１】
実施形態Ｐ７０．前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、実施形態Ｐ６９に記載の化合物、またはその塩。
【０４８２】
実施形態Ｐ７１．Ｒ^{1}が、１つ以上の追加のＣＢ$_{1}$リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ１～Ｐ７０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４８３】
実施形態Ｐ７２．前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＣＢ$_{1}$リガンドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ７１に記載の化合物、またはその塩。
【０４８４】
実施形態Ｐ７３．前記追加のＣＢ$_{1}$リガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ７１もしくはＰ７２に記載の化合物、またはその塩。
【０４８５】
実施形態Ｐ７４．前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、実施形態Ｐ６６～Ｐ７３のいずれか１つに記載の化合物。
【０４８６】
実施形態Ｐ７５．式（ＶＩ）の構造を含む化合物、またはその塩：
【化１８５】



式（ＶＩ）

（式中、

【化１８６】

A

は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【０４８７】

実施形態Ｐ７６．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態Ｐ７５に記載の化合物、またはその塩。

【０４８８】

実施形態Ｐ７７．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態Ｐ７５に記載の化合物、またはその塩。

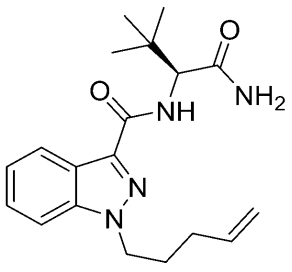
【０４８９】

実施形態Ｐ７８．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、実施形態Ｐ７５に記載の化合物、またはその塩。

【０４９０】

実施形態Ｐ７９．前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造

【化１８７】



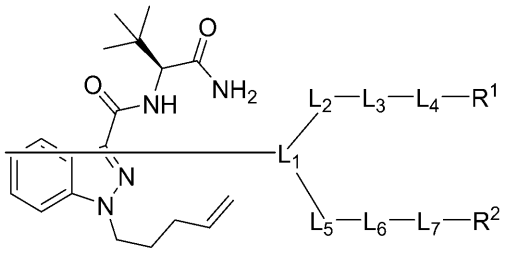
、

またはその誘導体を含む、実施形態Ｐ７５に記載の化合物、またはその塩。

【０４９１】

実施形態Ｐ８０．前記化合物が、式（ＶＩＩ）の構造：

【化１８８】



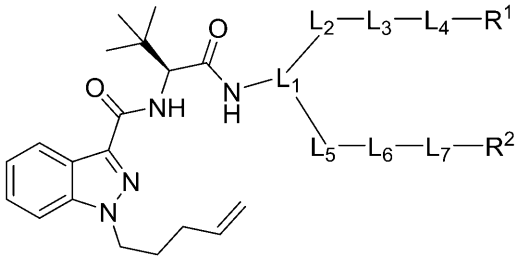
式（ＶＩＩ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ７５に記載の化合物、またはその塩。

【０４９２】

実施形態Ｐ８１．前記化合物が、式（ＶＩＩ－ａ）の構造：

【化１８９】



式（ＶＩＩ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ８０に記載の化合物、またはその塩。

【０４９３】

実施形態Ｐ８２．L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態Ｐ７５～Ｐ８１のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４９４】

実施形態Ｐ８３．L_1が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ８２に記載の化合物、またはその塩。

【０４９５】

実施形態Ｐ８４．L_1が、２または３ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ８３に記載の化合物、またはその塩。

【０４９６】

実施形態Ｐ８５．L_2及びL_5が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ８２～Ｐ８４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

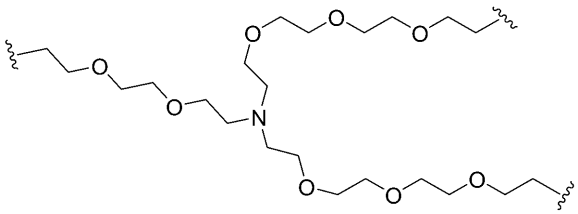
【０４９７】

実施形態Ｐ８６．前記L_2及びL_5が、それぞれ独立して、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ８５に記載の化合物、またはその塩。

【０４９８】

実施形態Ｐ８７．L_1、L_2、及びL_5が、一緒になって、構造

【化１９０】



を含む、実施形態Ｐ８２～Ｐ８６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４９９】

実施形態Ｐ８８．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ８２～Ｐ８６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

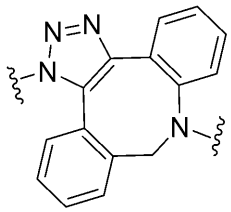
【０５００】

実施形態Ｐ８９．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ８８に記載の化合物、またはその塩。

【０５０１】

実施形態Ｐ９０．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ、構造

【化１９１】



を含む、実施形態Ｐ８８もしくはＰ８９に記載の化合物、またはその塩。

【０５０２】

実施形態Ｐ９１．Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ８２～Ｐ９０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

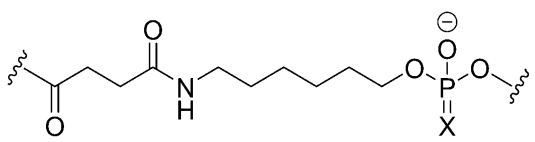
【０５０３】

実施形態Ｐ９２．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ９１に記載の化合物、またはその塩。

【０５０４】

実施形態Ｐ９３．Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ、構造

【化１９２】



を含み、

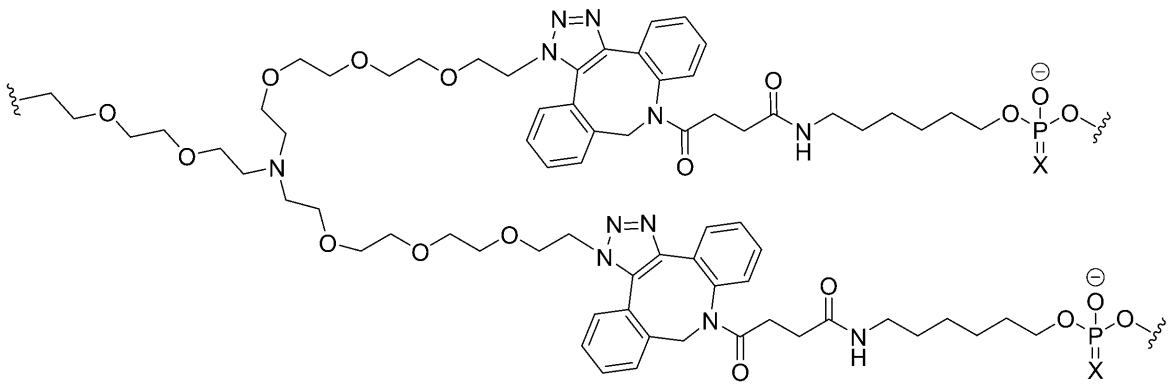
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ９１もしくはＰ９２に記載の化合物、またはその塩。

【０５０５】

実施形態Ｐ９４．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$が、一緒になって、

構造

【化１９３】



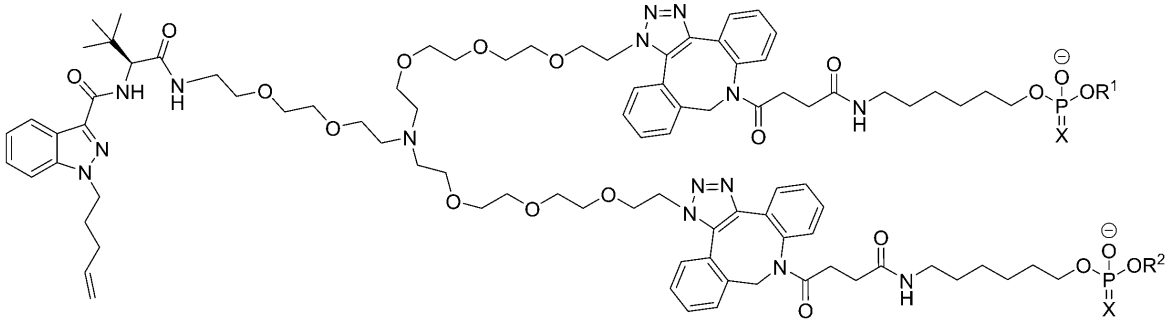
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ８２～Ｐ９３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０５０６】

実施形態Ｐ９５．前記化合物が、構造：

【化１９４】



またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ７５～Ｐ９４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０５０７】

実施形態Ｐ９６．Ｘが、Ｏである、実施形態Ｐ７５～Ｐ９５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０５０８】

実施形態Ｐ９７．Ｘが、Ｓである、実施形態Ｐ７５～Ｐ９５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０５０９】

実施形態Ｐ９８．R^1及びR^2が、それぞれ、オリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ７５～Ｐ９７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０５１０】

実施形態Ｐ９９．前記オリゴヌクレオチドの一方または両方が、その５’末端で結合される、実施形態Ｐ９８に記載の化合物、またはその塩。

【０５１１】

実施形態Ｐ１００．前記オリゴヌクレオチドの一方または両方が、その３’末端で結合される、実施形態Ｐ９８に記載の化合物、またはその塩。

【０５１２】

実施形態Ｐ１０１．前記オリゴヌクレオチドの一方または両方が、前記オリゴヌクレオ

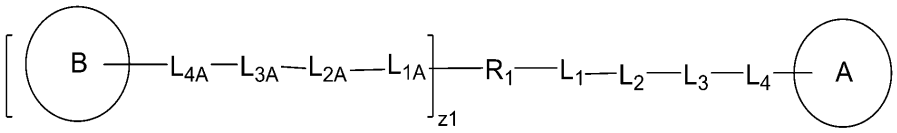
チドの内部位置で結合される、実施形態Ｐ９８に記載の化合物、またはその塩。
【０５１３】
実施形態Ｐ１０２．前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、実施形態Ｐ１０１に記載の化合物、またはその塩。
【０５１４】
実施形態Ｐ１０３．R^1及びR^2が、それぞれ、１つ以上の追加のCB_1リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ９８～Ｐ１０２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０５１５】
実施形態Ｐ１０４．前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のCB_1リガンドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ１０３に記載の化合物、またはその塩。
【０５１６】
実施形態Ｐ１０５．前記追加のCB_1リガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ１０３もしくはＰ１０４に記載の化合物、またはその塩。
【０５１７】
実施形態Ｐ１０６．前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、実施形態Ｐ９８～Ｐ１０５のいずれか１つに記載の化合物。
【０５１８】
実施形態Ｐ１０７．実施形態Ｐ１～Ｐ１０６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。
【０５１９】
実施形態Ｐ１０８．治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、実施形態Ｐ１～Ｐ１０６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態Ｐ１０７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０５２０】
実施形態Ｐ１０９．前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、実施形態Ｐ１０８に記載の方法。
【０５２１】
実施形態Ｐ１１０．対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、実施形態Ｐ１～Ｐ１０６のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態Ｐ１０７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０５２２】
実施形態Ｐ１１１．前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、実施形態Ｐ１１０に記載の方法。
【０５２３】
実施形態Ｐ１１２．前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、実施形態Ｐ１１０またはＰ１１１に記載の方法。
【０５２４】
実施形態Ｐ１１３．前記化合物、またはその塩が、前記対象に髄腔内投与される、実施形態Ｐ１０８～Ｐ１１２のいずれか１つに記載の方法。
【０５２５】
実施形態Ｐ１１４．実施形態Ｐ１～Ｐ１０６のいずか１つに記載の化合物、またはその塩を作製するための方法であって、実施例１を含む、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び化学変換を含む、前記方法。
【０５２６】

追加の実施形態には、以下の実施形態１～実施形態１６６が含まれる。

【０５２７】

実施形態１．式（Ｉ’）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

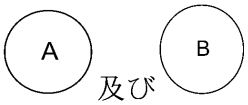
【化１９５】



式（Ｉ’）

（式中、

【化１９６】



のそれぞれは、独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

L_1、L_2、L_3、L_4、L_{1A}、L_{2A}、L_{3A}、及びL_{4A}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、

ｚ１は、０または１である）。

【０５２８】

実施形態２．前記化合物が、式（Ｉ’’）の構造を含む、実施形態１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１９７】



式（Ｉ’’）

（式中、

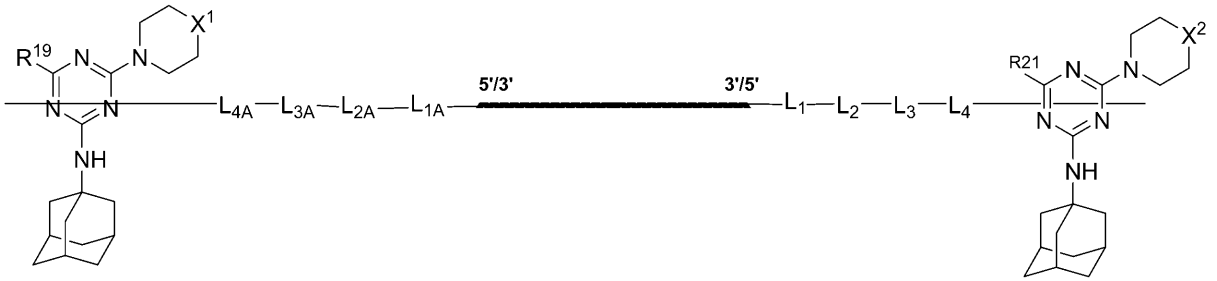
【化１９８】

は、オリゴヌクレオチドである）。

【０５２９】

実施形態３．前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ）の構造を含む、実施形態２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１９９】



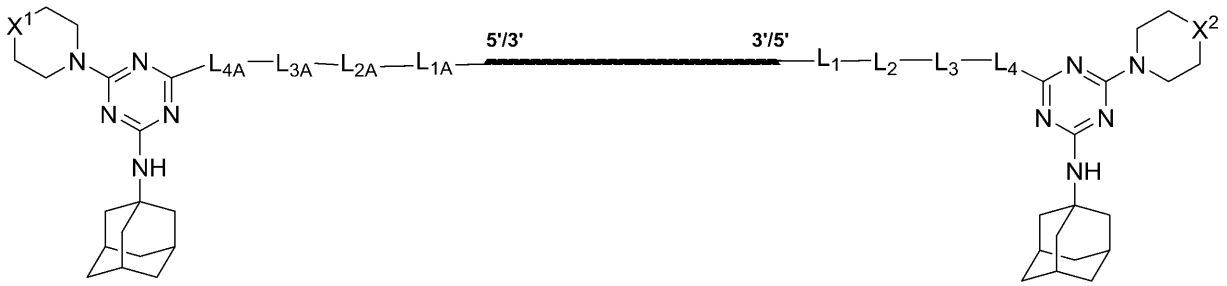
式（Ｉ’’－ａ）

（式中、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｘ２は、ＮＲ１３またはＣＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９は、水素、－ＳＯｎ１９Ｒ１９Ａ、－ＳＯｖ１９ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＲ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＳＯ２Ｒ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＯＲ１９Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ２１は、水素、－ＳＯｎ２１Ｒ２１Ａ、－ＳＯｖ２１ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＯＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２１Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２１Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２１ＢＲ２１Ｃ、－ＯＲ２１Ａ、－ＮＲ２１ＢＳＯ２Ｒ２１Ａ、－ＮＲ２１ＢＣ（Ｏ）Ｒ２１Ｄ、－ＮＲ２１ＢＣ（Ｏ）ＯＲ２１Ｄ、－ＮＲ２１ＢＯＲ２１Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９Ａ、Ｒ１９Ｂ、Ｒ１９Ｃ、Ｒ１９Ｄ、Ｒ２１Ａ、Ｒ２１Ｂ、Ｒ２１Ｃ、及びＲ２１Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１９Ｂ及びＲ１９Ｃ置換基ならびにＲ２１Ｂ及びＲ２１Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２である）。

【０５３０】

実施形態４．前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ－１）の構造を含む、実施形態３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２００】

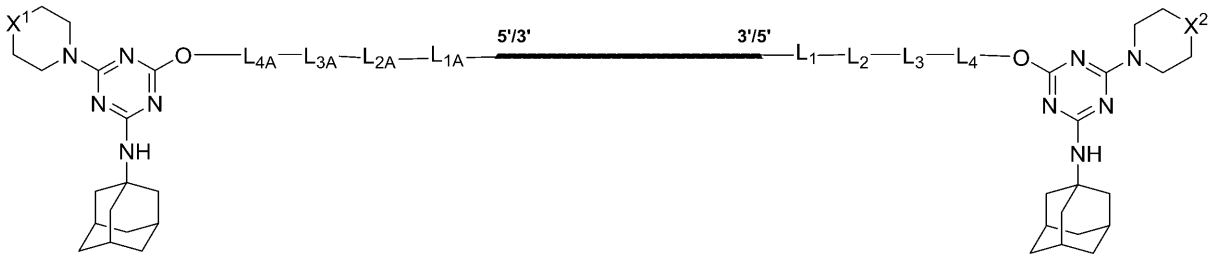


式（Ｉ’’－ａ－１）。

【０５３１】

実施形態５．前記化合物が、式（Ｉ’’－ａ－２）の構造を含む、実施形態３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０１】

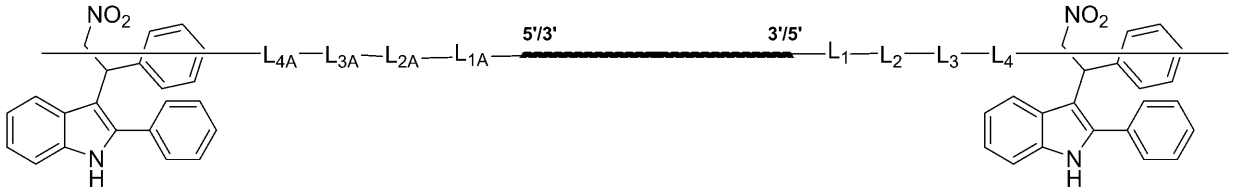


式（Ｉ’’－ａ－２）。

【０５３２】

実施形態６．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ）の構造を含む、実施形態２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０２】

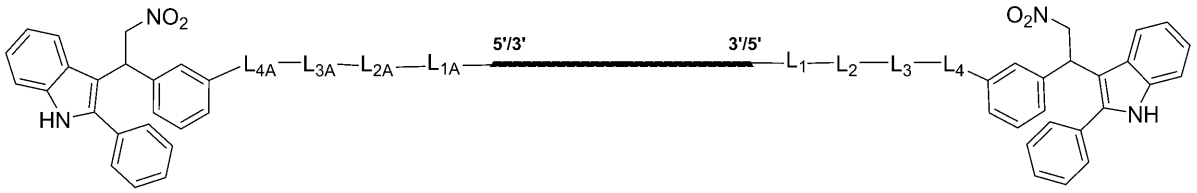


式（Ｉ’’－ｂ）。

【０５３３】

実施形態７．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ－１）の構造を含む、実施形態６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０３】

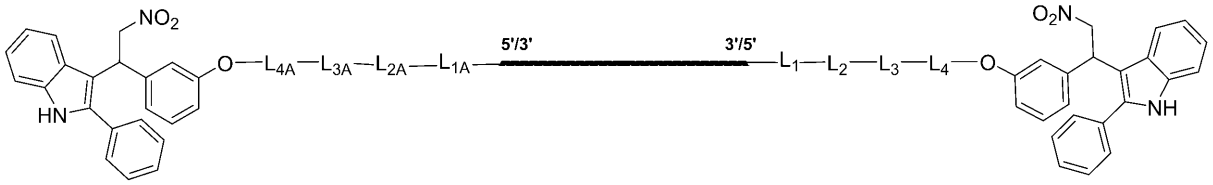


式（Ｉ’’－ｂ－１）。

【０５３４】

実施形態８．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｂ－２）の構造を含む、実施形態６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０４】

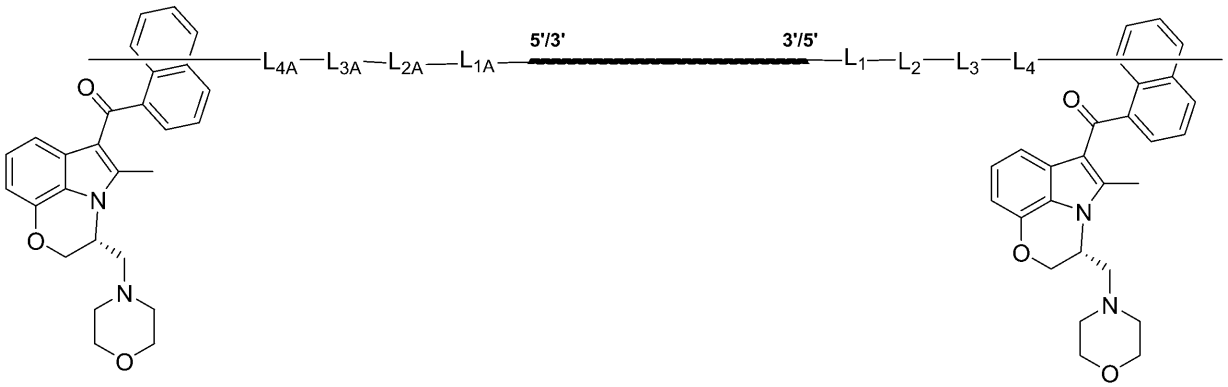


式（Ｉ’’－ｂ－２）。

【０５３５】

実施形態９．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ）の構造を含む、実施形態２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０５】

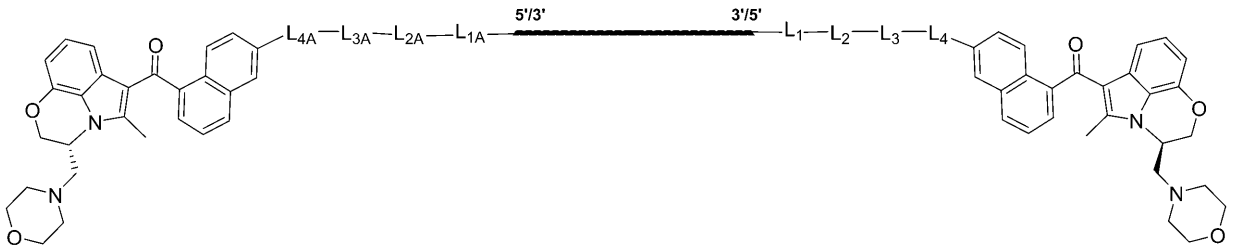


式（Ｉ’’－ｃ）。

【０５３６】

実施形態１０．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ－１）の構造を含む、実施形態９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０６】

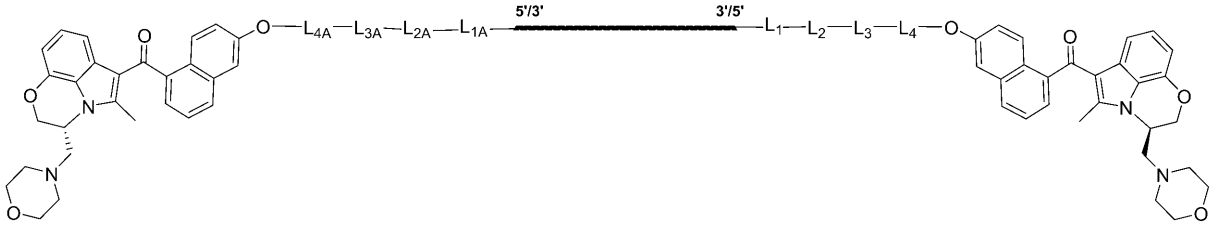


式（Ｉ’’－ｃ－１）。

【０５３７】

実施形態１１．前記化合物が、式（Ｉ’’－ｃ－２）の構造を含む、実施形態９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０７】

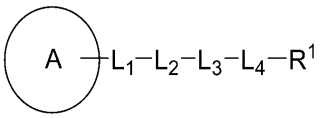


式（Ｉ’’－ｃ－２）。

【０５３８】

実施形態１２．式（Ｉ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０８】



式（Ｉ）

（式中、

【化２０９】



は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

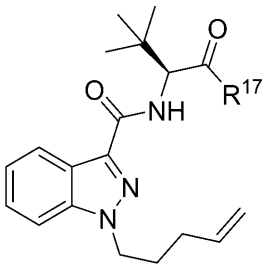
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【０５３９】

実施形態１３．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態１２に記載

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４０】
実施形態１４．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４１】
実施形態１５．前記ＣＢ$_1$リガンドが、選択的リガンドである、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４２】
実施形態１６．前記ＣＢ$_1$リガンドが、非選択的リガンドである、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４３】
実施形態１７．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、実施形態１２～１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４４】
実施形態１８．前記ＣＢ$_1$リガンドが、式（ＩＩ’）の構造を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２１０】



式（ＩＩ’）

（式中、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、及びR^{17D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－$COOH$、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロ

アルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n17$は、０、１、２、３、または４であり、
$v17$は、１または２である）。

【０５４５】

実施形態１９．R^{17}が、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、または$-C(O)OR^{17D}$である、実施形態１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

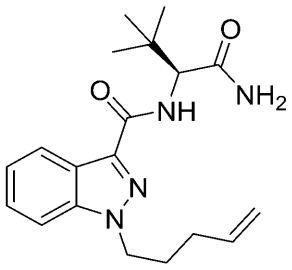
【０５４６】

実施形態２０．R^{17B}及びR^{17C}が、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、実施形態１９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４７】

実施形態２１．前記CB_1リガンドが、構造

【化２１１】

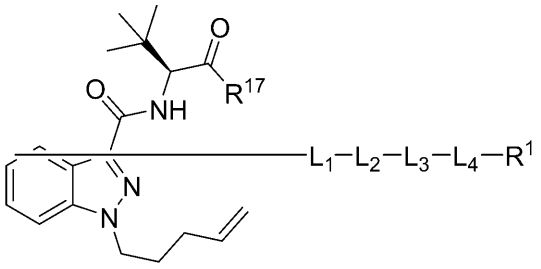


を含む、実施形態２０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４８】

実施形態２２．前記化合物が、式（ＩＩ）の構造を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１２】

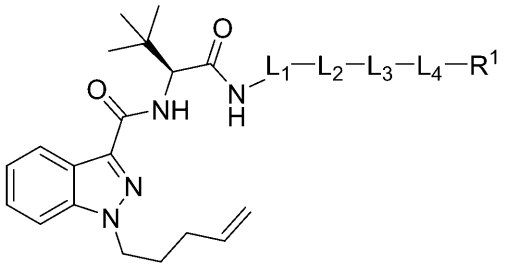


式（ＩＩ）。

【０５４９】

実施形態２３．前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態２２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１３】

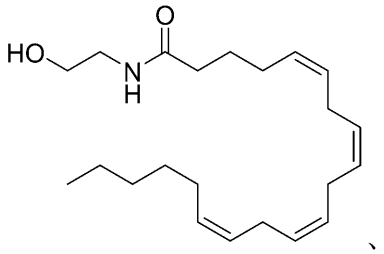


式（ＩＩ－ａ）。

【０５５０】

実施形態２４．前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造

【化２１４】



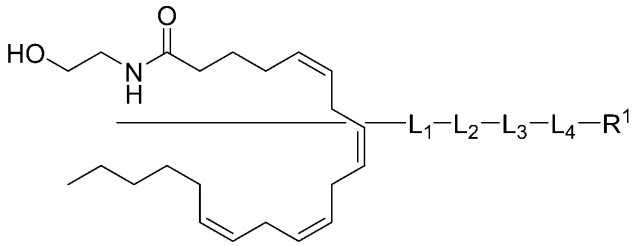
、

またはその誘導体を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５１】

実施形態２５．前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１５】

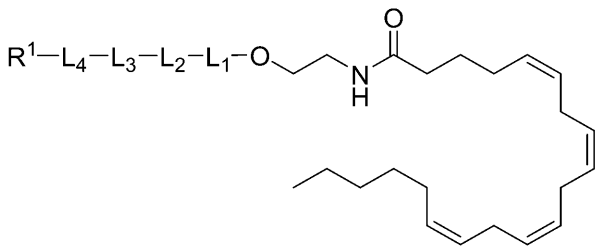


式（ＩＩＩ）。

【０５５２】

実施形態２６．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態２５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１６】

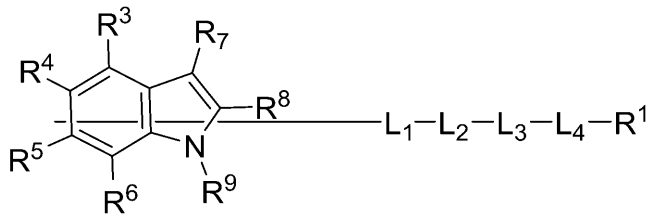


式（ＩＩＩ－ａ）。

【０５５３】

実施形態２７．式（ＶＩＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１７】



式（ＶＩＩＩ）

（式中、
L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^8は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^9は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはR^6及びR^9置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
R^7は、水素、$-SO_{n7}R^{7A}$、$-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$、$-NHNR^{7B}R^{7C}$、$-ONR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NHNR^{7B}R^{7C}$、$-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-NR^{7B}R^{7C}$、$-C(O)R^{7D}$、$-C(O)OR^{7D}$、$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$、$-OR^{7A}$、$-NR^{7B}SO_2R^{7A}$、$-NR^{7B}C(O)R^{7D}$、$-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$、$-NR^{7B}OR^{7D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{7A}、R^{7B}、R^{7C}、R^{7D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換

もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{7B}及びR^{7C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ７は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ７は、１または２である）。

【０５５４】

実施形態２８．R^{7}及びR^{8}が、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５５】

実施形態２９．
R^{4}が、ハロゲンであり、
R^{3}、R^{5}、及びR^{6}が、それぞれ独立して、水素である、実施形態２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５６】

実施形態３０．R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}が、それぞれ独立して、水素である、実施形態２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５７】

実施形態３１．R^{6}及びR^{9}置換基が、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成する、実施形態２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

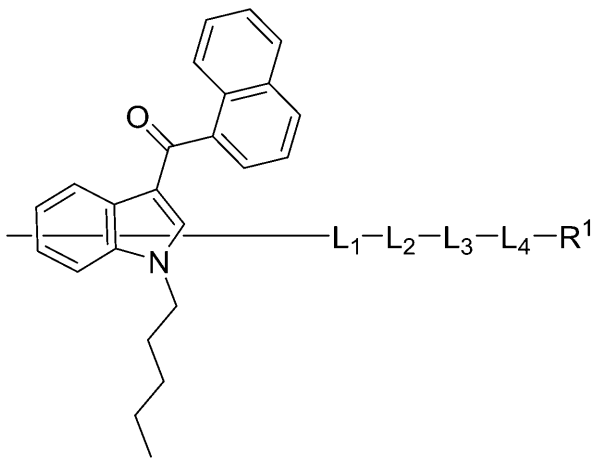
【０５５８】

実施形態３２．R^{9}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態２７もしくは２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５９】

実施形態３３．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１８】

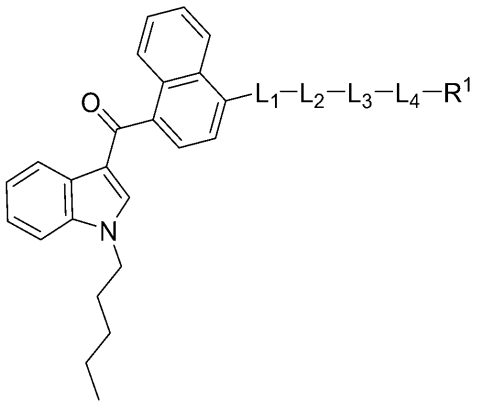


式（ＶＩＩＩ－ａ）。

【０５６０】

実施形態３４．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の構造を含む、実施形態３３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１９】

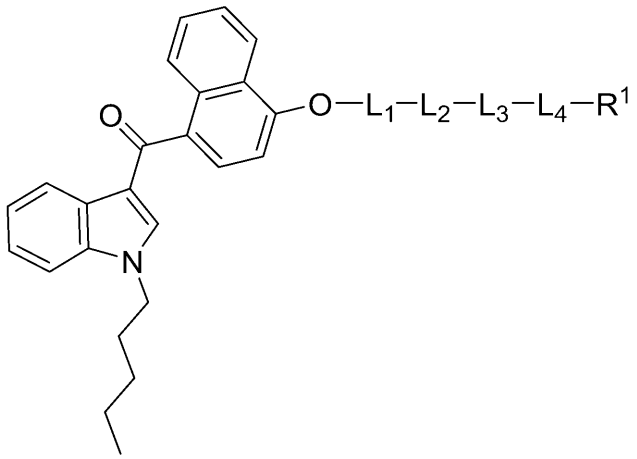


式（ＶＩＩＩ－ａ－１）。

【０５６１】

実施形態３５．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－２）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２０】

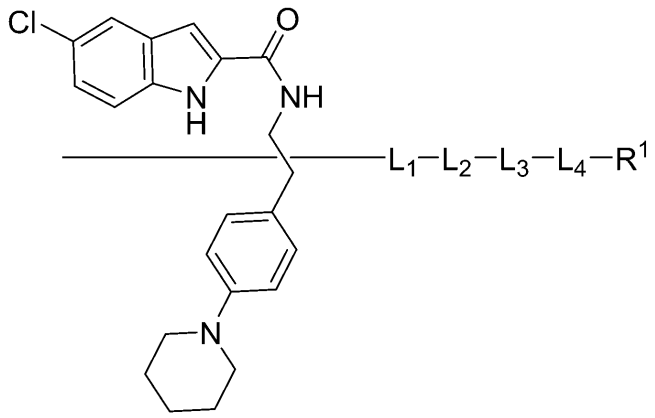


式（ＶＩＩＩ－ａ－２）。

【０５６２】

実施形態３６．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｂ）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２１】

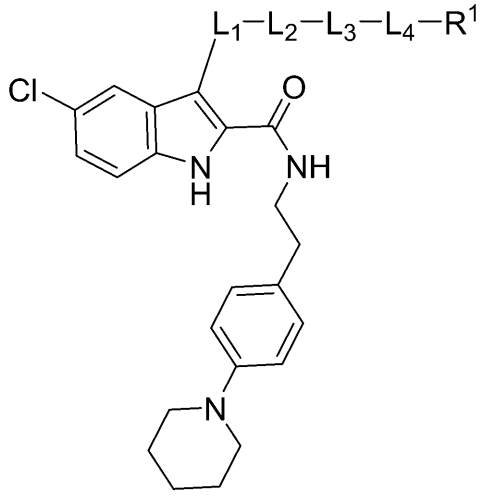


式（ＶＩＩＩ－ｂ）。

【０５６３】

実施形態３７．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）の構造を含む、実施形態２７もしくは３６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２２】

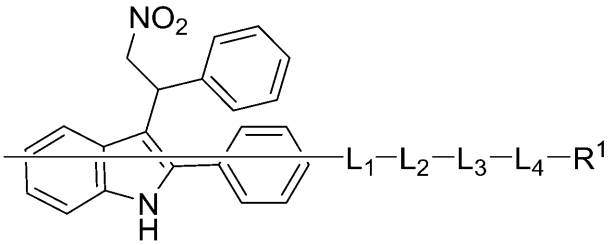


式（ＶＩＩＩ－ｂ－１）。

【０５６４】

実施形態３８．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２３】

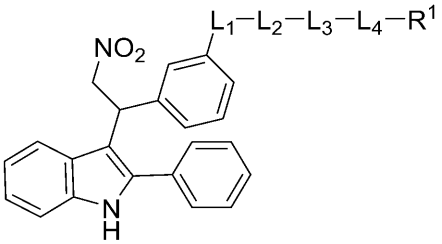


式（ＶＩＩＩ－ｃ）。

【０５６５】

実施形態３９．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）の構造を含む、実施形態２７もしくは３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２４】

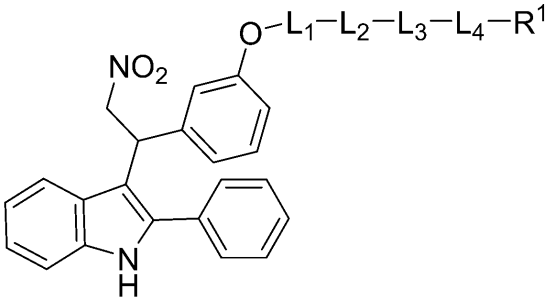


式（ＶＩＩＩ－ｃ－１）。

【０５６６】

実施形態４０．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２５】

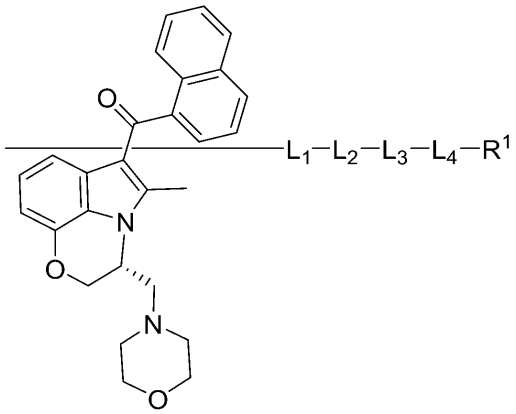


式（ＶＩＩＩ－ｃ－２）。

【０５６７】

実施形態４１．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２６】

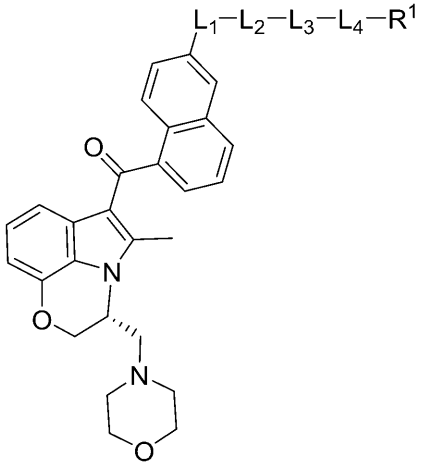


式（ＶＩＩＩ－ｄ）。

【０５６８】

実施形態４２．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）の構造を含む、実施形態２７もしくは４１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２７】

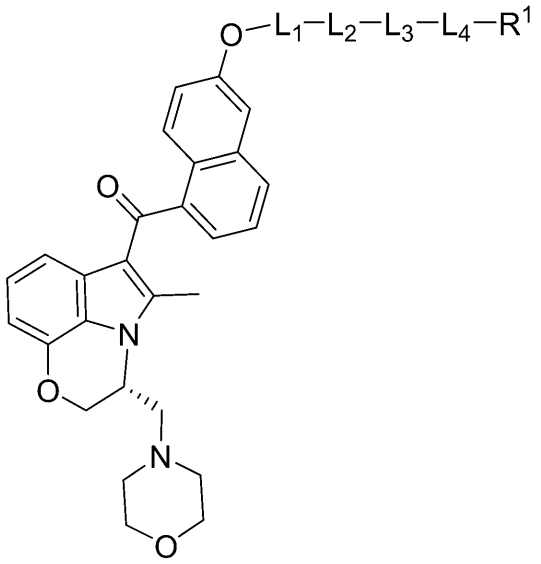


式（ＶＩＩＩ－ｄ－１）。

【０５６９】

実施形態４３．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）の構造を含む、実施形態２７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２８】

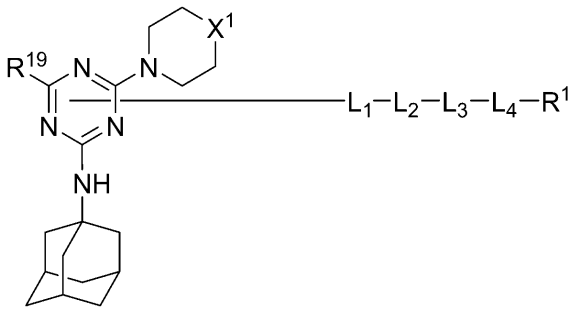


式（ＶＩＩＩ－ｄ－２）。

【０５７０】

実施形態４４．式（ＩＸ）の構造を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２２９】



式（ＩＸ）

（式中、
L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
X^1は、NR^{10}または$CR^{11}R^{12}$であり、
R^{10}、R^{11}、及びR^{12}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任意選

択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{19B}及びR^{19C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

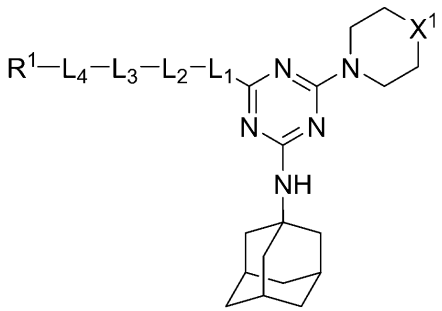
$n19$は、０、１、２、３、または４であり、

$v19$は、１または２である）。

【０５７１】

実施形態４５．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－１）の構造を含む、実施形態１２もしくは４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２３０】

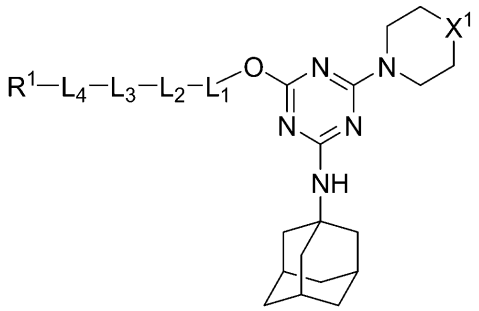


式（ＩＸ－ａ－１）。

【０５７２】

実施形態４６．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－２）の構造を含む、実施形態１２もしくは４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２３１】



式（ＩＸ－ａ－２）。

【０５７３】

実施形態４７．X^1が、NR^{10}であり、

R^{10}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態４４～４６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もし

くは塩。

【０５７４】

実施形態４８．Ｒ^{10}が、水素、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆである、実施形態４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５７５】

実施形態４９．Ｘ^{1}が、ＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｒ^{11}及びＲ^{12}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態４４～４６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

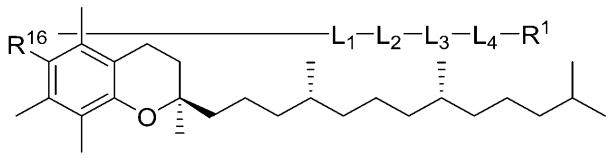
【０５７６】

実施形態５０．Ｒ^{11}が、水素、－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆであり、
Ｒ^{12}が、水素である、実施形態４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５７７】

実施形態５１．式（Ｘ）の構造を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２３２】



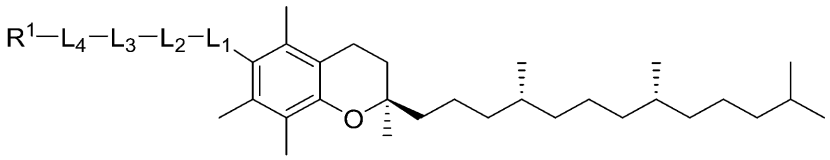
式（Ｘ）

（式中、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16A}、Ｒ^{16B}、Ｒ^{16C}、及びＲ^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{16B}及びＲ^{16C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよい）。

【０５７８】

実施形態５２．前記化合物が、式（Ｘ－ａ）の構造を含む、実施形態５１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２３３】

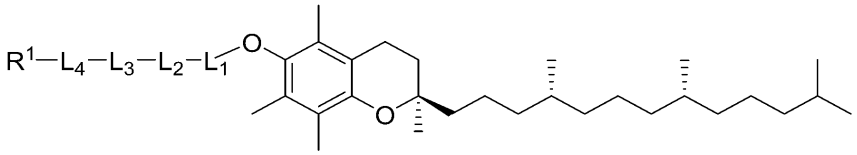


式（Ｘ－ａ）。

【０５７９】

実施形態５３．前記化合物が、式（Ｘ－ａ－１）の構造を含む、実施形態１２もしくは５２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２３４】

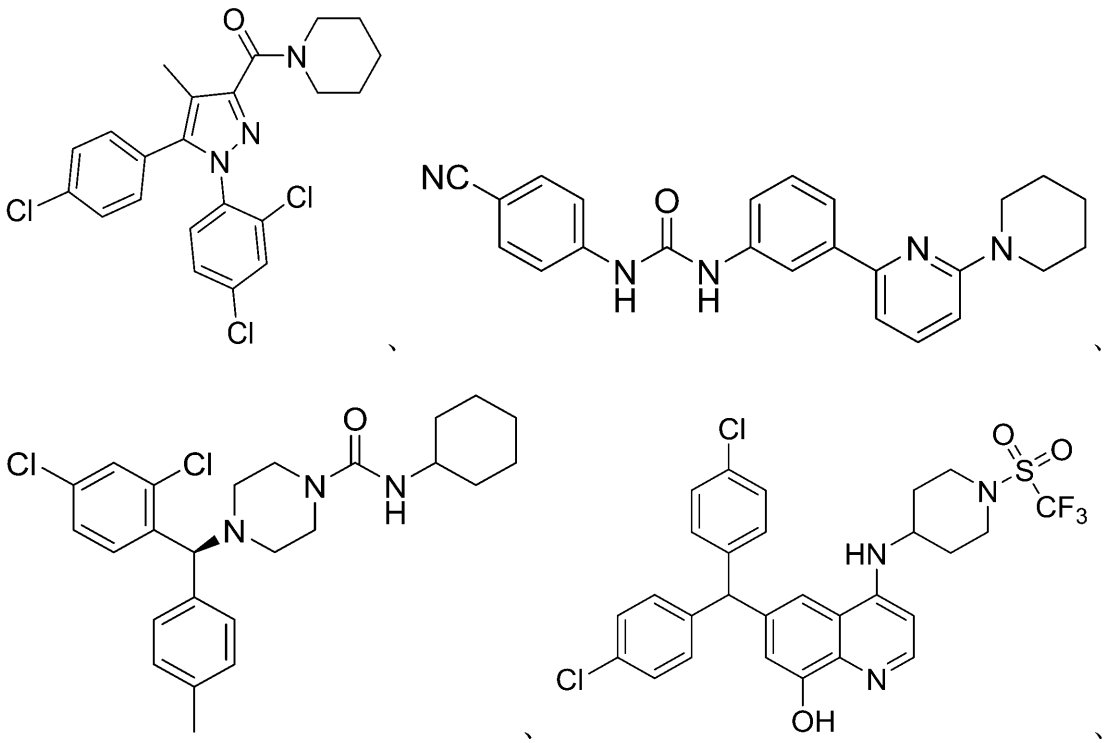


式（Ｘ－ａ－１）。

【０５８０】

実施形態５４．前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造：

【化２３５】

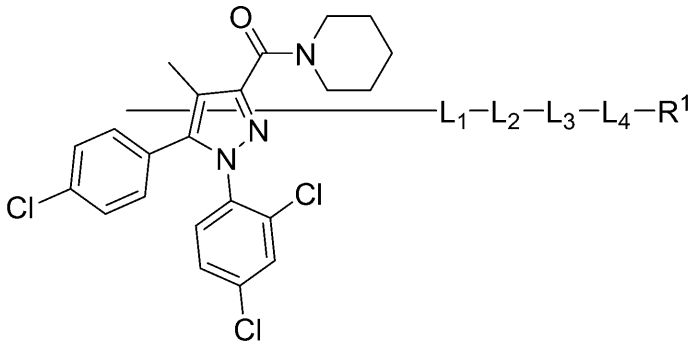


またはその誘導体を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

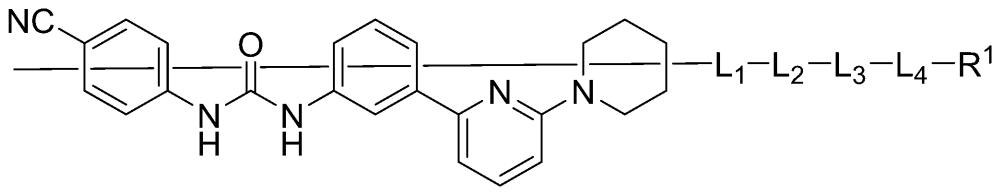
【０５８１】

実施形態５５．前記化合物が、構造：

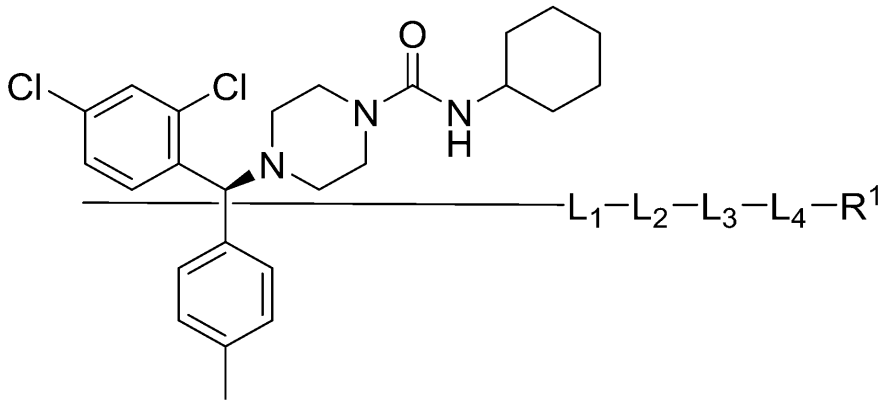
【化２３６】



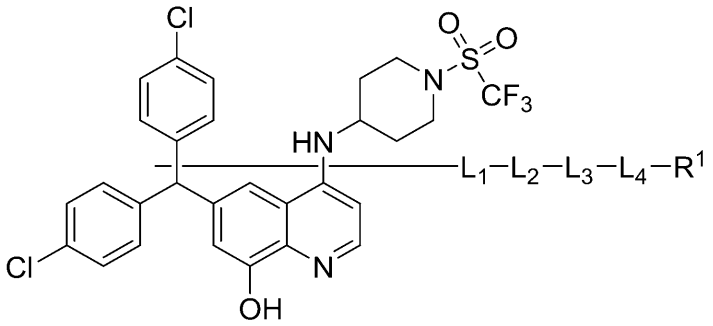
、



、



または



を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８２】

実施形態５６．L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態１～５５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８３】

実施形態５７．Ｌ$_1$が、結合である、実施形態１～５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

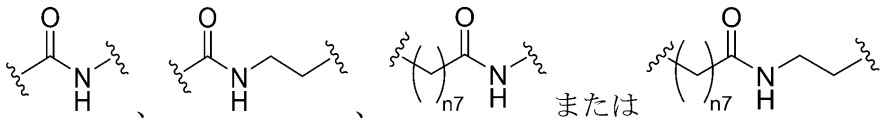
【０５８４】

実施形態５８．Ｌ$_1$が、酸素である、実施形態１～５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８５】

実施形態５９．Ｌ$_1$が、構造

【化２３７】



を含み、式中、ｎ７は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である、実施形態１～５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８６】

実施形態６０．Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１～５９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８７】

実施形態６１．前記ＰＥＧリンカーが、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである、実施形態６０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

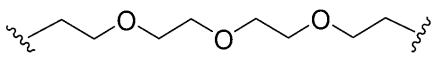
【０５８８】

実施形態６２．Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたアルキルリンカーである、実施形態１～５９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５８９】

実施形態６３．Ｌ$_2$が、構造

【化２３８】



を含む、実施形態６２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５９０】

実施形態６４．Ｌ$_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーまたは結合である、実施形態１～６３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

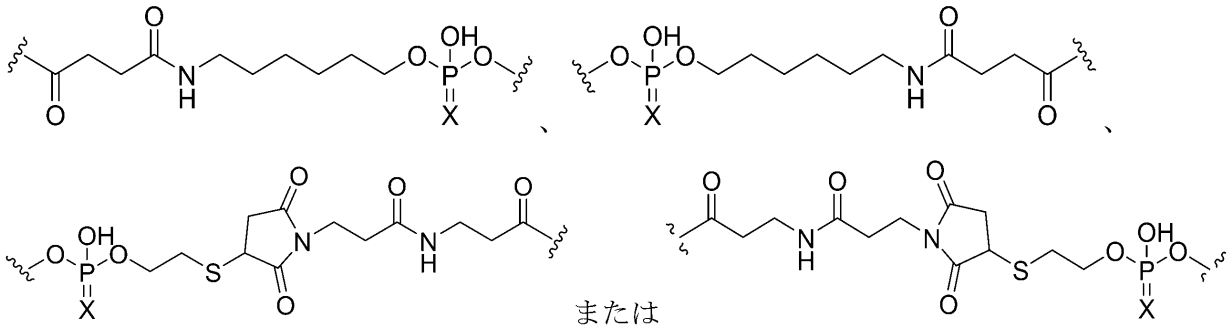
【０５９１】

実施形態６５．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態６４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

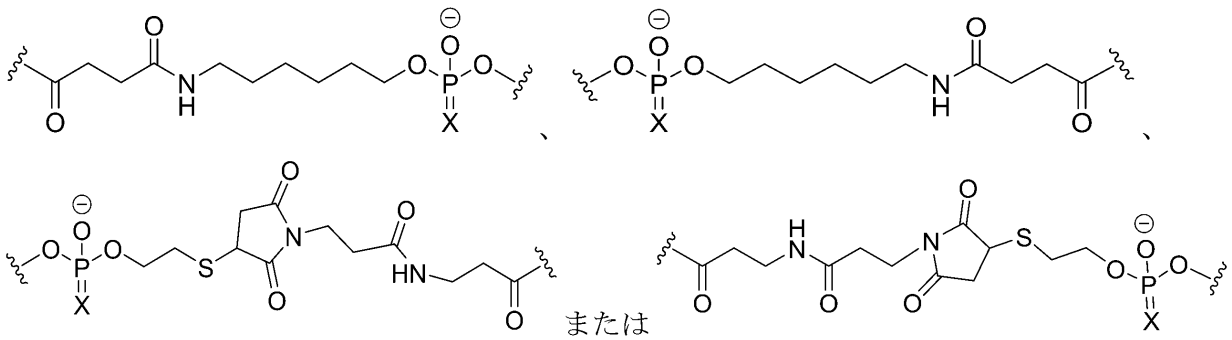
【０５９２】

実施形態６６．Ｌ$_4$が、構造

【化２３９】

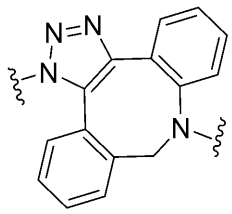


を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態６４もしくは６５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５９３】
実施形態６７．Ｌ$_4$が、構造
【化２４０】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態６６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５９４】
実施形態６８．Ｌ$_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態１～６７のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５９５】
実施形態６９．Ｌ$_3$及びＬ$_4$の一方が、任意選択により置換されたホスホジエステル結合または任意選択により置換されたホスホロチオエート結合であり、Ｌ$_3$及びＬ$_4$の他方が、結合である、実施形態１～６３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５９６】
実施形態７０．Ｌ$_3$が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態１～６７のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５９７】
実施形態７１．Ｌ$_3$が、構造

【化２４１】

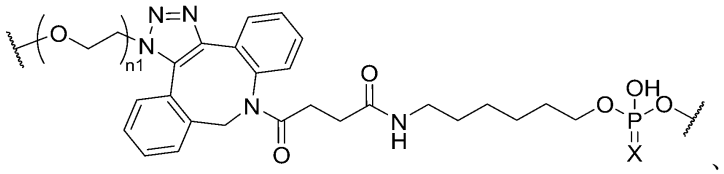


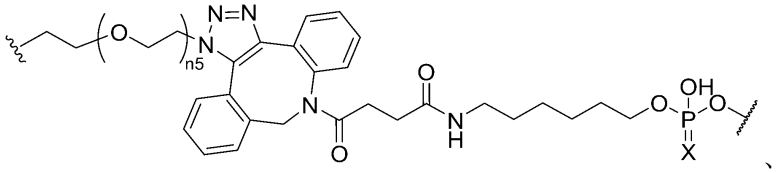
を含む、実施形態７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

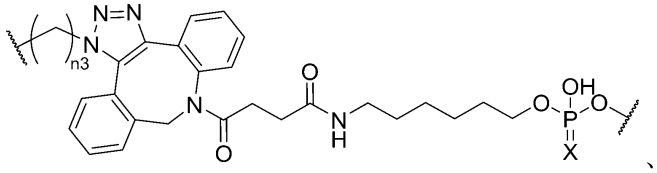
【０５９８】

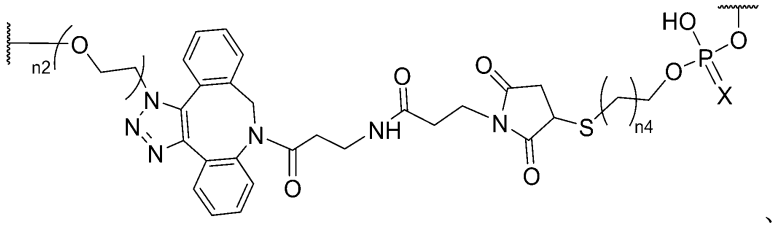
実施形態７２．L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、以下の構造を含む、実施形態１～７１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

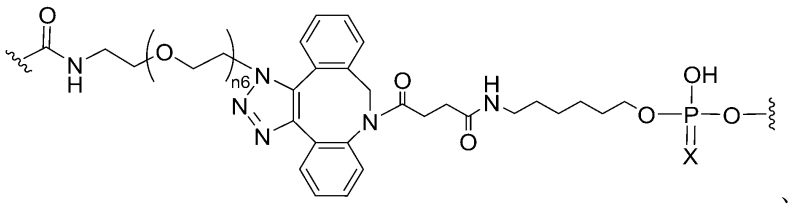
【化２４２】

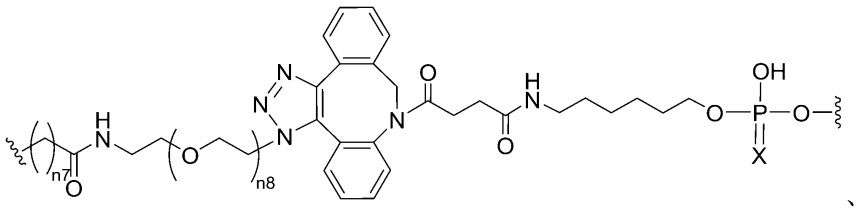

、

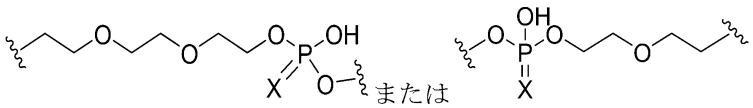

、


、


、


、


、


または

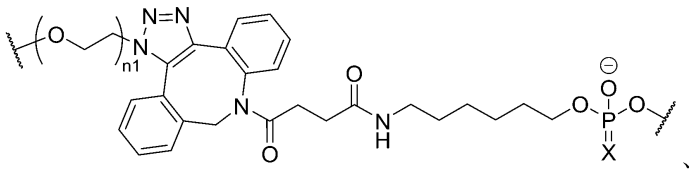
（式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である）。

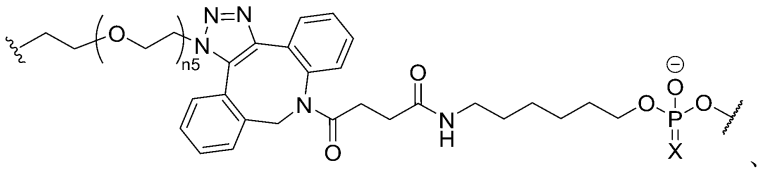
【０５９９】

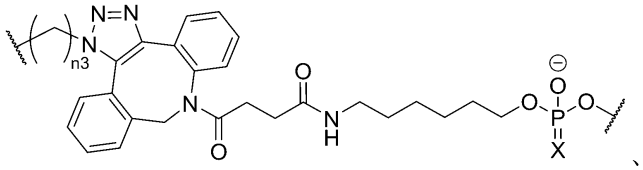
実施形態７３．L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、以下の構造を含む、実施形態７２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしく

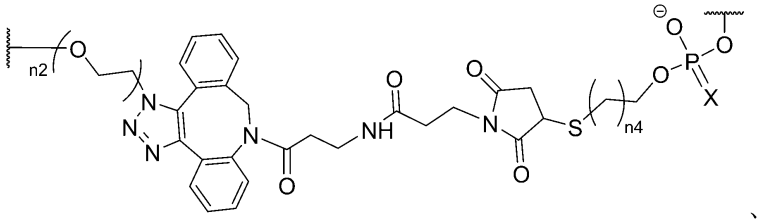
は塩：

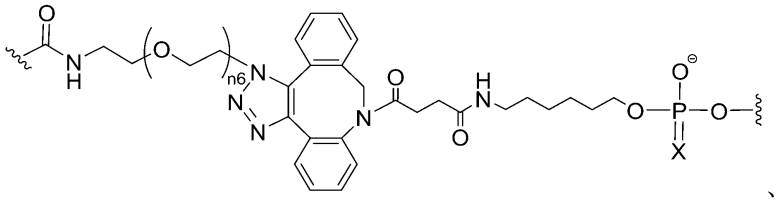
【化２４３】

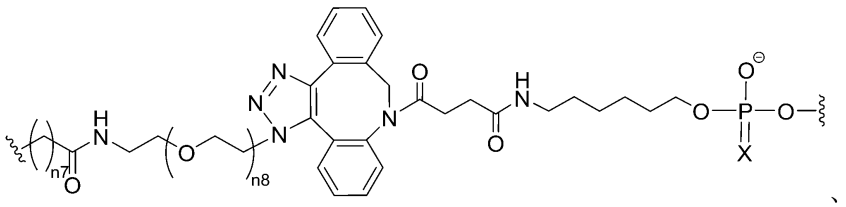

、

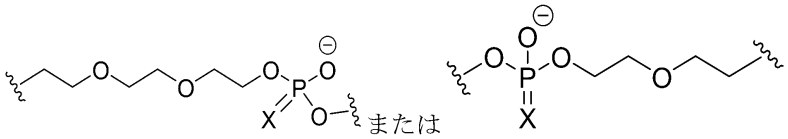

、


、


、


、


、

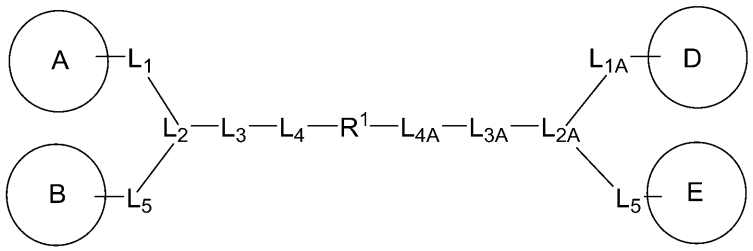

または

（式中、
Ｘは、ＯまたはＳであり、
ｎ１、ｎ２、ｎ４、ｎ５、ｎ６、ｎ７、及びｎ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０であり、
ｎ３は、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、または２２である）。

【０６００】

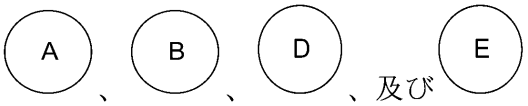
実施形態７４．Ｘが、Ｓである、実施形態６６、６７、７２、もしくは７３に記載の化

合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６０１】
実施形態７５．Ｘが、Ｏである、実施形態６６、６７、７２、もしくは７３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６０２】
実施形態７６．式（ＩＶ’）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２４４】

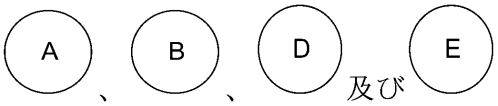


式（ＩＶ’）

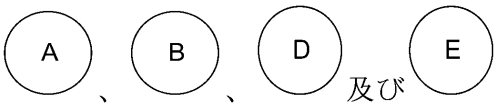
（式中、
【化２４５】



は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化２４６】

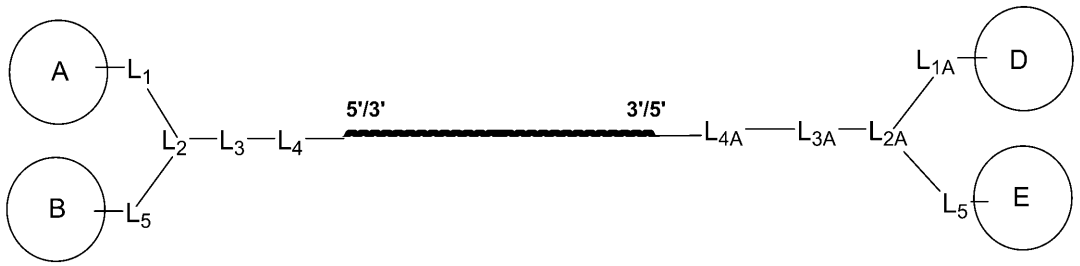


のうちの１つは、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化２４７】



の残りは、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_{1A}$、Ｌ$_{2A}$、Ｌ$_{A3}$、Ｌ$_{A4}$、及びＬ$_{A5}$のそれぞれは、それぞれ独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【０６０３】
実施形態７７．前記化合物が、式（ＩＶ’’）の構造を含む、実施形態７６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

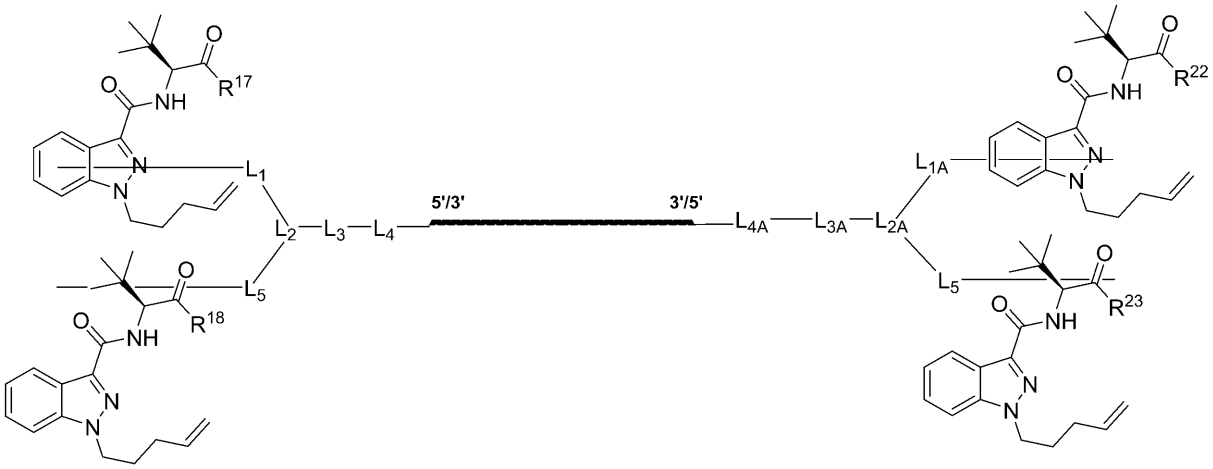
【化２４８】



式（ＩＶ’’）

（式中、
【化２４９】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【０６０４】
実施形態７８．前記化合物が、式（ＩＶ’’－ａ）の構造を含む、実施形態７７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２５０】



