

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-543372
(P2024-543372A)

(43)公表日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 H	21/02 (2006.01)	C 0 7 H	21/02	4 B 0 6 5	
C 0 7 H	21/04 (2006.01)	C 0 7 H	21/04	B C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/7125 (2006.01)	A 6 1 K	31/7125	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/712 (2006.01)	A 6 1 K	31/712		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全239頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-527320(P2024-527320)			(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和4年11月14日(2022.11.14)				ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年7月4日(2024.7.4)				スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079790				3 5
(87)国際公開番号	WO2023/086979			(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)				弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	63/279,270			(74)代理人	100095360
(32)優先日	令和3年11月15日(2021.11.15)				弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100120134
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	弁理士 大森 規雄
				(74)代理人	100196966
					弁理士 植田 渉
				(72)発明者	アラーソン, チャールズ
					アメリカ合衆国、カリフォルニア州、9
					2 1 2 1、サン ディエゴ、ソレント バ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ねじれ形３種脂質修飾核酸化合物

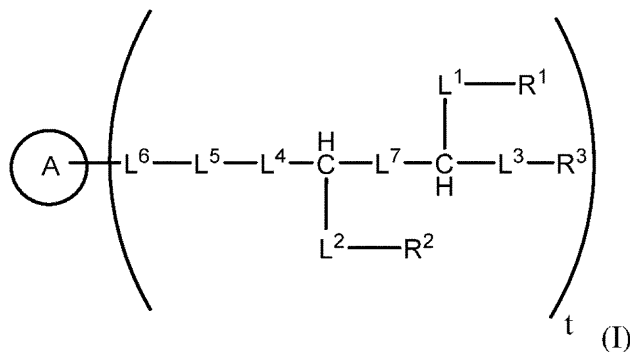
(57)【要約】
核酸（A）を含む化合物、それらの調製、及びそれらの使用が本明細書に開示される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造：

【化 1】



10

を有する化合物であって、

式中、

Aは核酸であり；

L⁴及びL⁶は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-OPO₂-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)₂-O-、-S(O)₂NH-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

20

L⁵は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L⁷は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

30

L¹は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL¹A-L¹B-L¹C-L¹D-L¹Eであり；

L²は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL²A-L²B-L²C-L²D-L²Eであり；

L³は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL³A-L³B-L³C-L³D-L³Eであり；

L¹A、L¹B、L¹C、L¹D、L¹E、L²A、L²B、L²C、L²D、L²E、L³A、L³B、L³C、L³D及びL³Eは、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)₂C(O)-、-OPO₂-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)₂-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換若しくは非置換C₁～C₂₅アルキレン、置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

40

L¹A-L¹B-L¹C-L¹D-L¹Eは、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L¹A、L¹B、L¹C、L¹D又はL¹Eの少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでなく、

L²A-L²B-L²C-L²D-L²Eは、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L²A、L²B、L²C、L²D又はL²Eの少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテ

50

ロアルキレンでなく、

$L^3A-L^3B-L^3C-L^3D-L^3E$ は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 L^3A 、 L^3B 、 L^3C 、 L^3D 又は L^3E の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2 ～ 25 員ヘテロアルキレンでなく；

R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、非置換 $C_{1\sim 25}$ アルキルであり；

t は、1 ～ 5 の整数であり、

L^1 及び L^2 が $-NH(CO)-$ であり、 L^3 及び L^7 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ であれば、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも 1 つは非置換 C_{15} アルキルでなく； L^1 及び L^7 は、 $-NH(CO)-$ であり、 L^2 及び L^3 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも 1 つは非置換 C_{15} アルキルではない化合物。

10

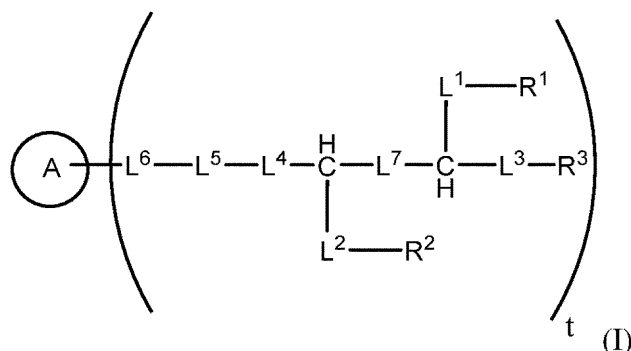
【請求項 2】

R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して非置換 $C_{7\sim 20}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の構造：

【化 2】



20

を有する化合物であって、

30

式中、

A は核酸であり；

L^4 及び L^6 は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L^5 は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

40

L^7 は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

L^1 は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は $L^1A-L^1B-L^1C-L^1D-L^1E$ であり；

L^2 は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は $L^2A-L^2B-L^2C-L^2D-L^2E$ であり；

L^3 は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は $L^3A-L^3B-L^3C-L^3D-L^3E$ であり；

50

L^1A 、 L^1B 、 L^1C 、 L^1D 、 L^1E 、 L^2A 、 L^2B 、 L^2C 、 L^2D 、 L^2E 、 L^3A 、 L^3B 、 L^3C 、 L^3D 及び L^3E は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_25$ アルキレン、置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

$L^1A-L^1B-L^1C-L^1D-L^1E$ は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 L^1A 、 L^1B 、 L^1C 、 L^1D 又は L^1E の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでなく、

$L^2A-L^2B-L^2C-L^2D-L^2E$ は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 L^2A 、 L^2B 、 L^2C 、 L^2D 又は L^2E の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでなく、

$L^3A-L^3B-L^3C-L^3D-L^3E$ は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 L^3A 、 L^3B 、 L^3C 、 L^3D 又は L^3E の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでなく；

R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、非置換 $C_8\sim C_{20}$ アルキルであり；

t は、1～5の整数であり、

L^1 及び L^2 が $-NH(CO)-$ であり、 L^3 及び L^7 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ であるならば、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つは非置換 C_{15} アルキルでなく； L^1 及び L^7 が $-NH(CO)-$ であり、 L^2 及び L^3 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つは非置換 C_{15} アルキルでない化合物。

【請求項4】

L^1 、 L^2 及び L^3 は、独立して、置換又は非置換2～50員ヘテロアルキレンである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

L^1 、 L^2 及び L^3 は、独立して、 R^{10} 置換又は非置換2～50員ヘテロアルキレンであり、 R^{10} は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換 $C_1\sim C_4$ アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

t が1である、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

t が2である、請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

t が3である、請求項3に記載の化合物。

【請求項9】

A は、二本鎖核酸、又は一本鎖核酸である、請求項3に記載の化合物。

【請求項10】

前記二本鎖核酸は、低分子干渉RNA、低分子ヘアピン型RNA又はマイクロRNA模倣体である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

前記一本鎖核酸は、一本鎖低分子干渉RNA、RNaseHオリゴヌクレオチド、アンチマイクロRNAオリゴヌクレオチド、立体阻害オリゴヌクレオチド、エクソスキッピングオリゴヌクレオチド、CRISPRガイドRNA、又はアプタマーである、請求項9に記載の化合物。

【請求項 1 2】

A の前記核酸は、1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記核酸は、1 つ以上の修飾糖部分を含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記修飾糖部分は、2' 修飾又はアンロックド糖修飾を含む、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記 2' 修飾は、2' -フルオロ修飾、2' -O-メチル修飾、2' -O-メトキシエチル、及び二環式糖修飾から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

前記二環式糖修飾は、4' -CH(CH₃) - O - 2' 結合、4' - (CH₂)₂ - O - 2' 結合、4' - CH(CH₂OMe) - O - 2' 結合、4' - CH₂ - N(CH₃) - O - 2' 結合、及び 4' - CH₂ - N(H) - O - 2' 結合から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記修飾糖部分は、モルホリノ部分である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

前記核酸は、1 つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

前記修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合及びホスホロジアミダイト結合から選択される、請求項 1 8 に記載の化合物。

20

【請求項 2 0】

前記核酸は、ヒドロキシル基、リン酸基、又は修飾リン酸基を含む、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

前記修飾リン酸基は、5' - (E) - ビニルホスホネートである、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記核酸は、センス鎖にハイブリダイズするアンチセンス鎖を含む二本鎖核酸であり、前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖の各々は、独立して 15 ~ 30 ヌクレオチド長である、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 2 3】

前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖の各々は、独立して 17 ~ 25 ヌクレオチド長である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記アンチセンス鎖及び前記センス鎖の各々は、独立して 19 ~ 23 ヌクレオチド長である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記核酸は一本鎖核酸であり、前記一本鎖核酸は 8 ~ 30 ヌクレオチド長である、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 2 6】

前記一本鎖核酸は 12 ~ 25 ヌクレオチド長である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記一本鎖核酸は 15 ~ 25 ヌクレオチド長である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記一本鎖核酸は 17 ~ 23 ヌクレオチド長である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

1 つの L⁶ が、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 3' 炭素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

50

【請求項 30】

前記 3' 炭素は、3' 末端ヌクレオチドの 3' 炭素である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

1 つの L^6 が、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 32】

前記 5' 炭素は、5' 末端ヌクレオチドの 5' 炭素である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

1 つの L^6 が、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 2' 炭素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 34】

1 つの L^6 が、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 2' ヒドロキシの酸素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 35】

前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸がモルホリノ部分を含み、1 つの L^6 が、モルホリノ部分の 3' 窒素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 36】

前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸がモルホリノ部分を含み、1 つの L^6 が、前記モルホリノ部分の 6' 炭素に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 37】

1 つの L^6 が、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の核酸塩基に結合している、請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 38】

L^4 及び L^6 は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 39】

L^4 及び L^6 は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 40】

L^4 及び L^6 は、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 R^{20} 置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は R^{20} 置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、 R^{20} は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

40

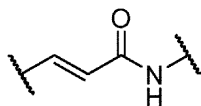
【請求項 41】

R^{20} は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

L^6 は、独立して、

【化 3】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

L^6 は、独立して $-OPO_2-O-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

L^6 は、独立して $-O-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 4 5】

L^4 は、独立して、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

L^4 は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{14}-C(O)-NH-$ であり、 L^{14} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

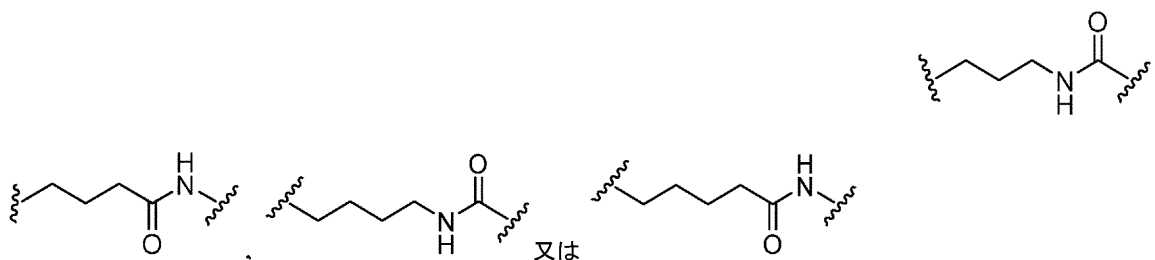
L^4 は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{14}-C(O)-NH-$ であり、 L^{14} は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 4 8】

L^4 は、独立して、

【化 4】



30

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

L^5 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

L^5 は、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、又は置換若しくは非置換 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

L^5 は、置換若しくは非置換フェニレン、又は置換若しくは非置換 4 ～ 6 ヘテロアリーレンである、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 5 2】

L^5 は、独立して結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

L^7 は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

L^7 は、独立して結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

50

L^7 は、独立して、 $-L^{17}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{17}-C(O)-NH-$ であり、 L^{17} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 56】

L^7 は、独立して、 $-L^{17}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{17}-C(O)-NH-$ であり、 L^{17} は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

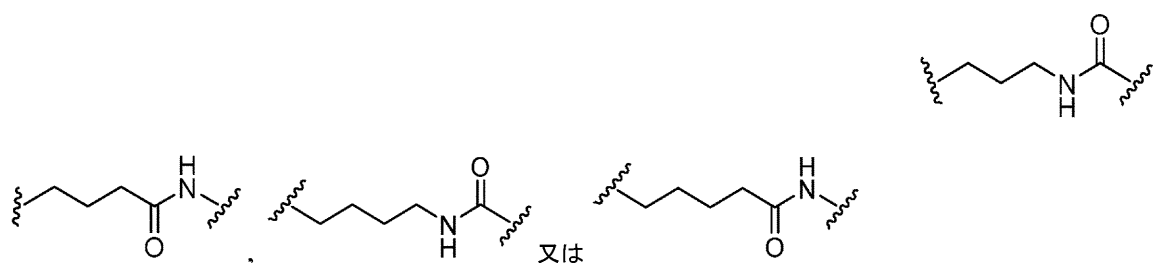
【請求項 57】

L^7 は、独立して $-NHC(O)-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 58】

L^7 は、独立して、

【化 5】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 59】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、結合、又は置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 60】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、 R^{11} 置換又は非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレンであり、 R^{11} は、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 61】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、 $-L^{10}-NH-C(O)-$ 、又は $-L^{10}-C(O)-NH-$ であり、 L^{10} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

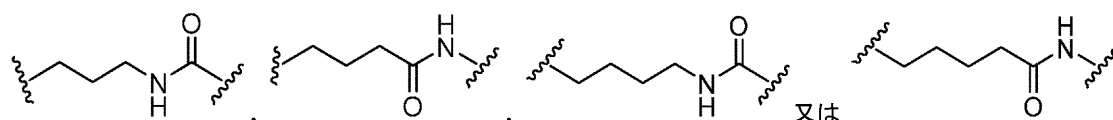
【請求項 62】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、 $-L^{10}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{10}-C(O)-NH-$ であり、 L^{10} は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 63】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

【化 6】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 64】

$-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、 $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ 又は $-O-L^{10}-C(O)-NH-$ であり、 L^{10} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載

の化合物。

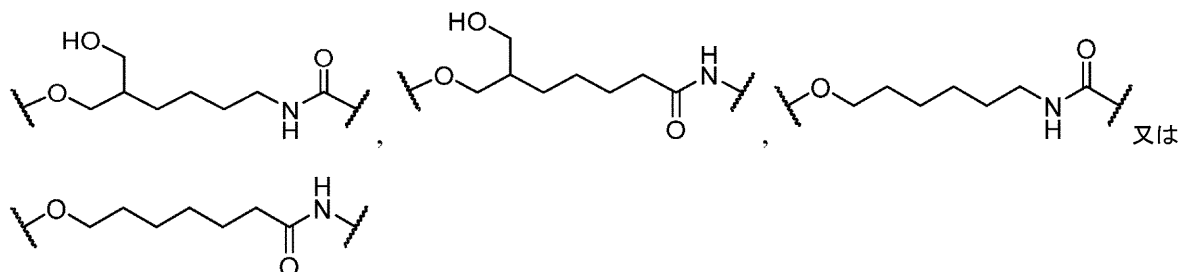
【請求項 65】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、—O—L¹⁰—NH—C(O)—、又は—O—L¹⁰—C(O)—NH—であり、L¹⁰は、置換又は非置換 C₁～C₈ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 66】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、

【化 7】



10

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 67】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、—OPO₂—O—L¹⁰—NH—C(O)—又は—OPO₂—O—L¹⁰—C(O)—NH—であり、L¹⁰は、独立して、置換若しくは非置換 C₁～C₂₀ アルキレン、置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

20

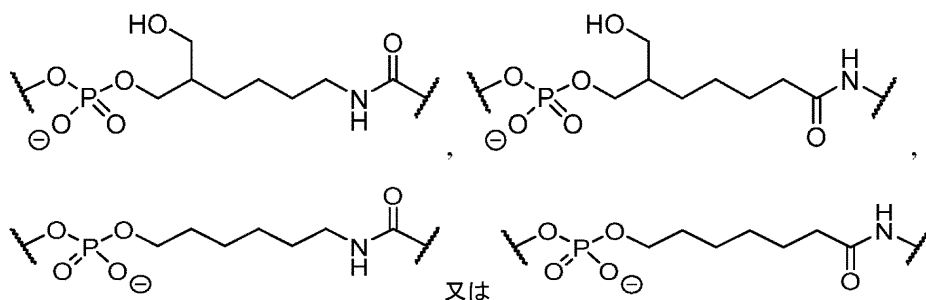
【請求項 68】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、—OPO₂—O—L¹⁰—NH—C(O)—又は—OPO₂—O—L¹⁰—C(O)—NH—であり、L¹⁰は、独立して、置換又は非置換 C₁～C₈ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 69】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、

【化 8】



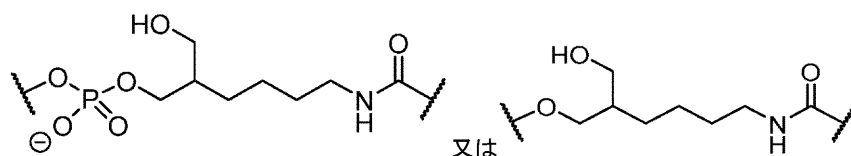
30

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 70】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、

【化 9】



40

であり、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 3' 炭素に結合している、請求項 3 に記載

50

の化合物。

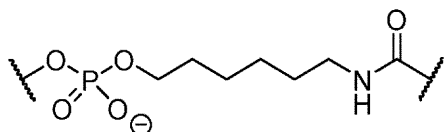
【請求項 7 1】

前記 3' 炭素は、3' 末端ヌクレオチドの 3' 炭素である、請求項 7 0 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、

【化 1 0】



10

であり、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している、請求項 3 に記載の化合物。

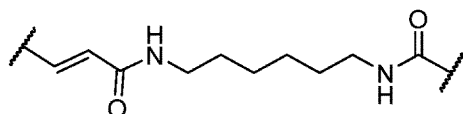
【請求項 7 3】

前記 5' 炭素は、5' 末端ヌクレオチドの 5' 炭素である、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

—L⁶—L⁵—L⁴—は、独立して、

【化 1 1】



20

であり、前記二本鎖核酸又は前記一本鎖核酸の 2' 炭素に結合している、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

L¹ は、独立して、—NH C (O) —、—C (O) NH—、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

L¹ は、独立して—NH C (O) —である、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 7 7】

請求項 3 に記載の化合物であって、

L^{1A} は、独立して、結合、—NH C (O) —、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

L^{1B} は、独立して、結合、—O—、—NH C (O) —、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{1C} は、独立して、結合、—O—、—NH C (O) —、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{1D} は、独立して、結合、—O—、—NH C (O) —、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

40

L^{1E} は、独立して、結合、—NH C (O) —、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

【請求項 7 8】

請求項 3 に記載の化合物であって、

L^{1A} は、独立して、結合、—NH C (O) —、置換若しくは非置換 C₁ ~ C₈ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{1B} は、独立して、結合、—O—、—NH C (O) —、置換若しくは非置換 C₁ ~ C₈ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

50

L^{1C} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{1D} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{1E} は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレンである化合物。

【請求項 79】

請求項 3 に記載の化合物であって、

10

L^{1A} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{1B} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{1C} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{1D} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり；

20

L^{1E} は、独立して $-NHC(O)-$ である化合物。

【請求項 80】

L^1 は、独立して、 $-L^{11}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{11}-C(O)-NH-$ であり、 L^{11} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 81】

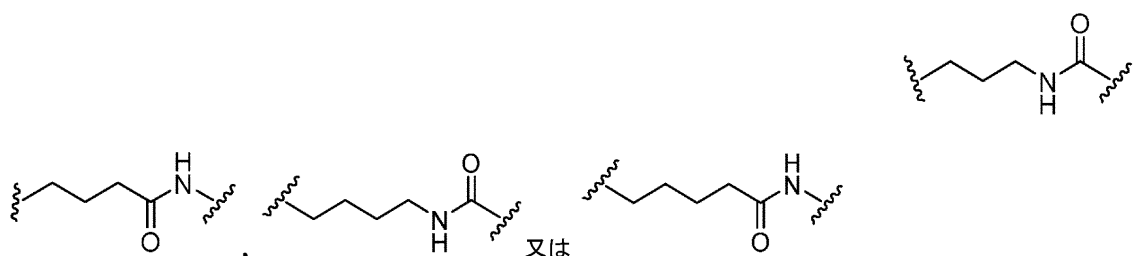
L^1 は、独立して、 $-L^{11}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{11}-C(O)-NH-$ であり、 L^{11} は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 82】

L^1 は、独立して、

【化 12】



40

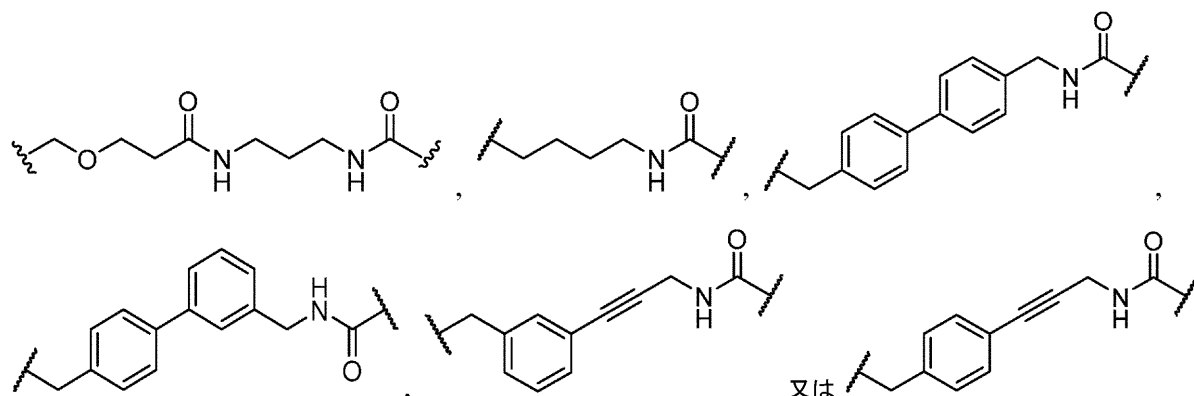
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 83】

L^1 は、結合、

50

【化 1 3】



10

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

L^2 は、独立して、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

L^2 は、独立して $-NHC(O)-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

請求項 3 に記載の化合物であって、 L^2 は、 $L^{2A}-L^{2B}-L^{2C}-L^{2D}-L^{2E}$ であり；

L^{2A} は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

L^{2B} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{2C} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{2D} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{2E} は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

30

【請求項 8 7】

請求項 3 に記載の化合物であって、 L^2 は、 $L^{2A}-L^{2B}-L^{2C}-L^{2D}-L^{2E}$ であり；

L^{2A} は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{2B} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{2C} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{2D} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{2E} は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンである化合物。

40

【請求項 8 8】

50

請求項 3 に記載の化合物であって、 L^2 は、 $L^{2A} - L^{2B} - L^{2C} - L^{2D} - L^{2E}$ であり；

L^{2A} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{2B} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{2C} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{2D} は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり；

10

L^{2E} は、独立して $-NHC(O)-$ である化合物。

【請求項 89】

L^2 は、独立して、 $-L^{12} - NH - C(O) -$ 又は $-L^{12} - C(O) - NH -$ であり、 L^{12} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 90】

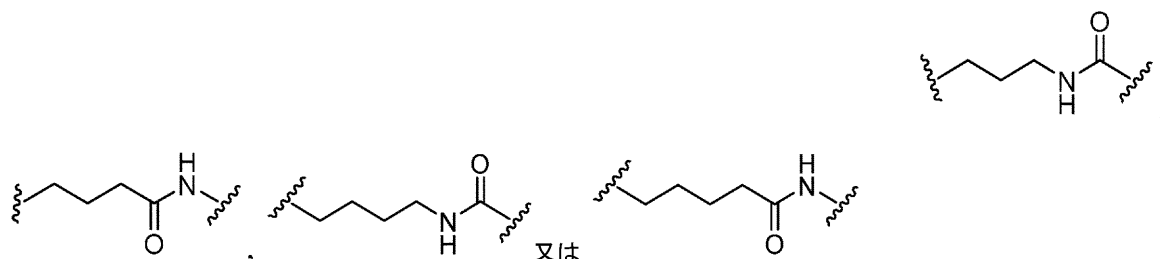
L^2 は、独立して、 $-L^{12} - NH - C(O) -$ 又は $-L^{12} - C(O) - NH -$ であり、 L^{12} は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

20

【請求項 91】

L^2 は、独立して、

【化 14】



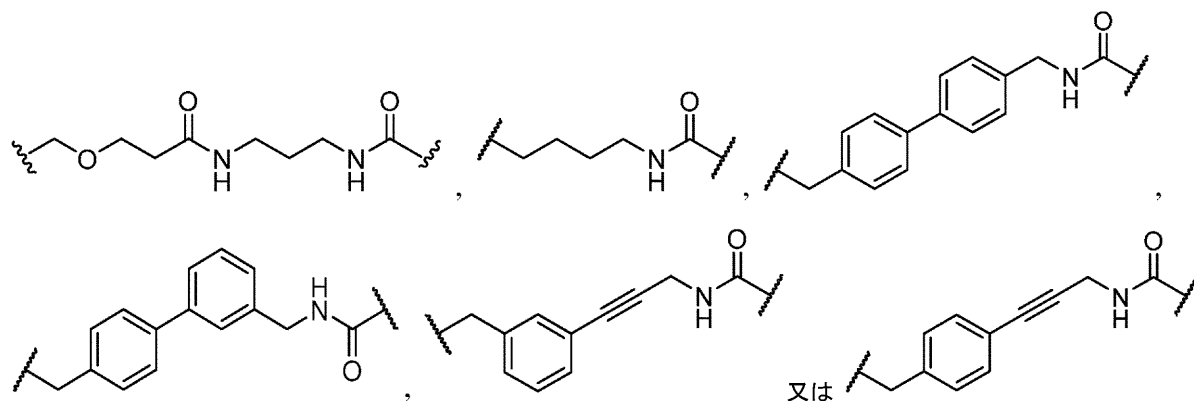
30

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 92】

L^2 は、結合、

【化 15】



40

である、請求項 3 に記載の化合物。

50

【請求項 9 3】

L³ は、独立して、-NHC(O)-、-C(O)NH-、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

L³ は、独立して-NHC(O)-である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9 5】

請求項 3 に記載の化合物であって、L³ は、L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E} であり；

L^{3A} は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

10

L^{3B} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{3C} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{3D} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L^{3E} は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

20

【請求項 9 6】

請求項 3 に記載の化合物であって、L³ は、L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E} であり；

L^{3A} は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換 C₁~C₈ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2~8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{3B} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換 C₁~C₈ アルキレン、置換若しくは非置換 2~8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{3C} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換 C₁~C₈ アルキレン、置換若しくは非置換 C₂~C₈ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換 2~8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

30

L^{3D} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換 C₁~C₈ アルキレン、置換若しくは非置換 2~8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L^{3E} は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換 C₁~C₈ アルキレン、又は置換若しくは非置換 2~8 員ヘテロアルキレンである化合物。

【請求項 9 7】

請求項 3 に記載の化合物であって、L³ は、L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E} であり；

L^{3A} は、独立して、非置換 C₁~C₈ アルキレン、又は非置換 2~8 員ヘテロアルキレンであり；

40

L^{3B} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換 C₁~C₈ アルキレン、非置換 C₂~C₈ アルキニレン、非置換 2~8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{3C} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換 C₁~C₈ アルキレン、非置換 2~8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L^{3D} は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換 C₁~C₈ アルキレン、又は非置換 2~8 員ヘテロアルキレンであり；

L^{3E} は、独立して-NHC(O)-である化合物。

【請求項 9 8】

L³ は、独立して、-L¹³-NH-C(O)-又は-L¹³-C(O)-NH-であ

50

り、 L^{13} は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、請求項 3 に記載の化合物。

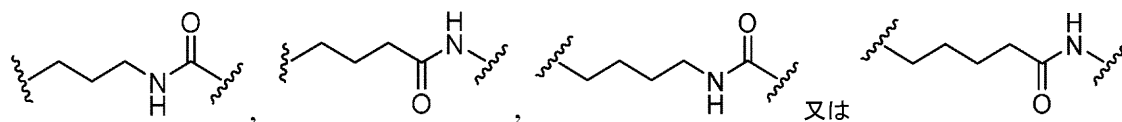
【請求項 99】

L^3 は、独立して、 $-L^{13}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{13}-C(O)-NH-$ であり、 L^{13} は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 100】

L^3 は、独立して、

【化 16】



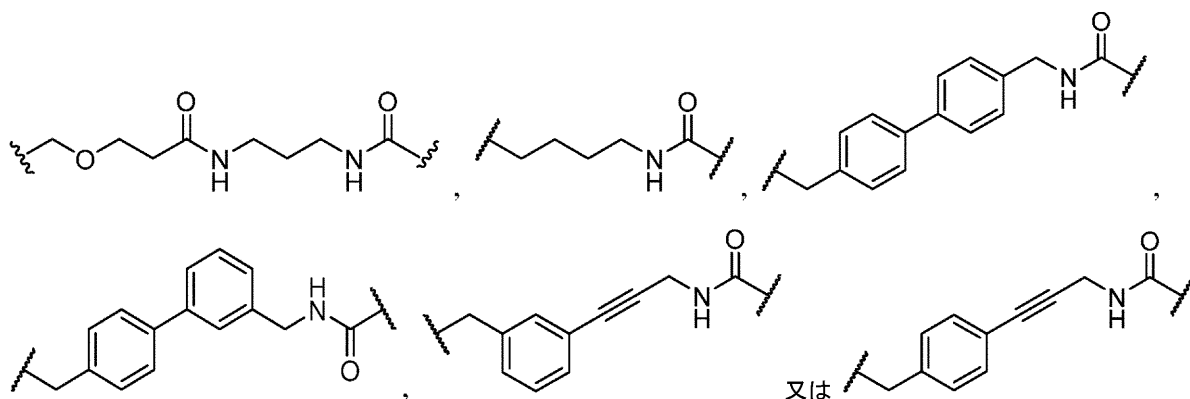
10

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 101】

L^3 は、独立して、結合、

【化 17】



20

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 102】

R^1 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 103】

R^1 は、独立して、非置換 $C_{11} \sim C_{25}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 104】

R^1 は、独立して、非置換 $C_{11} \sim C_{17}$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 105】

R^1 は、独立して、非置換 $C_{14} \sim C_{15}$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 106】

R^1 は、独立して、非置換非分枝 $C_1 \sim C_{25}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 107】

R^1 は、独立して、非置換非分枝 $C_{11} \sim C_{25}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 108】

R^1 は、独立して、非置換非分枝 $C_{11} \sim C_{17}$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 109】

50

R¹は、独立して、非置換非分枝 C₁₄～C₁₅アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項110】

R¹は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項111】

R¹は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項112】

R¹は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁～C₁₇アルキルである、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項113】

R¹は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₄～C₁₅アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項114】

R²は、独立して、非置換 C₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項115】

R²は、独立して、非置換 C₁₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項116】

R²は、独立して、非置換 C₁₁～C₁₇アルキルである、請求項3に記載の化合物。

20

【請求項117】

R²は、独立して、非置換 C₁₄～C₁₅アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項118】

R²は、独立して、非置換非分枝 C₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項119】

R²は、独立して、非置換非分枝 C₁₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項120】

R²は、独立して、非置換非分枝 C₁₁～C₁₇アルキルである、請求項3に記載の化合物。

30

【請求項121】

R²は、独立して、非置換非分枝 C₁₄～C₁₅アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項122】

R²は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項123】

R²は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項124】

R²は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁～C₁₇アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項125】

R²は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₄～C₁₅アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項126】

R³は、独立して、非置換 C₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項127】

R³は、独立して、非置換 C₁₁～C₂₅アルキルである、請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 1 2 8】

R³ は、独立して、非置換 C₁₁ ~ C₁₇ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2 9】

R³ は、独立して、非置換 C₁₄ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

R³ は、独立して、非置換非分枝 C₁ ~ C₂₅ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3 1】

R³ は、独立して、非置換非分枝 C₁₁ ~ C₂₅ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3 2】

R³ は、独立して、非置換非分枝 C₁₁ ~ C₁₇ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

R³ は、独立して、非置換非分枝 C₁₄ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 4】

R³ は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁ ~ C₂₅ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3 5】

R³ は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁ ~ C₂₅ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 3 6】

R³ は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₁ ~ C₁₇ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 7】

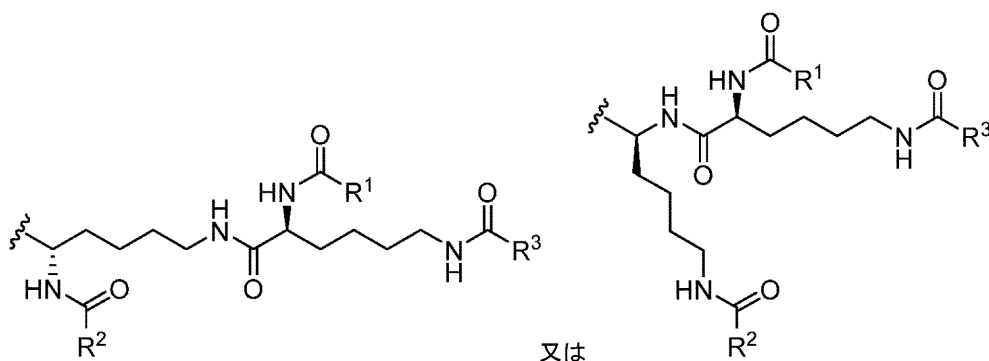
R³ は、独立して、非置換非分枝飽和 C₁₄ ~ C₁₅ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

請求項 3 に記載の化合物であって、

30

【化 1 8】



40

の構造を含み、式中、波線は、- L⁶ - L⁵ - L⁴ - への結合点を表す化合物。

【請求項 1 3 9】

請求項 1 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物と細胞を接触させることを含む方法。

【請求項 1 4 0】

接触がインビトロで生じる、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記接触がエキスピボで生じる、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

50

前記接触がインビボで生じる、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を、対象に投与することを含む方法。

【請求項 1 4 4】

前記対象は、眼、肝臓、腎臓、心臓、脂肪組織、肺、筋肉又は脾臓の疾患又は障害を有する、請求項 1 4 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

療法で使用される、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

医薬の調製に使用される、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 4 7】

核酸を対象内の細胞に導入する方法であって、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を、前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 1 4 8】

請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む細胞。

【請求項 1 4 9】

薬学的に許容される賦形剤と、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年11月15日に出願された米国仮出願第63／279,270号明細書の利益を主張し、その内容は、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

電子配列表の参照

電子配列表 (052974-508001WO__Sequence__Listing__ST26.xml; サイズ: 7,080 バイト; 及び作成日: 2022年11月10日) の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

治療用核酸を細胞に送達することは、依然として困難な研究分野である。したがって、改良された核酸化合物、及びそのような化合物を細胞に導入する手法が必要とされている。

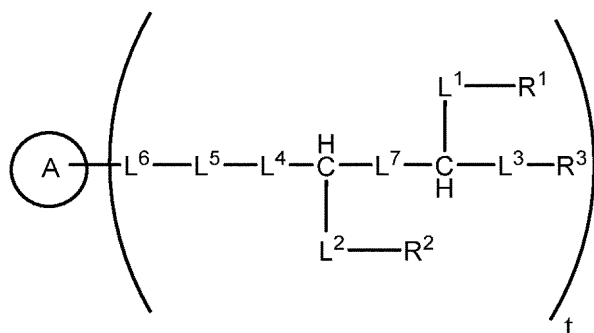
【発明の概要】

【0 0 0 4】

特に、以下の構造：

【化 1】

40



を有する化合物が本明細書に提供される。

50

【0005】

Aは、核酸である。

【0006】

L⁴及びL⁶は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-OPO₂-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)₂-O-、-S(O)₂NH-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

【0007】

L⁵は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

【0008】

L⁷は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。

【0009】

L¹は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL^{1A}-L^{1B}-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}である。

【0010】

L²は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL^{2A}-L^{2B}-L^{2C}-L^{2D}-L^{2E}である。

【0011】

L³は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E}である。

【0012】

L^{1A}、L^{1B}、L^{1C}、L^{1D}、L^{1E}、L^{2A}、L^{2B}、L^{2C}、L^{2D}、L^{2E}、L^{3A}、L^{3B}、L^{3C}、L^{3D}及びL^{3E}は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)₂C(O)-、-OPO₂-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)₂-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換若しくは非置換C₁～C₂₅アルキレン、置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

【0013】

L^{1A}-L^{1B}-L^{1C}-L^{1D}-L^{1E}は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L^{1A}、L^{1B}、L^{1C}、L^{1D}又はL^{1E}の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

【0014】

L^{2A}-L^{2B}-L^{2C}-L^{2D}-L^{2E}は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L^{2A}、L^{2B}、L^{2C}、L^{2D}又はL^{2E}の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

【0015】

L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E}は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L^{3A}、L^{3B}、L^{3C}、L^{3D}又はL^{3E}の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

10

20

30

40

50

【0016】

R^1 、 R^2 及び R^3 は、独立して、非置換 $C_{1\sim 25}$ アルキルである。

【0017】

t は、1～5の整数である。

【0018】

L^1 及び L^2 が $-NH(CO)-$ であり、 L^3 及び L^7 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つは非置換 C_{15} アルキルでなく、 L^1 及び L^7 が $-NH(CO)-$ であり、 L^2 及び L^3 が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つは非置換 C_{15} アルキルでない。

10

【0019】

一態様では、本明細書に記載されるような化合物と細胞を接触させることを含む方法が提供される。

【0020】

一態様では、本明細書に記載されるような化合物を対象に投与することを含む方法が提供される。

【0021】

一態様では、医薬の調製に使用される、本明細書に記載されるような化合物が提供される。

【0022】

一態様では、核酸を対象内の細胞に導入する方法であって、本明細書に記載されるような化合物を前記対象に投与することを含む方法が提供される。

20

【0023】

一態様では、本明細書に記載されるような化合物を含む細胞が提供される。

【0024】

一態様では、薬学的に許容される賦形剤と、本明細書に記載されるような化合物とを含む医薬組成物が提供される。

【0025】

本発明の他の態様は、下記に開示される。

【発明を実施するための形態】

30

【0026】

概要

特に、中鎖又は長鎖脂肪酸を含む、1つ以上の取り込みモチーフ (UM) に共有結合した核酸 (A) を含む化合物が提供される。

【0027】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語、科学用語、略語、化学構造、及び化学式は、当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び化学式は、化学分野で既知の化学原子価の標準規則に従って構成される。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願、及び他の刊行物は、特に明記しない限り、その全体が参照により組み込まれる。特に指示しない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が使用される。さらに、「含む (including)」という用語並びに「含む (include)」、「含む (includes)」、及び「含まれる (included)」などの他の形態の使用は限定的ではない。本明細書で使用される場合、移行句又は特許請求の範囲の本文に関わらず、「含む (comprise(s))」及び「含む (comprising)」という用語は、オープンエンドの意味を有すると解釈されるべきである。すなわち、これらの用語は、「少なくとも有する (having at least)」又は「少なくとも含む (including at least)」という語句と同義に解釈されるべきである。プロセスの文脈で使用される場合、「含む (compr

40

50

i s i n g)」という用語は、プロセスが少なくとも列挙された工程を含むが、追加の工程を含んでもよいことを意味する。化合物、組成物、又は装置の文脈で使用される場合、「含む (c o m p r i s i n g)」という用語は、化合物、組成物、又は装置が少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含み得ることを意味する。

【0028】

置換基が左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって明記される場合、それらは、右から左に構造を書くことから生じる化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と等価である。

【0029】

「化合物」は、連結されたモノマーヌクレオチドを含む分子を意味する。化合物は、1つ以上の修飾ヌクレオチドを有し得る。複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を含む。複数の実施形態において、化合物は、一本鎖核酸を含む。化合物は、医薬塩として提供され得る。化合物は、医薬組成物として提供され得る。

【0030】

「オリゴヌクレオチド」は、連結されたモノマーヌクレオチドのポリマーを意味する。オリゴヌクレオチドの1つ以上のヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり得る。

【0031】

「二本鎖核酸」は、第2のヌクレオチド配列にハイブリダイズして二重鎖構造を形成する第1のヌクレオチド配列を意味する。二本鎖核酸は、s i R N Aの場合のように、第1のオリゴヌクレオチドを第2の相補的オリゴヌクレオチドにアニーリングすることによって形成される構造を含む。そのような二本鎖核酸は、二重鎖構造の一端又は両端に短いヌクレオチドオーバーハングを有し得る。二本鎖核酸はまた、s h R N Aのように、二重鎖構造を形成するのに十分な長さ及び自己相補性を有する単一オリゴヌクレオチドから形成された構造も含む。そのような二本鎖核酸には、ステムループ構造が含まれる。二本鎖核酸は、天然に存在する末端、糖、核酸塩基、及び／又はリン酸基に対して1つ以上の修飾を含み得る。

【0032】

「二本鎖領域」は、第1のヌクレオチド配列のヌクレオチドが第2のヌクレオチド配列のヌクレオチドにハイブリダイズする二本鎖核酸の部分の意味する。二本鎖領域は、完全な二本鎖核酸よりも短い（例えば、これらに包含される）二本鎖核酸内の画定された部分であり得る。或いは、二本鎖領域は、完全な二本鎖核酸と同じ長さであり得る。二本鎖領域は、第1のヌクレオチド配列と第2のヌクレオチド配列との間に1つ以上のミスマッチを含み得、互いにハイブリダイズする能力を保持し得る。二本鎖領域は、ヌクレオチドオーバーハングを含まない。

【0033】

「アンチセンス鎖」は、標的RNA（例えばmRNA）に相補的であり、RNA干渉経路を介して配列特異的に遺伝子サイレンシングを指示するためにRNA誘導サイレンシング複合体（RISC）に組み込まれるオリゴヌクレオチドを意味する。アンチセンス鎖は、「ガイド鎖」とも呼ばれ得る。

【0034】

「センス鎖」は、二本鎖核酸のアンチセンス鎖に相補的なオリゴヌクレオチドを意味する。センス鎖は、典型的には、アンチセンス鎖がRISCに組み込まれた後に分解される。センス鎖は、「パッセンジャー鎖」とも呼ばれ得る。

【0035】

「ヌクレオチドオーバーハング」は、二本鎖核酸の二本鎖領域からの1つ以上の不對ヌクレオチドの伸長部分を意味する。例えば、アンチセンス鎖の3'末端がセンス鎖の5'末端を超えて伸長する場合、アンチセンス鎖の3'末端はヌクレオチドオーバーハングを有する。ヌクレオチドオーバーハングは、1、2、3、4又は5ヌクレオチドであり得る。オリゴヌクレオチドの1つ以上のヌクレオチドは修飾ヌクレオチドであり得る。ヌクレオ

10

20

30

40

50

チドオーバーハングは、アンチセンス鎖、センス鎖、又はアンチセンス鎖とセンス鎖の両方に存在し得る。

【0036】

「平滑末端」は、二本鎖領域から伸長する不對ヌクレオチドを有さない、すなわちヌクレオチドオーバーハングがない二本鎖核酸の所与の末端を意味する。二本鎖核酸は、一方又は両方の末端に平滑末端を有し得る。

【0037】

「s i R N A」は、R N A干渉経路を介して翻訳前にm R N A分解を促進することによって配列特異的に遺伝子サイレンシングを指示する、別個のアンチセンス鎖及びセンス鎖から形成される二本鎖核酸を意味する。s i R N Aのアンチセンス鎖及びセンス鎖は、共有結合していない。

10

【0038】

「s h R N A」は、R N A干渉経路を介して翻訳前にm R N A分解を促進することによって配列特異的に遺伝子サイレンシングを指示するs i R N Aに細胞内でプロセシングされるループ構造を含む二本鎖核酸を意味する。

【0039】

「一本鎖核酸」は、相補鎖にハイブリダイズしないアンチセンス鎖を意味する。一本鎖核酸をR I S Cに組み込み、R N A干渉経路を介して翻訳前にm R N A分解を促進することによって配列特異的に遺伝子サイレンシングを指示する。

【0040】

20

「ハイブリダイズ」は、ヌクレオチド配列相補性に少なくとも部分的に基づいて、あるヌクレオチド配列を別のヌクレオチド配列にアニーリングすることを意味する。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、センス鎖にハイブリダイズする。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、標的m R N A配列にハイブリダイズする。

【0041】

「相補的」とは、水素結合を介して非共有結合的に対合する能力を有する核酸塩基を意味する。

【0042】

「完全に相補的」とは、第1のヌクレオチド配列の各核酸塩基が第2のヌクレオチド配列の各核酸塩基に相補的であることを意味する。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、その標的m R N Aに完全に相補的である。複数の実施形態において、二本鎖核酸のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、それらの全長にわたって完全に相補的である。複数の実施形態において、二本鎖核酸のセンス鎖及びアンチセンス鎖は、s i R N Aの二本鎖領域の全長にわたって完全に相補的であり、いずれかの鎖の一方又は両方の末端は一本鎖ヌクレオチドを含む。

30

【0043】

ヌクレオチド配列の文脈における「同一」は、糖、結合及び／又は核酸塩基修飾から独立し、存在する任意のピリミジンのメチル化状態から独立して、同じヌクレオチド配列を有することを意味する。

【0044】

40

「パーセント同一性」は、第2のヌクレオチド配列中の対応する位置の核酸塩基と同一である第1のヌクレオチド配列中の核酸塩基の数を、第1のヌクレオチド配列中の核酸塩基の総数で割ったものを意味する。

【0045】

「ミスマッチ」は、第2のヌクレオチド配列の対応する位置の核酸塩基とワトソン・クリック対合することができない第1のヌクレオチド配列の核酸塩基を意味する。

【0046】

「ヌクレオシド」とは、核酸塩基及びペントフラノシル糖（例えば、リボース又はデオキシリボースのいずれか）のモノマーを意味する。ヌクレオシドは、A、C、G、T、若しくはUなどの塩基、又はそれらの修飾を含み得る。ヌクレオシドは、塩基及び／又は糖

50

で修飾され得る。複数の実施形態において、ヌクレオシドは、デオキシリボヌクレオシドである。複数の実施形態において、ヌクレオシドは、リボヌクレオシドである。

【0047】

「ヌクレオチド」は、ペンタフラノシル糖の5'炭素のリン酸基に共有結合したヌクレオシドを意味する。ヌクレオチドは、核酸塩基、糖部分、ヌクレオチド間結合及び／又はリン酸基の1つ以上で修飾され得る。

【0048】

「核酸塩基」は、非共有結合的に対合することができる複素環式塩基部分を意味する。核酸塩基には、ピリミジン及びプリンが含まれる。

【0049】

特に明記しない限り、ヌクレオチド原子のナンバリングは標準的なナンバリング規則に従い、ペンタフラノシル糖の炭素は1'から5'にナンバリングされ、核酸塩基原子はプリンについては1から9、ピリミジンについては1から6にナンバリングされる。

【0050】

「修飾ヌクレオチド」は、天然に存在するヌクレオチドと比較して1つ以上の修飾を有するヌクレオチドを意味する。そのような変化は、ヌクレオシドの核酸塩基及び／又は糖部分に存在し得る。修飾ヌクレオシドは、修飾糖部分と非修飾核酸塩基とを有し得る。修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分と修飾核酸塩基とを有し得る。

【0051】

「修飾ヌクレオチド」は、天然に存在するヌクレオチドと比較して1つ以上の変化を有するヌクレオチドを意味する。変化は、ヌクレオチドのヌクレオシド間結合、核酸塩基、及び／又は糖部分に存在し得る。修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分と非修飾リン酸基とを有し得る。修飾ヌクレオチドは、非修飾糖部分と修飾リン酸基とを有し得る。修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分と非修飾核酸塩基とを有し得る。修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分と非修飾リン酸基とを有し得る。

【0052】

「修飾核酸塩基」は、天然に存在するヌクレオチドと比較して1つ以上の変化を有する核酸塩基を意味する。

【0053】

「修飾リン酸基」は、ヌクレオチドの天然に存在するリン酸基からの任意の変化を意味する。

【0054】

「修飾ヌクレオチド間結合」は、2つのヌクレオチド間の天然に存在するホスホジエステル結合からの任意の変化を意味する。

【0055】

「ホスホロチオエートヌクレオチド間結合」は、非架橋原子の1つが硫黄原子である置換ホスホジエステルヌクレオチド間結合を意味する。

【0056】

「修飾糖部分」は、天然に存在する糖部分からの任意の変化及び／又は置換を有するヌクレオチドの糖を意味する。

【0057】

「β-D-デオキシリボヌクレオシド」は、天然に存在するDNAのヌクレオシドモノマーを意味する。

【0058】

「β-D-リボヌクレオシド」は、天然に存在するRNAのヌクレオシドモノマーを意味する。

【0059】

「2'-O-メチル糖」又は「2'-OMe糖」は、ペンタフラノシル糖の2'位にO-CH₃置換を有する糖を意味する。

【0060】

10

20

30

40

50

「2'-O-メトキシエチル糖」又は「2'-MOE糖」は、ペントフラノシル糖の2'位に $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 置換を有する糖を意味する。

【0061】

「2'-フルオロ糖」又は「2'-F糖」は、ペントフラノシル糖の2'位にフルオロ置換を有する糖を意味する。

【0062】

「二環式糖」は、ペントフラノシル糖の2'-炭素及び4'-炭素を連結して二環式構造をもたらす結合を含む修飾糖部分を意味する。非限定的な例示的な二環式糖部分としては、LNA、ENA、cEt、S-cEt及びR-cEtが挙げられる。

【0063】

「ロックド核酸(LNA)糖」は、4'と2'のフラノース環原子との間に $-\text{C}(\text{H})-\text{O}-$ 結合を含む置換糖部分を意味する。

【0064】

「ENA糖」は、4'と2'のフラノース環原子との間に $-(\text{C}(\text{H}))_2-\text{O}-$ 結合を含む置換糖部分を意味する。

【0065】

「2'-O-メチルヌクレオチド」とは、ペントフラノシル糖の2'位にO-メチル置換を有するヌクレオチドを意味する。2'-O-メチルヌクレオチドは、修飾糖部分に加えて、さらなる修飾、例えば修飾核酸塩基及び／又はリン酸基を有し得る。

【0066】

「2'-フルオロヌクレオチド」は、ペントフラノシル糖の2'位にフルオロ置換を有するヌクレオチドを意味する。2'-O-フルオロヌクレオチドは、修飾糖部分に加えて、さらなる修飾、例えば修飾核酸塩基及び／又はリン酸基を有し得る。

【0067】

「二環式ヌクレオチド」とは、ペントフラノシル糖の2'-炭素と4'-炭素とを連結する結合を有するヌクレオチドを意味する。二環式ヌクレオチドは、修飾糖部分に加えて、さらなる修飾、例えば修飾核酸塩基及び／又はリン酸基を有し得る。

【0068】

「医薬塩」は、化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、対象に投与した場合に望ましくない効果を持つことのない化合物の塩形態を意味する。

【0069】

「治療有効量」は、化合物が対象に治療的利益を提供するのに十分な量を意味する。

【0070】

本明細書で使用される「対象」は、治療又は療法のために選択されたヒト又は非ヒト動物を意味する。複数の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0071】

「投与」とは、対象に医薬品又は組成物を提供することを意味し、医療従事者が行う投与及び自己投与を含む。複数の実施形態において、投与は、眼内投与である。複数の実施形態において、投与は、局所投与である。

【0072】

「治療する」又は「治療」は、対象における疾患の少なくとも1つの指標又は症状の緩和、改善、又は進行の遅延を含むがこれらに限定されない、所望の臨床結果を達成するための1つ以上の医薬品の対象への投与を意味する。

【0073】

「～の発症を予防する」は、疾患を発症するリスクがある対象における疾患の少なくとも1つの指標又は症状の出現の予防を意味する。

【0074】

「有効量」は、対象に投与された場合、対象において疾患の治療を行うのに十分な化合物についての十分な量を意味する。有効量は、化合物、その投与様式、対象における疾患の重症度、対象が投与されている併用医薬品、並びに対象の病歴、年齢及び体重などの対

10

20

30

40

50

象の特徴の1つ以上に応じて異なり得る。

【0075】

「アルキル」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全に飽和、一価又は多価不飽和であってもよく、一価、二価及び多価の基を含むことができる直鎖（すなわち、非分枝）若しくは分枝炭素鎖（若しくは炭素）又はそれらの組合せを意味する。アルキルは、指定された数の炭素（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）を含み得る。複数の実施形態において、アルキルは、完全に飽和している。複数の実施形態において、アルキルは、一価不飽和である。複数の実施形態において、アルキルは、多価不飽和である。アルキルは、非環化鎖である。飽和炭化水素基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチル、例えば*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体及び異性体などの基が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2、4-ペンタジエニル、3-（1、4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びに高級同族体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、酸素リンカー（-O-）を介して分子の残部に結合したアルキルである。アルキル部分はアルケニル部分であり得る。アルキル部分はアルキニル部分であり得る。アルケニルは、1つ以上の二重結合を含む。アルキニルは、1つ以上の三重結合を含む。

10

20

【0076】

「アルキレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示されるが限定されないアルキルから誘導される二価の基を意味する。典型的には、本明細書では、アルキル（又はアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基であることが好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般に8個以下の炭素原子を有する短鎖アルキル又はアルキレン基である。「アルケニレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルケンから誘導される二価の基を意味する。

「アルキニレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、アルキンから誘導される二価の基を意味する。複数の実施形態において、アルキレンは、完全に飽和している。複数の実施形態において、アルキレンは、一価不飽和である。複数の実施形態において、アルキレンは、多価不飽和である。アルケニレンは、1つ以上の二重結合を含む。アルキニレンは、1つ以上の三重結合を含む。

30

【0077】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独で又は別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、少なくとも1つの炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、及びS）とを含む安定な直鎖若しくは分枝鎖、又はそれらの組合せを意味し、窒素及び硫黄原子は任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択により四級化されていてもよい。ヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置又はアルキル基が分子の残部に結合している位置に配置され得る。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、限定はされないが、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、及び $-CN$ が挙げられる。最大2又は3個のヘテロ原子が連続していてもよい（例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ ）。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、2個の任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、3個の任意選択

40

50

により異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、4個の任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、5個の任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、8個の任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。「ヘテロアルケニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、任意選択により、1つ以上の二重結合に加えて、2つ以上の二重結合及び／又は1つ以上の三重結合を含み得る。「ヘテロアルキニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、少なくとも1つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、任意選択により、1つ以上の三重結合に加えて、2つ以上の三重結合及び／又は1つ以上の二重結合を含み得る。複数の実施形態において、ヘテロアルキルは、完全に飽和している。複数の実施形態において、ヘテロアルキルは、一価不飽和である。複数の実施形態において、ヘテロアルキルは、多価不飽和である。

10

【0078】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示されるが限定されないヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子が鎖の末端のいずれか又は両方を占めていてもよい（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）。またさらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向は、連結基の式が書かれている方向によって暗示されるものではない。例えば、式 $-C(O)_2R'-$ は、 $-C(O)_2R'-$ と $-R'C(O)_2-$ の両方を意味する。上記のように、ヘテロアルキル基は、本明細書で使用される場合、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、及び／又は $-SR'$ などのヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基を含む。「ヘテロアルキル」であることが記載され、続いて $-NR'R''$ などのような特定のヘテロアルキル基が記載される場合、ヘテロアルキルという用語及び $-NR'R''$ は、重複でも相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、この具体的なヘテロアルキル基は、明確にするために記載されている。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書では、 $-NR'R''$ などの特定のヘテロアルキル基を除外するものとして解釈されるべきではない。「ヘテロアルケニレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルケンから誘導される二価の基を意味する。「ヘテロアルキニレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、ヘテロアルキンから誘導される二価の基を意味する。複数の実施形態において、ヘテロアルキレンは、完全に飽和している。複数の実施形態において、ヘテロアルキレンは、一価不飽和である。複数の実施形態において、ヘテロアルキレンは、多価不飽和である。ヘテロアルケニレンは、1つ以上の二重結合を含む。ヘテロアルキニレンは、1つ以上の三重結合を含む。

20

30

【0079】

「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、単独で又は他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状バージョンを意味する。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。さらに、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合している位置を占めていてもよい。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

40

50

、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、単独で又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基を意味する。複数の実施形態において、シクロアルキルは、完全に飽和している。複数の実施形態において、シクロアルキルは、一価不飽和である。複数の実施形態において、シクロアルキルは、多価不飽和である。複数の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、完全に飽和している。複数の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、一価不飽和である。複数の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、多価不飽和である。

【0080】

複数の実施形態において、「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は多環式シクロアルキル環系を意味する。複数の実施形態において、単環系は、3～8個の炭素原子を含む環状炭化水素基であり、このような基は飽和又は不飽和であり得るが、芳香族ではない。複数の実施形態において、シクロアルキル基は、完全に飽和している。二環式又は多環式シクロアルキル環系は、縮合環の少なくとも1つがシクロアルキル環であり、複数の環がこの複数の環のシクロアルキル環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している、一緒に縮合した複数の環を指す。

10

【0081】

複数の実施形態において、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は多環式ヘテロシクロアルキル環系を意味する。複数の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、完全に飽和している。二環式又は多環式ヘテロシクロアルキル環系は、縮合環の少なくとも1つがヘテロシクロアルキル環であり、複数の環がこの複数の環のヘテロシクロアルキル環内に含まれる任意の原子を介して親分子部分に結合している、一緒に縮合した複数の環を指す。

20

【0082】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ(C₁～C₄)アルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0083】

「アシル」という用語は、特に明記しない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0084】

「アリール」という用語は、特に明記しない限り、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味し、単環又は一緒に縮合している（すなわち、縮合環アリール）か若しくは共有結合している多環（好ましくは1～3個の環）であり得る。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも1つがアリール環であり、複数の環がこの複数の環のアリール環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している、一緒に縮合した複数の環を指す。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、又はSなどの少なくとも1つのヘテロ原子を含むアリール基（又は環）を指し、窒素及び硫黄原子は任意選択により酸化されており、窒素原子は任意選択により四級化されている。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環の少なくとも1つがヘテロ芳香族環であり、複数の環がこの複数の環のヘテロ芳香族環内に含まれる任意の原子を介して親分子部分に結合している、一緒に縮合した複数の環）を含む。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、一方の環は5員を有し、他方の環は6員を有し、少なくとも1つの環はヘテロアリール環である。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、一方の環は6員を有し、他方の環は6員を有し、少な

40

50

くとも1つの環はヘテロアリール環である。また、6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一緒に縮合した2つの環を指し、一方の環は6員を有し、他方の環は5員を有し、少なくとも1つの環はヘテロアリール環である。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合することができる。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイルベンズイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルが挙げられる。上記のアリール環系及びヘテロアリール環系のそれぞれに対する置換基は、以下に記載される許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で又は別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリールから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアリール基置換基は、環ヘテロ原子窒素に-O-結合されてもよい。

10

20

【0085】

スピロ環は、隣接する環が単一の原子を介して結合している2つ以上の環である。スピロ環内の個々の環は、同一であっても異なってもよい。スピロ環の個々の環は、置換又は非置換であってもよく、一連のスピロ環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。スピロ環内の個々の環に対する可能な置換基は、スピロ環の一部ではない場合の同じ環に対する可能な置換基である（例えば、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル環の置換基）。スピロ環は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環基内の個々の環は、1つのタイプ（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであってもよい）の全ての環を有することを含む、直前のリストのいずれかであってもよい。スピロ環系に言及する場合、複素環式スピロ環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよいスピロ環を意味する。スピロ環系に言及する場合、置換スピロ環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換基が任意選択により異なってもよいことを意味する。