式（ＩＶ’’－ａ）

（式中、
R^{17}は、水素、－$SO_{n17}R^{17A}$、－$SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、－$NHNR^{17B}R^{17C}$、－$ONR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、－$NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、－$NR^{17B}R^{17C}$、－$C(O)R^{17D}$、－$C(O)OR^{17D}$、－$C(O)NR^{17B}R^{17C}$、－OR^{17A}、－$NR^{17B}SO_2R^{17A}$、－$NR^{17B}C(O)R^{17D}$、－$NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、－$NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、－$SO_{n18}R^{18A}$、－$SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、－$NHNR^{18B}R^{18C}$、－$ONR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、－$NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、－$NR^{18B}R^{18C}$、－$C(O)R^{18D}$、－$C(O)OR^{18}$

D、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{18B}Ｒ^{18C}、－ＯＲ^{18A}、－ＮＲ^{18B}ＳＯ$_2$Ｒ^{18A}、－ＮＲ^{18B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{18D}、－ＮＲ^{18B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{18D}、－ＮＲ^{18B}ＯＲ^{18D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ^{22}は、水素、－ＳＯ$_{n22}$Ｒ^{22A}、－ＳＯ$_{v22}$ＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＮＨＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＯＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{22D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{22D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22B}Ｒ^{22C}、－ＯＲ^{22A}、－ＮＲ^{22B}ＳＯ$_2$Ｒ^{22A}、－ＮＲ^{22B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{22D}、－ＮＲ^{22B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{22D}、－ＮＲ^{22B}ＯＲ^{22D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ^{23}は、水素、－ＳＯ$_{n23}$Ｒ^{23A}、－ＳＯ$_{v23}$ＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＮＨＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＯＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{23D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{23B}Ｒ^{23C}、－ＯＲ^{23A}、－ＮＲ^{23B}ＳＯ$_2$Ｒ^{23A}、－ＮＲ^{23B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{23D}、－ＮＲ^{23B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{23D}、－ＮＲ^{23B}ＯＲ^{23D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ^{24}は、水素、－ＳＯ$_{n24}$Ｒ^{24A}、－ＳＯ$_{v24}$ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＯＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＯＲ^{24A}、－ＮＲ^{24B}ＳＯ$_2$Ｒ^{24A}、－ＮＲ^{24B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{24D}、－ＮＲ^{24B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{24D}、－ＮＲ^{24B}ＯＲ^{24D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｒ^{17A}、Ｒ^{17B}、Ｒ^{17C}、Ｒ^{17D}、Ｒ^{18A}、Ｒ^{18B}、Ｒ^{18C}、Ｒ^{18D}、Ｒ^{22A}、Ｒ^{22B}、Ｒ^{22C}、Ｒ^{22D}、Ｒ^{23A}、Ｒ^{23B}、Ｒ^{23C}、及びＲ^{23D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{17B}及びＲ^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

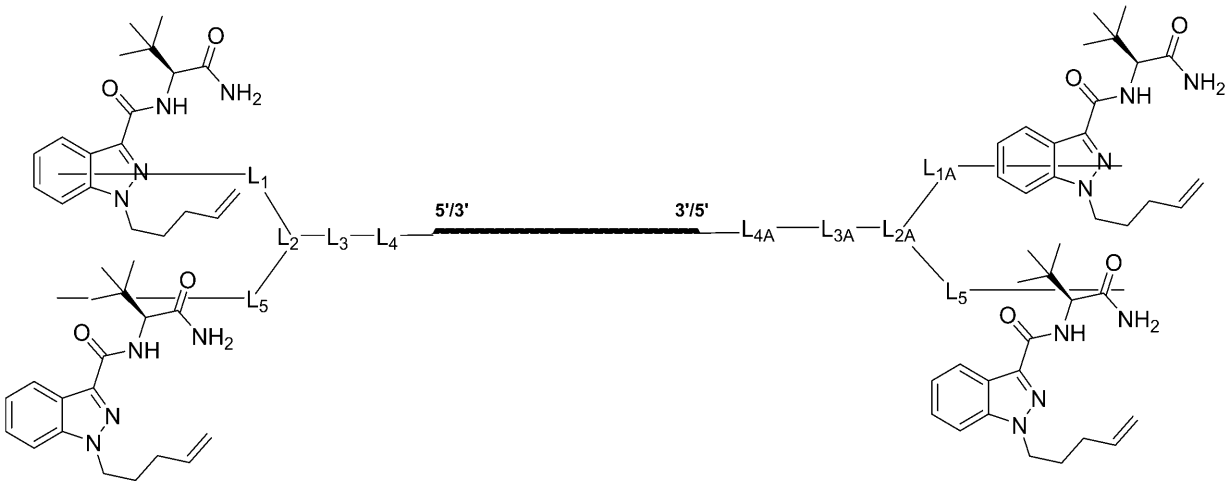
ｎ１７、ｎ１８、ｎ２２、及びｎ２３は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１７、ｖ１８、ｖ２２、及びｖ２３は、それぞれ独立して、１または２である）。

【０６０５】

実施形態７９．前記化合物が、式（ＩＶ’’－ｂ）の構造を含む、実施形態７８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２５１】

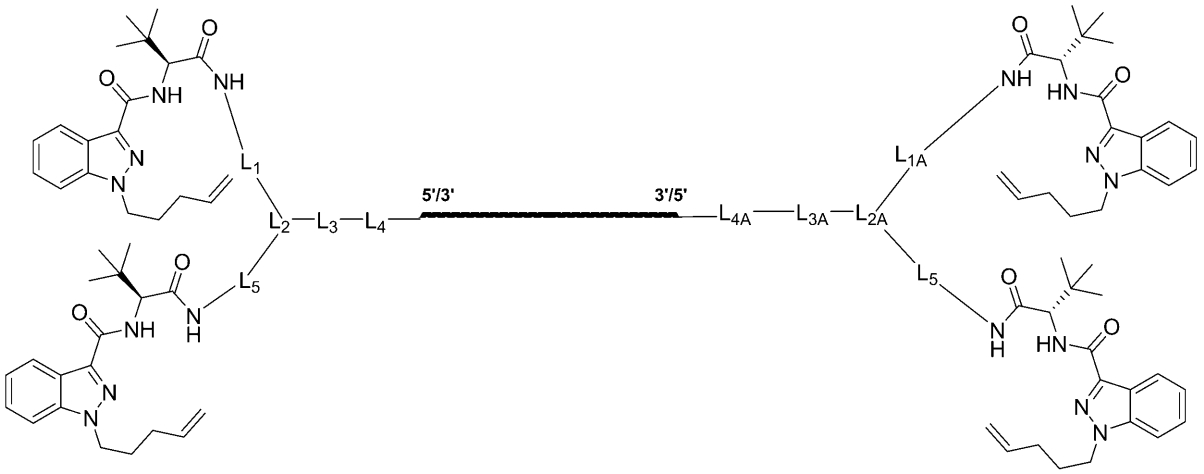


式（ＩＶ’’－ｂ）。

【０６０６】

実施形態８０．前記化合物が、式（ＩＶ’’－ｂ－１）の構造を含む、実施形態７８もしくは７９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２５２】

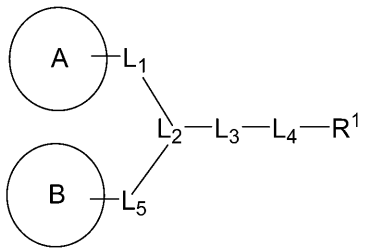


式（ＩＶ’’－ｂ－１）。

【０６０７】

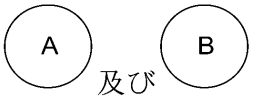
実施形態８１．式（ＩＶ）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２５３】

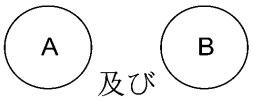


式（ＩＶ）

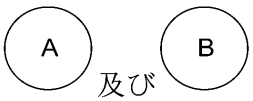
（式中、
【化２５４】



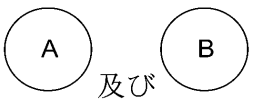
は、それぞれ独立して、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであるか、または
【化２５５】



の一方は、ＣＢ$_1$リガンドであり、
【化２５６】



の他方は、脂質もしくはリガンドを含み、
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。
【０６０８】
実施形態８２．
【化２５７】



が、それぞれ独立して、ＣＢ$_1$リガンドである、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６０９】
実施形態８３．前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしく

は塩。

【０６１０】

実施形態８４．前記ＣＢ$_1$リガンドの一方または両方が、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６１１】

実施形態８５．前記ＣＢ$_1$リガンドが、選択的リガンドである、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６１２】

実施形態８６．前記ＣＢ$_1$リガンドが、非選択的リガンドである、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

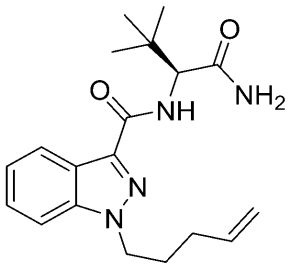
【０６１３】

実施形態８７．前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から独立して選択される、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６１４】

実施形態８８．前記ＣＢ$_1$リガンドのそれぞれが、構造

【化２５８】



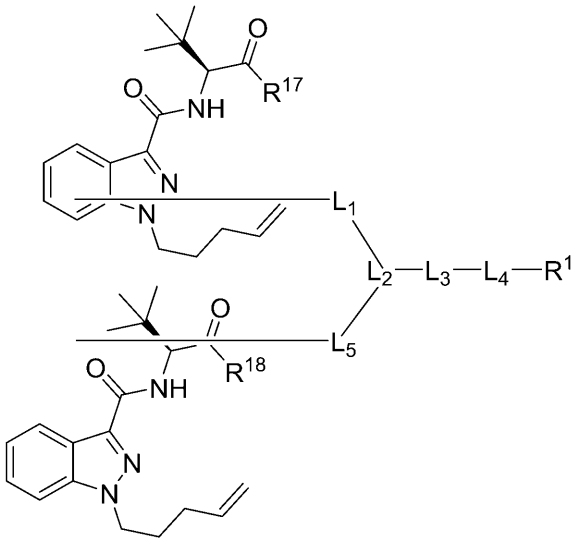
、

またはその誘導体を含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６１５】

実施形態８９．前記化合物が、式（Ｖ）の構造を含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２５９】



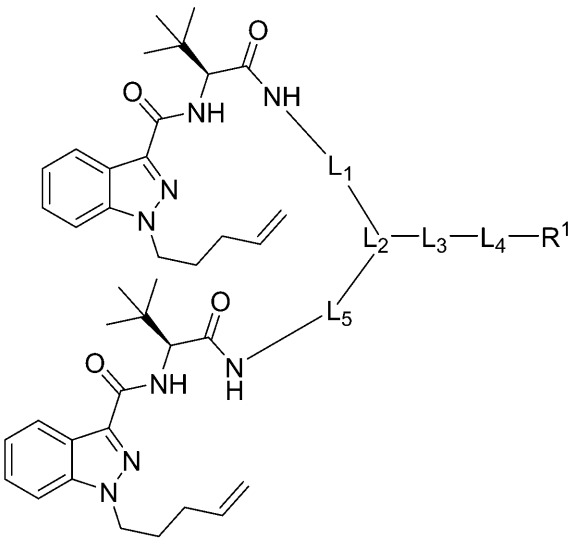
式（Ｖ）

（式中、
Ｒ１７は、水素、－ＳＯｎ１７Ｒ１７Ａ、－ＳＯｖ１７ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＯＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１７Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１７ＢＲ１７Ｃ、－ＯＲ１７Ａ、－ＮＲ１７ＢＳＯ２Ｒ１７Ａ、－ＮＲ１７ＢＣ（Ｏ）Ｒ１７Ｄ、－ＮＲ１７ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１７Ｄ、－ＮＲ１７ＢＯＲ１７Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１８は、水素、－ＳＯｎ１８Ｒ１８Ａ、－ＳＯｖ１８ＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＮＨＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＯＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１８Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１８Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１８ＢＲ１８Ｃ、－ＯＲ１８Ａ、－ＮＲ１８ＢＳＯ２Ｒ１８Ａ、－ＮＲ１８ＢＣ（Ｏ）Ｒ１８Ｄ、－ＮＲ１８ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１８Ｄ、－ＮＲ１８ＢＯＲ１８Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１７Ａ、Ｒ１７Ｂ、Ｒ１７Ｃ、Ｒ１７Ｄ、Ｒ１８Ａ、Ｒ１８Ｂ、Ｒ１８Ｃ、及びＲ１８Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１７Ｂ及びＲ１７Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、同じ窒素原子に結合しているＲ１７Ｂ及びＲ１７Ｃ置換基またはＲ１８Ｂ及びＲ１８Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１７及びｎ１８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１７及びｖ１８は、それぞれ独立して、１または２である）。

【０６１６】

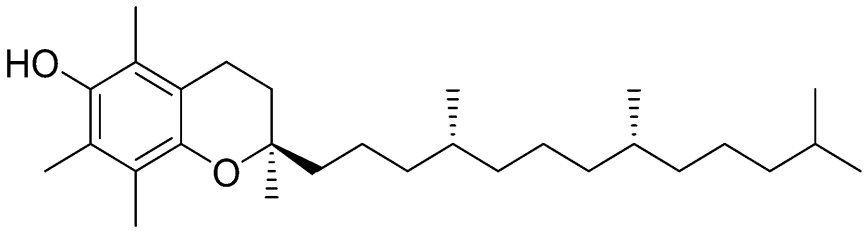
実施形態９０．前記化合物が、式（Ｖ－ａ）の構造を含む、実施形態８９に記載の化合

物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２６０】

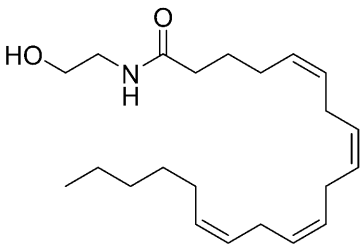


式（Ｖ－ａ）。

【０６１７】
実施形態９１．前記ＣＢ$_1$リガンドの一方が、構造：
【化２６１】

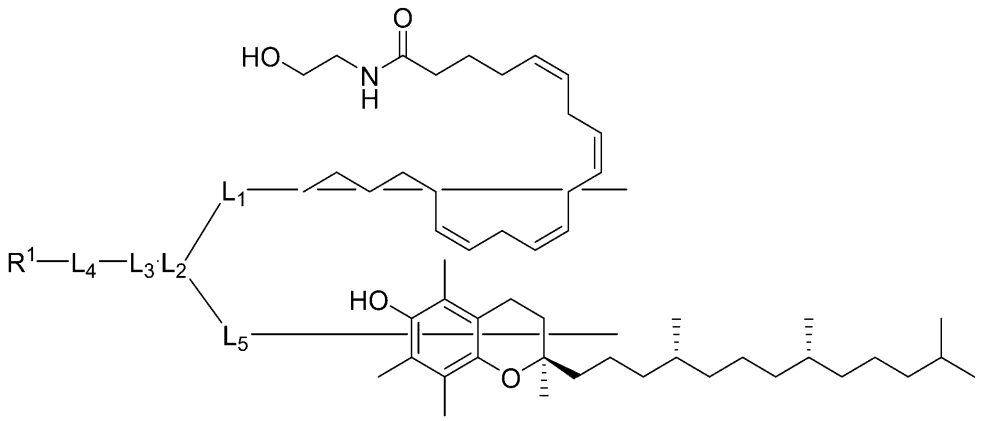


またはその誘導体を含み、他方のＣＢ$_1$リガンドが、構造：
【化２６２】



またはその誘導体を含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６１８】
実施形態９２．前記化合物が、式（ＩＸ）の構造を含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２６３】

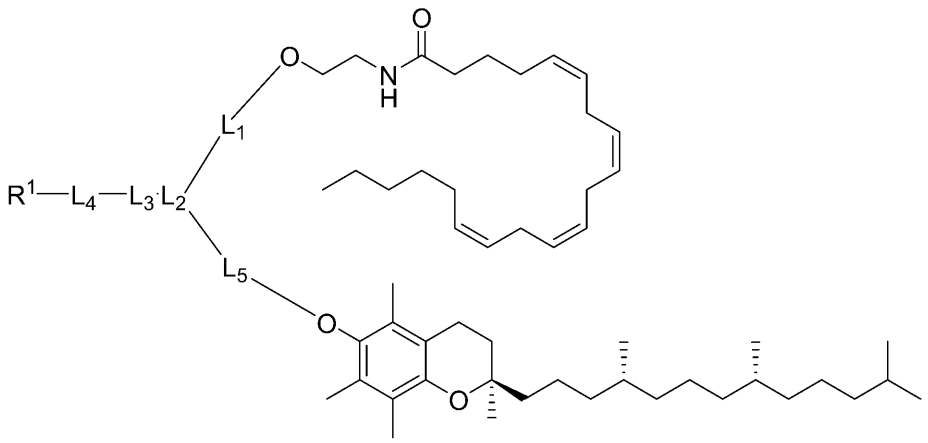


式（ＩＸ）。

【０６１９】

実施形態９３．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ）の構造を含む、実施形態９２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２６４】

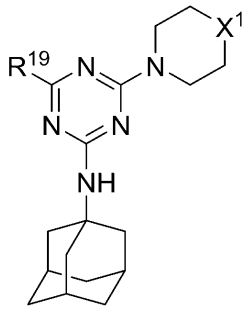


式（ＩＸ－ａ）。

【０６２０】

実施形態９４．前記CB_1リガンドのそれぞれが、以下の構造を独立して含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２６５】



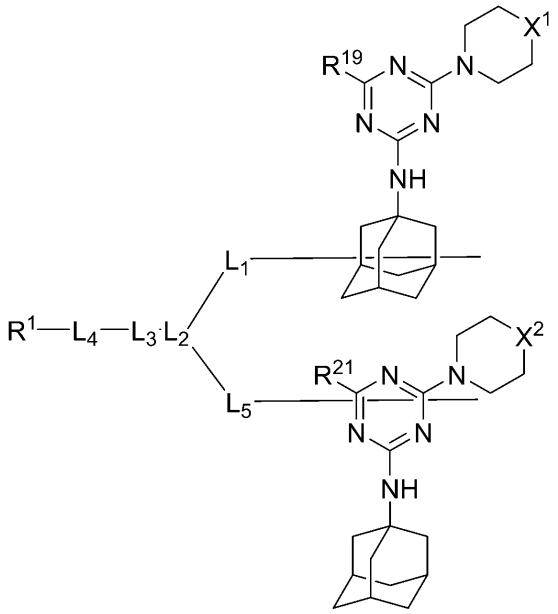
式（ＩＸ）

（式中、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、及びＲ１２は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９は、水素、－ＳＯｎ１９Ｒ１９Ａ、－ＳＯｖ１９ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１９ＢＲ１９Ｃ、－ＯＲ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＳＯ２Ｒ１９Ａ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）Ｒ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１９Ｄ、－ＮＲ１９ＢＯＲ１９Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９Ａ、Ｒ１９Ｂ、Ｒ１９Ｃ、及びＲ１９Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１９Ｂ及びＲ１９Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９は、１または２である）。

【０６２１】

実施形態９５．前記化合物が、式（ＸＩ）の構造を含む、実施形態８１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２６６】



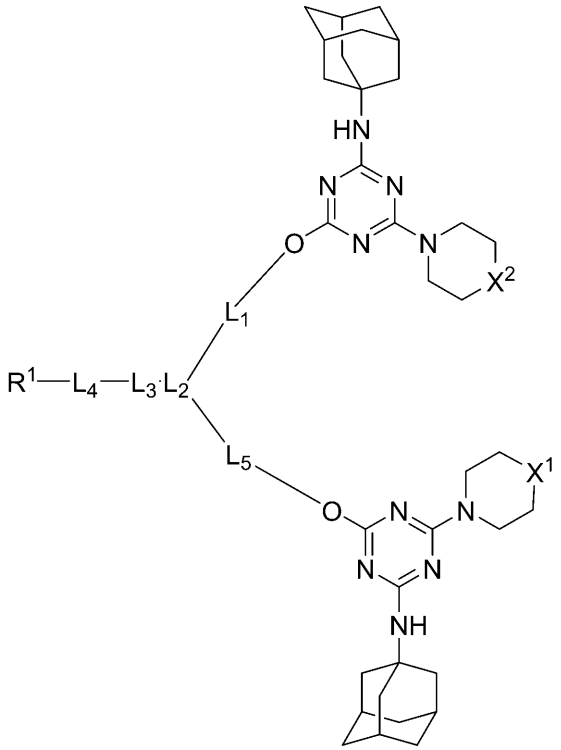
式（ＸＩ）

（式中、
Ｘ１は、ＮＲ１０またはＣＲ１１Ｒ１２であり、
Ｘ２は、ＮＲ１３またはＣＲ１４Ｒ１５であり、
Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１９Ａ、Ｒ１９Ｂ、Ｒ１９Ｃ、Ｒ１９Ｄ、Ｒ２１Ａ、Ｒ２１Ｂ、Ｒ２１Ｃ、及びＲ２１Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ２１Ｂ及びＲ２１Ｃ置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１９及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１９及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２である）。

【０６２２】

実施形態９６．前記化合物が、式（ＸＩ－ａ）の構造を含む、実施形態９５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２６７】



式（ＸＩ－ａ）。

【０６２３】
実施形態９７．Ｘ^{1}が、ＮＲ^{10}であり、
Ｘ^{2}が、ＮＲ^{13}であり、
Ｒ^{10}及びＲ^{13}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態９５もしくは９６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６２４】
実施形態９８．Ｒ^{10}及びＲ^{13}が、それぞれ独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆである、実施形態９７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６２５】
実施形態９９．Ｘ^{1}が、ＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｘ^{2}が、ＣＲ^{14}Ｒ^{15}であり、
Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態９５もしくは９６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６２６】
実施形態１００．Ｒ^{12}及びＲ^{15}が、それぞれ独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{14}が、それぞれ独立して、水素である、実施形態９９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６２７】
実施形態１０１．Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、Ｌ$_{4}$、及びＬ$_{5}$のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー

、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態８１～１００のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６２８】

実施形態１０２．L_1及びL_5が、それぞれ、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１０１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６２９】

実施形態１０３．L_1及びL_5が、それぞれ、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１０２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３０】

実施形態１０４．L_2が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態８１～１０３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

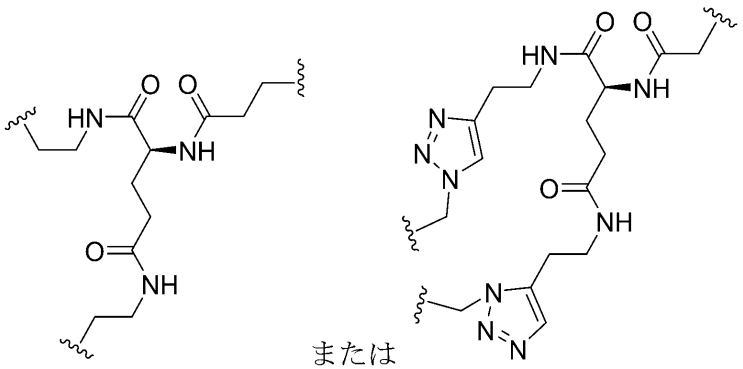
【０６３１】

実施形態１０５．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３２】

実施形態１０６．L_2が、構造

【化２６８】



を含む、実施形態８１～１０５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３３】

実施形態１０７．L_3が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態８１～１０６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

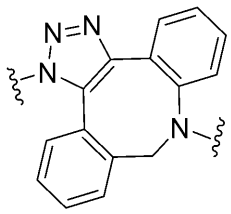
【０６３４】

実施形態１０８．L_3が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態８１～１０６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３５】

実施形態１０９．L_3が、構造

【化２６９】



を含む、実施形態１０８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３６】

実施形態１１０．L_4が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態８１～１０９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

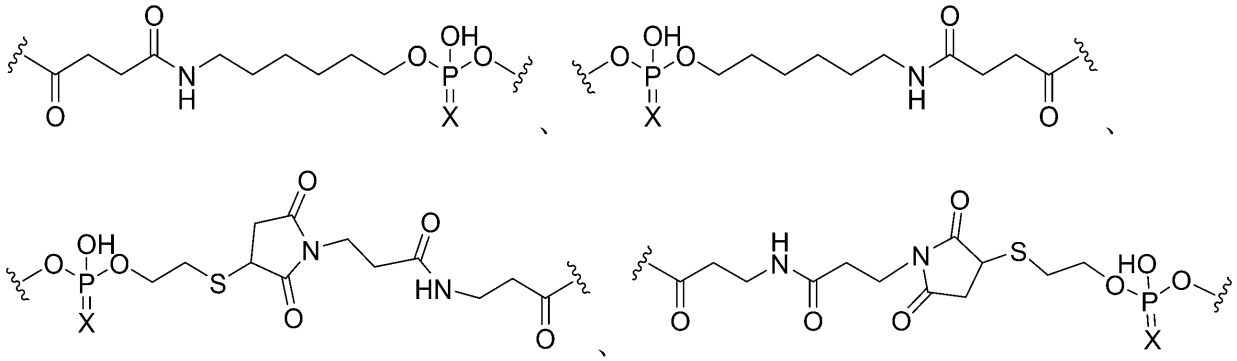
【０６３７】

実施形態１１１．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態１１０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３８】

実施形態１１２．L_4が、構造

【化２７０】



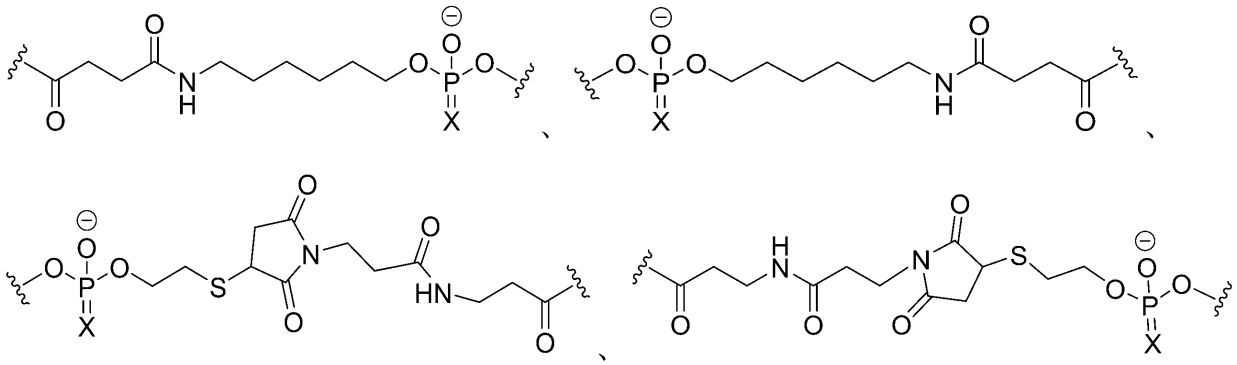
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１１０もしくは１１１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６３９】

実施形態１１３．L_4が、構造

【化２７１】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６４０】

実施形態１１４．Ｘが、Ｓである、実施形態１１２もしくは１１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

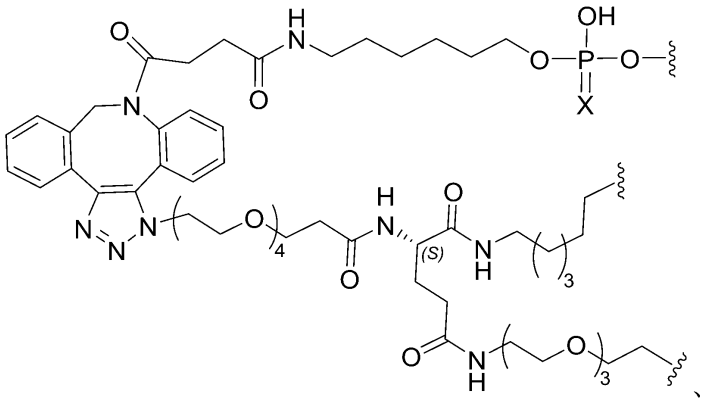
【０６４１】

実施形態１１５．Ｘが、Ｏである、実施形態１１２もしくは１１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

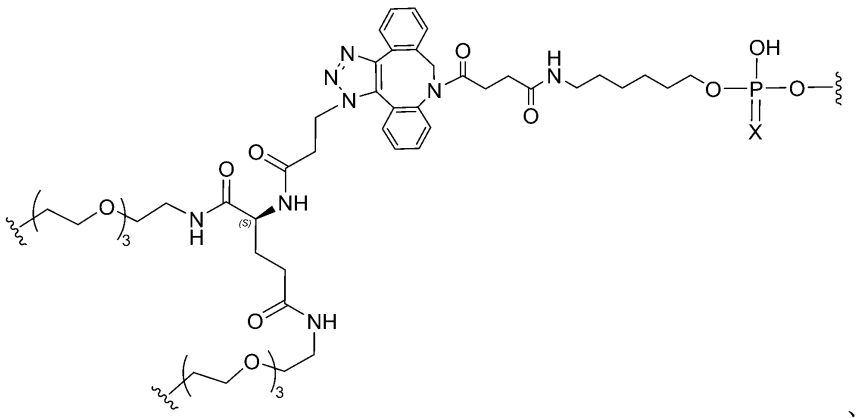
【０６４２】

実施形態１１６．L_1、L_2、L_3、L_4、及びL_5が、一緒になって、構造

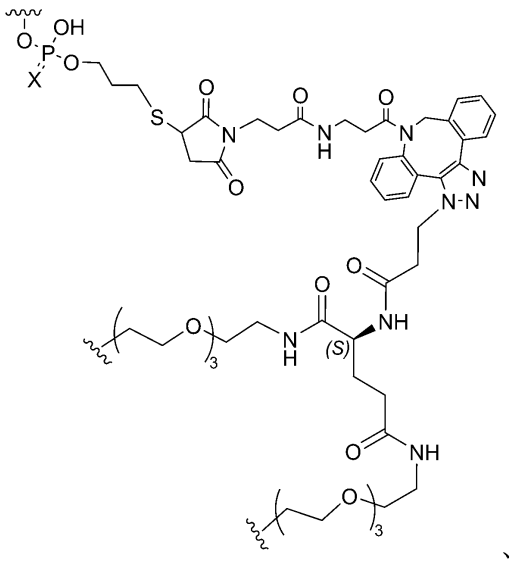
【化２７２－１】



、

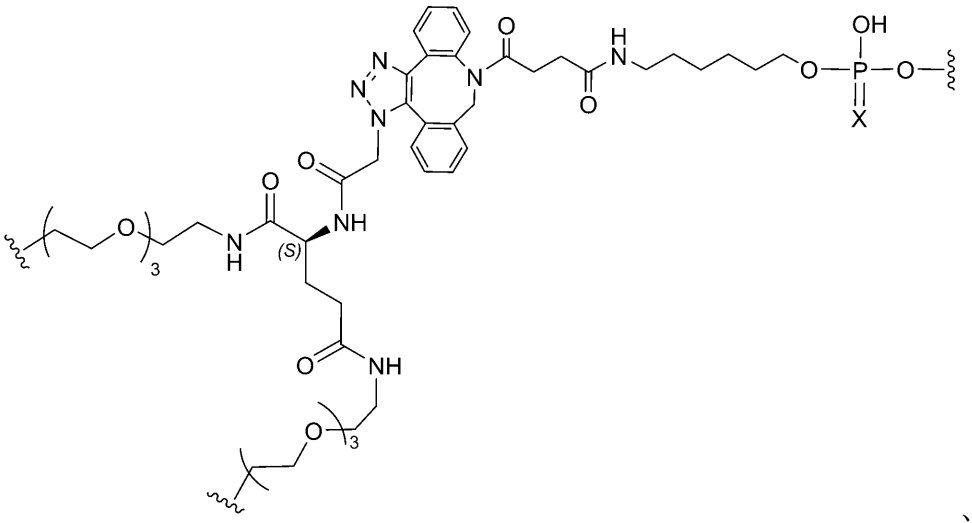


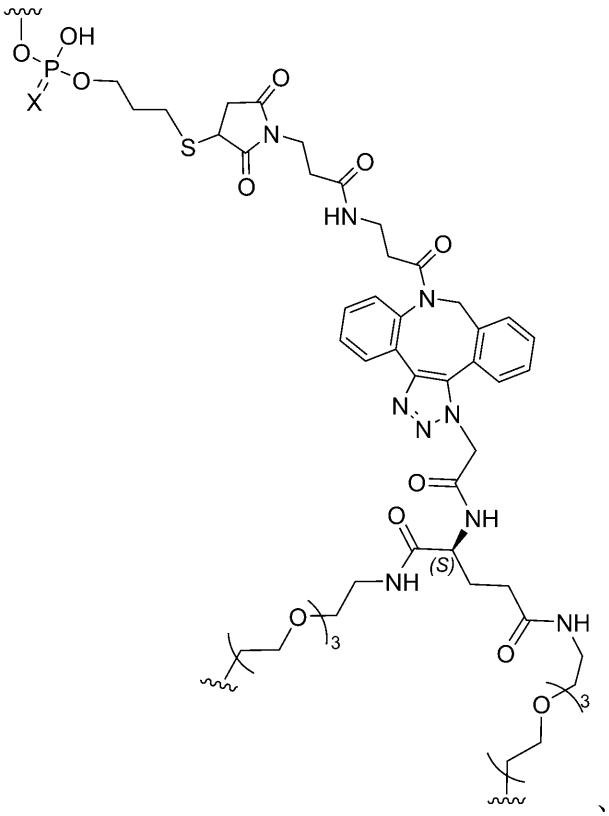
、



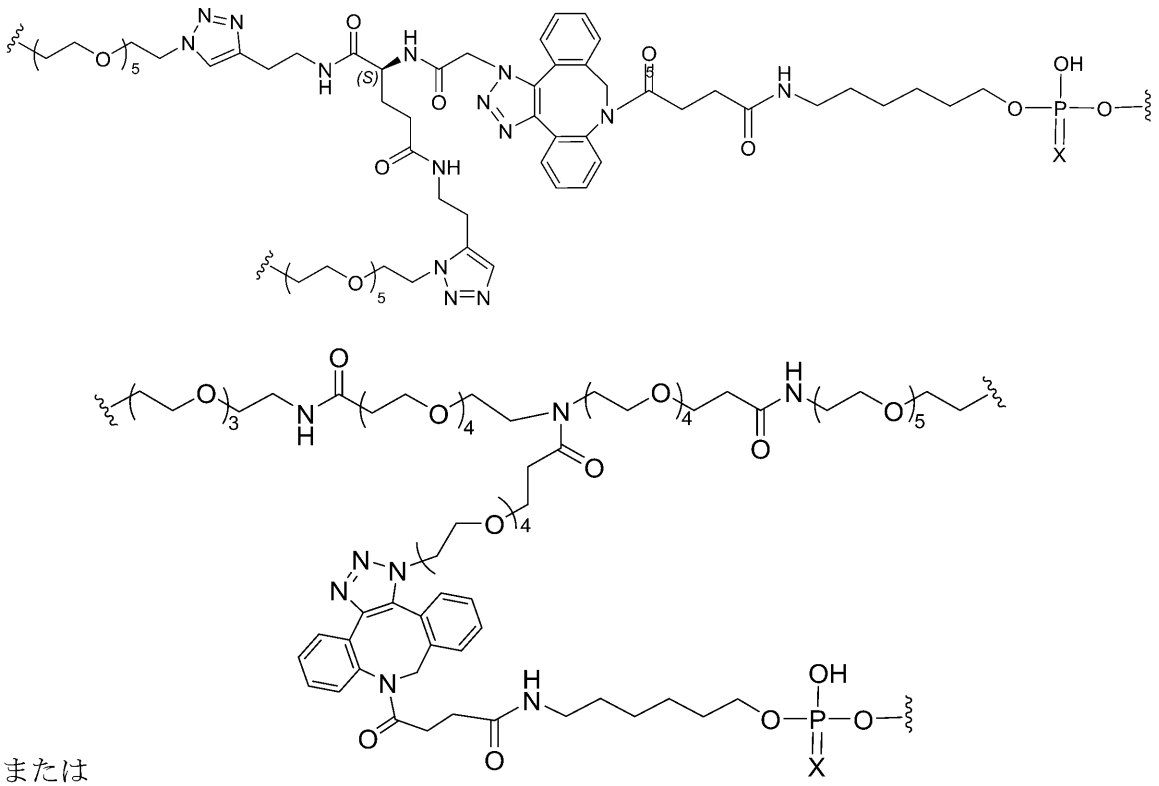
、

【化２７２－２】





【化２７２－３】



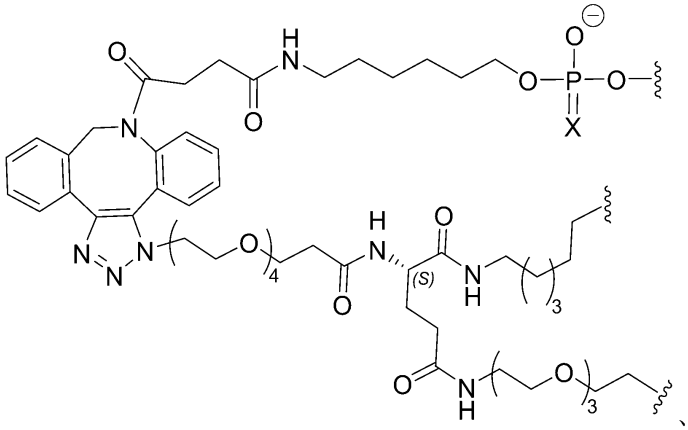
または

を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態８１～１１５のいずれか１つに記載の化合物。

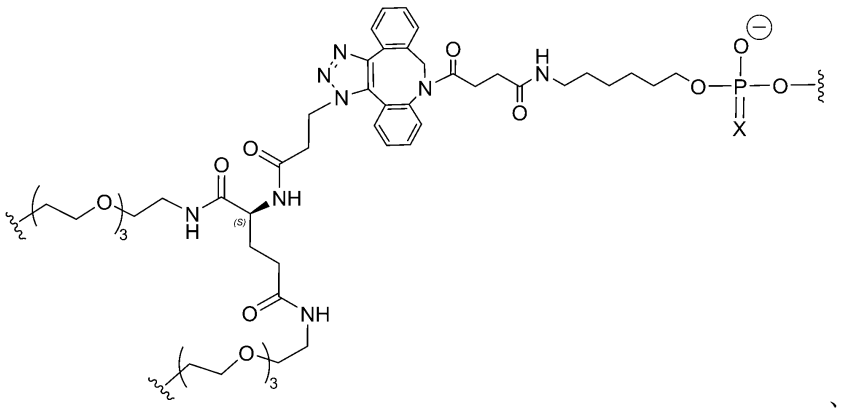
【０６４３】

実施形態１１７．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、及びＬ$_5$が、一緒になって、構造

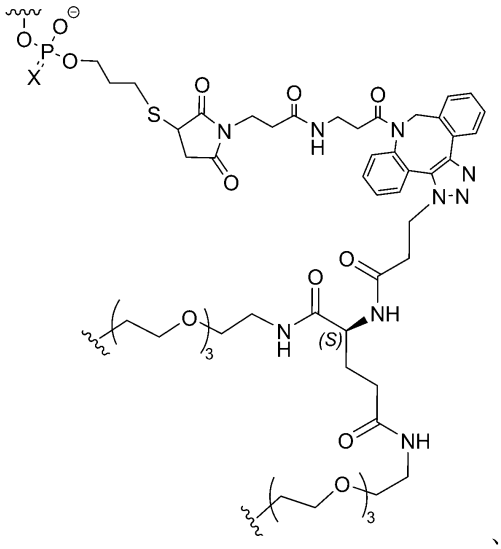
【化２７３－１】



、

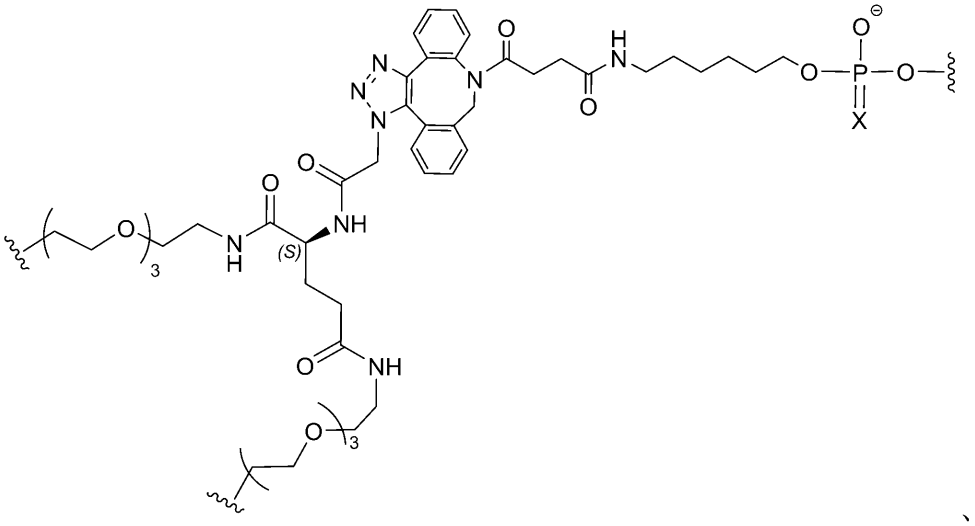


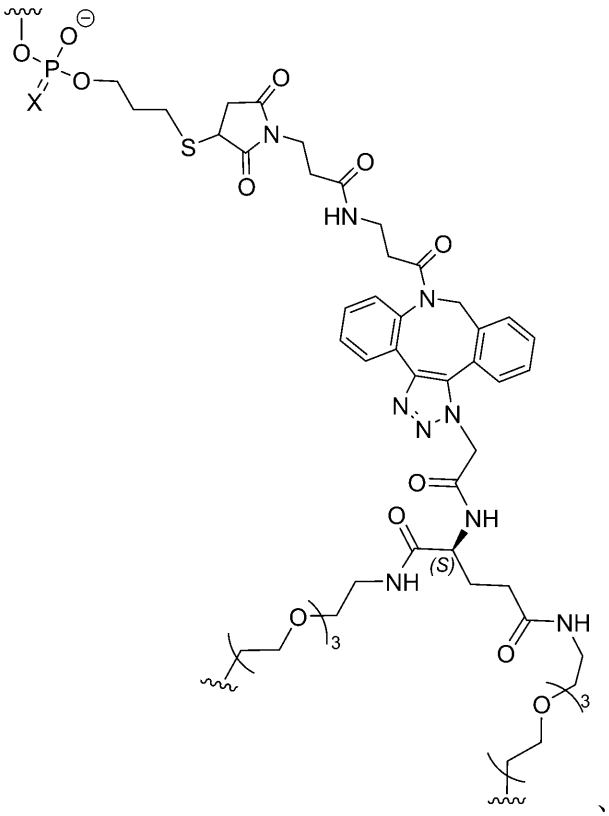
、



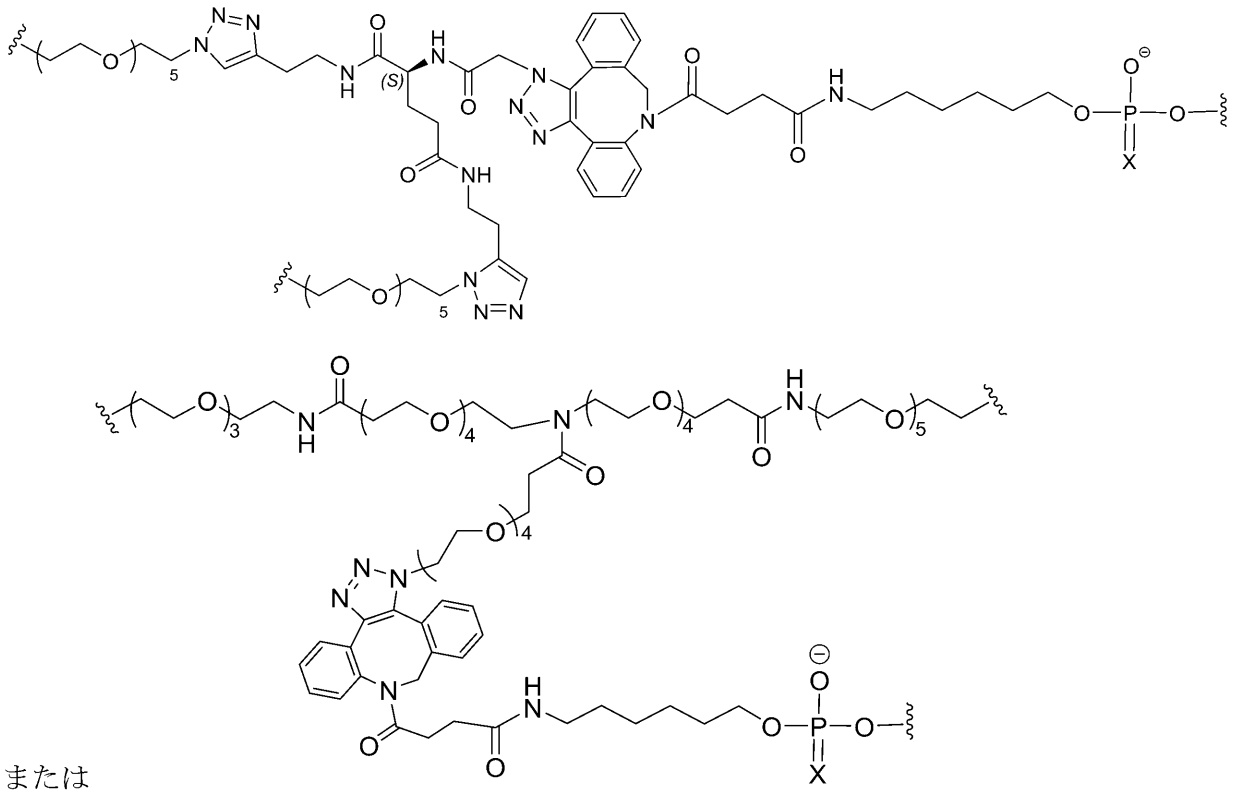
、

【化２７３－２】





【化２７３－３】



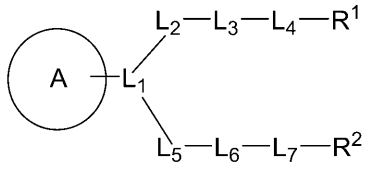
または

を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１１６に記載の化合物。

【０６４４】

実施形態１１８．式（ＶＩ）の構造、またはその塩を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

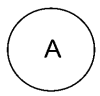
【化２７４】



式（ＶＩ）

（式中、

【化２７５】

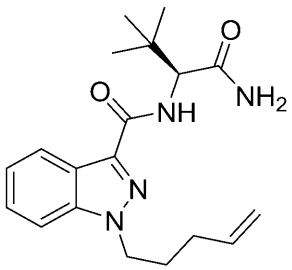


は、カンナビノイド１型受容体（ＣＢ$_1$）リガンドであり、

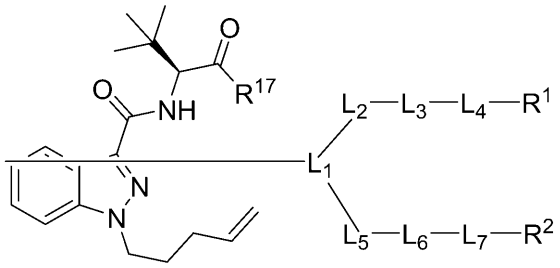
Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含む）。

【０６４５】
実施形態１１９．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アゴニストである、実施形態１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６４６】
実施形態１２０．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ＣＢ$_1$アンタゴニストである、実施形態１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６４７】
実施形態１２１．前記ＣＢ$_1$リガンドが、ミノサイクリン、ドロナビノール、エピガロカテキン、エピカテキン、カバイン、ヤンゴニン、オレアミド、Ｎ－アラキドノイルドーパミン、カンナビノール、ＨＵ－２１０、１１－ヒドロキシ－ＴＨＣ、レボナントラドール、２－アラキドニルグリセリルエーテル、ＪＷＨ－０７３、テトラヒドロカンナビノール、２－アラキドノイルグリセロール、ＡＭ－２２０１、ＣＰ　５５，９４０、ＪＷＨ－０１８、ＷＩＮ　５５，２１２－２、ＧＡＴ２２８、カンナビゲロール、イビピナバント、オテナバント、テトラヒドロカンナビバリン、ビロダミン、リモナバント、タラナバント、リポキシンＡ４、ＺＣＺ－０１１、プレグネノロン、カンナビジオール、フェノフィブラート、ＧＡＴ１００、ＰＳＮＣＢＡＭ－１、ＲＶＤ－Ｈｐα、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド、アナンダミド、抗ＣＢ$_1$抗体、及びその誘導体からなる群から選択される、実施形態１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６４８】
実施形態１２２．前記ＣＢ$_1$リガンドが、構造
【化２７６】



を含む、実施形態１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６４９】
実施形態１２３．前記化合物が、式（ＶＩＩ）の構造を含む、実施形態１１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２７７】



式（ＶＩＩ）

（式中、
R^{17}は、水素、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17}$

$^{B}R^{17C}$、－ＯＮ$R^{17B}R^{17C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{17B}R^{17C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮR^{17B}Ｒ１７^{C}、－Ｎ$R^{17B}R^{17C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{17D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{17D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{17B}R^{17C}$、－ＯR^{17A}、－ＮR^{17B}ＳＯ$_2$$R^{17A}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｃ（Ｏ）$R^{17D}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{17D}$、－Ｎ$R^{17B}$Ｏ$R^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、及びR^{17D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{17B}及びR^{17C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

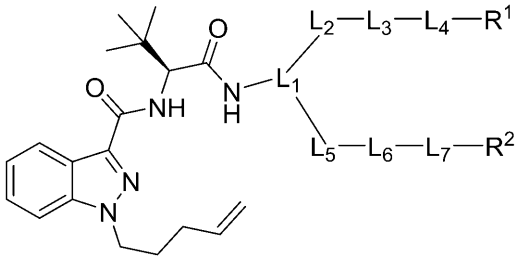
ｎ１７は、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１７は、１または２である）。

【０６５０】

実施形態１２４．前記化合物が、式（ＶＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態１２３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２７８】



式（ＶＩＩ－ａ）。

【０６５１】

実施形態１２５．L_1、L_2、L_3、L_4、L_5、L_6、及びL_7のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカー、任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカー、酸素、任意選択により置換された窒素、アミド、ホスホジエステル結合、またはホスホロチオエート結合である、実施形態１１８～１２４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５２】

実施形態１２６．L_1が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１２５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５３】

実施形態１２７．L_1が、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０ＰＥＧ単位の長さである、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１２６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５４】

実施形態１２８．L_2及びL_5が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥ

Ｇリンカーである、実施形態１２５～１２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

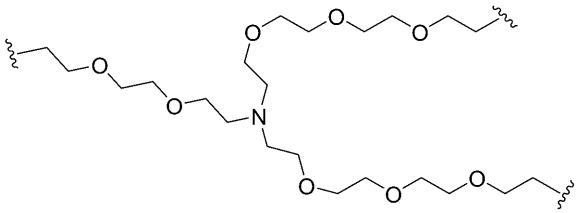
【０６５５】

実施形態１２９．前記Ｌ$_2$及びＬ$_5$が、それぞれ独立して、３または４ＰＥＧ単位の長さの任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態１２８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５６】

実施形態１３０．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、及びＬ$_5$が、一緒になって、構造

【化２７９】



を含む、実施形態１２５～１２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５７】

実施形態１３１．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態１２５～１２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

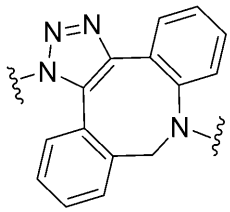
【０６５８】

実施形態１３２．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態１３１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６５９】

実施形態１３３．Ｌ$_3$及びＬ$_6$が、それぞれ、構造

【化２８０】



を含む、実施形態１３１もしくは１３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

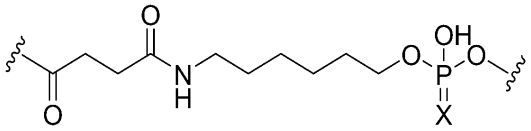
【０６６０】

実施形態１３４．Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態１２５～１３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

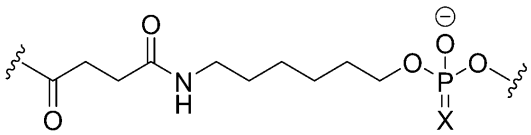
【０６６１】

実施形態１３５．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態１３４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６６２】
実施形態１３６．Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ、構造
【化２８１】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１３４もしくは１３５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６３】
実施形態１３７．Ｌ$_4$及びＬ$_7$が、それぞれ、構造
【化２８２】



を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１３６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６４】
実施形態１３８．Ｒ^{1}が、オリゴヌクレオチドを含む、実施形態１～１３７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０６６５】
実施形態１３９．前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、実施形態１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６６】
実施形態１４０．前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、実施形態１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６７】
実施形態１４１．前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、実施形態１３８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６８】
実施形態１４２．前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、実施形態１４１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６６９】
実施形態１４３．Ｒ^{1}が、１つ以上の追加のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、実施形態１～１４２のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６７０】
実施形態１４４．前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＣＢ$_1$リガンドにコンジュゲートされる、実施形態１４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６７１】
実施形態１４５．前記追加のＣＢ$_1$リガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、

前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、実施形態１４３もしくは１４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

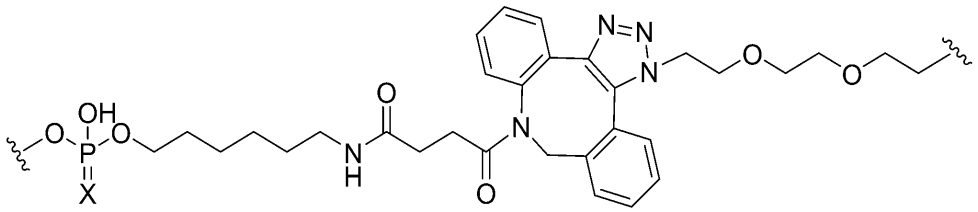
【０６７２】

実施形態１４６．前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、実施形態１～１４５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

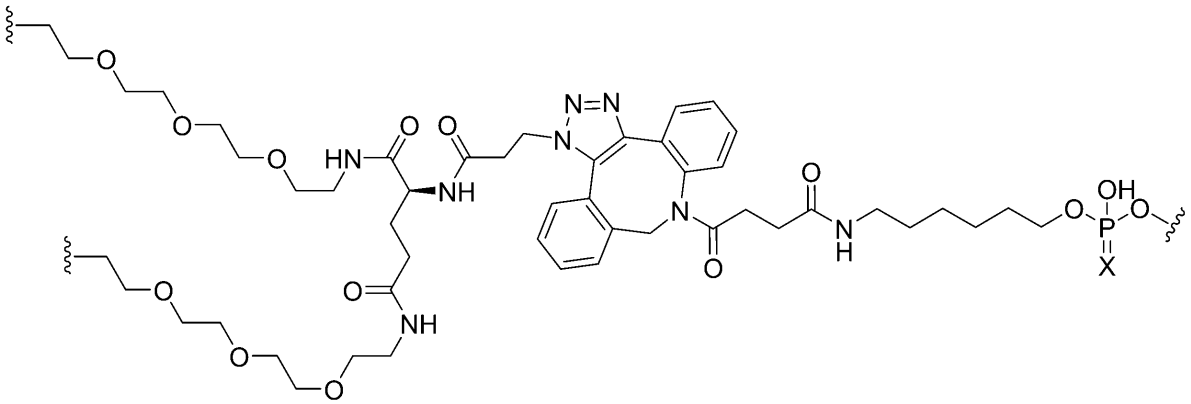
【０６７３】

実施形態１４７．L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、構造：

【化２８３】



または



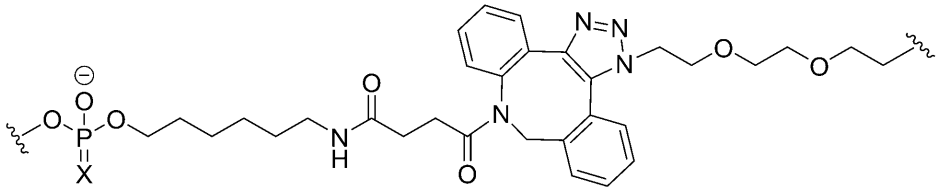
を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１～１４６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

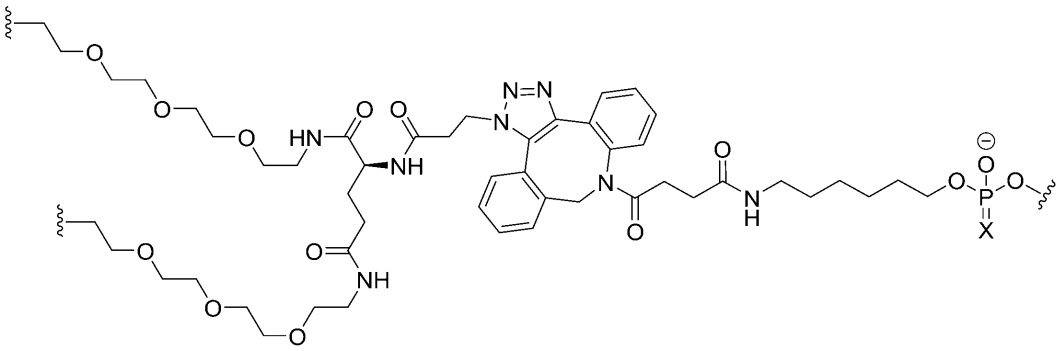
【０６７４】

実施形態１４８．L_1、L_2、L_3、及びL_4が、一緒になって、構造：

【化２８４】



または

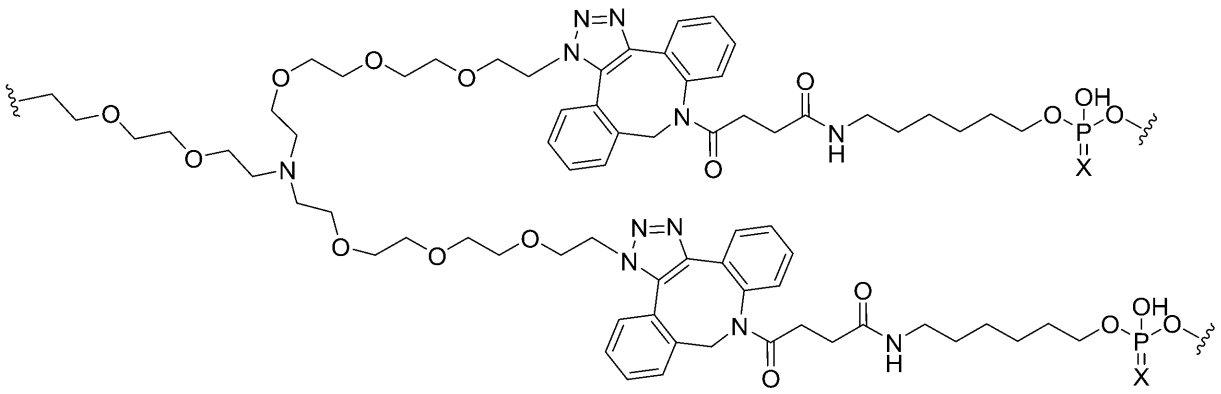


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

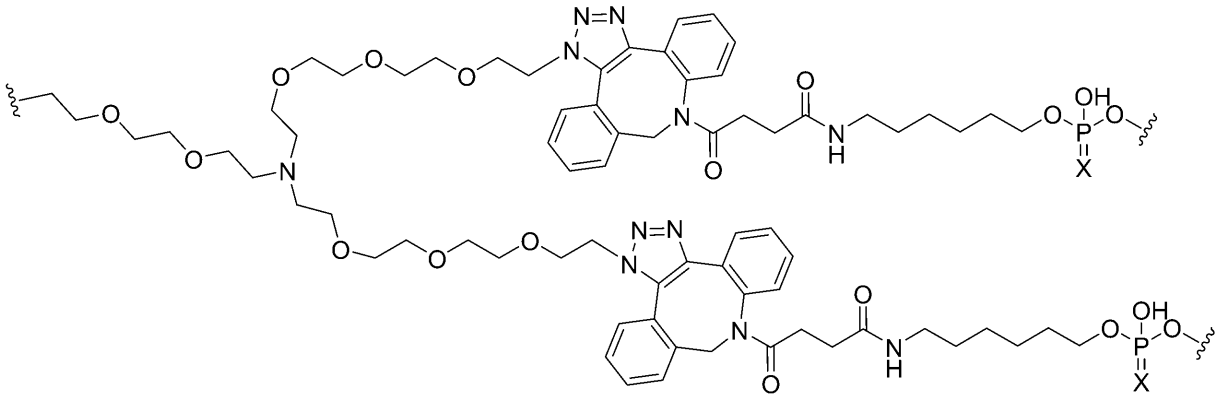
【０６７５】

実施形態１４９．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$が、一緒になって、構造：

【化２８５】



または



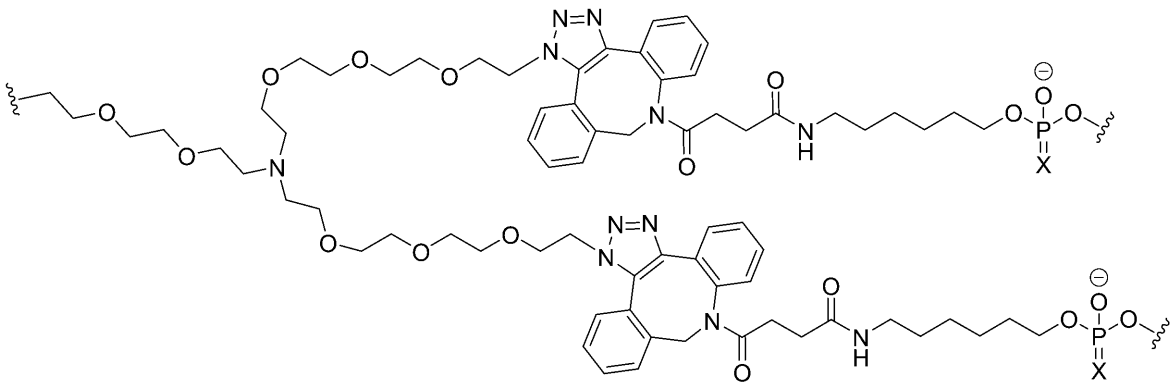
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１１８～１４６のいずれか１つに記載

の化合物、またはその塩。

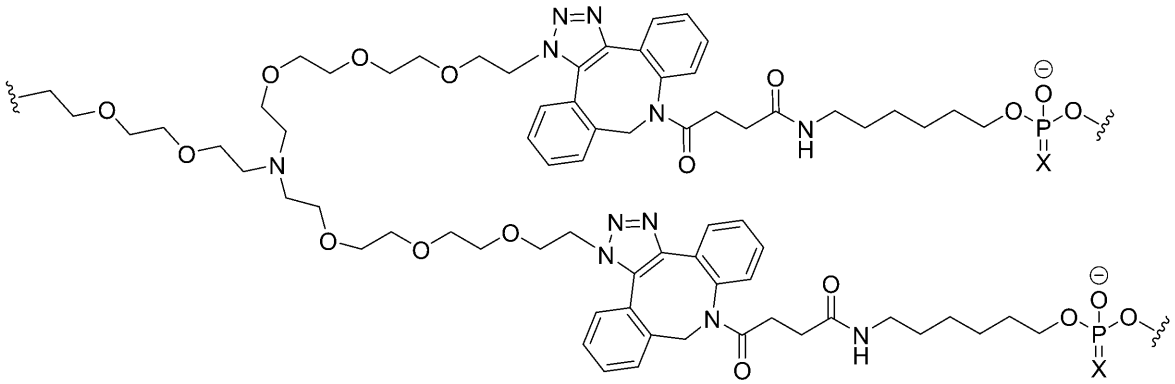
【０６７６】

実施形態１５０．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、Ｌ$_4$、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$、及びＬ$_7$が、一緒になって、構造：

【化２８６】



または

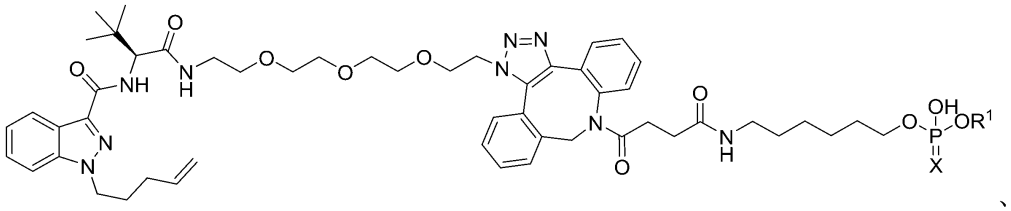


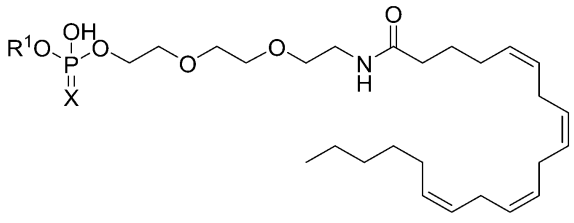
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

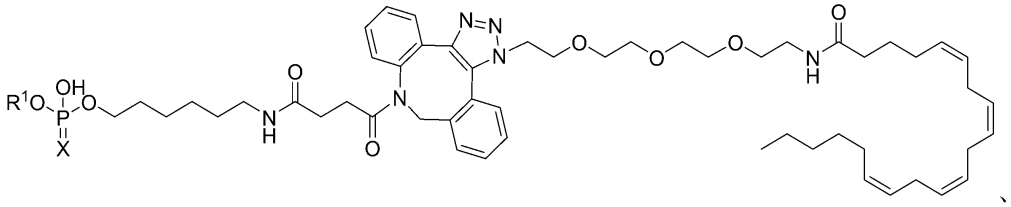
【０６７７】

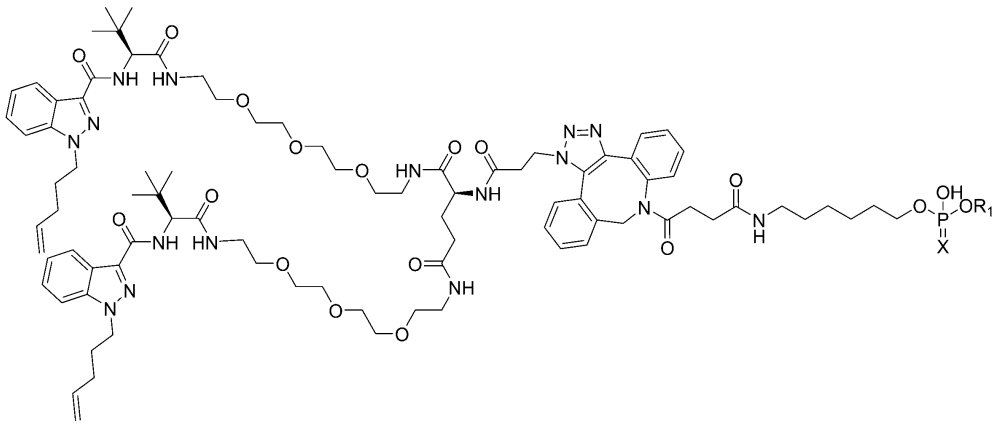
実施形態１５１．以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２８７】