30

【0086】

符号“

【化2】

40

~~~~

”は、分子又は化学式の残部に対する化学部分の結合点を示す。

【0087】

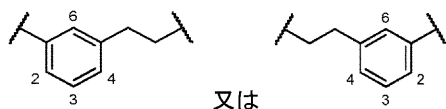
本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

【0088】

アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも呼ばれる）に共有結合したアリーレン部分としての「アルキルアリーレン」という用語。複数の実施形態において、アルキルアリーレン基は、式：

50

## 【化 3】



を有する。

## 【0089】

アルキルアリーレン部分は、ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は置換若しくは非置換2～5員ヘテロアルキル)によって、(例えば、炭素2、3、4、又は6における)アルキレン部分又はアリーレンリンカー上で(例えば、置換基で)置換されていてもよい。複数の実施形態において、アルキルアリーレンは、非置換である。

10

## 【0090】

上記の用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」)の各々は、示された基の置換形態と非置換形態との両方を含む。それぞれの種類の基に対する好ましい置換基を以下に示す。

20

## 【0091】

アルキル及びヘテロアルキル基の置換基(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと呼ばれることが多い基を含む)は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(OR')$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(OR')$ 、 $-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'SiR'R''R'''$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''_2$ 、 $-CNR'-SiR'R''R'''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択されるがこれらに限定されない様々な群のうちの1つ以上であってよく、数は $0 \sim (2m' + 1)$ の範囲であり、ここで、 $m'$ は、そのような基中の炭素原子の総数である。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 及び $R'''''$ は、それぞれ好ましくは独立して、水素、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール(例えば、1～3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキル、アルコキシ若しくはチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に記載の化合物が2つ以上の $R$ 基を含む場合、例えば、 $R$ 基の各々は、これらの基のうちの2つ以上が存在する場合、各 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 及び $R''''$ 基のように独立して選択される。 $R'$ 及び $R''$ が同じ窒素原子合している場合、それらは窒素原子と結合して4、5、6又は7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ には、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。置換基の上記の議論から、当業者は、「アルキル」という用語が、ハロアルキル(例えば $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ )並びにアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など)のような水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意味することを理解するであろう。

## 【0092】

アルキル基について記載される置換基と同様に、アリール基及びヘテロアリール基の置換基は様々であり、例えば、以下： $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(OR')$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(OR')$ 、 $-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'SiR'R''R'''$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''R'''_2$ 、 $-CNR'-SiR'R''R'''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$ から選択されるがこれらに限定されない。

$(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''$   
 $)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=N$   
 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR\leq Q'$ 、 $-NR'N$   
 $R'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR''R''_2'$ 、 $-R-CN$ 、  
 $-$ 、 $-Nb$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ( $C_1\sim C_4$ )アルコキシ及びフルオロ( $C_1\sim$   
 $C_4$ )アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、  
 $-NR'OR''$  から選択され、0 から芳香環系上の開放原子価の総数までの範囲の数であ  
 り；式中、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$  及び  $R''''$  は、好ましくは独立して、水素、置換又は非置換  
 アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置  
 換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換ヘテロアリールから  
 選択される。本明細書に記載の化合物が2つ以上のR基を含む場合、例えば、R基の各  
 々は、これらの基のうちの2つ以上が存在する場合、各  $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$  及び  $R''''$  基と  
 様に独立して選択される。

10

20

30

40

50

#### 【0093】

環の置換基（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロア  
 リール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン又はヘテロアリー  
 レン）は、環の特定の原子上ではなく環上の置換基として示され得る（一般に、浮遊置換基と呼  
 ばれる）。そのような場合、置換基は、（化学原子価の規則に従って）環原子のいずれか  
 に結合していてもよく、縮合環又はスピロ環の場合、縮合環又はスピロ環の1つのメン  
 ーに関連するものとして示される置換基（単一の環上の浮遊置換基）は、縮合環又はスピ  
 ロ環のいずれかの置換基（複数の環上の浮遊置換基）であってもよい。置換基が環に結合  
 しているが、特定の原子には結合しておらず（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が1よ  
 り大きい整数である場合、複数の置換基は、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合  
 環、異なるスピロ環上にあってもよく、各置換基は任意選択により異なってもよい。  
 分子の残りの部分への環の結合点が単一の原子（浮遊置換基）に限定されない場合、結合  
 点は、環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環の場合、化学原子価の規則に  
 従いながら、縮合環又はスピロ環のいずれかの任意の原子であってもよい。環、縮合環、  
 又はスピロ環が1つ以上の環ヘテロ原子を含み、環、縮合環、又はスピロ環がさらなる浮  
 遊置換基（限定されないが、分子の残部への結合点を含む）で示されている場合、浮遊置  
 換基はヘテロ原子に結合していてもよい。環ヘテロ原子が、浮遊置換基を有する構造又は  
 式中の1つ以上の水素（例えば、環原子への2つの結合及び水素への第3の結合を有する  
 環窒素）に結合して示されている場合、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合しているとき、置  
 換基は、化学原子価の規則に従いながら、水素を置換するものと理解される。

#### 【0094】

2つ以上の置換基が、任意選択により連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロア  
 ルキル又はヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。そのようないわゆる環形成置換基  
 は、必ずしも必要ではないが、典型的には、環状のベース構造に結合していることが見出  
 される。一実施形態において、環形成置換基は、基本構造の隣接するメンバーに結合して  
 いる。例えば、環状のベース構造の隣接するメンバーに結合している2つの環形成置換基  
 は、縮合環構造を形成する。別の実施形態において、環形成置換基は、ベース構造の単  
 一のメンバーに結合している。例えば、環状のベース構造の単一のメンバーに結合してい  
 る2つの環形成置換基は、スピロ環状構造を形成する。さらに別の実施形態において、環形  
 成置換基は、ベース構造の隣接していないメンバーに結合している。

#### 【0095】

アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、式  $-T-C(O)-$   
 $(CRR')_q-U-$ （式中、T及びUは独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$   
 又は単結合であり、qは0～3の整数である）の環を任意選択により形成していてもよい  
 。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、式  $-A-$   
 $(CH_2)_r-B-$ （式中、A及びBは、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$   
 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$  又は単結合であり、r

は1～4の整数である)の置換基で任意選択により置換されていてもよい。そのように形成された新しい環の単結合の1つは、任意選択により二重結合で置き換えられてもよい。或いは、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、式  $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d$  (式中、s及びdは、独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は  $-S(O)_2NR'-$ である)の置換基によって任意選択により置換されてもよい。置換基R、R'、R''及びR'''は、好ましくは独立して、水素、置換又は非置換アルキル、置換又は非置換ヘテロアルキル、置換又は非置換シクロアルキル、置換又は非置換ヘテロシクロアルキル、置換又は非置換アリール及び置換又は非置換ヘテロアリールから選択される。

10

## 【0096】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、及びケイ素(Si)を含むことを意味する。

## 【0097】

本明細書で使用される「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、若しくは $C_1\sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、若しくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、若しくは $C_5\sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、若しくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール若しくはフェニル)又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、若しくは5～6員ヘテロアリール)、及び

20

30

(B) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、若しくは $C_1\sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、若しくは2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、若しくは $C_5\sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、若しくは5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール若しくはフェニル)又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、若しくは5～6員ヘテロアリール)、及び

40

50

(i i) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、若しくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、若しくは2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、若しくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、若しくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール若しくはフェニル）又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、若しくは5～6員ヘテロアリール）、及び

10

(b) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、若しくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、若しくは2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、若しくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、若しくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール若しくはフェニル）又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、若しくは5～6員ヘテロアリール）。

20

30

【0098】

本明細書で使用される「サイズ制限置換基 (size-limited substituent)」又は「サイズ制限置換基 (size-limited substituent group)」は、「置換基」について上述した全ての置換基から選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは置換又は非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは置換又は非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは置換又は非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置換アリールは置換又は非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは置換又は非置換5～10員ヘテロアリールである。

40

【0099】

本明細書で使用される「低級置換基 (lower substituent)」又は「低級置換基 (lower substituent group)」は、「置換基」について上述した置換基の全てから選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは置換

50

又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは置換又は非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは置換又は非置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは置換又は非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置換アリールは置換又は非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリールであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは置換又は非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリールである。

【0100】

いくつかの実施形態において、本明細書の化合物に記載される各置換基は、少なくとも 1 つの置換基で置換されている。より具体的には、いくつかの実施形態において、本明細書の化合物に記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンが、少なくとも 1 つの置換基で置換されている。他の実施形態において、これらの基の少なくとも 1 つ又は全てが、少なくとも 1 つのサイズ制限置換基で置換されている。他の実施形態において、これらの基の少なくとも 1 つ又は全てが、少なくとも 1 つの低級置換基で置換されている。

10

【0101】

本明細書の化合物の他の実施形態において、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルであってよく、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリールであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールである。本明細書の化合物のいくつかの実施形態において、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換若しくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリーレンであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換若しくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンである。

20

30

【0102】

いくつかの実施形態において、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリールであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換若しくは非置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリーレンであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換若しくは非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、化合物は、以下の実施例のセクション、図又は表に記載の化学種である。

40

【0103】

50

複数の実施形態において、置換又は非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、及び／又は非置換ヘテロアリーレン）である。複数の実施形態において、置換又は非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換されている（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）。

10

20

#### 【0104】

複数の実施形態において、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基で置換されており、置換部分が複数の置換基で置換されている場合、各置換基は任意選択により異なってもよい。複数の実施形態において、置換部分が複数の置換基で置換されている場合、各置換基は異なっている。

#### 【0105】

複数の実施形態において、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つのサイズ制限置換基で置換されており、置換部分が複数のサイズ制限置換基で置換されている場合、各サイズ制限置換基は任意選択により異なってもよい。複数の実施形態において、置換部分が複数のサイズ制限置換基で置換されている場合、各サイズ制限置換基は異なっている。

30

#### 【0106】

複数の実施形態において、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの低級置換基で置換されており、置換部分が複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は任意選択により異なってもよい。複数の実施形態において、置換部分が複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は異なっている。

40

#### 【0107】

複数の実施形態において、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、

50

サイズ制限置換基、又は低級置換基で置換されており；置換部分が置換基、サイズ制限置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基及び／又は低級置換基は、任意選択により異なってもよい。複数の実施形態において、置換部分が、置換基、サイズ制限置換基、及びより低い置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基及び／又は低級置換基は異なっている。

#### 【0108】

本明細書の化合物の複数の実施形態において、各置換若しくは非置換アルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルであってよく、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各若しくは非置換アリールは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリールであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールである。本明細書の複数の実施形態において、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリーレンであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンである。

#### 【0109】

複数の実施形態において、各置換若しくは非置換アルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリールであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 5 ～ 9 員ヘテロアリールである。複数の実施形態において、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは

は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換 3～7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換  $C_6 \sim C_{10}$  アリーレンであり、及び／又は、各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換 5～9 員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、化合物は、以下の実施例のセクション、図又は表に記載の化学種である。

10

#### 【0110】

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心若しくはキラル中心）又は二重結合を有し、アミノ酸について、絶対立体化学の観点から（R）－若しくは（S）－として、又は（D）－若しくは（L）－として定義され得るエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体、及び個々の異性体が本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成及び／又は単離するには不安定すぎるものが当技術分野で知られているものを含まない。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ものとする。光学的に活性な（R）－及び（S）－、又は（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて調製され得るか、又は従来の技術を用いて分割され得る。本明細書に記載される化合物がオレフィン結合又は他の幾何学的非対称中心を含有する場合、特に明記されない限り、その化合物は E 及び Z 幾何異性体の両方を含むことが意図される。

20

#### 【0111】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ原子数で同種類の原子、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造配置又は構成に関して異なる化合物を指す。

#### 【0112】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、1つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

#### 【0113】

本開示の特定の化合物は互変異性形態で存在してもよく、化合物のそのような互変異性形態は全て本開示の範囲内であることが当業者には明らかであろう。

30

#### 【0114】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての立体化学形態を含むことも意味する。すなわち、各不斉中心の（R）及び（S）配置である。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体と同様に、エナンチオマー及びジアステレオマー混合物も本開示の範囲内である。

#### 【0115】

本明細書に開示される化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらは個々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして、又はラセミ体を含むそのような異性体の混合物として存在し得る。個々の異性体の分離又は個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知の種々の方法を適用することによって達成される。特に指示しない限り、全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本明細書に開示される化合物の範囲に含まれる。特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての立体化学形態を含むことも意味する。すなわち、各不斉中心の（R）及び（S）配置である。したがって、当業者によって一般に安定であると認識される本化合物の単一の立体化学的異性体並びにエナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

40

#### 【0116】

さらに、特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体的に濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物も含むものとする。例えば、重水素若しく

50

はトリチウムによる水素の置換、又は $^{13}\text{C}$ 若しくは $^{14}\text{C}$ 濃縮炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0117】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上において、原子同位体を非天然の比率で含有し得る。例えば、化合物は、例えばトリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )又は炭素-14( $^{14}\text{C}$ )などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性であるか否かにかかわらず、本開示の化合物の全ての同位体の変形形態が、本開示の範囲内に包含される。

【0118】

本出願全体を通して、選択肢は、マーカッシュ群において、例えば、2つ以上の可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置で書かれていることに留意されたい。特に、マーカッシュ群の各メンバーは別々に考慮すべきであり、それによって別の実施形態を構成するものであり、マーカッシュ群を単一の構成単位として読むべきではないことが想定される。

【0119】

「アナログ(analog)」又は「アナログ(analogue)」は、化学及び生物学の範囲内のその単純な通常の意味に従って使用され、他の化合物(すなわち、いわゆる「参照」化合物)と構造的に類似しているが、例えば、1つの原子の異なる元素の原子による置換、又は特定の官能基の存在下における置換、又は1つの官能基の別の官能基による置換、又は基準化合物の1つ以上のキラル中心の絶対立体化学で組成が異なる化学化合物を指す。したがって、アナログは、機能及び外観が類似又は同等であるが、構造又は起源が参照化合物と類似又は同等ではない化合物である。

【0120】

本明細書で使用される「a」又は「an」という用語は、1つ以上を意味する。さらに、本明細書で使用される「[n]で置換」という語句は、明記された基が、指定された置換基のいずれかの1つ以上又は全てで置換され得ることを意味する。例えば、アルキル又はヘテロアリール基などの基が「非置換 $\text{C}_{1\sim 20}$ アルキル又は非置換2～20員ヘテロアルキルで置換」されている場合、その基は、1つ以上の非置換 $\text{C}_{1\sim 20}$ アルキル及び／又は1つ以上の非置換2～20員ヘテロアルキルを含有し得る。

【0121】

ある部分がR置換基で置換されている場合、その基は「R置換」されていると呼ばれ得る。ある部分がR置換されている場合、その部分は少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は任意選択により異なっている。化学属(式(I)など)の説明に特定のR基が存在する場合、その特定のR基の各外観を区別するために、ローマンアルファベット記号を使用することができる。例えば、複数の $\text{R}^{13}$ 置換基が存在する場合、各 $\text{R}^{13}$ 置換基は、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などと区別され得、ここで、 $\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $\text{R}^{13\text{B}}$ 、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 、 $\text{R}^{13\text{D}}$ などのそれぞれは、 $\text{R}^{13}$ の定義の範囲内で、任意選択により異なって定義される。

【0122】

本明細書で提供される化合物の説明は、当技術分野の当業者に公知の化学結合の原理によって制限される。したがって、基が複数の置換基のうちの1つ以上によって置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に適合し、本質的に不安定ではない、並びに／又は水性、中性、及びいくつかの公知の生理学的条件下などの周囲条件下で不安定である可能性が高いものとして当技術分野の当業者に公知でない化合物を付与するように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールは、当技術分野の当業者に公知の化学結合の原理に従って環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、それによって本質的に不安定な化合物となるのを回避する。

【0123】

コンジュゲート化合物

本開示の実施形態は、中鎖及び／又は長鎖脂肪酸を含む取り込みモチーフに共有結合された核酸化合物に関する。核酸化合物はmRNAを標的とし、mRNAの発現を阻害する

10

20

30

40

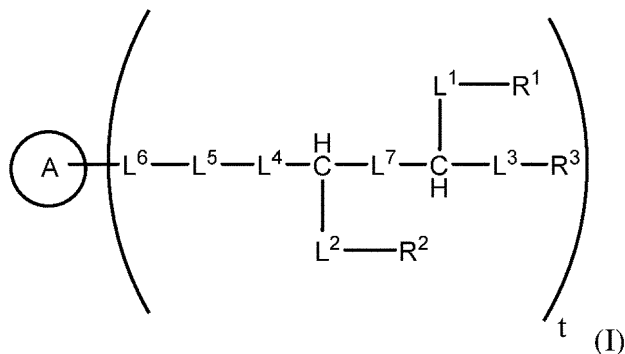
50

アンチセンス機構によって作用する二本鎖核酸及び一本鎖核酸を含む。

【0124】

複数の実施形態において、取り込みモチーフを含む化合物は、構造 (I)

【化4】



10

を有する。

【0125】

Aは、核酸である。

【0126】

L<sup>4</sup>及びL<sup>6</sup>は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

20

【0127】

L<sup>5</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

30

【0128】

L<sup>7</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。

【0129】

L<sup>1</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL<sup>1A</sup>-L<sup>1B</sup>-L<sup>1C</sup>-L<sup>1D</sup>-L<sup>1E</sup>である。

【0130】

L<sup>2</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL<sup>2A</sup>-L<sup>2B</sup>-L<sup>2C</sup>-L<sup>2D</sup>-L<sup>2E</sup>である。

【0131】

L<sup>3</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換2～50員ヘテロアルキレン又はL<sup>3A</sup>-L<sup>3B</sup>-L<sup>3C</sup>-L<sup>3D</sup>-L<sup>3E</sup>である。

40

【0132】

L<sup>1A</sup>、L<sup>1B</sup>、L<sup>1C</sup>、L<sup>1D</sup>、L<sup>1E</sup>、L<sup>2A</sup>、L<sup>2B</sup>、L<sup>2C</sup>、L<sup>2D</sup>、L<sup>2E</sup>、L<sup>3A</sup>、L<sup>3B</sup>、L<sup>3C</sup>、L<sup>3D</sup>及びL<sup>3E</sup>は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>アルキレン、置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換ア

50

リーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

【0133】

$L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^1A$ 、 $L^1B$ 、 $L^1C$ 、 $L^1D$  又は  $L^1E$  の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

【0134】

$L^2A - L^2B - L^2C - L^2D - L^2E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^2A$ 、 $L^2B$ 、 $L^2C$ 、 $L^2D$  又は  $L^2E$  の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

10

【0135】

$L^3A - L^3B - L^3C - L^3D - L^3E$  は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^3A$ 、 $L^3B$ 、 $L^3C$ 、 $L^3D$  又は  $L^3E$  の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでない。

【0136】

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_{25}$  アルキルである。

【0137】

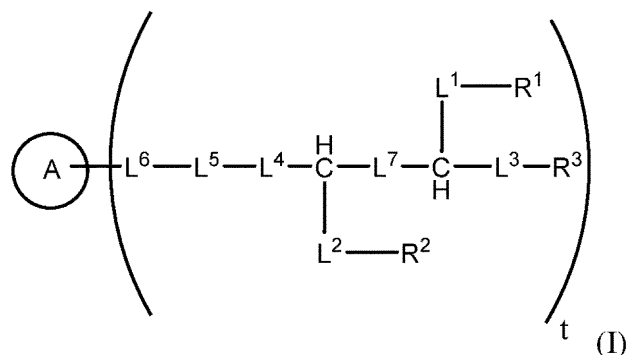
$t$  は、1～5の整数である。

20

【0138】

複数の実施形態において、取り込みモチーフを含む化合物は、構造 (I)

【化5】



30

を有する。

【0139】

A は、核酸である。

【0140】

$L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

40

【0141】

$L^5$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

【0142】

50

$L^7$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。

【0143】

$L^1$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は  $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  である。

【0144】

$L^2$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は  $L^2A - L^2B - L^2C - L^2D - L^2E$  である。

【0145】

$L^3$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は  $L^3A - L^3B - L^3C - L^3D - L^3E$  である。

10

【0146】

$L^1A$ 、 $L^1B$ 、 $L^1C$ 、 $L^1D$ 、 $L^1E$ 、 $L^2A$ 、 $L^2B$ 、 $L^2C$ 、 $L^2D$ 、 $L^2E$ 、 $L^3A$ 、 $L^3B$ 、 $L^3C$ 、 $L^3D$  及び  $L^3E$  は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{25}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである。

20

【0147】

$L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^1A$ 、 $L^1B$ 、 $L^1C$ 、 $L^1D$  又は  $L^1E$  の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでない。

【0148】

$L^2A - L^2B - L^2C - L^2D - L^2E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^2A$ 、 $L^2B$ 、 $L^2C$ 、 $L^2D$  又は  $L^2E$  の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでない。

30

【0149】

$L^3A - L^3B - L^3C - L^3D - L^3E$  は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^3A$ 、 $L^3B$ 、 $L^3C$ 、 $L^3D$  又は  $L^3E$  の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでない。

【0150】

$R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して、非置換  $C_8 \sim C_{20}$  アルキルである。

【0151】

$t$  は、1～5 の整数である。

【0152】

複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、結合ではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、末端炭素原子を含む置換又は非置換アルキレンではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、末端炭素原子を含む置換アルキレンではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、末端炭素原子を含む非置換アルキレンではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、末端炭素原子を含む置換又は非置換ヘテロアルキレンではない。複数の実施形態において、 $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、末端炭素原子を含む置換ヘテロアルキレン

40

50

**【 0 1 5 3 】**

20

**【 0 1 5 4 】**

30

**【 0 1 5 5 】**

50

10

## 20

30

## 40

50

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| 複数の実施形態において、 $L^1$ 、 $L^2$ 及び $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 2 ～ 5 0 |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 5 0          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 4 5          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 4 0          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 3 5          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 3 0          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 2 5          |
| 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、置換又は非置換 2 ～ 2 0          |

20

## 30

40

50

## 50

10

## 20

30

## 40

50

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～50員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～45員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～40員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～35員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～30員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態にお

いて、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～25員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～15員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～10員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$ は、 $R^{10}$ 置換2～5員ヘテロアルキレンである。

【0166】

複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～50員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～45員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～40員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～35員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～30員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～25員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～15員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～10員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$ は、 $R^{10}$ 置換2～5員ヘテロアルキレンである。

10

【0167】

複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～50員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～45員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～40員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～35員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～30員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～25員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～15員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～10員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、 $R^{10}$ 置換2～5員ヘテロアルキレンである。

20

【0168】

複数の実施形態において、 $t$ は1である。複数の実施形態において、 $t$ は2である。複数の実施形態において、 $t$ は3である。複数の実施形態において、 $t$ は4である。複数の実施形態において、 $t$ は5である。

30

【0169】

複数の実施形態において、核酸(A)はオリゴヌクレオチドである。複数の実施形態において、核酸(A)は二本鎖核酸、又は一本鎖核酸である。

【0170】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、オリゴヌクレオチドの3'炭素に結合している。複数の実施形態において、3'炭素は、3'末端ヌクレオチドの3'炭素である。

【0171】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の5'炭素に結合している。複数の実施形態において、5'炭素は、5'末端ヌクレオチドの5'炭素である。40

【0172】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の2'炭素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、3'末端核酸の2'炭素に結合している。

【0173】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の2'ヒドロキシの酸素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、3'末端核酸の2'ヒドロキシの酸素に結合している。

【0174】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の核酸塩基に結合

50

している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の核酸塩基の炭素原子に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の核酸塩基の窒素原子に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の核酸塩基の酸素原子に結合している。

【0175】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、オリゴヌクレオチドの3'窒素（例えば、モルホリノ部分の3'窒素）に、その3'末端で結合している。複数の実施形態において、少なくとも1つの $L^6$ が、オリゴヌクレオチドの6'炭素（例えば、モルホリノ部分の6'炭素）に、その5'末端で結合している。複数の実施形態において、二本鎖核酸又は一本鎖核酸は、モルホリノ部分を含む。複数の実施形態において、二本鎖核酸又は一本鎖核酸がモルホリノ部分を含む場合、1つの $L^6$ が、モルホリノ部分の3'窒素に結合している。複数の実施形態において、二本鎖核酸又は一本鎖核酸がモルホリノ部分を含む場合、1つの $L^6$ が、モルホリノ部分の6'炭素に結合している。

10

【0176】

複数の実施形態において、核酸（A）は二本鎖オリゴヌクレオチドである。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'炭素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'炭素に、その3'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'炭素に、そのアンチセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'炭素に、そのセンス鎖の3'末端で結合している。

20

【0177】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'窒素（例えば、モルホリノ部分の3'窒素）に、その3'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'窒素（例えば、モルホリノ部分の3'窒素）に、そのアンチセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの3'窒素（例えば、モルホリノ部分の3'窒素）に、そのセンス鎖の3'末端で結合している。

【0178】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの5'炭素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの5'炭素に、その5'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの5'炭素に、そのアンチセンス鎖の5'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの5'炭素に、そのセンス鎖の5'末端で結合している。

30

【0179】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの6'炭素（例えば、モルホリノ部分の6'炭素）に、その5'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの6'炭素（例えば、モルホリノ部分の6'炭素）に、そのアンチセンス鎖の5'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの6'炭素（例えば、モルホリノ部分の6'炭素）に、そのセンス鎖の5'末端で結合している。

40

【0180】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの2'炭素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの2'炭素に、その3'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、2'炭素にセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、2'炭素にアンチセンス鎖の3'末端で結合している。

【0181】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の2'ヒドロキシ

50

の酸素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、3'末端核酸の2'ヒドロキシの酸素に結合している。

【0182】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの2'ヒドロキシの酸素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの2'ヒドロキシの酸素に、その3'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、2'ヒドロキシの酸素にセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、2'ヒドロキシの酸素にアンチセンス鎖の3'末端で結合している。

【0183】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドのセンス鎖の核酸塩基に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドのアンチセンス鎖の核酸塩基に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、その3'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、そのアンチセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、そのセンス鎖の3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、その5'末端のいずれかで結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、そのアンチセンス鎖の5'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、そのセンス鎖の5'末端で結合している。

【0184】

複数の実施形態において、核酸(A)は一本鎖オリゴヌクレオチドである。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの3'炭素に、3'末端で結合している。

【0185】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの3'窒素(例えば、モルホリノ部分の3'窒素)に、一本鎖オリゴヌクレオチドの3'末端で結合している。

【0186】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの5'炭素に、5'末端で結合している。

【0187】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの6'炭素(例えば、モルホリノ部分の6'炭素)に、5'末端で結合している。

【0188】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの2'炭素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの2'炭素に、その5'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの2'炭素に、その3'末端で結合している。

【0189】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の2'ヒドロキシの酸素に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、二本鎖核酸の2'ヒドロキシの酸素に、その3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖核酸の2'ヒドロキシの酸素に、その3'末端で結合している。

【0190】

複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩

基に、3'末端で結合している。複数の実施形態において、1つの $L^6$ が、一本鎖オリゴヌクレオチドの核酸塩基に、5'末端で結合している。

#### 【0191】

複数の実施形態において、 $L^4$ 及び $L^6$ は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^4$ 及び $L^6$ は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである。

10

#### 【0192】

複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-S-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-NHC(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-C(O)O-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-OC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-OPO_2-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-OP(S)(O)-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-OP(S)_2-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して $-S(O)_2NH-$ である。

20

#### 【0193】

複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、非置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、置換又は非置換メチレ

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

20

## 30

40

## 50

複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $R^{20}$  置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は  $R^{20}$  置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり、 $R^{20}$  は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 2～8 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、非置換 2～8 員ヘテロアルキレンである。

10

## 【0199】

複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してオキソである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してヒドロキシルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立して非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してメチルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してエチルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してプロピルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してイソプロピルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してブチルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してイソブチルである。複数の実施形態において、 $R^{20}$  は、独立してtert-ブチルである。

20

## 【0200】

複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は  $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_6$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_4$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換メチレンである。

30

## 【0201】

複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 2～6員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 4～6員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 2～3員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $R^{20}$  置換 4～5員ヘテロアルキレンである。

40

## 【0202】

複数の実施形態において、 $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は  $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$  は、独立して、 $R^{20}$  置換  $C_1 \sim C_6$  アルキレンであ

50

る。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換メチレンである。

【0203】

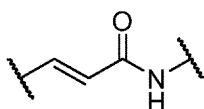
複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換4～6員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換2～3員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、 $R^{20}$ 置換4～5員ヘテロアルキレンである。

10

【0204】

複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、

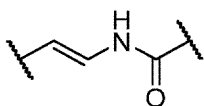
【化6】



20

である。複数の実施形態において、 $L^6$ は、独立して、

【化7】



である。

【0205】

複数の実施形態において、 $L^4$ は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{14}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{14}$ は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。

30

【0206】

複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アル

40

50

10

## 20

30

## 40

50

換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 2 ～ 12 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 2 ～ 12 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 2 ～ 12 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 2 ～ 8 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 2 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 2 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 2 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 4 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 4 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 4 ～ 6 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 2 ～ 3 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 2 ～ 3 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 2 ～ 3 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換又は非置換 4 ～ 5 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、置換 4 ～ 5 員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、独立して、非置換 4 ～ 5 員ヘテロアルケニレンである。

10

20

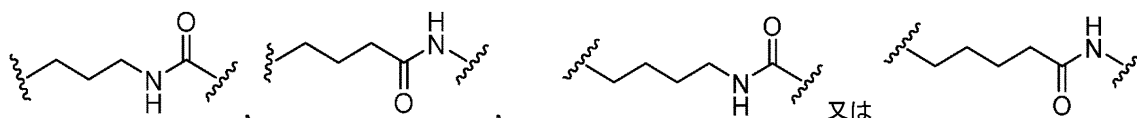
【0209】

複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{14}-C(O)-NH-$  である。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{14}$  は、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。

【0210】

複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、

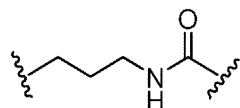
【化8】



30

である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、

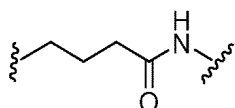
【化9】



40

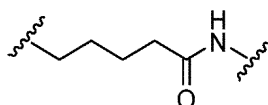
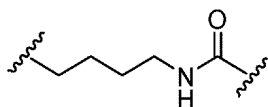
である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、

【化10】



である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、独立して、

50



複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、置換又は非置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、非置換2～20員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^5$ は、独立して、置換又は非置換2～



20

## 30

40

## 50

10

## 30

40

## 50

20

## 50

複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、置換ヘテロアルキレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、非置換ヘテロアルキレン（例えば、

20

複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、結合である。

## 30

## 50

**【 0 2 2 3 】**

30

【 0 2 2 4 】

50

、 $L^{17}$ は、独立して、置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換又は非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換又は非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換又は非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換又は非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。

10

#### 【0225】

複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して $-L^{17}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して $-L^{17}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。

20

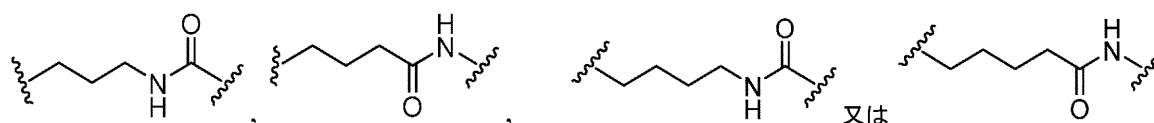
#### 【0226】

複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。

#### 【0227】

複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、

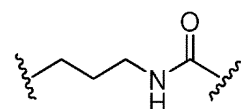
#### 【化13】



30

である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、

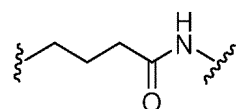
#### 【化14】



40

である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、

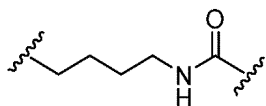
#### 【化15】



である。複数の実施形態において、 $L^7$ は、独立して、

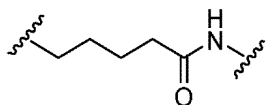
50

## 【化 1 6】



である。複数の実施形態において、 $L^7$  は、独立して、

## 【化 1 7】



である。

## 【0 2 2 8】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、結合、又は置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して結合である。

## 【0 2 2 9】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～45 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～40 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～35 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～30 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～25 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～20 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～15 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～10 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換又は非置換 2～5 員ヘテロアルキレンである。

## 【0 2 3 0】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～45 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～40 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～35 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～30 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～25 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、置換 2～20 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$  は、置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～15 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～10 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～5 員ヘテロアルキレンである。

## 【0 2 3 1】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～45 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～40 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～35 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～30 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、非置換 2～25 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $-L^6$

10

20

30

40

50

— $L^5 - L^4$ —は、非置換 2～20 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、非置換 2～15 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、非置換 2～10 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、非置換 2～5 員ヘテロアルキレンである。

#### 【0232】

複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、独立して、 $R^{11}$ 置換又は非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、オキソである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、ヒドロキシルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、メチルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、エチルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、プロピルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、イソプロピルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、ブチルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、イソブチルである。複数の実施形態において、 $R^{11}$ は、 $t$ -ブチルである。

10

#### 【0233】

複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、独立して、 $R^{11}$ 置換 2～50 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～45 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～40 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～35 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～30 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～25 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～20 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～15 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～11 員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、 $R^{11}$ 置換 2～5 員ヘテロアルキレンである。

20

#### 【0234】

複数の実施形態において、— $L^6 - L^5 - L^4$ —は、独立して、— $L^{10} - NH - C(O)$ 、又は— $L^{10} - C(O) - NH$ —であり、 $L^{10}$ は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルケニレンである。

30

#### 【0235】

複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン

40

50

10

## 20

30

## 40

50

～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換又は非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、独立して、非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。

10

20

#### 【0238】

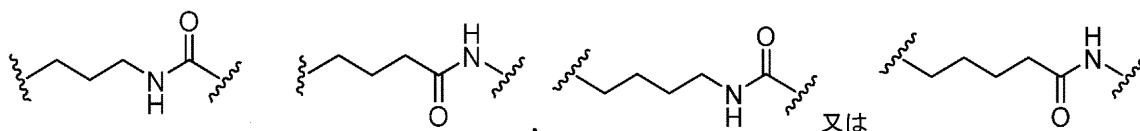
複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して $-L^{10}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して $-L^{10}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。

#### 【0239】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

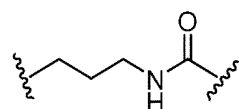
30

#### 【化18】



である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

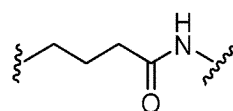
#### 【化19】



40

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

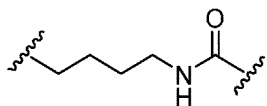
#### 【化20】



である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

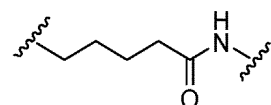
50

## 【化 2 1】



である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

## 【化 2 2】



10

である。

## 【0 2 4 0】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、 $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ 又は $-O-L^{10}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{10}$ は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。

## 【0 2 4 1】

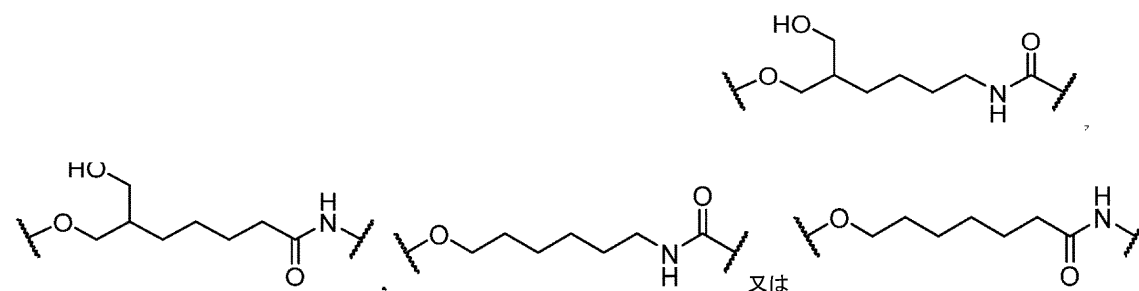
複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、 $-O-L^{10}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、ヒドロキシアルキル置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、ヒドロキシメチル置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。

20

## 【0 2 4 2】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

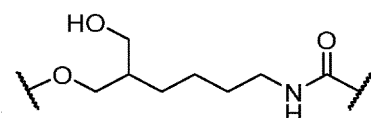
## 【化 2 3】



30

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

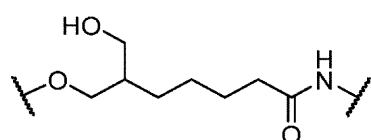
## 【化 2 4】



40

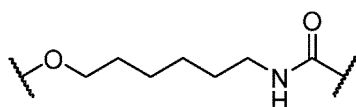
である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

## 【化 2 5】

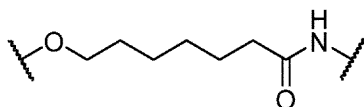


50

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、  
【化 2 6】



である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、  
【化 2 7】



10

である。

【0 2 4 3】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、 $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$ 又は $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{10}$ は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレンである。

【0 2 4 4】

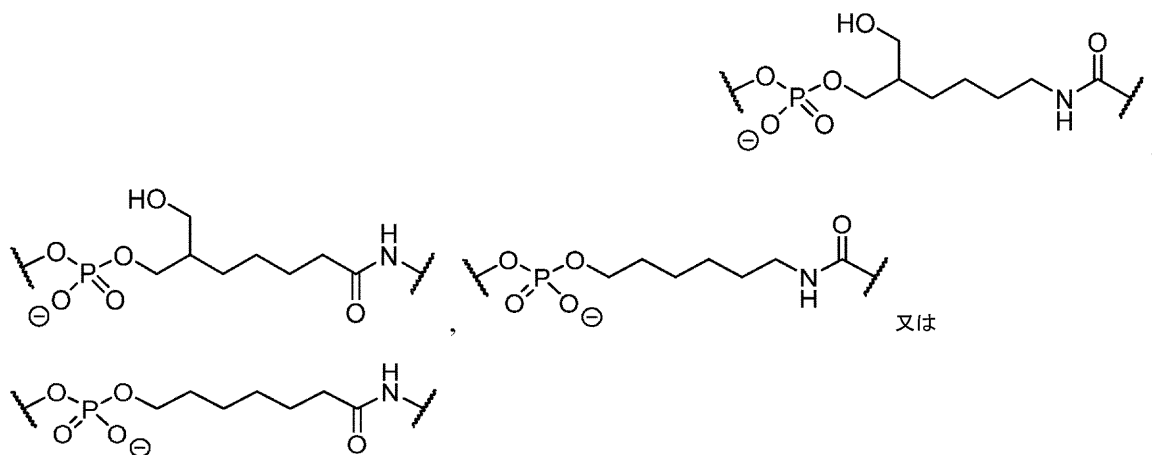
複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して $-OPO_2-O-L^{10}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して $-OPO_2-O-L^{10}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、ヒドロキシアルキル置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、ヒドロキシメチル置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{10}$ は、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。

20

【0 2 4 5】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、  
【化 2 8】

30

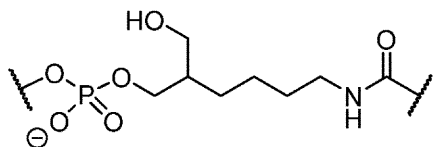


40

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

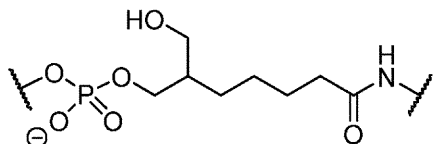
50

【化 2 9】



である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

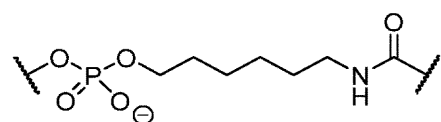
【化 3 0】



10

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

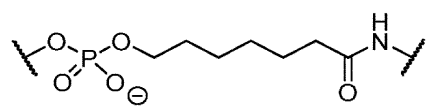
【化 3 1】



20

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

【化 3 2】

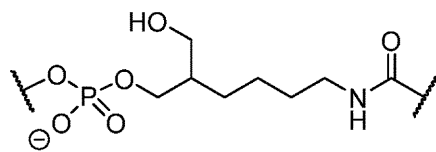


である。

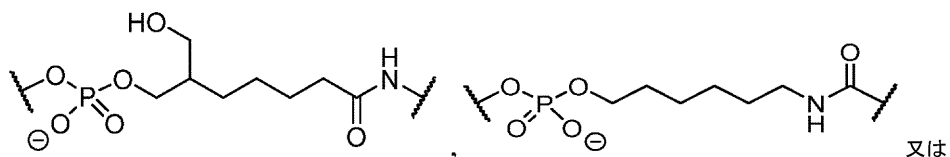
【0 2 4 6】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

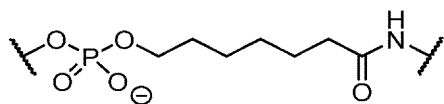
【化 3 3】



30



又は

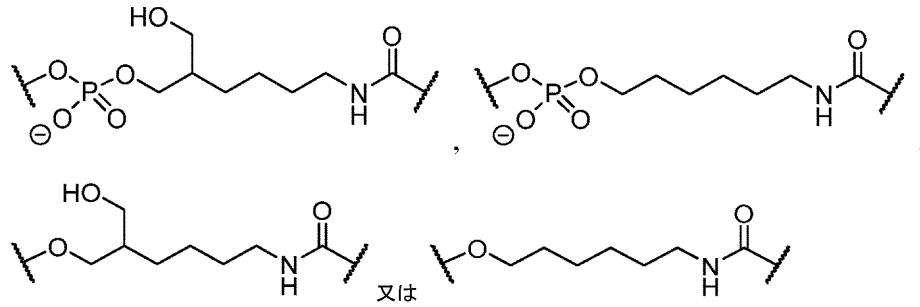


40

である。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$ は、独立して、

50

## 【化 3 4】



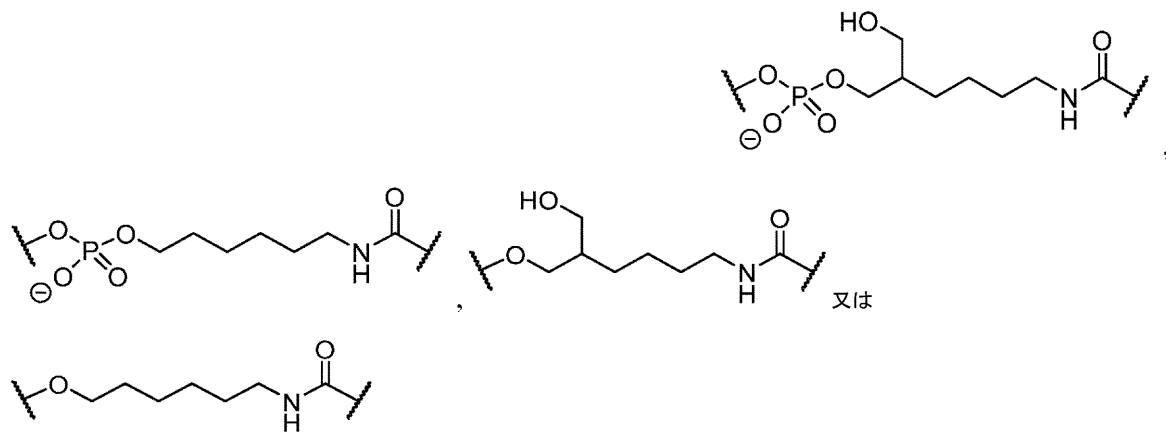
10

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 3' 炭素に結合している。複数の実施形態において、3' 炭素は、3' 末端ヌクレオチドの 3' 炭素である。

## 【0 2 4 7】

複数の実施形態において、-L<sup>6</sup>-L<sup>5</sup>-L<sup>4</sup>-は、独立して、

## 【化 3 5】

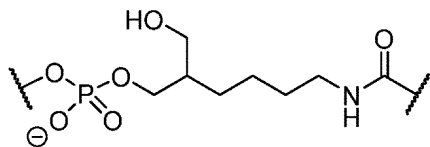


20

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している。複数の実施形態において、5' 炭素は、5' 末端ヌクレオチドの 5' 炭素である。複数の実施形態において、<sup>6</sup>L<sup>5</sup>-L<sup>4</sup>-は、独立して、

30

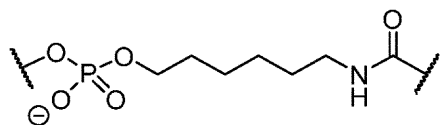
## 【化 3 6】



であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している。複数の実施形態において、-L<sup>6</sup>-L<sup>5</sup>-L<sup>4</sup>-は、独立して、

40

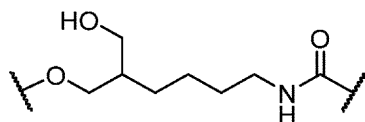
## 【化 3 7】



であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している。複数の実施形態において、-L<sup>6</sup>-L<sup>5</sup>-L<sup>4</sup>-は、独立して、

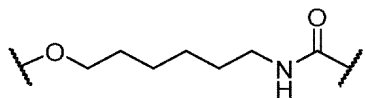
50

## 【化 3 8】



であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している。複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、

## 【化 3 9】



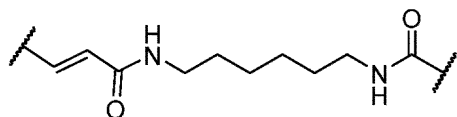
10

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している。

## 【0 2 4 8】

複数の実施形態において、 $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、

## 【化 4 0】



20

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸のヌクレオチド塩基に結合している。

## 【0 2 4 9】

複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して $-NH-C(=O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して $-C(=O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、置換又は非置換アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、置換又は非置換ヘテロアルキレンである。

## 【0 2 5 0】

複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1$

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 10

20

## 30

40

## 50

複数の実施形態において、 $L^{1A}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり； $L^{1B}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり； $L^{1C}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり； $L^{1D}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり； $L^{1E}$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。

複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アル

20

## 30

40

## 50

[illegible]

**【 0 2 5 9 】**

30

【 0 2 6 0 】

50

10

## 20

30

## 40

50

、 $L^1A$ は、独立して、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換ビフェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換ビフェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換ビフェニレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換ナフチレンである。

10

#### 【0263】

複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換ヘテロアリーレン（例えば5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、独立して、非置換5～6員ヘテロアリーレンである。

20

30

#### 【0264】

複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-NH-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-O-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-S-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-NHC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-S(O)<sub>2</sub>C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-OP(O)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-OP(S)(O)-O-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-OP(S)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-S(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-NHC(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-C(O)O-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-OC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して-C(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、結合ではない。

40

#### 【0265】

複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、独立して、置換アルキレン（例

50

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

20

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

20

30

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

【 0 2 8 7 】

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。

20

20

40

50

複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアルケニレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換ヘテロアルケニレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換ヘテロアルケニレン（例えば、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換又は非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、独立して、非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。

10

20

30

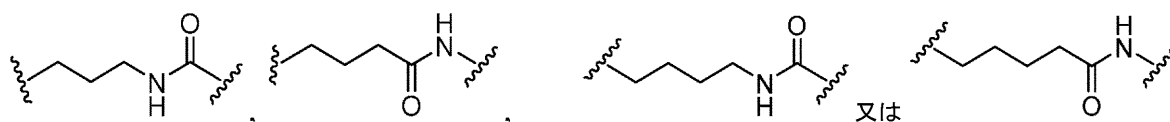
【0296】

複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して $-L^{11}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して $-L^{11}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{11}$ は、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。

【0297】

複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して、

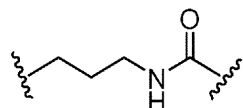
【化41】



40

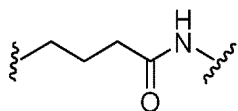
である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して、

【化42】

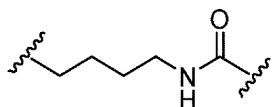


50

である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、  
【化 4 3】

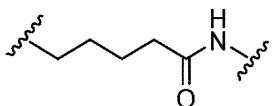


である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、  
【化 4 4】



10

である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、  
【化 4 5】



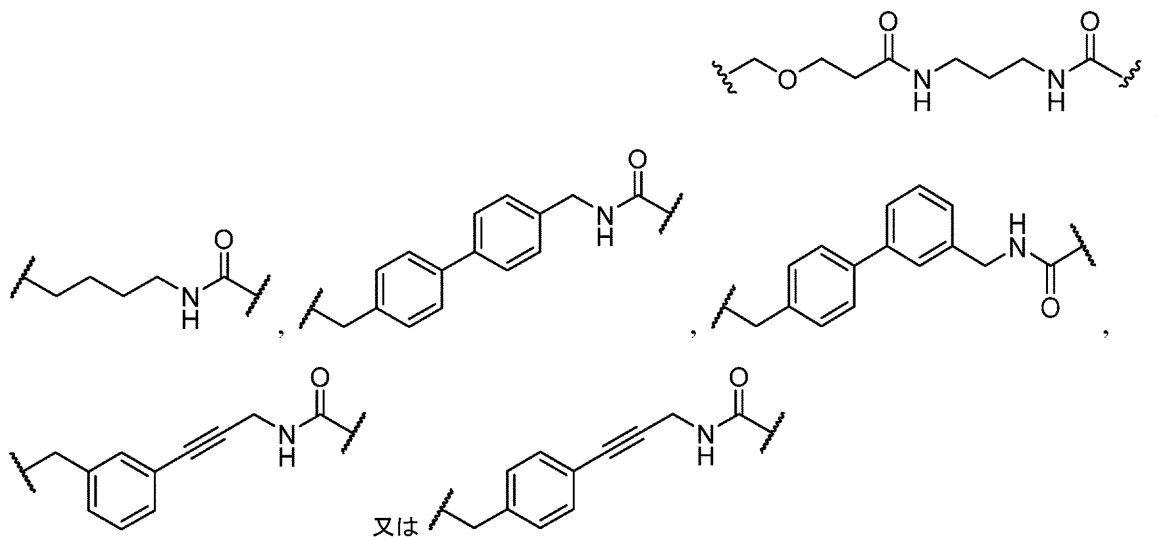
20

である。

【0 2 9 8】

複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、結合、

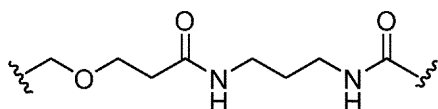
【化 4 6】



30

40

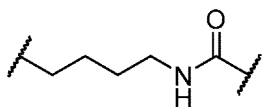
である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、  
【化 4 7】



である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、

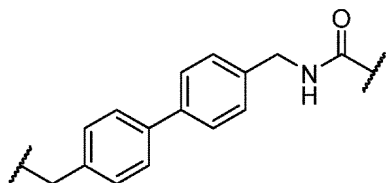
50

【化 4 8】



である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、

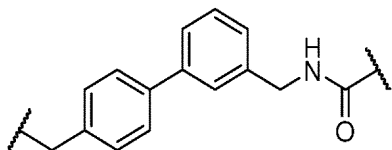
【化 4 9】



10

である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、

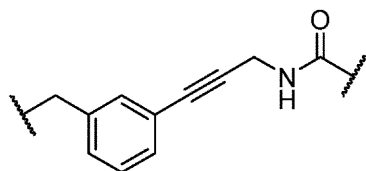
【化 5 0】



20

である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、

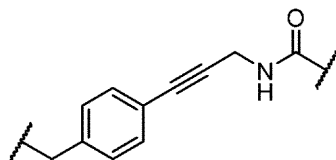
【化 5 1】



30

である。複数の実施形態において、 $L^1$  は、独立して、

【化 5 2】



である。

【0 2 9 9】

40

複数の実施形態において、 $L^2$  は、独立して、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$  は、独立して $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^2$  は、独立して $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^2$  は、置換又は非置換アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2$  は、置換又は非置換ヘテロアルキレンである。

【0 3 0 0】

複数の実施形態において、 $L^2$  は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^2$  は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_2$

50

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンであり； $L^{2B}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり； $L^{2C}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり； $L^{2D}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり； $L^{2E}$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンである。複数の実施形態におい

て、 $L^{2D}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである。

#### 【0305】

複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり； $L^{2B}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり； $L^{2C}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり； $L^{2D}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり； $L^{2E}$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。

10

#### 【0306】

複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。

20

#### 【0307】

複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-S-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-S(O)_2C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-OP(O)_2-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-OP(S)(O)-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-OP(S)_2-O-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-S(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-NHC(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-C(O)O-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-OC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、結合ではない。

30

#### 【0308】

複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2A}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{2A}$

40

50

20

20

50

10

## 20

30

## 40

50



## 10

20

## 30

40

## 50

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

レンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換ビフェニレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換ナフチレンである。

#### 【0320】

複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換ヘテロアリーレン（例えば5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^2B$ は、独立して、非置換5～6員ヘテロアリーレンである。

10

20

#### 【0321】

複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-NH-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-O-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-S-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-NHC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-S(O)<sub>2</sub>C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-OP(O)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-OP(S)(O)-O-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-OP(S)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-S(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-NHC(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-C(O)O-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-OC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して-C(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、結合ではない。

30

40

#### 【0322】

複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^2C$ は、独立

50

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

20

30

40

50

50



10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{2E}$ は、独立して、

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

【 0 3 4 2 】

**【 0 3 4 3 】**

30

【 0 3 4 4 】

50

10

## 20

30

## 40

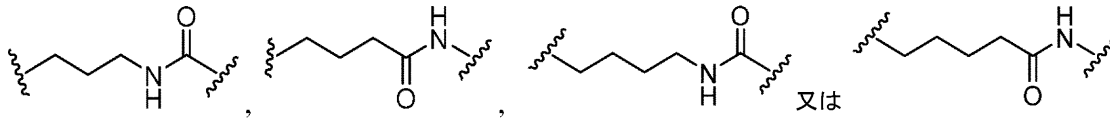
50

形態において、 $L^{12}$ は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{12}$ は、置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{12}$ は、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである。

【0347】

複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

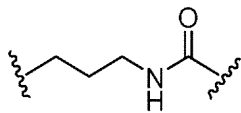
【化53】



10

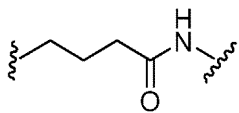
である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

【化54】



である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

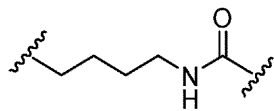
【化55】



20

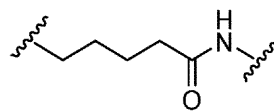
である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

【化56】



である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

【化57】



30

である。

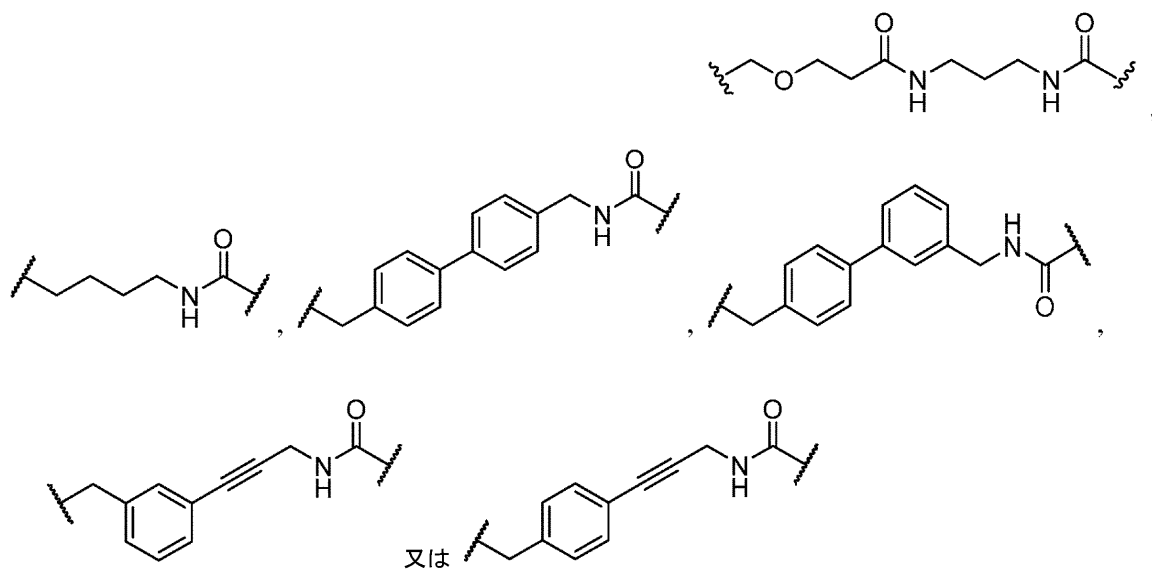
【0348】

複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、結合、

40

50

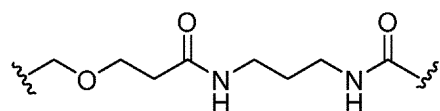
【化 5 8】



10

である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

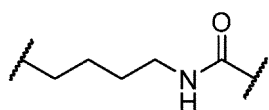
【化 5 9】



20

である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

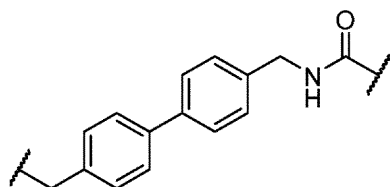
【化 6 0】



30

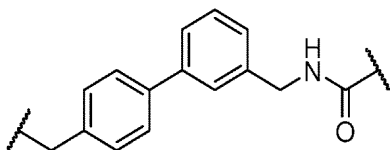
である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

【化 6 1】



である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

【化 6 2】

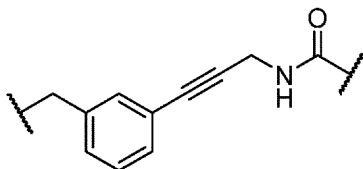


40

である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

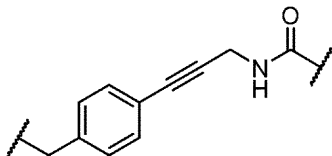
50

## 【化 6 3】



である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、

## 【化 6 4】



である。

## 【0 3 4 9】

複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して $-C(O)NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、置換又は非置換アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、置換又は非置換ヘテロアルキレンである。

## 【0 3 5 0】

複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換エチレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換又は非置換メチレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、置換メチレンである。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、非置換メチレンである。

## 【0 3 5 1】

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3C$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンである。

10

## 20

30

## 40

50

複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換3～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_3 \sim C_8$ アルキニレン、非置換3～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^3C$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、非置換3～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンである。複数の実施形態において、 $L^3D$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は非置換3～8員ヘテロアルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3E$ は、独立して $-NHC(O)-$ である。

## 10

20

## 30

40

## 50

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

レンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換ビフェニレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換ナフチレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換ナフチレンである。

#### 【0363】

複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換ヘテロアリーレン（例えば5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換5～12員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換5～10員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換5～9員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、置換5～6員ヘテロアリーレンである。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、独立して、非置換5～6員ヘテロアリーレンである。

10

20

#### 【0364】

複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-NH-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-O-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-S-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-NHC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-S(O)<sub>2</sub>C(O)-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-OP(O)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-OP(S)(O)-O-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-OP(S)<sub>2</sub>-O-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-S(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-NHC(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-C(O)O-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-OC(O)-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して-C(O)NH-である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、結合ではない。