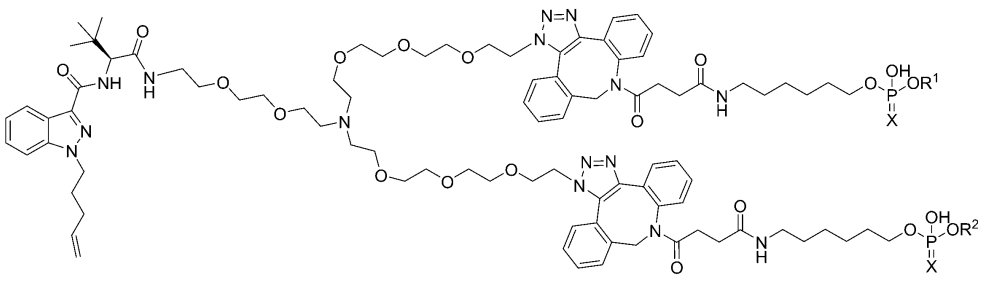

、


、


、



または

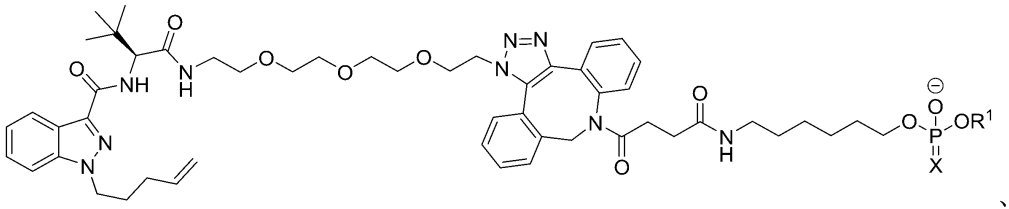


（式中、
R^1及びR^2は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

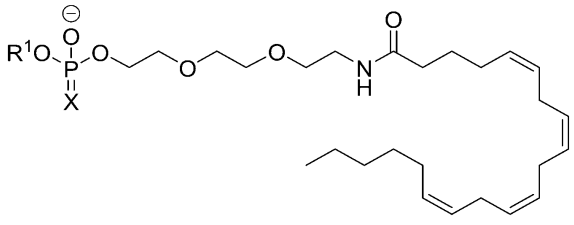
【０６７８】

実施形態１５２．前記化合物が、以下の構造を含む、実施形態１５１に記載の化合物：

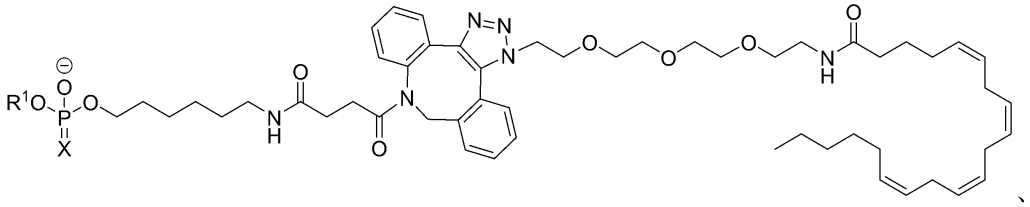
【化２８８】



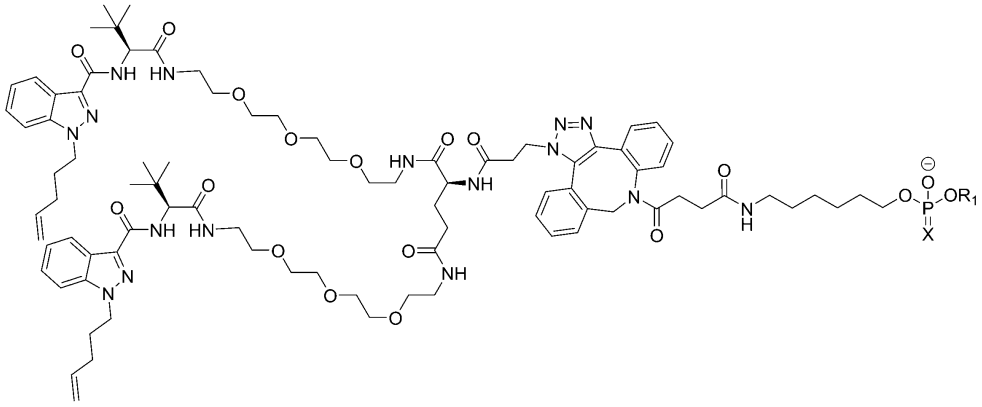
、



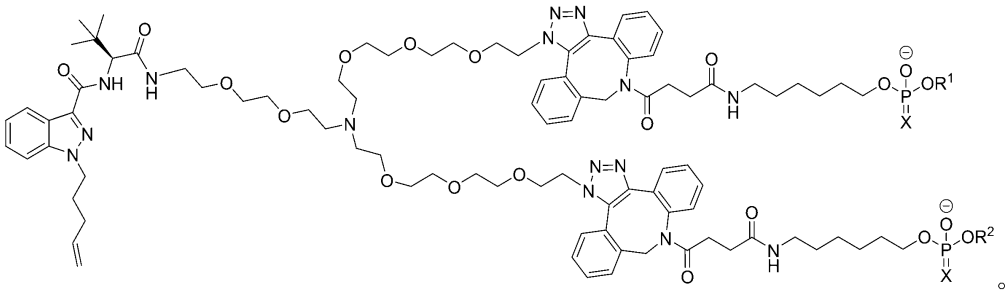
、



、



または

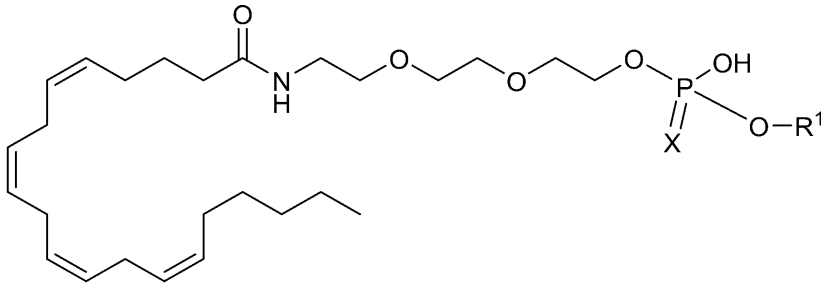


。

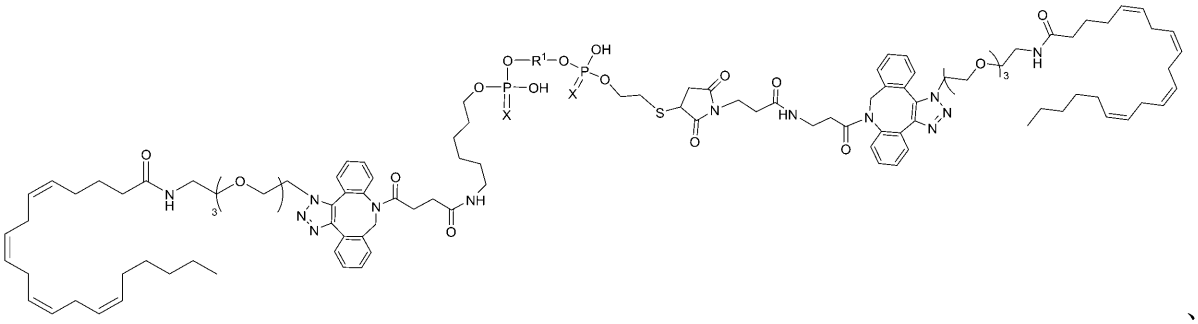
【０６７９】

実施形態１５３．以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

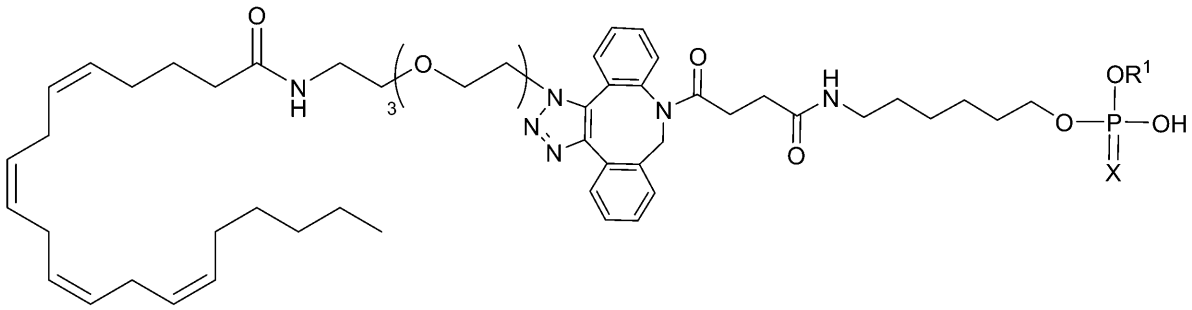
【化２８９－１】



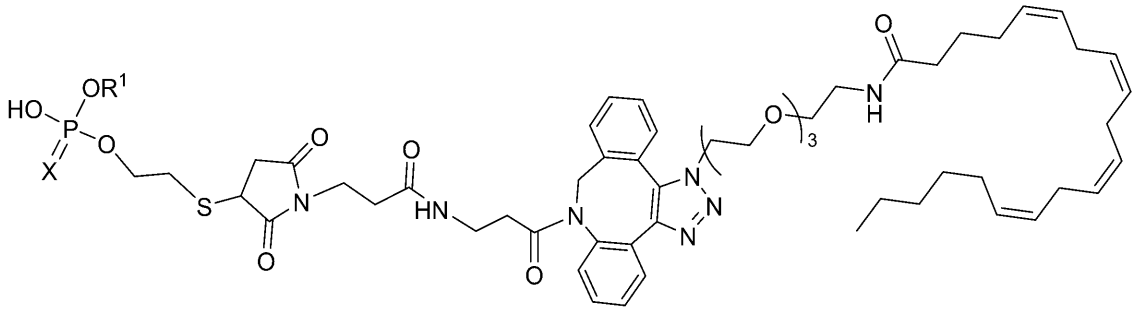
、



、

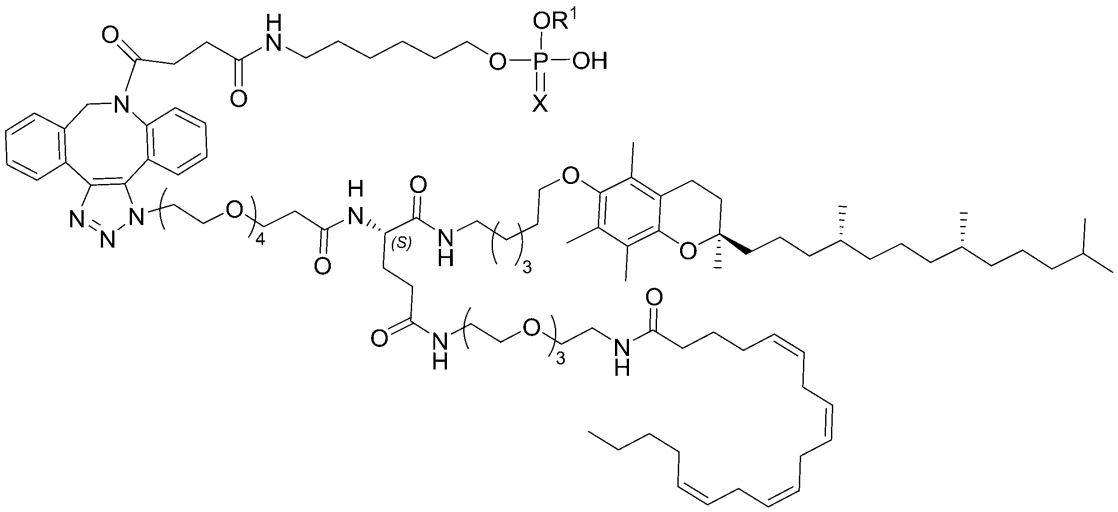


、

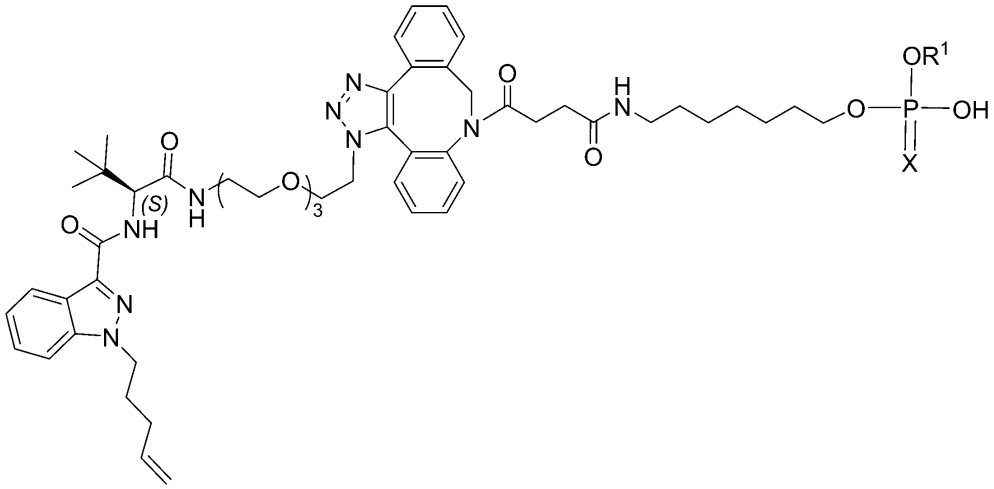


、

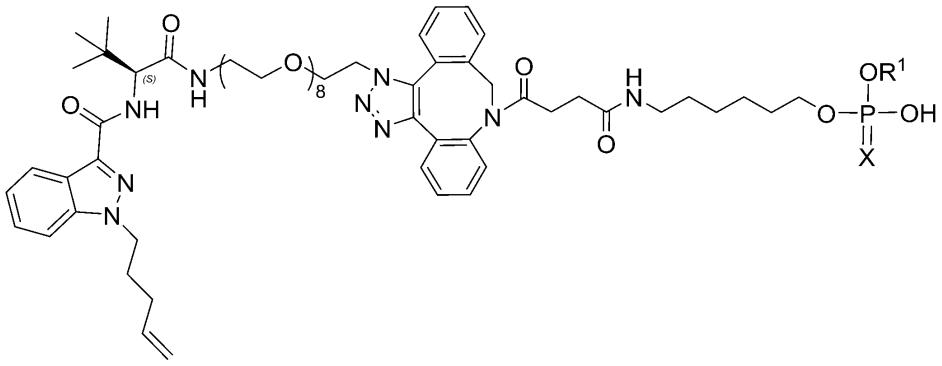
【化２８９－２】



、

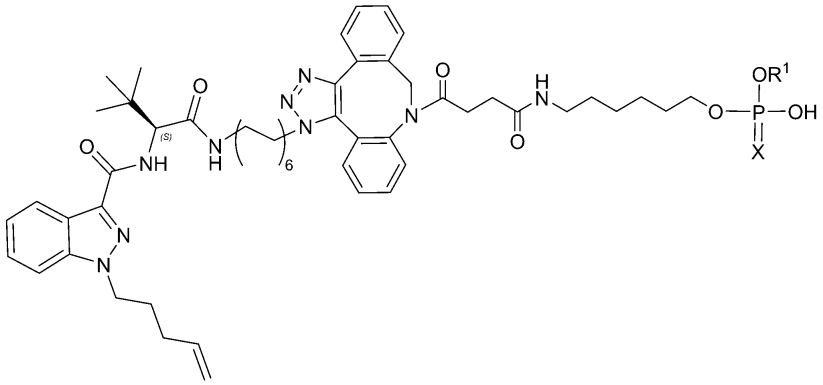


、

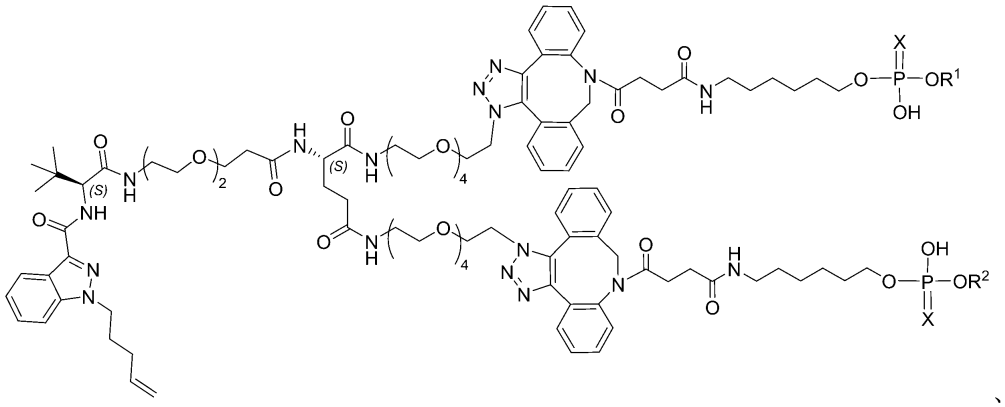


、

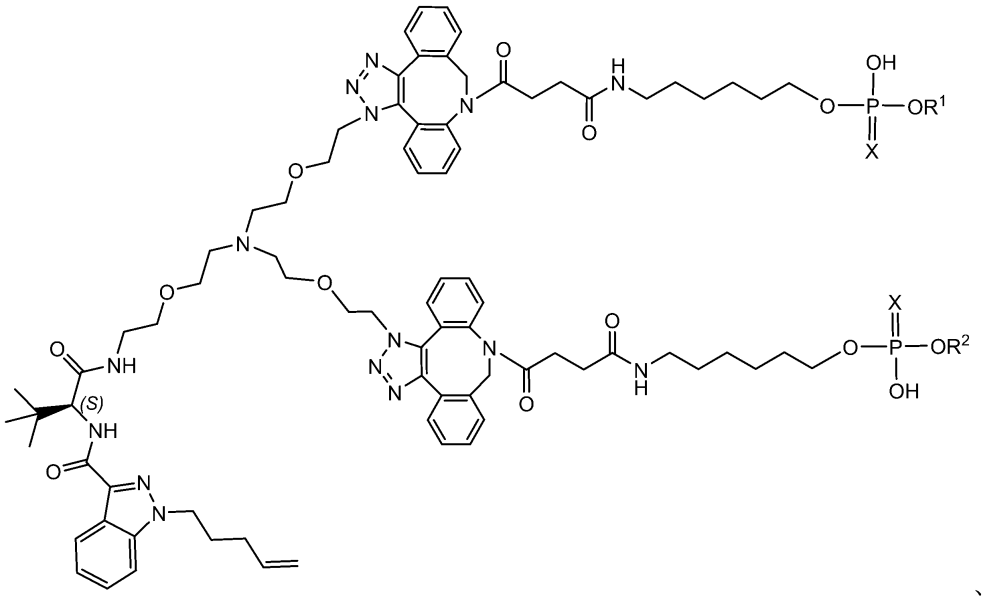
【化２８９－３】



、

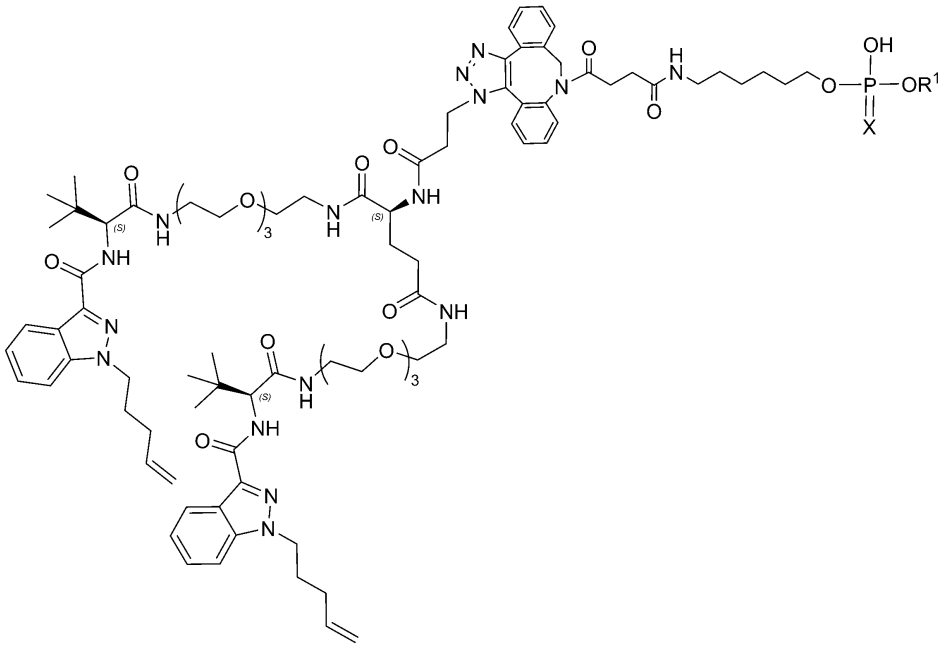


、

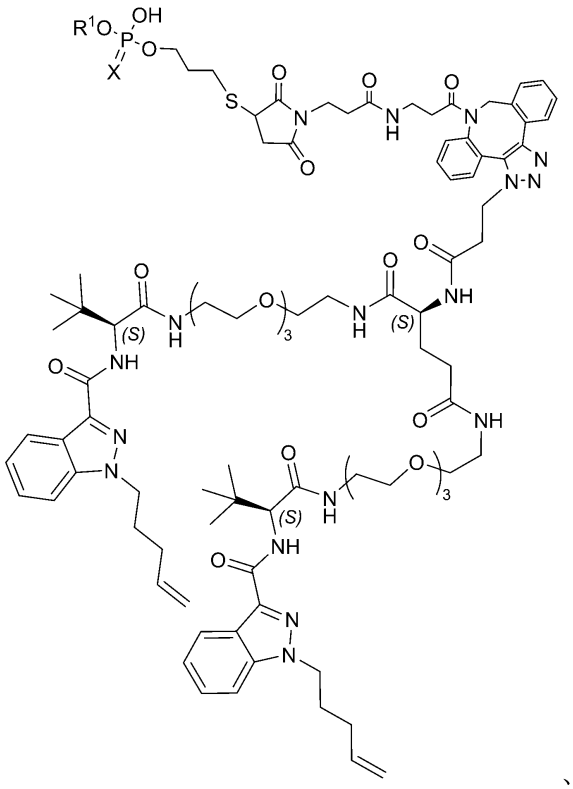


、

【化２８９－４】

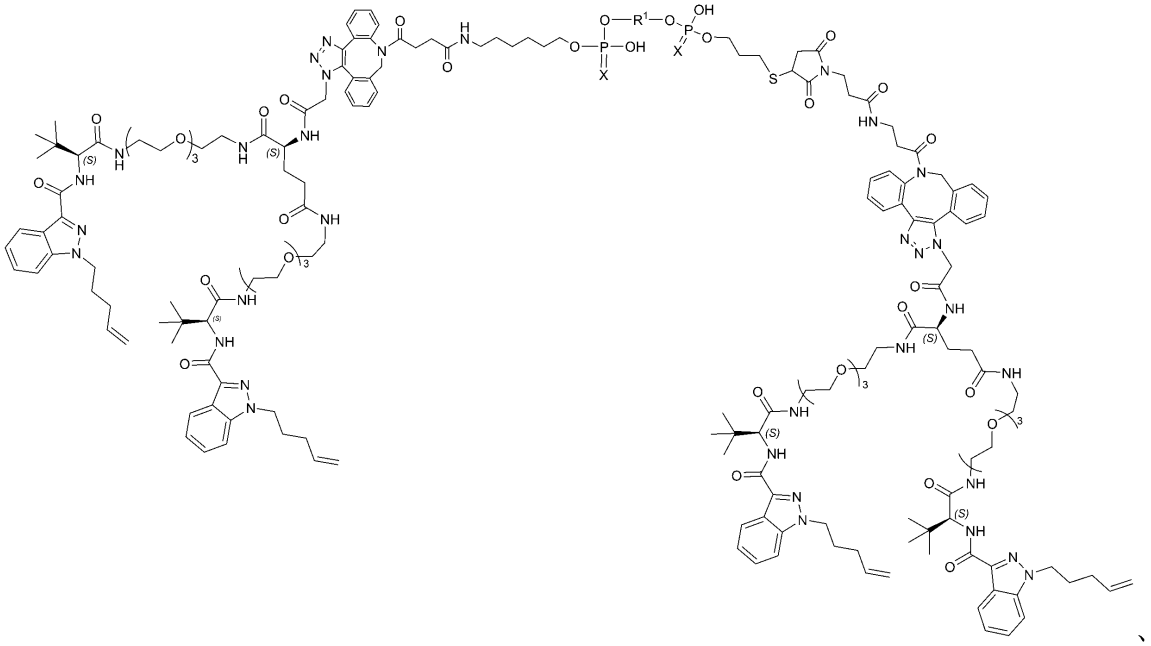


、

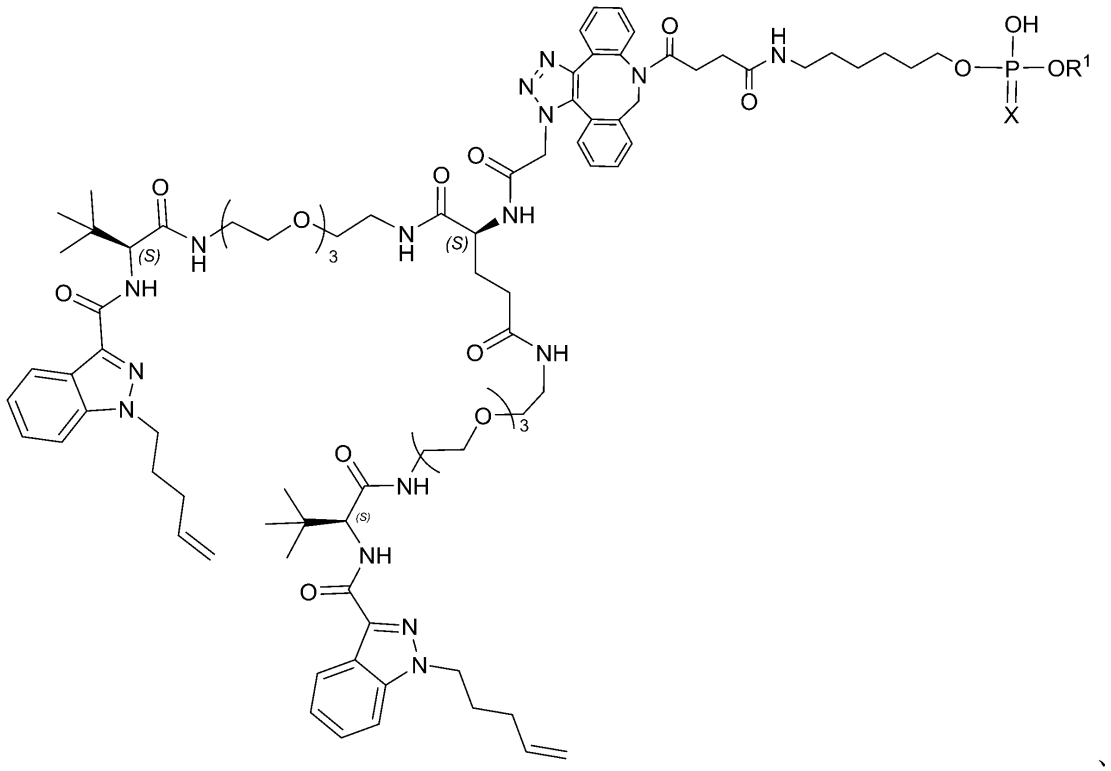


、

【化２８９－５】

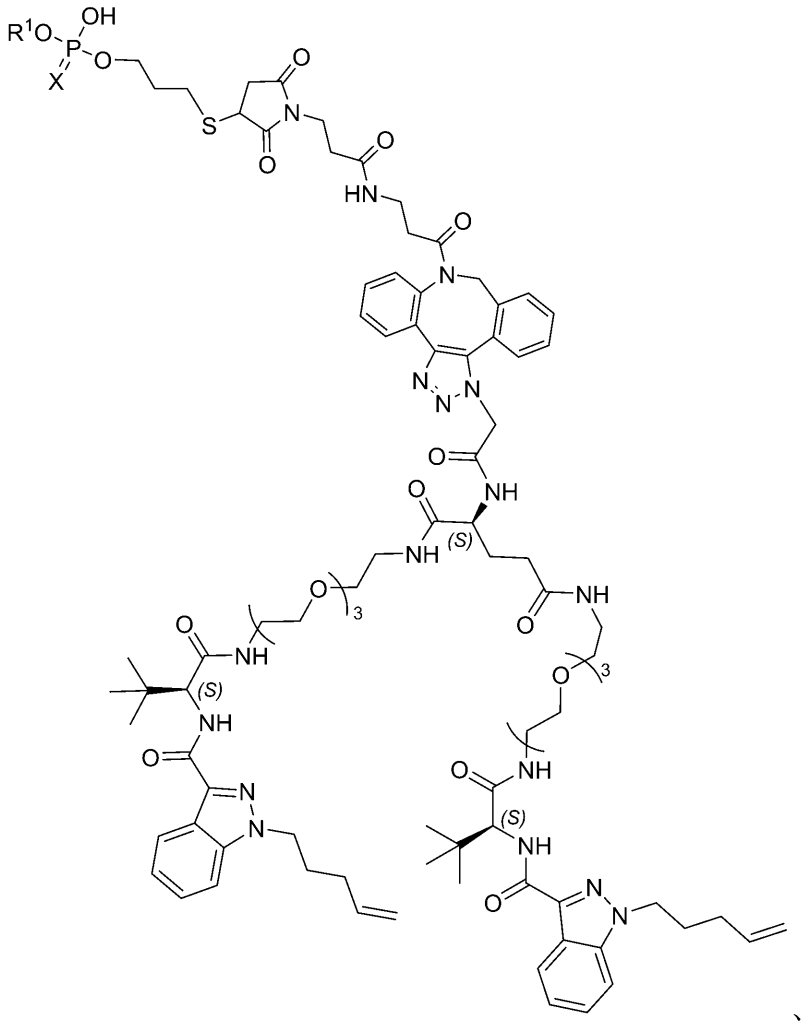


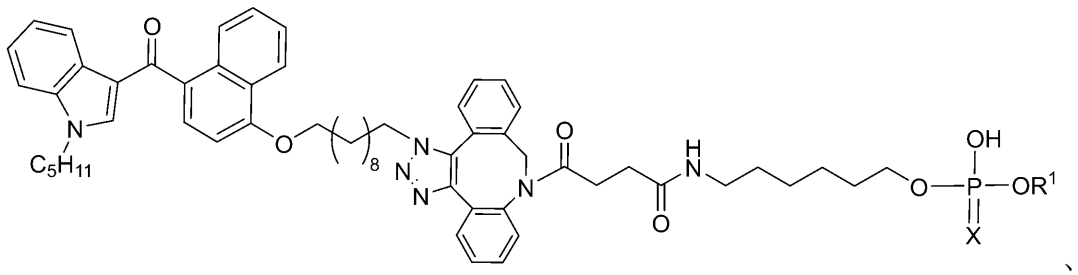
、



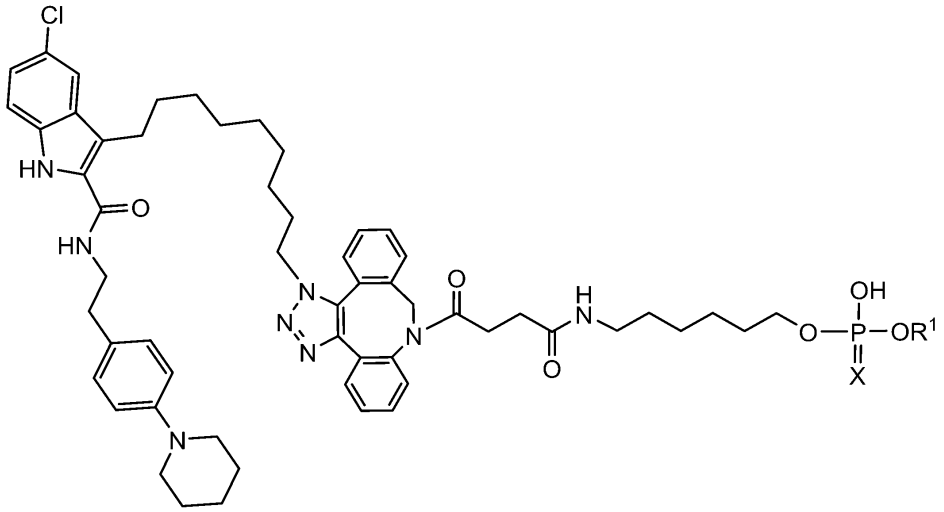
、

【化２８９－６】

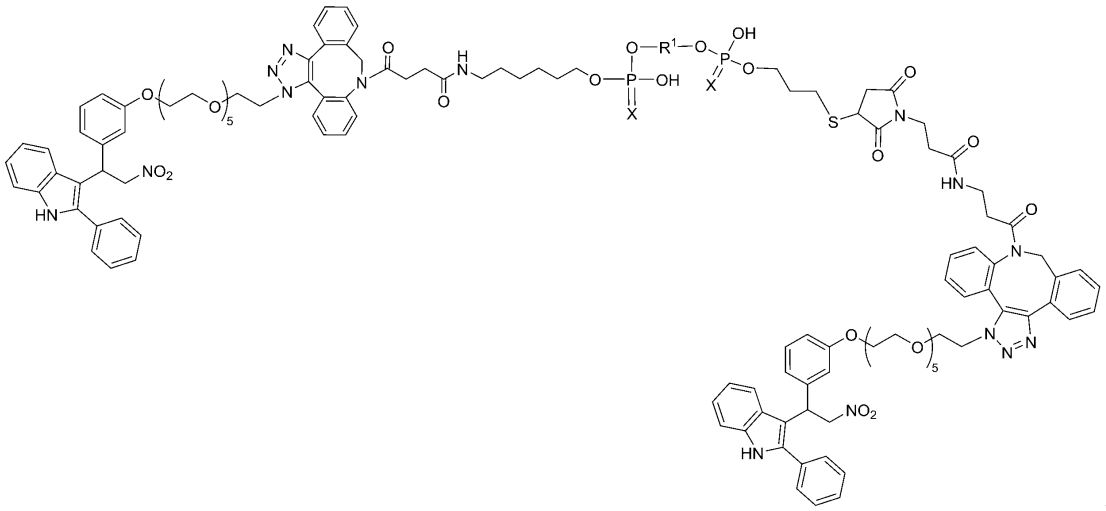




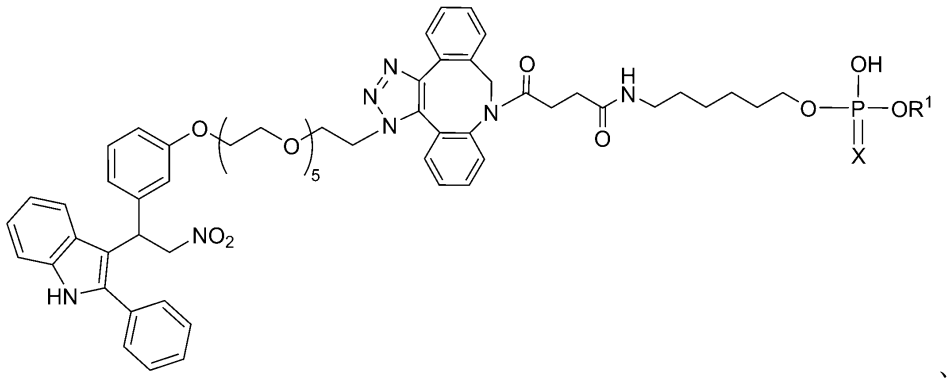
【化２８９－７】



、

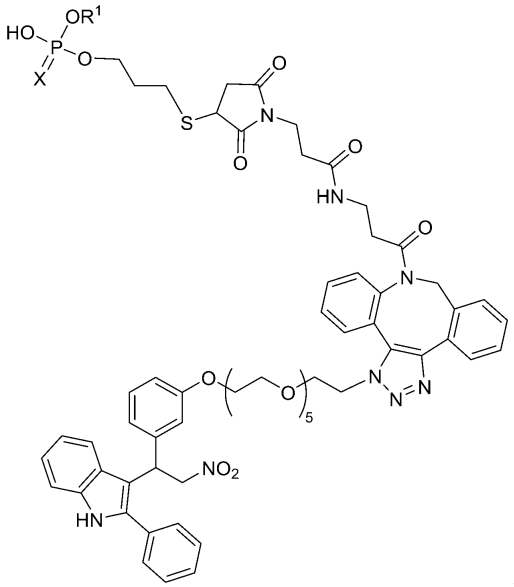


、

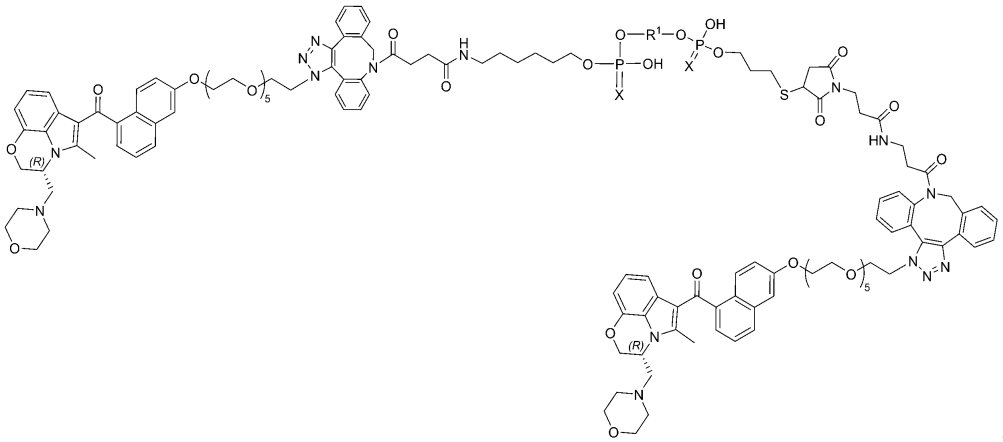


、

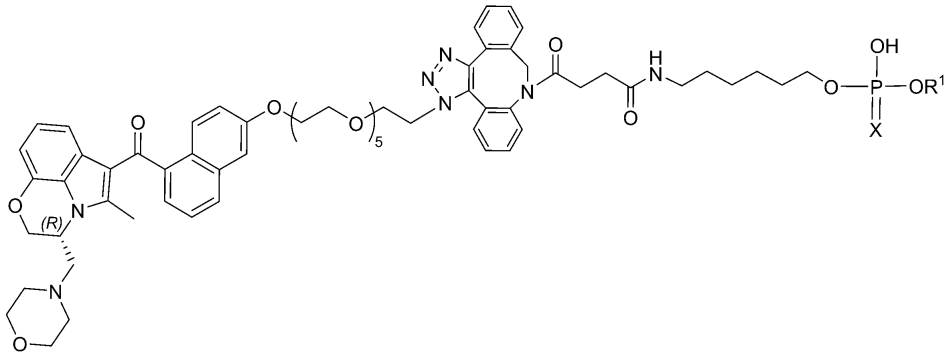
【化２８９－８】



、

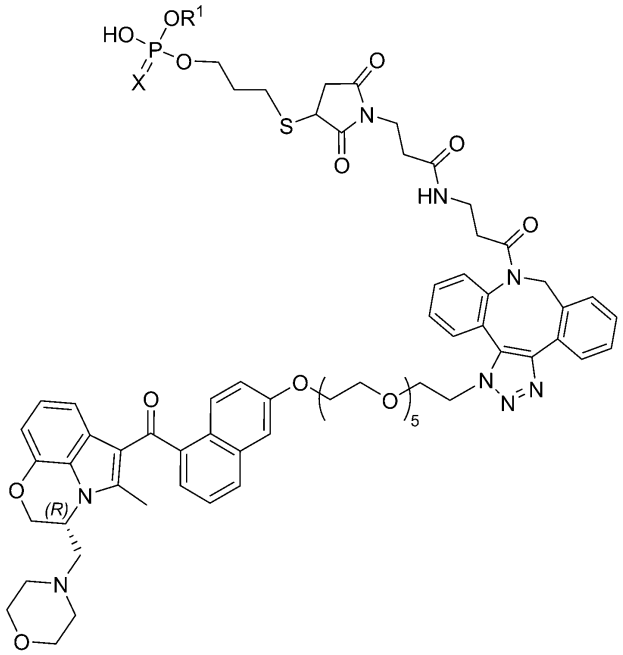


、

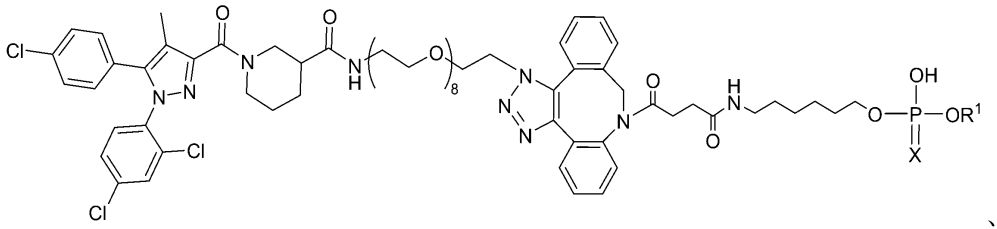


、

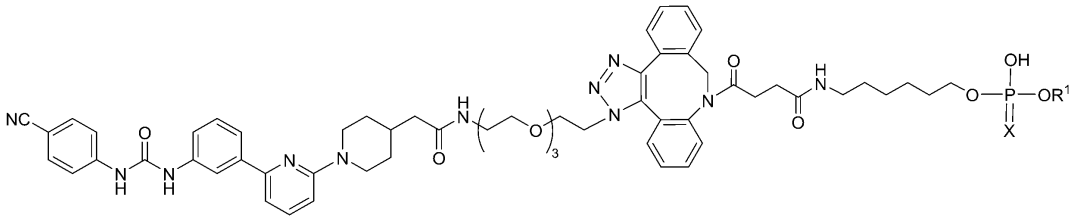
【化２８９－９】



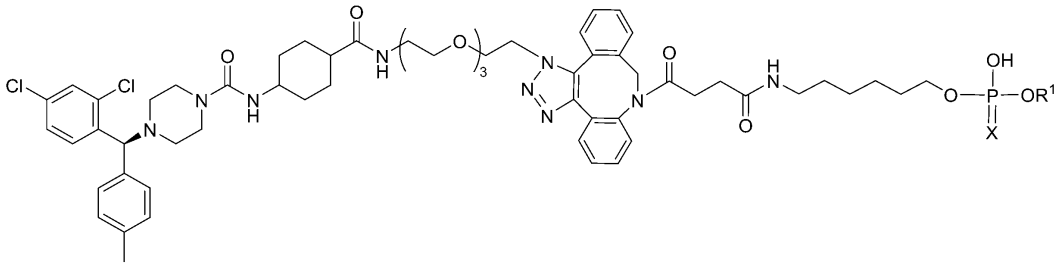
、



、

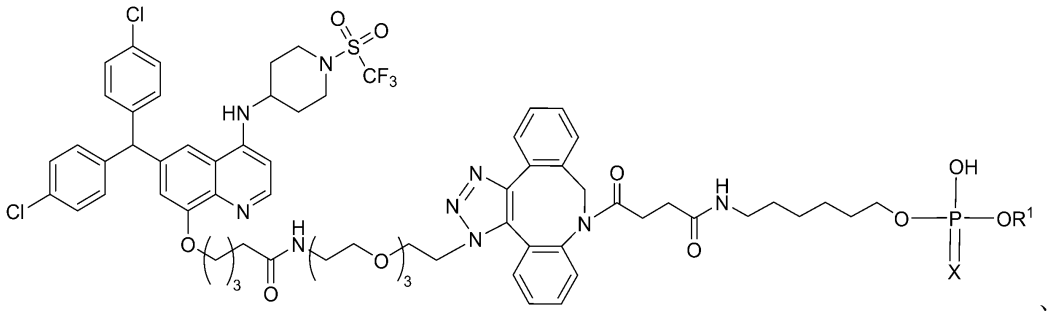


、

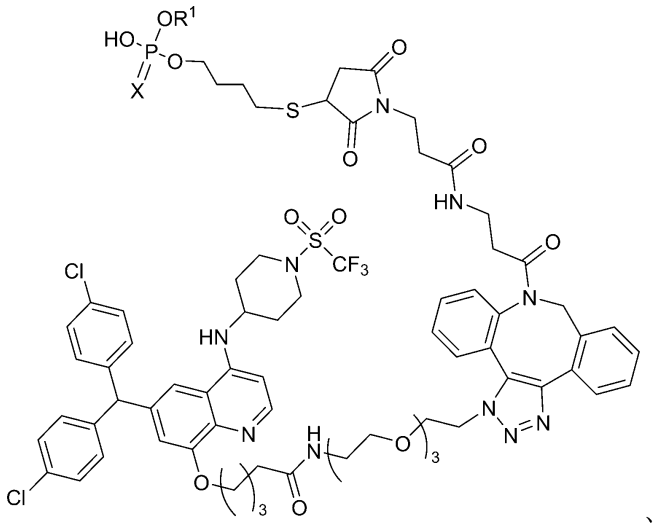


、

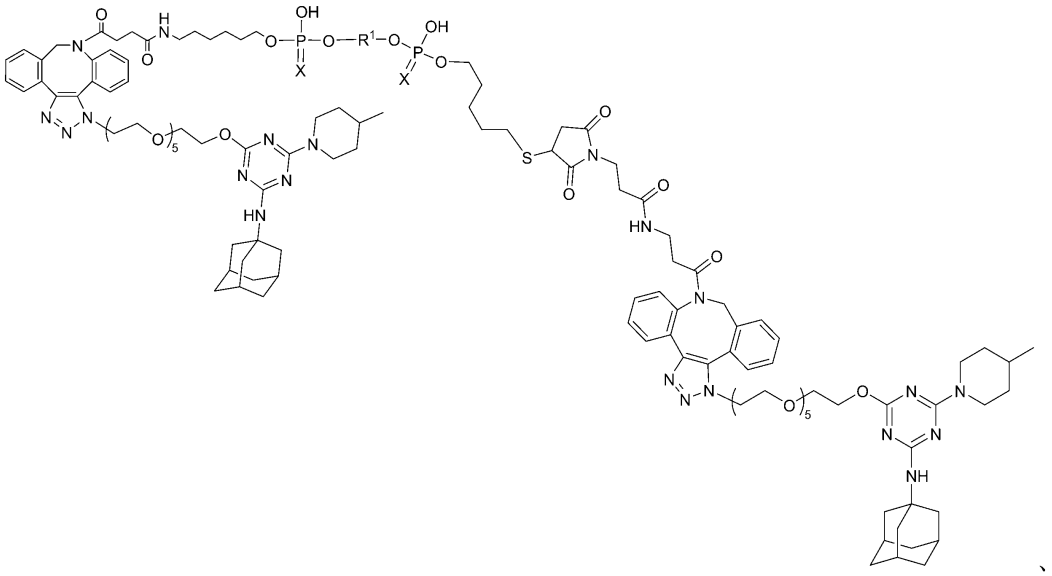
【化２８９－１０】



、

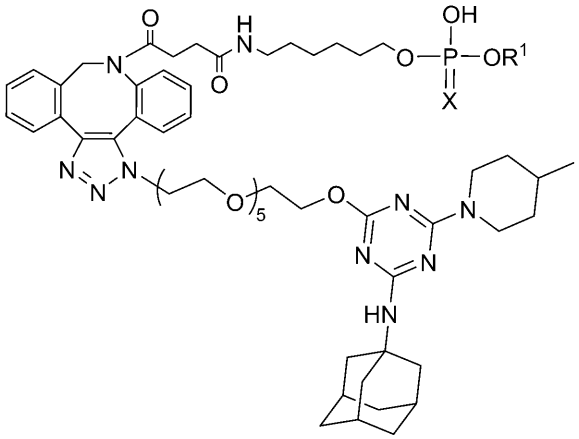


、

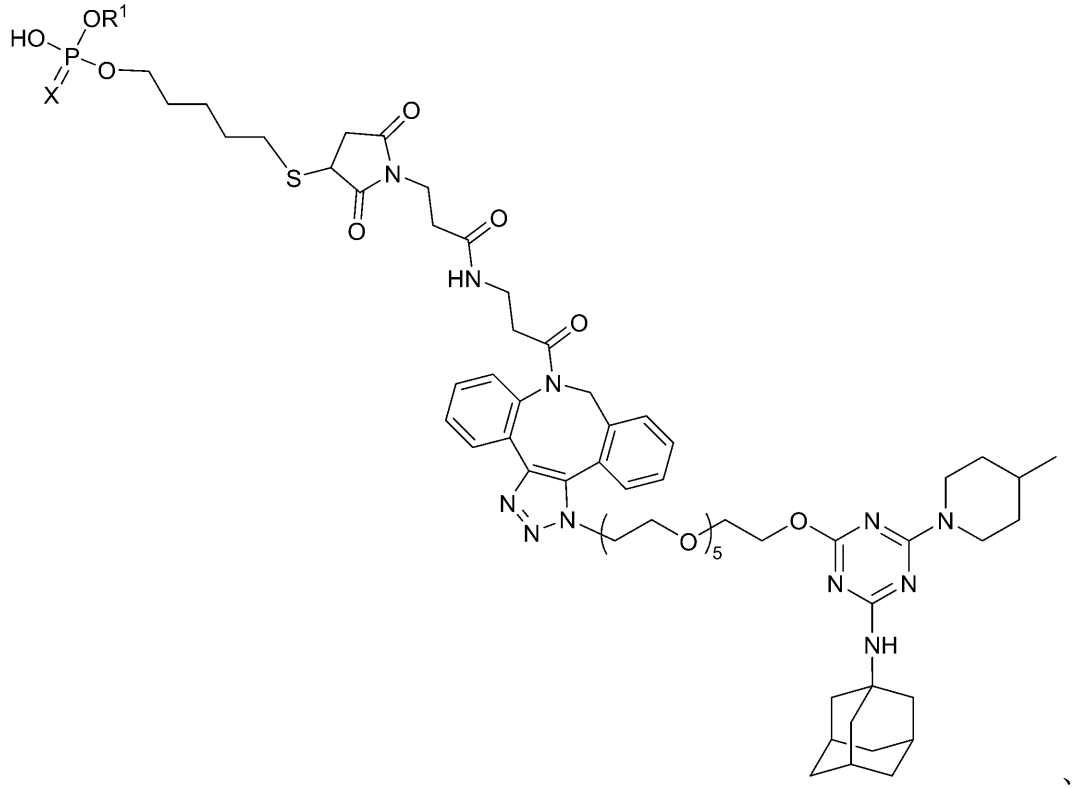


、

【化２８９－１１】

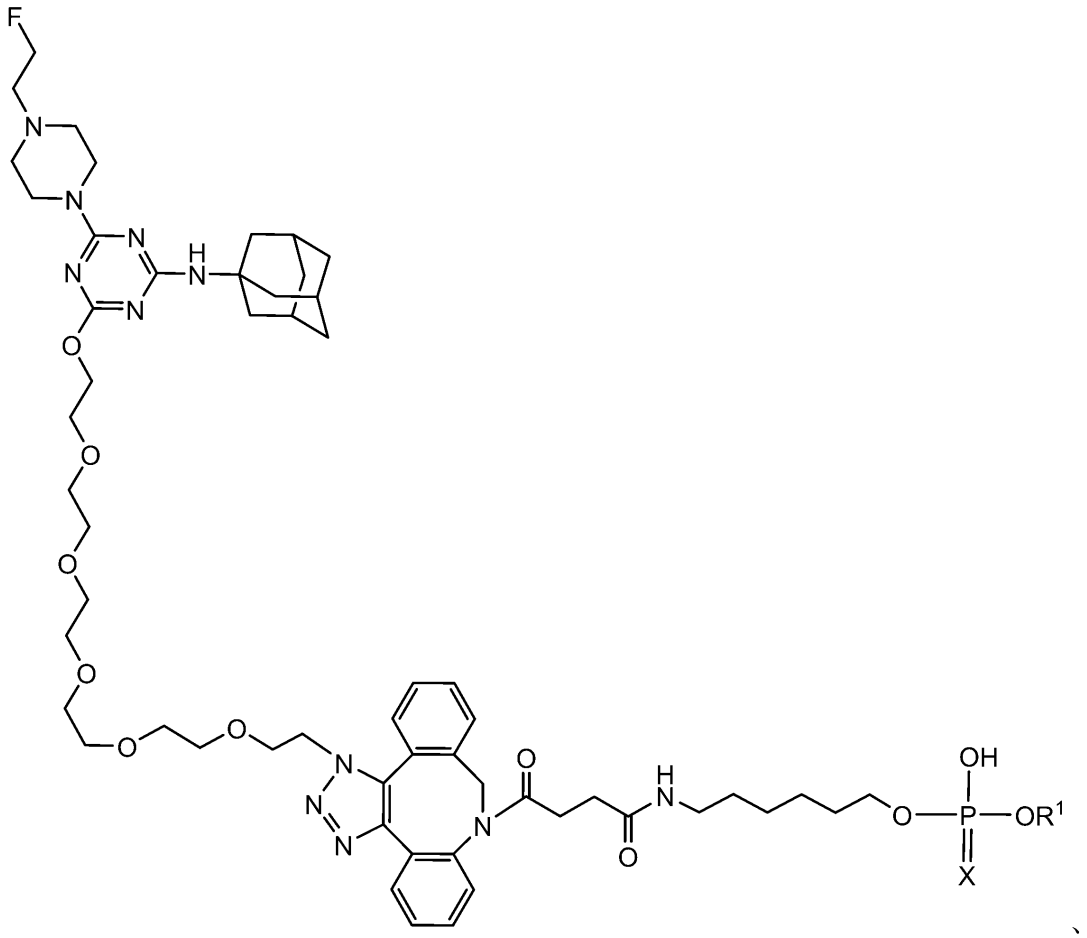


、

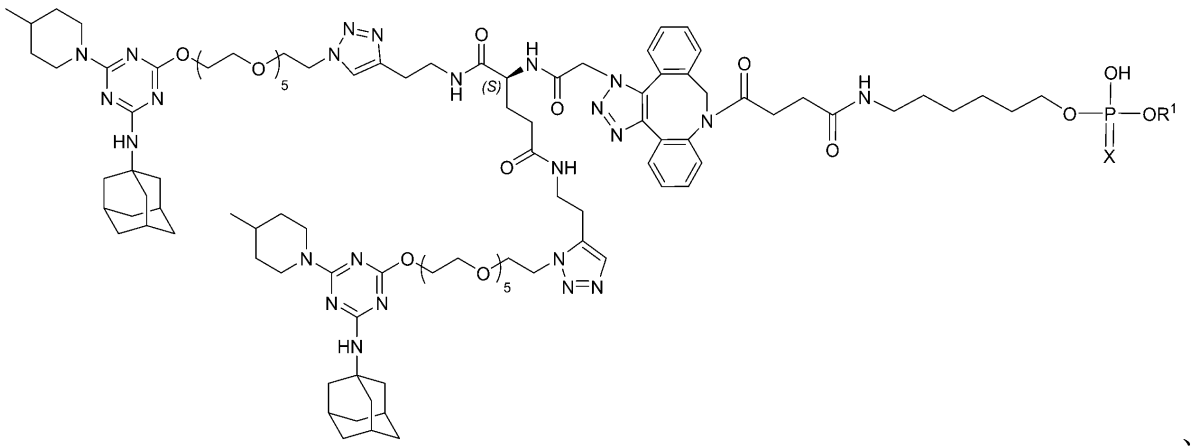


、

【化２８９－１２】



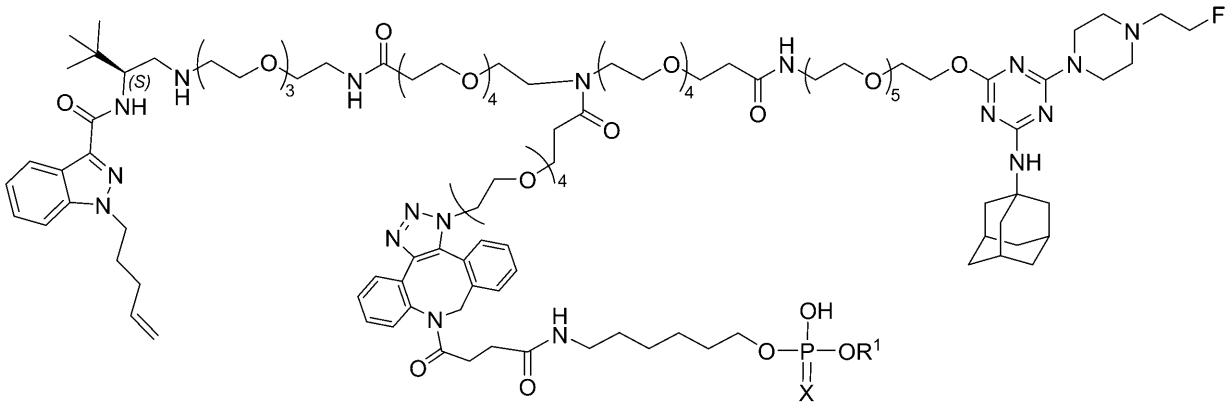
、



、

または

【化２８９－１３】

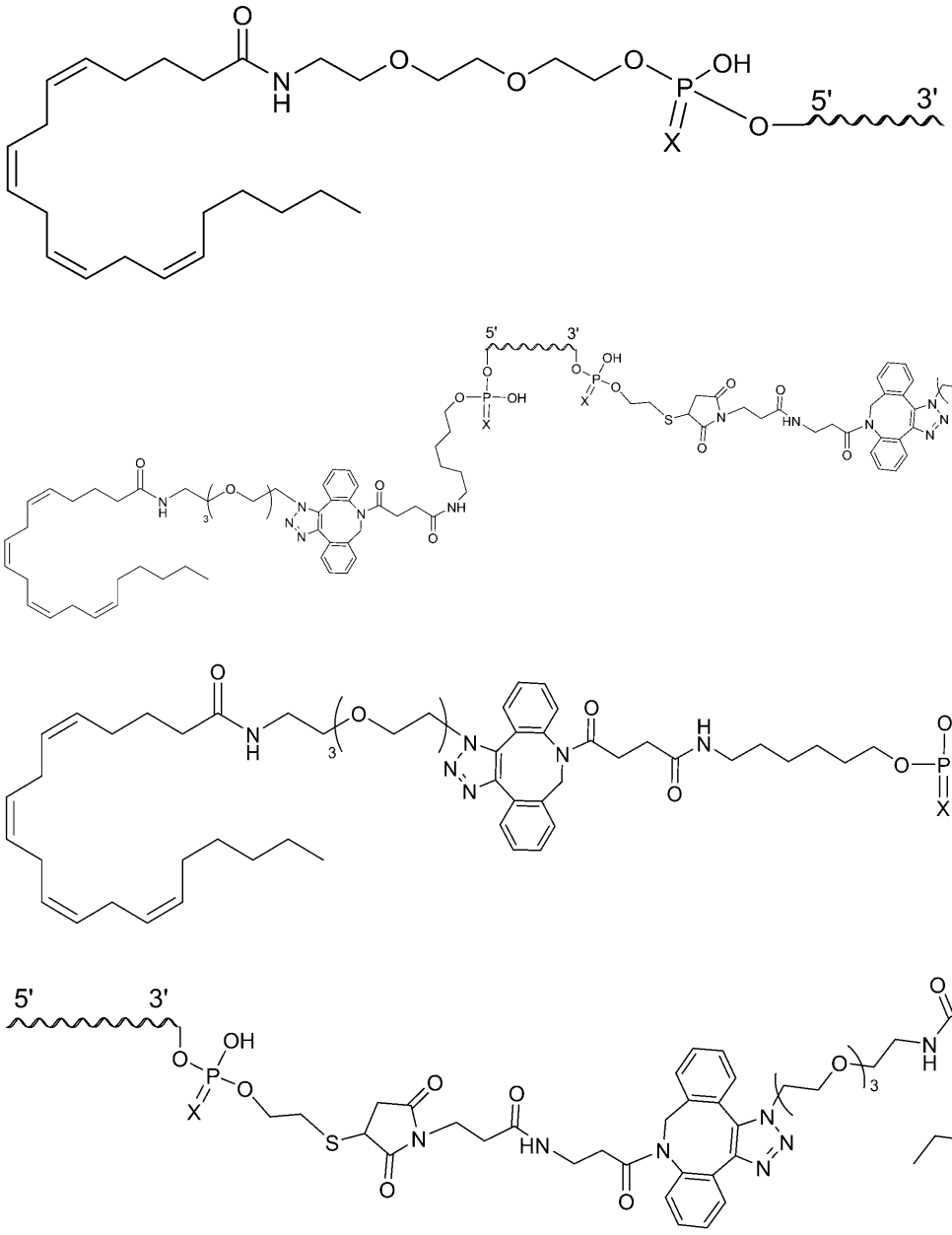


（式中、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立して、１つ以上のオリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、及び／またはペプチドを含み、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

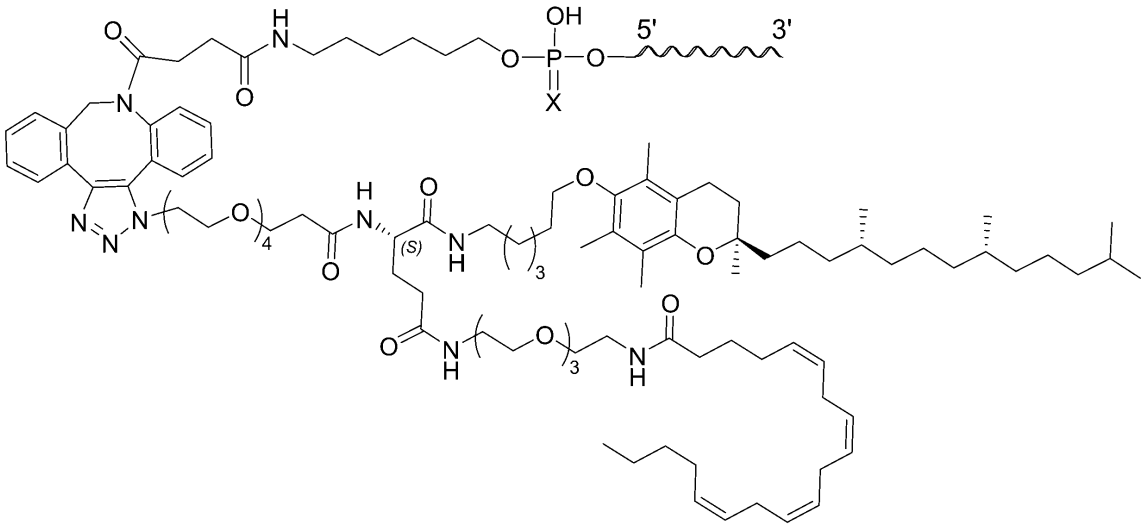
【０６８０】

実施形態１５４．前記化合物が、以下の構造を含む、実施形態１～１４９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

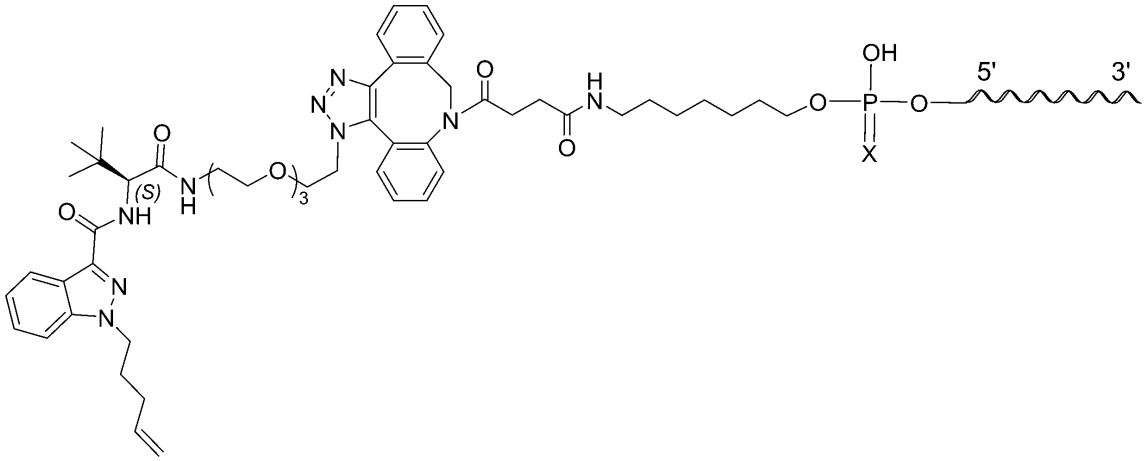
【化２９０－１】



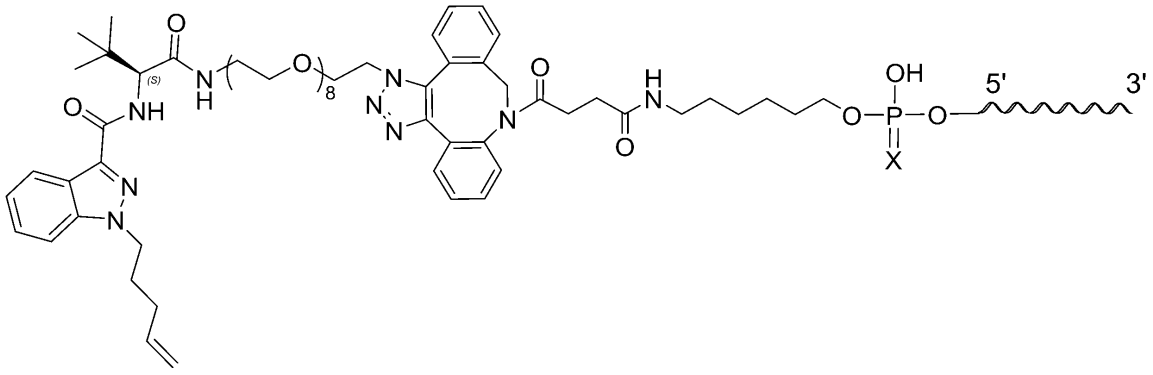
【化２９０－２】



、

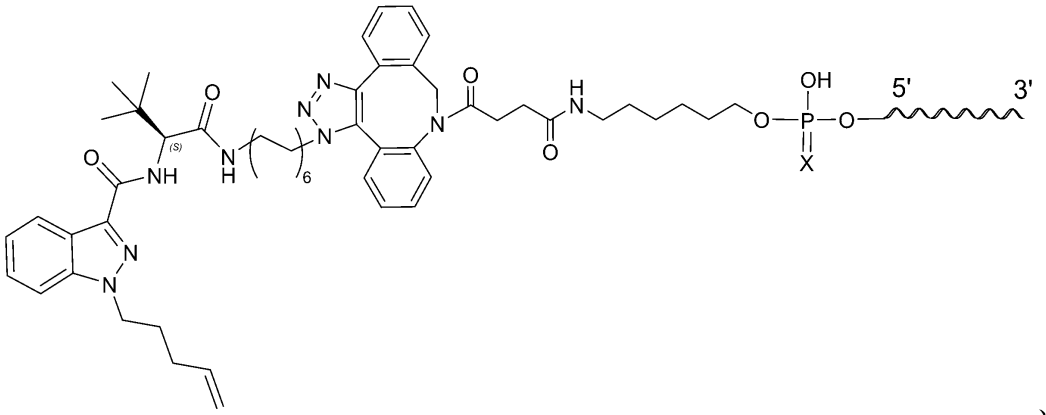


、

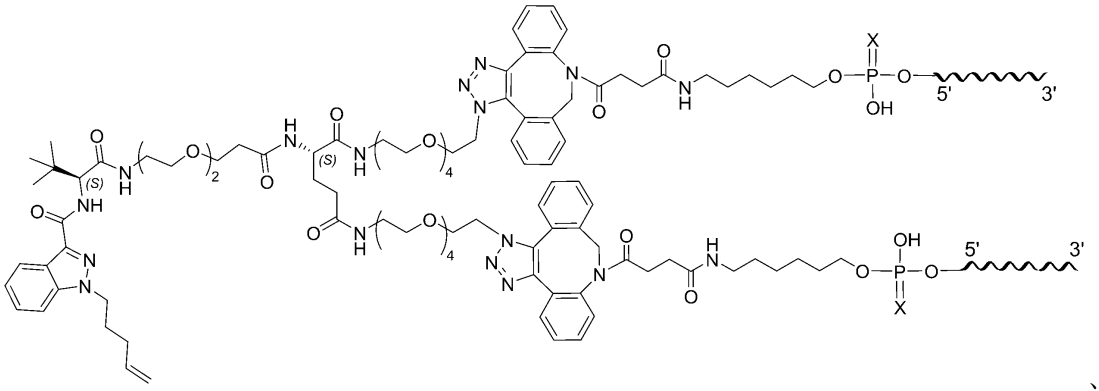


、

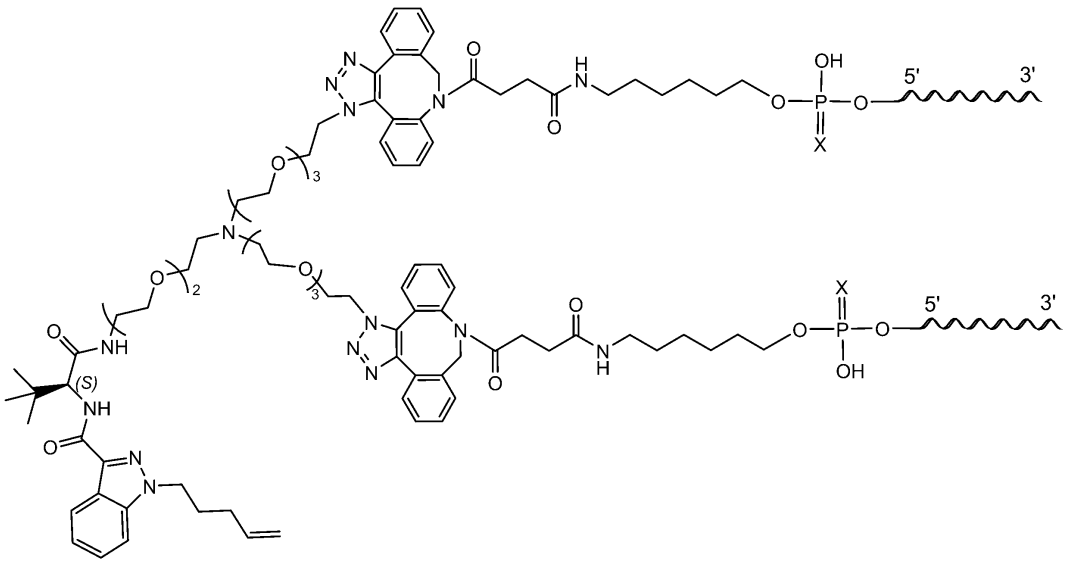
【化２９０－３】



、

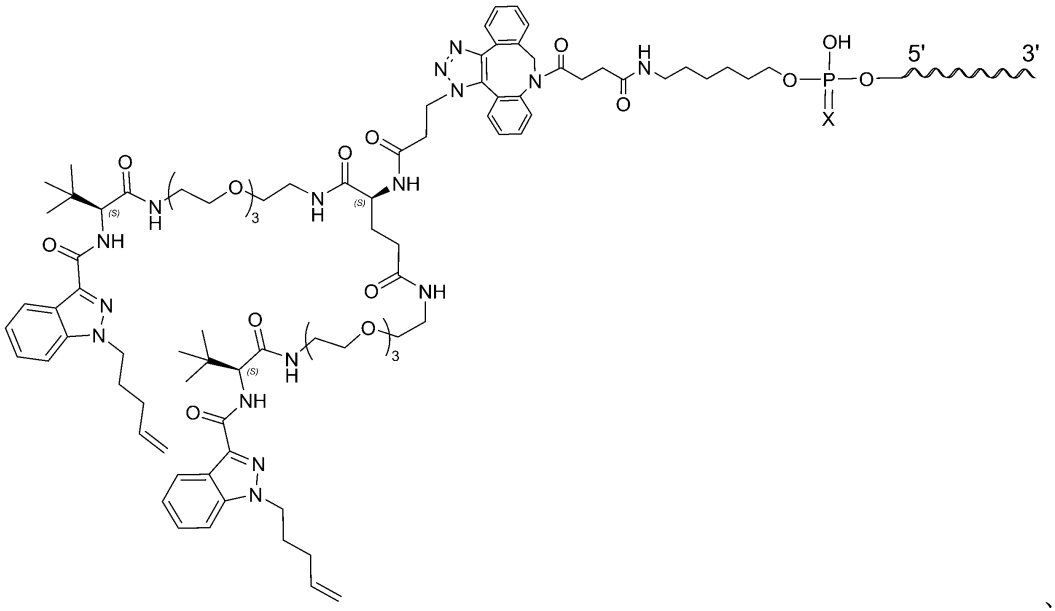


、

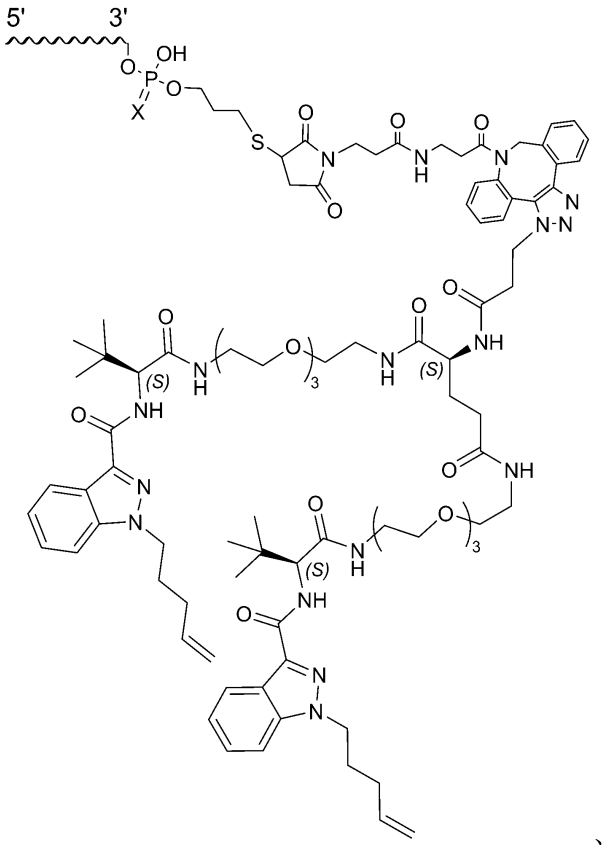


、

【化２９０－４】

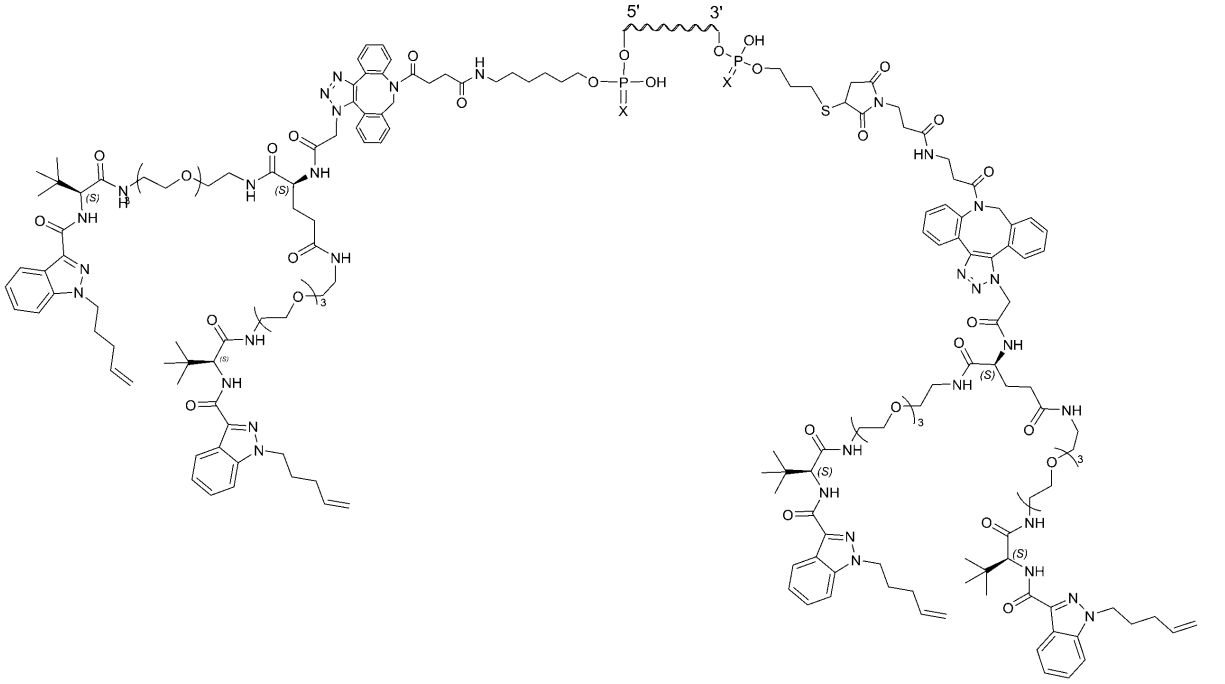


、

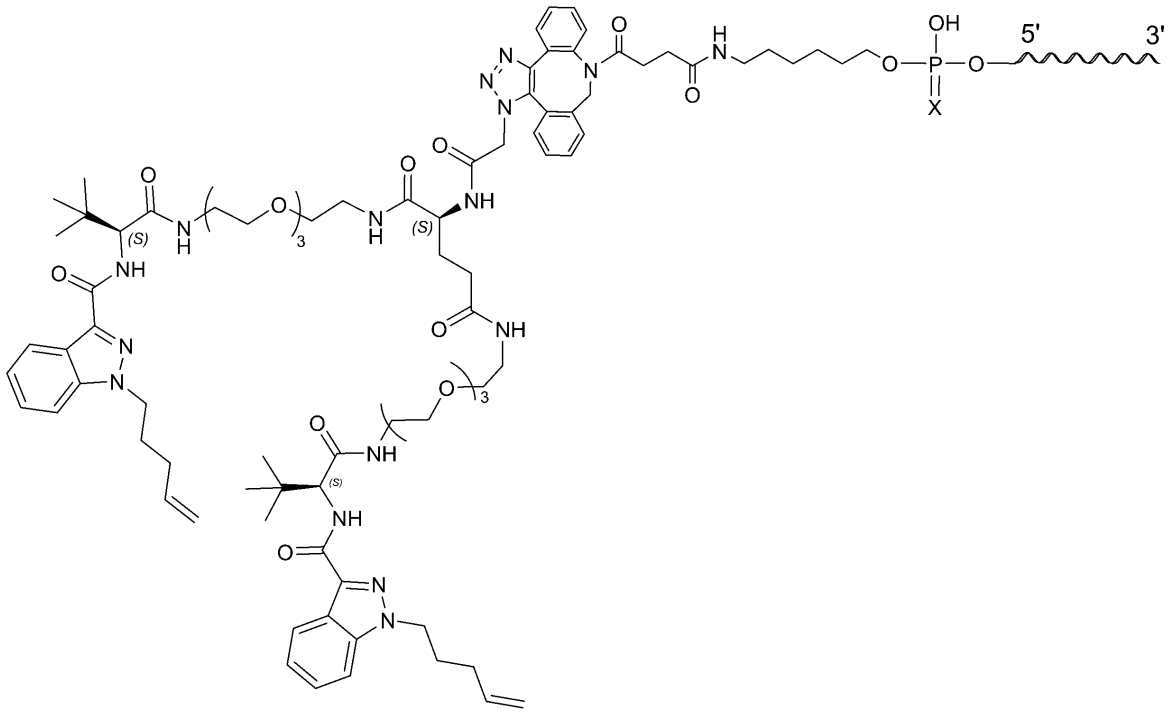


、

【化２９０－５】

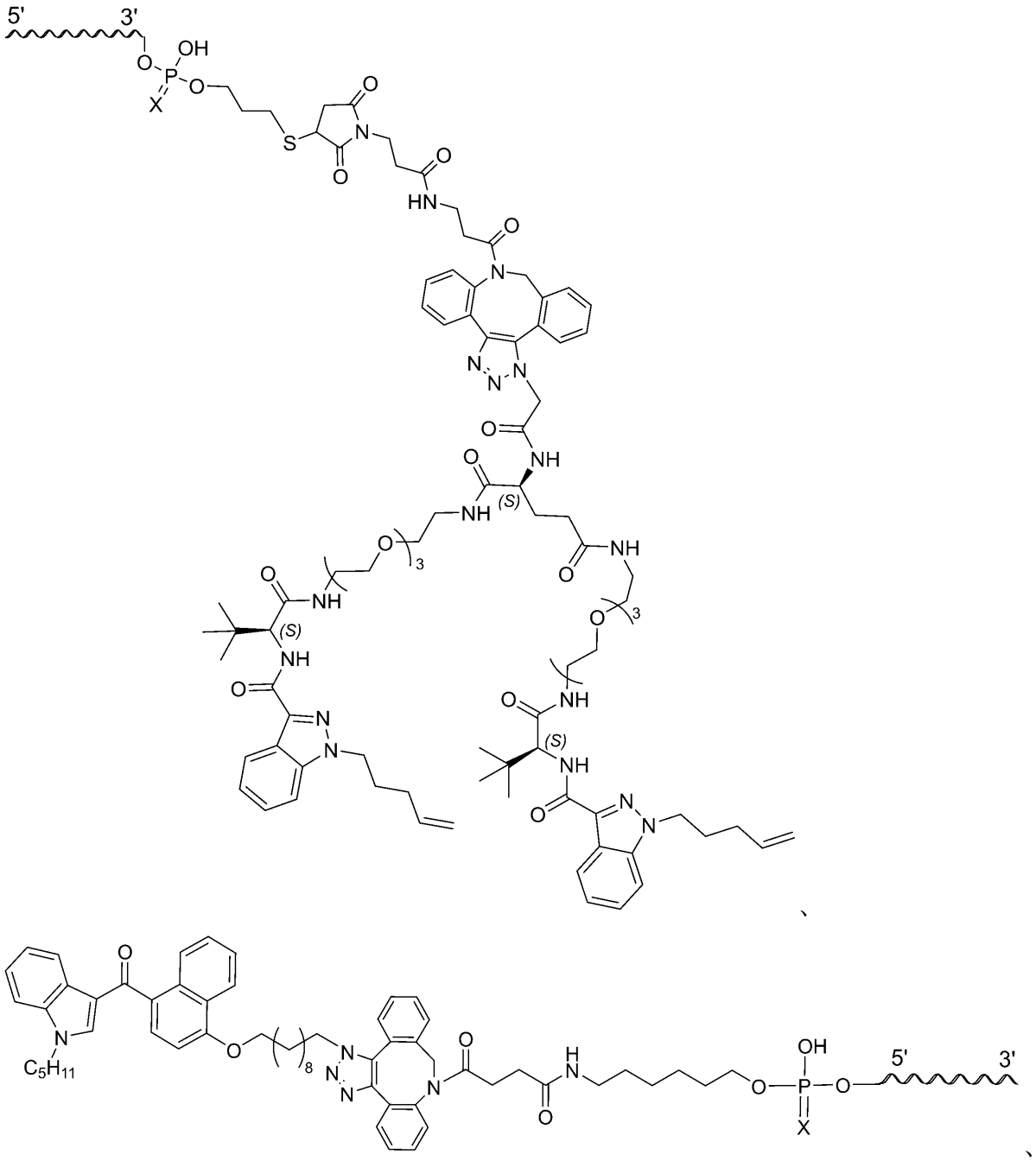


、

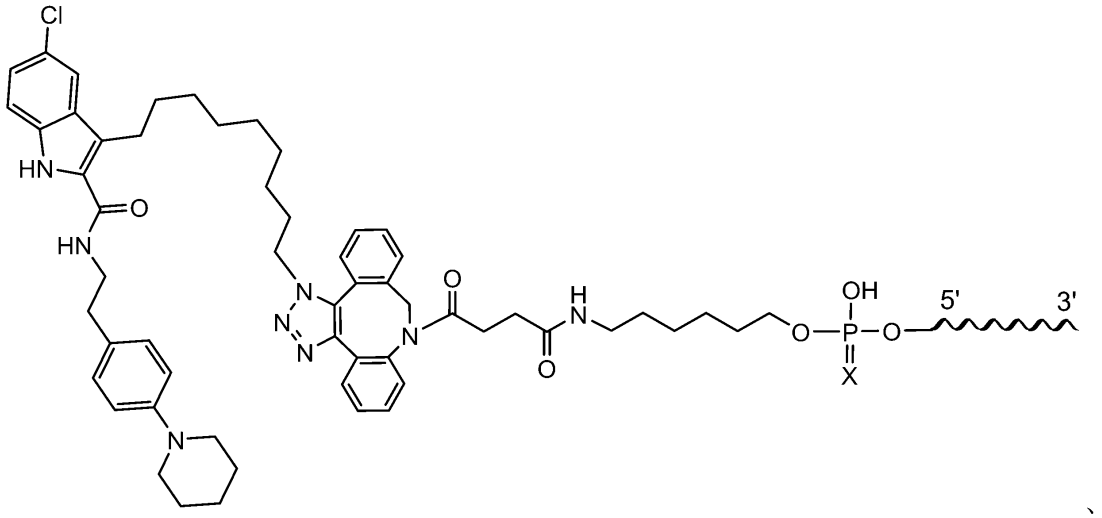


、

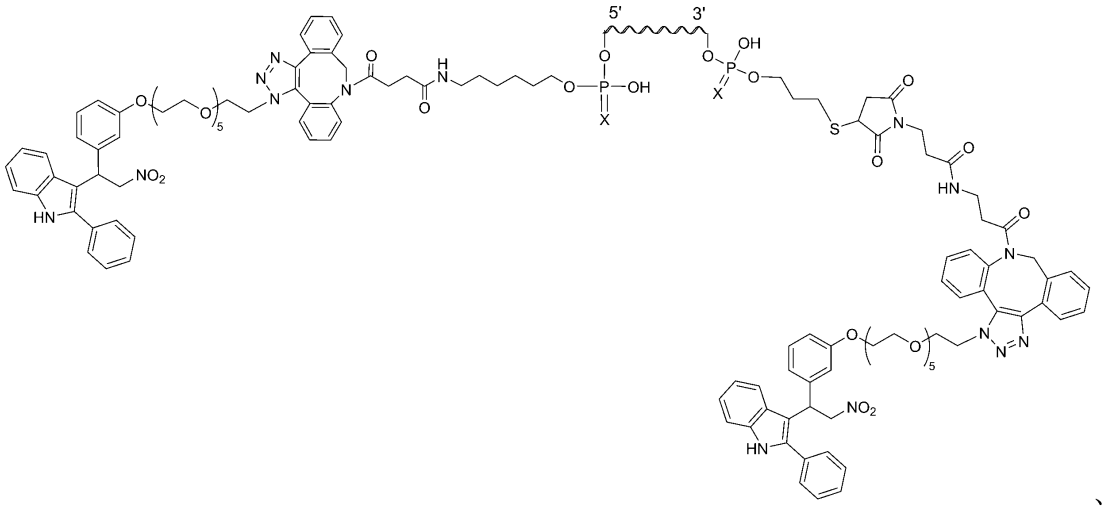
【化２９０－６】



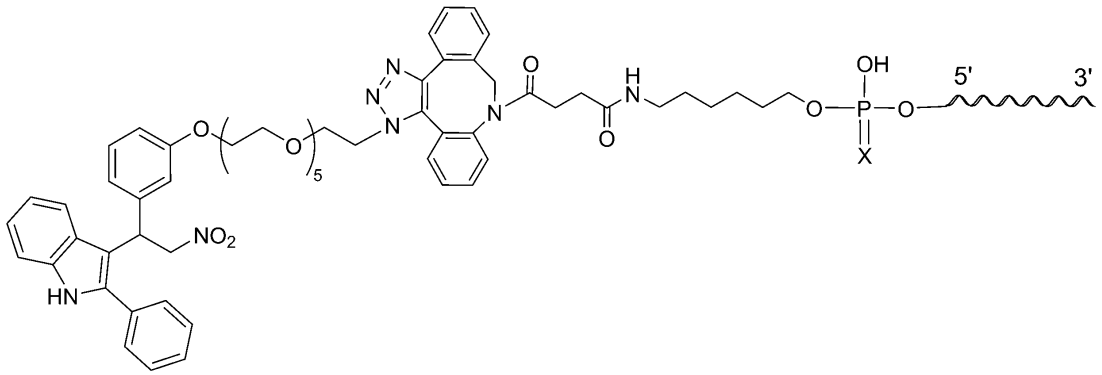
【化２９０－７】



、

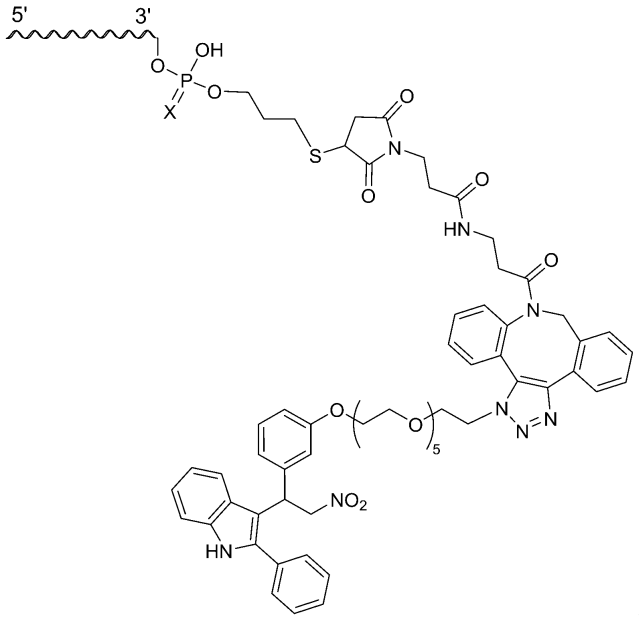


、

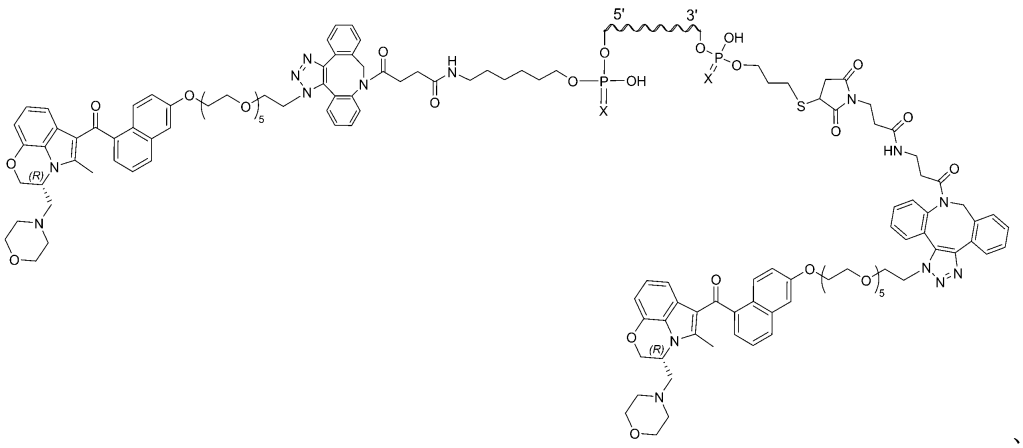


、

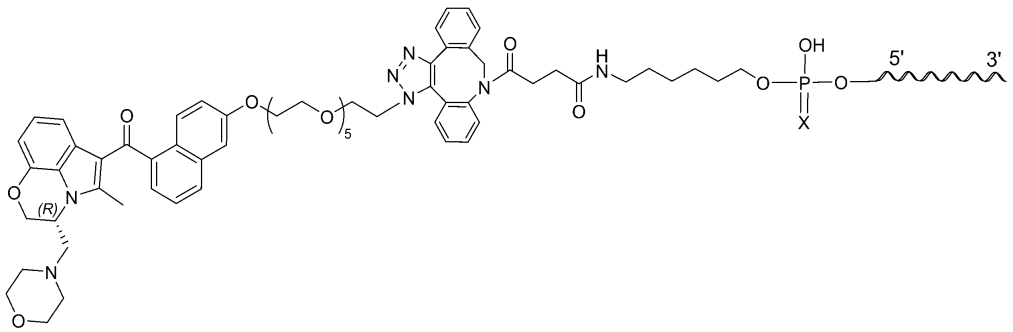
【化２９０－８】



、

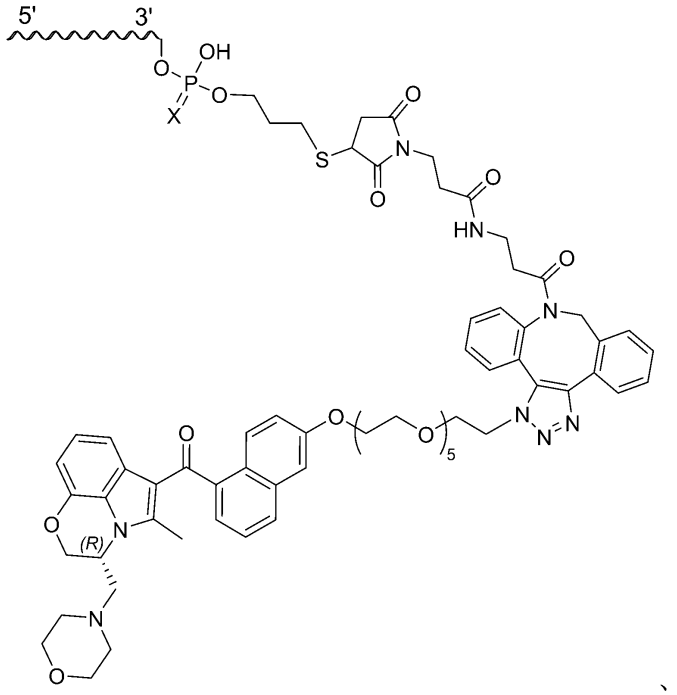


、

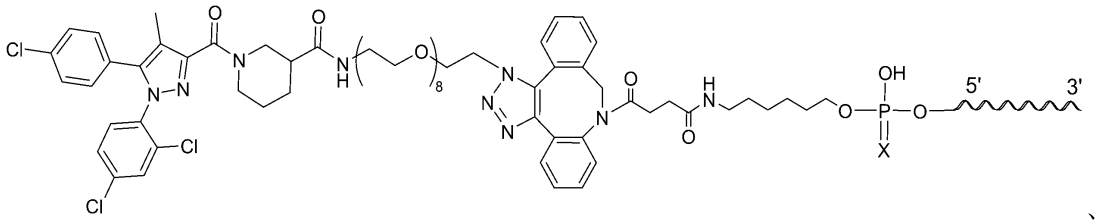


、

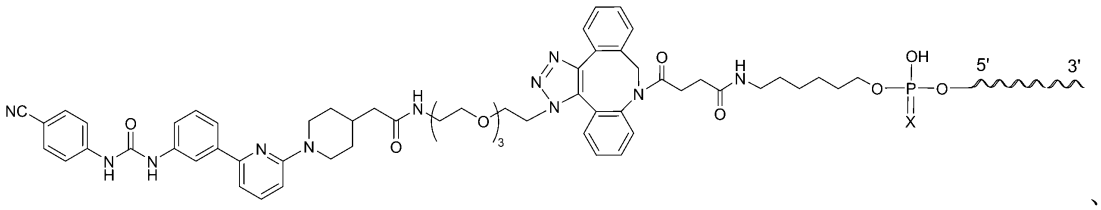
【化２９０－９】



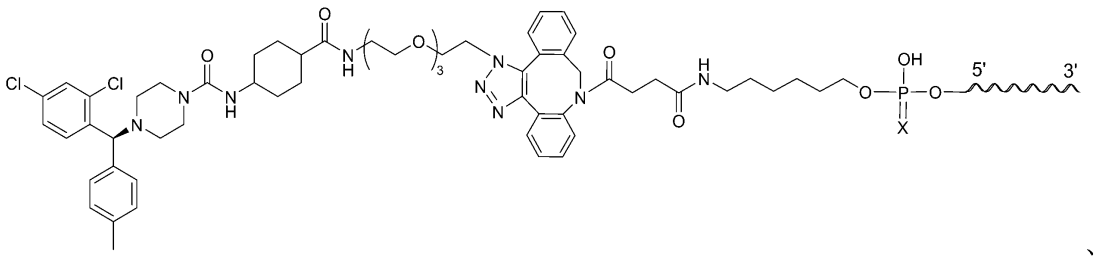
、



、

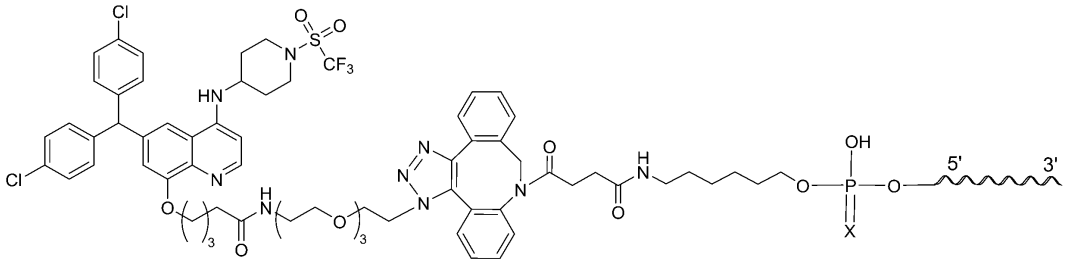


、

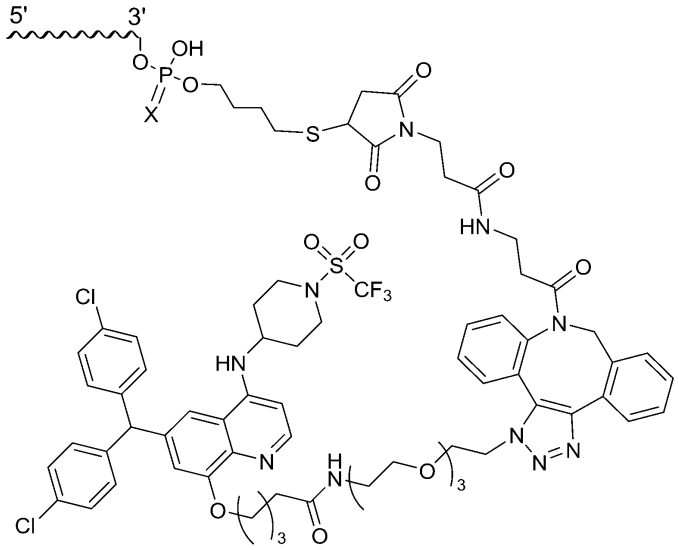


、

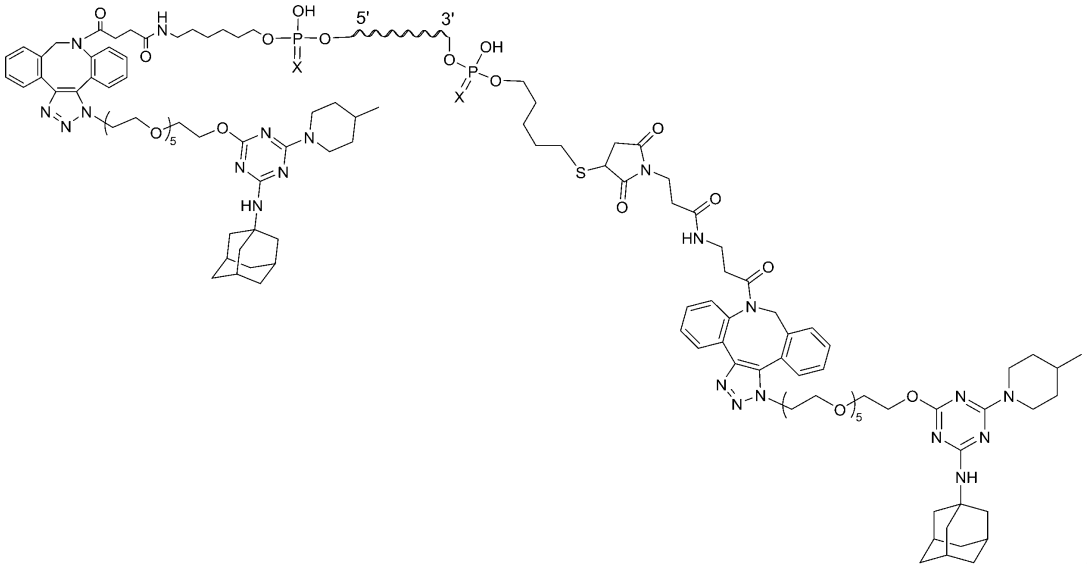
【化２９０－１０】



、

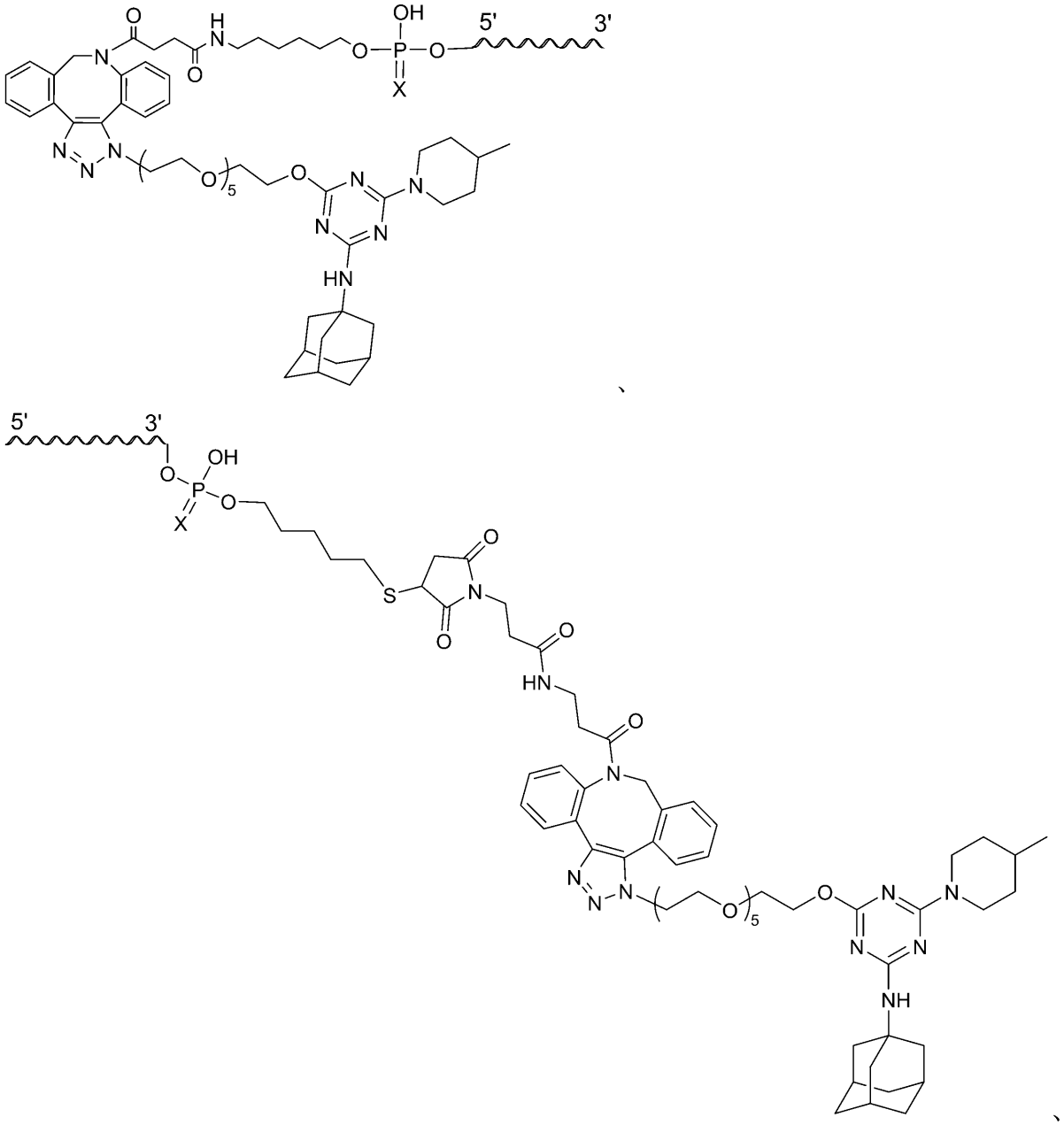


、

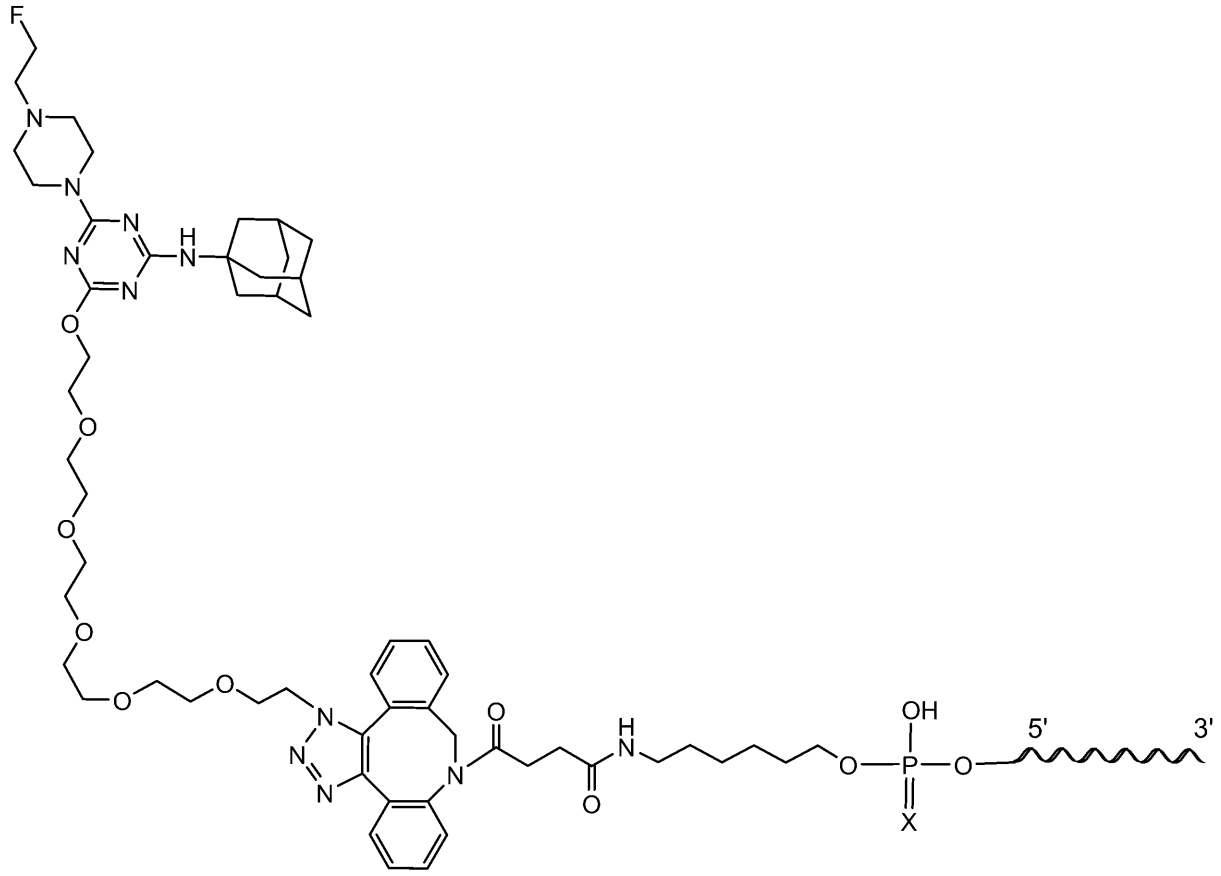


、

【化２９０－１１】

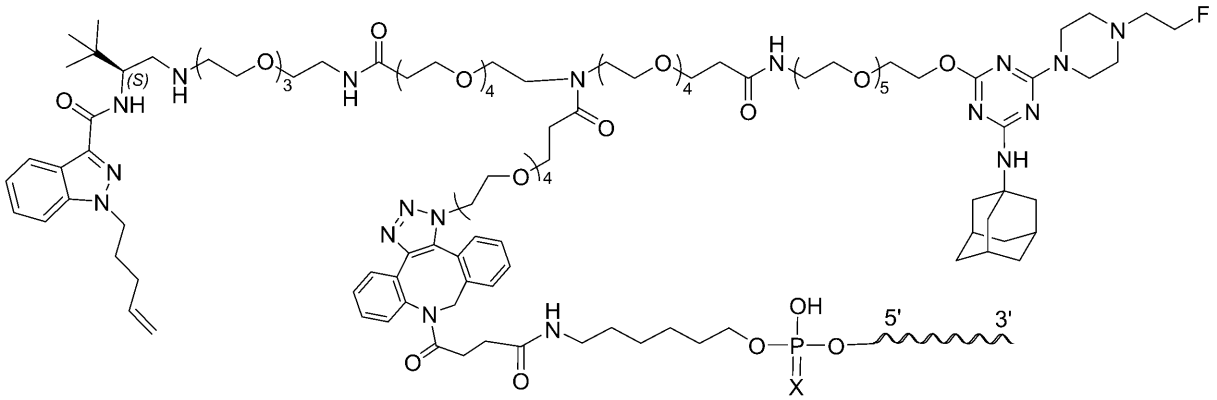


【化２９０－１２】



、

または



（式中、

【化２９１】

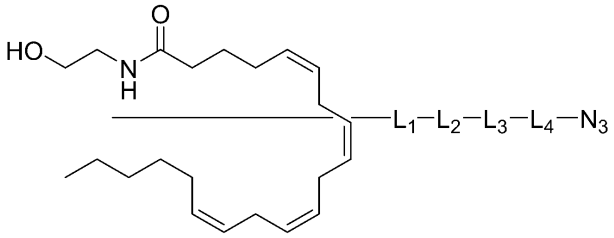
は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

【０６８１】

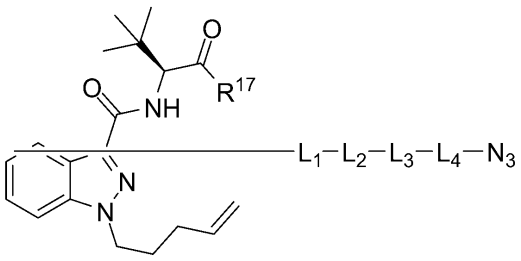
実施形態１５５．Ｘが、Ｓである、実施形態１１２～１５４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０６８２】
実施形態１５６．Ｘが、Ｏである、実施形態１１２～１５４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６８３】
実施形態１５７．前記塩が、カリウム塩またはナトリウム塩である、実施形態１～１５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０６８４】
実施形態１５８．実施形態１～１５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。
【０６８５】
実施形態１５９．治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、実施形態１～１５７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態１５８に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０６８６】
実施形態１６０．前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、実施形態１５９に記載の方法。
【０６８７】
実施形態１６１．対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、実施形態１～１５７のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態１５８に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０６８８】
実施形態１６２．前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、実施形態１６１に記載の方法。
【０６８９】
実施形態１６３．前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、実施形態１６１または１６２に記載の方法。
【０６９０】
実施形態１６４．前記投与が、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である、実施形態１５９～１６３のいずれか１つに記載の方法。
【０６９１】
実施形態１６５．構造式（Ａ）～（Ｍ）のいずれか１つの前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは塩：

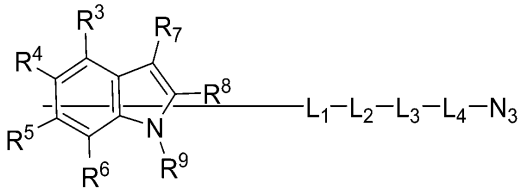
【化２９２－１】



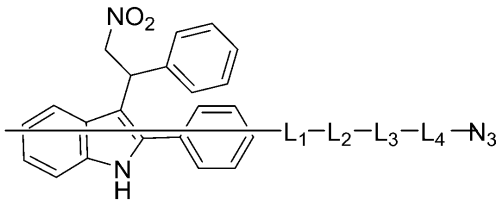
（A）、



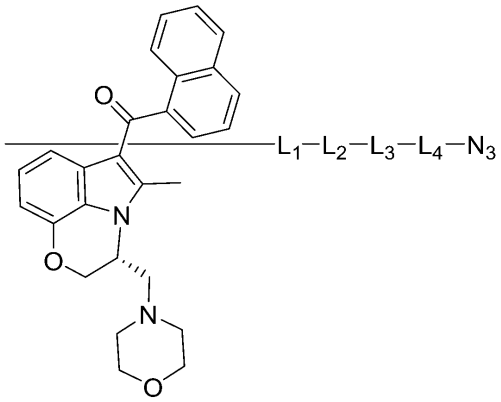
（B）、



（C）、

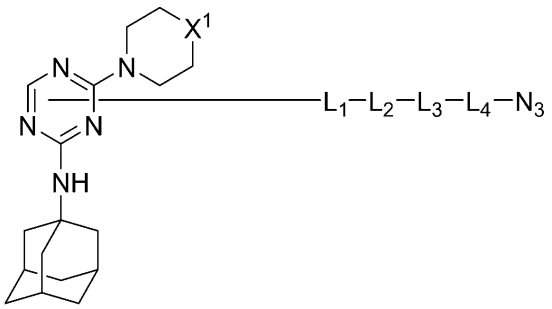


（D）、

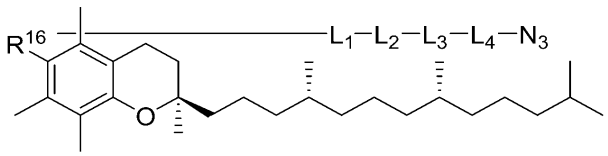


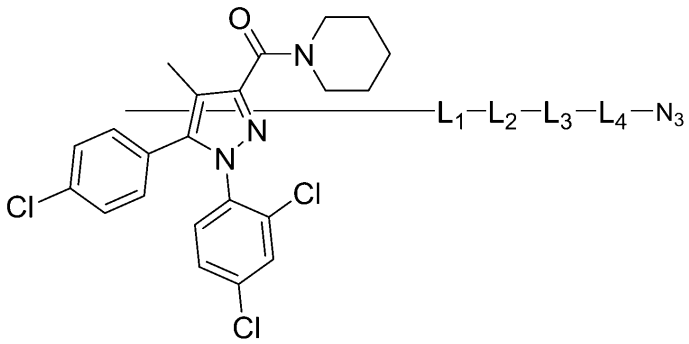
（E）、

【化２９２－２】

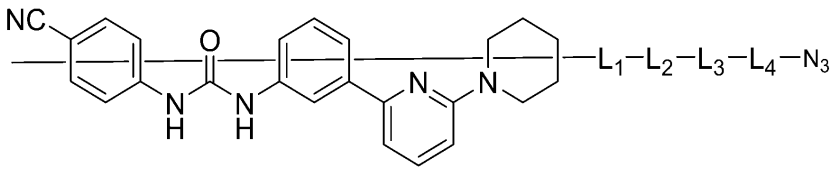


（Ｆ）、

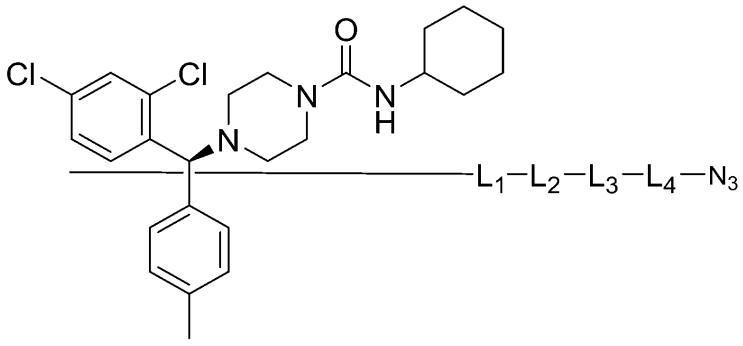




（Ｇ）、

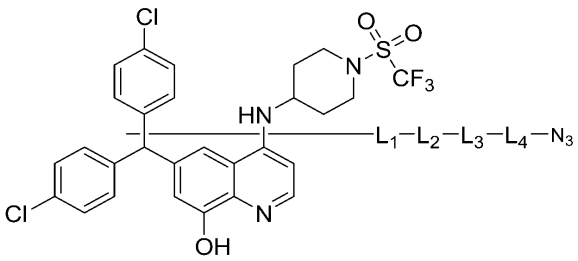


（Ｈ）、

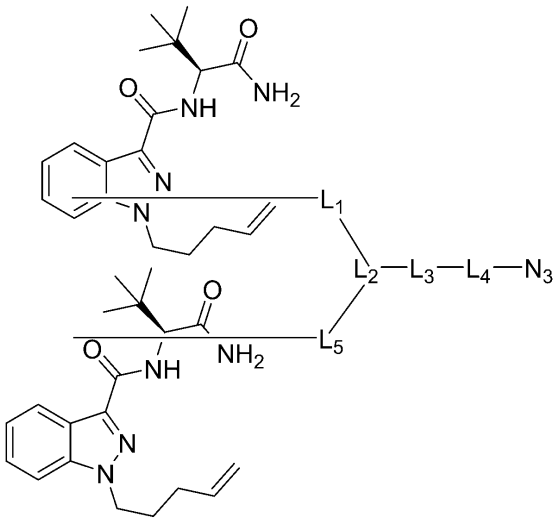


（Ｉ）、

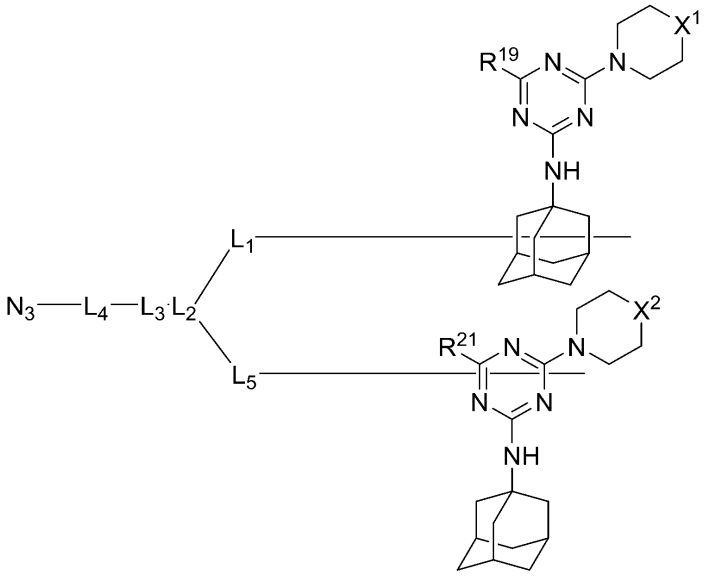
【化２９２－３】



（Ｊ）、

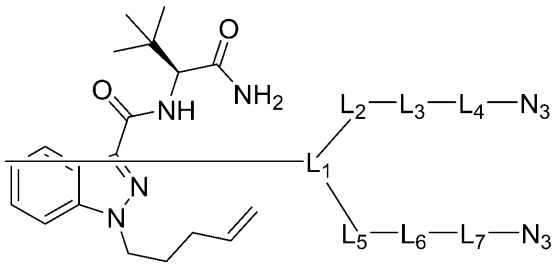


（Ｋ）、



（Ｌ）、または

【化２９２－４】



（Ｍ）

（式中、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｌ^{5}、Ｌ^{6}、及びＬ^{7}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｘ^{1}は、ＮＲ^{10}またはＣＲ^{11}Ｒ^{12}であり、
Ｘ^{2}は、ＮＲ^{13}またはＣＲ^{14}Ｒ^{15}であり、
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{8}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{9}は、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、あるいはＲ^{6}及びＲ^{9}置換基は、一緒に結合して、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアリールを形成してもよく、
Ｒ^{7}は、水素、－ＳＯ$_{n7}$Ｒ^{7A}、－ＳＯ$_{v7}$ＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＮＨＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＯＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7B}Ｒ^{7C}、－ＯＲ^{7A}、－ＮＲ^{7B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7A}、－ＮＲ^{7B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7D}、－ＮＲ^{7B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7D}、－ＮＲ^{7B}ＯＲ^{7D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{7A}、Ｒ^{7B}、Ｒ^{7C}、Ｒ^{7D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＣｌ$_{3}$、－ＣＢｒ$_{3}$、－ＣＩ$_{3}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{7B}及びＲ^{7C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ７は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ７は、１または２であり、
Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換され

たヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{17}は、水素、$-SO_{n17}R^{17A}$、$-SO_{v17}NR^{17B}R^{17C}$、$-NHNR^{17B}R^{17C}$、$-ONR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NHNR^{17B}R^{17C}$、$-NHC(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-NR^{17B}R^{17C}$、$-C(O)R^{17D}$、$-C(O)OR^{17D}$、$-C(O)NR^{17B}R^{17C}$、$-OR^{17A}$、$-NR^{17B}SO_2R^{17A}$、$-NR^{17B}C(O)R^{17D}$、$-NR^{17B}C(O)OR^{17D}$、$-NR^{17B}OR^{17D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{18}は、水素、$-SO_{n18}R^{18A}$、$-SO_{v18}NR^{18B}R^{18C}$、$-NHNR^{18B}R^{18C}$、$-ONR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NHNR^{18B}R^{18C}$、$-NHC(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-NR^{18B}R^{18C}$、$-C(O)R^{18D}$、$-C(O)OR^{18D}$、$-C(O)NR^{18B}R^{18C}$、$-OR^{18A}$、$-NR^{18B}SO_2R^{18A}$、$-NR^{18B}C(O)R^{18D}$、$-NR^{18B}C(O)OR^{18D}$、$-NR^{18B}OR^{18D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{19}は、水素、$-SO_{n19}R^{19A}$、$-SO_{v19}NR^{19B}R^{19C}$、$-NHNR^{19B}R^{19C}$、$-ONR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NHNR^{19B}R^{19C}$、$-NHC(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-NR^{19B}R^{19C}$、$-C(O)R^{19D}$、$-C(O)OR^{19D}$、$-C(O)NR^{19B}R^{19C}$、$-OR^{19A}$、$-NR^{19B}SO_2R^{19A}$、$-NR^{19B}C(O)R^{19D}$、$-NR^{19B}C(O)OR^{19D}$、$-NR^{19B}OR^{19D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、$-SO_{n20}R^{20A}$、$-SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、$-NHNR^{20B}R^{20C}$、$-ONR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、$-NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、$-NR^{20B}R^{20C}$、$-C(O)R^{20D}$、$-C(O)OR^{20D}$、$-C(O)NR^{20B}R^{18C}$、$-OR^{20A}$、$-NR^{20B}SO_2R^{20A}$、$-NR^{20B}C(O)R^{20D}$、$-NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、$-NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、独立して、水素、$-SO_{n21}R^{21A}$、$-SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、$-NHNR^{21B}R^{21C}$、$-ONR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、$-NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-NR^{21B}R^{21C}$、$-C(O)R^{21D}$、$-C(O)OR^{21D}$、$-C(O)NR^{21B}R^{21C}$、$-OR^{21A}$、$-NR^{21B}SO_2R^{21A}$、$-NR^{21B}C(O)R^{21D}$、$-NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、$-NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
$n19$及び$n21$は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
$v19$及び$v21$は、それぞれ独立して、１または２であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}、R^{17A}、R^{17B}、R^{17C}、R^{17D}、R^{18A}、R^{18B}、R^{18C}、R^{18D}、R^{19A}、R^{19B}、R^{19C}、R^{19D}、R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、及びR^{21D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CBr_3$、$-CI_3$、$-COOH$、$-CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、

置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}置換基、R^{17B}及びR^{17D}置換基、R^{18B}及びR^{18D}置換基、R^{19B}及びR^{19C}置換基、ならびにR^{20B}及びR^{20C}置換基ならびにR^{21B}及びR^{21C}置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

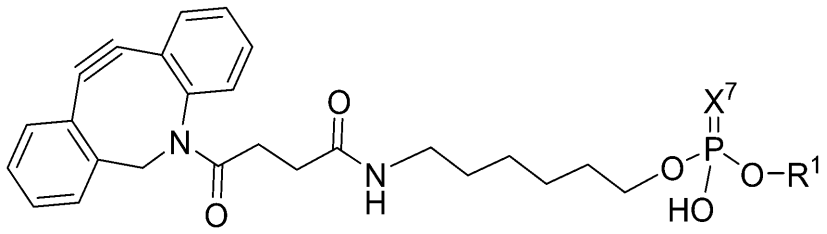
ｎ１６、ｎ１７、ｎ１８、ｎ１９、ｎ２０、及びｎ２１は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、

ｖ１６、ｖ１７、ｖ１８、ｖ１９、ｖ２０、及びｖ２１は、それぞれ独立して、１または２である）。

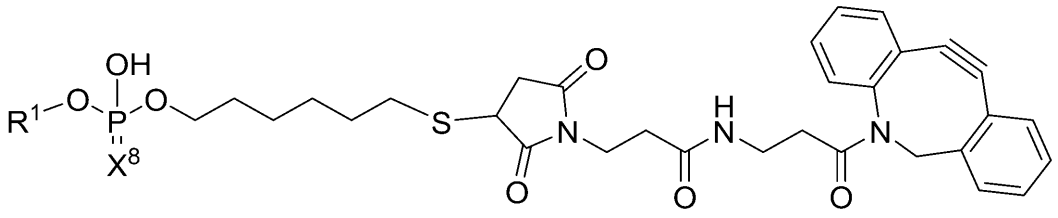
【０６９２】

実施形態１６６．実施形態１～１５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製するための方法であって、実施形態１６５に記載の前駆体化合物を、構造式（Ｗ）及び／もしくは（Ｑ）の化合物：

【化２９３】



（Ｗ）及び／もしくは



（Ｑ）、

またはその塩

（式中、Ｘ^{7}及びＸ^{8}は、それぞれ独立して、ＯまたはＳである）と接触させることを含む、前記方法。

【０６９３】

本明細書中の変数の任意の定義における化学基のリストの列挙は、任意の単一の基または列挙された基の組み合わせの変数の定義を含む。本明細書中の変数に関する実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態としての実施形態、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせの実施形態を含む。本明細書中の実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態としての実施形態、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせの実施形態を含む。

【実施例】

【０６９４】

本明細書に記載される実施形態をより完全に理解できるよう、以下の実施例が示される。本出願に記載される実施例は、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法を例示するために提供されるものであり、いかなる形においてもその範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【０６９５】

基本実験手順

本明細書のスキームにおける構造中の変数の定義は、本明細書で定義される式中の対応

する位置の定義と同一である。
共通の略称：
ＡＣＮ　アセトニトリル
ｂｒ　ブロード
ＣＤＩ　カルボニルジイミダゾール
ｄ　ダブレット
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ｄｄ　ダブルダブレット
ｄｂａ　ジベンジリデンアセトン
ＤＢＣＯ　アザジベンゾシクロオクチン
ＤＦＡＡ　ジフルオロ酢酸無水物
ＤＩＰＥＡまたはＤＩＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｄｐｐｆ　１，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）
ＥＤＣＩ　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ｈ　時間
ＨＲＭＳ　高分解能質量分析
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー及び質量分析
ＭＳ　質量分析
ＭＷ　マイクロ波
ＭＷ（ｇ／ｍｏｌ）　分子量（ｇ／ｍｏｌ）
ｍ　マルチプレット
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分
ｍＬ　ミリリットル
ＭＷＣＯ　分子量カットオフ
ｍ／ｚ　質量電荷比
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ｐｐｍ　百万分率
ｒｔまたはＲＴ　室温
ｓ　シングレット
ｔ　トリプレット
ＴＦＡＡ　トリフルオロ無水酢酸
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＣＥＰ　トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩

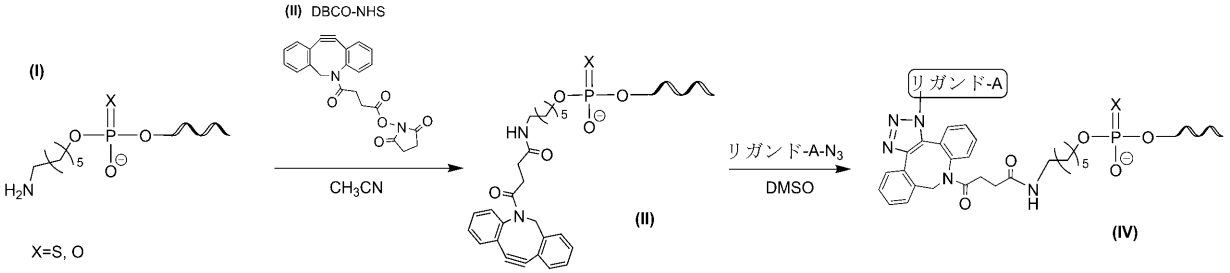
【０６９６】
実施例１Ａ－１Ｂ：CB_1リガンドコンジュゲートオリゴヌクレオチドの合成
本開示の範囲内に含まれる例示的な化合物は、以下の手順に従って合成することができる。

【０６９７】
実施例１Ａ：
基本手順Ｉ：５’－コンジュゲートセンス鎖

【０６９８】
ステップ１：５’－アミン官能化センス鎖（Ｉ）の水溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　CH_3CNを加えた。ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（ＩＩ）（１．５～３当量）の溶液を反応物

に加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングする。完了したら、遠心分離を使用して沈殿物を除去し、水溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを合わせ、凍結乾燥によって乾燥させた。ステップ２のために、乾燥させたＮ－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＩＩ）をＲＮａｓｅフリー水で再構成した。

【化２９４】



【０６９９】

ステップ２：５’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＩＩ）（１当量）の溶液に、ＤＭＳＯまたはＴＨＦ中のリガンド－Ａ－Ｎ$_3$（２当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、５’－コンジュゲートセンス鎖（ＩＶ）を精製した。

【０７００】

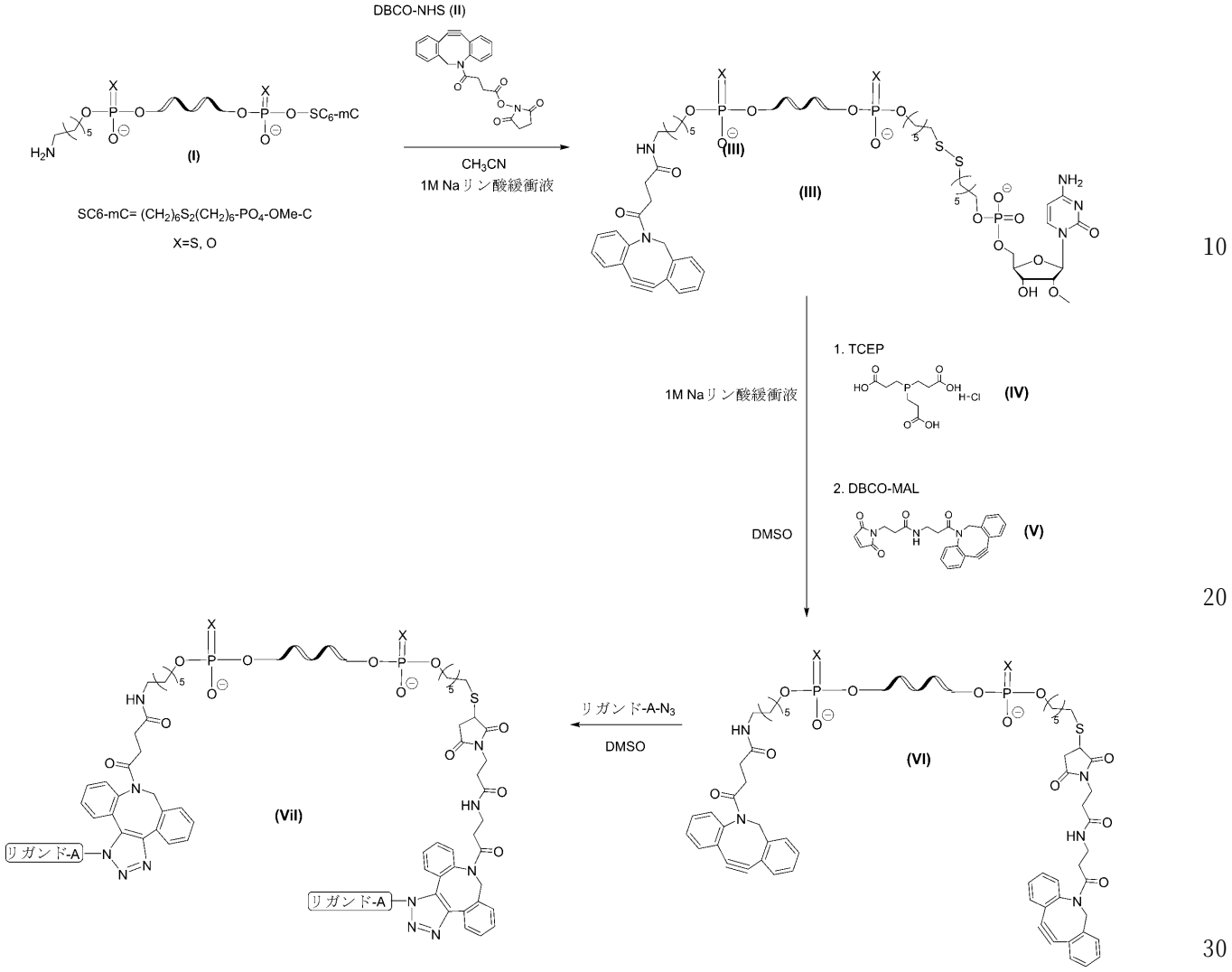
基本手順ＩＩタイプＡ：ビス－コンジュゲートセンス鎖

ステップ１：５’アミン官能化センス鎖（Ｉ）の水溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　ＣＨ$_3$ＣＮを加えた。ＤＭＳＯまたはＣＨ$_3$ＣＮ中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（ＩＩ）（１．５～３当量）の溶液を反応物に加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。完了したら、沈殿物を遠心分離によって除去し、水溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを合わせ、凍結乾燥によって乾燥させた。ステップ２のために、５’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＩＩ）をＲＮａｓｅフリー水で再構成した。