30

40

#### 【0365】

複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{25}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^3B$ は、独立

50



10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

20

30

40

50

50

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^{3D}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ は、独立して、

20

## 30

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 30

40

## 50

[illegible]

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）である。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン

10

## 20

30

## 40

50

は4～5員)である。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換2～20員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換2～12員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換2～8員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換2～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換4～6員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換2～3員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換又は非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、置換4～5員ヘテロアルケニレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、独立して、非置換4～5員ヘテロアルケニレンである。

10

20

【0396】

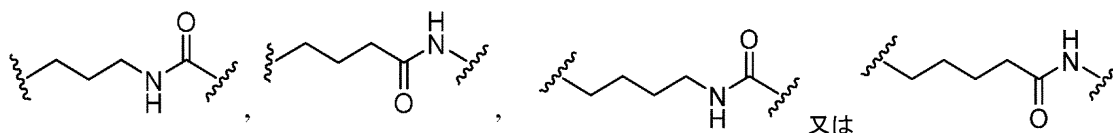
複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して $-L^{13}-NH-C(O)-$ である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して $-L^{13}-C(O)-NH-$ である。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。複数の実施形態において、 $L^{13}$ は、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである。

30

【0397】

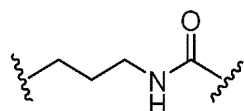
複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

【化65】



である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

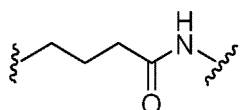
【化66】



40

である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

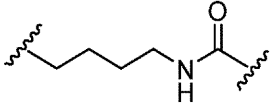
【化67】



である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

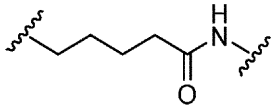
50

【化 6 8】



である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

【化 6 9】



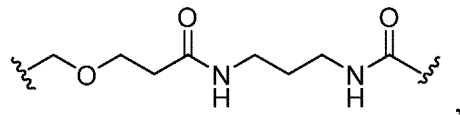
10

である。

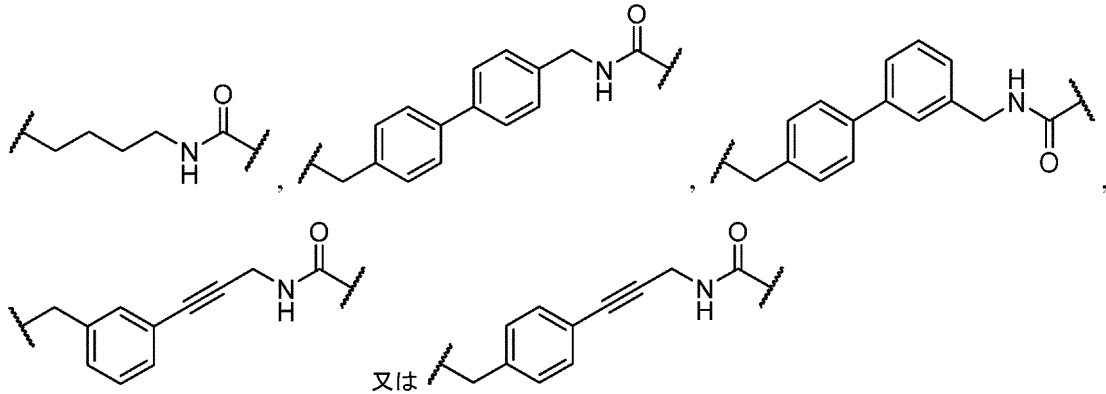
【0 3 9 8】

複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、結合、

【化 7 0】



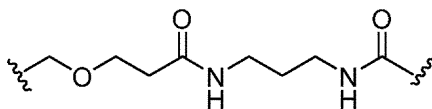
20



30

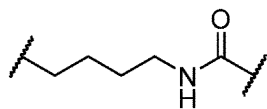
である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

【化 7 1】



である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

【化 7 2】

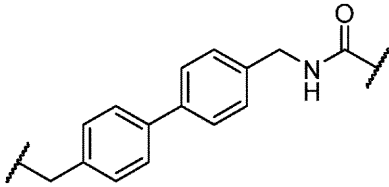


40

である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、

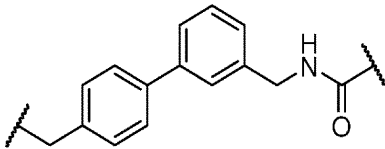
50

## 【化 7 3】



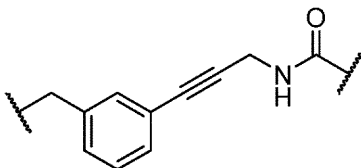
である。複数の実施形態において、 $L^3$  は、独立して、  
【化 7 4】

10



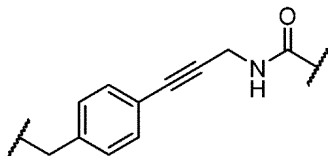
である。複数の実施形態において、 $L^3$  は、独立して、  
【化 7 5】

20



である。複数の実施形態において、 $L^3$  は、独立して、  
【化 7 6】

30



である。

## 【0 3 9 9】

複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_{11} \sim C_{25}$ 、 $C_{11} \sim C_{17}$ 、又は  $C_{14} \sim C_{15}$ ）である。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_1 \sim C_{25}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_7 \sim C_{25}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_7 \sim C_{20}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_7 \sim C_{17}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_7 \sim C_{11}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{11} \sim C_{25}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{11} \sim C_{17}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{14} \sim C_{15}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_7$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_9$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{11}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{13}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{14}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{15}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{16}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{13} \sim C_{14}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{12} \sim C_{14}$  アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$  は、独立して非置換  $C_{11} \sim C_{14}$  アルキルである。複数の

40

50

【 0 4 0 0 】

10

**【 0 4 0 1 】**

20

【 0 4 0 2 】

30

40

50

10

## 20

30

## 40

50

複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和アルキル（例えば、 $C_{11} \sim C_{25}$ 、 $C_{11} \sim C_{25}$ 、 $C_{11} \sim C_{17}$ 、又は $C_{14} \sim C_{15}$ ）である。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_{11} \sim C_{25}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_7 \sim C_{25}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_7 \sim C_{20}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_7 \sim C_{17}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_7 \sim C_{17}$ アルキルである。

10

## 20

30

## 40

50

## 40

複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換分枝 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換非分枝飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^1$ は、独立して非置換分枝不飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキル

10

## 20

30

## 40

50

## 50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $R^2$  は、独立して非置換非分枝飽和アルキル（例えば、 $C_1$

10

## 20

30

## 40

50

## 50

複数の実施形態において、 $R^2$ は、非置換 $C_{1-5}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $R^2$ は、非置換非分枝 $C_{1-5}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $R^2$ は、非置換分枝 $C_{1-5}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $R^2$ は、非置換非分枝不飽和 $C_{1-5}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $R^2$ は、非置換非分枝飽和

10

## 20

30

## 40

50

## 50

50

## 50

複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_{11} \sim C_{25}$ 、 $C_{11} \sim C_{17}$ 、又は $C_{14} \sim C_{15}$ ）である。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝 $C_1 \sim C_{25}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝 $C_7 \sim C_{25}$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝 $C_7 \sim C_{20}$ アルキルである。複数の実施形態において、

10

## 20

30

## 40

50

## 50

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

## 50

50

## 50

複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝不飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝飽和 $C_{13} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換 $C_{12} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝 $C_{12} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝 $C_{12} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝不飽和 $C_{12} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換非分枝飽和 $C_{12} \sim 14$ アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝不飽和 $C_{12} \sim 14$

アルキルである。複数の実施形態において、 $R^3$ は、独立して非置換分枝飽和  $C_{12} \sim 14$  アルキルである。

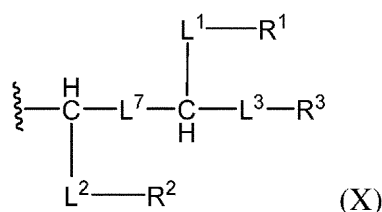
【0432】

複数の実施形態において、化合物は、1つ以上の取り込みモチーフと、1つ以上のリンカーを含む。

【0433】

本明細書で使用される「取り込みモチーフ」は、1つ以上の長鎖脂肪酸（LCFA）を含む部分を指す。式（I）の取り込みモチーフは、

【化77】



10

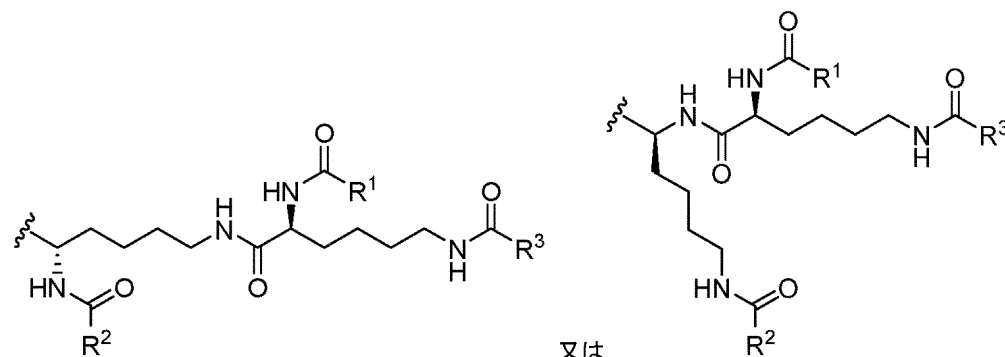
（X）として定義される。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、及び  $L^7$  は、本明細書に定義される通りである。

【0434】

複数の実施形態において、化合物は、

20

【化78】



30

の構造を有する取り込みモチーフを含み、

式中、波線は  $-L^6-L^5-L^4-$  への結合点を表す。 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、本明細書に記載される通りである。

【0435】

複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が  $-(CH_2)_5-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも1つは非置換  $C_{15}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が  $-(CH_2)_4-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも1つは非置換  $C_{15}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が  $-(CH_2)_3-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも1つは非置換  $C_{15}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が  $-(CH_2)_2-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも1つは非置換  $C_{15}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が  $-(CH_2)-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも1つは非置換  $C_{15}$  アルキルではない。

40

【0436】

複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^2$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^3$  及び  $L^7$  が

50

10

## 20

30

## 40

50

複数の実施形態において、 $L^1$ 及び $L^7$ が $-NH(CO)-$ であり、 $L^2$ 及び $L^3$ が $-(CH_2)_5-NH(CO)-$ である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの少なくとも1つは非置換 $C_{14} \sim C_{16}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$ 及び $L^7$ が $-NH(CO)-$ であり、 $L^2$ 及び $L^3$ が $-(CH_2)_4-NH(CO)-$ である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの少なくとも1つは非置換 $C_{14} \sim C_{16}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$ 及び $L^7$ が $-NH(CO)-$ であり、 $L^2$ 及び $L^3$ が $-(CH_2)_3-NH(CO)-$ である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの少なくとも1つは非置換 $C_{14} \sim C_{16}$ アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$ 及び $L^7$ が $-NH(CO)-$ であり、 $L^2$ 及び $L^3$ が $-(CH_2)_2-NH(CO)-$ である場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ のうちの少なくとも1つは非置換 $C_{14} \sim C_{16}$ アルキルではない。複数の

実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{14} \sim C_{16}$  アルキルではない。

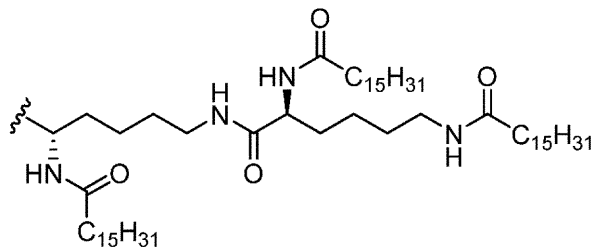
【0440】

複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)_5-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{12} \sim C_{18}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)_4-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{12} \sim C_{18}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)_3-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{12} \sim C_{18}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)_2-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{12} \sim C_{18}$  アルキルではない。複数の実施形態において、 $L^1$  及び  $L^7$  が  $-NH(CO)-$  であり、 $L^2$  及び  $L^3$  が  $-(CH_2)-NH(CO)-$  である場合、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  のうちの少なくとも 1 つは非置換  $C_{12} \sim C_{18}$  アルキルではない。

【0441】

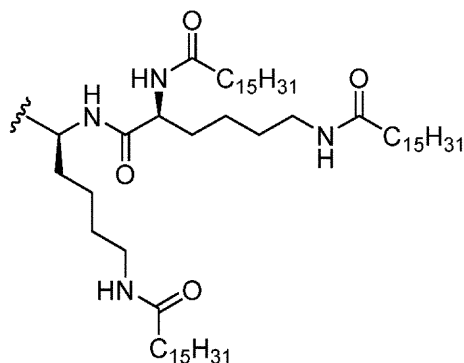
複数の実施形態において、取り込みモチーフは

【化79】



ではない。複数の実施形態において、取り込みモチーフは

【化80】



ではない。

【0442】

「リンカー」とは、核酸と取り込みモチーフを連結する（又はその間に位置する）化合物の部分を目指す。複数の実施形態において、リンカーは、取り込みモチーフに直接、又は 1 つ以上の架橋基（例えば、 $-C(O)-$ 、若しくは  $-C(O)NH-$ ）を介して結合され得る。複数の実施形態において、リンカーは、1 つ以上の架橋基（例えば、 $-C(O)-$ 、又は  $-C(O)NH-$ ）と組み合わせて取り込みモチーフに結合され得る。複数の実施形態において、 $-C(O)-$  と組み合わせたリンカーが、取り込みモチーフに結合される。複数の実施形態において、 $-C(O)NH-$  と組み合わせたリンカーが、取り込みモ

チーフに結合される。

【0443】

複数の実施形態において、1つ以上のリンカー及び1つ以上の架橋基（例えば、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)NH-$ ）によって $-L^6-L^5-L^4-$ が構成される。複数の実施形態において、1つ以上のリンカー及び1つ以上の架橋基（例えば、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)NH-$ ）によって $-L^6-L^5-$ が構成される。複数の実施形態において、1つ以上のリンカー及び1つ以上の架橋ヘテロ原子（例えば、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)NH-$ ）によって $-L^6-L^4-$ が構成される。複数の実施形態において、1つ以上のリンカー及び1つ以上の架橋基（例えば、 $-C(O)-$ 、又は $-C(O)NH-$ ）によって $-L^6-$ が構成される。

10

【0444】

複数の実施形態において、リンカーは1原子長（例えば、置換若しくは非置換メチレン、 $-NH-$ 、又は $-O-$ ）を有する。複数の実施形態において、リンカーは2原子長（例えば、置換若しくは非置換エチレン、又は置換若しくは非置換2員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは3原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_3$ 、又は置換若しくは非置換3員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは4原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_4$ 、又は置換若しくは非置換4員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは5原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_5$ 、又は置換若しくは非置換5員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは6原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_6$ 、又は置換若しくは非置換6員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは7原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_7$ 、又は置換若しくは非置換7員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは8原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_8$ 、又は置換若しくは非置換8員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは9原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_9$ 、又は置換若しくは非置換9員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは10原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{10}$ 、又は置換若しくは非置換10員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは11原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{11}$ 、又は置換若しくは非置換11員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは12原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{12}$ 、又は置換若しくは非置換12員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは13原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{13}$ 、又は置換若しくは非置換13員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは14原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{14}$ 、又は置換若しくは非置換14員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは15原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{15}$ 、又は置換若しくは非置換15員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは16原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{16}$ 、又は置換若しくは非置換16員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは17原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{17}$ 、又は置換若しくは非置換17員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは18原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{18}$ 、又は置換若しくは非置換18員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは19原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{19}$ 、又は置換若しくは非置換19員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは20原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{20}$ 、又は置換若しくは非置換20員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは21原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{21}$ 、又は置換若しくは非置換21員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは22原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{22}$ 、又は置換若しくは非置換22員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは23原子長（例えば、置換若しくは非置換 $C_{23}$ 、又は置換若しくは非置換23員ヘテロアルキレン）を有する。複数の実施形態において、リンカーは24原子長（例えば、置換

20

30

40

50

若しくは非置換 C 2 4、又は置換若しくは非置換 2 3 員ヘテロアルキレン)を有する。複数の実施形態において、リンカーは 2 5 原子長 (例えば、置換若しくは非置換 C 2 5、又は置換若しくは非置換 2 5 員ヘテロアルキレン)を有する。

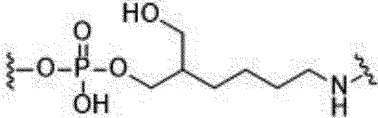
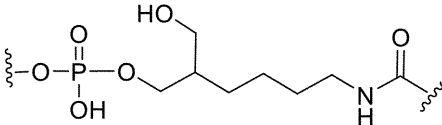
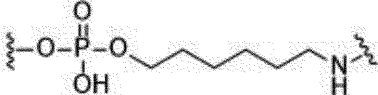
【 0 4 4 5 】

複数の実施形態において、化合物は、下記の表 1 に示される構造を有するリンカーを含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー C 7 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー C 6 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー C 3 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー 6 A - S E R を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー T E G N を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー C 1 2 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー A M C - N を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー 5 A - M E G を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー A M C - P を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー C 6 - P を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー T E G - P を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー P Y R - C 5 - C 3 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー P Y R - D E G を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー S P 6 - P O - C 7 を含む。複数の実施形態において、化合物は、表 1 のリンカー T E G 9 - P O - C 7 を含む。

【 0 4 4 6 】

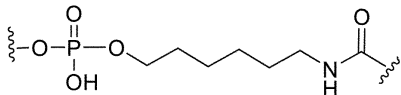
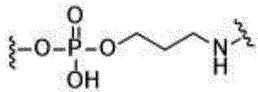
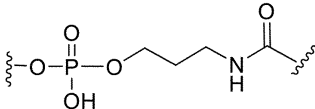
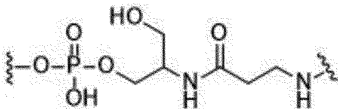
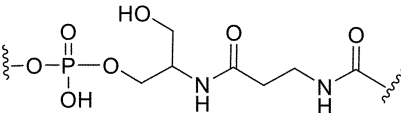
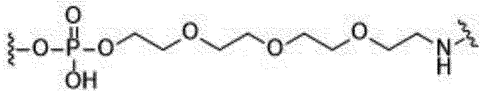
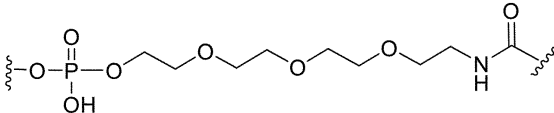
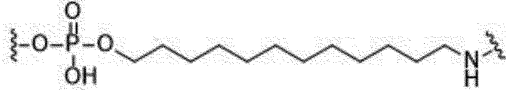
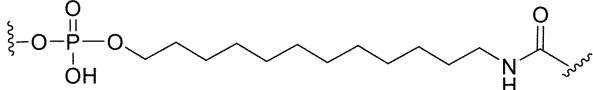
【 表 1 】

表 1: リンカー及び-L<sup>6</sup>-L<sup>5</sup>-L<sup>4</sup>-構造

| リンカー略称 | リンカー構造                                                                               |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|        | -L <sup>6</sup> -L <sup>5</sup> -L <sup>4</sup> -の例                                  |
| C7     |  |
|        |  |
| C6     |  |

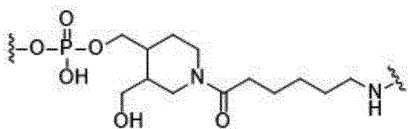
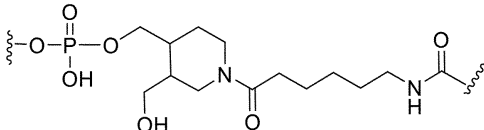
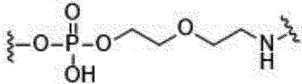
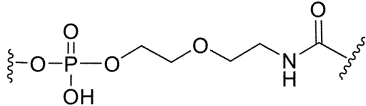
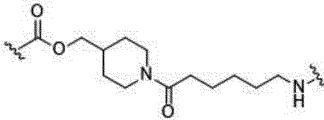
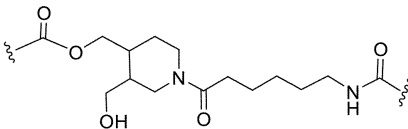
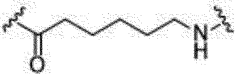
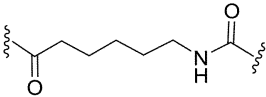
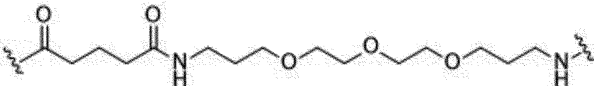
【 0 4 4 7 】

【表 2】

|        |                                                                                      |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|        |    |    |
| C3     |     | 10 |
|        |     |    |
| 6A-SER |     | 20 |
|        |   |    |
| TEGN   |  | 30 |
|        |  |    |
| C12    |  | 40 |
|        |  |    |

【 0 4 4 8 】

【表 3】

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| AMC-N  |     |
|        |    |
| 5A-MEG |     |
|        |     |
| AMC-P  |    |
|        |   |
| C6-P   |   |
|        |   |
| TEG-P  |  |

10

20

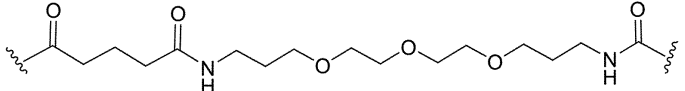
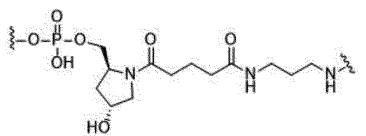
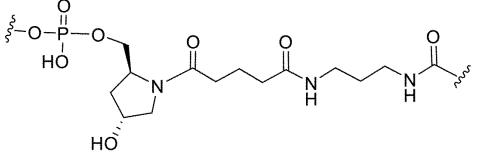
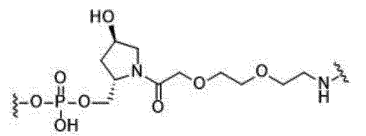
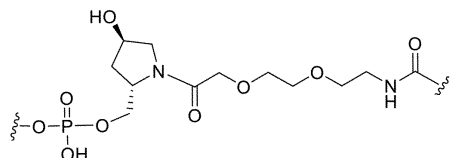
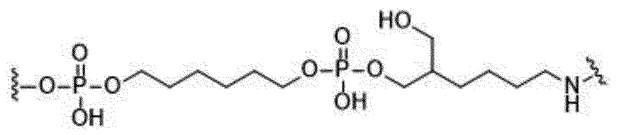
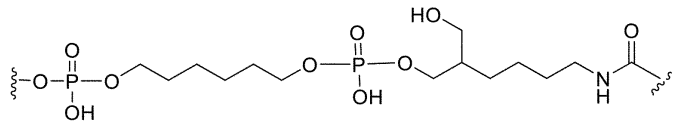
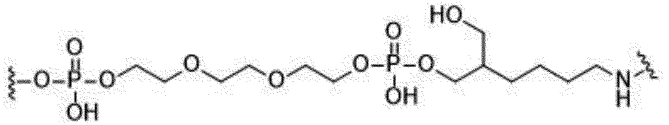
30

40

【 0 4 4 9 】

50

【表 4】

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|            |    |
| PYR-C5-C3  |     |
|            |    |
| PYR-DEG    |     |
|            |   |
| SP6-PO-C7  |  |
|            |  |
| TEG9-PO-C7 |  |

10

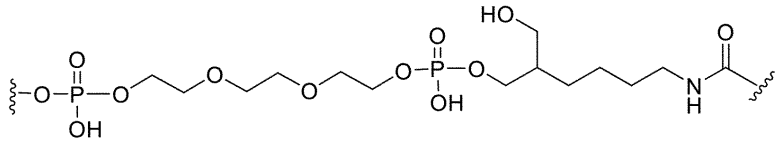
20

30

40

【 0 4 5 0 】

【表 5】

|  |                                                                                      |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------|

50

## 【0451】

$L^1$ は、独立して、結合、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～10員若しくは2～5員）、又は $L^1A-L^1B-L^1C-L^1D-L^1E$ である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して、結合、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～10員若しくは2～5員）である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して、結合、又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～10員若しくは2～5員）である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^1$ は、結合ではない。複数の実施形態において、 $L^1$ は、独立して $L^1A-L^1B-L^1C-L^1D-L^1E$ である。

10

## 【0452】

複数の実施形態において、 $L^1$ が置換されている場合、 $L^1$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1$ が置換されている場合、 $L^1$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1$ が置換されている場合、 $L^1$ は低級置換基で置換されている。

## 【0453】

$L^1A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフ

20

30

40

50

フェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^1A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^1A$ が置換されている場合、 $L^1A$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1A$ が置換されている場合、 $L^1A$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1A$ が置換されている場合、 $L^1A$ は低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0454】

$L^1B$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^1B$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)

換基で置換されている) アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアリーレン (例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{1B}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)、非置換アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン (例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{1B}$ が置換されている場合、 $L^{1B}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1B}$ が置換されている場合、 $L^{1B}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1B}$ が置換されている場合、 $L^{1B}$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0455】

$L^{1C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアリーレン (例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{1C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロシクロアルキレン (例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim$

5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{1C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{1C}$ が置換されている場合、 $L^{1C}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1C}$ が置換されている場合、 $L^{1C}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1C}$ が置換されている場合、 $L^{1C}$ は低級置換基で置換されている。

10

20

#### 【0456】

$L^{1D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{1D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)

30

40

50

ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{1D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{1D}$ が置換されている場合、 $L^{1D}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1D}$ が置換されている場合、 $L^{1D}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{1D}$ が置換されている場合、 $L^{1D}$ は低級置換基で置換されている。

10

20

【0457】

$L^{1E}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{1E}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C$

30

40

50

6)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、若しくは5~6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、若しくは5~6員)である。複数の実施形態において、 $L^1 E$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~25員、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、若しくは4~5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、若しくは5~6員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5~12員、5~10員、5~9員、若しくは5~6員)である。複数の実施形態において、 $L^1 E$ が置換されている場合、 $L^1 E$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1 E$ が置換されている場合、 $L^1 E$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^1 E$ が置換されている場合、 $L^1 E$ は低級置換基で置換されている。

10

20

#### 【0458】

$L^2$ は、独立して、結合、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~50員、2~40員、2~30員、2~20員、2~20員若しくは2~5員)、又は $L^2 A - L^2 B - L^2 C - L^2 D - L^2 E$ である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、結合、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2~50員、2~40員、2~30員、2~20員、2~20員若しくは2~5員)である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して、結合、又は非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~50員、2~40員、2~30員、2~20員、2~20員若しくは2~5員)である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^2$ は、結合ではない。複数の実施形態において、 $L^2$ は、独立して $L^2 A - L^2 B - L^2 C - L^2 D - L^2 E$ である。

30

#### 【0459】

複数の実施形態において、 $L^2$ が置換されている場合、 $L^2$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^2$ が置換されている場合、 $L^2$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^2$ が置換されている場合、 $L^2$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0460】

$L^2 A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2~25員、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、若しくは4~5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_1$

40

50

0、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^2A$ が置換されている場合、 $L^2A$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^2A$ が置換されている場合、 $L^2A$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^2A$ が置換されている場合、 $L^2A$ は低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0461】

$L^2B$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは

は低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)である。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)である。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員)である。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ が置換されている場合、 $L^{2B}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ が置換されている場合、 $L^{2B}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2B}$ が置換されている場合、 $L^{2B}$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0462】

$L^{2C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$

員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ が置換されている場合、 $L^{2C}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ が置換されている場合、 $L^{2C}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2C}$ が置換されている場合、 $L^{2C}$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0463】

$L^{2D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロア

ルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ が置換されている場合、 $L^{2D}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ が置換されている場合、 $L^{2D}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{2D}$ が置換されている場合、 $L^{2D}$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0464】

$L^{2E}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換

基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、L<sup>2E</sup>は、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OP(O)<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、L<sup>2E</sup>は、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OP(O)<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、非置換アルキレン(例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>)、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>)、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン(例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、L<sup>2E</sup>が置換されている場合、L<sup>2E</sup>は置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>2E</sup>が置換されている場合、L<sup>2E</sup>はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>2E</sup>が置換されている場合、L<sup>2E</sup>は低級置換基で置換されている。

#### 【0465】

L<sup>3</sup>は、独立して、結合、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～30員若しくは2～5員)、又はL<sup>3A</sup>-L<sup>3B</sup>-L<sup>3C</sup>-L<sup>3D</sup>-L<sup>3E</sup>である。複数の実施形態において、L<sup>3</sup>は、独立して、結合、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)へ

テロアルキレン（例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～30員若しくは2～5員）である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して、結合、又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～50員、2～40員、2～30員、2～20員、2～30員若しくは2～5員）である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して結合である。複数の実施形態において、 $L^3$ は、結合ではない。複数の実施形態において、 $L^3$ は、独立して $L^3A-L^3B-L^3C-L^3D-L^3E$ である。

#### 【0466】

複数の実施形態において、 $L^3$ が置換されている場合、 $L^3$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^3$ が置換されている場合、 $L^3$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^3$ が置換されている場合、 $L^3$ は低級置換基で置換されている。

10

#### 【0467】

$L^3A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1\sim C_{25}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 、 $C_1\sim C_{12}$ 、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、若しくは $C_1\sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3\sim C_{10}$ 、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、若しくは $C_5\sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6\sim C_{12}$ 、 $C_6\sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^3A$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン（例えば、

20

30

40

50

C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、非置換シクロアルキレン（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、非置換アリーレン（例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、L<sup>3A</sup>が置換されている場合、L<sup>3A</sup>は置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>3A</sup>が置換されている場合、L<sup>3A</sup>はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>3A</sup>が置換されている場合、L<sup>3A</sup>は低級置換基で置換されている。

10

【0468】

L<sup>3B</sup>は、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、L<sup>3B</sup>は、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、L<sup>3B</sup>は、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH

20

30

40

50

—、—C(O)O—、—OC(O)—、—C(O)NH—、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{3B}$ が置換されている場合、 $L^{3B}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{3B}$ が置換されている場合、 $L^{3B}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{3B}$ が置換されている場合、 $L^{3B}$ は低級置換基で置換されている。

10

#### 【0469】

$L^{3C}$ は、結合、—NH—、—O—、—S—、—C(O)—、—NHC(O)—、—S(O)<sub>2</sub>C(O)—、—OPO<sub>2</sub>—O—、—OP(S)(O)—O—、—OP(S)<sub>2</sub>—O—、—S(O)NH—、—NHC(O)NH—、—C(O)O—、—OC(O)—、—C(O)NH—、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{3C}$ は、結合、—NH—、—O—、—S—、—C(O)—、—NHC(O)—、—S(O)<sub>2</sub>C(O)—、—OPO<sub>2</sub>—O—、—OP(S)(O)—O—、—OP(S)<sub>2</sub>—O—、—S(O)NH—、—NHC(O)NH—、—C(O)O—、—OC(O)—、—C(O)NH—、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員）である。複数の実施形態において、 $L^{3C}$ は、結合、—NH—、—O—、—S—、—C(O)—、—NHC(O)—、—S(O)<sub>2</sub>C(O)—、—OPO<sub>2</sub>—O—、—O

20

30

40

50