ステップ２：５’－ＤＢＣＯ修飾３’－（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）－ｍＣ官能化センス鎖（ＩＩＩ）の水溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）（２５当量）をＨ２Ｏ中に溶解し、１０Ｍ　ＮａＯＨを使用して、溶液のＰＨを７に調整した。ＴＣＥＰ水溶液をセンス鎖（ＩＩＩ）の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を用い、過剰のＴＣＥＰをＭＷＣＯによって除去した（３回）。ジスルフィド還元センス鎖溶液に、ＤＭＳＯ中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（Ｖ）（３当量）の溶液を加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。完了したら、固体を遠心分離によって除去し、溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥によって乾燥させた。ステップ３のために、乾燥させたビス－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＶＩ）をＲＮａｓｅフリー水で再構成した。

ステップ３：５’－，３’－ＤＢＣＯ官能化センス鎖（ＶＩ）（１当量）の溶液に、ＤＭＳＯまたはＴＨＦ中のリガンド－Ａ－Ｎ$_3$（３当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、５’－，３’－ビス－コンジュゲートセンス鎖（ＶＩＩ）を精製した。生成物をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによって確認した。

【化２９５】



【０７０１】

基本手順ＩＩタイプＢ：３’，５’－コンジュゲートセンス鎖

【０７０２】

ステップ１：５’－アミン，３’－（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）－ｍＣ官能化センス鎖（Ｉ）の水溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　CH_3CNを加えた。ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（ＩＩ）（１．５～３当量）の溶液を反応物に加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。完了したら、沈殿物を遠心分離によって除去し、水溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製した。合わせた生成物のフラクションを集め、凍結乾燥によって乾燥させた。ステップ２のために、５’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＩＩ）をＲＮａｓｅフリー水で再構成した。

【０７０３】

ステップ２：５’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＩＩ）（１当量）の水溶液に、ＤＭＳＯ中のリガンド－Ａ－N_3（２当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングする。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、５’－コンジュゲートセンス鎖（ＩＶ）を精製した。

【０７０４】

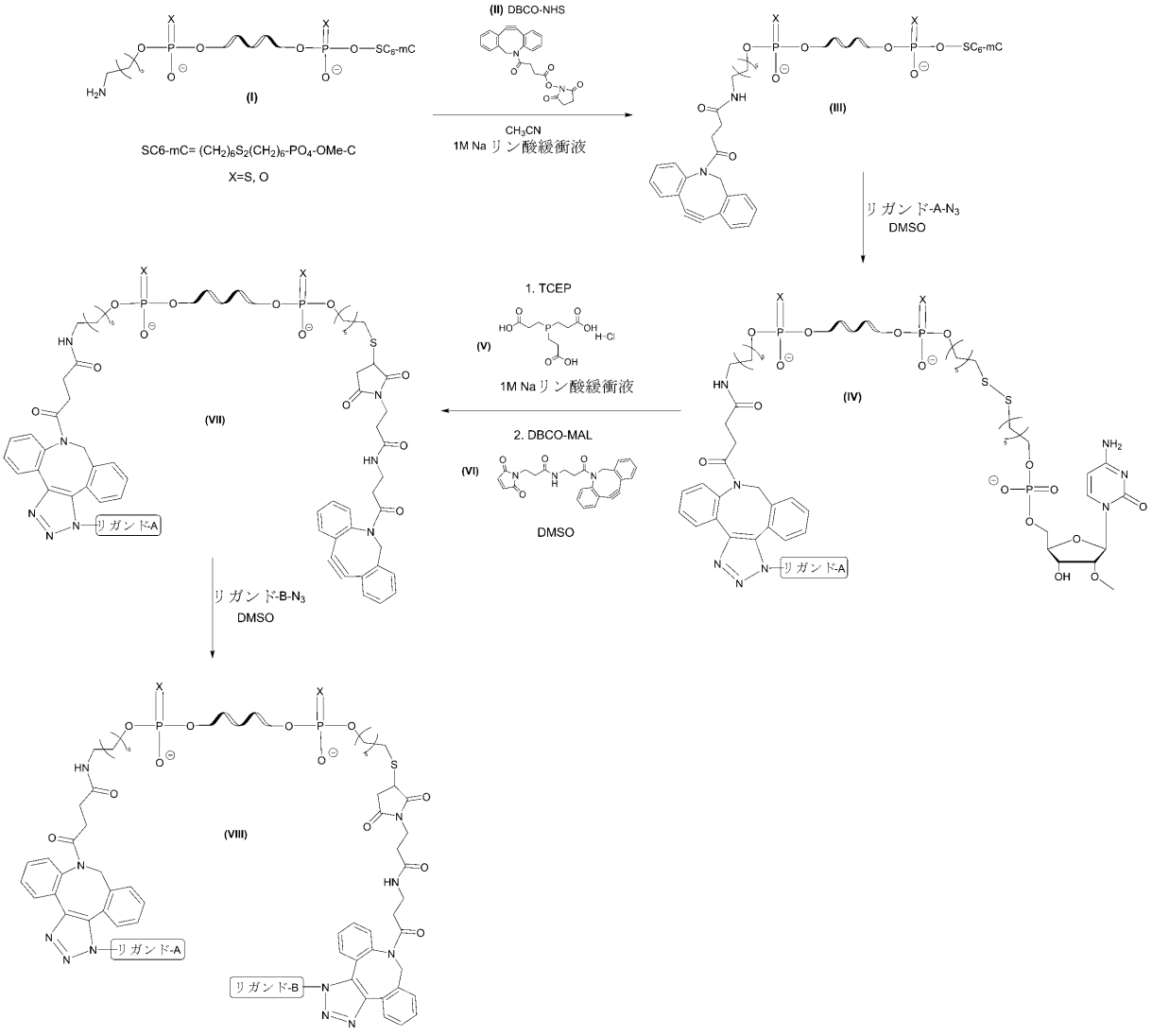
ステップ３：H_2O中の５’－コンジュゲート３’－（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）－ｍＣ官能化

センス鎖（ＩＶ）（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。ＴＣＥＰ（Ｖ）（２０当量）をH_2O中に溶解し、１０Ｍ　ＮａＯＨを使用して、溶液のＰＨを７に調整した。ＴＣＥＰ水溶液をセンス鎖（ＩＶ）の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、ＭＷＣＯを使用して、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）で過剰のＴＣＥＰを除去した（３回）。ジスルフィド還元センス鎖溶液に、ＤＭＳＯ中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（ＶＩ）（３当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、水溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥によって乾燥させた。次のステップのために、５’－コンジュゲート３’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＶＩＩ）を１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液で再構成した。

【０７０５】

ステップ４：５’－コンジュゲート３’－ＤＢＣＯ官能化センス鎖（ＶＩＩ）（１当量）の水溶液に、ＤＭＳＯ中のリガンド－Ｂ－N_3（２当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、５’－，３’－コンジュゲートセンス鎖（ＶＩＩＩ）を精製した。

【化２９６】



【０７０６】

基本手順ＩＩＩ：３’－コンジュゲートセンス鎖

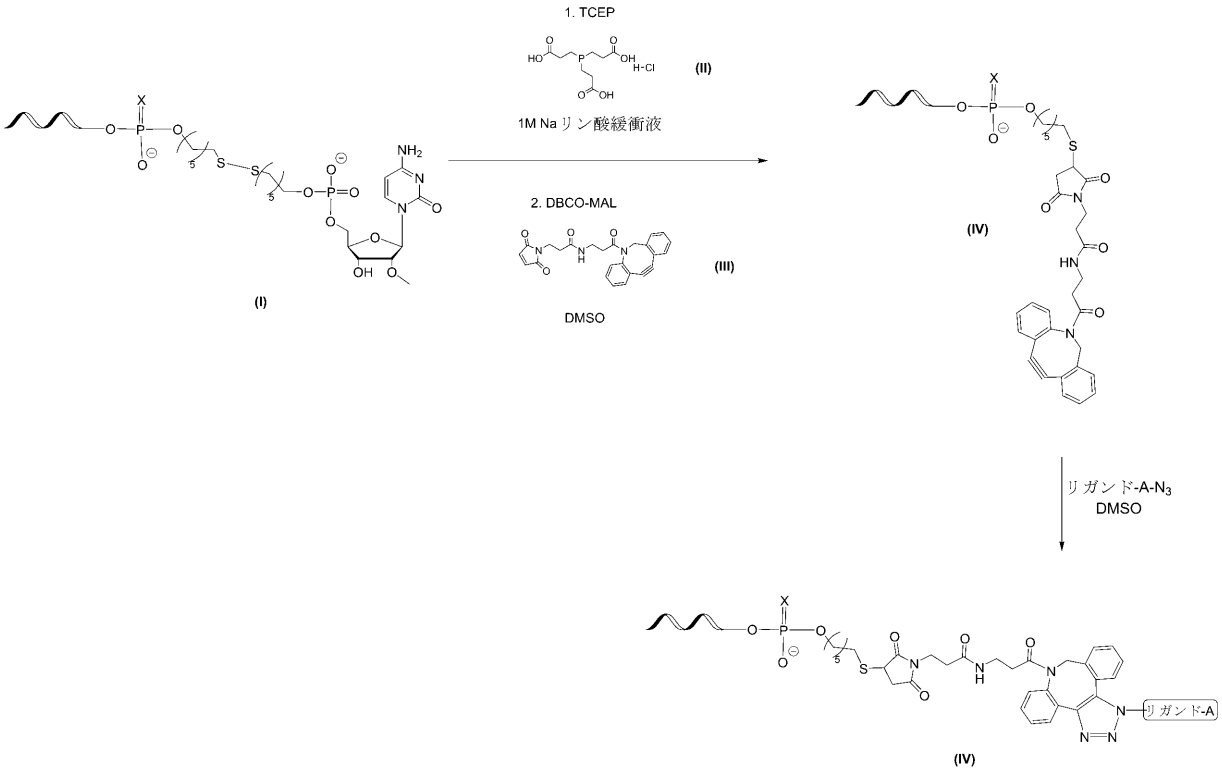
【０７０７】

ステップ１：３’－（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）－ｍＣ官能化センス鎖（Ｉ）の水溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。ＴＣＥＰ（ＩＩ）（２０当量）をH_2O中に溶解し、１０Ｍ　ＮａＯＨを使用して、溶液のＰＨを７に調整した。ＴＣＥＰ水溶液をセンス鎖（Ｉ）の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を用い、過剰のＴＣＥＰをＭＷＣＯによって除去した（３回）。ジスルフィド還元センス鎖溶液に、ＤＭＳＯ中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（ＩＩＩ）（３当量）の溶液を加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。完了したら、固体を遠心分離によって除去し、溶液を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥によって乾燥させた。ステップ３のために、乾燥させた３’－ＤＢＣＯ修飾センス鎖（ＩＶ）を１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液で再構成した。

【０７０８】

ステップ３：３’－ＤＢＣＯ官能化センス鎖（ＩＶ）（１当量）の水溶液に、ＤＭＳＯ中のリガンド－Ａ－N_3（３当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングする。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、３’－コンジュゲートセンス鎖（Ｖ）を精製した。生成物をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによって確認した。

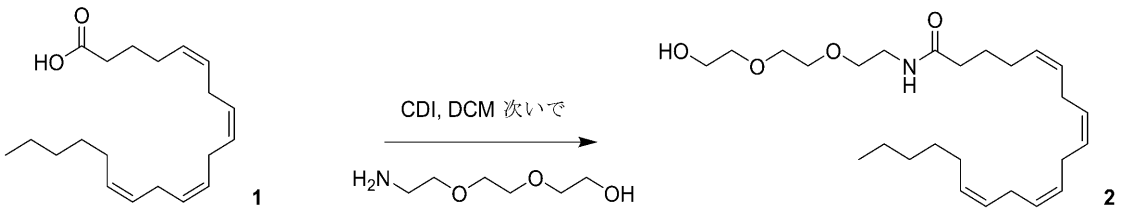
【化２９７】



【０７０９】

実施例１Ｂ：

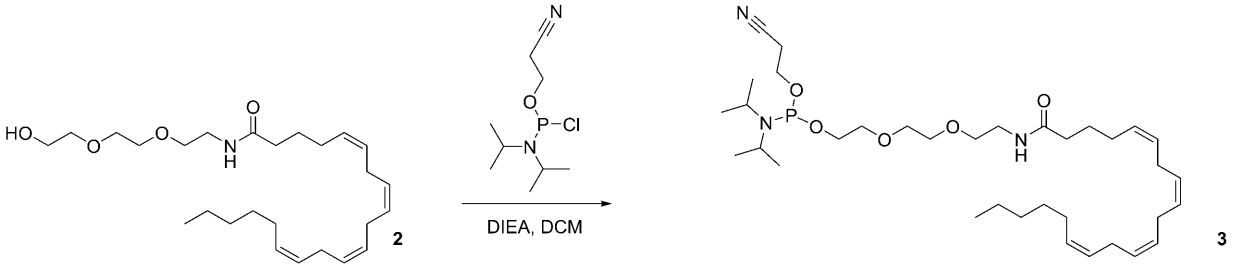
【化２９８】



室温のＤＣＭ（２０．０ｍｌ）中のアラキドン酸１（１ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＣＤＩ（５８６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次いで、アミン（９８０ｍｇ、０．９１ｍｌ、６．５７ｍｍｏｌ、２当量）を滴下し、混合物を室温で更に２時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水、次いで、ブラインで３回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望のアミド２を６１％の収率（８６７ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　４３６．３　［ＭＨ］＋，　４５８．１　［ＭＮａ］＋．

【０７１０】

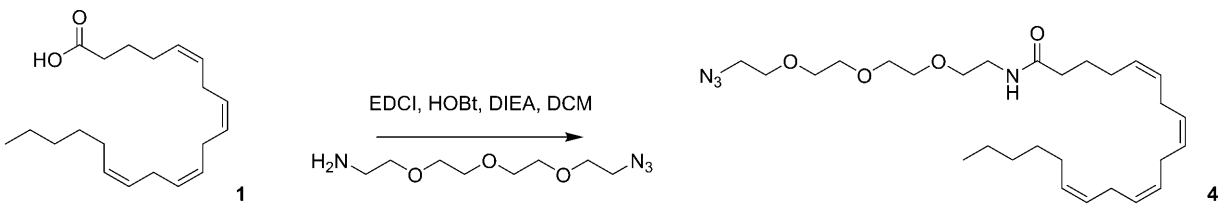
【化２９９】



室温のＤＣＭ（３６．０ｍｌ）中のアミド２（６８０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１．７６ｍｌ、１０．１４ｍｍｏｌ、６．５当量）、続いて、２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（０．３８ｍｌ、１．７２ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴下し、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチした。生成物をＤＣＭで２回抽出し、有機層を合わせ、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、N_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～８０％酢酸エチル／ヘキサン（添加剤として２％Et_3Nを含有）のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物３を６４％の収率（６３２ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　６３６．３　［ＭＨ］＋，　６５８．３　［ＭＮａ］＋．

【０７１１】

【化３００】

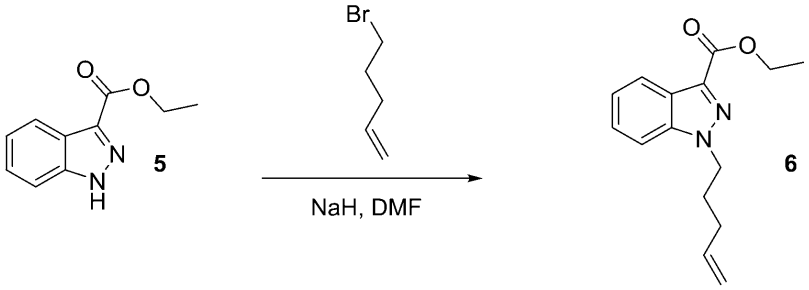


０℃のＤＣＭ（２０ｍｌ）中のアラキドン酸（１ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶

液に、ＨＯＢｔ（０．６５ｇ、３．６１ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＥＤＣＩ（８１６ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．３当量）を順次加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で１時間撹拌した。アジドｐｅｇ３アミン（９３２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．３当量）、続いて、ＤＩＥＡ（０．５４４ｍｌ、３．９４ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、水、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、０～５％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物４を７８％の収率（１．２９ｇ）で油状物として得た。ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　５２７．３　［ＭＮａ］＋．

【０７１２】

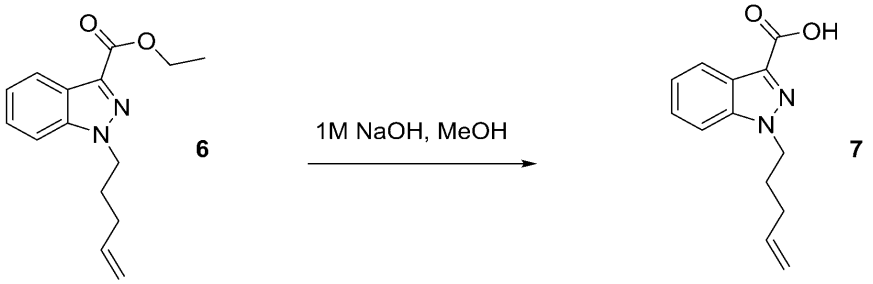
【化３０１】



０℃のＤＭＦ（３１ｍＬ）中のインダゾール５（３ｇ、１５．７７３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（０．７５７ｇ、１８．９２７ｍｍｏｌ、１．２当量）を分割して加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、０℃まで再度冷却し、次いで、５－ブロモ－１－ペンテン（３．５２６ｇ、２３．６５９ｍｍｏｌ、１．５当量）で滴下処理した。混合物を周囲温度で４８時間撹拌し、次いで、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を０～５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて、５～１０％のグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物６を４７％の収率（１．９１ｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ　ｍ／ｚ＝２８１．０　［ＭＮａ］＋．

【０７１３】

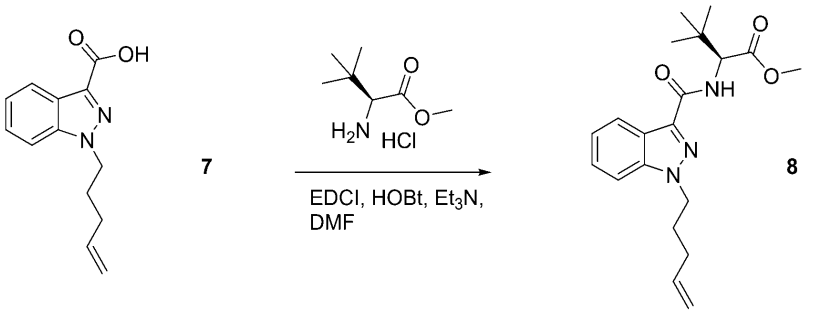
【化３０２】



０℃のＭｅＯＨ（８１ｍＬ）中のエステル６（１．７４ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（１４ｍＬ）を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を水（５０ｍｌ）中に取り、次いで、１ＭＨＣｌの添加によって０℃でｐＨ３～４まで酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮して、所望の生成物７を得、これを更に精製することなく使用した（１．２７ｇ、９０％）。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　２３１．３　［ＭＨ］＋．

【０７１４】

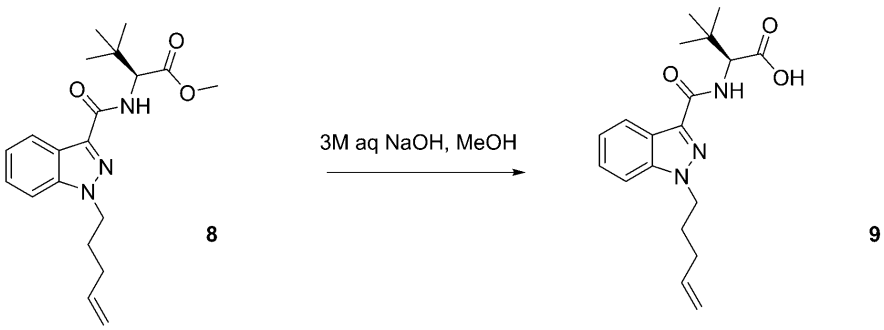
【化３０３】



ＤＭＦ（６．８ｍＬ）中の酸７（４２６ｍｇ、１．８５０ｍｍｏｌ）、及びＬ－ｔｅｒｔ－ロイシンメチルエステル塩酸塩（３７０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、１．１当量）の混合物に、ＨＯＢｔ（０．３４４ｇ、２．０３５ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びＥＤＣ・ＨＣｌ（５３２ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１．５当量）を順次加えた。Et_3N（８４２ｍｇ、８．３２ｍｍｏｌ、１．１６ｍｌ、３．５当量）を滴下し、混合物を室温で２４時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を０～１００％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物８を９３％の収率（６１６ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　３５８．５　［ＭＨ］＋．

【０７１５】

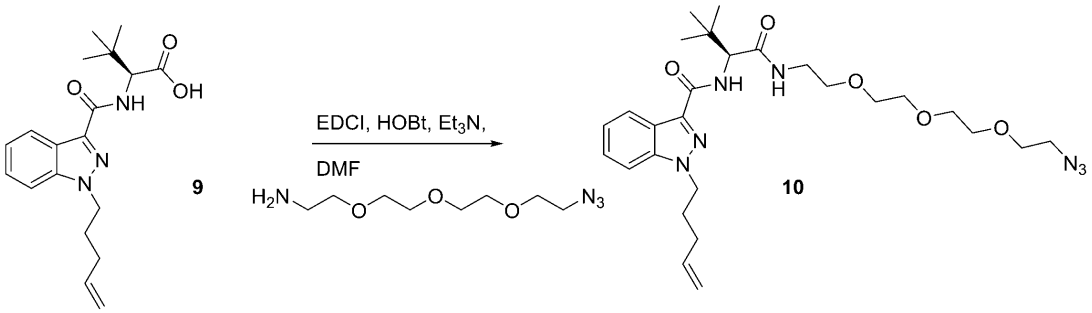
【化３０４】



ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中のエステル８（５９５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（３．６ｍＬ）を０℃で滴下した。１０分後、冷却浴を外し、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を水（２０ｍｌ）中に溶解し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌの滴下によって０℃でｐＨ３～４まで酸性化した。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望のカルボン酸９を９４％の収率（５３９ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　３４４．４　［ＭＨ］＋．

【０７１６】

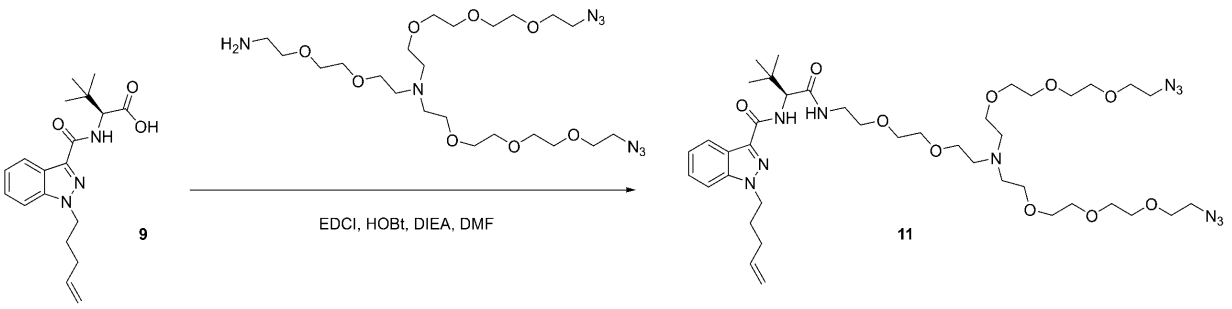
【化３０５】



ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中のインダゾール９（０．１５ｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＯＢｔ（０．０９６ｇ、０．５６８ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．１２６ｇ、０．６５５ｍｍｏｌ、１．５当量）、続いて、Et_3N（０．２２１ｇ、２．１８４ｍｍｏｌ、０．２９９ｍｌ、５当量）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間撹拌した。アジドｐｅｇ３アミン（０．１４３ｇ、０．６５５ｍｍｏｌ、１．５当量）をＤＭＦ（０．３ｍｌ）中に滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を直接Ｃ１８カラムに加え、０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物１０を５１％の収率（１２２ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　５４４．５　［ＭＨ］＋．

【０７１７】

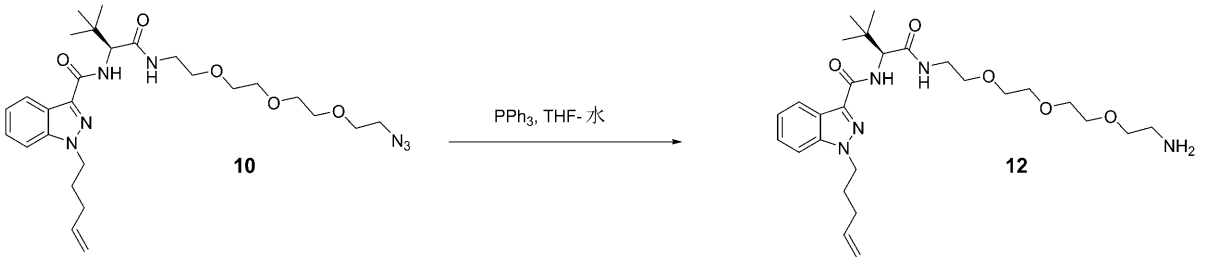
【化３０６】



ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中のインダゾール酸９（０．０５ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＯＢｔ（０．０２６ｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．０４２ｇ、０．２１８ｍｍｏｌ、１．５当量）、続いて、Et_3N（０．０７４ｇ、０．７２８ｍｍｏｌ、５当量）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間撹拌した。アミンNH_2ビスアジド（０．１０４ｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、１．３当量）をＤＭＦ（０．１ｍｌ）中に滴下し、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を直接Ｃ１８カラムに加え、０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。１Ｈ－ＮＭＲ及びＨＰＬＣは、不純物の存在を示した。この物質をグラジエント０～５％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再精製して、所望の生成物１１を２９％の収率（３７ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　８７６．７　［ＭＨ］＋．

【０７１８】

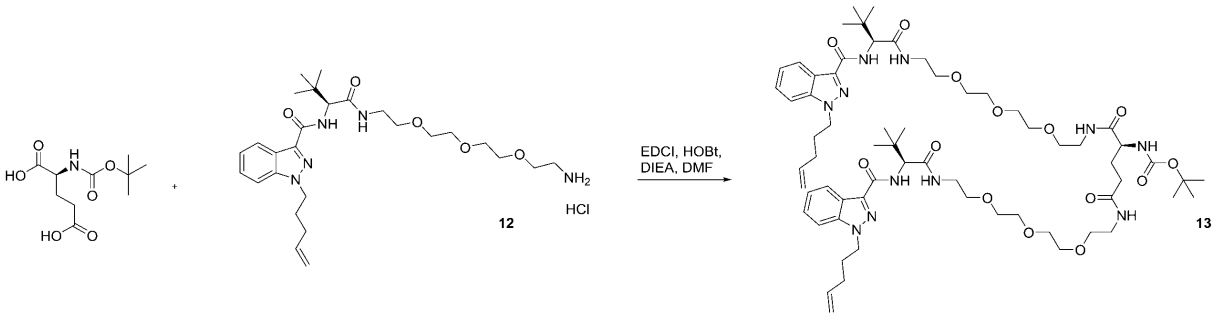
【化３０７】



室温のＴＨＦ（２ｍｌ）－水（０．２ｍｌ）中に溶解したアジド１０（１２２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＰＰｈ３（７１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、更に水（０．８ｍｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を０～５０％ＡＣＮ／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８）によって精製した。得られた残渣を０．５Ｍ　ＨＣｌ（０．１ｍｌ）中に取り、濃縮乾固した。この手順を２回繰り返して、所望の生成物１２を塩酸塩として７４％の収率（９２ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　５１８．３　［ＭＨ］＋．

【０７１９】

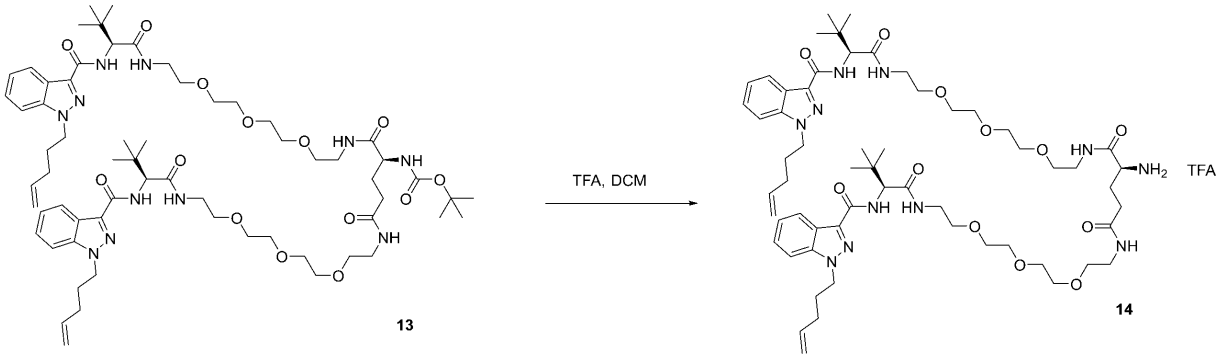
【化３０８】



ＤＭＦ（０．５ｍｌ）中のＮ－Ｂｏｃ－Ｄ－グルタミン酸（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＯＢｔ（３２ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、２．２当量）、ＥＤＣＩ（６２ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、４当量）、次いで、ＤＩＥＡ（７１ｕｌ、０．４０４ｍｍｏｌ、５当量）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＭＦ（０．２５ｍｌ）中のＨＣｌアミン１２（９４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、２．１当量）の溶液、続いて、ＤＩＥＡ（４２μｌ、０．２４３ｍｍｏｌ、３当量）を滴下し、混合物を室温で２０時間撹拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで３回抽出した。有機相を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物１３を４０％の収率（４０ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　１２４６．７　［ＭＨ］＋．

【０７２０】

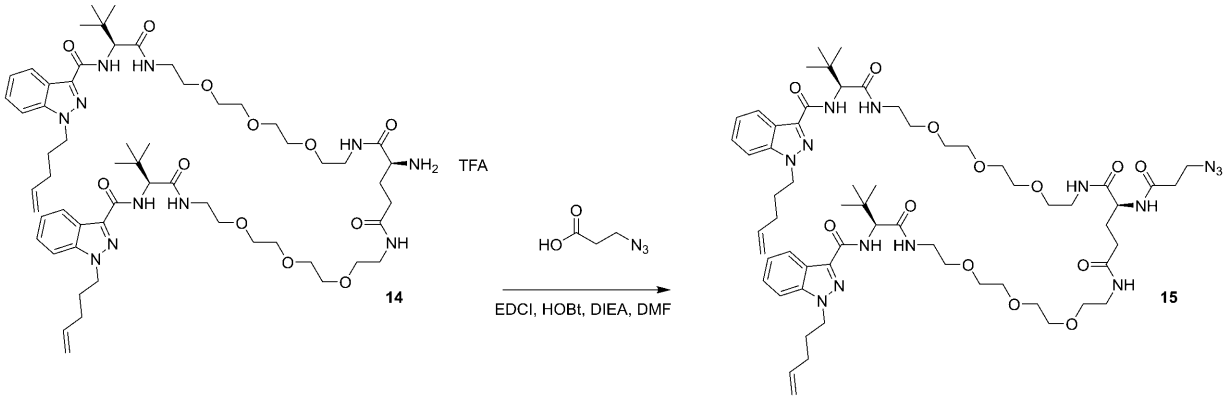
【化３０９】



０℃の無水ＤＣＭ（０．６３ｍｌ）中の１３（４０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍｌ）を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で３．５時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、所望の生成物１４を粗製混合物として得（４１ｍｇ、定量的）、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ＝　１１４７．２　［ＭＨ］＋．

【０７２１】

【化３１０】

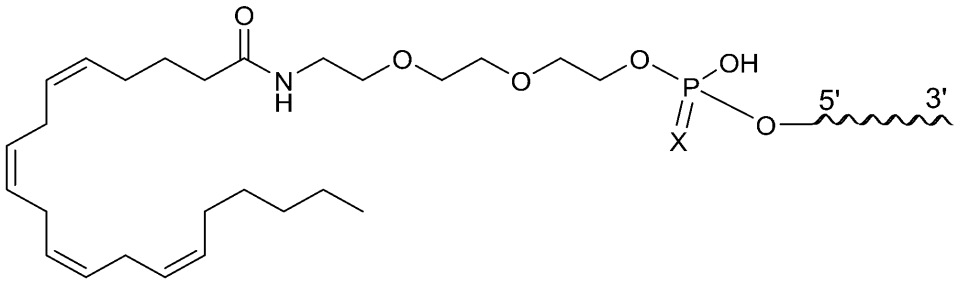


ＤＣＭ（０．１ｍｌ）中のアジドプロピオン酸（５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、ＨＯＢｔ（６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、１．３当量）、続いて、ＥＤＣＩ（１０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、２当量）及びＤＩＥＡ（１７μｌ、０．０９７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を室温で３０分間攪拌した。ＤＣＭ（０．０７ｍｌ）中のＴＦＡ塩１４（４０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＥＡ（７ｕｌ、０．０３９ｍｍｏｌ、１．２当量）からなる混合物を、活性化された酸に滴下した。混合物を室温で１０時間攪拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物１５を８３％の収率（３３ｍｇ）で得た。ＭＳ　ＥＳＩ＋　ｍ／ｚ　＝　１２６５．１　［ＭＮａ］＋．

【０７２２】

実施例２：ＢＡ－１１６コンジュゲート

【化３１１】

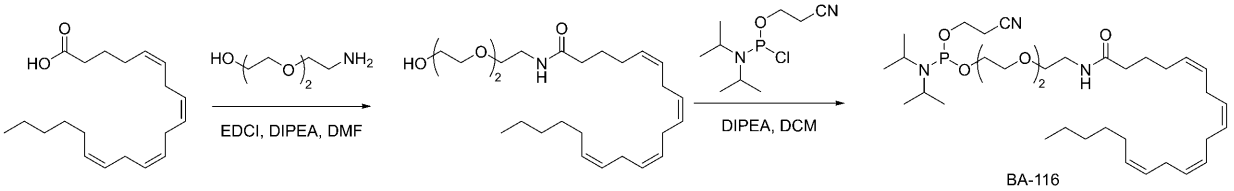


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７２３】

ＢＡ－１１６：２－シアノエチル（２－（２－（２－（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）ジイソプロピルホスホロアミダイト

【化３１２】



【０７２４】

ステップ１：（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－Ｎ－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチル）イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド

【０７２５】

室温のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のアラキドン酸（１．０ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（５８６ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エタン－１－オール（０．９ｍＬ、６．５７ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を０～１０％ＭｅＯＨ／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８６７ｍｇ、収率６１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４５８．１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０７２６】

ステップ２：２－シアノエチル（２－（２－（２－（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）ジイソプロピルホスホロアミダイト

【０７２７】

室温のＤＣＭ（３６ｍＬ）中の（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－Ｎ－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチル）イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド（６８０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（１．７６ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）、続いて、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリル（０．３８ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を滴下し、反応物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチした。生成物をＤＣＭ（２×３００ｍＬ）で抽出し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、０～８０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出して、表題化合物（６３２ｍｇ、収率６４％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，６５８．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

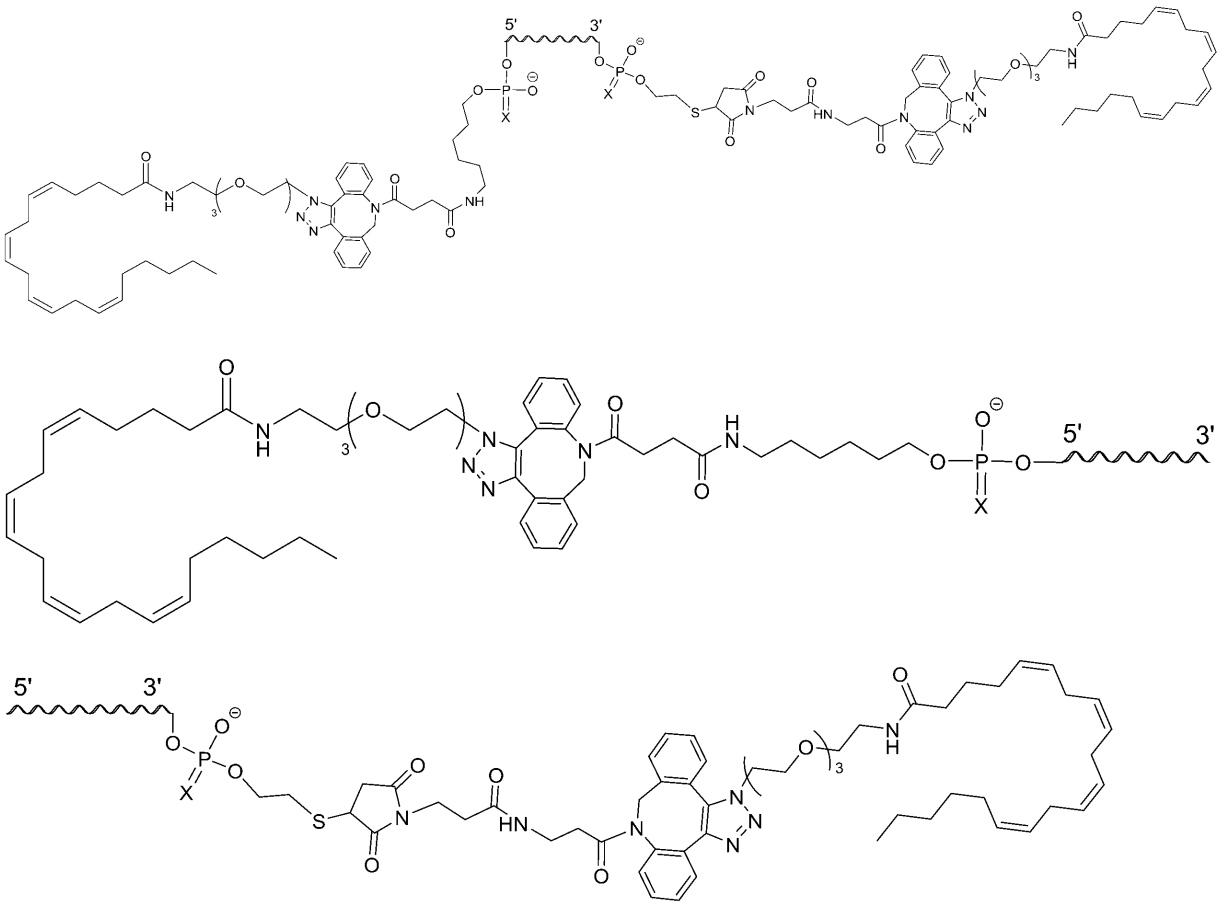
【０７２８】

ＢＡ－１１６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。例えば、ＢＡ－１１６の溶液をＢＴＴ活性剤の溶液と混合し、カップリングさせ、ＤＤＴＴ溶液の溶液で硫化し、NH_4OH溶液により高温で脱保護する。

【０７２９】

実施例３：ＢＡ－１２６コンジュゲート

【化３１３】

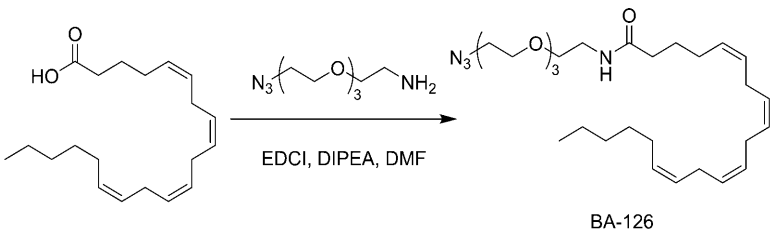


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７３０】

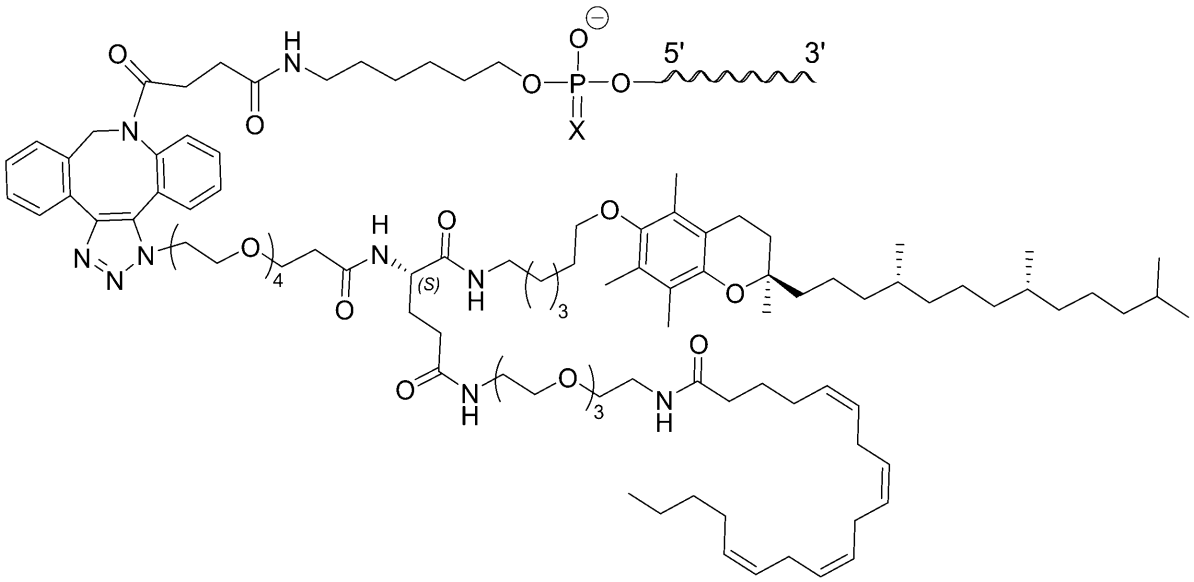
ＢＡ－１２６：（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド

【化３１４】



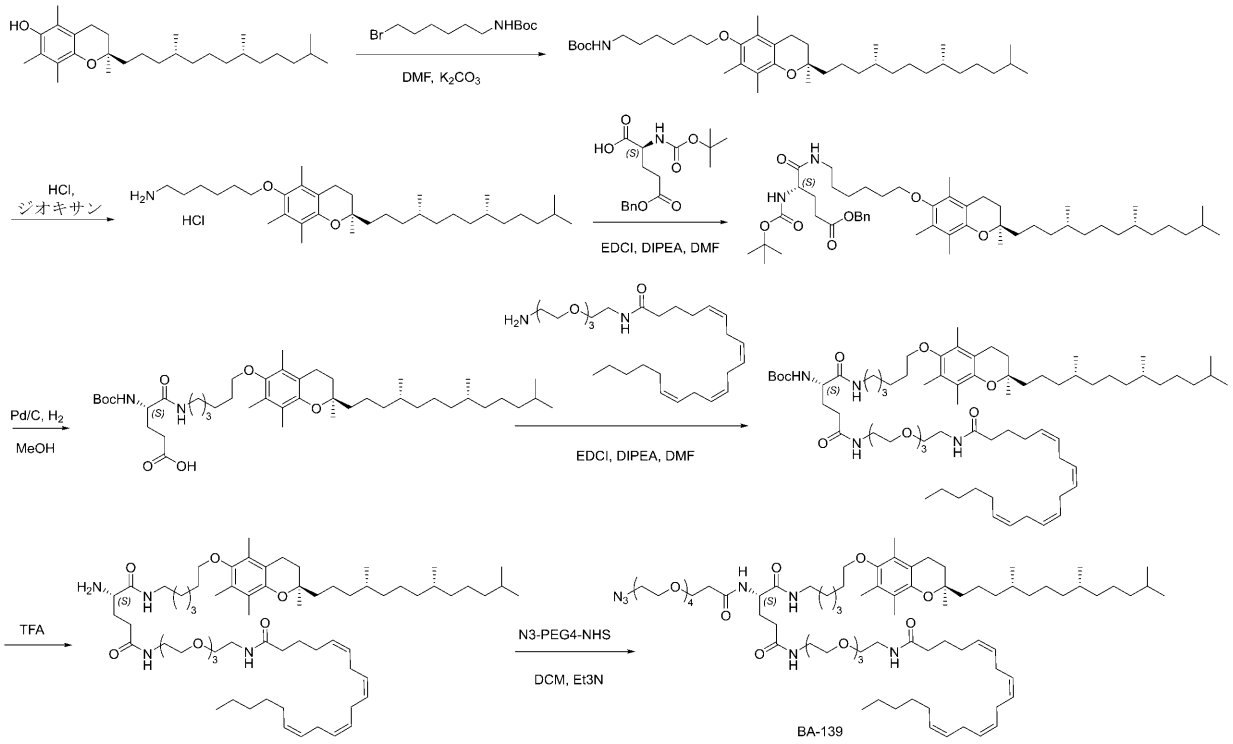
BA-126

【０７３１】
０℃のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中のアラキドン酸（１２５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＢｔ（６１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１０２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を順次加える。混合物を室温で４５分間攪拌し、続いて、２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－アミン（１１６ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）。混合物を室温で更に３時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を０～５％メタノール／ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１１９ｍｇ、収率５７％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$.
【０７３２】
基本手順タイプＩ、ＩＩＡ／Ｂ、及び／またはＩＩＩに従って、ＢＡ－１２６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。
【０７３３】
実施例４：ＢＡ－１３９コンジュゲート
【化３１５】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）
【０７３４】
ＢＡ－１３９（Ｓ）－２－（１－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－アミド）－Ｎ５－（（１７Ｚ，２０Ｚ，２３Ｚ，２６Ｚ）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザドトリアコンタ－１７，２０，２３，２６－テトラエン－１－イル）－Ｎ１－（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）ペンタンジアミド

【化３１６】



【０７３５】

ステップ１：（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７３６】

脱水ＤＭＦ（１２ｍＬ）中のトコフェロール（２．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（６－ブロモヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３４ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）、続いて、K_2CO_3（１．９２ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を不活性雰囲気下にて室温で加えた。得られた反応混合物を７０℃まで徐々に加熱し、この温度で１６時間撹拌した。別分量の（６－ブロモヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｍＬ）を加え、混合物を６５℃で２時間時間撹拌した。反応混合物を氷冷した水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（７５ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物質を０～５％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．６７ｇ、収率５７％）を油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６２９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３７】

ステップ２：６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキサン－１－アミン塩酸塩

【０７３８】

（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６２ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を４Ｎ　ＨＣｌ／ジオキサン（１６．３ｍＬ）中に０℃で溶解し、次いで、室温で５時間撹拌した。ジオキサンを除去し、得られた物質を真空下で８時間乾燥させて、表題化合物（１．４６ｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７３９】

ステップ３：（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）アミノ）ペンタン酸ベンジル

【０７４０】

０℃のＤＣＭ（７ｍＬ）中の（Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（２００ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）、６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキサン－１－アミン塩酸塩（３３６ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．１２ｍｌ、０．７７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（８８ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（１４７ｍｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、冷却浴を外し、混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を０～１００％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３４２ｍｇ、収率６８％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　８７１．３　$[M+Na]^+$．

【０７４１】

ステップ４：（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）アミノ）ペンタン酸

【０７４２】

メタノール（２．０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）アミノ）ペンタン酸ベンジル（１００ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）の溶液を、１ａｔｍのH_2（気体）下にてＰｄ／Ｃ（１２５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）の存在下で５時間撹拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、粗製物を表題化合物として得た（８７ｍｇ、収率９７％）。ＭＳ　ＥＳＩ＋　７８１．２　$[M+Na]^+$．

【０７４３】

ステップ５：（（Ｓ，３０Ｚ，３３Ｚ，３６Ｚ，３９Ｚ）－８，１２，２６－トリオキソ－１－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）－１６，１９，２２－トリオキサ－７，１３，２５－トリアザペンタテトラコンタ－３０，３３，３６，３９－テトラエン－９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７４４】

０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－オキソ－５－（（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）アミノ）ペンタン酸（０．１７２ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）イコサ－５，８，１１，１４－テトラエンアミド（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．０４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０４５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（０．０５６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、冷却浴を外し、混合物を室温で１４時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を０～４％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１５８ｍｇ、収率５７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ＝１２４１．３　$[M+Na]^+$．

【０７４５】

ステップ６：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ５－（（１７Ｚ，２０Ｚ，２３Ｚ，２６Ｚ）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザドトリアコンタ－１７，２０，２３，２６－テトラエン－１－イル）－Ｎ１－（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）ペンタンジアミド

【０７４６】

ＴＦＡ（０．３５ｍＬ）を、Ｂｏｃ保護されたビスアミドである（（Ｓ，３０Ｚ，３３Ｚ，３６Ｚ，３９Ｚ）－８，１２，２６－トリオキソ－１－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）－１６，１９，２２－トリオキサ－７，１３，２５－トリアザペンタテトラコンター３０，３３，３６，３９－テトラエン－９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１３３ｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（０．７ｍＬ）の溶液に０℃で滴下した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）に分配した。水相をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮して、表題化合物（１２１ｍｇ、収率９９％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ＝１１１９．５　$[M+H]^+$.

【０７４７】

ステップ７：（Ｓ）－２－（１－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－アミド）－Ｎ５－（（１７Ｚ，２０Ｚ，２３Ｚ，２６Ｚ）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザドトリアコンタ－１７，２０，２３，２６－テトラエン－１－イル）－Ｎ１－（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）ペンタンジアミド

【０７４８】

ＮＨＳエステルの２，５－ジオキソピロリジン－１－イル１－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オエート（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（０．１ｍＬ）中に０℃で加え、ＤＣＭ（０．９５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ５－（（１７Ｚ，２０Ｚ，２３Ｚ，２６Ｚ）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザドトリアコンタ－１７，２０，２３，２６－テトラエン－１－イル）－Ｎ１－（６－（（（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）クロマン－６－イル）オキシ）ヘキシル）ペンタンジアミド（０．１２１ｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．０２ｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を５０～１００％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント、続いて、０～２０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物（３７ｍｇ、収率２７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　１４１４．３　$[M+Na]^+$.

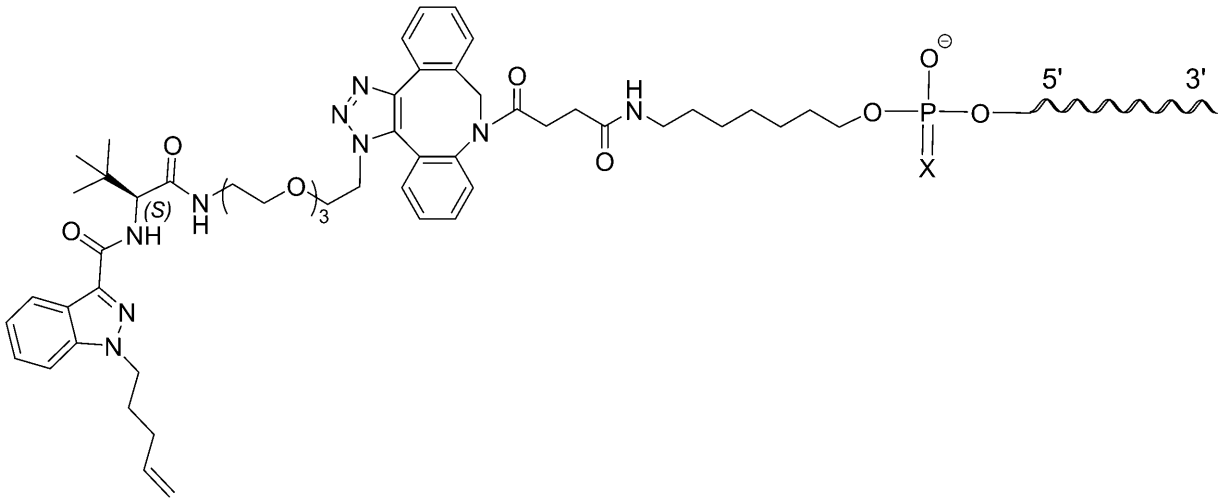
【０７４９】

基本手順タイプＩ、ＩＩＡ／Ｂ、及び／またはＩＩＩに従って、ＢＡ－１３９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７５０】

実施例５：ＢＡ－１１９コンジュゲート

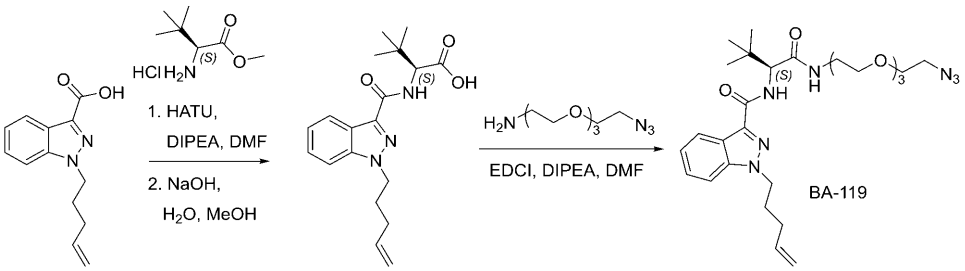
【化３１７】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７５１】

【化３１８】



ステップ１：（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸メチル

【０７５２】

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（ペンタ－４－エン－１－イル）インダゾール－３－カルボン酸（２．４６ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタン酸メチル塩化水素（１．９４ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（６．０９ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（５．５ｇ、４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をアルゴン雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。反応物を水により室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物（４．８ｇ　収率１００％）を表題化合物として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．１５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．２，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．６，　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　６．９，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８４　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１６．７，　１０．２，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１０　－　４．９８　（ｍ，　１Ｈ），　５．０３　－　４．９４　（ｍ，　１Ｈ），　４．５９　－　４．４０　（ｍ，　３Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ），　２．７０　（ｓ，　２Ｈ），　２．１３　－　１．８８　（ｍ，　５Ｈ），　１．３２　－　１．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１．０３　（ｓ，　９Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　３５７．２．

【０７５３】

ステップ２：（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸

【０７５４】

ＭｅＯＨ（４５ｍＬ）中の（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸メチル（４．４ｇ、１２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（１．９８ｇ、４９．５７２ｍｍｏｌ、水中１Ｎ）の混合物をアルゴン雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸（５．０当量）によりｐＨ５まで酸性化した。反応物を水により室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を表題化合物（３．７ｇ、収率８７％）としてオレンジ色の油状物として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。１Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ １２．９１ （ｓ， １ Ｈ）， ８．１５ （ｄｔ， Ｊ ＝ ８．２，１．１ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．８４ － ７．６９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ９．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４８ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， ６．９， １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３０ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ６．９，０．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．８３ （ｄｄｔ， Ｊ ＝ １６．８， １０．３， ６．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．０９ － ４．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ４．５３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．４６ － ４．３８ （ｍ， １Ｈ）， ２．６９ （ｓ， ０Ｈ）， ２．１２ － １．８８ （ｍ， ４Ｈ）， １．０３ （ｓ，８Ｈ）． ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ３４３．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７５５】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（１－アジド－１５，１５－ジメチル－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【０７５６】

ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中の（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸（２４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（４２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、続いて、Et_3N（０．１ｍｌ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間攪拌した。２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－アミン（４８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．１ｍｌ）中に滴下し、混合物を室温で１時間攪拌した。混合物を直接Ｃ１８カラムに加え、０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１８ｍｇ、収率２３％）を得た。反応物を繰り返して（酸：１５０ｍｇスケール）、表題化合物（１２２ｍｇ、収率５１％）を透明な油状物として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ５４４．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

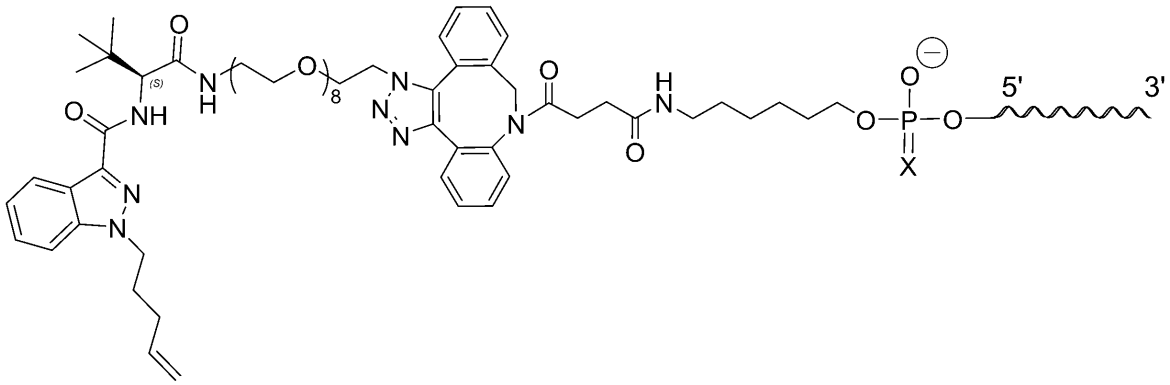
【０７５７】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１１９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８２５５．０８ｇ／ｍｏｌ）は、９８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８２５３．２９）で確認した。

【０７５８】

実施例６：ＢＡ－１５５コンジュゲート

【化３１９】

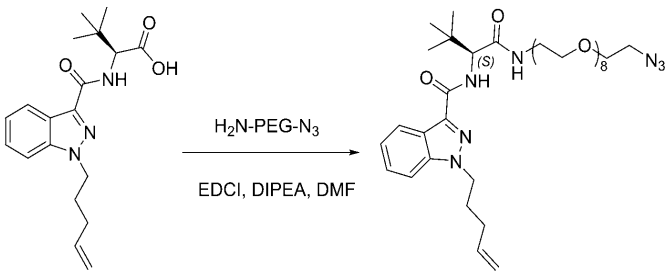


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７５９】

ＢＡ－１５５：（Ｓ）－Ｎ－（１－アジド－３０，３０－ジメチル－２８－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサ－２７－アザヘントリアコンタン－２９－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【化３２０】



BA-155

【０７６０】

ＢＡ－１１９の調製と同じ手順を使用し、アミンを２６－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコサン－１－アミンに置き換えて、表題化合物（１４０ｍｇ、収率６３％）を透明な油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　７８６．０　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

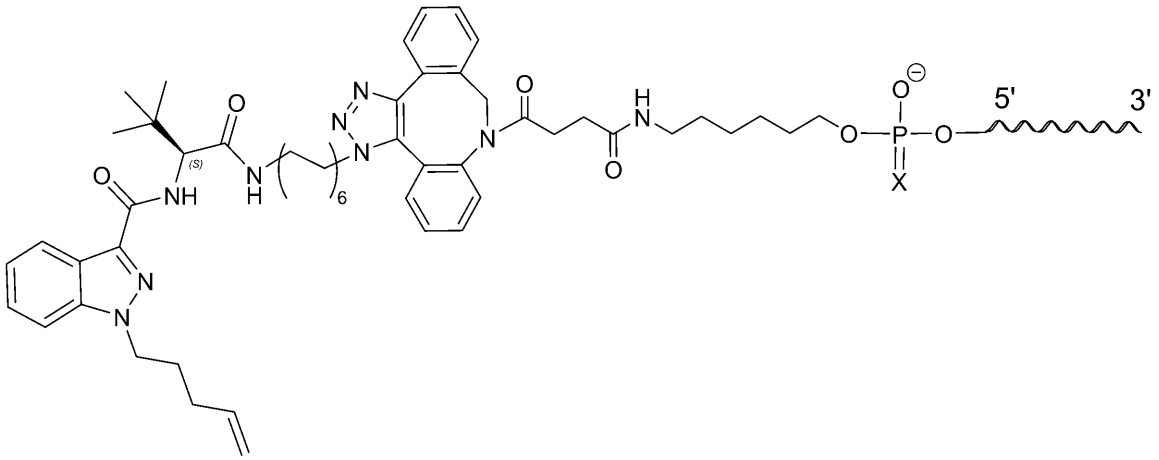
【０７６１】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１５５をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８０６４．００ｇ／ｍｏｌ）は、９６％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８０６２．６５）によって確認した。

【０７６２】

実施例７：ＢＡ－１３８コンジュゲート

【化３２１】

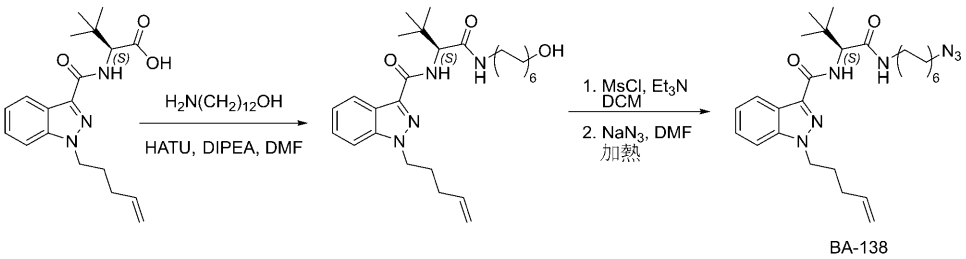


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７６３】

ＢＡ－１３８：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（１２－アジドドデシル）アミノ）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【化３２２】



【０７６４】

ステップ１：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（１２－ヒドロキシドデシル）アミノ）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【０７６５】

ＨＡＴＵ（２．２９ｇ、６．０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３．５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を、０℃の無水ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸（１．３８ｇ、４．０ｍｍｏｌ）及びアミノドデカノール（１．１ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル－ヘキサン（９：１、２００ｍＬ）及び５０％飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（１２０ｍＬ）中に注いだ。有機層を水（２×１２０ｍＬ）及びブライン（１２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのＦＣＣ（１２０ｇ　ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ、０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（１．５２ｇ、７２％）を無色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　５２７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$・

【０７６６】

ステップ２：（Ｓ）－１２－（３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタンアミド）ドデシルメタンスルホネート。

【０７６７】
ＭｓＣｌ（０．３４ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（１－（（１２－ヒドロキシドデシル）アミノ）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド（１．５２ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．２ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）の溶液に－４０℃で滴下した。次いで、反応混合物を０℃まで温めた。７０分後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物（１．７８ｇ、収率１００％）を淡黄色の油状物として得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ Ｍ＋Ｈ＝６０５．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$，６２７．４ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$）．

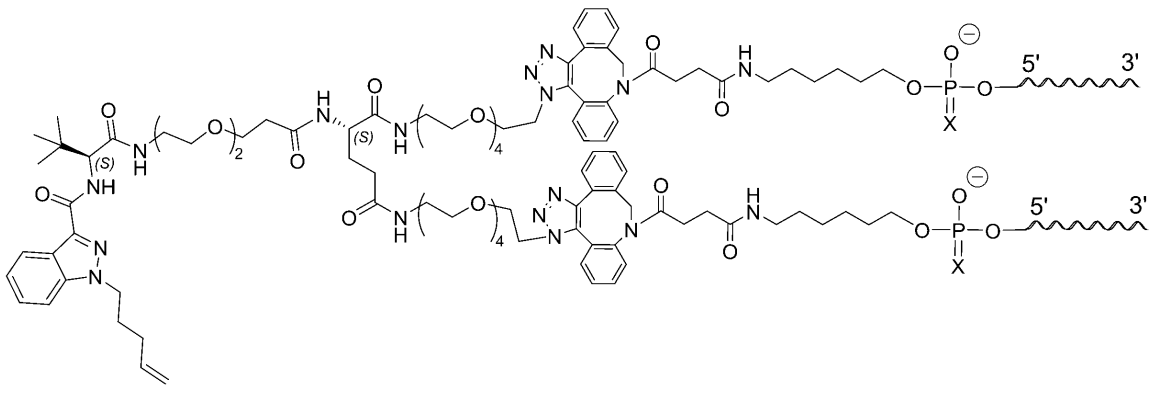
【０７６８】
ステップ３：（Ｓ）－Ｎ－（１－（（１２－アジドドデシル）アミノ）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【０７６９】
無水ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の（Ｓ）－１２－（３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタンアミド）ドデシルメタンスルホネート（１．７５ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）及びアジ化ナトリウム（０．４７ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃まで加熱した。１６時間後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル－ヘキサン（７：１、１００ｍＬ、ｖ／ｖ）中に注ぎ、５０％飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。水層を酢酸エチル－ヘキサン（７：１、１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルでのＦＣＣ（４０ｇ ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ、０～２５％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（１．４１ｇ、８８％）を透明無色の油状物として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝５５２．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$，５７４．１ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０７７０】
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１３８をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：７９５５．９４ｇ／ｍｏｌ）は、９９％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：７９５４．２９）によって確認した。

【０７７１】
実施例８：ＢＡ－１３１コンジュゲート

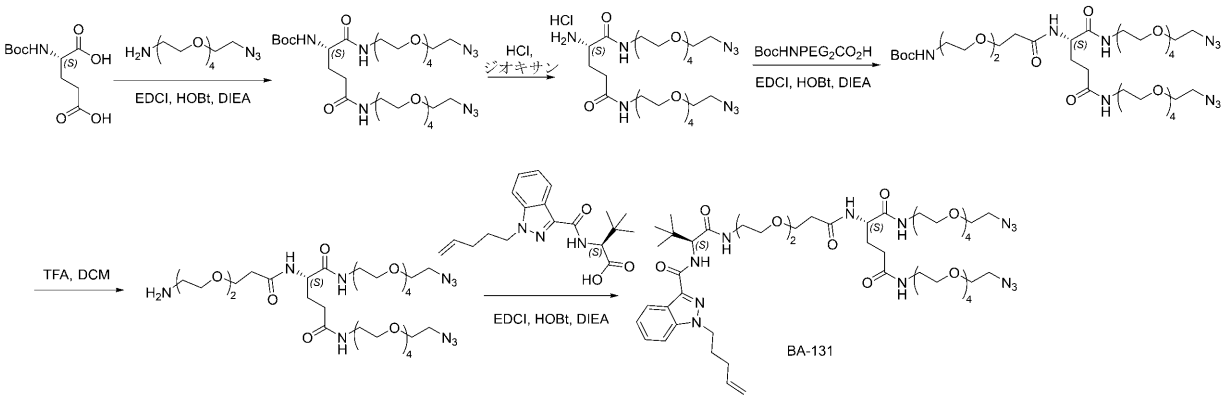
【化３２３】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）
ＢＡ－１３１ （Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラ

オキサテトラデシル）－２－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１－ジオキサ－２，５－ジアザテトラデカン－１４－アミド）ペンタンジアミド

【化３２４】



【０７７２】

ステップ１：（Ｓ）－（１，３５－ジアジド－１６，２０－ジオキソ－３，６，９，１２，２４，２７，３０，３３－オクタオキサ－１５，２１－ジアザペンタトリアコンタン－１７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０７７３】

０℃のＤＭＦ（１１ｍＬ）中のＢｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＨ（４５０ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＢｔ（６１５ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）、続いて、ＥＤＣＩ（８６９ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（５．６ｍＬ）中の１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．７ｍｌ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、濃縮し、０～１００％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用するＣ１８逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（８７８ｍｇ、収率６６％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ７３６．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７４】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）ペンタンジアミド

【０７７５】

（Ｓ）－（１，３５－ジアジド－１６，２０－ジオキソ－３，６，９，１２，２４，２７，３０，３３－オクタオキサ－１５，２１－ジアザペンタトリアコンタン－１７－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５９ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）及び４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（５．７ｍＬ）を合わせ、反応混合物を４時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を０～１００％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相Ｃ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４４８ｍｇ、収率７４％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ６３６．５ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７７６】

ステップ３：（Ｓ）－（１－アジド－１９－（（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）カルバモイル）－１６，２１－ジオキソ－３，６，９，１２，２４，２７－ヘキサオキサ－１５，２０－ジアザノナコサン－２９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【０７７７】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－酸（０．２５ｇ、０．９０１ｍｍｏ）及びＨＯＢｔ（０．２

１３ｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（０．３０１ｇ、１．５７８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間撹拌した。ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）ペンタンジアミド（０．６０６ｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．３８ｍＬ、２．７０４ｍｍｏｌ）の混合物を滴下し、混合物を室温で一晩撹拌した。不溶性物質を濾去し、混合物を濃縮し、次いで、０～１５％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２８７ｍｇ、収率３６％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ＝　８９５．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７７８】

ステップ４：（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）ペンタンジアミド

【０７７９】

ＴＦＡ（１．５ｍｌ）を、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の（Ｓ）－（１－アジド－１９－（（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）カルバモイル）－１６，２１－ジオキソ－３，６，９，１２，２４，２７－ヘキサオキサ－１５，２０－ジアザノナコサン－２９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２０７ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を０～１５％メタノール／ＤＣＭのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の油状物として得た（１１８ｍｇ、収率５７％）。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ＝７９４．８　［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０７８０】

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）－２－（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１－ジオキサ－２，５－ジアザテトラデカン－１４－アミド）ペンタンジアミド

【０７８１】

ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸（０．０４５ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０１８ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ（０．０７５ｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）、続いて、ＤＩＥＡ（０．０３６ｍＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間撹拌した。（Ｓ）－２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）ペンタンジアミド（０．１１７ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．０３６ｍＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．１ｍＬ）中に滴下し、混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を直接Ｃ１８カラムに加え、０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた残渣を０～１００％メタノール／ＤＣＭのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再精製した。残渣を０～１００％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用してもう一度精製して、表題化合物（１３ｍｇ、収率９％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　１１４２．２　［Ｍ＋Ｎａ］$^+$.