P (S) (O) -O-, -OP (S)<sub>2</sub>-O-, -S (O) NH-, -NHC (O) NH-, -C (O) O-, -OC (O) -, -C (O) NH-, 非置換アルキレン (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)、非置換ヘテロアルキレン (例えば、2~25員、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、若しくは4~5員)、非置換シクロアルキレン (例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)、非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、若しくは5~6員)、非置換アリーレン (例えば、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン (例えば、5~12員、5~10員、5~9員、若しくは5~6員) である。複数の実施形態において、L<sup>3C</sup>が置換されている場合、L<sup>3C</sup>は置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>3C</sup>が置換されている場合、L<sup>3C</sup>はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>3C</sup>が置換されている場合、L<sup>3C</sup>は低級置換基で置換されている。

10

#### 【0470】

L<sup>3D</sup>は、結合、-NH-, -O-, -S-, -C (O) -, -NHC (O) -, -S (O)<sub>2</sub>C (O) -, -OPO<sub>2</sub>-O-, -OP (S) (O) -O-, -OP (S)<sub>2</sub>-O-, -S (O) NH-, -NHC (O) NH-, -C (O) O-, -OC (O) -, -C (O) NH-, 置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アルキレン (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアルキレン (例えば、2~25員、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、若しくは4~5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換シクロアルキレン (例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、若しくは5~6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アリーレン (例えば、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアリーレン (例えば、5~12員、5~10員、5~9員、若しくは5~6員) である。複数の実施形態において、L<sup>3D</sup>は、結合、-NH-, -O-, -S-, -C (O) -, -NHC (O) -, -S (O)<sub>2</sub>C (O) -, -OPO<sub>2</sub>-O-, -OP (S) (O) -O-, -OP (S)<sub>2</sub>-O-, -S (O) NH-, -NHC (O) NH-, -C (O) O-, -OC (O) -, -C (O) NH-, 置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アルキレン (例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>、若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアルキレン (例えば、2~25員、2~20員、2~12員、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、若しくは4~5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) シクロアルキレン (例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>、若しくはC<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロシクロアルキレン (例えば、3~10員、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、若しくは5~6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アリーレン (例えば、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアリーレン (例えば、5~12員、5~10員、5~9員、若しくは5~6員) である。複数の実施形態において、L<sup>3D</sup>は、結合、-NH-, -O-, -S-

20

30

40

50

、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員）、非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員）、非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員）である。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ が置換されている場合、 $L^{3D}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ が置換されている場合、 $L^{3D}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{3D}$ が置換されている場合、 $L^{3D}$ は低級置換基で置換されている。

10

#### 【0471】

$L^{3E}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員）である。複数の実施形態において、 $L^{3E}$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキレン（例えば、 $3 \sim 10$ 員、 $3 \sim 8$ 員、 $3 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $4 \sim 5$ 員、若しくは $5 \sim 6$ 員）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアリーレン（例えば、 $5 \sim 12$ 員、 $5 \sim 10$ 員、 $5 \sim 9$ 員、若しくは $5$

20

30

40

50

～6員)である。複数の実施形態において、 $L^3E$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^3E$ が置換されている場合、 $L^3E$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^3E$ が置換されている場合、 $L^3E$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^3E$ が置換されている場合、 $L^3E$ は低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

#### 【0472】

$L^4$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員)である。複数の実施形態において、 $L^4$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロアルキレン(例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている)アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されて

いる) ヘテロアリーレン (例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員) である。複数の実施形態において、 $L^4$  は、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-S(O)_2C(O)-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン (例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、非置換アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は非置換ヘテロアリーレン (例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員) である。複数の実施形態において、 $L^4$  が置換されている場合、 $L^4$  は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^4$  が置換されている場合、 $L^4$  はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^4$  が置換されている場合、 $L^4$  は低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

#### 【0473】

$L^5$  は、結合、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアルキレン (例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアリーレン (例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員) である。複数の実施形態において、 $L^5$  は、結合、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアルキレン (例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロシクロアルキレン (例えば、3～10員、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、若しくは5～6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、若しくはフェニル)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアリーレン (例えば、5～12員、5～10員、5～9員、若しくは5～6員) である。複数の実施形態において、 $L^5$  は、結合、非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン (例えば、2～25員、2～20員、2～12員、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、若しくは4～5員)、非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ 、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若

10

20

30

40

50

5 ～ C<sub>6</sub>）、非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3 ～ 10 員、3 ～ 8 員、3 ～ 6 員、4 ～ 6 員、4 ～ 5 員、若しくは 5 ～ 6 員）、非置換アリーレン（例えば、C<sub>6</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>6</sub> ～ C<sub>10</sub>、若しくはフェニル）、又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5 ～ 12 員、5 ～ 10 員、5 ～ 9 員、若しくは 5 ～ 6 員）である。複数の実施形態において、L<sup>6</sup> が置換されている場合、L<sup>6</sup> は置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>6</sup> が置換されている場合、L<sup>6</sup> はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>6</sup> が置換されている場合、L<sup>6</sup> は低級置換基で置換されている。

#### 【0475】

L<sup>7</sup> は、独立して、結合、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）である。複数の実施形態において、L<sup>7</sup> は、独立して、結合、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）である。複数の実施形態において、L<sup>7</sup> は、独立して、結合、非置換アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）である。複数の実施形態において、L<sup>7</sup> が置換されている場合、L<sup>7</sup> は置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>7</sup> が置換されている場合、L<sup>7</sup> はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、L<sup>7</sup> が置換されている場合、L<sup>7</sup> は低級置換基で置換されている。

#### 【0476】

L<sup>10</sup> は、独立して、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）若しくは非置換員ヘテロアルケニレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）である。複数の実施形態において、L<sup>10</sup> は、独立して、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）、又は置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている）員ヘテロアルケニレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）である。複数の実施形態において、L<sup>10</sup> は、独立して、非置換アルキレン（例えば、C<sub>1</sub> ～ C<sub>25</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>20</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub>、C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub>、若しくは C<sub>1</sub> ～ C<sub>2</sub>）、非置換ヘテロアルキレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2 ～ 8 員、2 ～ 6 員、4 ～ 6 員、2 ～ 3 員、若しくは 4 ～ 5 員）、又は非置換員ヘテロアルケニレン（例えば、2 ～ 25 員、2 ～ 20 員、2 ～ 12 員、2 ～ 12 員、2

10

## 20

30

## 40

50

10

## 20

30

## 40

50

されている) アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 員ヘテロアルケニレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{14}$ は、独立して、非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、又は非置換員ヘテロアルケニレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{14}$ が置換されている場合、 $L^{14}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{14}$ が置換されている場合、 $L^{14}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{14}$ が置換されている場合、 $L^{14}$ は低級置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

#### 【0481】

$L^{17}$ は、独立して、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 若しくは非置換員ヘテロアルケニレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、又は置換 (例えば、置換基、サイズ制限置換基、若しくは低級置換基で置換されている) 員ヘテロアルケニレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{17}$ は、独立して、非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_{25}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、若しくは $C_1 \sim C_2$ )、非置換ヘテロアルキレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員)、又は非置換員ヘテロアルケニレン (例えば、 $2 \sim 25$ 員、 $2 \sim 20$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 12$ 員、 $2 \sim 8$ 員、 $2 \sim 6$ 員、 $4 \sim 6$ 員、 $2 \sim 3$ 員、若しくは $4 \sim 5$ 員) である。複数の実施形態において、 $L^{17}$ が置換されている場合、 $L^{17}$ は置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{17}$ が置換されている場合、 $L^{17}$ はサイズ制限置換基で置換されている。複数の実施形態において、 $L^{17}$ が置換されている場合、 $L^{17}$ は低級置換基で置換されている。

#### 【0482】

Aは核酸である。複数の実施形態において、核酸は、二本鎖核酸である。複数の実施形態において、核酸は、一本鎖核酸である。複数の実施形態において、二本鎖核酸は、低分子干渉RNA、低分子ヘアピン型RNA又はマイクロRNA模倣体である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は、一本鎖低分子干渉RNA、RNAseHオリゴヌクレオチド

、アンチマイクロRNAオリゴヌクレオチド、立体阻害オリゴヌクレオチド、エクソスキッピングオリゴヌクレオチド、CRISPRガイドRNA、又はアプタマーである。

【0483】

複数の実施形態において、核酸は、mRNAに相補的なアンチセンス鎖と、アンチセンス鎖に相補的なセンス鎖とを含む二本鎖核酸である。複数の実施形態において、化合物のアンチセンス鎖及びセンス鎖は、2つの別個の鎖であり、共有結合しておらず、低分子干渉RNA (siRNA) を形成する。複数の実施形態において、化合物のアンチセンス鎖及びセンス鎖は、ヌクレオチドリンカーによって共有結合し、低分子ヘアピン型RNA (shRNA) を形成する。複数の実施形態において、化合物は、mRNAに相補的なアンチセンス鎖を含む一本鎖核酸 (ssRNAi) である。

10

【0484】

複数の実施形態において、核酸は、二本鎖領域を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含む二本鎖核酸であり、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、15～25ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、mRNAのヌクレオチド配列と少なくとも90%相補的であり、センス鎖のヌクレオチド配列は、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列に対して2個を超えるミスマッチを有さない。

【0485】

複数の実施形態において、核酸は、アンチセンス鎖を含む一本鎖核酸であり、アンチセンス鎖は、15～25ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、mRNAのヌクレオチド配列と少なくとも90%相補的である。

20

【0486】

下記に、化合物の特徴、例えば、長さ、ヌクレオチド配列、及びヌクレオチド修飾を示す。アンチセンス鎖の実施形態は、一本鎖核酸又は二本鎖核酸のアンチセンス鎖に適用され得ることが理解される。さらに、センス鎖の実施形態は、siRNA及びshRNAを含む本明細書に提供される任意の二本鎖核酸のセンス鎖に適用され得ることが理解される。

【0487】

複数の実施形態において、核酸は、センス鎖にハイブリダイズするアンチセンス鎖を含む二本鎖核酸であり、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して15～25ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して17～23ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して19～21ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して21～23ヌクレオチド長である。

30

【0488】

複数の実施形態において、核酸は一本鎖核酸であり、一本鎖核酸は8～30ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は12～25ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は15～25ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は17～23ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は19～21ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、一本鎖核酸は21～23ヌクレオチド長である。

40

【0489】

複数の実施形態において、アンチセンス鎖は15～25ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は17～23ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は19～21ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は21～23ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は15ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は16ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は17ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は18ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は19ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は20ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセン

50

ス鎖は 2 1 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 2 2 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 2 3 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 2 4 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 2 5 ヌクレオチド長である。

【0490】

複数の実施形態において、センス鎖は 1 5 ～ 2 5 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 7 ～ 2 3 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 9 ～ 2 1 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 1 ～ 2 3 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 5 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 6 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 7 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 8 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 1 9 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 0 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 1 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 2 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 3 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 4 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、センス鎖は 2 5 ヌクレオチド長である。

10

【0491】

複数の実施形態において、センス鎖の長さは、アンチセンス鎖の長さと同じである。複数の実施形態において、センス鎖の長さは、アンチセンス鎖の長さよりも長い。複数の実施形態において、センス鎖の長さは、アンチセンス鎖の長さよりも短い。

20

【0492】

二本鎖核酸の二本鎖領域は、センス鎖及びアンチセンス鎖の長さに応じて、1 5 ～ 2 5 核酸塩基対長であり得る。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 7 ～ 2 3 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 9 ～ 2 1 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 1 ～ 2 3 ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 5 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 6 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 7 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 8 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 1 9 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 0 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 1 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 2 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 3 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 4 核酸塩基対長である。複数の実施形態において、二本鎖領域は 2 5 核酸塩基対長である。

30

【0493】

複数の実施形態において、センス鎖のヌクレオチド配列は、二本鎖核酸のアンチセンス鎖のヌクレオチド配列に対して 1 個を超えるミスマッチを有さない。複数の実施形態において、センス鎖のヌクレオチド配列は、二本鎖核酸のアンチセンス鎖のヌクレオチド配列に対してミスマッチを有さない。一本鎖ヌクレオチドオーバーハング及びヌクレオチドリンカーは、本明細書で提供される二本鎖核酸の二本鎖領域内のミスマッチの数を決定する目的では考慮されない。例えば、2 3 ヌクレオチド長のアンチセンス鎖と 2 1 ヌクレオチド長のセンス鎖とを含む二本鎖核酸は、センス鎖のヌクレオチド配列がその長さにわたってアンチセンス鎖のヌクレオチド配列と完全に相補的である限り、二本鎖領域にわたってミスマッチを有さない。或いは、2 0 ヌクレオチド長のセンス鎖、2 2 ヌクレオチド長のアンチセンス鎖、及び 8 ヌクレオチド長のヌクレオチドリンカーを含む二本鎖核酸は、センス鎖のヌクレオチド配列がその長さにわたってアンチセンス鎖のヌクレオチド配列と完全に相補的である限り、二本鎖領域にわたってミスマッチを有し得ない。

40

【0494】

複数の実施形態において、二本鎖核酸は 1 9 ヌクレオチド長のアンチセンス鎖及び 1 9

50

ヌクレオチド長のセンス鎖を含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 22ヌクレオチド長であり、センス鎖は 20ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は 23ヌクレオチド長であり、センス鎖は 21ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、3'末端に2つのデオキシチミジンを含む23ヌクレオチド長であり、センス鎖は、3'末端に2つのデオキシチミジンを含む21ヌクレオチド長である。

#### 【0495】

複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、又は 25ヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 15個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 16個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 17個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 18個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 19個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 20個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 21個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、標的 mRNA の少なくとも 22個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 23個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の少なくとも 24個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA の 25個の連続するヌクレオチドと少なくとも 90%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA と少なくとも 95%相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、標的 mRNA と 100%相補的である。

#### 【0496】

アンチセンス鎖及びセンス鎖が共有結合していない別個の鎖である二本鎖核酸を含む化合物の実施形態では、末端ヌクレオチドが核酸塩基対を形成してもよく、この場合、二本鎖核酸の末端は平滑末端である。或いは、アンチセンス鎖及び／又はセンス鎖の1つ以上の不対ヌクレオチドが相補鎖の末端を越えて伸長し、1つ以上の末端一本鎖ヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングが生じてもよい。複数の実施形態において、二本鎖核酸の 5'末端及び3'末端の少なくとも一方が平滑末端である。一実施形態において、二本鎖核酸の 5'末端と3'末端の両方が平滑末端である。複数の実施形態において、二本鎖核酸の少なくとも1つの末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、二本鎖核酸の各末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、二本鎖核酸の一端は平滑末端であり、二本鎖核酸の他端はヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、その3'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖は、その3'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、その3'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の少なくとも一方は、その5'末端にヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、各々の5'末

端にヌクレオチドオーバーハングを含む。

【0497】

複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、1～5つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、1つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、2つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、3つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、3つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、4つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、5つの一本鎖ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングの一本鎖ヌクレオチドの少なくとも1つが修飾ヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングの一本鎖ヌクレオチドの各々が修飾ヌクレオチドである。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、2'-O-メチルヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、2つの一本鎖ヌクレオチドであり、各ヌクレオチドは、2'-O-メトキシエチルヌクレオチドである。

10

【0498】

複数の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端のヌクレオチドオーバーハングの少なくとも1つのヌクレオチドは、標的mRNAの対応するヌクレオチドに相補的である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端のヌクレオチドオーバーハングの各々のヌクレオチドは、標的mRNAの対応するヌクレオチドに相補的である。いくつかの実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端のヌクレオチドオーバーハングの少なくとも1つのヌクレオチドは、標的mRNAの対応するヌクレオチドに相補的ではない。複数の実施形態において、アンチセンス鎖の3'末端のヌクレオチドオーバーハングの各々のヌクレオチドは、標的mRNAの対応するヌクレオチドに相補的ではない。

20

【0499】

複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングの少なくとも1つの一本鎖ヌクレオチドは、デオキシチミジンヌクレオチドである。複数の実施形態において、ヌクレオチドオーバーハングは、2つの一本鎖ヌクレオチドであり、各ヌクレオチドは、デオキシチミジンヌクレオチドである。複数の実施形態において、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列は、2つのデオキシチミジンヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖は、2つのデオキシチミジンヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、アンチセンス鎖及びセンス鎖は、2つのデオキシチミジンヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングを含む。

30

【0500】

平滑末端又はヌクレオチドオーバーハングを含む二本鎖核酸の非限定的な例を、下記の表2に示す。

【0501】

第1の例では、アンチセンス鎖が21ヌクレオチド長であり、センス鎖が21ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列が二本鎖領域にわたってセンス鎖のヌクレオチド配列に完全に相補的である場合、二本鎖領域の長さは19核酸塩基対であり、二本鎖核酸の各末端はdTdTオーバーハングを有する。

40

【0502】

第2の例では、アンチセンス鎖が21ヌクレオチド長であり、センス鎖が19ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列が二本鎖領域にわたってセンス鎖のヌクレオチド配列に完全に相補的である場合、二本鎖領域の長さは19核酸塩基対であり、アンチセンス鎖の3'末端はdTdTオーバーハングを含む。

【0503】

第3の例では、アンチセンス鎖が19ヌクレオチド長であり、センス鎖が19ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチド配列が二本鎖領域にわたってセンス鎖のヌ

50

クレオチド配列と完全に相補的である場合、二本鎖領域の長さは19核酸塩基対であり、各末端は平滑末端である。

【0504】

第4の例では、アンチセンス鎖が23ヌクレオチド長であり、センス鎖が21ヌクレオチド長である場合、二本鎖領域の長さは21核酸塩基対であり、アンチセンス鎖の3'末端は2ヌクレオチドオーバーハングを含む。

【0505】

【表6】

表2: 二本鎖核酸の例

| 鎖      | 長さ | Nb対 | 末端型                 | ヌクレオチド配列                    | 配列番号 |
|--------|----|-----|---------------------|-----------------------------|------|
| センス    | 21 | 19  | オーバーハング/<br>オーバーハング | 5'-GAUGAUGUUUGAAACUAUUTT-3' | 1    |
| アンチセンス | 21 |     |                     | 3'-TTCUACUACAAACUUUGAUAA-5' | 2    |
| センス    | 19 | 19  | オーバーハング/<br>平滑      | 5'-GAUGAUGUUUGAAACUAUU-3'   | 3    |
| アンチセンス | 21 |     |                     | 3'-TTCUACUACAAACUUUGAUAA-5' | 2    |
| センス    | 19 | 19  | 平滑/<br>平滑           | 5'-GAUGAUGUUUGAAACUAUU-3'   | 3    |
| アンチセンス | 19 |     |                     | 3'-CUACUACAAACUUUGAUAA-5'   | 4    |
| センス    | 21 | 21  | オーバーハング/<br>平滑      | 5'-GAUGAUGUUUGAAACUAUU-3'   | 3    |
| アンチセンス | 23 |     |                     | 3'-UUCUACUACAAACUUUGAUAA-5' | 5    |

【0506】

ヌクレオチドリンカーを含む二本鎖核酸の実施形態では、ヌクレオチドリンカーによって連結されていない末端が平滑末端を形成してもよく、又は1つ以上の一本鎖ヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングを形成してもよい。複数の実施形態において、二本鎖核酸の非連結末端は平滑末端である。複数の実施形態において、非連結末端は、1つ以上の一本鎖ヌクレオチドのヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、ガイド鎖の非連結末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖の非連結末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、ガイド鎖の3'末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖の3'末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖の5'末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。複数の実施形態において、センス鎖の5'末端は、ヌクレオチドオーバーハングを含む。

【0507】

アンチセンス鎖及びセンス鎖がヌクレオチドリンカーによって共有結合している二本鎖核酸の実施形態では、ヌクレオチドリンカーは、4～16ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは4ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは4ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは5ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは6ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは7ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは8ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは9ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは10ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは11ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは12ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは13ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは14ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは15ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは16ヌクレオチド長である。

て、ヌクレオチドリンカーは13ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは14ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは15ヌクレオチド長である。複数の実施形態において、ヌクレオチドリンカーは16ヌクレオチド長である。

#### 【0508】

複数の実施形態において、Aの核酸は、1つ以上の修飾ヌクレオチドを含む。修飾ヌクレオチドは、例えば、細胞取り込みの増強、他のオリゴヌクレオチド又は核酸標的に対する親和性の増強、ヌクレアーゼの存在下における安定性の増大、及び／又は免疫刺激の減少などの望ましい特性のために、非修飾形態よりも選択される場合がある。

#### 【0509】

複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分、修飾ヌクレオチド間結合及び5'末端修飾リン酸基のうちの1つ以上を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾糖部分を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド間結合を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾5'末端リン酸基を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の5'炭素に修飾を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の3'炭素に修飾を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の2'炭素に修飾を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、アンチセンス鎖又はセンス鎖の5'末端にある。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、アンチセンス鎖又はセンス鎖の3'末端にある。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、アンチセンス鎖又はセンス鎖の内部ヌクレオチドにある。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の2'、3又は5'炭素に結合したリガンドを含む。複数の実施形態において、ヌクレオチドは、核酸塩基に結合したリガンドを含む。

#### 【0510】

複数の実施形態において、核酸は、1つ以上の修飾糖部分を含む。複数の実施形態において、修飾糖部分は、天然に存在するRNAの2'-OH又はDNAの2'-Hと比較して、2'修飾、すなわちペンタフラノシル糖の2'炭素における修飾を含む。複数の実施形態において、ペンタフラノシル糖の2'炭素における修飾は、F、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>（「2'-OMe」又は「2'-O-メチル」とも称する）、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>（「2'-O-メトキシエチル」又は「2'-MOE」とも称する）、2'-O（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、O-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-O-N（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>、-O（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>O（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>N（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>、及びO-CH<sub>2</sub>-C（=O）-N（H）CH<sub>3</sub>から選択される。

#### 【0511】

複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは修飾糖部分を含み、リボースは2'炭素と4'炭素との間に共有結合を有する。そのような修飾糖部分は、「二環式糖修飾」と称され得る。複数の実施形態において、二環式糖の共有結合は、「LNA」としても知られるメチレンオキシ結合（4'-CH<sub>2</sub>-O-2'）である。複数の実施形態において、二環式糖の共有結合は、「ENA」としても知られるエチレンオキシ結合（4'-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-O-2'）である。複数の実施形態において、二環式部分の共有結合は、「拘束エチル」又は「cEt」としても知られるメチル（メチレンオキシ）結合（4'-CH（CH<sub>3</sub>）-O-2'）である。特定の実施形態において、-CH（CH<sub>3</sub>）-架橋は、S配向（「S-cEt」）で拘束される。特定の実施形態において、-CH（CH<sub>3</sub>）-架橋は、R配向（「R-cEt」）で拘束される。複数の実施形態において、二環式糖の共有結合は、「c-MOE」としても知られる（4'-CH（CH<sub>2</sub>-OMe）-O-2'結合である。複数の実施形態において、二環式糖は、アルファ配置のD糖である。特定のこのような実施形態において、二環式糖は、ベータ配置のD糖である。特定のこのような実施形態において、二環式糖は、アルファ配置のL糖である。特定のこのような実施形態において、二環式糖は、ベータ配置のL糖である。

#### 【0512】

10

20

30

40

50

複数の実施形態において、修飾糖部分は、2'-フルオロ修飾、2'-O-メチル修飾、2'-O-メトキシエチル修飾、及び二環式糖修飾から選択される2'-修飾を含む。

【0513】

複数の実施形態において、修飾糖部分は、4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'結合、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'結合、4'-CH(CH<sub>2</sub>OMe)-O-2'結合、4'-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-O-2'結合、及び4'-CH<sub>2</sub>-N(H)-O-2'結合から選択される二環式糖修飾を含む。

【0514】

複数の実施形態において、修飾糖部分は、「アンロックド糖修飾」としても知られる、糖環の2'炭素と3'炭素との間に結合のない非環式ヌクレオシド誘導体を含む。

10

【0515】

複数の実施形態において、修飾糖部分は、「ヘキシトール核酸」又は「HNA」としても知られる1,5-アンヒドロヘキシトール核酸である。

【0516】

複数の実施形態において、ペンタフラノシル糖の酸素が硫黄で置換され、チオ糖を形成する。複数の実施形態において、チオ糖は、2'炭素が修飾されている。

【0517】

複数の実施形態において、修飾糖部分は、モルホリノ部分である。

【0518】

複数の実施形態において、修飾糖部分を含む修飾ヌクレオチドは、2'-フルオロヌクレオチド、2'-O-メチルヌクレオチド、2'-O-メトキシエチルヌクレオチド、及び二環式糖ヌクレオチドから選択される。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の2'炭素にフルオロ置換を有する2'-フルオロヌクレオチドである。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の2'炭素に2'-O-メチル置換を有する2'-O-メチルヌクレオチドである。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ペンタフラノシル糖の2'炭素に2'-O-メトキシエチル置換を有する2'-O-メトキシエチルヌクレオチドである。他の修飾ヌクレオチドも同様に名称を挙げることができる。

20

【0519】

複数の実施形態において、核酸は、1つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。複数の実施形態において、修飾ヌクレオチド間結合は、メチルホスホネートヌクレオチド間結合である。

30

【0520】

複数の実施形態において、核酸は、ヒドロキシル基、リン酸基、又は修飾リン酸基を含む。複数の実施形態において、修飾リン酸基は、5'-(E)-ビニルホスホネートである。

【0521】

複数の実施形態において、アンチセンス鎖の少なくとも1つのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである。複数の実施形態において、センス鎖の少なくとも1つのヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである。複数の実施形態において、二本鎖領域を形成するアンチセンス鎖の各ヌクレオチドが修飾ヌクレオチドである。複数の実施形態において、二本鎖領域を形成するセンス鎖の各ヌクレオチドが修飾ヌクレオチドを含む。

40

【0522】

複数の実施形態において、センス鎖の5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及びセンス鎖の3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。複数の実施形態において、アンチセンス鎖の5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及びアンチセンス鎖の3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。複数の実施形態において、センス鎖の5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及びセンス鎖の3'末端の最後の2つのヌクレ

50

50

**【 0 5 2 7 】**

10

**【 0 5 2 8 】**

20

30

40

【 0 5 3 0 】

50

ド 2、4、6、8、10、14、16、18 及び 20 が 2' -フルオロヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。このような修飾パターンは、以下のパターン V I I によって表すことができる：

5' -  $N_M^S N_F^S N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_M N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M^S N_M^S N_M - 3'$  (式中、「 $N_M$ 」は 2' -O-メチルヌクレオチドであり、「 $N_F$ 」は 2' -フルオロヌクレオチドであり、上付き文字「S」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合はホスホジエステルヌクレオチド間結合である)。

10

【0531】

複数の実施形態において、センス鎖は、21ヌクレオチド長であり、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19 及び 21 が 2' -フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、12、14、16、18 及び 20 が 2' -O-メチルヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。このような修飾パターンは、以下のパターン V I I I によって表すことができる：

5' -  $N_F^S N_M^S N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_F N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M^S N_M^S N_F - 3'$  (式中、「 $N_M$ 」は 2' -O-メチルヌクレオチドであり、「 $N_F$ 」は 2' -フルオロヌクレオチドであり、上付き文字「S」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合はホスホジエステルヌクレオチド間結合である)。

20

【0532】

複数の実施形態において、アンチセンス鎖は、23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19、21、22 及び 23 が 2' -O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、12、14、16、18 及び 20 が 2' -フルオロヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。このような修飾パターンは、以下のパターン I X によって表すことができる：

5' -  $N_M^S N_F^S N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_M N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M^S N_M^S N_M - 3'$  (式中、「 $N_M$ 」は 2' -O-メチルヌクレオチドであり、「 $N_F$ 」は 2' -フルオロヌクレオチドであり、上付き文字「S」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合はホスホジエステルヌクレオチド間結合である)。

30

【0533】

複数の実施形態において、センス鎖は、21ヌクレオチド長であり、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、12、13、15、17、19 及び 21 が 2' -フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、14、16、18 及び 20 が 2' -O-メチルヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。このような修飾パターンは、以下のパターン X によって表すことができる：

5' -  $N_F^S N_M^S N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_F N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M N_F N_M^S N_M^S N_F - 3'$  (式中、「 $N_M$ 」は 2' -O-メチルヌクレオチドであり、「 $N_F$ 」は 2' -フルオロヌクレオチドであり、上付き文字「S」はホスホロチオエートヌクレオチ

40

50

10

## 20

30

40

## 50

50

50

## 50

50

50

## 50

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖領域を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖は siRNA を形成する）、アンチセンス鎖は 21 ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 5' 末

端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - O - メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、14、16 及び 18 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 20 及び 21 が  $\beta$  - D - デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は 21 ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、14、16 及び 18 が 2' - O - メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 20 及び 21 が  $\beta$  - D - デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターン I によって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターン II によって表される修飾パターンを有する。

10

## 【0538】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖は siRNA を形成する）、アンチセンス鎖は 19 ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - O - メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、14、16 及び 18 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は 21 ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、14、16 及び 18 が 2' - O - メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 20 及び 21 が  $\beta$  - D - デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターン III によって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターン II によって表される修飾パターンを有する。

20

30

## 【0539】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖は siRNA を形成する）、アンチセンス鎖は 21 ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - O - メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、14、16 及び 18 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 20 及び 21 が  $\beta$  - D - デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は 19 ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、13、15、17 及び 19 が 2' - フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、12、1

40

50

4、16及び18が2'-O-メチルヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターンIによって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターンIVによって表される修飾パターンを有する。

【0540】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖はsiRNAを形成する）、アンチセンス鎖は19ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17及び19が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16及び18が2'-フルオロヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は19ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17及び19が2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16及び18が2'-O-メチルヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターンIIIによって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターンIVによって表される修飾パターンを有する。

【0541】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖はsiRNAを形成する）、アンチセンス鎖は23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、22及び23が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20が2'-フルオロヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であり、センス鎖は21ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17、19及び21が2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20が2'-O-メチルヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターンVによって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターンVIによって表される修飾を有する。

【0542】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖はsiRNAを形成する）、アンチセンス鎖は23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、12、13、15、17、19

、21、22及び23が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、14、16、18及び20が2'-フルオロヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は21ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19及び21が2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、12、14、16、18及び20が2'-O-メチルヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターンVIIによって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターンVIIIによって表される修飾パターンを有する。

10

#### 【0543】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖はsiRNAを形成する）、アンチセンス鎖は23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19、21、22及び23が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、12、14、16、18及び20が2'-フルオロヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は21ヌクレオチド長であり、センス鎖のヌクレオチドは、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、12、13、15、17、19及び21が2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、14、16、18及び20が2'-O-メチルヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾される。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターンIXの修飾パターンを有し、センス鎖は、パターンXの修飾パターンを有する。

20

30

#### 【0544】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖はsiRNAを形成する）、アンチセンス鎖は23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、22及び23が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20が2'-フルオロヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であり、センス鎖は23ヌクレオチド長であり、センス鎖の5'末端から数えて、ヌクレオチド1、3、5、7、9、11、13、15、17、19及び21が2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド2、4、6、8、10、12、14、16、18及び20が2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド22及び23がβ-D-デオキシヌクレオチドであり、5'末端の最初の2つのヌクレオチド間結合及び3'末端の最後の2つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。そのような実施形態

40

50

において、アンチセンス鎖は、パターン V によって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターン X I によって表される修飾を有する。

【0545】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖は s i R N A を形成する）、アンチセンス鎖は 23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、12、13、15、17、19、21、22 及び 23 が 2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、14、16、18 及び 20 が 2'-フルオロヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は 23ヌクレオチド長であり、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19 及び 21 が 2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、12、14、16、18 及び 20 が 2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 22 及び 23 が  $\beta$ -D-デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターン V I I によって表される修飾パターンを有し、センス鎖は、パターン X I I によって表される修飾パターンを有する。

【0546】

複数の実施形態において、化合物は、二本鎖核酸を形成するようにハイブリダイズするアンチセンス鎖及びセンス鎖を含み、アンチセンス鎖及びセンス鎖は共有結合しておらず（すなわち、アンチセンス鎖及びセンス鎖は s i R N A を形成する）、アンチセンス鎖は 23ヌクレオチド長であり、アンチセンス鎖のヌクレオチドは、アンチセンス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、10、11、13、15、17、19、21、22 及び 23 が 2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、12、14、16、18 及び 20 が 2'-フルオロヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合であるように修飾され、センス鎖は 23ヌクレオチド長であり、センス鎖の 5' 末端から数えて、ヌクレオチド 1、3、5、7、9、11、12、13、15、17、19 及び 21 が 2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチド 2、4、6、8、10、14、16、18 及び 20 が 2'-O-メチルヌクレオチドであり、ヌクレオチド 22 及び 23 が  $\beta$ -D-デオキシヌクレオチドであり、5' 末端の最初の 2 つのヌクレオチド間結合及び 3' 末端の最後の 2 つのヌクレオチド間結合がホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、それぞれの他のヌクレオチド間結合がホスホジエステルヌクレオチド間結合である。そのような実施形態において、アンチセンス鎖は、パターン I X の修飾パターンを有し、センス鎖は、パターン X I I I の修飾パターンを有する。

【0547】

複数の実施形態において、化合物は、本明細書に記載の s i R N A を含み、各アンチセンス鎖は、パターン I の修飾パターンを有し、各センス鎖は、パターン I V の修飾パターンを有する。複数の実施形態において、化合物は、本明細書に記載の s i R N A を含み、各アンチセンス鎖は、パターン V の修飾パターンを有し、各センス鎖は、パターン V I の修飾パターンを有する。複数の実施形態において、化合物は、本明細書に記載の s i R N A を含み、各アンチセンス鎖は、パターン V I I の修飾パターンを有し、各センス鎖は、パターン V I I I の修飾パターンを有する。複数の実施形態において、化合物は、本明細

書に記載の s i R N A を含み、各アンチセンス鎖は、パターン I X の修飾パターンを有し、各センス鎖は、パターン X の修飾パターンを有する。

【0548】

医薬塩及び組成物

本明細書で提供される化合物は、医薬塩として存在し得る。複数の実施形態において、医薬塩はナトリウム塩である。

【0549】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸と共に形成され得る。塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基と共に形成され得る。塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられ；アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が特に好ましい。塩を誘導することができる有機塩基としては、例えば、第1級、第2級及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミンが挙げられる。1987年9月11日に公開された Johnston らの国際公開第87/05297号パンフレット（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているように、多くのこのような塩が当技術分野で公知である。

【0550】

複数の実施形態において、本明細書で提供される化合物の結合の非架橋ヘテロ原子（例えば、 $S^-$ 又は $O^-$ ）は、プロトン化されていてもよく、又は $Na^+$ 、 $K^+$ などの対イオンと結合していてもよい。化合物の許容される塩（例えば、薬学的に許容される塩）は、分子当たりの非架橋ヘテロ原子よりも少ないカチオン性対イオン（例えば、 $Na^+$ 、 $K^+$ など）を含んでいてもよい（すなわち、一部の非架橋ヘテロ原子はプロトン化されており、一部は対イオンと会合している）。複数の実施形態において、ヌクレオチドの炭素に $-L^3-L^4-$ を結合するリン酸架橋は、非架橋ヘテロ原子を含む。複数の実施形態において、核酸のホスホジエステル結合は、非架橋ヘテロ原子を含む。複数の実施形態において、核酸のホスホロチオエート架橋は、非架橋ヘテロ原子を含む。

【0551】

本明細書に提供される化合物は、化合物及び薬学的に許容される希釈剤を含む医薬組成物として存在し得る。複数の実施形態において、化合物は、薬学的に許容される希釈剤中に存在する。複数の実施形態において、薬学的に許容され得る希釈剤は、滅菌水溶液である。複数の実施形態において、滅菌水溶液は、滅菌生理食塩水である。

【0552】

医薬組成物は、化合物の意図された投与様式と適合するように調製され得る。化合物の投与経路には、静脈内、皮内、皮下、経皮、筋肉内、局所及び眼球投与が含まれる。

【0553】

医薬組成物は、注射の形態で眼球投与するために調製され得る。注射に好適な医薬組成物には、滅菌生理食塩水を含む滅菌水溶液が含まれる。注射に好適な医薬組成物はまた、続いて注射の調製時に薬学的に許容される希釈剤で再構成される凍結乾燥化合物であってもよい。

【0554】

或いは、医薬組成物は、眼懸濁液（すなわち、点眼剤）の形態で眼に眼球投与するために調製してもよい。眼球投与に好適な追加の医薬製剤には、エマルジョン、軟膏、水性ゲ

10

20

30

40

50

ル、ナノミセル、ナノ粒子、リポソーム、デンドリマー、インプラント、コンタクトレンズ、ナノ懸濁液、マイクロニードル、及び *in situ* 感熱性ゲルが含まれる。

【0555】

使用方法

複数の実施形態において、細胞を式Ⅰの化合物に接触させることを含む方法が本明細書に提供される。複数の実施形態において、接触はインビトロで生じる。複数の実施形態において、接触はエキスピボで生じる。複数の実施形態において、接触はインビボで生じる。

【0556】

複数の実施形態において、対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書に提供される。複数の実施形態において、対象は、眼、肝臓、腎臓、心臓、脂肪組織、肺、筋肉又は脾臓の疾患又は障害を有する。複数の実施形態において、本明細書に提供される化合物は、静脈内投与によって投与される。複数の実施形態において、本明細書に提供される化合物は、皮下投与によって投与される。複数の実施形態において、本明細書に提供される化合物は、髄腔内投与によって投与される。複数の実施形態において、本明細書に提供される化合物は、脳室内投与によって投与される。複数の実施形態において、本明細書に提供される化合物は、眼球投与によって投与される。複数の実施形態において、眼球投与は、眼内投与である。眼内投与は、眼の特定の領域に注射することによって達成される。複数の実施形態において、眼内投与は、結膜下投与である。複数の実施形態において、眼内投与は、硝子体内投与である。複数の実施形態において、眼内投与は、球後投与である。複数の実施形態において、眼内投与は、前房内投与である。複数の実施形態において、眼球投与は、局所投与である。複数の実施形態において、局所投与は、眼懸濁液の投与を含む。複数の実施形態において、局所投与は、軟膏の投与を含む。

【0557】

複数の実施形態において、療法で使用される式Ⅰの化合物が本明細書に提供される。複数の実施形態において、医薬の調製に使用される式Ⅰの化合物が本明細書に提供される。

【0558】

複数の実施形態において、核酸を対象内の細胞に入れる方法であって、前記対象に式Ⅰの化合物を投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0559】

複数の実施形態において、式Ⅰの化合物を含む細胞が本明細書に提供される。

【0560】

一態様では、治療有効量の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象の疾病を治療する方法が提供される。

【0561】

ヌクレオチド配列

本出願に添付される配列表は、必要に応じて各ヌクレオチド配列を「RNA」又は「DNA」のいずれかとして特定するが、実際には、これらの配列は、本明細書で指定される化学修飾と組み合わせて修飾されてもよい。当技術分野の当業者であれば、配列表において、修飾ヌクレオチドを記載するための「RNA」又は「DNA」などの表記は幾分恣意的であることを容易に理解するであろう。例えば、2'-O-メチル糖部分及びチミン塩基を含むヌクレオチドを含む本明細書で提供される核酸は、ヌクレオチドが修飾されており、天然に存在するDNAヌクレオチドではないものの、配列表ではDNA残基として記載され得る。

【0562】

したがって、配列表に示されるヌクレオチド配列は、限定されないが、修飾核酸塩基を有するそのようなヌクレオチド配列を含む、天然又は修飾RNA及び／又はDNAの任意の組合せを含むヌクレオチド配列を包含することが意図される。さらなる例として、限定されないが、配列表中のヌクレオチド配列「ATCGATCG」を有する核酸は、修飾さ

10

20

30

40

50

れているか非修飾であるかにかかわらず、そのようなヌクレオチド配列を有する任意の核酸を包含し、限定されないが、RNA塩基を含むそのような核酸、例えば配列「AUCGAUCG」を有する核酸、及び「AUCGATCG」などのいくつかのDNA塩基及びいくつかのRNA塩基を有する核酸、並びに「ATmeCGAUCG」などの他の修飾塩基を有するオリゴヌクレオチドが挙げられ、ここで、meCは5-メチルシトシンを示す。

【0563】

#### 製剤

インビトロ及び治療剤としての両方の化合物の使用を容易にするために、様々な製剤が利用可能である。したがって、複数の実施形態において、本明細書で提供される化合物は製剤中に存在する。

【0564】

化合物は、細胞へのトランスフェクションを容易にするために、カチオン性脂質と共に製剤化され得る。トランスフェクションに好適なカチオン性脂質試薬としては、リポフェクタミン試薬、例えばリポフェクタミンRNAiMAXが挙げられる。

【0565】

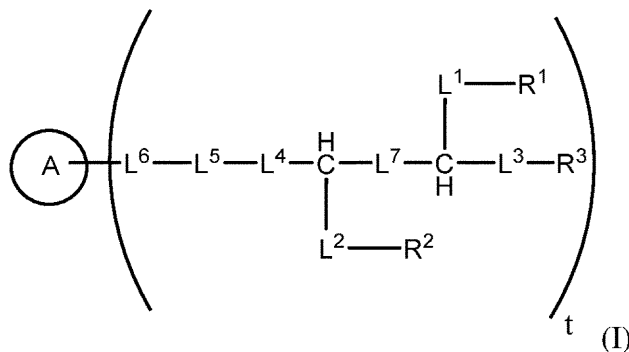
治療剤としてインビボで使用するために、核酸化合物を脂質ナノ粒子にカプセル化することができる。脂質ナノ粒子は、一般的に、カチオン性脂質、非カチオン性脂質、及びナノ粒子の凝集を防止する脂質を含む。好適なカチオン性脂質としては、DLin-MC3-DMA（（6Z，9Z，28Z，31Z）-ヘプタトリアコンタ-6，9，28，31-テトラエン-19-イル4-（ジメチルアミノ）ブタノエート）、DLin-KC2-DMA（2，2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1，3]-ジオキソラン）及びリピドイドC12-200が挙げられる。好適な非カチオン性脂質としては、例えば、DOPC（1，2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン）及びDSPC（1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン）が挙げられる。凝集を防止する脂質の例としては、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）-脂質、例えば、PEG-C-DMA（3-N-〔（ω-メトキシポリ（エチレングリコール）2000）カルバモイル〕-1，2-ジミリスチルオキシ-プロピルアミン）、PEG2000-C-DMG（α-（3-〔1，2-ジ（ミリスチルオキシ）プロポキシ〕カルボニルアミノ）プロピル）-ω-メトキシ、ポリオキシエチレン）及びmPEG-DSPPE（1，2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-〔メトキシ（ポリエチレングリコール）-2000〕）が挙げられる。

【0566】

#### 実施形態

実施形態P1．以下の構造：

【化81】



を有する化合物であって、  
式中、

Aは核酸であり；

L<sup>4</sup>及びL<sup>6</sup>は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NH<sub>2</sub>

(O)－、－NH C(O)NH－、－C(O)O－、－O C(O)－、－C(O)NH－、－O P O<sub>2</sub>－O－、－O P(S)(O)－O－、－O P(S)<sub>2</sub>－O－、－S(O)<sub>2</sub>NH－、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L<sup>5</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L<sup>7</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

L<sup>1</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は L<sup>1A</sup>－L<sup>1B</sup>－L<sup>1C</sup>－L<sup>1D</sup>－L<sup>1E</sup>であり；

L<sup>2</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は L<sup>2A</sup>－L<sup>2B</sup>－L<sup>2C</sup>－L<sup>2D</sup>－L<sup>2E</sup>であり；

L<sup>3</sup>は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2～50 員ヘテロアルキレン又は L<sup>3A</sup>－L<sup>3B</sup>－L<sup>3C</sup>－L<sup>3D</sup>－L<sup>3E</sup>であり；

L<sup>1A</sup>、L<sup>1B</sup>、L<sup>1C</sup>、L<sup>1D</sup>、L<sup>1E</sup>、L<sup>2A</sup>、L<sup>2B</sup>、L<sup>2C</sup>、L<sup>2D</sup>、L<sup>2E</sup>、L<sup>3A</sup>、L<sup>3B</sup>、L<sup>3C</sup>、L<sup>3D</sup>及びL<sup>3E</sup>は、独立して、結合、－NH－、－O－、－S－、－C(O)－、－NH C(O)－、－S(O)<sub>2</sub>C(O)－、－O P O<sub>2</sub>－O－、－O P(S)(O)－O－、－O P(S)<sub>2</sub>－O－、－S(O)NH－、－NH C(O)NH－、－C(O)O－、－O C(O)－、－C(O)NH－、置換若しくは非置換 C<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>アルキレン、置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

L<sup>1A</sup>－L<sup>1B</sup>－L<sup>1C</sup>－L<sup>1D</sup>－L<sup>1E</sup>は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L<sup>1A</sup>、L<sup>1B</sup>、L<sup>1C</sup>、L<sup>1D</sup>又はL<sup>1E</sup>の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでなく、

L<sup>2A</sup>－L<sup>2B</sup>－L<sup>2C</sup>－L<sup>2D</sup>－L<sup>2E</sup>は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L<sup>2A</sup>、L<sup>2B</sup>、L<sup>2C</sup>、L<sup>2D</sup>又はL<sup>2E</sup>の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでなく、

L<sup>3A</sup>－L<sup>3B</sup>－L<sup>3C</sup>－L<sup>3D</sup>－L<sup>3E</sup>は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、L<sup>3A</sup>、L<sup>3B</sup>、L<sup>3C</sup>、L<sup>3D</sup>又はL<sup>3E</sup>の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換 2～25 員ヘテロアルキレンでなく；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、非置換 C<sub>8</sub>～C<sub>20</sub>アルキルであり；

tは、1～5の整数であり、

L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>が－NH(CO)－であり、L<sup>3</sup>及びL<sup>7</sup>が－(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>－NH(CO)－であれば、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは非置換 C<sub>15</sub>アルキルでなく、L<sup>1</sup>及びL<sup>7</sup>が－NH(CO)－であり、L<sup>2</sup>及びL<sup>3</sup>が－(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>－NH(CO)－である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは非置換 C<sub>15</sub>アルキルでない化合物。

【0567】

実施形態 P2. L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>及びL<sup>3</sup>は、独立して、置換又は非置換 2～50 員ヘテロアルキレンである、実施形態 P1 に記載の化合物。

【0568】

実施形態 P3. L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>及びL<sup>3</sup>は、独立して、R<sup>10</sup>置換又は非置換 2～50 員ヘテロアルキレンであり、R<sup>10</sup>は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換 C<sub>1</sub>～

10

20

30

40

50

C<sub>4</sub> アルキルである、実施形態 P 1 に記載の化合物。

【0569】

実施形態 P 4 . t が 1 である、実施形態 P 1 に記載の化合物。

【0570】

実施形態 P 5 . t が 2 である、実施形態 P 1 に記載の化合物。

【0571】

実施形態 P 6 . t が 3 である、実施形態 P 1 に記載の化合物。

【0572】

実施形態 P 7 . A は、二本鎖核酸、又は一本鎖核酸である、実施形態 P 1 ~ P 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0573】

実施形態 P 8 . 二本鎖核酸は、低分子干渉 RNA、低分子ヘアピン型 RNA 又はマイクロ RNA 模倣体である、実施形態 P 7 に記載の化合物。

【0574】

実施形態 P 9 . 一本鎖核酸は、一本鎖低分子干渉 RNA、RNAse H オリゴヌクレオチド、アンチマイクロ RNA オリゴヌクレオチド、立体阻害オリゴヌクレオチド、エクソスキッピングオリゴヌクレオチド、CRISPR ガイド RNA、又はアプタマーである、実施形態 P 7 に記載の化合物。

【0575】

実施形態 P 10 . A の核酸は、1 つ以上の修飾ヌクレオチドを含む、実施形態 P 1 ~ P 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0576】

実施形態 P 11 . 核酸は、1 つ以上の修飾糖部分を含む、実施形態 P 1 ~ P 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0577】

実施形態 P 12 . 修飾糖部分は、2' 修飾又はアンロックド糖修飾を含む、実施形態 P 11 に記載の化合物。

【0578】

実施形態 P 13 . 2' 修飾は、2' -フルオロ修飾、2' -O-メチル修飾、2' -O-メトキシエチル、及び二環式糖修飾から選択される、実施形態 P 12 に記載の化合物。

30

【0579】

実施形態 P 14 . 二環式糖修飾は、4' -CH(CH<sub>3</sub>) - O - 2' 結合、4' - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - O - 2' 結合、4' - CH(CH<sub>2</sub>-OMe) - O - 2' 結合、4' - CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>) - O - 2' 結合、及び 4' - CH<sub>2</sub>-N(H) - O - 2' 結合から選択される、実施形態 P 13 に記載の化合物。

【0580】

実施形態 P 15 . 修飾糖部分は、モルホリノ部分である、実施形態 P 11 に記載の化合物。

【0581】

実施形態 P 16 . 核酸は、1 つ以上の修飾ヌクレオチド間結合を含む、実施形態 P 1 ~ P 15 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0582】

実施形態 P 17 . 修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合及びホスホロジアミダイト結合から選択される、実施形態 P 16 に記載の化合物。

【0583】

実施形態 P 18 . 核酸は、ヒドロキシル基、リン酸基、又は修飾リン酸基を含む、実施形態 P 1 ~ P 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0584】

実施形態 P 19 . 修飾リン酸基は 5' - (E) - ビニルホスホネートである、実施形態 P 18 に記載の核酸化合物。

50

## 【0585】

実施形態 P 2 0 . 核酸は、センス鎖にハイブリダイズするアンチセンス鎖を含む二本鎖核酸であり、アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して 1 5 ~ 3 0 ヌクレオチド長である、実施形態 P 1 ~ P 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0586】

実施形態 P 2 1 . アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して 1 7 ~ 2 5 ヌクレオチド長である、実施形態 P 2 0 に記載の化合物。

## 【0587】

実施形態 P 2 2 . アンチセンス鎖及びセンス鎖の各々は、独立して 1 9 ~ 2 3 ヌクレオチド長である、実施形態 P 2 0 に記載の化合物。

10

## 【0588】

実施形態 P 2 3 . 核酸は一本鎖核酸であり、一本鎖核酸は 8 ~ 3 0 ヌクレオチド長である、実施形態 P 1 ~ P 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0589】

実施形態 P 2 4 . 一本鎖核酸は 1 2 ~ 2 5 ヌクレオチド長である、実施形態 P 2 3 に記載の化合物。

## 【0590】

実施形態 P 2 5 . 一本鎖核酸は 1 5 ~ 2 5 ヌクレオチド長である、実施形態 P 2 3 に記載の化合物。

## 【0591】

実施形態 P 2 6 . 一本鎖核酸は 1 7 ~ 2 3 ヌクレオチド長である、実施形態 P 2 3 に記載の化合物。

20

## 【0592】

実施形態 P 2 7 . 1 つの L<sup>6</sup> が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 3' 炭素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0593】

実施形態 P 2 8 . 3' 炭素は、3' 末端ヌクレオチドの 3' 炭素である、実施形態 P 2 7 に記載の化合物。

## 【0594】

実施形態 P 2 9 . 1 つの L<sup>6</sup> が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【0595】

実施形態 P 3 0 . 5' 炭素は、5' 末端ヌクレオチドの 5' 炭素である、実施形態 P 2 9 に記載の化合物。

## 【0596】

実施形態 P 3 1 . 1 つの L<sup>6</sup> が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 2' 炭素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0597】

実施形態 P 3 2 . 1 つの L<sup>6</sup> が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 2' ヒドロキシの酸素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【0598】

実施形態 P 3 3 . 二本鎖核酸又は一本鎖核酸がモルホリノ部分を含み、1 つの L<sup>6</sup> が、モルホリノ部分の 3' 窒素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0599】

実施形態 P 3 4 . 二本鎖核酸又は一本鎖核酸がモルホリノ部分を含み、1 つの L<sup>6</sup> が、モルホリノ部分の 6' 炭素に結合している、実施形態 P 7 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0600】

実施形態 P 3 5 . 1 つの L<sup>6</sup> が、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の核酸塩基に結合している

50

、実施形態 P 7 ～ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0601】

実施形態 P 3 6 .  $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0602】

実施形態 P 3 7 .  $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン又は置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0603】

実施形態 P 3 8 .  $L^4$  及び  $L^6$  は、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-OP(S)(O)-O-$ 、 $-OP(S)_2-O-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $R^{20}$  置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は  $R^{20}$  置換若しくは非置換 2 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、 $R^{20}$  は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、実施形態 P 1 ～ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

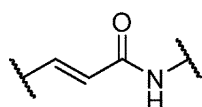
【0604】

実施形態 P 3 9 .  $R^{20}$  は、独立して、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、実施形態 P 3 8 に記載の化合物。

【0605】

実施形態 P 4 0 .  $L^6$  は、独立して、

【化 8 2】



30

である、実施形態 P 1 ～ P 3 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0606】

実施形態 P 4 1 .  $L^6$  は、独立して  $-OPO_2-O-$  である、実施形態 P 1 ～ P 3 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0607】

実施形態 P 4 2 .  $L^6$  は、独立して  $-O-$  である、実施形態 P 1 ～ P 3 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0608】

実施形態 P 4 3 .  $L^4$  は、独立して、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0609】

実施形態 P 4 4 .  $L^4$  は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{14}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{14}$  は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 20 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P 1 ～ P 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0610】

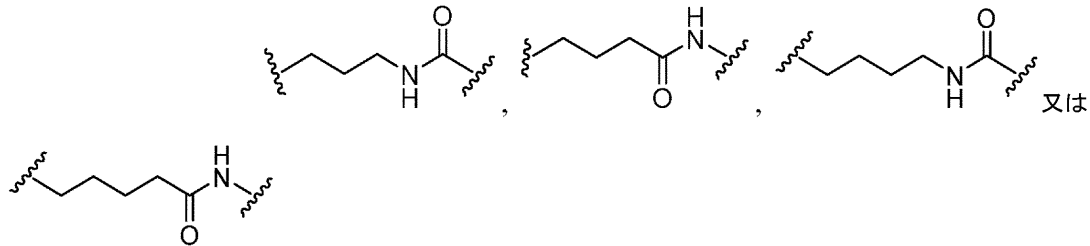
実施形態 P 4 5 .  $L^4$  は、独立して、 $-L^{14}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{14}-C(O)-$

50

O)  $-NH-$ であり、 $L^{14}$ は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0611】

実施形態 P 4 6 .  $L^4$  は、独立して、  
【化 8 3】



10

である、実施形態 P 1 ~ P 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0612】

実施形態 P 4 7 .  $L^5$  は、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0613】

実施形態 P 4 8 .  $L^5$  は、置換若しくは非置換  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキレン、又は置換若しくは非置換 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0614】

実施形態 P 4 9 .  $L^5$  は、置換若しくは非置換フェニレン、又は置換若しくは非置換 4 ~ 6 ヘテロアリーレンである、実施形態 P 1 ~ P 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0615】

実施形態 P 5 0 .  $L^5$  は、独立して結合である、実施形態 P 1 ~ P 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0616】

実施形態 P 5 1 .  $L^7$  は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0617】

実施形態 P 5 2 .  $L^7$  は、独立して結合である、実施形態 P 1 ~ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0618】

実施形態 P 5 3 .  $L^7$  は、独立して、 $-L^{17}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{17}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{17}$ は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P 1 ~ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0619】

実施形態 P 5 4 .  $L^7$  は、独立して、 $-L^{17}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{17}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{17}$ は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0620】

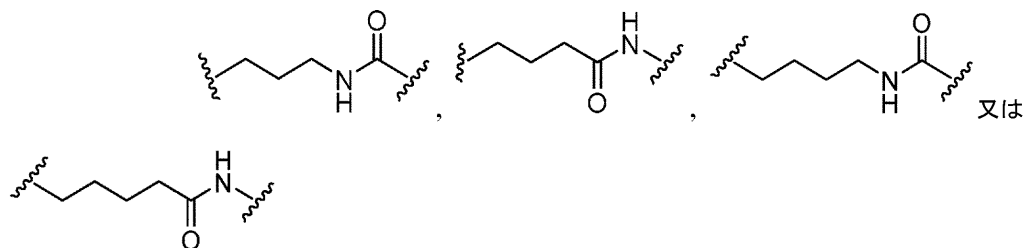
実施形態 P 5 5 .  $L^7$  は、独立して $-NHC(O)-$ である、実施形態 P 1 ~ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0621】

実施形態 P 5 6 .  $L^7$  は、独立して、

50

## 【化 8 4】



である、実施形態 P 1 ～ P 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【0 6 2 2】

実施形態 P 5 7.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、結合、又は置換若しくは非置換 2 ～ 5 0 員ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 2 3】

実施形態 P 5 8.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、 $R^{11}$  置換又は非置換 2 ～ 5 0 員ヘテロアルキレンであり、 $R^{11}$  は、オキソ、ヒドロキシル、又は非置換  $C_1 \sim C_4$  アルキルである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 2 4】

実施形態 P 5 9.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、 $-L^{10}-NH-C(O)-$ 、又は  $-L^{10}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{10}$  は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 2 0 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 2 0 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

## 【0 6 2 5】

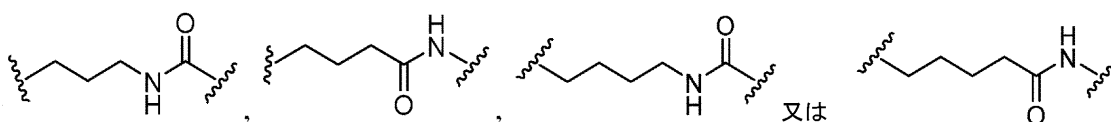
実施形態 P 6 0.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、 $-L^{10}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{10}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{10}$  は、独立して、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 2 6】

実施形態 P 6 1.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、

30

## 【化 8 5】



である、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 2 7】

実施形態 P 6 2.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、 $-O-L^{10}-NH-C(O)-$  又は  $-O-L^{10}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{10}$  は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 2 0 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【0 6 2 8】

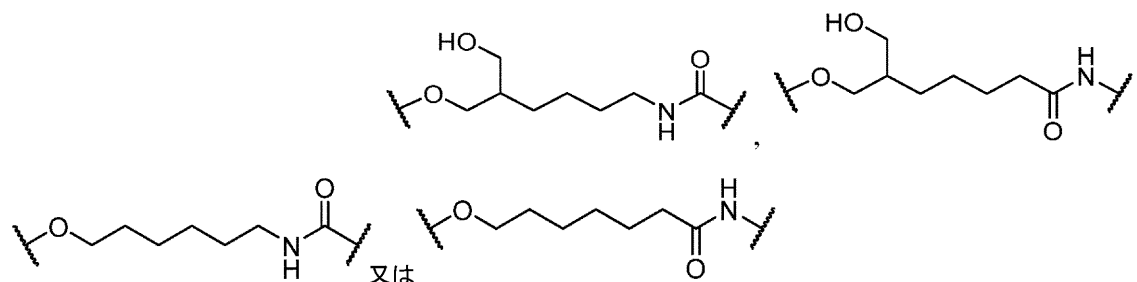
実施形態 P 6 3.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、 $-O-L^{10}-NH-C(O)-$ 、又は  $-O-L^{10}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{10}$  は、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 2 9】

実施形態 P 6 4.  $-L^6-L^5-L^4-$  は、独立して、

50

【化 8 6】



10

である、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 3 0】

実施形態 P 6 5 . - L <sup>6</sup> - L <sup>5</sup> - L <sup>4</sup> - は、独立して、- O P O <sub>2</sub> - O - L <sup>1 0</sup> - N H - C ( O ) - 又は - O P O <sub>2</sub> - O - L <sup>1 0</sup> - C ( O ) - N H - であり、L <sup>1 0</sup> は、独立して、置換若しくは非置換 C <sub>1</sub> ～ C <sub>2 0</sub> アルキレン、置換若しくは非置換 2 ～ 2 0 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2 ～ 2 0 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 3 1】

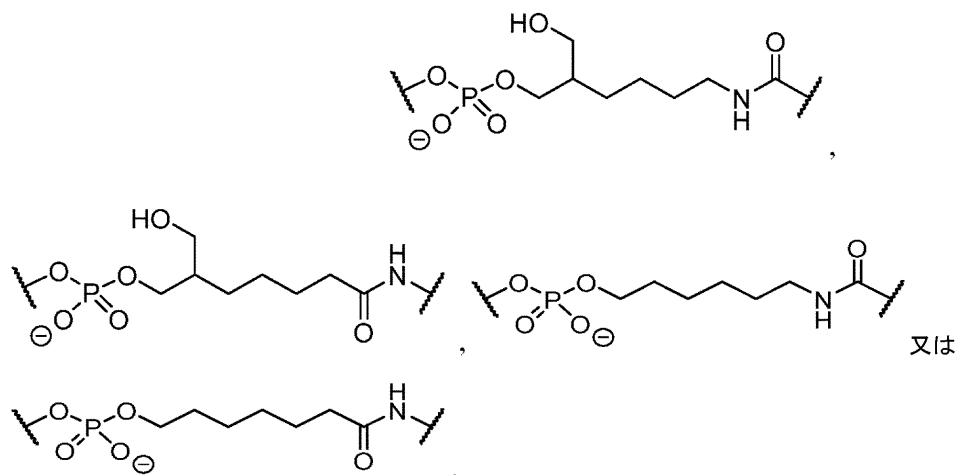
実施形態 P 6 6 . - L <sup>6</sup> - L <sup>5</sup> - L <sup>4</sup> - は、独立して、- O P O <sub>2</sub> - O - L <sup>1 0</sup> - N H - C ( O ) - 又は - O P O <sub>2</sub> - O - L <sup>1 0</sup> - C ( O ) - N H - であり、L <sup>1 0</sup> は、独立して、置換又は非置換 C <sub>1</sub> ～ C <sub>8</sub> アルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 6 3 2】

実施形態 P 6 7 . - L <sup>6</sup> - L <sup>5</sup> - L <sup>4</sup> - は、独立して、

【化 8 7】



30

である、実施形態 P 1 ～ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

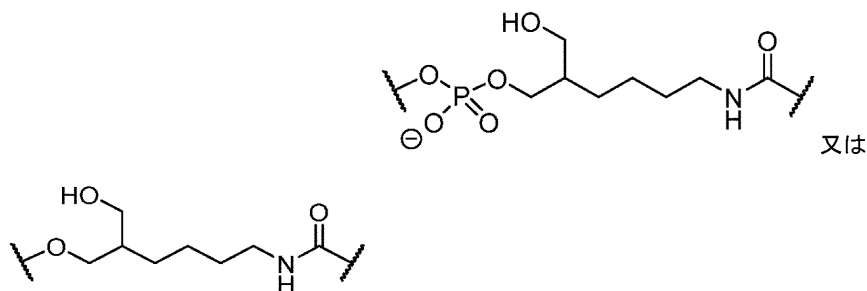
40

【0 6 3 3】

実施形態 P 6 8 . - L <sup>6</sup> - L <sup>5</sup> - L <sup>4</sup> - は、独立して、

50

【化 8 8】



10

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 3' 炭素に結合している、実施形態 P 1 ~ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

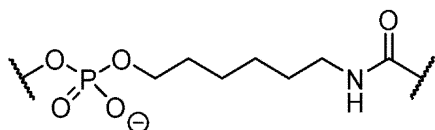
【0 6 3 4】

実施形態 P 6 9 . 3' 炭素は、3' 末端ヌクレオチドの 3' 炭素である、実施形態 P 6 8 に記載の化合物。

【0 6 3 5】

実施形態 P 7 0 . - L<sup>6</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>4</sup> - は、独立して、

【化 8 9】



20

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 5' 炭素に結合している、実施形態 P 1 ~ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

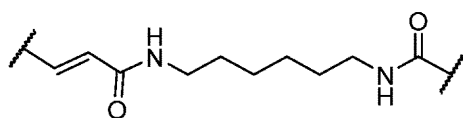
【0 6 3 6】

実施形態 P 7 1 . 5' 炭素は、5' 末端ヌクレオチドの 5' 炭素である、実施形態 P 7 0 に記載の化合物。

【0 6 3 7】

実施形態 P 7 2 . - L<sup>6</sup> - L<sup>5</sup> - L<sup>4</sup> - は、独立して、

【化 9 0】



30

であり、二本鎖核酸又は一本鎖核酸の 2' 炭素に結合している、実施形態 P 1 ~ P 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 3 8】

実施形態 P 7 3 . L<sup>1</sup> は、独立して、- N H C ( O ) -、- C ( O ) N H -、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ~ P 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0 6 3 9】

実施形態 P 7 4 . L<sup>1</sup> は、独立して - N H C ( O ) - である、実施形態 P 1 ~ P 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 4 0】

実施形態 P 7 5 . 実施形態 P 1 ~ P 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、L<sup>1A</sup> は、独立して、結合、- N H C ( O ) -、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

L<sup>1B</sup> は、独立して、結合、- O -、- N H C ( O ) -、置換若しくは非置換アルキレン

50

、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；  
L<sup>1C</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L<sup>1D</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L<sup>1E</sup>は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

【0641】

実施形態P76．実施形態P1～P72のいずれか1つに記載の化合物であって、

L<sup>1A</sup>は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

L<sup>1B</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L<sup>1C</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、置換若しくは非置換C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L<sup>1D</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

L<sup>1E</sup>は、独立して、結合、-NHC(O)-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである化合物。

【0642】

実施形態P77．実施形態P1～P72のいずれか1つに記載の化合物であって、

L<sup>1A</sup>は、独立して、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

L<sup>1B</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、非置換C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルキニレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L<sup>1C</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

L<sup>1D</sup>は、独立して、結合、-O-、-NHC(O)-、非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

L<sup>1E</sup>は、独立して-NHC(O)-である化合物。

【0643】