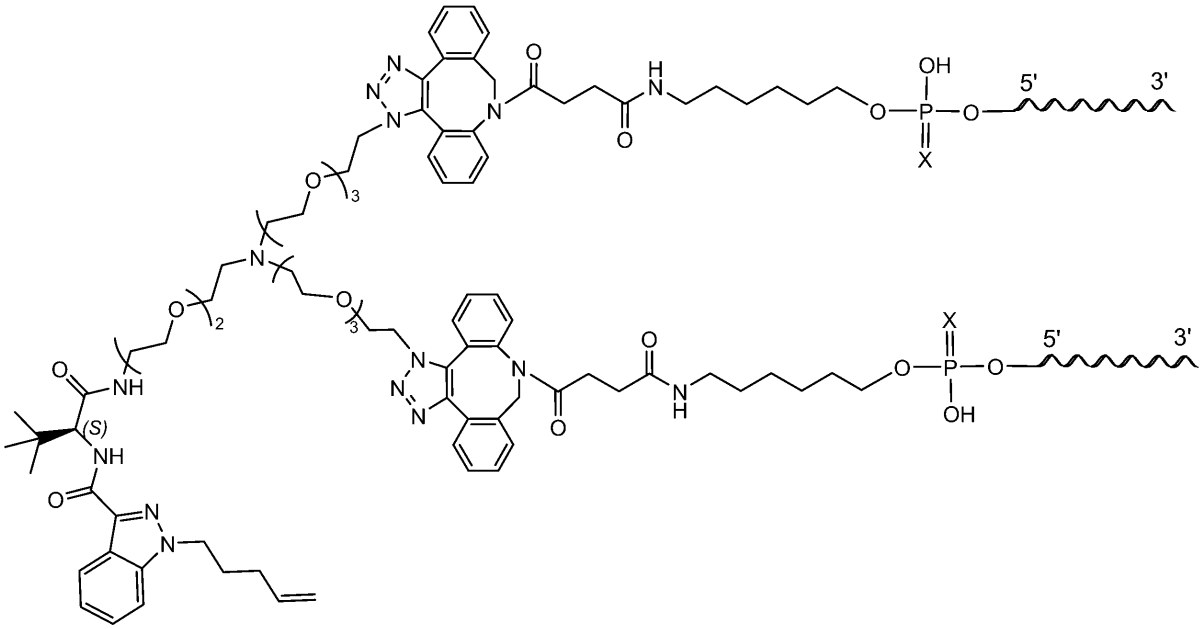
【０７８２】

基本手順タイプＩまたはＩＩＩに従って、ＢＡ－１３１をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７８３】

実施例９：ＢＡ－１３４コンジュゲート

【化３２５】

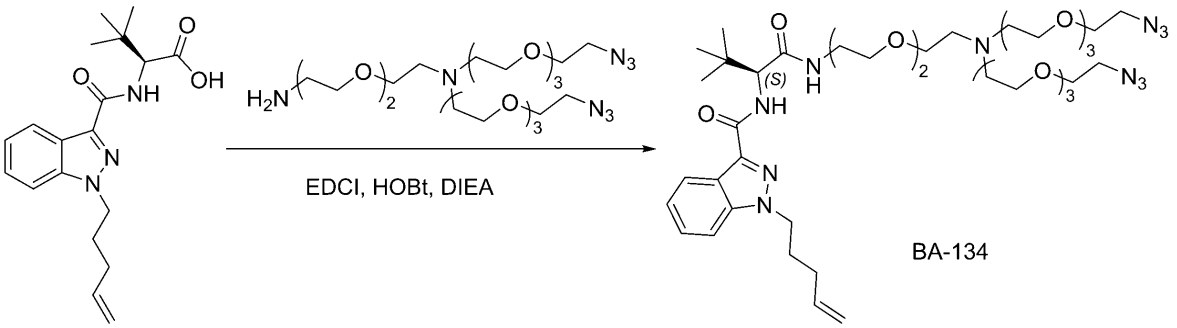


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７８４】

ＢＡ－１３４：（Ｓ）－Ｎ－（１－アジド－１２－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２４，２４－ジメチル－２２－オキソ－３，６，９，１５，１８－ペンタオキサ－１２，２１－ジアザペンタコサン－２３－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【化３２６】



【０７８５】

ＤＭＦ（０．７ｍＬ）中の（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド）ブタン酸（０．０５ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０２６ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．０４２ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、続いて、Et_3N（０．０７４ｇ、０．７２８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で３０分間撹拌した。ＤＭＦ（０．１ｍＬ）中の２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）エタン－１－アミン（０．１０４ｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を直接Ｃ１８カラムに加え、０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３７ｍｇ、収率２９％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ＝　８

７６．７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

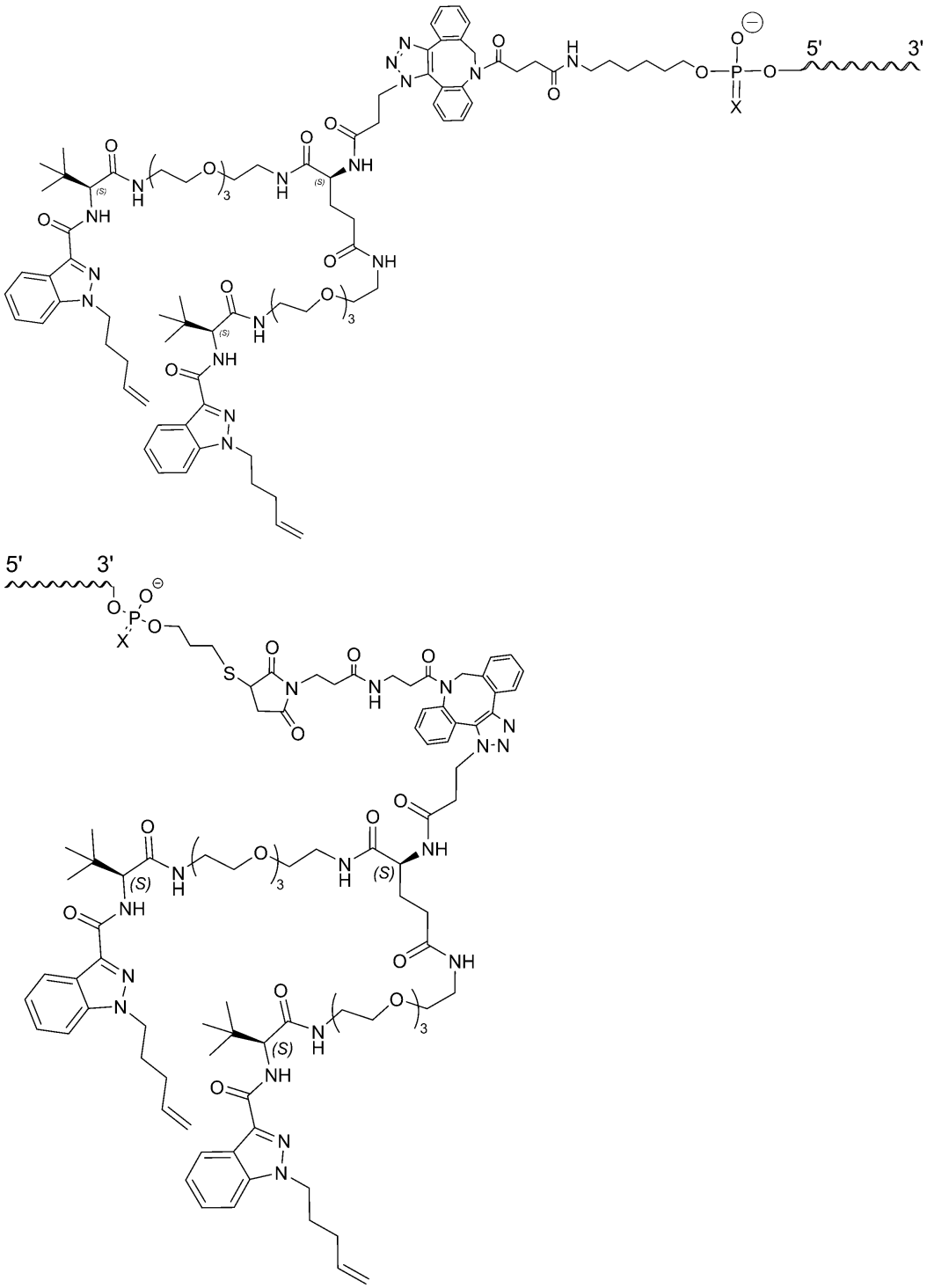
【０７８６】

基本手順タイプＩまたはＩＩＩに従って、ＢＡ－１３４ｗｉｌｌをオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７８７】

実施例１０：ＢＡ－１３０コンジュゲート

【化３２７】



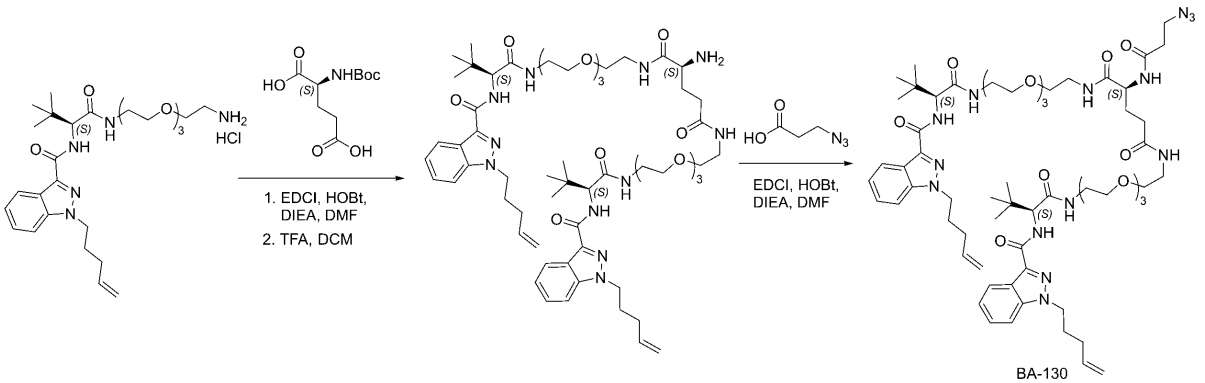
（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７８８】

ＢＡ－１３０　（Ｓ）－２－（３－アジドプロパンアミド）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ

）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド

【化３２８】



【０７８９】

ステップ１：（（３Ｓ，１９Ｓ，３７Ｓ）－３，３７－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－１，４，１８，２２，３６，３９－ヘキサオキソ－１，３９－ビス（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４，２６，２９，３２－ヘキサオキサ－２，５，１７，２３，３５，３８－ヘキサアザノナトリアコンタン－１９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。

【０７９０】

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のＮ－Ｂｏｃ－Ｄ－グルタミン酸（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＯＢｔ（２４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６２ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、次いで、ＤＩＥＡ（７１ｍＬ、０．４０４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＭＦ（０．２５ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－１５，１５－ジメチル－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド塩酸塩（９４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液、続いて、ＤＩＥＡ（４２ｍＬ、０．２４３ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で２０時間撹拌した。水を加え、生成物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）、次いで、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４０ｍｇ、収率４０％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　＝　１２４６．７　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７９１】

ステップ２：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド

【０７９２】

０℃の無水ＤＣＭ（０．６３ｍＬ）中の（（３Ｓ，１９Ｓ，３７Ｓ）－３，３７－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－１，４，１８，２２，３６，３９－ヘキサオキソ－１，３９－ビス（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４，２６，２９，３２－ヘキサオキサ－２，５，１７，２３，３５，３８－ヘキサアザノナトリアコンタン－１９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で３．５時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物（４１ｍｇ、収率１００％）

を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　１１４７．２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$･

【０７９３】

ステップ３：（Ｓ）－２－（３－アジドプロパンアミド）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド

【０７９４】

ＤＣＭ（０．１ｍｌ）中の３－アジドプロパン酸（５．０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＯＢｔ（６．０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、続いて、ＥＤＣＩ（１０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１７ｍＬ、０．０９７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間攪拌した。ＤＣＭ（０．０７ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド（４０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（７ｍＬ、０．０３９ｍｍｏｌ）からなる混合物を、活性化された酸に滴下した。混合物を室温で１０時間攪拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（３３ｍｇ、収率８３％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　１２６５．１．

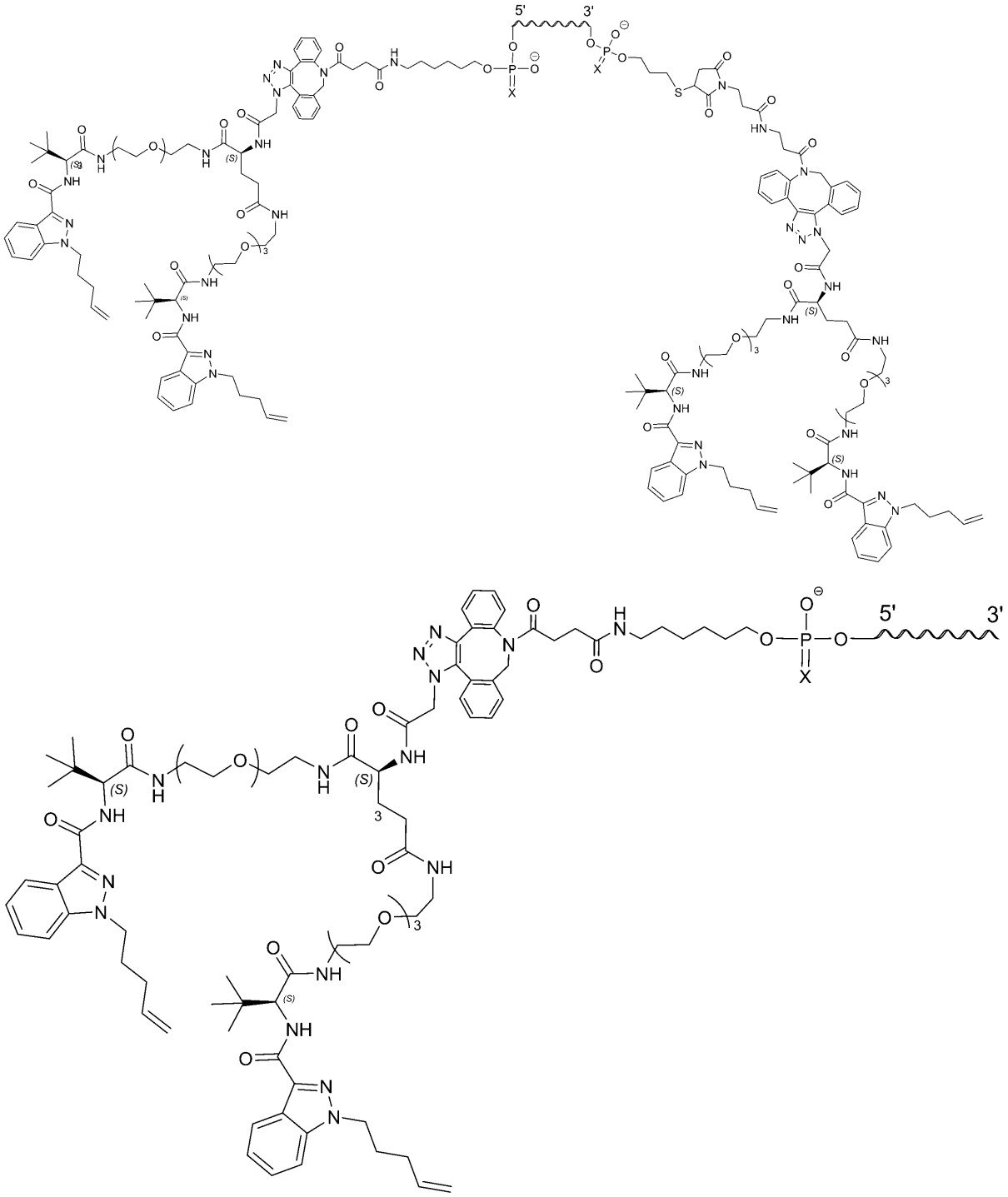
【０７９５】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１３０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８９５４．９３ｇ／ｍｏｌ）は、９５％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８９５３．３７）で確認した。

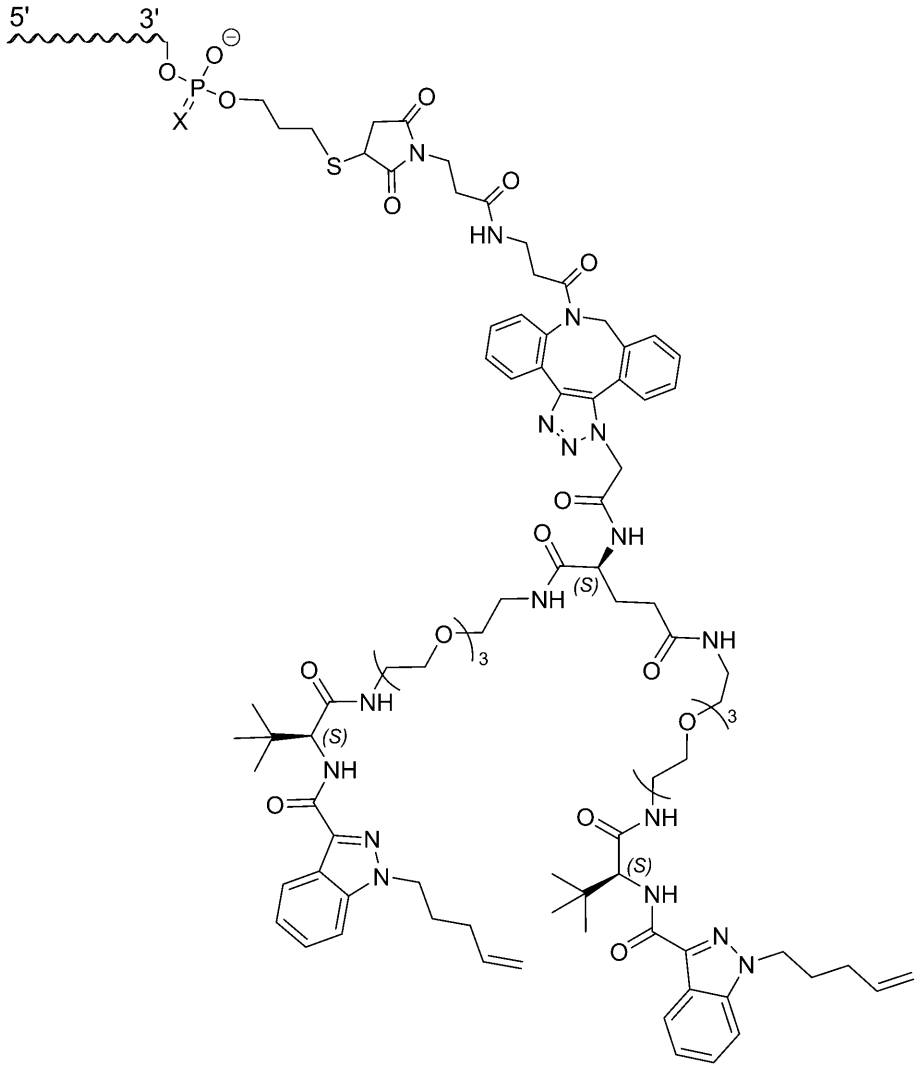
【０７９６】

実施例１１：ＢＡ－１８０コンジュゲート

【化３２９－１】



【化３２９－２】

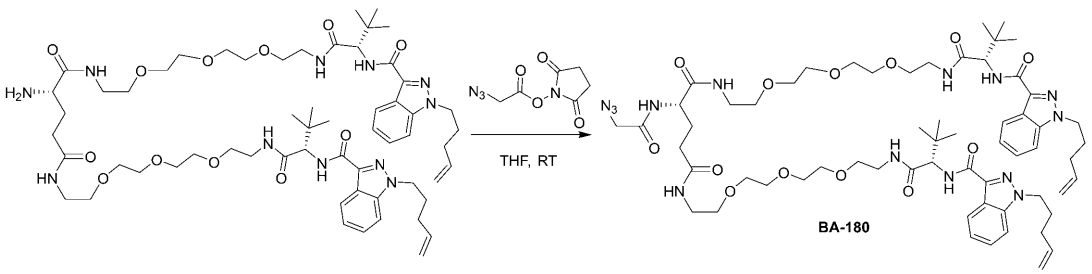


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０７９７】

ＢＡ－１８０：（Ｓ）－２－（２－アジドアセトアミド）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド。

【化３３０】



【０７９８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮＨＳエステル（１５５ｍｇ、０．７８５ｍｍｏｌ、２当量）及びアミンの（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ１，Ｎ５－ビス（（Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチル

）－１，４－ジオキソ－１－（１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－８，１１，１４－トリオキサ－２，５－ジアザヘキサデカン－１６－イル）ペンタンジアミド（４５０ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ、１当量）の懸濁液を室温で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　２×１００ｍＬで抽出し、合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、組成物を溶離液として酢酸エチル／ＭｅＯＨを０～２０％で使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アミドＢＡ－１８０（４５０ｍｇ、９３％）を白色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　１２３０（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ純度＞９５％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１６　Ｈｚ，　１Ｈ）８．１６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．２，　１．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．６，　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　９．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　６．８，　１．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　６．８，　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．８２　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１６．８，　１０．２，　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．０６　－　４．９８　（ｍ，　２Ｈ），　４．９８　－　４．９４　（ｍ，　２Ｈ），　４．５６　－　４．４６　（ｍ，　６Ｈ），　４．２７　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５１　－　３．４０　（ｍ，　２０Ｈ），　３．３９－３．２９　（ｍ，　７Ｈ），　３．２４－３．１１　（ｍ，　６Ｈ），　２．１３　－　２．００　（ｍ，　６Ｈ），　１．９７　－　１．９１　（ｍ，　３Ｈ），　１．９０　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．７８　－　１．６２　（ｍ，　１Ｈ），　０．９７　（ｓ，　１８Ｈ）．

【０７９９】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１８０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８９４０．９０ｇ／ｍｏｌ）は、９４％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８９３９．２８）で確認した。

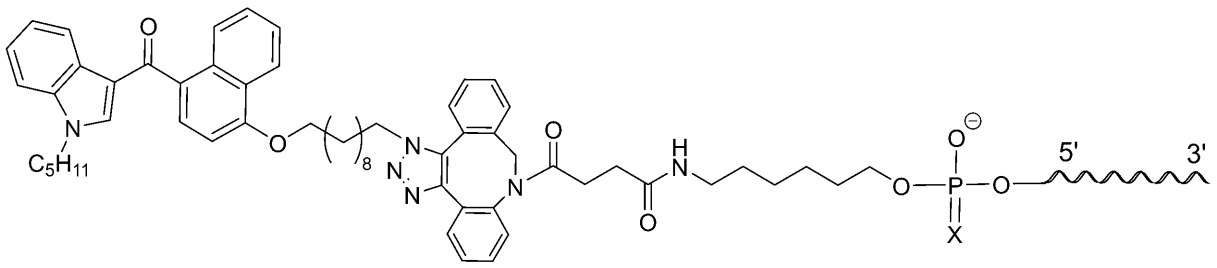
【０８００】

基本手順タイプＩＩＡに従って、ＢＡ－１８０をオリゴセンス鎖にビス－コンジュゲートした。生成物（ＭＷ：１０６３１．９５ｇ／ｍｏｌ）は、９７％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：１０６２９．９２）で確認した。

【０８０１】

実施例１２：ＢＡ－１５３コンジュゲート

【化３３１】

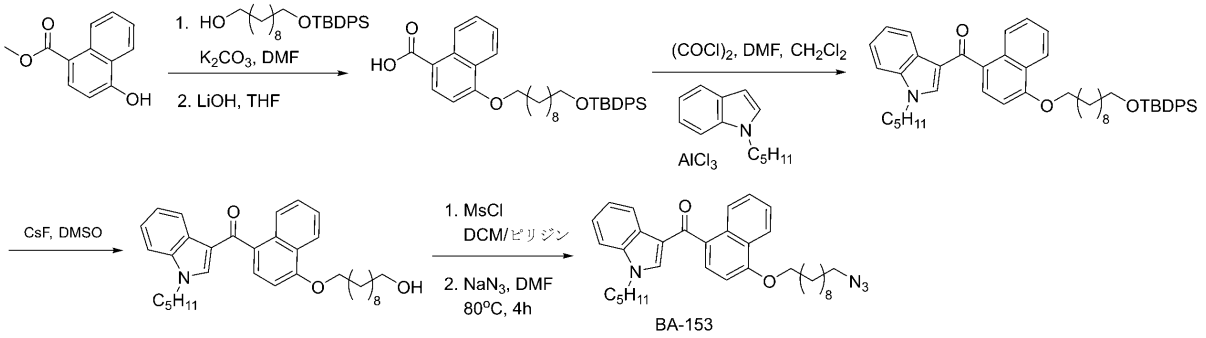


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８０２】

ＢＡ－１５３：（４－（（１０－アジドデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノン

【化３３２】



【０８０３】

ステップ１：４－（（１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）デシル）オキシ）－１－ナフトエ酸メチル

【０８０４】

CH_3CN（２００ｍＬ）中の［（１０－ブロモデシル）オキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジフェニルシラン（３６ｇ、５９ｍｍｏｌ、純度７０％）の溶液に、４－ヒドロキシナフタレン－１－カルボン酸メチル（１０ｇ、４９．４５４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１０ｇ、７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下にて７０℃で一晩攪拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）によりクエンチし、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（１３ｇ、収率１００％）を得た。粗製物を更に精製することなく、次のステップに直接使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６２０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$．

【０８０５】

ステップ２：４－（（１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）デシル）オキシ）－１－ナフトエ酸

【０８０６】

ＭｅＯＨ及びH_2O（ｖ／ｖ＝１：１、１００ｍＬ）中の４－（（１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）デシル）オキシ）－１－ナフトエ酸メチル（１３．０ｇ、粗製物）の攪拌溶液に、ＮａＯＨ（８．６ｇ、５９０ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を窒素下にて１００℃で２４時間攪拌した。反応物をＨＣｌ水溶液（１Ｎ）の添加によって室温で酸性化した。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（ＰＥ／ＥＡ）で精製して、表題化合物（１．８ｇ、収率１１％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．７３（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．５３（ｍ，５Ｈ），７．５８－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，６Ｈ），７．０２（ｄｔ，Ｊ＝８．４，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５７（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｓ，２Ｈ），１．５０（ｐ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，４Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ），１．０１－０．９４（ｍ，８Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５６５［Ｍ－H_2O＋Ｈ］$^+$．

【０８０７】

ステップ３：（４－（（１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）デシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノン。

【０８０８】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－（（１０－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキ

シ）デシル）オキシ）－１－ナフトエ酸（１．８ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＦ（数滴）を室温で少しずつ加えた。ＤＣＭ中の塩化オキサリル（１．０５ｇ、８．４ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素下にて室温で３時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、酸塩化物（１．８ｇ、粗製物）を黄色の油状物として得、次のステップに使用した。ＤＣＭ（３２ｍＬ）中の１－ペンチル－１Ｈ－インドール（０．５０ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_2AlCl（３２０．８０ｍｇ、２．６６１ｍｍｏｌ、ヘキサン中１Ｍ）を窒素下にて０℃で滴下した。混合物を１時間撹拌し、上記で調製した酸塩化物（１．６ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）を滴下した。反応物を室温まで温め、一晩撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）を滴下して、反応物をクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（ＰＥ／ＥＡ）で精製して、表題化合物（１．１４ｇ、収率：５５％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝７５２．８　$[M+H]^+$．

【０８０９】

ステップ４：（４－（（１０－ヒドロキシデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノン

【０８１０】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の３－［４－（｛１０－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］デシル｝オキシ）ナフタレン－１－カルボニル］－１－ペンチルインドール（１．１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、フッ化セシウム（０．３３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を窒素下にて室温で加えた。反応物を一晩撹拌した。反応物を水（１ｍＬ）の添加によりクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル（ＰＥ／ＥＡ）で精製して、表題化合物（０．６７ｇ、収率８９％）を白色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３４　－　８．２３　（ｍ，　２Ｈ），　８．１７　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｑｄ，　Ｊ　＝　７．１，　３．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３１　（ｐｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．７，　６．７　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．３７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．５，　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９１　（ｐ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７３　（ｐ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５６　（ｐ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４５　－　１．０３　（ｍ，　１８Ｈ），　０．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　５１４．３　$[M+H]^+$．

【０８１１】

ステップ５：１０－（（４－（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニル）ナフタレン－１－イル）オキシ）デシルメタンスルホネート。

【０８１２】

塩化メタンスルホニル（３４μＬ、４３８μｍｏｌ）を、０℃のＤＣＭ（３ｍＬ）及びピリジン（３ｍＬ）中の（４－（（１０－ヒドロキシデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノン（１５０ｍｇ、２９２μｍｏｌ）の溶液に滴下した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、水の添加によってクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機層を$NaHCO_3$の飽和溶液及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（１６７ｍｇ、収率９７％）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　５９２．５　$[M+H]^+$．

【０８１３】

ステップ６：（４－（（１０－アジドデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（１－

ペンチル－１Ｈ－インドール－３－イル）メタノン

【０８１４】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の１０－（（４－（１－ペンチル－１Ｈ－インドール－３－カルボニル）ナフタレン－１－イル）オキシ）デシルメタンスルホネート（０．１５ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）の溶液に、NaN_3（０．０３６ｇ、０．５５８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で４時間攪拌し、室温まで冷却し、酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に分配した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を０～１００％水／アセトニトリル（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１１６ｍｇ、収率８５％）を得た。ＭＳ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

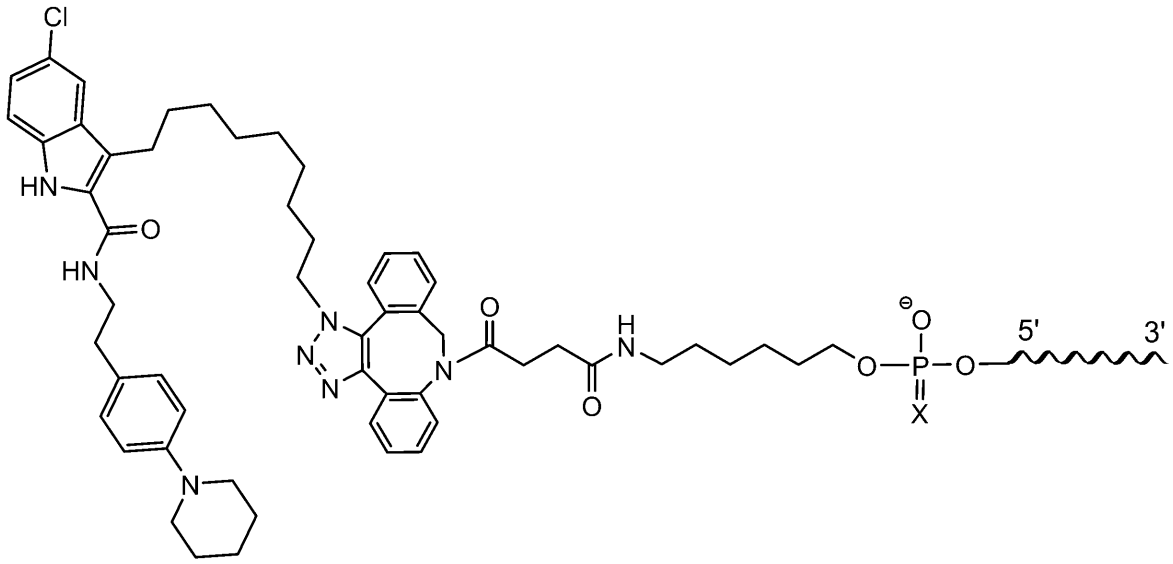
【０８１５】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１５３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：７８３８．８１ｇ／ｍｏｌ）は、９５％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：７８３７．５２）で確認した。

【０８１６】

実施例１３：ＢＡ－１６３コンジュゲート

【化３３３】

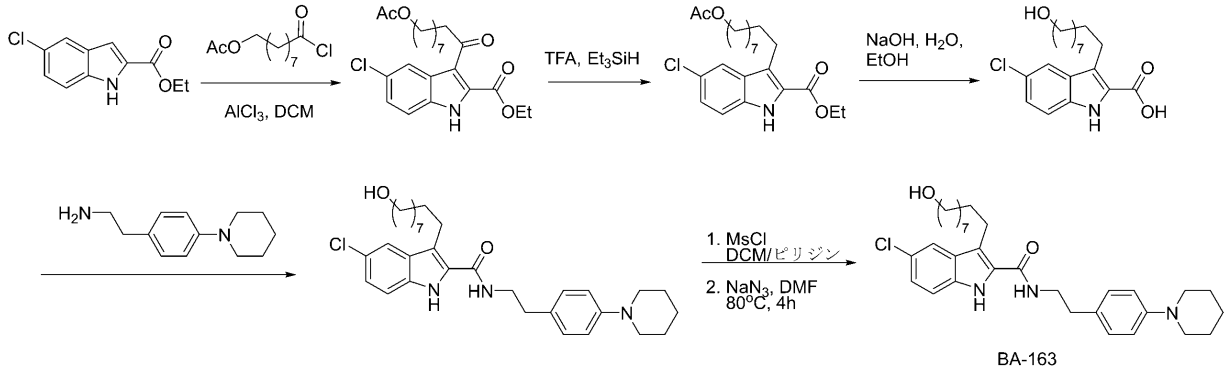


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８１７】

ＢＡ－１６３　３－（９－アジドノニル）－５－クロロ－Ｎ－（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド

【化３３４】



【０８１８】

ステップ１：３－（９－アセトキシノナノイル）－５－クロロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル

【０８１９】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－クロロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（１．４ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$AlCl_3$（０．９２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。上記混合物に、ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の９－クロロ－９－オキソノニルアセテート（１．６２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で更に一晩撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：３）で溶出して、表題化合物（８８０ｍｇ、収率３３．３％）を褐黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　４２２．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２０】

ステップ２：３－（９－アセトキシノニル）－５－クロロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル

【０８２１】

３－［９－（アセチルオキシ）ノナノイル］－５－クロロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（８８０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）及びEt_3SiH（９７０ｍｇ、８．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（８ｍＬ、１０７．７０５ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２００ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出して、表題化合物（５００ｍｇ、収率５９％）を褐黄色の油状物として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　４０８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８２２】

ステップ３：５－クロロ－３－（９－ヒドロキシノニル）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸　ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の３－（９－アセトキシノニル）－５－クロロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸エチル（７００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、H_2O（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（２７４ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を一晩撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（水溶液）によりｐＨ２まで酸性化した。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、１３％から１００％のグラジエントで２０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆フラッシュクロマ

トグラフィーによって精製して、表題化合物（４２７ｍｇ、収率７４％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１１．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４２　（ｓ，　１Ｈ），　３．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　６．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５６　（ｈ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．４９　－　１．０７　（ｍ，　１２Ｈ）．

【０８２３】

ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　３３８．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２４】

ステップ４：５－クロロ－３－（９－ヒドロキシノニル）－Ｎ－（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド　ＨＡＴＵ（３３８ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３１ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を、０℃のＤＭＦ（２．４ｍＬ）中の５－クロロ－３－（９－ヒドロキシノニル）－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び４－（１－ピペリジニル）ベンゼンエタンアミン（１５６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、室温で５０分間撹拌する。反応混合物をＥｔＯＡｃ－ヘキサン（９：１、２５ｍＬ）中に注ぎ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ－ヘキサン（９：１、２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１０％飽和ＮａＣｌ（２×２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのＦＣＣ（１２ｇ　ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ、０～６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、表題化合物（２３０ｍｇ、収率７４％）を白色の固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝５２４．６　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２５】

ステップ５：９－（５－クロロ－２－（（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ノニルメタンスルホネート

【０８２６】

塩化メタンスルホニル（０．０７ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（４．４ｍＬ）及びピリジン（０．４４ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）中の５－クロロ－３－（９－ヒドロキシノニル）－Ｎ－（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド（２３０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴下し、室温で７５分間撹拌する。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２５ｍＬ）中に注いだ。水層をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物（２６４ｍｇ、収率１００％）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次に進めた。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝６０２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８２７】

ステップ６：３－（９－アジドノニル）－５－クロロ－Ｎ－（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド

【０８２８】

メシレートである９－（５－クロロ－２－（（４－（ピペリジン－１－イル）フェネチル）カルバモイル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ノニルメタンスルホネート（２６４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．４ｍＬ）中に溶解し、アジ化ナトリウム（１４２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を８０℃まで１６時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ－ヘキサン（５０ｍＬ、９：１）中に注ぎ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ－ヘキサン（５０ｍＬ、９：１）で抽出した。合わせた有機層を２０％飽和ＮａＣｌ（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのＦＣＣ（１０ｇ　２０ミクロン、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、生成物を白色からオレンジ色に変化した固体として得た。シリカゲルでのＦＣＣ（１２ｇ

ＨＰ、０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって再精製して、表題化合物（１８８ｍｇ、収率７８％）を白色の固体として得た。ＭＳ　（ＥＳＩネガティブモード）：　ｍ／ｚ＝　５４７．２　［Ｍ－Ｈ］－．

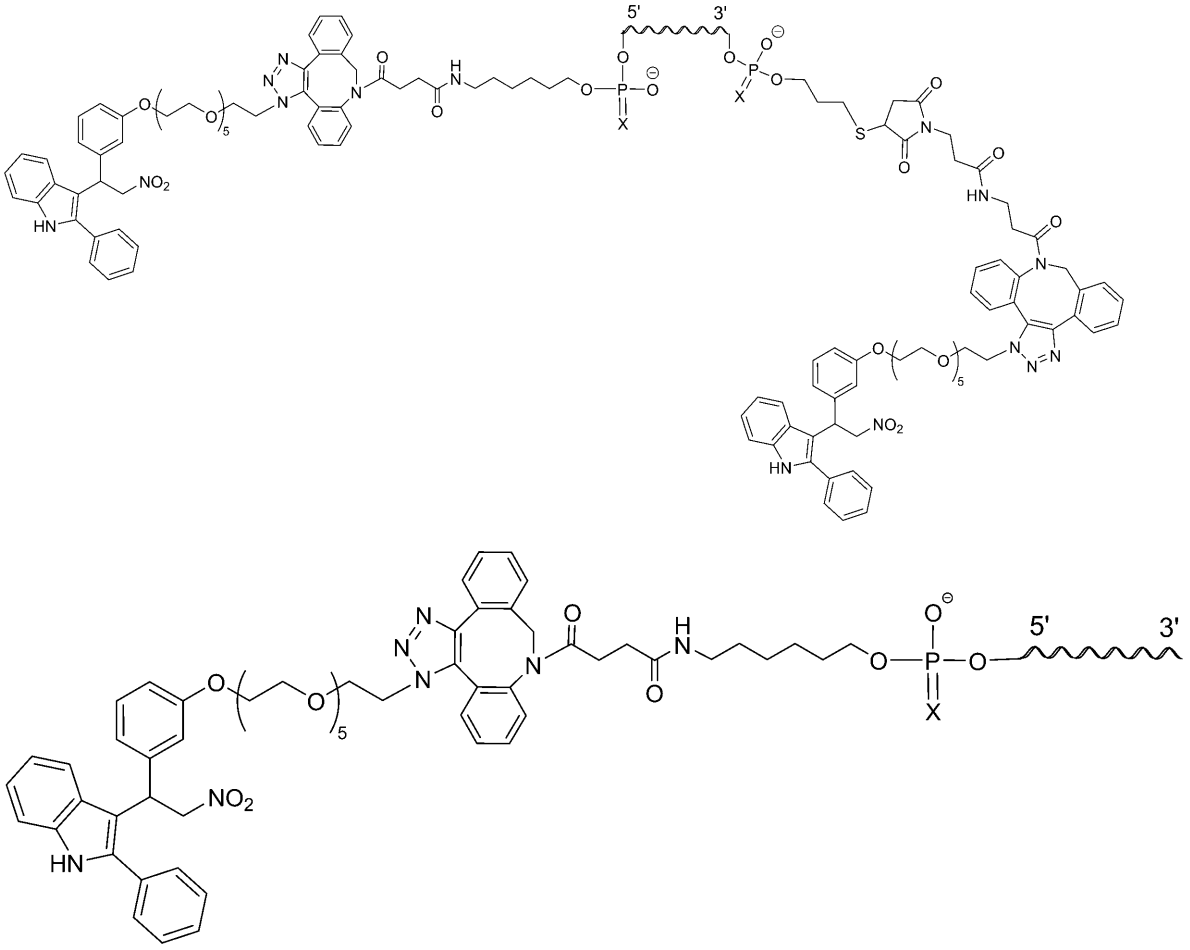
【０８２９】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１６３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８２５９．７１ｇ／ｍｏｌ）は、９９％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８２５８．８８）で確認した。

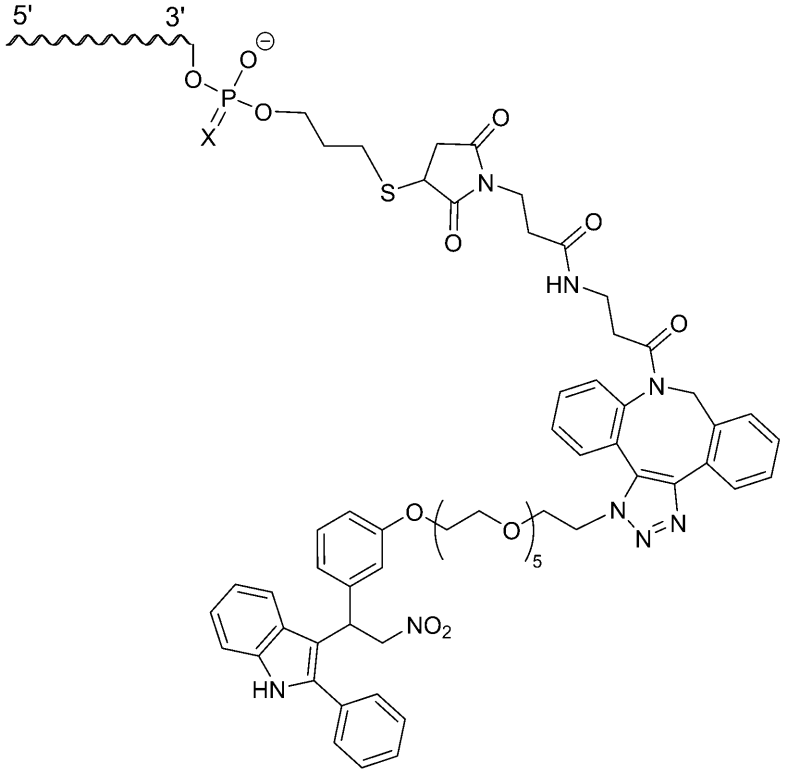
【０８３０】

実施例１４：ＢＡ－１７６コンジュゲート

【化３３５－１】



【化３３５－２】

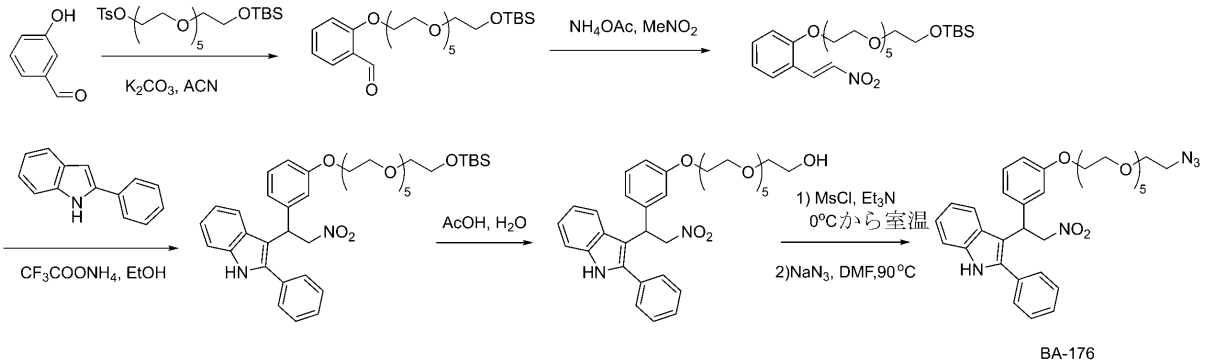


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８３１】

ＢＡ－１７６：　３－（１－（３－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）フェニル）－２－ニトロエチル）－２－フェニル－１Ｈ－インドール

【化３３６】



【０８３２】

ステップ１：２－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ベンズアルデヒド

【０８３３】

ＭｅＣＮ（１２０ｍＬ）中の３－ヒドロキシベンズアルデヒド（３ｇ、２４．５６５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５．０９ｇ、３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１３．５３ｇ、２４．５７ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下にて室温で少しずつ加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて７

０℃で一晩撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、表題化合物（１１．７ｇ、収率９５％）を無色の油状物として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．９５（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．７，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝５．８，３．４，１．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，１４Ｈ），３．４４－３．３８（ｍ，３Ｈ），２．３９（ｓ，１Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ５００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３４】

ステップ２：（Ｅ）－２，２，３，３－テトラメチル－２１－（２－（２－ニトロビニル）フェノキシ）－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン

【０８３５】

ニトロメタン（９２ｍＬ）中の３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ］ベンズアルデヒド（９．２ｇ、１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4OAc（１．７７ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下にて室温で加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて６０℃で４時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出して、表題化合物（３．５ｇ、収率３５％）を薄黄色の油状物として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｄｔ，Ｊ＝７．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６０（ｍ，５Ｈ），３．６０－３．４４（ｍ，１８Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），０．８２（ｓ，１０Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８３６】

ステップ３：３－（２－ニトロ－１－（３－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）フェニル）エチル）－２－フェニル－１Ｈ－インドール

【０８３７】

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の（Ｅ）－２，２，３，３－テトラメチル－２１－（２－（２－ニトロビニル）フェノキシ）－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン（２．９７ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）及び２－フェニル－１Ｈ－インドール（１．３７ｇ、７．１０ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸アンモニウム（０．９３ｇ、７．１０ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴン雰囲気下にて１００℃で３．５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$により０℃でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出して、表題化合物（３．１４ｇ、収率７８％）を黄色の油状物として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．４１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．２７－６．６７（ｍ，７Ｈ），５．７３（ｓ，２Ｈ），５．

５２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｔｄ，Ｊ＝５．２，３．２Ｈｚ，５Ｈ），３．６０－３．４３（ｍ，１９Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．７，４．６Ｈｚ，３Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．２４－１．０７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７３６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８３８】

ステップ４：１７－（３－（２－ニトロ－１－（２－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）フェノキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－オール。

【０８３９】

水（３１ｍＬ）中の３－（２－ニトロ－１－｛３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ］フェニル｝エチル）－２－フェニル－１Ｈ－インドール（３．１４ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）及び酢酸（３１ｍＬ）の混合物をアルゴン雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を$NaHCO_3$により０℃でクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、５％から９５％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．０１ｇ、収率７６％）を黄色の油状物として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．４５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ），７．４６（ｄｑ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｔ，Ｊ＝２４．７，７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．７７（ｍ，３Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝５．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．４４（ｍ，２１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４０】

ステップ５：３－（１－（３－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）フェニル）－２－ニトロエチル）－２－フェニル－１Ｈ－インドール

【０８４１】

無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１７－（３－（２－ニトロ－１－（２－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）フェノキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－オール（０．２５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（７０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）、続いて、ＭｓＣｌ（３４ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温までゆっくりと温めた。１時間後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$によりクエンチし、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製混合物を更に精製することなく、次のステップに使用した。上で調製したメシレートをＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解し、NaN_3（８９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を９０℃まで加熱した。１６時間後、混合物を室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃを０～２０％　５ＣＶ、次いで、２０

％　１０ＣＶで使用するフラッシュクロマトグラフィー（２５ｇ、２０ミクロンＢｉｏｔａｇｅカラム）によって精製して、表題化合物（１３１ｍｇ、収率５０％）を茶色の油状物として得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１１．４４（ｓ，　１　Ｈ），　７．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．５６－７．５３　（ｍ，　４　Ｈ），　７．４８－７．４６　（ｍ，　１　Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．２０　（ｔ，　Ｊ　＝　１５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　１５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｔ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７－６．７８（ｍ，　３　Ｈ），　５．５６－５．５２（ｍ，　１　Ｈ），　５．４４－５．４０　（ｍ，　１　Ｈ），　５．１８－５．１５　（ｍ，　１　Ｈ），　４．０１－３．９９　（ｍ，　２　Ｈ），　３．６９－３．６７　（ｍ，　２　Ｈ），　３．５８　－　３．５０　（ｍ，　１９　Ｈ），　３．４３－３．３７（ｍ，　２２　Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ，　ネガティブモード）：　ｍ／ｚ　＝　６４６．４［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【０８４２】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１７６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８３５９．１４ｇ／ｍｏｌ）は、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８３５７．６１）で９９％の純度で作製された。

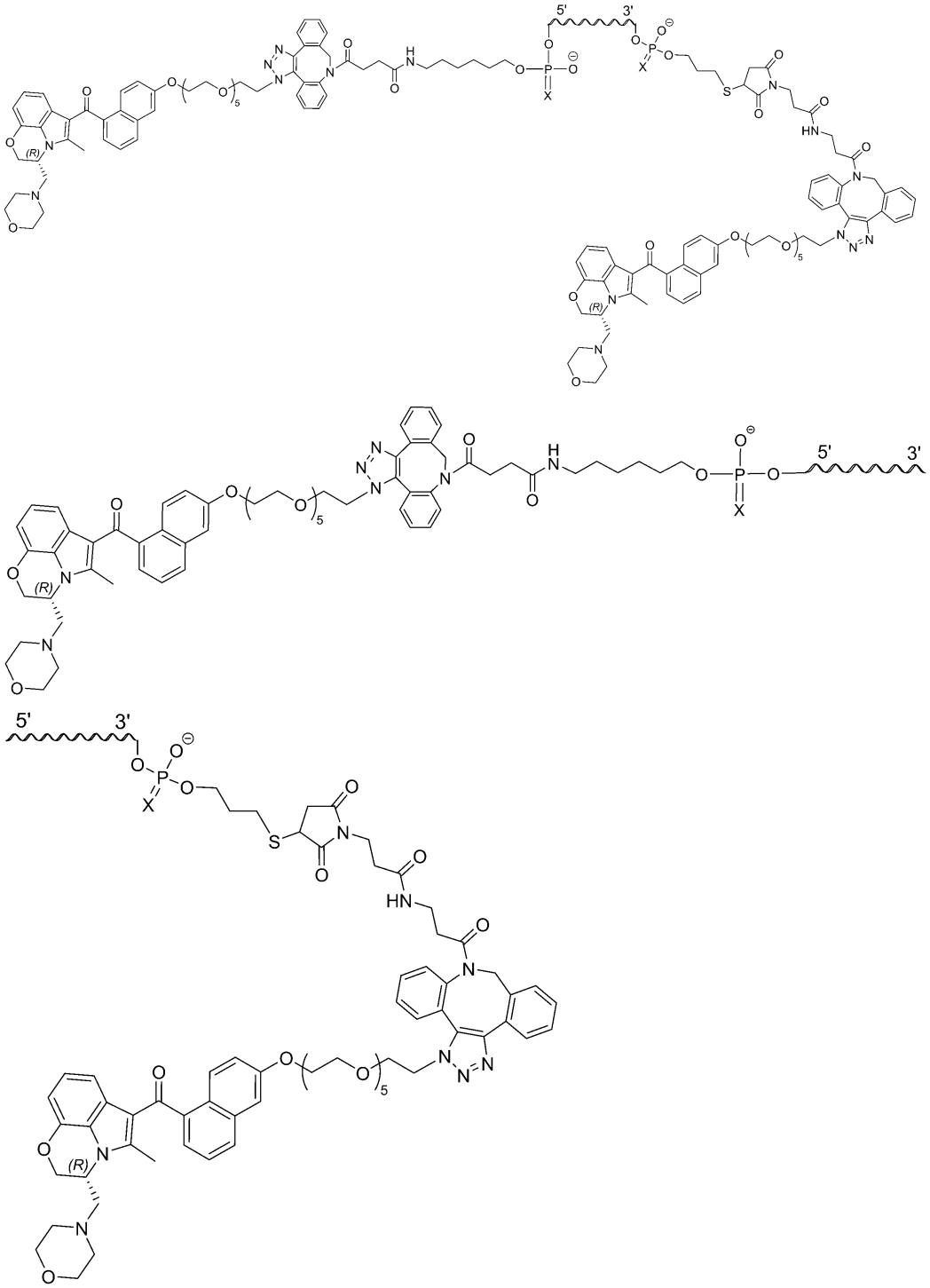
【０８４３】

基本手順タイプＩＩＡに従って、ＢＡ－１７６をオリゴセンス鎖にビス－コンジュゲートした。生成物（ＭＷ：９４６８．４３ｇ／ｍｏｌ）は、９７％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：９４６６．７０）で確認した。

【０８４４】

実施例１５：ＢＡ－１７７コンジュゲート

【化３３７】

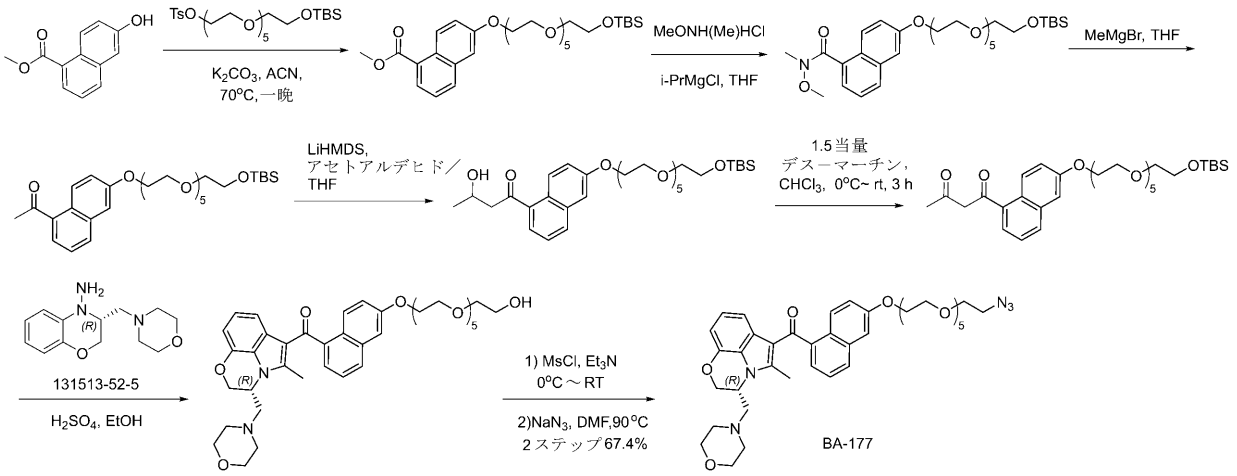


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８４５】

ＢＡ－１７７：（Ｒ）－（６－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（５－メチル－３－（モルホリノメチル）－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－ｈｉ］インドール－６－イル）メタノン

【化３３８】



【０８４６】

ステップ１：６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）－１－ナフトエ酸メチル

【０８４７】

ＡＣＮ（１５０ｍＬ）中の６－ヒドロキシナフタレン－１－カルボン酸メチル（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（５．１３ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）及び２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１５．０ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を褐黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０８４８】

ステップ２：Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）－１－ナフトアミド

【０８４９】

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の６－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ］ナフタレン－１－カルボン酸メチル（１５ｇ、２６ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３．７８ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ｉ－ＰｒＭｇＣｌ（９９ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下にて０℃で滴下した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）（６０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＥＡ（１：１）で溶出して、表題化合物（９．６ｇ、収率５２％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０８５０】

ステップ３：１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１

－イル）エタン－１－オン
【０８５１】
ＴＨＦ（３８．４ｍＬ）中のＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－６－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ］ナフタレン－１－カルボキサミド（９．６ｇ、１６ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（１５７ｍＬ、１５７ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下にて室温で加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて室温で１時間攪拌した。反応物をNH_4Cl（飽和）水溶液（５０ｍＬ）の添加によって室温でクエンチした。得られた混合物ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、CH_2Cl_2／ＥＡ（１：１）で溶出して、表題化合物（６．５ｇ、収率７２％）を薄茶色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５４ （ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ － ７．９２ （ｍ，２Ｈ），７．５３ （ｄｄ，Ｊ＝８．２，７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６ （ｄｄ，Ｊ＝９．４，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６ － ４．１６ （ｍ，２Ｈ），３．８４ － ３．７５ （ｍ，２Ｈ），３．６８ － ３．３６ （ｍ，２０Ｈ），２．６８ （ｓ，３Ｈ），０．８２ （ｓ，９Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝ ５６５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．
【０８５２】
ステップ４：３－ヒドロキシ－１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）ブタン－１－オン
【０８５３】
ＴＨＦ（２６０ｍＬ）中の１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）エタン－１－オン（６．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）の溶液をＬｉＨＭＤＳ（１５．９ｍＬ、０．７９６ｍｍｏｌ）で窒素雰囲気下にて－４０℃で１０分間処理し、続いて、ＴＨＦ中のCH_3CHO（４．２ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）を－４０℃で少しずつ滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて－４０℃で３０分間攪拌した。反応物をNH_4Cl（飽和）水溶液により－４０℃でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＡＣＮ／H_2O、１０％から９５％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．６５ｇ、収率２４％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３７ （ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ （ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８ （ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７ （ｄｄ，Ｊ＝９．４，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．７２ （ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２３ （ｄｄ，Ｊ＝５．７，３．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．２３ － ４．１１ （ｍ，１Ｈ），３．８５ － ３．７９ （ｍ，２Ｈ），３．７４ （ｓ，１Ｈ），３．７０ － ３．５９ （ｍ，４Ｈ），３．６３ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．５７ － ３．４７ （ｍ，１３Ｈ），３．４３ （ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．１６ （ｄ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，３Ｈ），０．８５ （ｓ，９Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝ ６０９ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８５４】
ステップ５：１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１

－イル）ブタン－１，３－ジオン
【０８５５】
ＣＨ$_3$Ｃｌ（２０ｍＬ）中の３－ヒドロキシ－１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）ブタン－１－オン（１．５ｇ、２．４６４ｍｍｏｌ）及びデス－マーチンペルヨージナン（１．３６ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて室温で１時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ、１０％から９０％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．１ｇ、収率７４％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３４ （ｄ，Ｊ＝９．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．００ （ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５ （ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ － ７．５２ （ｍ，１Ｈ），７．４５ （ｄ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｄｄ，Ｊ＝９．４，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９ － ４．１６ （ｍ，２Ｈ），３．８３ （ｄｄ，Ｊ＝３．８，２．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７ （ｄ，Ｊ＝５．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ＝４．６，１．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．５８ － ３．５４ （ｍ，２Ｈ），３．５３ － ３．４９ （ｍ，１４Ｈ），３．４２ （ｄｄ，Ｊ＝６．０，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．２１ （ｓ，３Ｈ），０．８５ （ｓ，１２Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０７ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８５６】
ステップ６：（Ｒ）－（６－（（１７－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（５－メチル－３－（モルホリノメチル）－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－ｈｉ］インドール－６－イル）メタノン
【０８５７】
ＥｔＯＨ（１８ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－（モルホリン－４－イルメチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサジン－４－アミン（９００ｍｇ、３．６１０ｍｍｏｌ）、１－（６－（（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサオキサ－３－シラヘンイコサン－２１－イル）オキシ）ナフタレン－１－イル）ブタン－１，３－ジオン（１．１０ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下にて室温で２０分間攪拌し、続いて、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（ＥｔＯＨ中５％、３ｍＬ）を室温で滴下した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて７８℃で２時間攪拌した。反応物をＮａ$_2$ＨＣＯ$_3$（飽和）の添加によって０℃でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＡＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ、１０％から９５％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（７０４．６ｍｇ、収率２７％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ７．９８ （ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｄ，Ｊ＝９．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７ （ｓ，１Ｈ），７．３９ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），７．１５ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．８５ － ６．７３ （ｍ，１Ｈ），６．６４ － ６．５５ （ｍ，１Ｈ），６．３２ （ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８８ （ｓ，１Ｈ），４．７３ （ｄ，Ｊ＝１１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５６ （ｍ，１Ｈ），４．２７ － ４．１３ （ｍ，３Ｈ），３．８２ （ｓ，２Ｈ），３．６７ －３．５０ （ｍ，２２Ｈ），３．４８ － ３．３６ （ｍ，２Ｈ），２．６１ （ｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４９ － ２．１８ （ｍ，８Ｈ）．

ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ７０７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８５８】

ステップ６：（Ｒ）－（６－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（５－メチル－３－（モルホリノメチル）－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－ｈｉ］インドール－６－イル）メタノン

【０８５９】

無水ジクロロメタン（３．５ｍＬ）中の（Ｒ）－（６－（（１７－ヒドロキシ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ナフタレン－１－イル）（５－メチル－３－（モルホリノメチル）－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサジノ［２，３，４－ｈｉ］インドール－６－イル）メタノン（０．２５ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（７４ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）、続いて、ＭｓＣｌ（３０ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温までゆっくりと温めた。１時間後、混合物を飽和$NaHCO_3$によりクエンチし、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メシレートの粗生成物を得、これを更に精製することなく、次のステップに進めた。上のステップで調製したメシレートを含むＤＭＦ（３．５ｍＬ）の溶液に、NaN_3（６９ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を９０℃まで加熱した。１６時間後、混合物を室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／ＥｔＯＡｃを０～２０％で使用するフラッシュクロマトグラフィー（２５ｇ、２０ミクロンＢｉｏｔａｇｅカラム）によって精製して、表題化合物（２３２ｍｇ、収率６７．４％）を茶色の油状物として得た。１Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．９７ （ｄ， Ｊ ＝ １０Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．７１ （ｄ， Ｊ ＝ ５Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．５７－７．５４ （ｍ， １ Ｈ）， ７．４６ （ｄ， Ｊ ＝ ５Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．３４－７．３２ （ｍ， １ Ｈ）， ６．７８ （ｔ， Ｊ ＝ １０Ｈｚ， １ Ｈ）， ６．５８（ｄ， Ｊ ＝ １０ Ｈｚ， １ Ｈ）， ６．３２ （ｄ， Ｊ＝ １０Ｈｚ， １ Ｈ）， ４．８８－４．８５ （ｂｒ， １ Ｈ）， ４．７２ （ｄ， Ｊ ＝１０ Ｈｚ，１ Ｈ）， ４．２４－４．１６ （ｍ， ３ Ｈ）， ３．８２－３．８０ （ｍ， Ｈ）， ４．０１－３．９９ （ｍ， ２ Ｈ）， ３．６１－３．４９ （ｍ， ２３ Ｈ）， ３．３７ － ３．３４ （ｍ， １８ Ｈ）， ２．４９－２．３９ （ｍ， ８ Ｈ）． ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ７５４．２ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０８６０】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１７７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８４４３．２６ｇ／ｍｏｌ）は、９７％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８４４１．７９、Ｍ）で確認した。

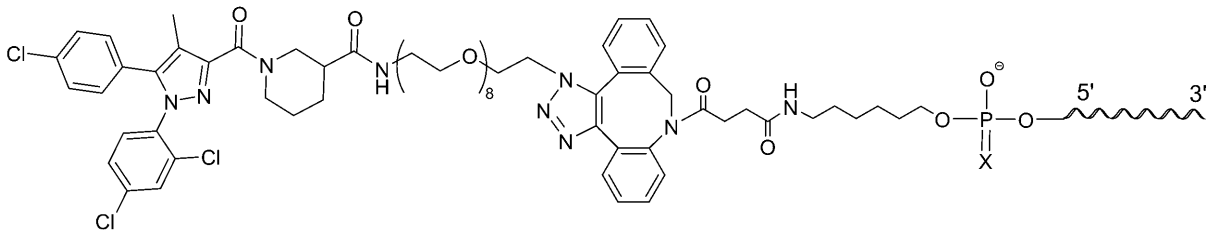
【０８６１】

基本手順タイプＩＩＡに従って、ＢＡ－１７７をオリゴセンス鎖にビス－コンジュゲートした。生成物（ＭＷ：９６３６．６７ｇ／ｍｏｌ）は、８６％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：９６３４．７１）によって確認した。

【０８６２】

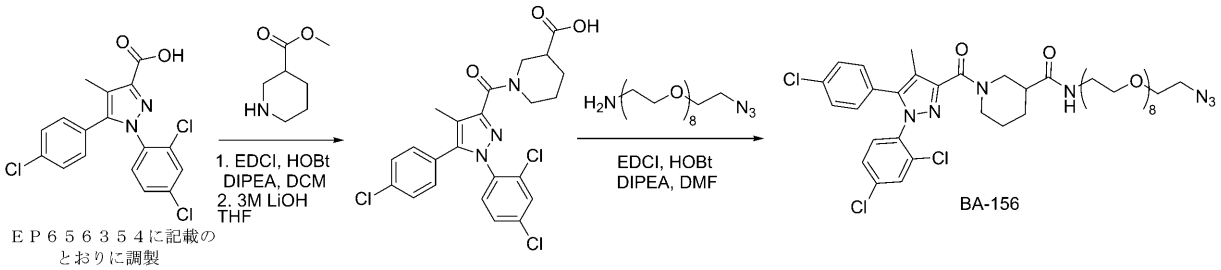
実施例１６：ＢＡ－１５６コンジュゲート

【化３３９】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【化３４０】



ＥＰ６５６３５４に記載のとおりに調製

【０８６３】

ステップ１：１－（５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸メチル

【０８６４】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．５ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、及びピペリジン－３－カルボキシ酸メチル（０．２０６ｇ、１．４４ｍｍｏ）の混合物に、ＨＯＢｔ．Ｈ$_2$Ｏ（０．２１ｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．３３ｇ、１．７ｍｍｏｌ）を順次加えた。ＤＩＥＡ（０．３ｍＬ、１．７０ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチル（０～１００％）／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４８０ｍｇ、収率７２％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　５０６．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６５】

ステップ２：１－（５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸

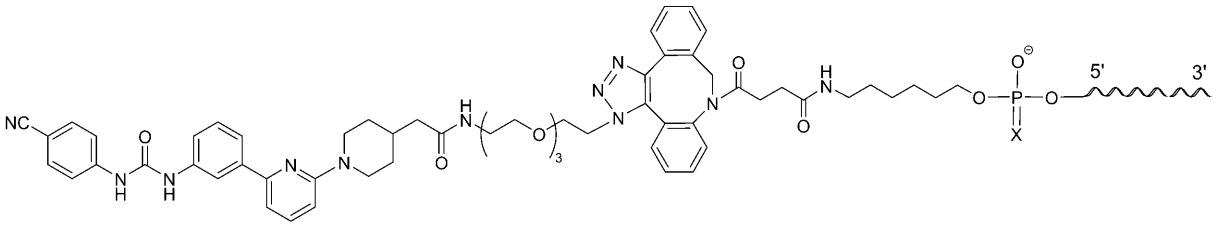
【０８６６】

テトラヒドロフラン（９．４ｍＬ）中の１－（５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、３９５μｍｏｌ）の溶液に、３Ｍ　ＬｉＯＨ（０．１６ｍＬ、０．４７４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で一晩撹拌した。別分量の３Ｍ　ＬｉＯＨ（０．１６ｍＬ、０．４７４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～１００％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１７４ｍｇ、収率９０％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　＝　４９４．４　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

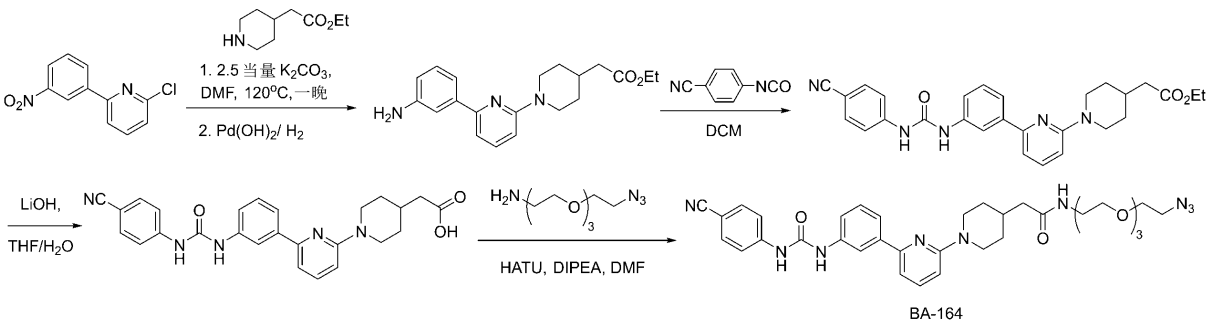
【０８６７】

ステップ３：Ｎ－（２６－アジド－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘキサコシル）－１－（５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）ピペリジン－３－カルボ

キサミド
【０８６８】
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－（５－（４－クロロフェニル）－１－（２，４－ジクロロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸（０．１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０５３ｍＬ、０．３０４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（０．０３６ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の溶液にＥＤＣＩ．ＨＣｌ（０．０５８ｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を０～５０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（９８ｍｇ、収率５３％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ＝ ９１４．４ ［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０８６９】
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１５６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８２１３．３６ｇ／ｍｏｌ）は、９７％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８２１１．９１）によって確認した。
【０８７０】
実施例１７：ＢＡ－１６４コンジュゲート
【化３４１】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）
【０８７１】
ＢＡ－１６４：Ｎ－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド
【化３４２】



【０８７２】
ステップ１：２－（１－（６－（３－ニトロフェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル
【０８７３】
２－クロロ－６－（３－ニトロフェニル）ピリジン（２．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）及び２－（ピペリジン－４－イル）酢酸エチル（５．５ｇ、３２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中で合わせ、混合物を１０５℃で一晩加熱した。冷却後、混合物を水（１０ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ

、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：　ＭｅＣＮ／水、３０％から９５％のグラジエントで２５分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２．４ｇ、収率６１％）を黄色の油状物として得た。１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．９，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．４，　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９７　－　２．８２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．１３　（ｍ，　２Ｈ），　１．９７　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１１．１，　７．４，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．７０　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　－　１．１２　（ｍ，　５Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　３７０．０　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７４】

ステップ２：２－（１－（６－（３－アミノフェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル

【０８７５】

ＭｅＯＨ（４４ｍＬ）中の２－（１－（６－（３－ニトロフェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル（２．２ｇ、５．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．６６ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の混合物を水素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（２ｇ、収率９８％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　７．５５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．６，　２．４，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１２　（ｓ，　２Ｈ），　４．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１８　（ｓ，　２Ｈ），　２．９１　－　２．６８　（ｍ，　２Ｈ），　２．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．９６　（ｔｔ，　Ｊ　＝　７．３，　３．７　Ｈｚ，　０Ｈ），　１．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３２　－　１．０９　（ｍ，　６Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　３４０．２　［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８７６】

ステップ３：２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル。

【０８７７】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（１－（６－（３－アミノフェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル（２．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）及び４－イソシアナトベンゾニトリル（０．８５ｇ、５．８９２ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴン雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物（３．１１ｇ、収率１００％）を白色の固体として得た。生成物を更に精製することなく次のステップに直接使用した。１Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２６　（ｓ，　１Ｈ），　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．６９　－　７．５３　（ｍ，　５Ｈ），　７．３６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７５　（ｓ，　０Ｈ），　４．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０６　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　１２．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），

１．９５（ｓ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８７８】

ステップ４：２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸

【０８７９】

ＴＨＦ（２６．６ｍＬ、３２８．３１８ｍｍｏｌ）及びH_2O（２７ｍＬ）中の２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸エチル（２．６６ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（０．５３ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を酢酸（１．９８ｇ、３３ｍｍｏｌ）によりｐＨ５まで酸性化した。反応物を水（２ｍＬ）により室温でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、２０％から９０％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．９２ｇ、収率７６％）を薄黄色の固体として得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．１０（ｓ，１Ｈ），９．２５（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔｄ，Ｊ＝１４．８，１４．１，６．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８０】

ステップ５：Ｎ－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０８８１】

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の２－（１－（６－（３－（３－（４－シアノフェニル）ウレイド）フェニル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（０．２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）及び２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）－エタン－１－アミン（０．１２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液をＨＡＴＵ（０．３４ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）で処理し、３時間攪拌した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）及び飽和NH_4Cl（１０ｍＬ、水溶液）の混合物にゆっくりと加え、沈殿物を形成させた。固体を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体をＤＣＭ中に再溶解し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％メタノール／酢酸エチル、１０ｇ Ｂｉｏｔａｇｅカラム）によって精製して、表題化合物（２２１ｍｇ、収率７７％）を黄色の油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２３（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．５４（ｍ，５Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，１０Ｈ），３．３９（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，

５．４　Ｈｚ，　４Ｈ），　３．２０　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９１　－　２．８０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　２１．６　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．７５　－　１．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　－　１．１１　（ｍ，　４Ｈ）．　ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$で６５６．６，　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$で６７８．５．

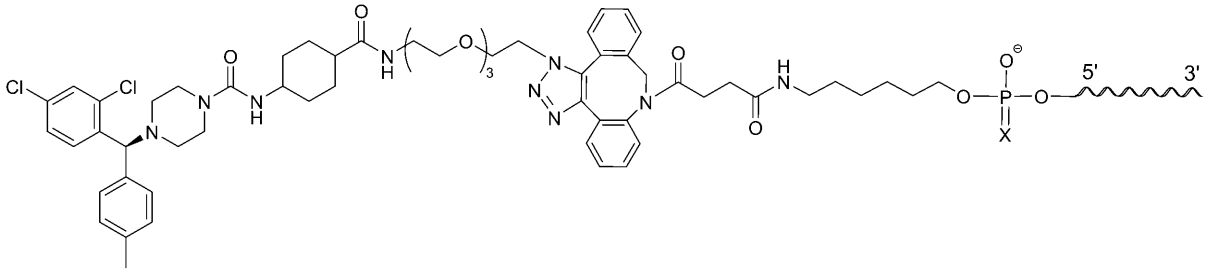
【０８８２】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１６４をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８３６７．１７ｇ／ｍｏｌ）は、９８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８３６５．３７）によって確認した。

【０８８３】

実施例１８：ＢＡ－１６５コンジュゲート

【化３４３】

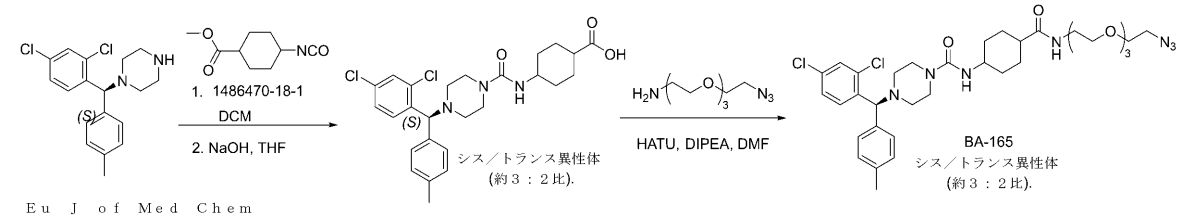


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８８４】

ＢＡ－１６５　（Ｓ）－Ｎ－（４－（（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）シクロヘキシル）－４－（（２，４－ジクロロフェニル）（ｐ－トリル）メチル）ピペラジン－１－カルボキサミド

【化３４４】



Ｅｕ　Ｊ　ｏｆ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ
２０１１，５３１０に記載のとおりに調製

【０８８５】

ステップ１：（Ｓ）－４－（４－（（２，４－ジクロロフェニル）（ｐ－トリル）メチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）シクロヘキサン－１－カルボン酸

【０８８６】

ＤＣＭ（２８．００ｍＬ）中の４－イソシアナトシクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（３．０６ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液を１－［（Ｓ）－（２，４－ジクロロフェニル）（４－メチルフェニル）メチル］ピペラジン（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ）で窒素雰囲気下にて室温で処理し、３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、４０％から１００％のグラジエントで１０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチルエステル（２．０ｇ、収率９２％）をオフホワイト色の固体として得た。調製したメチルエステル（２．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（５０ｍＬ）の撹拌溶液に、１Ｎ　ＮａＯＨ（１９ｍＬ、１９ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＡｃＯＨによりｐＨ５まで酸性化した。混合物を酢

酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、１０％から１００％のグラジエントで１０分；検出器：ＵＶ２２０ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．７ｇ、収率８７％）をオフホワイト色の固体として得た。これは、シス／トランス異性体の混合物である。１Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｑ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，１Ｈ），　７．４６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　８．５，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．１２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２０．０，　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６３　（ｓ，　１Ｈ），　３．４６　（ｓ，　１Ｈ），　３．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．４３　－　２．０１　（ｍ，　８Ｈ），　１．９６　－　１．６９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５　（ｍ，　５Ｈ）．

【０８８７】

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ－（４－（（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバモイル）シクロヘキシル）－４－（（２，４－ジクロロフェニル）（ｐ－トリル）メチル）ピペラジン－１－カルボキサミド

【０８８８】

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（４－（（２，４－ジクロロフェニル）（ｐ－トリル）メチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）シクロヘキサン－１－カルボン酸（シス／トランス異性体の混合物；０．２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）及び２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－アミン（０．１１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液をＨＡＴＵ（０．２３ｇ、０．６ｍｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）及び飽和NH_4Cl（５ｍＬ）の混合物にゆっくりと加え、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させた。粗生成物をＤＣＭ中に再溶解し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％ＭｅＯＨ／酢酸エチル、１２ｇ　Ｃｌａｒｉｃｅｐカラム）によって精製して、表題化合物（１９４ｍｇ、収率６９％）を黄色の油状物及びシス／トランス異性体の混合物（約３：２比）として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　２．２　Ｈｚ，１Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），４．６３　（ｓ，　１Ｈ），　３．５９　（ｔｄ，　Ｊ　＝　４．９，　２．３　Ｈｚ，２Ｈ），　３．５６　－　３．４５　（ｍ，　９Ｈ），　３．３８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．０，　３．３　Ｈｚ，　５Ｈ），　３．３１　－　３．２２　（ｍ，　５Ｈ），　３．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２１　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２８．９，　１４．１，　５．２　Ｈｚ，　４Ｈ），　２．０１　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１２．０，３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．７３　（ｍ，　３Ｈ），　１．７３　－　１．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｑ，　Ｊ　＝　８．０，　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．３９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１２．７，　３．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２１　－　１．０９　（ｍ，　１Ｈ）．　ＭＳ（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$で７０４．７，　＝　[Ｍ＋Ｎａ]$^+$で７２８．６．

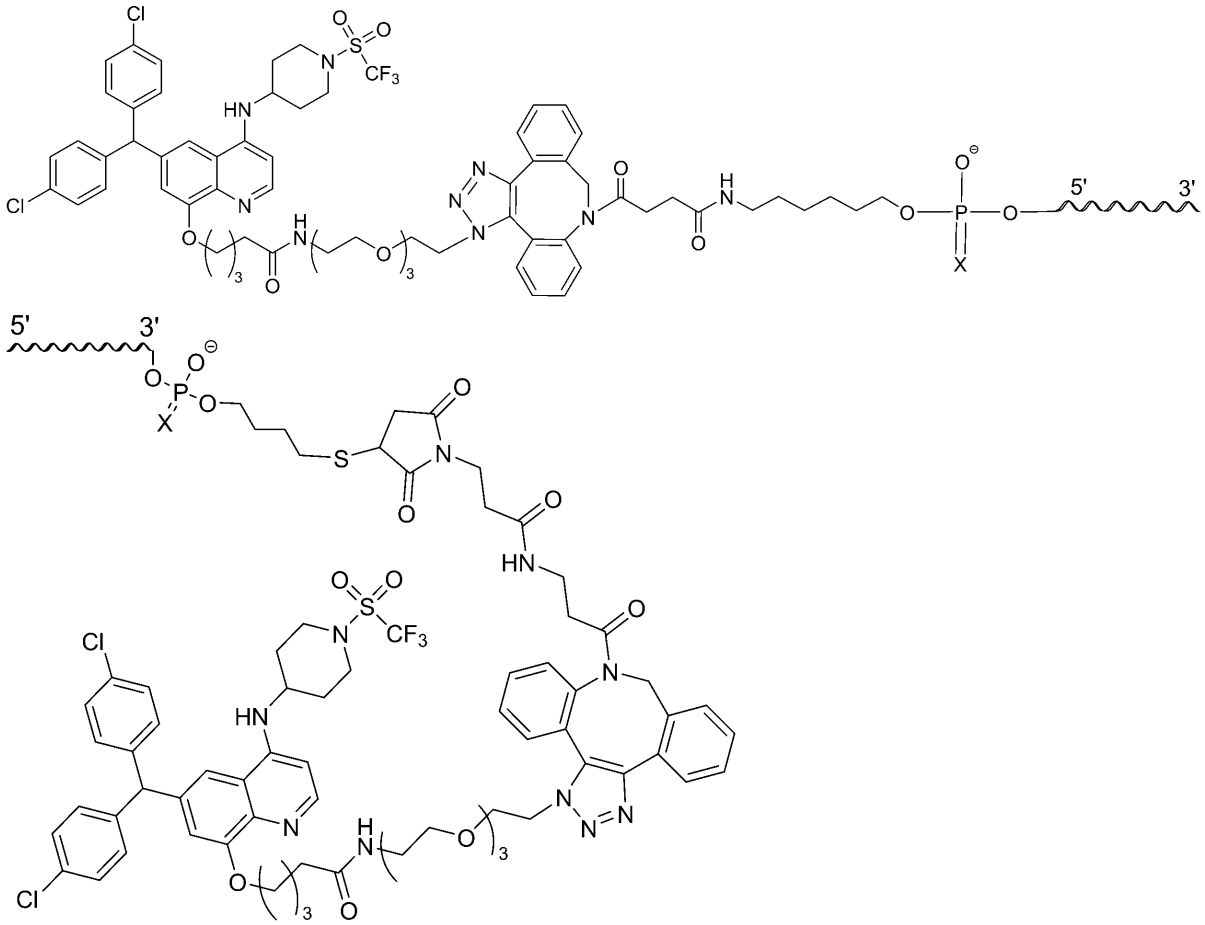
【０８８９】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１６５をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８４１６．１０ｇ／ｍｏｌ）は、９８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８４１４．３１）によって確認した。

【０８９０】

実施例１９：ＢＡ－１６８コンジュゲート

【化３４５】

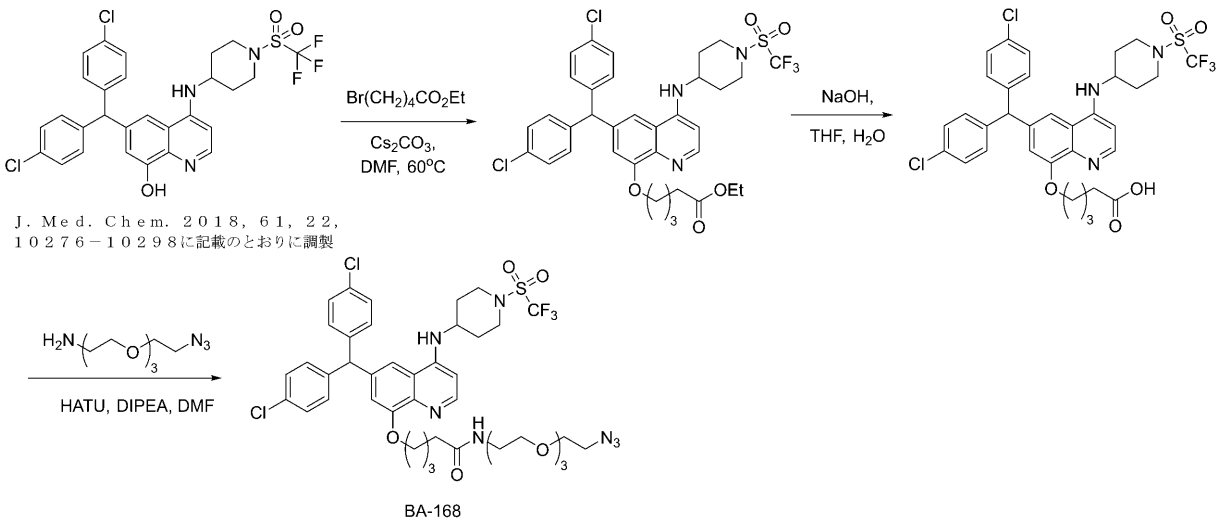


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０８９１】

ＢＡ－１６８：Ｎ－（２－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタンアミド

【化３４６】



【０８９２】
ステップ１：５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタン酸エチル
【０８９３】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－［ビス（４－クロロフェニル）メチル］－４－［（１－トリフルオロメタンスルホニルピペリジン－４－イル）アミノ］キノリン－８－オール（２．０ｇ、３．３ｍｍｏｌ、Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２０１８，１０２７６に記載のとおりに調製）及び５－ブロモペンタン酸エチル（０．７５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（３．２０ｇ、９．８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて室温で加えた。得られた混合物を６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０：１、Ｖ／Ｖ）で溶出して、表題化合物（１．９ｇ、収率７８％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３７（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｓ，ＯＨ），７．２５－７．１７（ｍ，４Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），４．０８－３．９８（ｍ，４Ｈ），３．９８－３．８６（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝１２．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝１２．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｓ，４Ｈ），１．７１（ｓ，１Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ），ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８９４】
ステップ２：５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタン酸
【０８９５】
１Ｍ ＮａＯＨ（水溶液、７．８ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（エチル５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタノエート（１．９ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の混合物に加え、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を中和し、氷酢酸によりクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＭｅＣＮ／水、１０％から１００％のグラジエントで２０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（４８４ｍｇ、収率２６％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３５（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，４Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，４Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１０．１ Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），５．６８（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，３Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝１２．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５７（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８９６】

ステップ３：Ｎ－（２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタンアミド

【０８９７】

ＤＭＡ（３ｍＬ）中の酸５－（（６－（ビス（４－クロロフェニル）メチル）－４－（（１－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）キノリン－８－イル）オキシ）ペンタン酸（０．２０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）及びアミン（０．１２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ、１．２５当量）の溶液をＨＡＴＵ（０．３４ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）で処理し、３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／ヘキサン、続いて、０～４０％メタノール／酢酸エチル、１２ｇ Ｃｌａｒｉｃｅｐカラム）によって精製して、表題化合物（２３１ｍｇ、収率９０％）を透明な油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４９９ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．４５ （ｓ，１Ｈ），８．３８ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２ （ｓ，１Ｈ），７．４８ － ７．２９ （ｍ，４Ｈ），７．２５ － ７．１７ （ｍ，４Ｈ），６．９２ （ｓ，１Ｈ），６．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．７３ （ｄ，Ｊ ＝ ２０．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．０７ － ３．８５ （ｍ，６Ｈ），３．５９ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．５３ － ３．４５ （ｍ，４Ｈ），３．３８ （ｄｔ，Ｊ ＝ ２１．８，５．４ Ｈｚ，５Ｈ），３．２２ （ｑ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．１９ （ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．１０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．５，３．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．７０ （ｔｔ，Ｊ ＝ １２．７，７．９ Ｈｚ，７Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ９１０．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

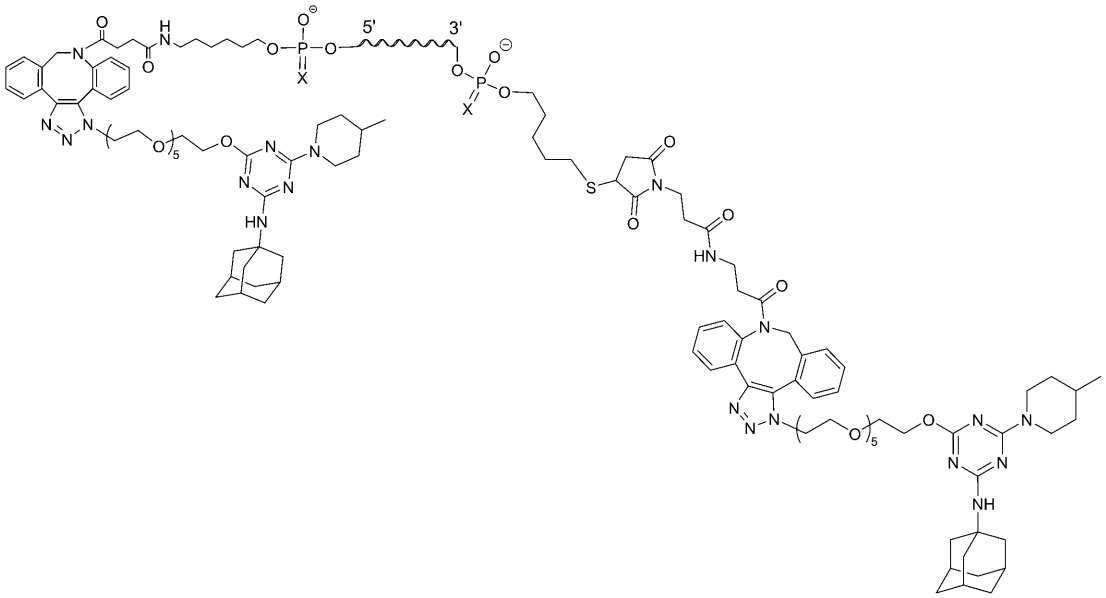
【０８９８】

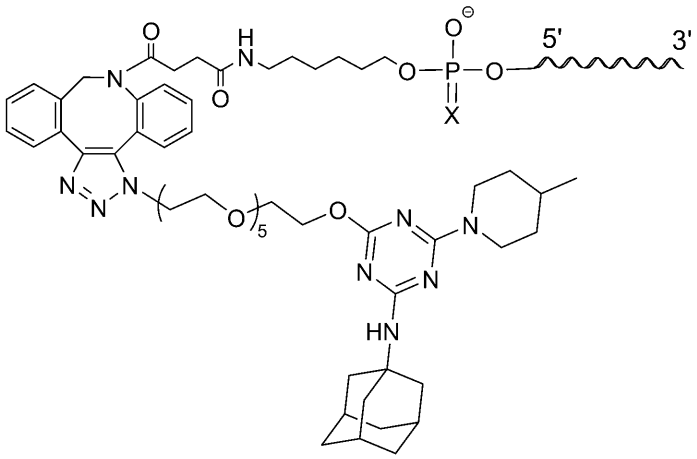
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１６８をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８６２０．５１ｇ／ｍｏｌ）は、９２％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８６２２．２４）によって確認した。

【０８９９】

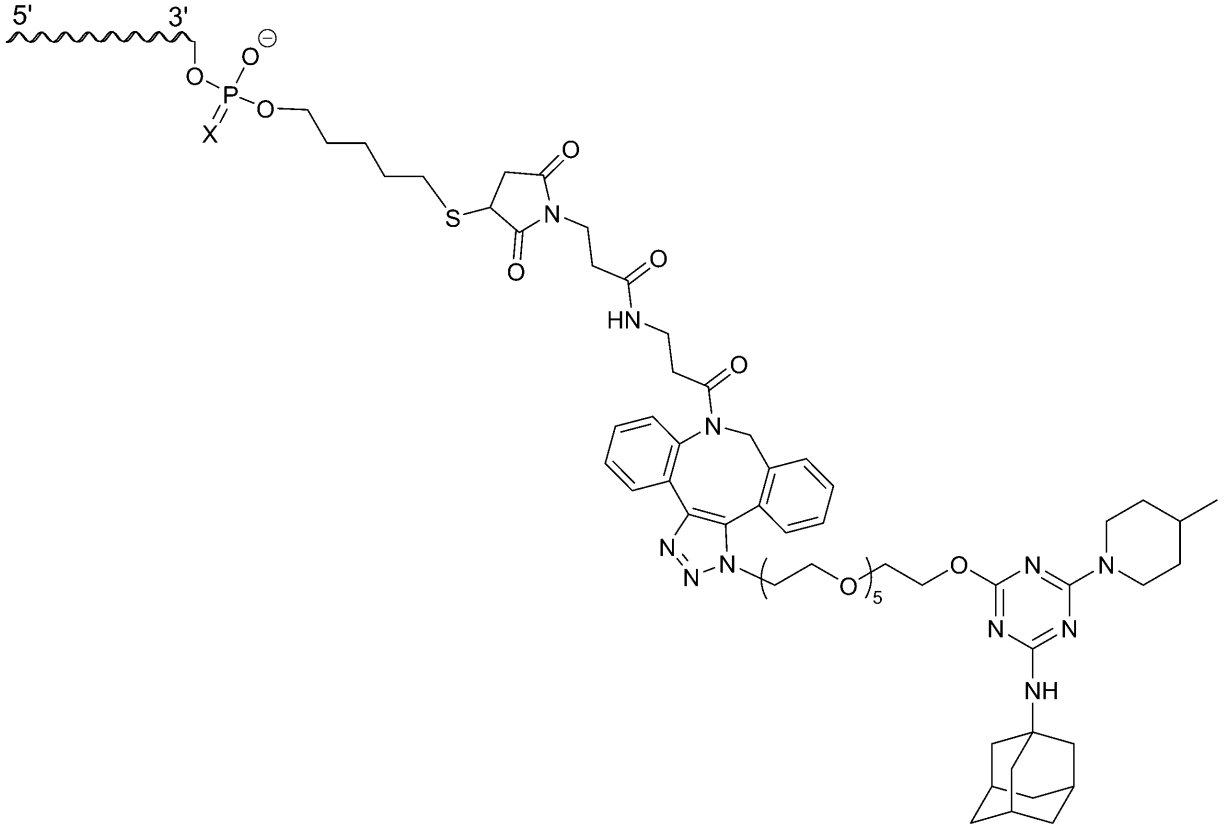
実施例２０：ＢＡ－１２０コンジュゲート

【化３４７－１】





【化３４７－２】

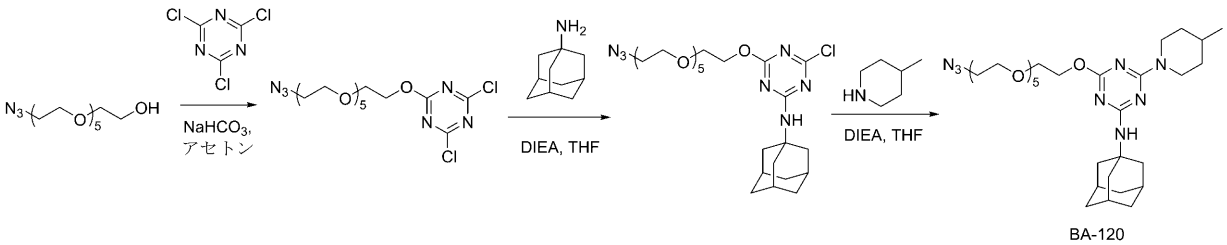


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０９００】

ＢＡ－１２０　Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン

【化３４８】



【０９０１】

ステップ１：２－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン

【０９０２】

０℃のアセトン（８ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（１．０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（９１１ｍｇ、１０．８４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－オール（１．６７ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）を１０分かけて加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で２０時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を水とＤＣＭに分配した。乳濁液が形成された。ブラインを加え、有機相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥さ

せ、濾過し、濃縮し、得られた残渣を０～１００％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１．４８ｇ、収率６０％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ４５５．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０３】

ステップ２：Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－クロロ－１，３，５－トリアジン－２－アミン

【０９０４】

０℃のＴＨＦ（９．５ｍＬ）中の２－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＨＦ（１．２ｍＬ）中のアダマンチルアミン（１６６ｍｇ、０．１５１ｍｌ、１．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２９ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、濃縮した。得られた残渣を０～８５％酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（２８２ｍｇ、収率９０％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ ＝ ５７０．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９０５】

ステップ３：Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン

【０９０６】

０℃の無水ＴＨＦ（０．７６ｍｌ）中のＮ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－クロロ－１，３，５－トリアジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）に、ＴＨＦ（０．１ｍＬ）中の４－メチルピペリジン（１６ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１８ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物を滴下した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、次いで、濃縮し、残渣を０～１００％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を６５％（３６ｍｇ、収率６５％）で得た。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ６３３．２ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$， ６５５．２ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０９０７】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１２０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８３４４．２２ｇ／ｍｏｌ）は、８６％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８３４２．６８）によって確認した。

【０９０８】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１２０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８３０５．１３ｇ／ｍｏｌ）は、９８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８３０４．１３）によって確認した。

【０９０９】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１２０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：７９３２．８８ｇ／ｍｏｌ）は、９２％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：７９３１．３４）によって確認した。

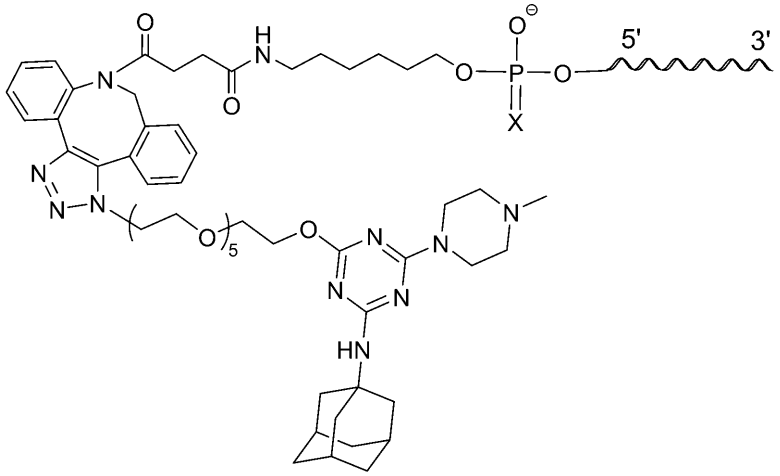
【０９１０】

基本手順タイプＩＩＡに従って、ＢＡ－１２０をオリゴセンス鎖にビス－コンジュゲートした。生成物（ＭＷ：９４２０．５７ｇ／ｍｏｌ）は、９２％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：９４１８．８７）によって確認した。

【０９１１】

実施例２１：ＢＡ－１４６コンジュゲート

【化３４９】

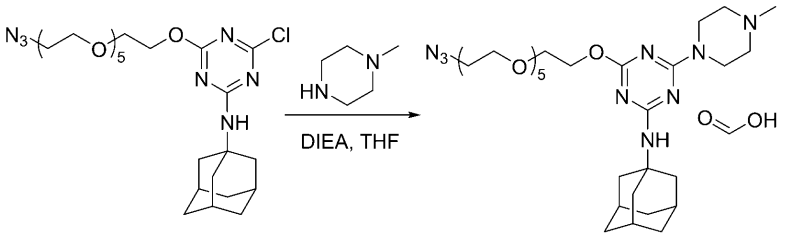


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０９１２】

ＢＡ－１４６：Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミンホルメート

【化３５０】



BA-146

【０９１３】

この化合物は、ＢＡ－１２０と同じ手順を使用し、４－メチルピペリジンを１－メチルピペラジンに置き換えて調製することで、黄色の油状物として表題化合物が得られる。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

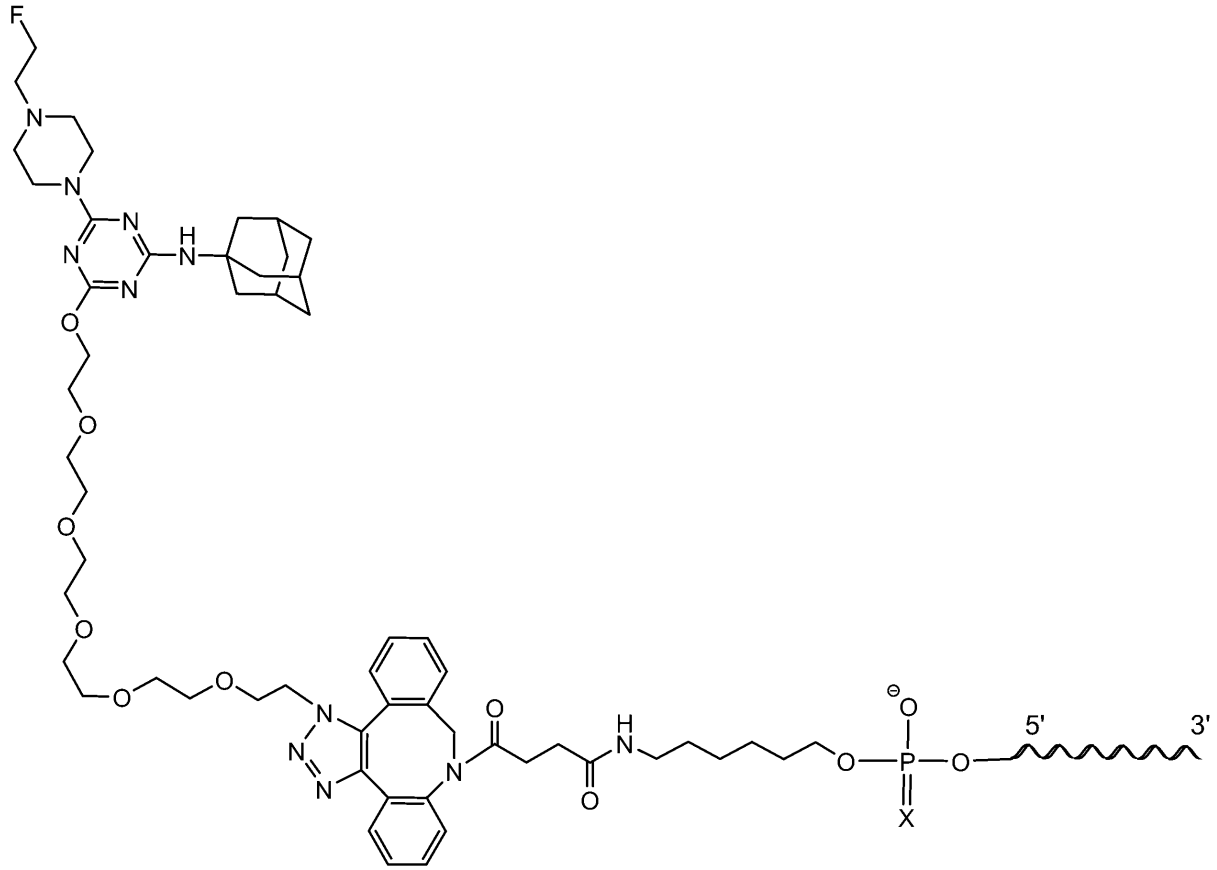
【０９１４】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１４６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：８３４５．２１ｇ／ｍｏｌ）は、９９％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８３４２．７５）によって確認した。

【０９１５】

実施例２２：ＢＡ－１４７コンジュゲート

【化３５１】

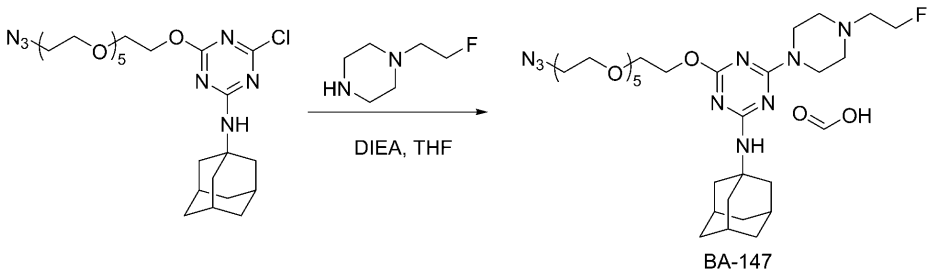


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０９１６】

ＢＡ－１４７：Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－（２－フルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミンホルメート

【化３５２】



【０９１７】

この化合物は、ＢＡ－１２０と同じ手順を使用し、４－メチルピペリジンをフルオロエチルピペラジンに置き換えて調製することで、黄色の油状物として表題化合物が得られる。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６６６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９１８】

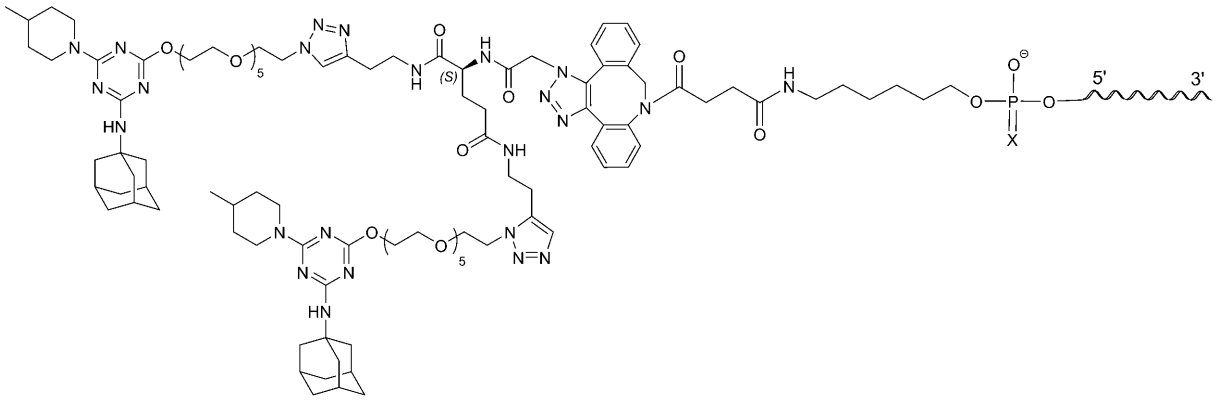
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１４７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：７９６５．８８．４０ｇ／ｍｏｌ）は、８８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ

及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：７９６４．６３）によって確認した。

【０９１９】

実施例２３：ＢＡ－１５２コンジュゲート

【化３５３】

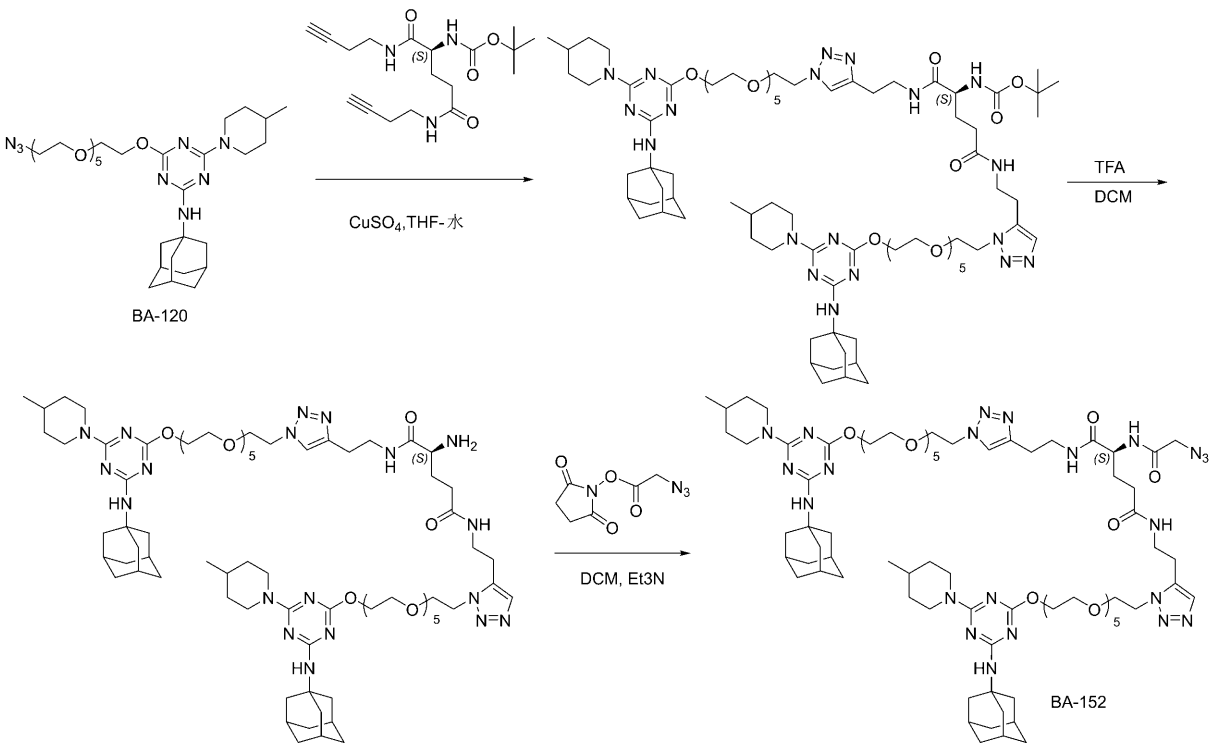


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０９２０】

ＢＡ－１５２：（Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－２－（２－アジドアセトアミド）ペンタンジアミド

【化３５４】



【０９２１】

ステップ１：（Ｓ）－（１，５－ビス（（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジ

ン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０９２２】

ＴＨＦ（０．７９ｍｌ）中のＢＡ－１２０　Ｎ－（アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン（０．１９ｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びビス－プロパルギルアミド（０．０５ｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）の混合物に、水（０．２ｍＬ）中のCu_2SO_4（０．００３ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の水溶液、続いて、水（０．２ｍＬ）中のアスコルビン酸ナトリウム（０．０３４ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）の水溶液を順次滴下した。混合物を室温で１４時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をＤＣＭと水に分配した。有機相を分離し、水相をＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を０～２０％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（１２１ｍｇ、収率５２％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ　＝　１６３６．６　$[M+Na]^+$．

【０９２３】

ステップ２：（Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－２－アミノペンタンジアミド

【０９２４】

０℃のＤＣＭ（０．２５ｍｌ）中の（Ｓ）－（１，５－ビス（（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）アミノ）－１，５－ジオキソペンタン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０２５ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．１２５ｍＬ）を滴下し、冷却浴を外した。混合物を室温で５時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物（２６ｍｇ、定量的収率）を得た。反応を１００ｍｇスケールで同様に繰り返し、表題化合物（１０２ｍｇ、定量的収率）を得た。

【０９２５】

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－２－（２－アジドアセトアミド）ペンタンジアミド

【０９２６】

ＮＨＳエステルの２－アジド酢酸２，５－ジオキソピロリジン－１－イル（１９ｍｇ、９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（０．７ｍＬ）中に０℃で加え、ＤＣＭ（０．７ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ１，Ｎ５－ビス（２－（１－（１７－（（４－（アダマンタン－１－イルアミノ）－６－（４－メチルピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エチル）－２－アミノペンタンジアミド（１２１ｍｇ、７４μｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２６μＬ、１４９μｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で１４時間攪拌し、真空下で濃縮し、残渣を０～３５％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物（２６ｍｇ、収率２２％）を得た。ＭＳ　（ＥＳＩ）：　ｍ／ｚ　＝　１６１９．７　$[M+Na]^+$．

【０９２７】

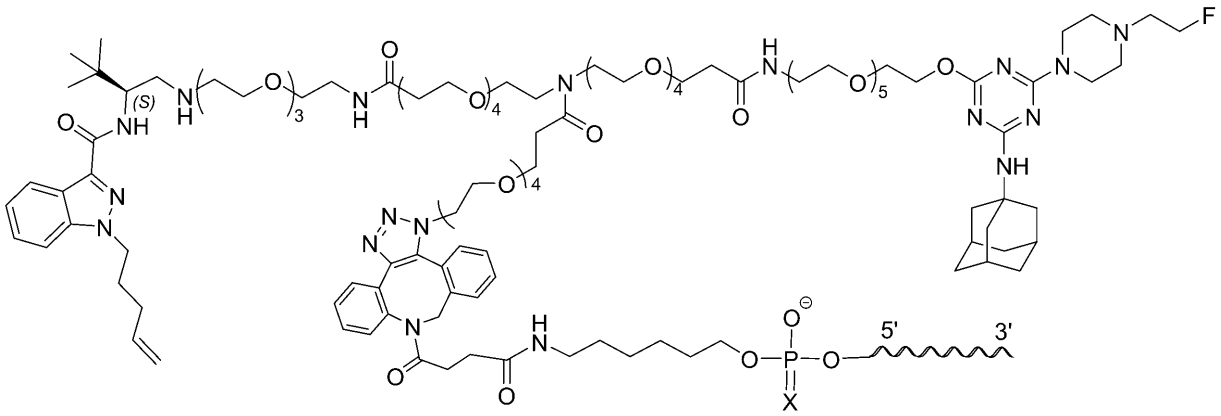
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１５２をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生

成物（ＭＷ：８８９８．０５ｇ／ｍｏｌ）は、９０％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：８８９６．６１）によって確認した。

【０９２８】

実施例２４：ＢＡ－１５７コンジュゲート

【化３５５】

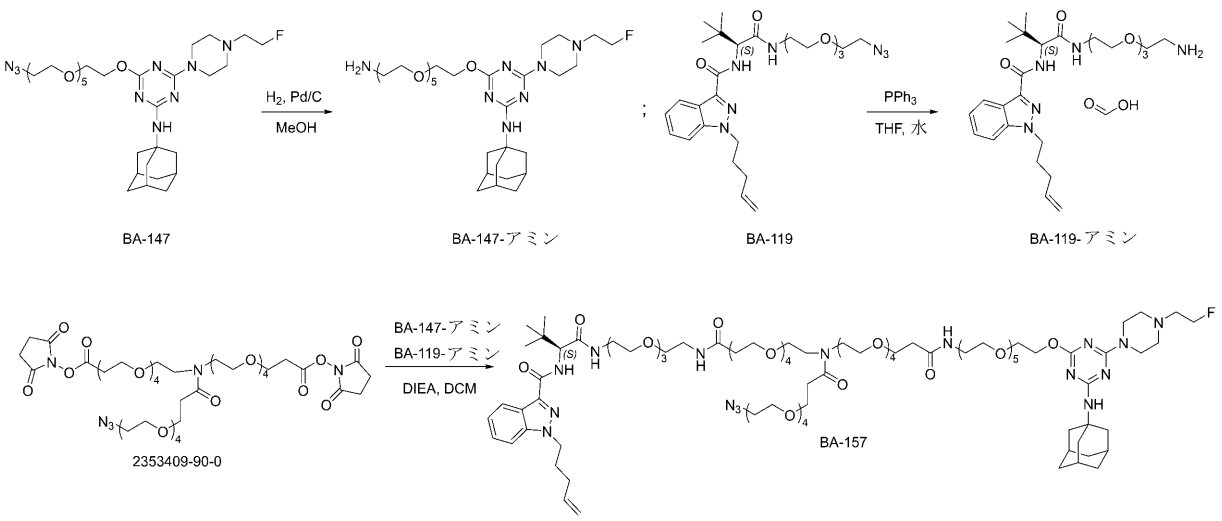


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである。）

【０９２９】

ＢＡ－１５７：Ｎ－（（Ｓ）－１－（（４－（（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）アミノ）－６－（４－（２－フルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－３４－（１－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイル）－６５，６５－ジメチル－１９，４９，６３－トリオキソ－３，６，９，１２，１５，２２，２５，２８，３１，３７，４０，４３，４６，５３，５６，５９－ヘキサデカオキサ－１８，３４，５０，６２－テトラアザヘキサヘキサコンタン－６４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【化３５６】



【０９３０】

ステップ１：ＢＡ－１４７の還元；Ｎ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アミノ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－（２－フルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン

【０９３１】
メタノール（２．６ｍＬ）中のＮ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－（２－フルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミンホルメート（０．１３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１９ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をアルゴン下にて加え、懸濁液を１ａｔｍのH_2（気体）下にて室温で６時間攪拌した。触媒をセライトによって濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を０～３０％アセトニトリル／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相によって精製して、表題化合物（５１ｍｇ、収率３８％）を得た。ＭＳ （ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ＝ ６４０．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９３２】
ステップ２：ＢＡ－１１９の還元；（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－１５，１５－ジメチル－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド

【０９３３】
ＴＨＦ（４．７ｍｌ）中に溶解した（Ｓ）－Ｎ－（１－アジド－１５，１５－ジメチル－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド（０．２８ｇ、０．５１５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、PPh_3（０．２０３ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）、続いて、水（２．３５ｍＬ）を室温で滴下した。混合物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を０～３５％ＡＣＮ／水（＋０．１％ギ酸）のグラジエントを使用する逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８）によって精製して、表題化合物をギ酸塩として得た（２６９ｍｇ、収率９３％）。ＭＳ （ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ ５１８．７ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

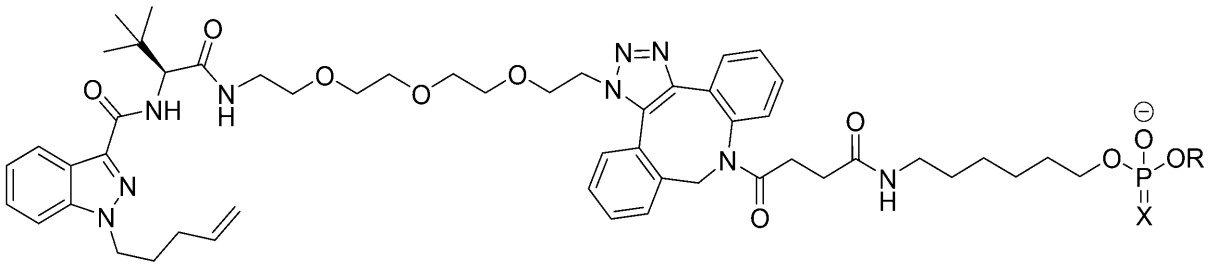
【０９３４】
ステップ３：ビスＮＨＳエステルのビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）１６－（１－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイル）－４，７，１０，１３，１９，２２，２５，２８－オクタオキサ－１６－アザヘントリアコンタンジオエート（３０ｍｇ、３１μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（０．６５ｍｌ）中のＮ－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イル）－４－（（１７－アミノ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－６－（４－（２－フルオロエチル）ピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミンジホルメート（５０ｍｇ、６８μｍｏｌ）、（Ｓ）－Ｎ－（１－アミノ－１５，１５－ジメチル－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１４－イル）－１－（ペンタ－４－エン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド（３５ｍｇ、６８μｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（４７μＬ、２７３μｍｏｌ）の溶液に０℃で加えた。混合物を室温で１４時間攪拌し、濃縮し、０～４５％メタノール／酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルカラムによって精製して、表題化合物（１７ｍｇ、収率１３％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）： ｍ／ｚ ＝ １９２９．８ ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．

【０９３５】
基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１５７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。生成物（ＭＷ：９２０８．４０ｇ／ｍｏｌ）は、８８％の純度で作製され、ＨＰＬＣ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ：９２０６．８３）によって確認した。

【０９３６】
実施例２５：ラットＣＴＮＮＢ１（カテニンベータ１）を標的とするＲＤ２８２３の効果

【０９３７】
化合物ＲＤ２８２３は、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡに結合された以下の化合物を有する：

【化３５７】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下に記載される化合物ＲＤ２５４０の共有結合構造である））。

【０９３８】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ２８２３を評価した。１日目に、０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）の用量を６匹の動物に髄腔内注射により単回投与した。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の前頭葉を採取し、２９日目に残りの動物の前頭葉を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、遺伝子発現解析のために－８０℃で保存した。

【０９３９】

ＲＮＡの単離を、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎカタログ番号７４００４）の説明書に従って、実施した。ＲＮＡの単離後、９６ウェルプレートを氷上に置き、同時にｑＲＴ－ＰＣＲ反応を準備した。ＭｉｃｒｏＡｍｐ Ｏｐｔｉｃａｌの９６ウェルプレート（０．２ｍＬ）で、５μｌのＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ｖｉｒｕｓ １－Ｓｔｅｐ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ＃４４４４４３２）、１μｌのＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５８４４３１＿ｇ１、ＦＡＭ）、１μｌのＡＣＴＢ（ＶＩＣ）ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ ００６６７８６９＿ｍ１、ＶＩＣ）及び１１μｌのＲＴ－ＰＣＲグレードのヌクレアーゼフリー水を含有する反応混合物に、２μｌのＲＮＡを加えた。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ３ ｑＰＣＲマシーンを次のサイクルで使用してｑＰＣＲを行った：５０℃で１分、９５℃で２０秒、４０サイクルを９５℃で１５秒、及び６０℃で１分。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。

【０９４０】

【表１】

表１：化合物ＲＤ２８２３によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15 日目	29 日目
RD2823	69%	56%

【０９４１】

実施例２６：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とするＲＤ２８２３の様々な脳領域における効果

上に記載される化合物ＲＤ２８２３を、ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に、０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）の用量を１０匹の動物に髄腔内注射により単回投与した。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の組織を採取し、２９日目に残りの動物の組織を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９４２】

上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。

【０９４３】

【表２】

表２：化合物ＲＤ２８２３によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

部位	15日目	29日目
線条体	52%	41%
小脳	65%	59%
脳幹	67%	66%
海馬	74%	66%
前頭葉	59%	39%
脊髄	67%	67%

【０９４４】

実施例２７：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とするＲＤ２５４０の効果

化合物ＲＤ２５４０は、以下の表に記載する構造を有する。ＲＤ２５４０は、上記の実施例２５及び２６ならびに以下の実施例２８、２９、及び３０で使用したｓｉＲＮＡであり、標的化リガンドにコンジュゲートされていない。ＲＤ２５４０の活性を、上記及び以下で試験した標的化リガンドコンジュゲート化合物との比較として試験した。

【０９４５】

【表３】

表３：化学命名法

略称	構造
「v」	5’-ビニルホスホネート修飾
「m」	2’-O-メチル糖修飾 (例えば、mA、mG、mC、mU)
「f」	2’-F 糖修飾 (例えば、fA、fG、fC、fU)
「*」	ホスホロチオエートヌクレオシド間連結
「dQ」	逆位の脱塩基デオキシリボース

【０９４６】

【表４】

表４：非コンジュゲート親化合物

化合物	修飾鎖(5’-3’)	参照番号	配列番号
RD2540	(vU)*(fU)*(mU)(mC)(mG)(fA)(mA)(fU)(fC)(mA)(mA)(mU)(mC)(fC)(mA)(fA)(mC)(mA)(mG)(mU)(mA)*(mG)*(mC)	IA0883	1
	(mU)*(mA)*(mC)(mU)(mG)(mU)(fU)(mG)(fG)(fA)(fU)(mU)(mG)(mA)(mU)(mU)(mC)(mG)(mA)(mA)*(mA)*(dQ)	IS1096	2

【０９４７】

実施例２６に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で、ＲＤ２５４０を評価した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。

【０９４８】

【表５】

表５：化合物ＲＤ２５４０によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

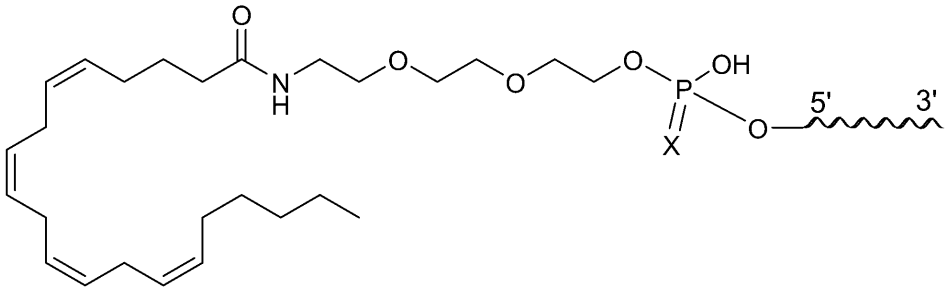
化合物	15 日目	29 日目
RD2540	31%	13%

【０９４９】

実施例２８（ＣＴＮＮＢ１ラット＃００１、ＢＡ－１１６）：ラットＣＴＮＮＢ１（カテニンベータ１）を標的とするＲＤ２５４５の効果

化合物ＲＤ２５４５は、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡに結合された以下の化合物を有する：

【化３５８】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、上に記載される化合物ＲＤ２５４０の共有結合構造である））。

【０９５０】

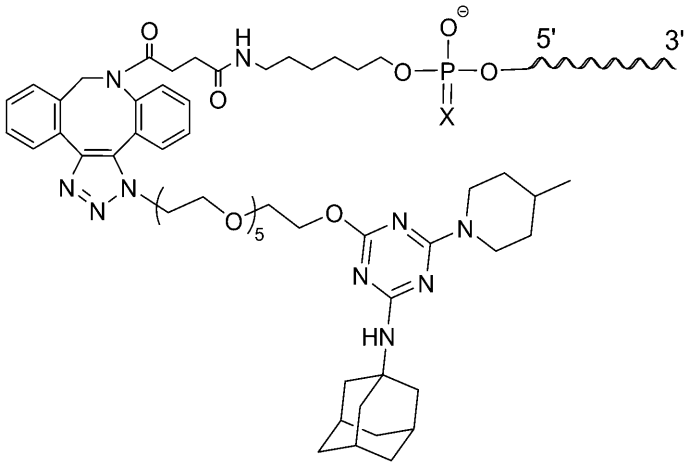
ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ２５４５を評価した。１日目に、０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）の用量を６匹の動物に髄腔内注射により単回投与した。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の前頭葉を採取し、２９日目に残りの動物の前頭葉を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、遺伝子発現解析のために－８０℃で保存した。

【０９５１】
ＲＮＡの単離を、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎカタログ番号７４００４）の説明書に従って、実施した。ＲＮＡの単離後、９６ウェルプレートを氷上に置き、同時にｑＲＴ－ＰＣＲ反応を準備した。ＭｉｃｒｏＡｍｐ Ｏｐｔｉｃａｌの９６ウェルプレート（０．２ｍＬ）で、５μｌのＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ｖｉｒｕｓ １－Ｓｔｅｐ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ＃４４４４４４３２）、１μｌのＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５８４４３１＿ｇ１、ＦＡＭ）、１μｌのＡＣＴＢ（ＶＩＣ）ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ ００６６７８６９＿ｍ１、ＶＩＣ）及び１１μｌのＲＴ－ＰＣＲグレードのヌクレアーゼフリー水を含有する反応混合物に、２μｌのＲＮＡを加えた。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ３ ｑＰＣＲマシーンを次のサイクルで使用してｑＰＣＲを行った：５０℃で１分、９５℃で２０秒、４０サイクルを９５℃で１５秒、及び６０℃で１分。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。
【０９５２】
【表６】

表６：化合物ＲＤ２５４５によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15 日目	29 日目
RD2545	28%	22%

【０９５３】
実施例２９（ＣＴＮＮＢ１ラット＃００４、ＢＡ－１２０）：ラットＣＴＮＮＢ１（カテニンベータ１）を標的とするＲＤ２８２４の効果
化合物ＲＤ２８２４は、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡに結合された以下の化合物を有する：
【化３５９】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下に記載される化合物ＲＤ２５４０の共有結合構造である））。
【０９５４】
ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ２８２４を評価した。１日目に、０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）の用量を６匹の動物に髄腔内注射により単回投与した。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の前頭葉を採取し、２９日目に残りの動物の前頭葉を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、遺伝子発

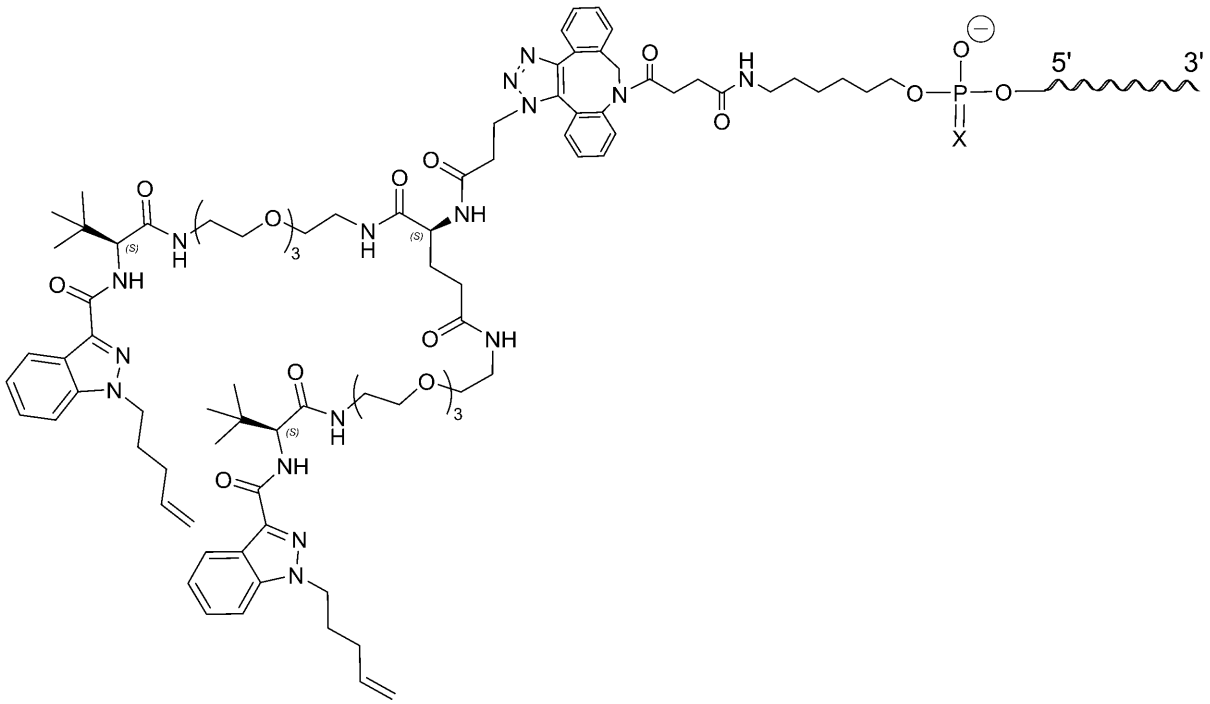
現解析のために－８０℃で保存した。
【０９５５】
ＲＮＡの単離を、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎカタログ番号７４００４）の説明書に従って、実施した。ＲＮＡの単離後、９６ウェルプレートを氷上に置き、同時にｑＲＴ－ＰＣＲ反応を準備した。ＭｉｃｒｏＡｍｐ Ｏｐｔｉｃａｌの９６ウェルプレート（０．２ｍＬ）で、５μｌのＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ｖｉｒｕｓ １－Ｓｔｅｐ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ＃４４４４４３２）、１μｌのＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５８４４３１＿ｇ１、ＦＡＭ）、１μｌのＡＣＴＢ（ＶＩＣ）ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ ００６６７８６９＿ｍ１、ＶＩＣ）及び１１μｌのＲＴ－ＰＣＲグレードのヌクレアーゼフリー水を含有する反応混合物に、２μｌのＲＮＡを加えた。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ３ ｑＰＣＲマシーンを次のサイクルで使用してｑＰＣＲを行った：５０℃で１分、９５℃で２０秒、４０サイクルを９５℃で１５秒、及び６０℃で１分。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。
【０９５６】
【表７】

表７：化合物ＲＤ２８２４によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15 日目	29 日目
RD2824	46%	61%

【０９５７】
実施例３０（ＣＴＮＮＢ１ラット＃００５、ＢＡ－１３０）：ラットＣＴＮＮＢ１（カテニンベータ１）を標的とするＲＤ２９５３の効果
【０９５８】
化合物ＲＤ２９５３は、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡに結合された以下の化合物を有する：

【化３６０】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下に記載される化合物ＲＤ２５４０の共有結合構造である））。

【０９５９】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ２９５３を評価した。１日目に、０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）の用量を６匹の動物に髄腔内注射により単回投与した。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の前頭葉を採取し、２９日目に残りの動物の前頭葉を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、遺伝子発現解析のために－８０℃で保存した。

【０９６０】

ＲＮＡの単離を、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎカタログ番号７４００４）の説明書に従って、実施した。ＲＮＡの単離後、９６ウェルプレートを氷上に置き、同時にｑＲＴ－ＰＣＲ反応を準備した。ＭｉｃｒｏＡｍｐ Ｏｐｔｉｃａｌの９６ウェルプレート（０．２ｍＬ）で、５μｌのＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ｖｉｒｕｓ １－Ｓｔｅｐ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ＃４４４４４３２）、１μｌのＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５８４４３１＿ｇ１、ＦＡＭ）、１μｌのＡＣＴＢ（ＶＩＣ）ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ ００６６７８６９＿ｍ１、ＶＩＣ）及び１１μｌのＲＴ－ＰＣＲグレードのヌクレアーゼフリー水を含有する反応混合物に、２μｌのＲＮＡを加えた。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ３ ｑＰＣＲマシーンを次のサイクルで使用してｑＰＣＲを行った：５０℃で１分、９５℃で２０秒、４０サイクルを９５℃で１５秒、及び６０℃で１分。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。

【０９６１】

【表８】

表８：化合物ＲＤ２９５３によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15日目	29日目
RD2953	64%	64%

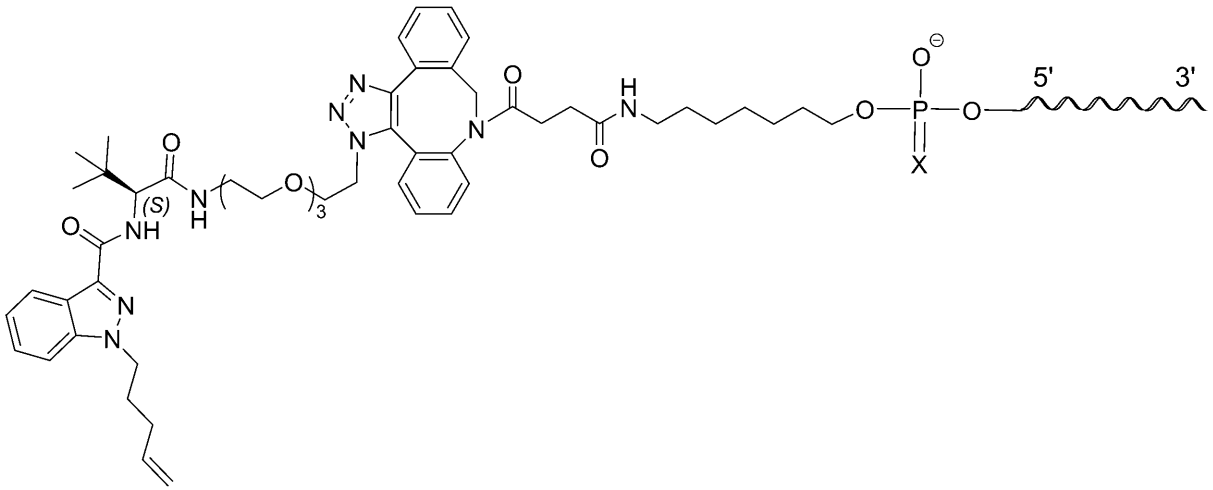
【０９６２】

実施例３１（標的Ａラット＃３、ＢＡ－１１９）：ラット標的Ａを標的とする化合物１の様々な脳領域における効果

【０９６３】

化合物１は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６１】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９６４】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物１を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目、２９日目、または４３日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９６５】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表９に示す。

【０９６６】

【表９】

表９：化合物１による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目	29 日目	43 日目
線条体	72%	56%	59%
海馬	76%	84%	76%
前頭葉	83%	93%	78%
側頭葉	77%	92%	71%
小脳	79%	84%	72%
脳幹	84%	88%	80%
頸髄	91%	86%	85%
胸髄	89%	87%	82%
腰髄	83%	88%	90%

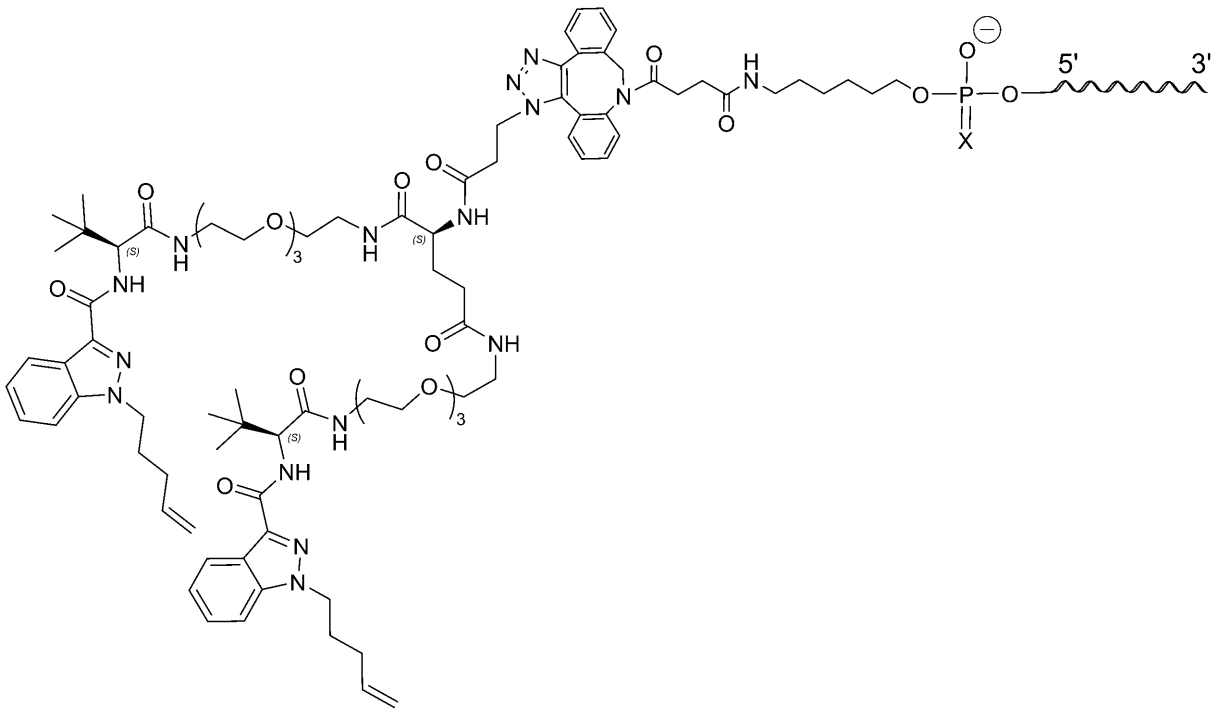
【０９６７】

実施例３２（標的Ａラット＃４、ＢＡ－１３０）：ラット標的Ａを標的とする化合物２の様々な脳領域における効果

【０９６８】

化合物２は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６２】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９６９】

ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物２を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量

０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目または２９日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９７０】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９７１】

【表１０】

表１０：化合物２による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目	29 日目
線条体	56%	60%
海馬	80%	71%
前頭葉	84%	92%
側頭葉	82%	84%
小脳	74%	82%
脳幹	77%	84%
頸髄	76%	90%
胸髄	74%	91%
腰髄	81%	95%

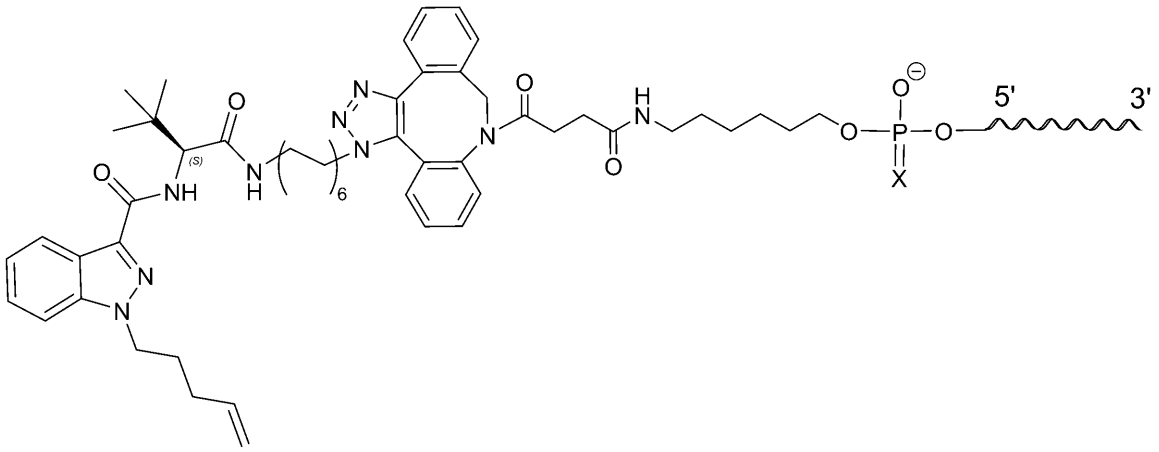
【０９７２】

実施例３３（標的Ａラット＃４、ＢＡ－１３８）：ラット標的Ａを標的とする化合物３の様々な脳領域における効果

【０９７３】

化合物３は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６３】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９７４】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物３を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目または２９日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９７５】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９７６】

【表１１】

表１１：化合物３による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15日目	29日目
線条体	41%	21%
海馬	68%	36%
前頭葉	67%	46%
側頭葉	65%	43%
小脳	72%	75%
脳幹	85%	86%
頸髄	79%	87%
胸髄	70%	86%
腰髄	77%	92%

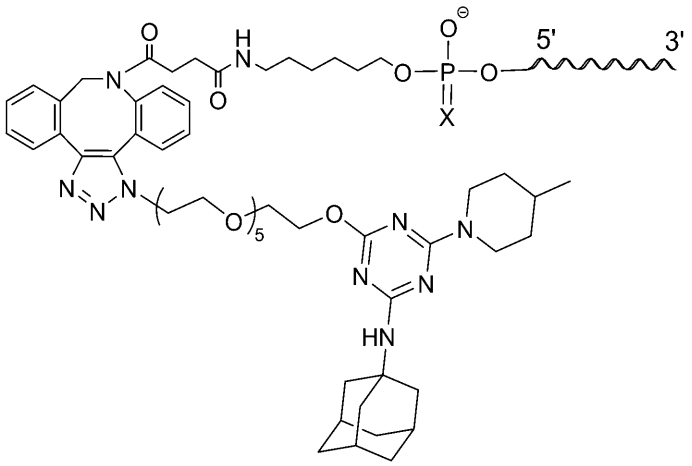
【０９７７】

実施例３４（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１２０）：ラット標的Ａを標的とする化合物４の様々な脳領域における効果

【０９７８】

化合物４は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６４】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９７９】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物４を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９８０】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９８１】

【表１２】

表１２：化合物４による標的Ａ阻害率の平均

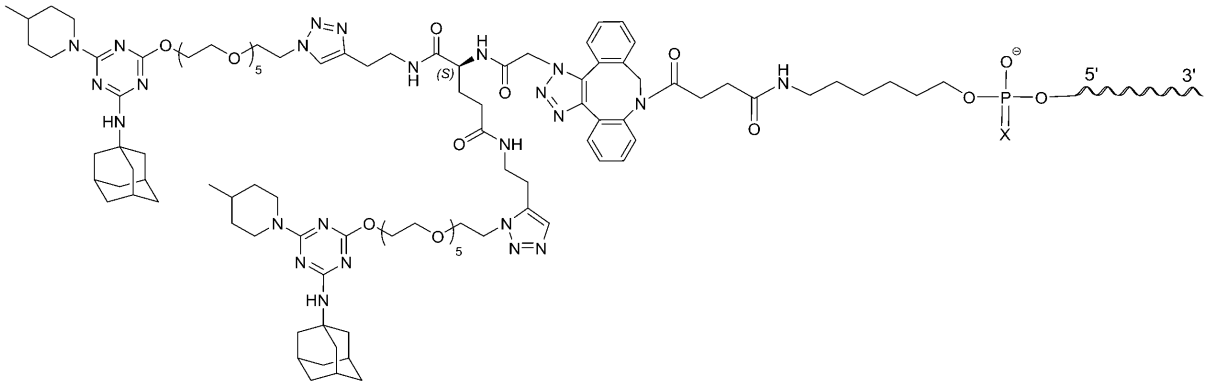
脳領域	15 日目
線条体	50%
海馬	43%
前頭葉	81%

【０９８２】

実施例３５（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１５２）：ラット標的Ａを標的とする化合物５の様々な脳領域における効果

化合物５は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６５】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９８３】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物５を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９８４】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９８５】

【表１３】

表１３：化合物５による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目
線条体	52%
海馬	53%
前頭葉	71%

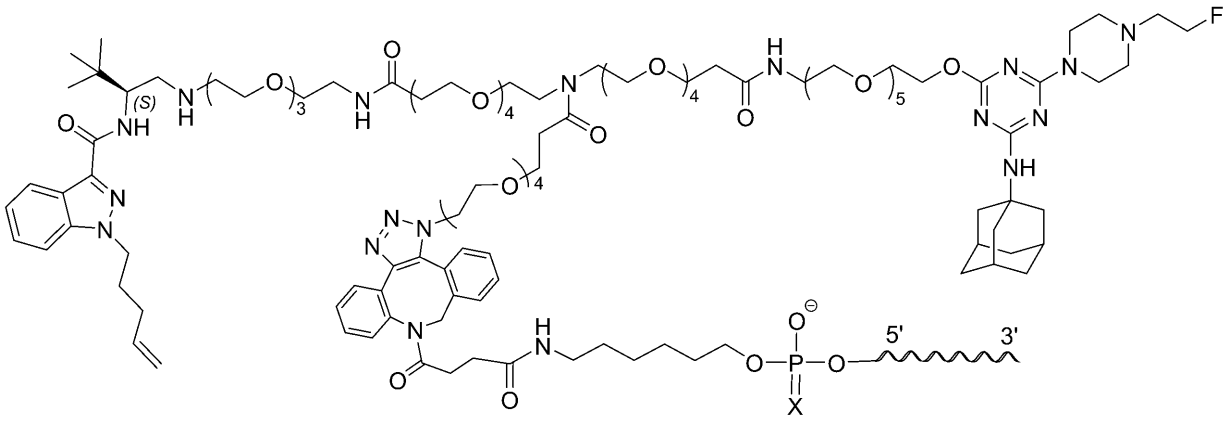
【０９８６】

実施例３６（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１５７）：ラット標的Ａを標的とする化合物６の様々な脳領域における効果

【０９８７】

化合物６は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６６】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９８８】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物６を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９８９】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９９０】

【表１４】

表１４：化合物化合物６による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目
線条体	55%
海馬	54%
前頭葉	62%

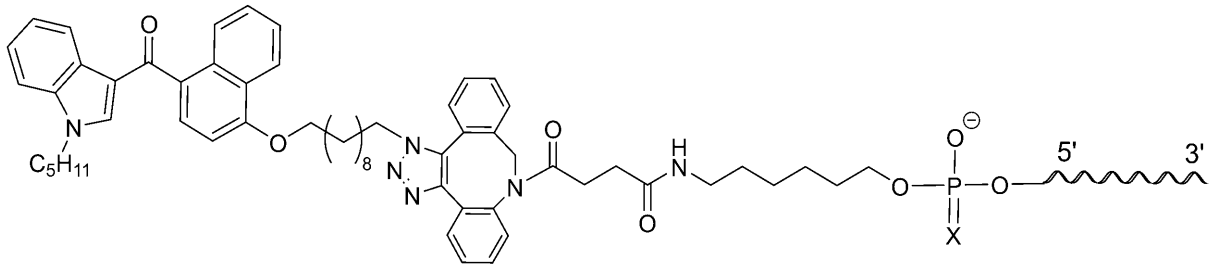
【０９９１】

実施例３７（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１５３）：ラット標的Ａを標的とする化合物７の様々な脳領域における効果

【０９９２】

化合物７は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６７】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９９３】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物７を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９９４】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【０９９５】

【表１５】

表１５：化合物化合物７による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目
線条体	35%
海馬	81%
前頭葉	41%

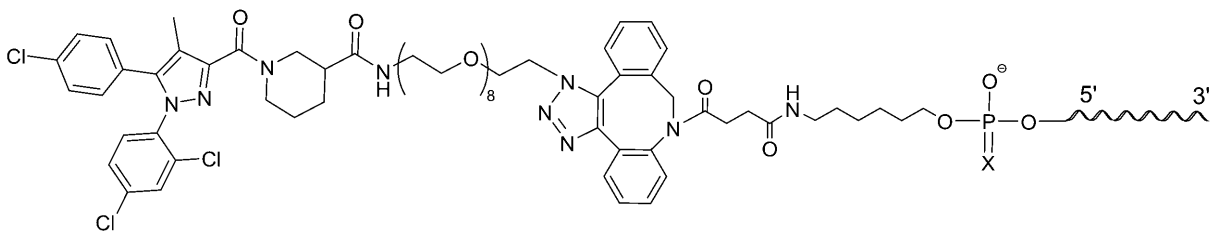
【０９９６】

実施例３８（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１５６）：ラット標的Ａを標的とする化合物８の様々な脳領域における効果

【０９９７】

化合物８は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６８】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【０９９８】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物８を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０９９９】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【１０００】

【表１６】

表１６：化合物８による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目
線条体	57%
海馬	89%
前頭葉	63%

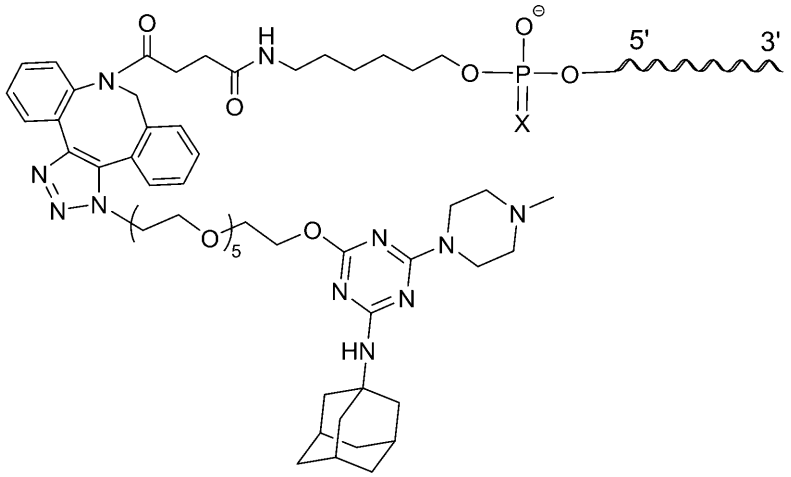
【１００１】

実施例３９（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１４６）：ラット標的Ａを標的とする化合物９の様々な脳領域における効果

【１００２】

化合物９は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３６９】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１００３】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物９を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【１００４】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

【１００５】

【表１７】

表１７：化合物９による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15 日目
線条体	66%
海馬	90%
前頭葉	80%

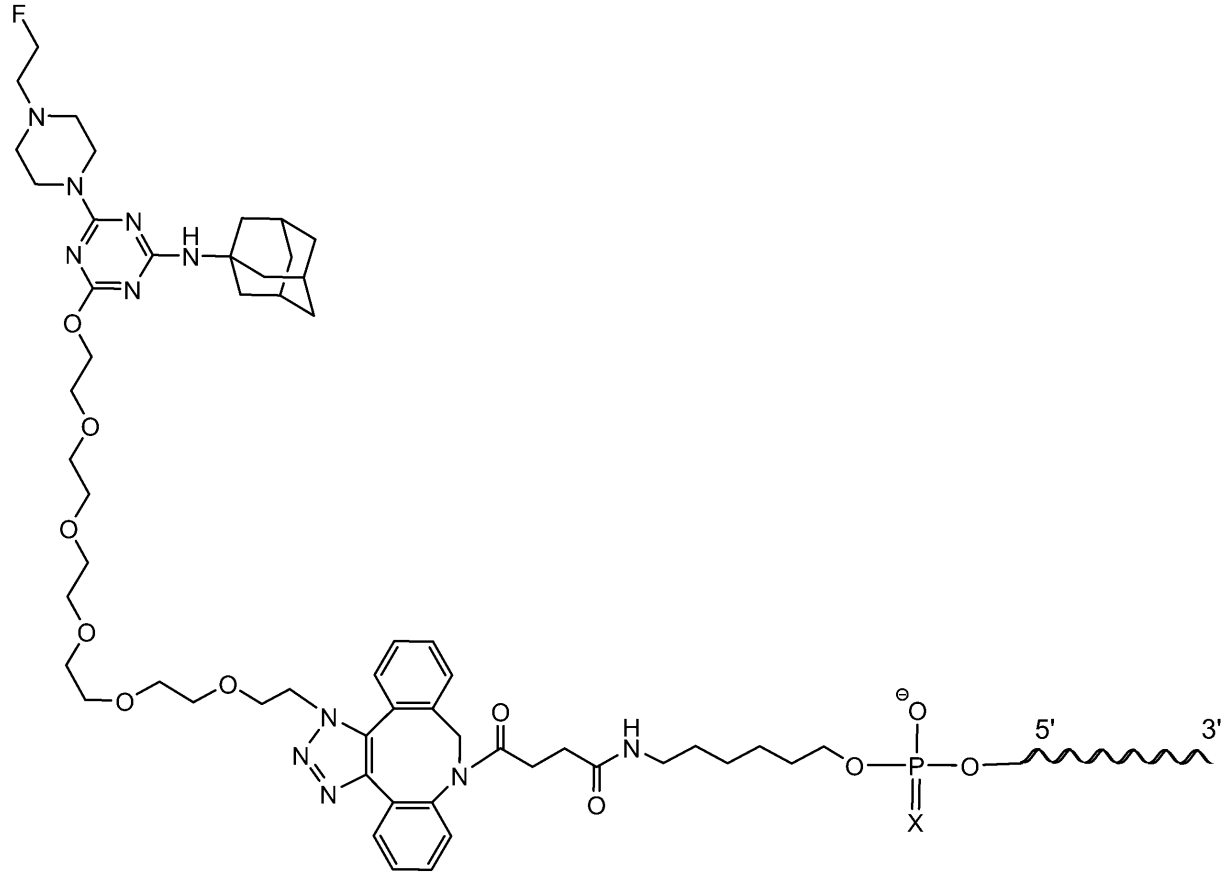
【１００６】

実施例４０（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１４７）：ラット標的Ａを標的とする化合物１０の様々な脳領域における効果

【１００７】

化合物１０は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３７０】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１００８】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物１０を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【１００９】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。

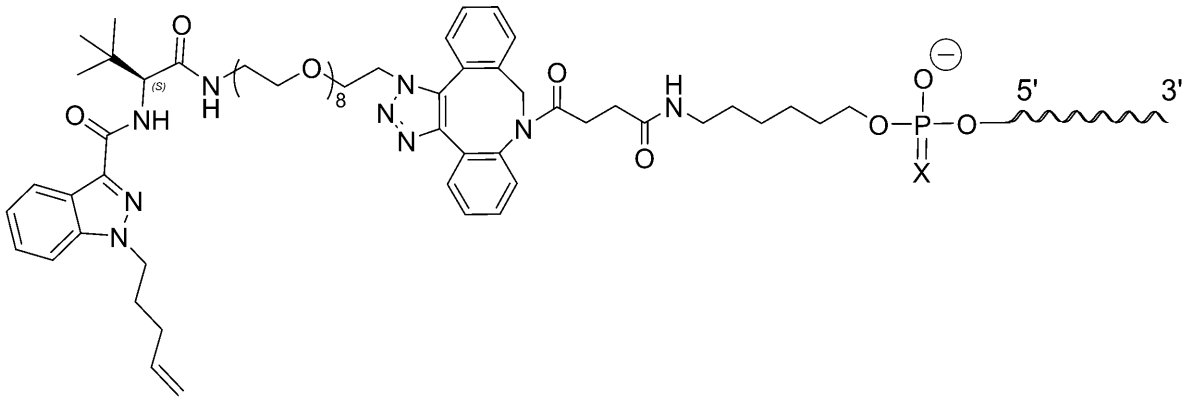
【１０１０】

【表１８】

表１８：化合物１０による標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15日目
線条体	51%
海馬	89%
前頭葉	58%

【１０１１】
実施例４１（標的Ａラット＃７、ＢＡ－１５５）：ラット標的Ａを標的とする化合物１１の様々な脳領域における効果
【１０１２】
化合物１１は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３７１】



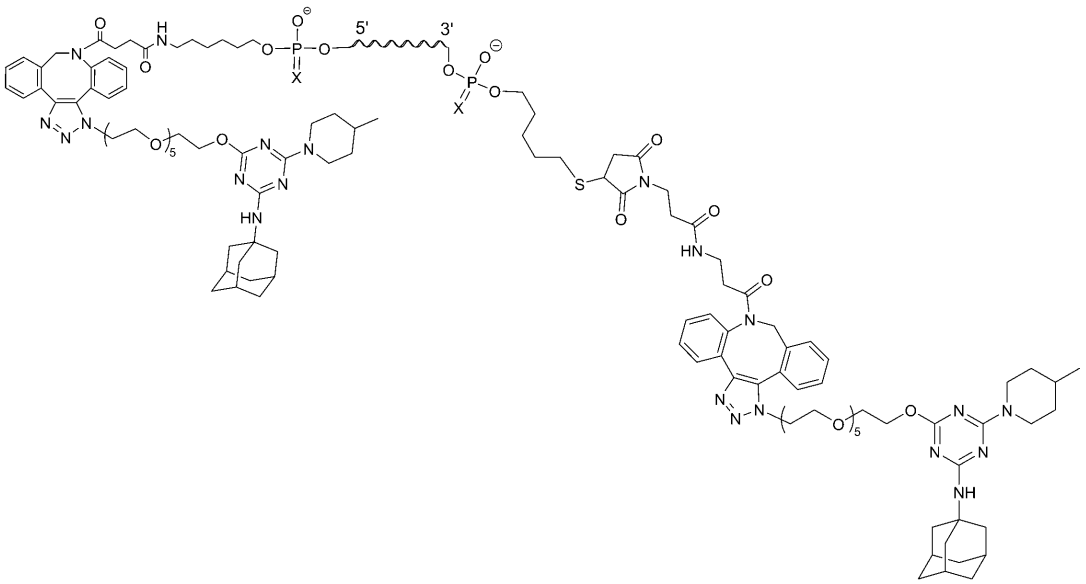
（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、上の表９提供されるｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０１３】
ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で化合物１１を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。
【１０１４】
ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラット標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表に示す。
【１０１５】

【表１９】

表１９：化合物１１による標的A阻害率の平均

脳領域	15日目
線条体	51%
海馬	91%
前頭葉	61%

【１０１６】
実施例４２（標的Ｂマウス＃２７、ＢＡ－１２０／ＢＡ－１２０）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１２の様々な脳領域における効果
【１０１７】
化合物１２は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３７２】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０１８】
ｉｎ ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１２を評価した。１日目に、ビヒクルまたは用量０．２ｍｇ（１０ｍｇ／ｋｇ）を動物に脳室内注射により単回投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。
【１０１９】
ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ヒト標的Ｂ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用し、ラットＡＣＴＢ（ＶＩＣ） ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、マウスＧＡＰＤＨ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｍｍ９９９９９９１５＿ｇ１，ＶＩＣ）を使用したことを除き、上記の実施例２５に記載

のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するヒト標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。

【１０２０】

【表２０】

表２０：化合物１２による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	41%
海馬	68%
小脳	58%
線条体	60%
頸髄	76%

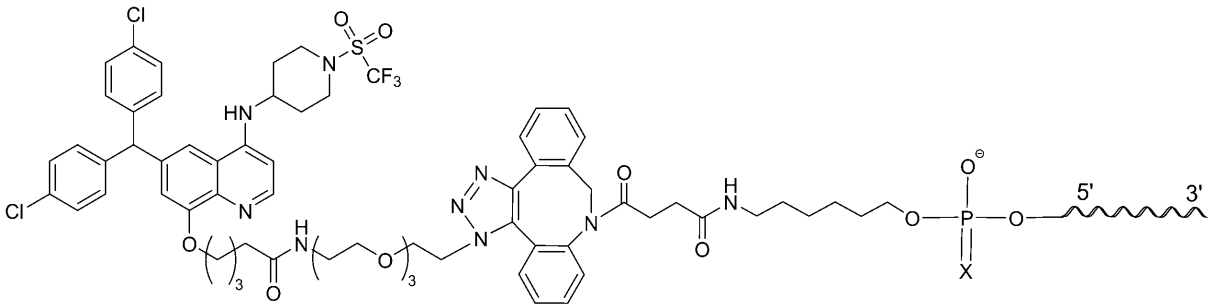
【１０２１】

実施例４３（ヒト標的Ｂマウス＃３３、ＢＡ－１６８）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１３の様々な脳領域における効果

【１０２２】

化合物１３は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３７３】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１０２３】

実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１３を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。

【１０２４】

【表２１】

表２１：化合物１３による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	52%
海馬	71%
小脳	47%
線条体	66%
頸髄	72%

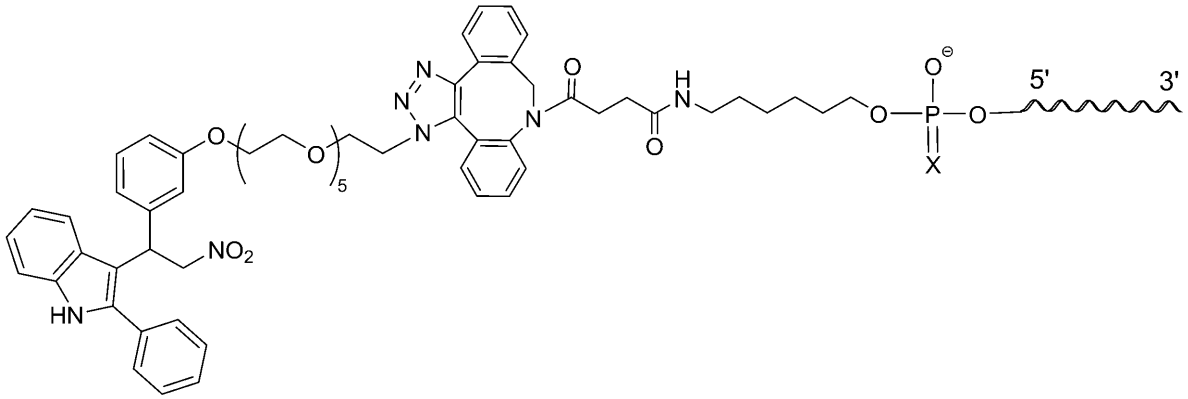
【１０２５】

実施例４４（ヒト標的Ｂマウス＃３６、ＢＡ－１７６）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１４の様々な脳領域における効果

【１０２６】

化合物１４は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３７４】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１０２７】

実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１４を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。

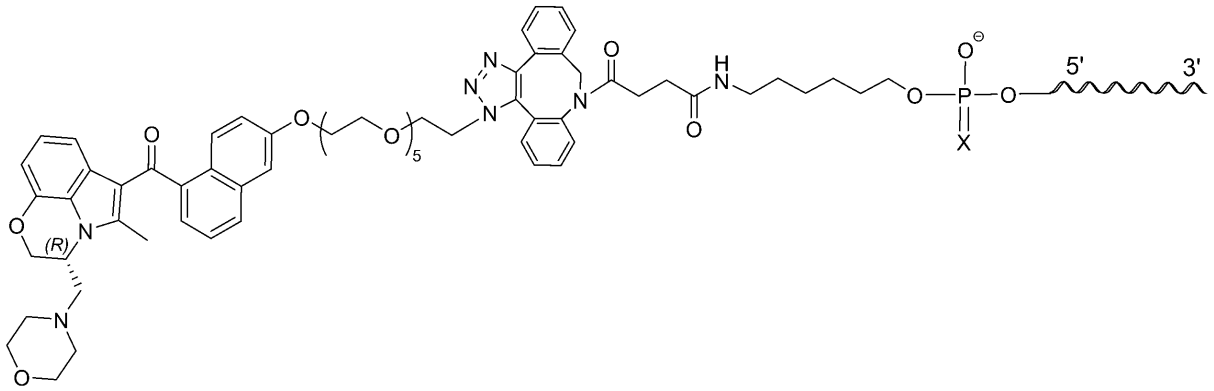
【１０２８】

【表２２】

表２２：化合物１４による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	56%
海馬	71%
小脳	58%
線条体	73%
頸髄	50%

【１０２９】
実施例４５（ヒト標的Ｂマウス＃３６、ＢＡ－１７７）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１５の様々な脳領域における効果
【１０３０】
化合物１５は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３７５】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０３１】
実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウス ＰＤ試験で化合物１５を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。
【１０３２】

【表２３】

表２３：化合物１５による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	63%
海馬	76%
小脳	54%
線条体	71%
頸髄	15%

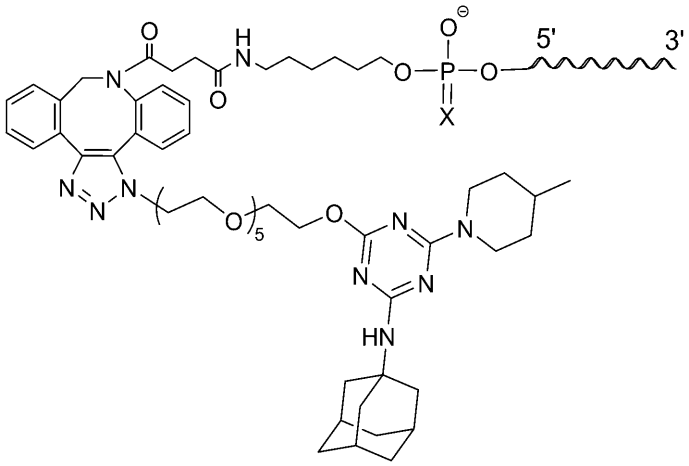
【１０３３】

実施例４６（ヒト標的Ｂマウス＃３９、ＢＡ－１２０）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１６の様々な脳領域における効果

【１０３４】

化合物標的Ｂは、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３７６】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１０３５】

実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１６を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。

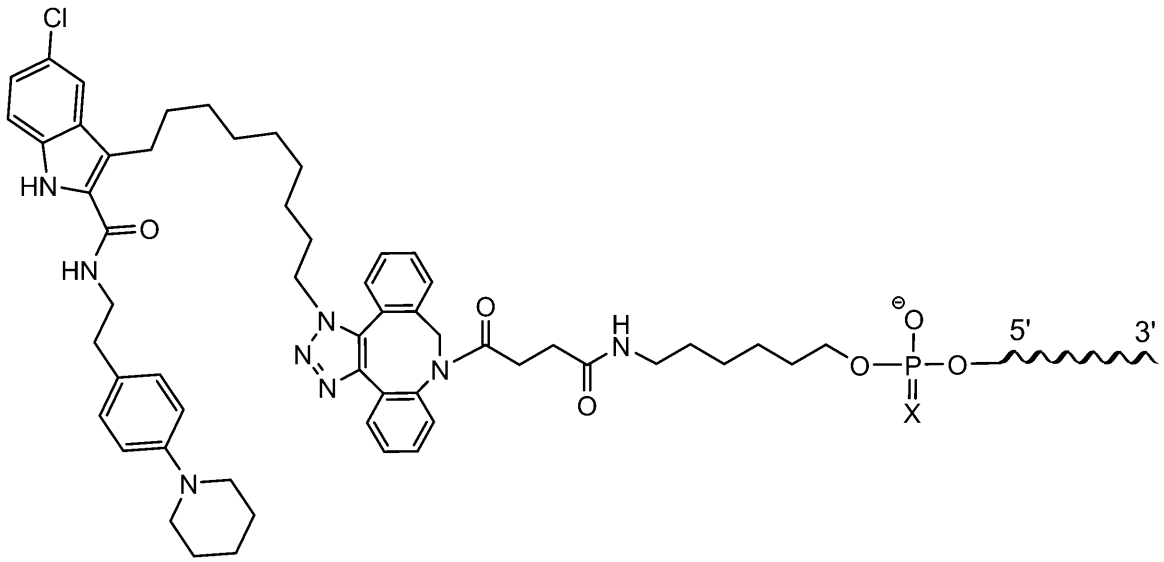
【１０３６】

【表２４】

表２４：化合物１６による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	29%
海馬	18%
小脳	42%
線条体	35%
頸髄	41%

【１０３７】
実施例４７（ヒト標的Ｂマウス＃２３、ＢＡ－１６３）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１７の様々な脳領域における効果
【１０３８】
化合物１７は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３７７】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０３９】
脳室内注射の代わりに大槽内注射を行ったことを除き、実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１７を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。
【１０４０】

【表２５】

表２５：化合物１７による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	43%
海馬	45%
小脳	35%
線条体	24%
頸髄	61%

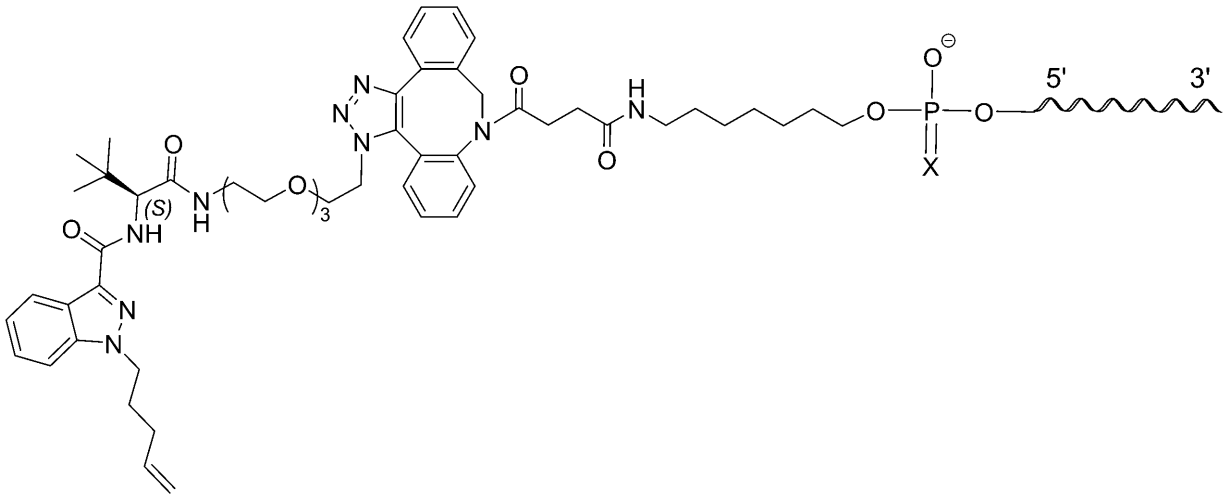
【１０４１】

実施例４８（ヒト標的Ｂマウス＃１０、ＢＡ－１１９）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１８の様々な脳領域における効果

【１０４２】

化合物１８は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：

【化３７８】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。

【１０４３】

脳室内注射の代わりに大槽内注射を行ったことを除き、実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１８を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。

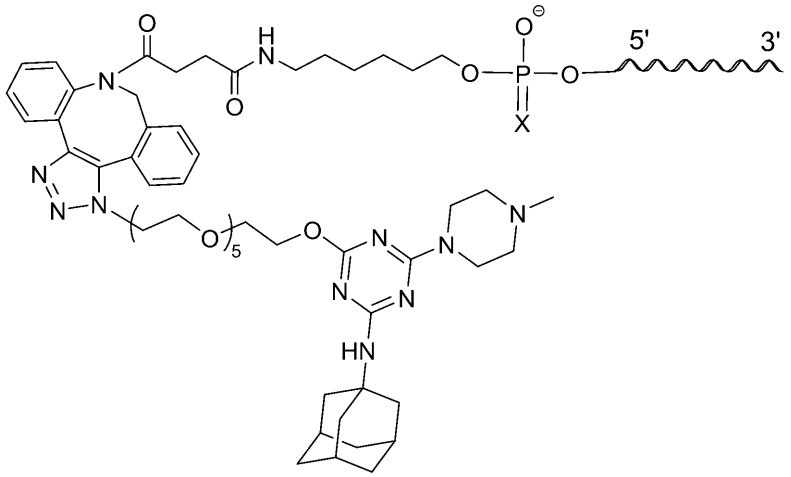
【１０４４】

【表２６】

表２６：化合物１８による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	36%
海馬	25%
小脳	0%
線条体	20%
脳幹	52%
頸髄	31%
胸髄	33%
腰髄	40%

【１０４５】
実施例４９（ヒト標的Ｂマウス＃１５、ＢＡ－１４６）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物１９の様々な脳領域における効果
【１０４６】
化合物１９は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３７９】



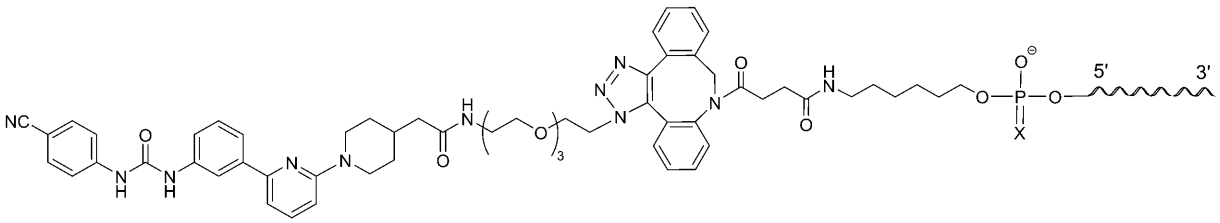
（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０４７】
脳室内注射の代わりに大槽内注射を行ったことを除き、実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物１９を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。
【１０４８】

【表２７】

表２７：化合物１９による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	29%
海馬	31%
小脳	18%
線条体	17%
脳幹	55%
頸髄	40%
胸髄	24%
腰髄	10%

【１０４９】
実施例５０（ヒト標的Ｂマウス＃２３、ＢＡ－１６４）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物２０の様々な脳領域における効果
【１０５０】
化合物２０は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３８０】



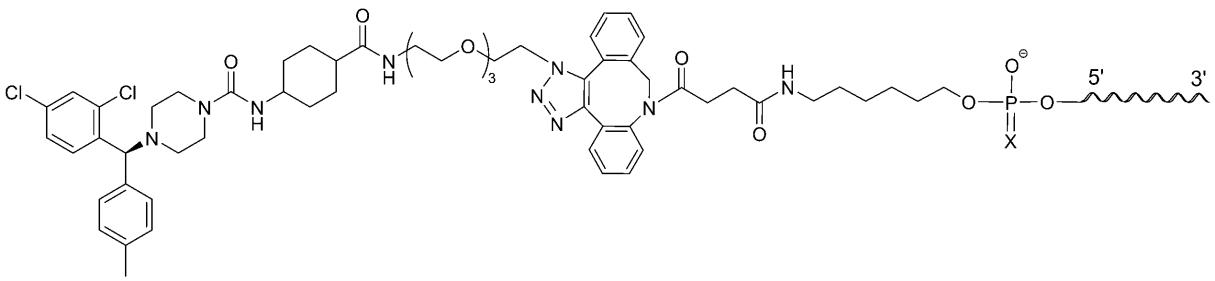
（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、ｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０５１】
脳室内注射の代わりに大槽内注射を行ったことを除き、実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物２０を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。
【１０５２】

【表２８】

表２８：化合物２０による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	36%
海馬	32%
小脳	39%
線条体	28%
頸髄	58%

【１０５３】
実施例５１（ヒト標的Ｂマウス＃２３、ＢＡ－１６５）：ヒト標的Ｂを標的とする化合物２１の様々な脳領域における効果
【１０５４】
化合物２１は、以下のＣＢ１リガンドに結合された、ヒト標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡを有する：
【化３８１】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ｂを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、表２１に提供されるｓｉＲＮＡの共有結合構造である））。
【１０５５】
脳室内注射の代わりに大槽内注射を行ったことを除き、実施例４２に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ｂトランスジェニックマウスｐｄ試験で化合物２１を評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ｂの阻害率として、以下の表に示す。
【１０５６】
【表２９】

表２９：化合物２１による標的Ｂ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	48%
海馬	32%
小脳	51%
線条体	32%
頸髄	64%

【１０５７】

参照による援用

本出願全体を通して引用される全ての参考文献（参考文献、発行済み特許、特許出願公開、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に援用される。

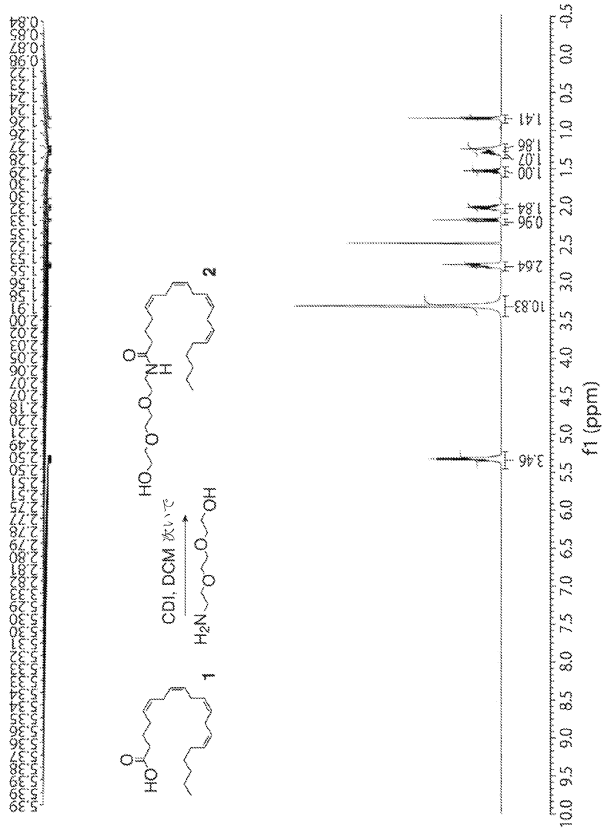
【１０５８】

等価物

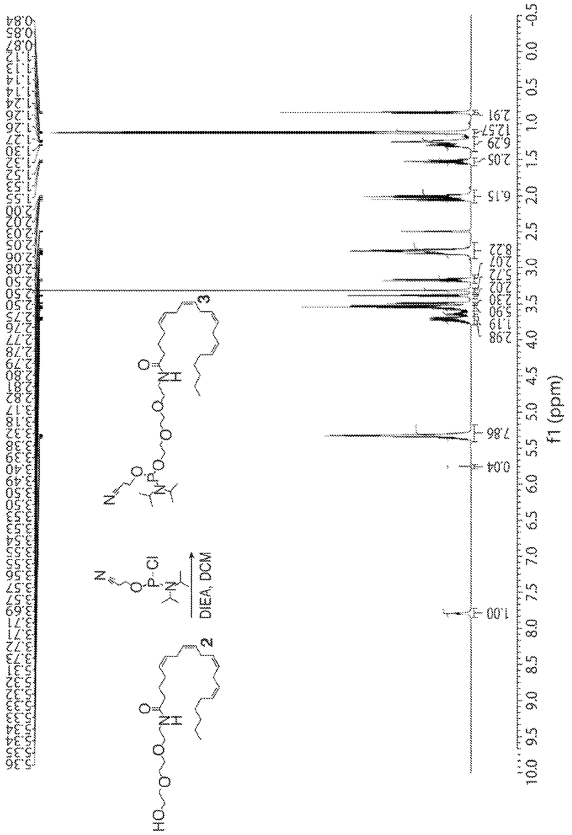
当業者であれば、本明細書に記載される具体的な実施形態の多くの等価物について認識し、日常的な実験以上のことを行うことなく、それを確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図面】

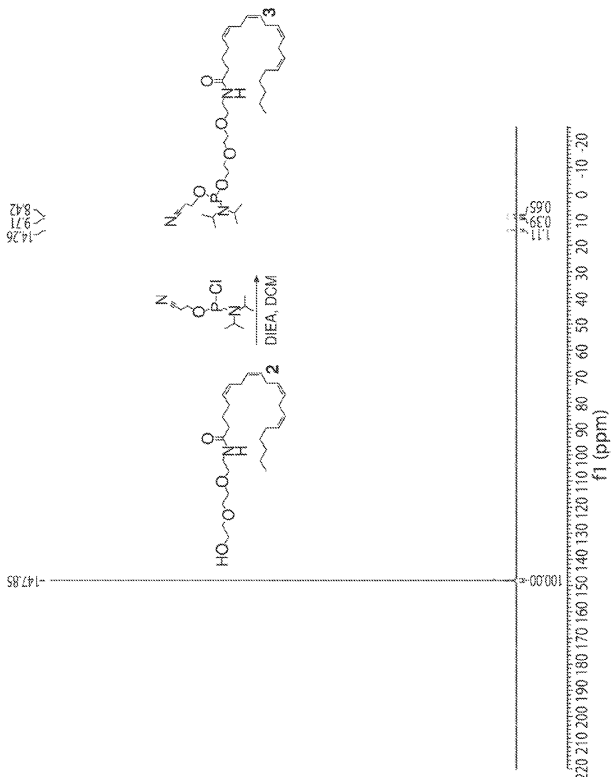
【図１】



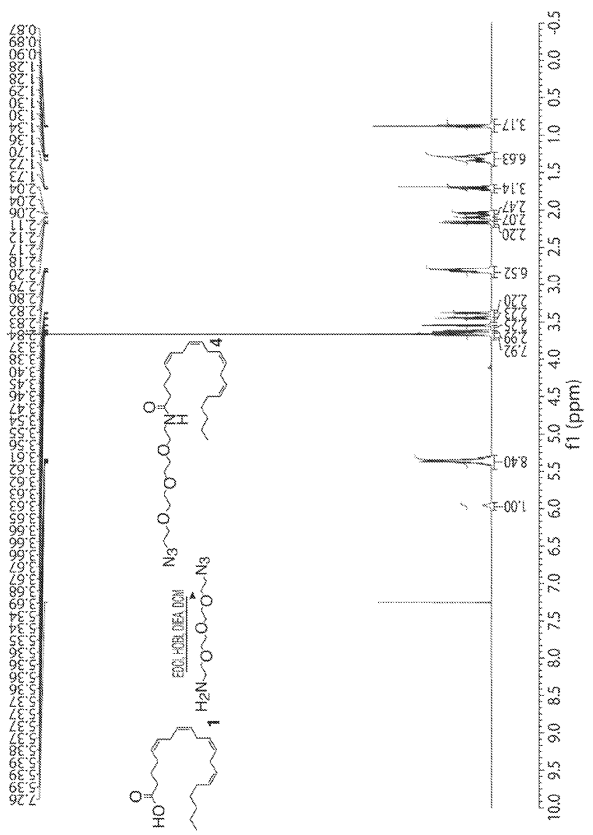
【図２】



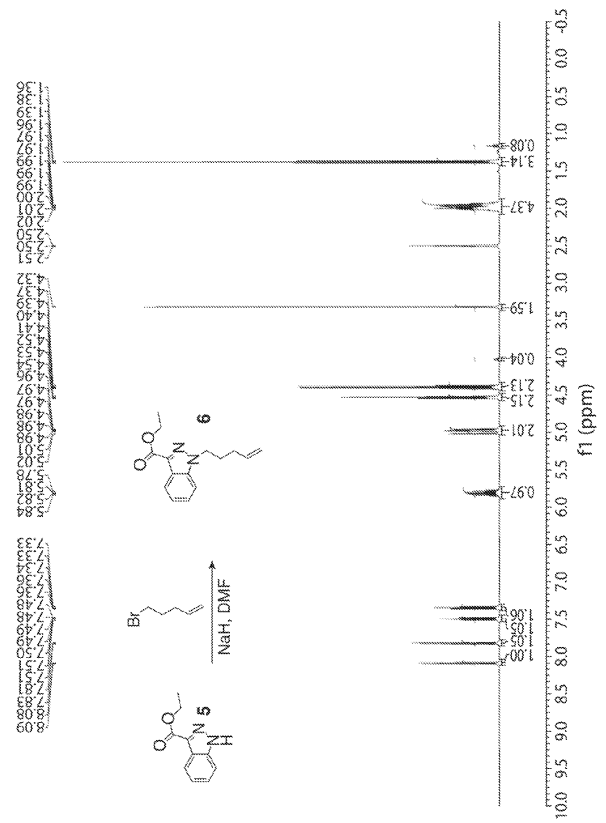
【図３】


DIEA, DCM
f1 (ppm)

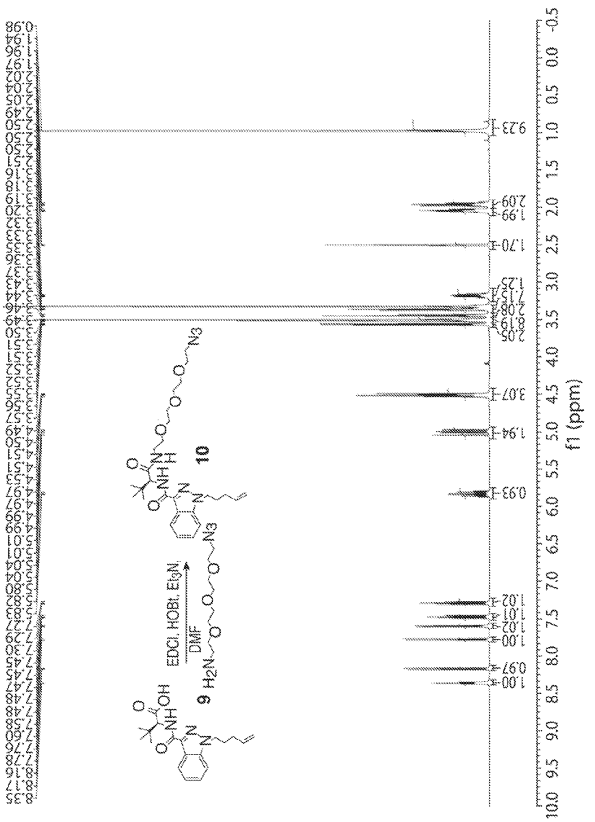
【図４】


EDCI, HOBt, DIEA, DCM
f1 (ppm)

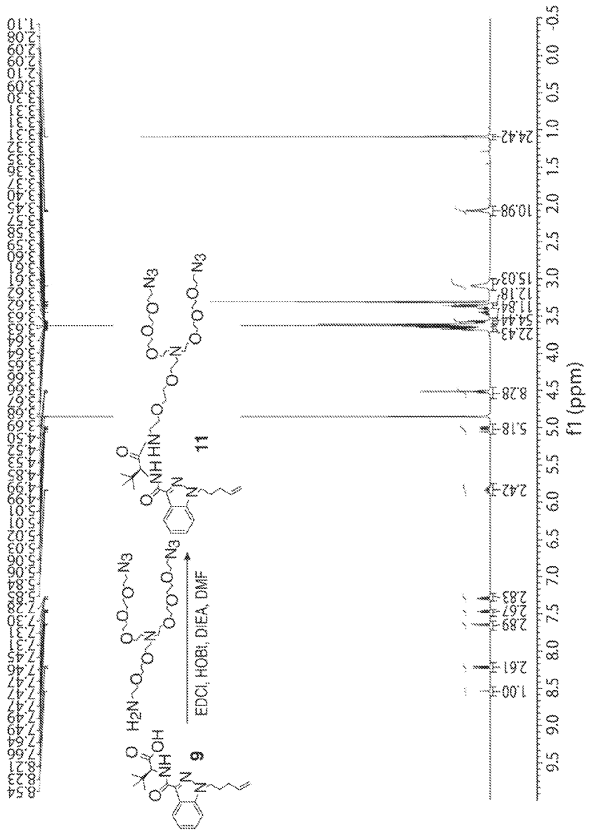
【図５】


NaH, DMF
f1 (ppm)

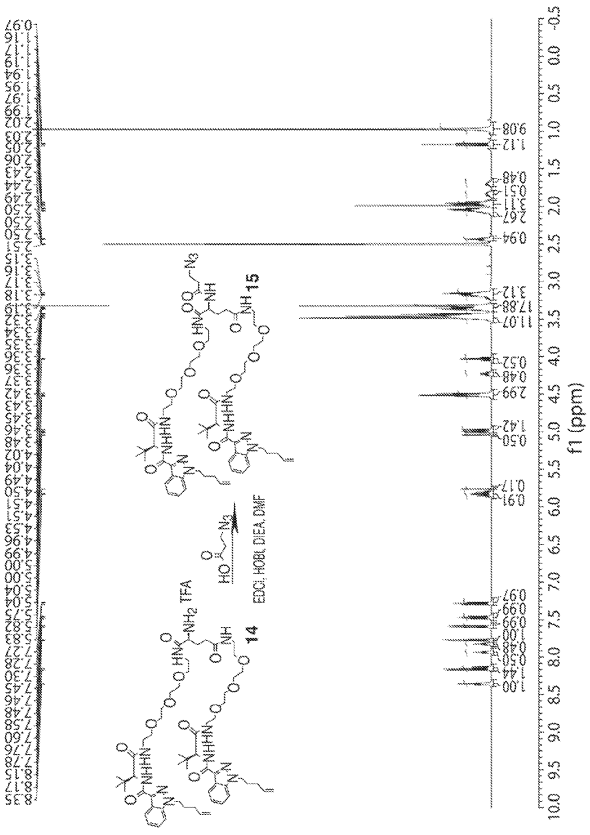
【図６】


EDCI, HOBt, Et3N
DMF
f1 (ppm)

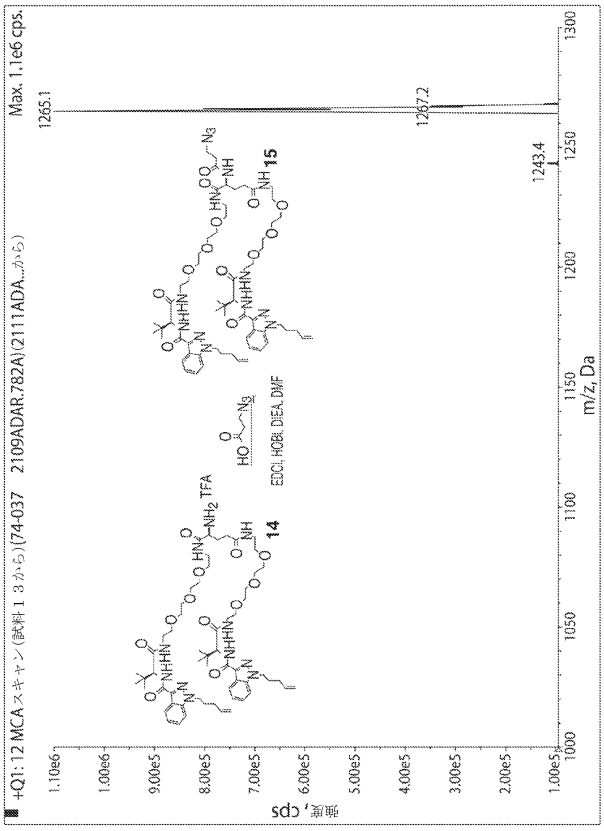
【図７】


f1 (ppm)
EDCI, HOBt, DIEA, DMF
9
11

【図８】


f1 (ppm)
EDCI, HOBt, DIEA, DMF
14
15

【図９】


+Q1: 12 MCA スキャン (試料 13 から) (74-037 2109ADAR.782A\2111ADA...から)
Max. 1.1e6 cps.
1265.1
1267.2
1243.4
m/z, Da
強度, cps
EDCI, HOBt, DIEA, DMF
14
15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/63521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/404, A61K 31/015 (2023.01)
ADD. A61K 31/33 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/404, A61K 31/015
ADD. A61K 31/33

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 data base consulted during the international search (name of data base 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.
Y	TANG et al. "A selective CB2R agonist (JWH133) restores neuronal circuit after Germinal Matrix Hemorrhage in the preterm via CX3CR1+ microglia", Molecular Neurobiology. 2016. volume 53, pp 1935-1948, especially: absract; pg 2, col 2, para 1; pg 13, col 1, para 3.	1,12-17
Y	SINGH et al. "Recent developments in oligonucleotide conjugation", Chem. Soc. Rev. 2010. 39, pp 2054-2070, especially: abstract; pg 2055, col 2, para 4 to pg 2056, col 1, para 1; pg 2057, Fig. 4.	1,12-17
A	MOLLICA et al. "Exploring the first Rimonabant analog-opioid peptide hybrid compound, as bivalent ligand for CB1 and opioid receptors", JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY. 2017. VOL. 32, NO. 1, pp 444-451, especially: abstract; pg 447, Scheme 2, formula 9.	1,12-17
A	LOPEZ-RODRIGUEZ et al. "CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Antagonists Prevent Minocycline-Induced Neuroprotection Following Traumatic Brain Injury in Mice", Cerebral Cortex. 2015. Volume 25, Issue 1, pp 35-45, entire document.	1,12-17

☐ 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
13 July 2023	AUG 23 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/63521

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.: 47-50, 56-75, 101-117, 128-150, 154-164 and 166
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

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.:
1,12-17

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/US 23/63521

--Box III - Lack of Unity--

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 searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-48, 51-55, 76-100, 118-127, 151-153 and 165, directed to a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (I'); a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (I'); a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (VIII); a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (IV'), or a salt thereof; a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (IV), or a salt thereof; a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (VI), or a salt thereof; a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure; a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure; or a precursor compound, or a stereoisomer, tautomer, or salt thereof, of any one of structural Formulae (A)-(M). The compound of Formula (I') will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein A is a cannabinoid receptor type 1 (CB1) ligand; L1, L2, L3 and L4 is independently a linker, a bond, or absent; R1 comprises an oligonucleotide; and z1 is 0; and wherein the CB1 ligand is the first species of claim 17, wherein the CB1 ligand is consisting of minocycline; It is believed that claims 1 and 12-17 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I'), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein A is a cannabinoid receptor type 1 (CB1) ligand; L1, L2, L3 and L4 is independently a linker, a bond, or absent; R1 comprises an oligonucleotide; and z1 is 0; and wherein the CB1 ligand is the second species of claim 17, wherein the CB1 ligand is consisting of dronabinol (i.e. claims 1 and 12-17).

The groups of inventions listed above 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:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I'), which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (I'); a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the article entitled "Exploring the first Rimonabant analog-opioid peptide hybrid compound, as bivalent ligand for CB1 and opioid receptors" by Mollica et al. (hereinafter 'Mollica').

Mollica teaches a compound comprising the structure of Formula (I'): wherein A is a cannabinoid receptor type 1 (CB1) ligand; L1 is a bond; and L2, L3 and L4 are absent; R1 comprises a peptide; and z1 is 0 (abstract, In this work, we selected from a small series of new Rimonabant analogs one CB1R reverse agonist to be conjugated to the opioid fragment Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH2; see also pg 447, Scheme 2, formula 9).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 (Cont.): Claims 47-50, 56-75, 101-117, 128-150, 154-164 and 166 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

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）
C07H 21/04 (2006.01)		C07H	21/04	Z	4H050
A61K 47/55 (2017.01)		A61K	47/55		
A61K 31/7088(2006.01)		A61K	31/7088		
C07D 311/72 (2006.01)		C07D	311/72	102	
C07D 209/12 (2006.01)		C07D	209/12		
C07D 209/42 (2006.01)		C07D	209/42		
C07D 401/06 (2006.01)		C07D	401/06		
C07D 401/04 (2006.01)		C07D	401/04		
C07D 295/205 (2006.01)		C07D	295/205		
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	401/12		
C07D 251/52 (2006.01)		C07D	251/52	D	
C07D 403/14 (2006.01)		C07D	403/14		
C07D 403/12 (2006.01)		C07D	403/12		
A61K 31/713 (2006.01)		A61K	31/713		
C07F 9/24 (2006.01)		C07F	9/24	Z	
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28		
C12N 15/113 (2010.01)		C12N	15/113	Z	

,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,ME,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,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,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

弁護士　山本 健策

(72)発明者　リー， ジェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　ジュー， ルイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　ヌマ， メフディ ミシェル ジャメル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　チルタ， チャンドラモウリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C057 BB02 DD03 MM01 MM02 MM07
4C076 AA95 BB11 CC01 CC41 DD59 DD60 EE59
4C084 AA13 MA66 NA13 ZA021 ZA022 ZA161 ZA162
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA16 MA01 MA04 NA13 ZA02 ZA16
4H045 AA11 AA30 BA50 DA76 EA21
4H050 AA01 AA03 AB20 WA15 WA23