実施形態P78．L<sup>1</sup>は、独立して、-L<sup>11</sup>-NH-C(O)-又は-L<sup>11</sup>-C(O)-NH-であり、L<sup>11</sup>は、独立して、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキレン、置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルケニレンである、実施形態P1～P72のいずれか1つに記載の化合物。

【0644】

実施形態P79．L<sup>1</sup>は、独立して、-L<sup>11</sup>-NH-C(O)-又は-L<sup>11</sup>-C(O)-NH-であり、L<sup>11</sup>は、独立して、置換又は非置換C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキレンである、実施形態P1～P72のいずれか1つに記載の化合物。

【0645】

実施形態P80．L<sup>1</sup>は、独立して、

10

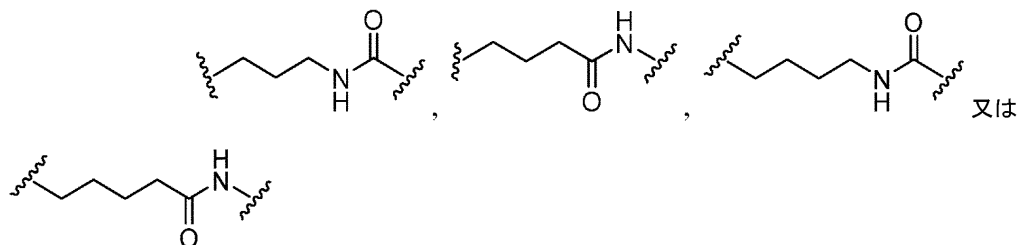
20

30

40

50

## 【化 9 1】



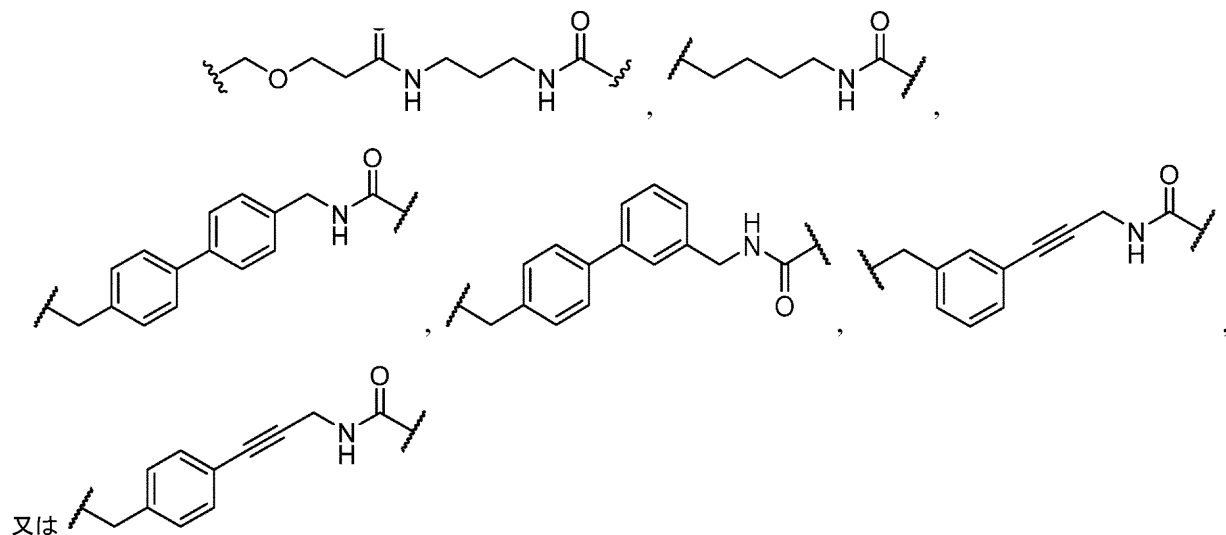
である、実施形態 P 1 ～ P 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【0 6 4 6】

実施形態 P 8 1 . L<sup>1</sup> は、結合、

## 【化 9 2】



20

である、実施形態 P 1 ～ P 7 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

## 【0 6 4 7】

実施形態 P 8 2 . L<sup>2</sup> は、独立して、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態 P 1 ～ P 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 4 8】

実施形態 P 8 3 . L<sup>2</sup> は、独立して $-NHC(O)-$ である、実施形態 P 1 ～ P 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0 6 4 9】

実施形態 P 8 4 . 実施形態 P 1 ～ P 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、L<sup>2</sup> は、L<sup>2A</sup> - L<sup>2B</sup> - L<sup>2C</sup> - L<sup>2D</sup> - L<sup>2E</sup>であり、

L<sup>2A</sup> は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

40

L<sup>2B</sup> は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L<sup>2C</sup> は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L<sup>2D</sup> は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

L<sup>2E</sup> は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

50

## 【0650】

実施形態P85. 実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物であって、 $L^2$ は、 $L^2A-L^2B-L^2C-L^2D-L^2E$ であり、

$L^2A$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

$L^2B$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^2C$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2\sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^2D$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^2E$ は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンである化合物。

10

## 【0651】

実施形態P86. 実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物であって、 $L^2$ は、 $L^2A-L^2B-L^2C-L^2D-L^2E$ であり、

$L^2A$ は、独立して、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

$L^2B$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、非置換 $C_2\sim C_8$ アルキニレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

$L^2C$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

$L^2D$ は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレン、又は非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

$L^2E$ は、独立して $-NHC(O)-$ である化合物。

20

## 【0652】

実施形態P87.  $L^2$ は、独立して、 $-L^{12}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{12}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{12}$ は、独立して、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換2～20員ヘテロアルケニレンである、実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物。

30

## 【0653】

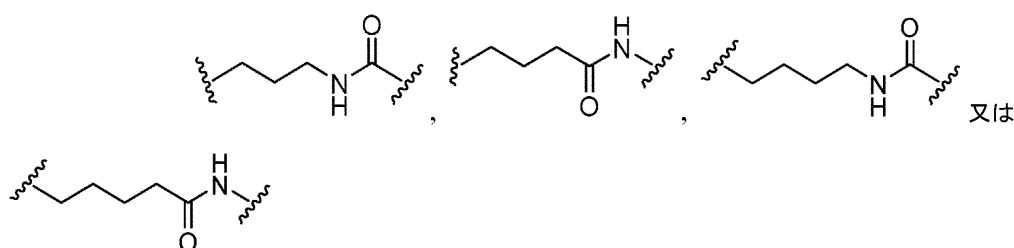
実施形態P88.  $L^2$ は、独立して、 $-L^{12}-NH-C(O)-$ 又は $-L^{12}-C(O)-NH-$ であり、 $L^{12}$ は、独立して、置換又は非置換 $C_1\sim C_8$ アルキレンである、実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0654】

実施形態P89.  $L^2$ は、独立して、

40

## 【化93】

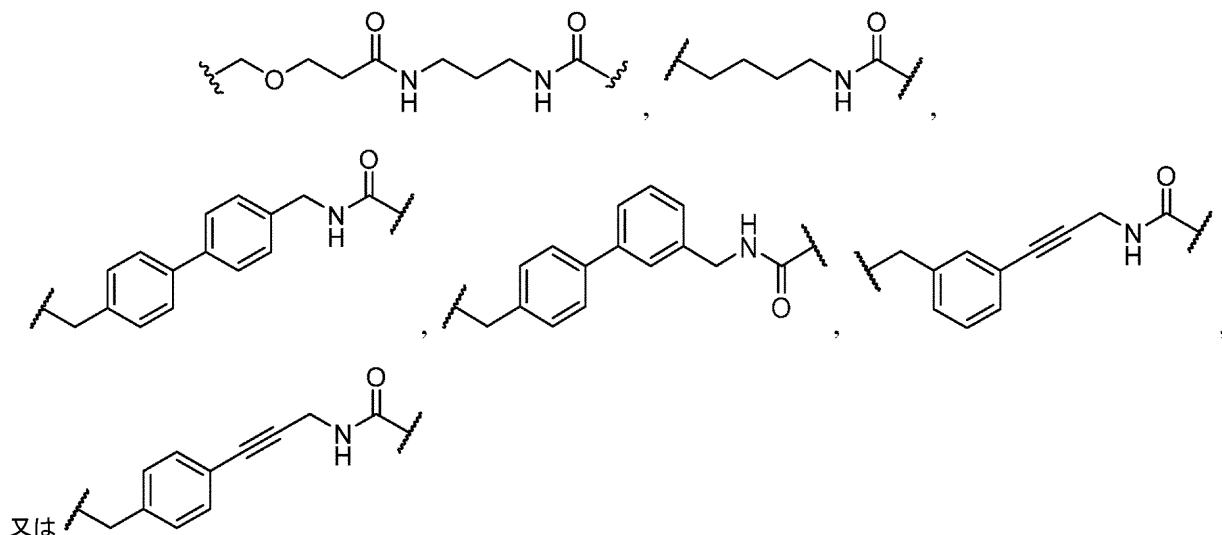


である、実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0655】

実施形態P90.  $L^2$  は、結合、  
【化94】



10

である、実施形態P1～P81のいずれか1つに記載の化合物。

【0656】

20

実施形態P91.  $L^3$  は、独立して、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである、実施形態P1～P90のいずれか1つに記載の化合物。

【0657】

実施形態P92.  $L^3$  は、独立して $-NHC(O)-$ である、実施形態P1～P90のいずれか1つに記載の化合物。

【0658】

実施形態P93. 実施形態P1～P90のいずれか1つに記載の化合物であって、 $L^3$  は、 $L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E}$ であり、

$L^{3A}$  は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンであり；

30

$L^{3B}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

$L^{3C}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

$L^{3D}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換アリーレンであり；

$L^{3E}$  は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである化合物。

40

【0659】

実施形態P94. 実施形態P1～P90のいずれか1つに記載の化合物であって、 $L^3$  は、 $L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E}$ であり、

$L^{3A}$  は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、又は置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレンであり；

$L^{3B}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換2～8員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^{3C}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、置換若しくは非置換 $C_2 \sim C_8$ アルキニレン、置換若しくは置換若しくは非

50

置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^{3D}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換フェニレンであり；

$L^{3E}$  は、独立して、結合、 $-NHC(O)-$ 、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は置換若しくは非置換 2～8 員ヘテロアルキレンである化合物。

【0660】

実施形態 P95. 実施形態 P1～P90 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 $L^3$  は、 $L^{3A}-L^{3B}-L^{3C}-L^{3D}-L^{3E}$  であり、

$L^{3A}$  は、独立して、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり；

$L^{3B}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、非置換  $C_2 \sim C_8$  アルキニレン、非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

$L^{3C}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、非置換 2～8 員ヘテロアルキレン、又は非置換フェニレンであり；

$L^{3D}$  は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレン、又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり；

$L^{3E}$  は、独立して  $-NHC(O)-$  である化合物。

【0661】

実施形態 P96.  $L^3$  は、独立して、 $-L^{13}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{13}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{13}$  は、独立して、置換若しくは非置換  $C_1 \sim C_{20}$  アルキレン、置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルキレン、又は置換若しくは非置換 2～20 員ヘテロアルケニレンである、実施形態 P1～P90 のいずれか 1 つに記載の化合物。

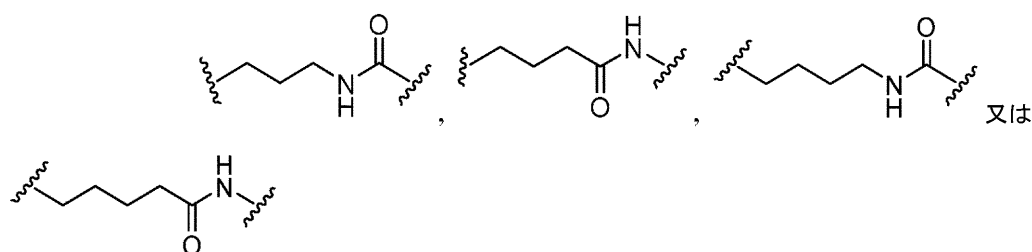
【0662】

実施形態 P97.  $L^3$  は、独立して、 $-L^{13}-NH-C(O)-$  又は  $-L^{13}-C(O)-NH-$  であり、 $L^{13}$  は、独立して、置換又は非置換  $C_1 \sim C_8$  アルキレンである、実施形態 P1～P90 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0663】

実施形態 P98.  $L^3$  は、独立して、

【化95】



である、実施形態 P1～P90 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0664】

実施形態 P99.  $L^3$  は、独立して、結合、

10

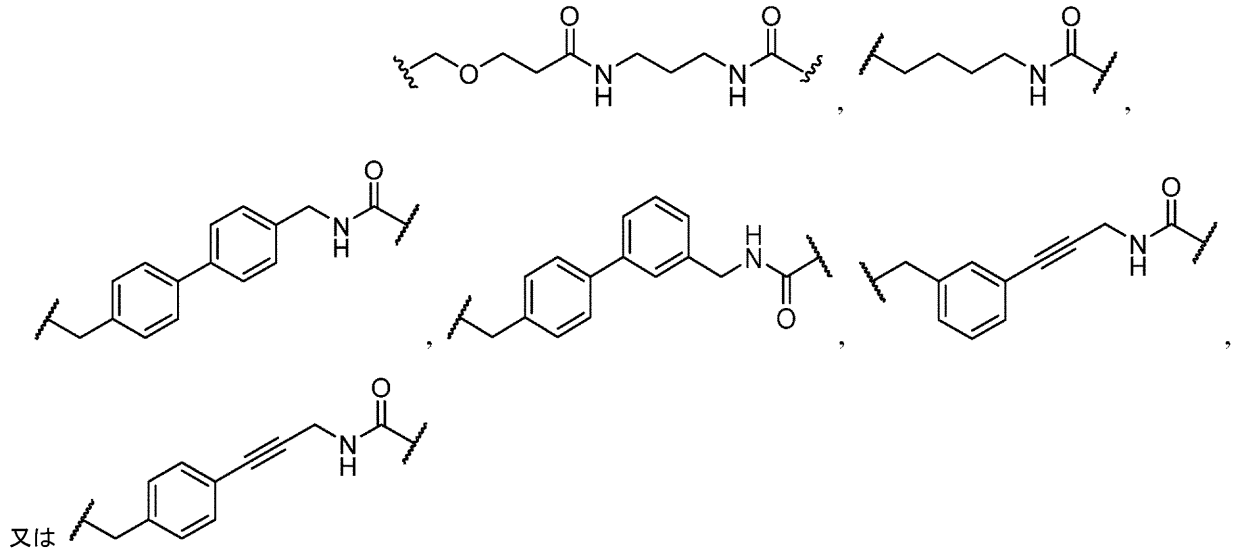
20

30

40

50

【化 9 6】



10

である、実施形態 P 1 ~ P 9 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 6 5】

実施形態 P 1 0 0 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0 6 6 6】

実施形態 P 1 0 1 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 6 7】

実施形態 P 1 0 2 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 6 8】

実施形態 P 1 0 3 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0 6 6 9】

実施形態 P 1 0 4 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 7 0】

実施形態 P 1 0 5 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 7 1】

実施形態 P 1 0 6 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 7 2】

実施形態 P 1 0 7 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0 6 7 3】

実施形態 P 1 0 8 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 7 4】

実施形態 P 1 0 9 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 6 7 5】

実施形態 P 1 1 0 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルであ

50

る、実施形態 P 1 ~ P 99 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0676】

実施形態 P 111 . R<sup>1</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 99 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0677】

実施形態 P 112 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0678】

実施形態 P 113 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0679】

実施形態 P 114 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0680】

実施形態 P 115 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0681】

実施形態 P 116 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0682】

実施形態 P 117 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0683】

実施形態 P 118 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0684】

実施形態 P 119 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0685】

実施形態 P 120 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0686】

実施形態 P 121 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0687】

実施形態 P 122 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0688】

実施形態 P 123 . R<sup>2</sup> は、独立して、非置換非分枝飽和 C<sub>14</sub> ~ C<sub>15</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 111 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0689】

実施形態 P 124 . R<sup>3</sup> は、独立して、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 123 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0690】

実施形態 P 125 . R<sup>3</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 123 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0691】

実施形態 P 126 . R<sup>3</sup> は、独立して、非置換 C<sub>11</sub> ~ C<sub>17</sub> アルキルである、実施形態 P 1 ~ P 123 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0692】

50

実施形態 P 1 2 7 .  $R^3$  は、独立して、非置換  $C_{14} \sim C_{15}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0693】

実施形態 P 1 2 8 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝  $C_1 \sim C_{25}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0694】

実施形態 P 1 2 9 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝  $C_{11} \sim C_{25}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0695】

実施形態 P 1 3 0 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝  $C_{11} \sim C_{17}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0696】

実施形態 P 1 3 1 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝  $C_{14} \sim C_{15}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0697】

実施形態 P 1 3 2 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝飽和  $C_1 \sim C_{25}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0698】

実施形態 P 1 3 3 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝飽和  $C_{11} \sim C_{25}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0699】

実施形態 P 1 3 4 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝飽和  $C_{11} \sim C_{17}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

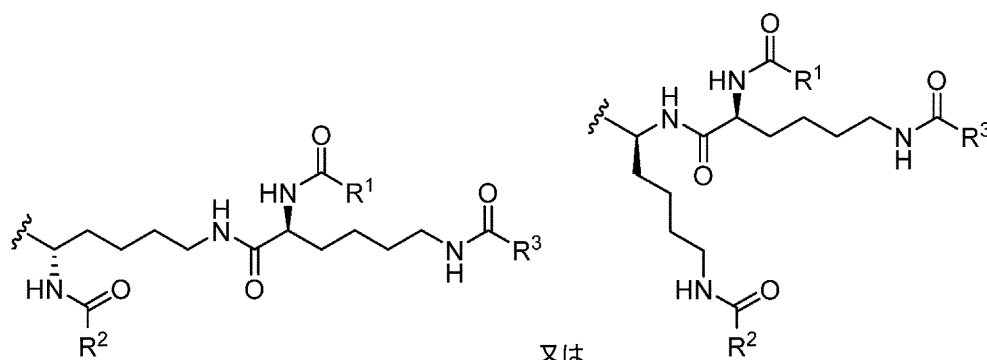
【0700】

実施形態 P 1 3 5 .  $R^3$  は、独立して、非置換非分枝飽和  $C_{14} \sim C_{15}$  アルキルである、実施形態 P 1  $\sim$  P 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0701】

実施形態 P 1 3 6 . 実施形態 P 1 に記載の化合物であって、  
【化 9 7】

30



40

の構造を含み、式中、波線は、 $-L^6-L^5-L^4-$ への結合点を表す化合物。

【0702】

実施形態 P 1 3 7 . 実施形態 P 1  $\sim$  P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物と細胞を接触させることを含む方法。

【0703】

実施形態 P 1 3 8 . 接触がインビトロで生じる、実施形態 P 1 3 7 に記載の方法。

【0704】

実施形態 P 1 3 9 . 接触がエキスピボで生じる、実施形態 P 1 3 7 に記載の方法。

【0705】

実施形態 P 1 4 0 . 接触がインピボで生じる、実施形態 P 1 3 7 に記載の方法。

50

## 【0706】

実施形態 P 1 4 1 . 実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を、対象に投与することを含む方法。

## 【0707】

実施形態 P 1 4 2 . 対象は、眼、肝臓、腎臓、心臓、脂肪組織、肺、筋肉又は脾臓の疾患又は障害を有する、実施形態 P 1 4 1 に記載の方法。

## 【0708】

実施形態 P 1 4 3 . 療法で使用される、実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0709】

実施形態 P 1 4 4 . 医薬の調製に使用される、実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0710】

実施形態 P 1 4 5 . 核酸を対象内の細胞に導入する方法であって、実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を、前記対象に投与することを含む方法。

## 【0711】

実施形態 P 1 4 6 . 実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を含む細胞。

## 【0712】

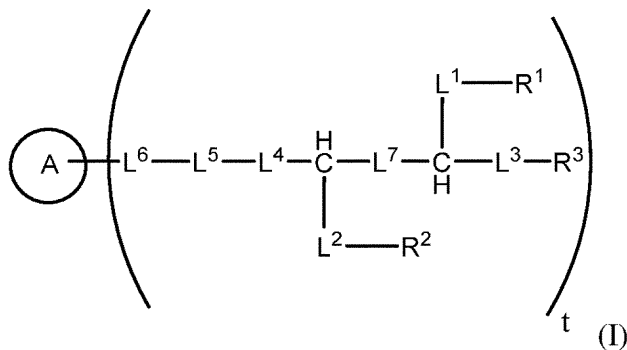
実施形態 P 1 4 7 . 薬学的に許容される賦形剤と、実施形態 P 1 ~ P 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の化合物とを含む医薬組成物。

## 【0713】

追加の実施形態

実施形態 1 . 以下の構造：

## 【化 9 8】



を有する化合物であって、  
式中、

A は核酸であり；

L<sup>4</sup> 及び L<sup>6</sup> は、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NH C(O)-、-NH C(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L<sup>5</sup> は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり；

L<sup>7</sup> は、独立して、結合、置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロ

アルキレンであり；

$L^1$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は  $L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  であり；

$L^2$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は  $L^{2A} - L^{2B} - L^{2C} - L^{2D} - L^{2E}$  であり；

$L^3$  は、独立して、結合、置換若しくは非置換 2 ～ 50 員ヘテロアルキレン又は  $L^3A - L^3B - L^3C - L^3D - L^3E$  であり；

L<sup>1</sup>A、L<sup>1</sup>B、L<sup>1</sup>C、L<sup>1</sup>D、L<sup>1</sup>E、L<sup>2</sup>A、L<sup>2</sup>B、L<sup>2</sup>C、L<sup>2</sup>D、L<sup>2</sup>E、L<sup>3</sup>A、L<sup>3</sup>B、L<sup>3</sup>C、L<sup>3</sup>D及びL<sup>3</sup>Eは、独立して、結合、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>C(O)-、-OPO<sub>2</sub>-O-、-OP(S)(O)-O-、-OP(S)<sub>2</sub>-O-、-S(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、置換若しくは非置換C<sub>1</sub>~C<sub>25</sub>アルキレン、置換若しくは非置換2~25員ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

$L^1A - L^1B - L^1C - L^1D - L^1E$  は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^1A$ 、 $L^1B$ 、 $L^1C$ 、 $L^1D$  又は  $L^1E$  の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2 ～ 25 員ヘテロアルキレンでなく、

$L^2A-L^2B-L^2C-L^2D-L^2E$ は、結合、末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^2A$ 、 $L^2B$ 、 $L^2C$ 、 $L^2D$ 又は $L^2E$ の少なくとも1つは、結合、又は置換若しくは非置換2～25員ヘテロアルキレンでなく、

$L^3A-L^3B-L^3C-L^3D-L^3E$  は、結合、又は末端炭素原子を含む置換若しくは非置換アルキレン若しくは置換若しくは非置換ヘテロアルキレンでなく、 $L^3A$ 、 $L^3B$ 、 $L^3C$ 、 $L^3D$  又は  $L^3E$  の少なくとも 1 つは、結合、又は置換若しくは非置換 2 ～ 25 員ヘテロアルキレンでなく；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、独立して、非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>25</sub> アルキルであり；

$t$  は、 $1 \sim 5$  の整数であり、

L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> が -NH(CO)- であり、L<sup>3</sup> 及び L<sup>7</sup> が -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH(CO)- であれば、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つは非置換 C<sub>15</sub> アルキルでなく；L<sup>1</sup> 及び L<sup>7</sup> が -NH(CO)- であり、L<sup>2</sup> 及び L<sup>3</sup> が -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH(CO)- である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つは非置換 C<sub>15</sub> アルキルでない化合物。

**【 0 7 1 4 】**

実施形態 2.  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、独立して非置換  $C_7 \sim C_{20}$  アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

**【 0 7 1 5 】**

実施形態 1 に記載の化合物の実施形態であり、実施形態 P 1 ～ P 1 3 6 と同じ範囲である、実施形態 3 ～ 1 3 8 が本明細書に提供される。また、以下の方法の実施形態も提供される。

【 0 7 1 6 】

実施形態 139. 実施形態 1 ~ 138 のいずれか 1 つに記載の化合物と細胞を接触させることを含む方法。

【 0 7 1 7 】

実施形態 140. 接触がインビトロで生じる、実施形態 139 に記載の方法。

【 0 7 1 8 】

実施形態 1 4 1 . 接触がエキスピボで生じる、実施形態 1 3 9 に記載の方法。

【 0 7 1 9 】

実施形態 142. 接触がインビボで生じる、実施形態 139に記載の方法。

## 【0720】

実施形態143. 実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物を、対象に投与することを含む方法。

## 【0721】

実施形態144. 対象は、眼、肝臓、腎臓、心臓、脂肪組織、肺、筋肉又は脾臓の疾患又は障害を有する、実施形態143に記載の方法。

## 【0722】

実施形態145. 療法で使用される、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0723】

実施形態146. 医薬の調製に使用される、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物。

## 【0724】

実施形態147. 核酸を対象内の細胞に導入する方法であって、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物を、前記対象に投与することを含む方法。

## 【0725】

実施形態148. 実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物を含む細胞。

## 【0726】

実施形態149. 薬学的に許容される賦形剤と、実施形態1～138のいずれか1つに記載の化合物とを含む医薬組成物。

## 【実施例】

## 【0727】

以下の実施例は、本発明のいくつかの実施形態をより完全に説明するために提示される。しかしながら、それらを本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。特許請求の範囲内のこれらの実施例の変形形態は、当技術分野の当業者の範囲内であり、本明細書に記載及び特許請求される実施形態の範囲内に含まれると見なされる。本開示を有する技術者及び当技術分野の当業者が、網羅的な実施例がなくても本発明を調製及び使用することができることを、読者は認識するであろう。

## 【0728】

実施例1：取り込みモチーフの合成

DTx-04の合成

10

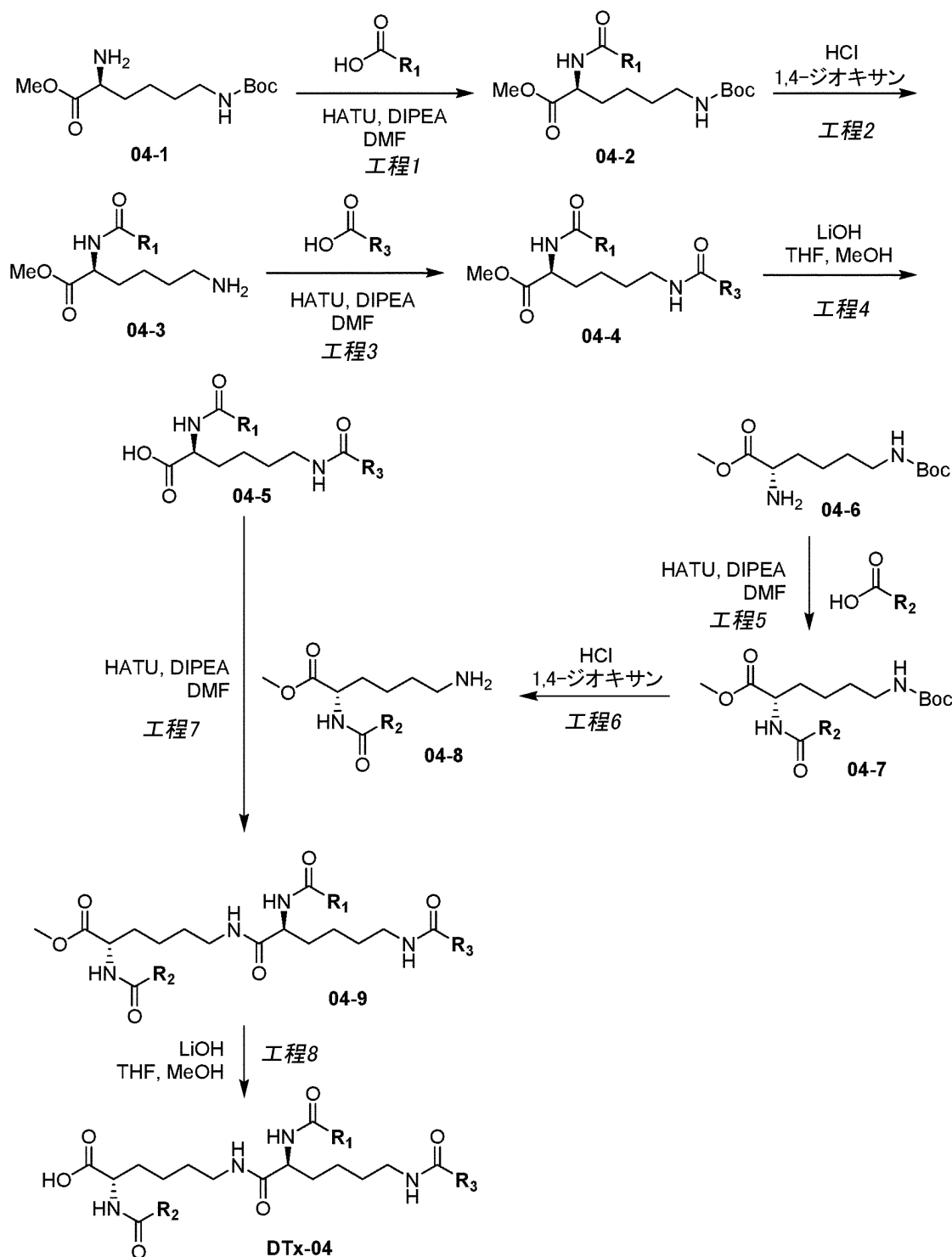
20

30

40

50

## 【化 9 9】



10

20

30

40

50

## DTx-04 化合物の一般合成手順

工程 1：DMF（5 mL）中の 04-1（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸 R<sub>1</sub>COOH（2.5 mmol）及び HATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で 16 時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収し、粗固体として 04-2 を得る。

## 【0729】

工程 2：1, 4-ジオキサン（5 mL）中の 04-2（1 mmol）の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の HCl 溶液（1 mL の 4 M 溶液）を添加する。得られた混合物を、室温で 12 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレート

し、濾過により回収して、粗固体として04-3を得る。

【0730】

工程3：DMF（5 mL）中の04-3（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸R<sub>3</sub>COOH（2.5 mmol）及びHATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収する。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、その後プールして真空中で濃縮すると、精製固体として04-4が得られる。

【0731】

工程4：1：1（v/v）のメタノール／THF（15 mL）中の04-4（1 mmol）の攪拌溶液に、水（0.5 mL）及びLiOH・H<sub>2</sub>O（2 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。混合物を5 mLとなるまで真空中で濃縮し、1 NのHClで中和する。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて04-5を得る。

【0732】

工程5：DMF（5 mL）中の04-6（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸R<sub>2</sub>COOH（2.5 mmol）及びHATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収し、粗固体として04-7を得る。

【0733】

工程6：1，4-ジオキサン（5 mL）中の04-7（1 mmol）の攪拌溶液に、1，4-ジオキサン中のHCl溶液（1 mLの4 M溶液）を添加する。得られた混合物を、室温で12時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過により回収して、粗固体として04-8を得る。

【0734】

工程7：DMF（5 mL）中の04-8（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、04-05（1.5 mmol）及びHATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収する。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、その後分画をプールして真空中で濃縮すると、固体として04-9が得られる。

【0735】

工程8：1：1（v/v）のメタノール／THF（15 mL）中の04-9（1 mmol）の攪拌溶液に、水（0.5 mL）及びLiOH・H<sub>2</sub>O（2 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。混合物を5 mLとなるまで真空中で濃縮し、1 NのHClで中和する。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。シリカゲルクロマトグラフィー又はHPLCによって精製すると、DTx-04が得られる（RP-HPLCにより純度>90%）。

【0736】

DTx-05の合成

10

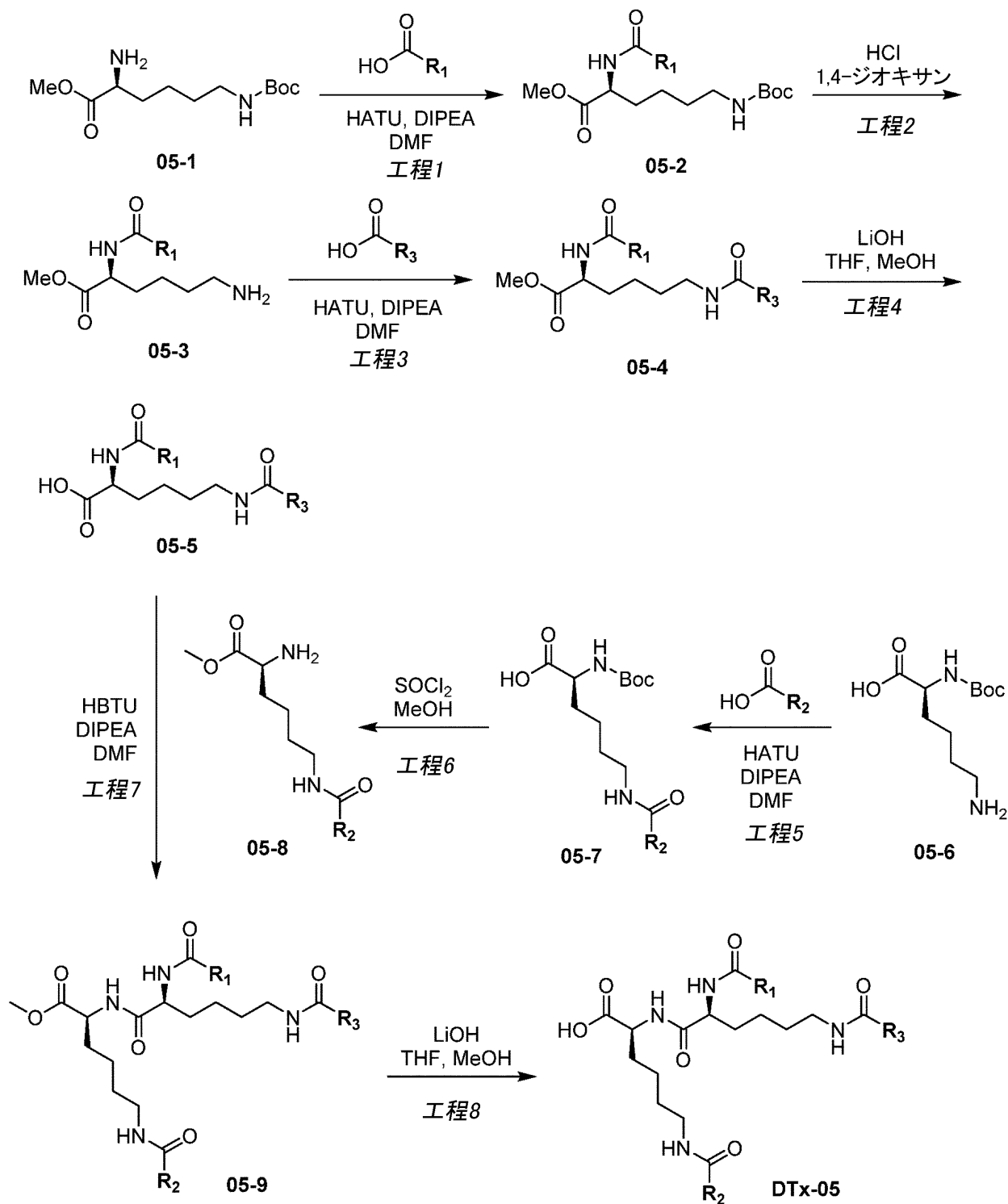
20

30

40

50

## 【化 1 0 0】



10

20

30

40

50

## DTx-05 化合物の一般合成手順

工程 1：DMF（5 mL）中の 05-1（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸 R<sub>1</sub>COOH（2.5 mmol）及び HATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で 16 時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収し、粗固体として 05-2 を得る。

## 【0737】

工程 2：1, 4-ジオキサン（5 mL）中の 05-2（1 mmol）の攪拌溶液に、1, 4-ジオキサン中の HCl 溶液（1 mL の 4 M 溶液）を添加する。得られた混合物を、室温で 12 時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレート

し、濾過により回収して、粗固体として05-3を得る。

【0738】

工程3：DMF（5 mL）中の05-3（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸R<sub>3</sub>COOH（2.5 mmol）及びHATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収する。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、その後プールして真空中で濃縮すると、精製固体として05-4が得られる。

【0739】

工程4：1：1（v/v）のメタノール／THF（15 mL）中の05-4（1 mmol）の攪拌溶液に、水（0.5 mL）及びLiOH・H<sub>2</sub>O（2 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。混合物を5 mLとなるまで真空中で濃縮し、1 NのHClで中和する。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて05-5を得る。

【0740】

工程5：DMF（5 mL）中の05-6（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、脂肪酸R<sub>2</sub>COOH（2.5 mmol）及びHATU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収し、粗固体として05-7を得る。

【0741】

工程6：メタノール（50 mL）中の05-7（1 mmol）の攪拌溶液を0℃に冷却する。この冷却溶液に塩化チオニル（1.8 mL）を添加する。得られた混合物を室温まで温め、16時間攪拌する。真空中で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過により固体を回収すると、固体として05-8が得られる。

【0742】

工程7：DMF（5 mL）中の05-5（1 mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（5 mmol）、05-8（1.5 mmol）及びHBTU（1.5 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。続いて、混合物を氷冷水でクエンチし、固体を濾過により回収し、粗固体として05-9を得る。シリカゲルクロマトグラフィーで精製を行うと、純粋な05-9が得られる。

【0743】

工程8：1：1（v/v）のメタノール／THF（15 mL）中の05-9（1 mmol）の攪拌溶液に、水（0.5 mL）及びLiOH・H<sub>2</sub>O（2 mmol）を添加する。得られた混合物を、室温で16時間攪拌する。混合物を5 mLとなるまで真空中で濃縮し、1 NのHClで中和する。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させる。シリカゲルクロマトグラフィー又はHPLCによって精製すると、DTx-05が得られる（RP-HPLCにより純度>90%）。

【0744】

実施例2：オリゴヌクレオチドへの取り込みモチーフのコンジュゲーション

スキームI：オリゴヌクレオチドの3'末端への取り込みモチーフのコンジュゲーション

10

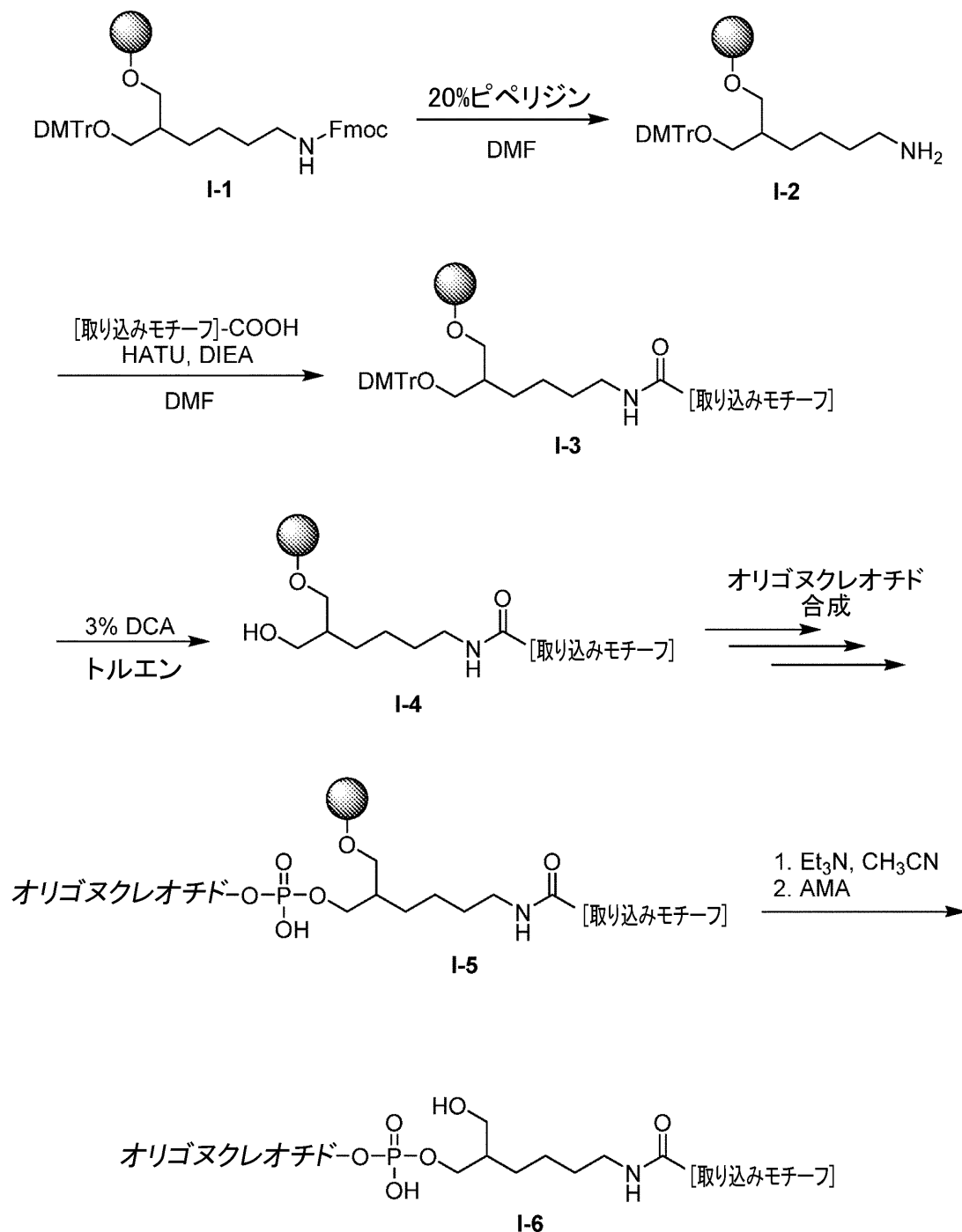
20

30

40

50

## 【化 1 0 1】



10

20

30

40

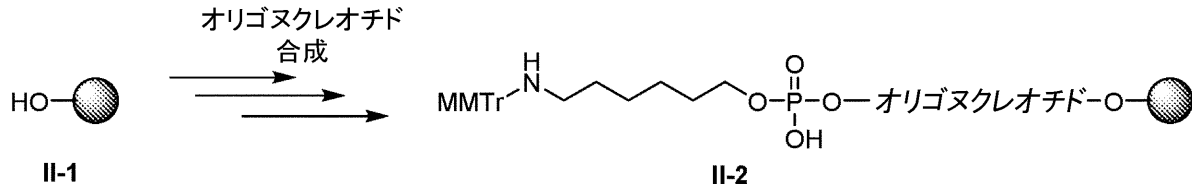
50

上記のスキームIは、3'末端に脂質取り込みモチーフをコンジュゲートした一本鎖オリゴヌクレオチド（二本鎖オリゴヌクレオチドのセンス鎖又はアンチセンス鎖）の調製を示している。要約すると、DMTr及びFmoc保護基の両方を有する3'-C7-アミノCPGビーズI-1（Glen Research、カタログ番号20-2958）をDMF中20%ピペリジンで処理し、遊離アミノ構造I-2を得る。次いで、取り込みモチーフの遊離酸形態（[取り込みモチーフ]-COOH）を、DMF中のHATU及びDIEAを用いてI-2にカップリングさせて、CPGビーズI-3を担持した取り込みモチーフを生成し、続いてトルエン中のジクロロ酢酸（DCA）で処理してDMTr保護基を除去し、I-4を得る。遊離したヒドロキシル基からのオリゴヌクレオチド合成は、標準的なホスホラミダイト化学を用いて実施し、CPGに結合したコンジュゲートオリゴヌクレオチド構造I-5を得る。続いて、水酸化アンモニウム及びメチルアミン（AMA）

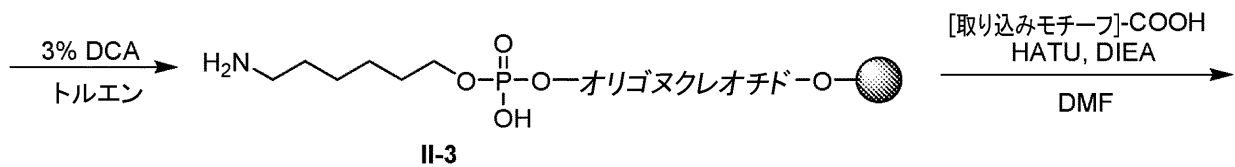
で処理すると、粗製コンジュゲートオリゴヌクレオチド I-6 が得られる。イオン交換クロマトグラフィー又は逆相クロマトグラフィーのいずれかによって精製を実施する。次いで、純度及び同定を LCMS 分析によって測定して確認する。

【0745】

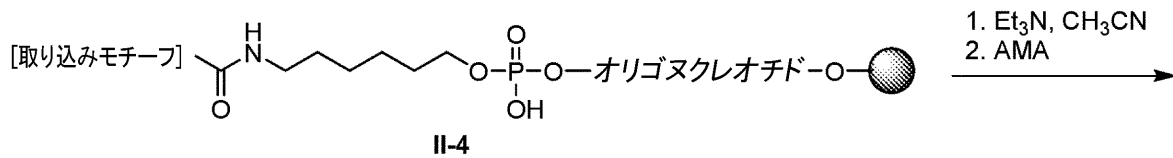
スキーム II：オリゴヌクレオチドの 3' 末端への取り込みモチーフのコンジュゲーション  
【化 102】



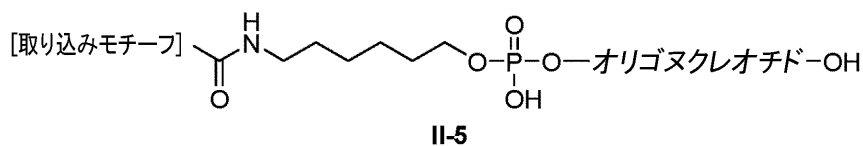
10



20



30



上記のスキーム II は、5' 末端に脂質取り込みモチーフをコンジュゲートした一本鎖オリゴヌクレオチド（二本鎖オリゴヌクレオチドのセンス鎖又はアンチセンス鎖）の調製を示している。要約すると、固相オリゴヌクレオチド合成を、標準的なホスホラミダイト化学によって合成支持体 II-1（CPG、Nittophas HL、又は同様のもの）に実施する。最終的なカップリングは、構造 II-2 に示すように、MMTr で保護された 6-炭素アルキルアミンを組み込んだホスホラミダイト（Glen Research、カタログ番号 10-1906）によって行う。MMTr 保護基をトルエン中の DCA で処理することによって除去し、構造 II-3 を得る。遊離アミンを DMF 中の HATU 及び DIEA を用いて取り込みモチーフにカップリングさせ、樹脂に結合したコンジュゲートオリゴヌクレオチド II-4 を生成する。アセトニトリル中のトリエチルアミン、続いて水酸化アンモニウム／メチルアミン（AMA）を用いて脱保護すると、粗製コンジュゲートオリゴヌクレオチド II-5 が得られる。イオン交換クロマトグラフィー又は逆相クロマトグラフィーのいずれかによって精製を実施する。次いで、純度及び同定を LCMS 分析によって測定して確認する。

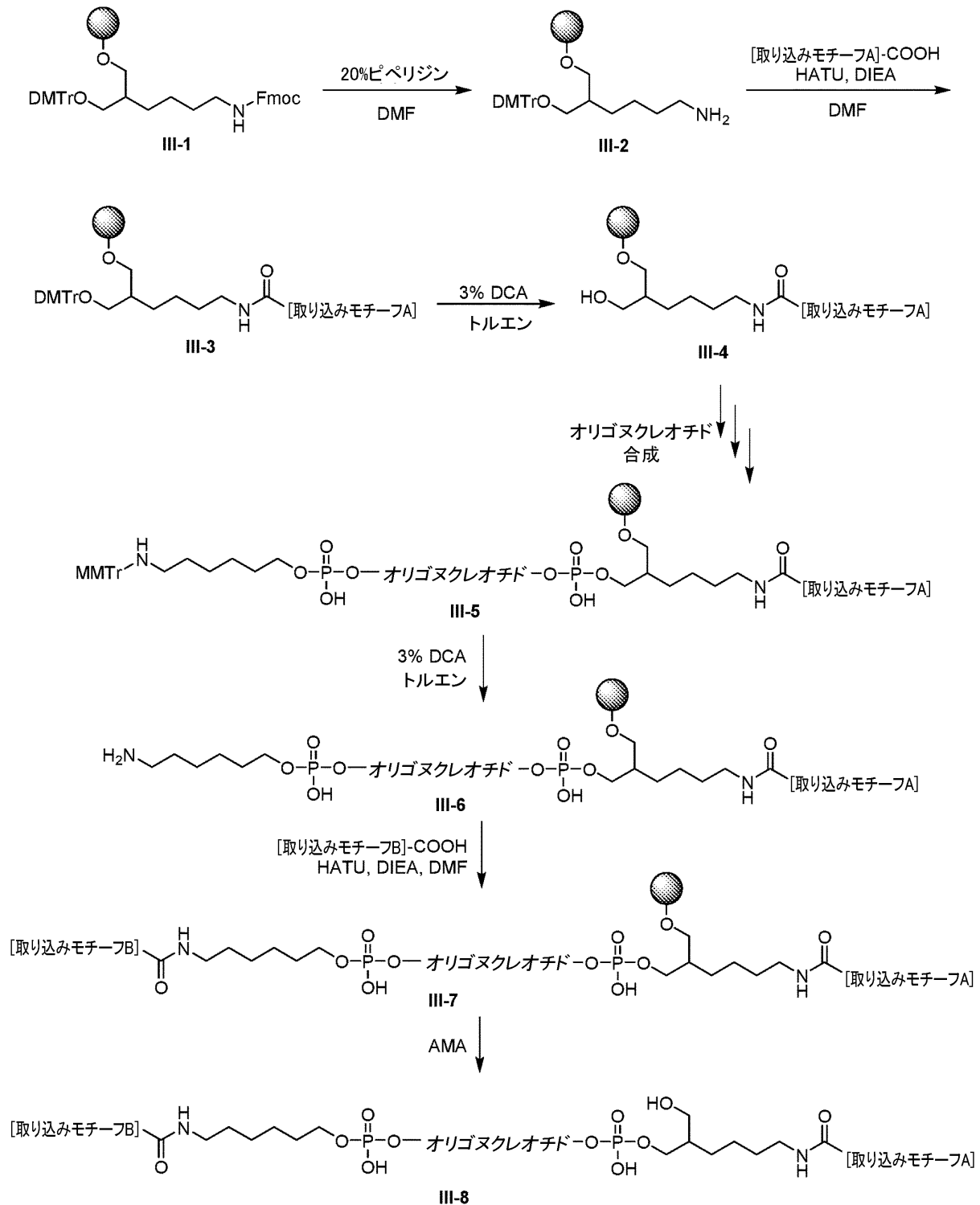
40

50

【 0 7 4 6 】

スキーム I I I : オリゴヌクレオチドの両末端における取り込みモチーフの二重コンジュゲーション

【 化 1 0 3 】



上記のスキーム I I I は、5' 末端及び 3' 末端の両方に脂質取り込みモチーフをコンジュゲートさせた一本鎖オリゴヌクレオチド（二本鎖オリゴヌクレオチドのセンス鎖又はアンチセンス鎖）の調製を示している。要約すると、DMTr 及び Fmoc 保護基の両方を有する 3'-C7-アミノ CPG ビーズ I I I - 1（Glen Research、カタログ番号 20-2958）を DMF 中 20% ピペリジンで処理し、遊離アミノ構造 I I I - 2 を得る。次いで、取り込みモチーフの遊離酸形態（[取り込みモチーフ] - COOH

）を、DMF中のHATU及びDIEAを用いてIII-2にカップリングさせて、CPGビーズIII-3を担持した取り込みモチーフを生成し、続いてトルエン中のジクロロ酢酸(DCA)で処理してDMTr保護基を除去し、III-4を得る。遊離したヒドロキシル基からのオリゴヌクレオチド合成は、標準的なホスホラミダイト化学を用いて実施する。最終的なカップリングは、構造III-5に示すように、MMTrで保護された6-炭素アルキルアミンを組み込んだホスホラミダイト(Glen Research、カタログ番号10-1906)によって行う。MMTr保護基をトルエン中のDCAで処理することによって除去し、構造III-6を得る。遊離アミンをDMF中のHATU及びDIEAを用いて第2の取り込みモチーフにカップリングさせ、樹脂に結合した二重コンジュゲートオリゴヌクレオチドIII-7を生成する。続いて、水酸化アンモニウム及びメチルアミン(AMA)で処理すると、粗製二重コンジュゲートオリゴヌクレオチドIII-8が得られる。イオン交換クロマトグラフィー又は逆相クロマトグラフィーのいずれかによって精製を実施する。次いで、純度及び同定をLCMS分析によって測定して確認する。

10

【0747】

### 実施例3：基本手順及び方法

#### 二重鎖形成

本明細書に提供されるスキームによって合成されたコンジュゲート鎖のそれぞれについて、対応する相補鎖を標準的なホスホラミダイト化学によって調製し、IE-HPLCによって精製し、MALDI-TOF MSによって[M+H]<sup>+</sup>ピークを用いて特性決定した。等モル当量のセンス鎖とアンチセンス鎖とを混合し、90℃まで5分間加熱し、次いでゆっくりと室温まで冷却することにより、二重鎖を形成させた。二重鎖形成は、非変性PAGE又は非変性HPLCによって確認した。

20

【0748】

#### 細胞培養

HUVEC細胞をCell Applications (San Diego, CA) から購入し、2%血清、ペニシリン100 U/mL、及びストレプトマイシン100 mg/mLを含有する同社登録商標のHUVEC細胞培地中で培養した。

【0749】

#### 遊離取り込み実験

HUVEC細胞を、96ウェルのコラーゲン被覆プレートに10,000細胞/ウェルでプレーティングした。プレーティングの翌日、HUVEC培地を除去し、細胞をカルシウム及びマグネシウムを含有するPBSで2回洗浄した。最後に洗浄した後に、細胞を無血清HUVEC培地中の様々な濃度の化合物と24時間インキュベートした。24時間後、培地を含有する化合物を取り出し、さらに24時間で通常のHUVEC培地に置き換えた。次いで、細胞をカルシウム及びマグネシウムを含有するPBSで2回洗浄し、次いで、製造元のプロトコルに従ってRNA単離の準備をした(上記を参照されたい)。アルブミンの効果が意図したものでなかった場合の代替的パラダイムでは、細胞を、2%血清を含有する通常のHUVEC培地中の様々な濃度の化合物と48時間インキュベートした。48時間後、細胞をカルシウム及びマグネシウムを含有するPBSで2回洗浄し、次いで製造元のプロトコルに従ってRNA単離の準備をした(下記を参照されたい)。

30

40

【0750】

#### RNA単離、逆転写及び定量PCR

製造元のプロトコルに従って、RNeasy 96キット(Qiagen)を使用してRNAを単離した。このRNAを、製造元の指示書に従って、SimpliAmpサーマルサイクラー(ThermoFisher Scientific)内でランダムプライマー及び高容量cDNA逆転写キット(ThermoFisher Scientific)を使用してcDNAに逆転写した。製造元の指示書に従って、StepOnePlusリアルタイムPCRシステム(ThermoFisher Scientific)に遺伝子特異的プライマー(ThermoFisher Scientific; IDTD

50

NA)、TaqManプローブ(ThermoFisher Scientific; IDTDNA)及びTaqMan高速ユニバーサルPCRマスターミックス(ThermoFisher Scientific)を使用して、定量PCRを実行した。定量PCRの分析のために、Nature Protocols (Schmittgen, T. D. & Livak, K. J. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc 3, 1101–1108 (2008))に提示される最良実施例に従った比較CT法を使用して、18s rRNA、 $\beta$ -アクチン又はHPRT1 mRNA(ハウスキーピング遺伝子)のいずれかの発現に対してmRNA発現を正規化した。

【0751】

#### 全身送達試験

7日間の馴化後、試験の前夜にマウスの体重を測定し、体重に基づいて群に分類した。試験開始日に、マウスに静脈注射によってPBS又は目的の化合物を注射した。投与パラダイム及び試験期間を生物学的データの項に示す。一定期間後、マウスをCO<sub>2</sub>による窒息で安楽死させた後、単回注射後の7日後、又は反復注射を用いた場合は最終投与から7日後に、頸椎脱臼による安楽死の二次的確認を行った。次いで、目的の組織を取り出し、30～300mgを解剖直後にRNALaterに入れた。24時間後、組織をRNALaterから取り出し、拭き取って乾燥させ、MPBiomedical社製の溶解マトリックスDビーズを含有するチューブ内のトリゾールに入れた。MPBio FastPrep-24システムを用いて組織をホモジナイズした。次いで、クロロホルム抽出を、トリゾール1mL当たり0.2mLを添加することによって行った。試料を完全に混合し、4℃の微量遠心機で最高速度で15分間回転して水層を得た。次いで、水相に1.5容量の無水エタノールを添加することによってRNAを沈殿させた。次いで、沈殿したRNAを、製造元の指示書に従ってQiagen社製のRNeasy 96キットを使用して精製し、RLT緩衝液をRW1緩衝液に置き換えた。

【0752】

#### 実施例4：細胞培養物中のコンジュゲート化合物の試験

3つの長鎖脂肪酸から構成される本明細書に記載される取り込みモチーフを、いかなるトランスフェクション試薬の補助も伴わずに、構造的に異なる取り込みモチーフと比較して、コンジュゲートsiRNAの細胞への取り込みを促進する能力について試験した。

【0753】

いくつかの異なる取り込みモチーフを、PTENを標的とするsiRNAのセンス鎖にコンジュゲートした。siRNA核酸塩基配列及び化学修飾を表Aに示すが、ヌクレオチドの後の下付き文字「F」は2'-フルオロヌクレオチドであり、ヌクレオチドの後の下付き文字「M」は2'-O-メチルヌクレオチドであり、下付き文字のないヌクレオチドは $\beta$ -D-デオキシリボヌクレオチドであり、上付き文字「S」はホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、他の全てのヌクレオチド間結合はホスホジエステルヌクレオチド間結合である。ヒドロキシル基はセンス鎖の末端の5'炭素に存在する。リン酸基はアンチセンス鎖の末端の5'炭素に存在し、ヒドロキシル基はアンチセンス鎖の末端の3'炭素に存在する。

【0754】

10

20

30

40

50

## 【表 7】

表 A: PTEN siRNA のヌクレオチド配列及び化学特性

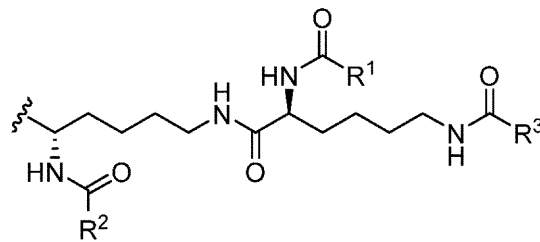
|         | ヌクレオチド配列(5'~3')                                                                          | 配列番号 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| センス鎖    | $G_F^S A_M^S U_F G_M A_F U_M G_F U_M U_F U_M G_F A_M A_F A_M C_F U_M A_F^S U_M^S U_F$    | 3    |
| アンチセンス鎖 | $A_M^S A_F^S U_M A_F G_M U_F U_M U_F C_M A_F A_M A_F C_M A_F U_M C_F A_M U_F C_M^{ST} T$ | 2    |

10

## 【0755】

表 B は、それぞれが C7 リンカーのホスホジエステル結合を介して PTEN siRNA のセンス鎖の 3' 炭素にコンジュゲートされた 3 つの LCFA 部分を含む取り込みモチーフ構造を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、本明細書に記載されるように結合された長鎖脂肪酸を示す。

## 【化 104】



20

取り込みモチーフ DTx-04 の構造

## 【0756】

## 【表 8】

表 B: 取り込みモチーフコンジュゲート siRNA

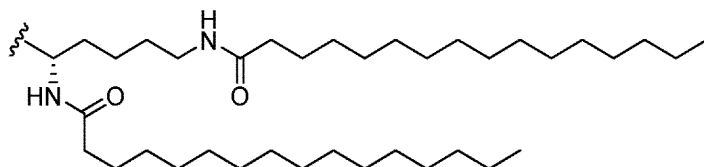
|           | 取り込みモチーフ  | リンカー | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|-----------|-----------|------|----------------|----------------|----------------|
| DT-000757 | DTx-04-02 | C7   | C7             | C7             | C7             |
| DT-000758 | DTx-04-03 | C7   | C9             | C9             | C9             |
| DT-000759 | DTx-04-04 | C7   | C11            | C11            | C11            |
| DT-000760 | DTx-04-05 | C7   | C13            | C13            | C13            |
| DT-000761 | DTx-04-01 | C7   | C15            | C15            | C15            |

30

## 【0757】

また、本明細書に記載される DTx-04 足場とは異なる足場構造を有し、また 2 つの LCFA モチーフのみを含む、取り込みモチーフ DTx-01-08 にコンジュゲートさせた PTEN siRNA を試験した。DTx-01-08 は以下の構造を有し、これを C7 リンカーを介してセンス鎖の 3' 末端炭素に結合させた。

## 【化 105】



40

50

## 【0758】

細胞をPBS又は化合物と48時間インキュベートすることにより、HUVEC細胞で遊離取り込み実験を実行した。次いで、RNAを単離し、処置当たり4つの複写物にわたる平均のPTEN mRNA発現を、QTPCRによって定量した。PBSで処置した細胞では、PTEN発現は103.0% (S.E.M. = 5.3) であった。化合物で処置した細胞の平均PTEN mRNA発現を表Cに示す。

## 【0759】

表Cに示されるように、3種脂肪酸取り込みモチーフの活性は、脂肪酸の長さに依存する。3つのC12脂肪酸からなるDT-000759と、3つのC14脂肪酸からなるDT-000760が、最も大きな活性を示した。注目すべきことに、3つのC16脂肪酸からなる化合物(DT-000761)は、2つのC16脂肪酸からなる化合物(DT-000337)よりも活性が実質的に低かった。

## 【0760】

## 【表9】

表 C: 特定の3種脂肪酸取り込みモチーフによるインビトロ活性の向上

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | 3nM  |       | 30nM |      | 300 nM |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|------|-------|------|------|--------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均   | SEM   | 平均   | SEM  | 平均     | SEM  |
| DT-000337 |                |                |                | 58.3 | 4.38  | 15.2 | 1.01 | 0.1    | 0.01 |
| DT-000757 | C7             | C7             | C7             | 77.2 | 3.15  | 73.4 | 2.55 | 63.9   | 3.15 |
| DT-000758 | C9             | C9             | C9             | 85.4 | 6.40  | 73.9 | 2.91 | 37.0   | 2.38 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | 83.6 | 3.47  | 43.6 | 1.47 | 0.7    | 0.14 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C13            | 77.0 | 4.43  | 53.8 | 2.29 | 13.0   | 0.74 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | 93.8 | 10.10 | 74.2 | 8.12 | 47.7   | 1.73 |

## 【0761】

HUVEC遊離取り込み実験において最も活性な3つの化合物を、インビボで試験した。C57BL6/Jマウスに、PBS、10mg/kg又は30mg/kgの取り込みモチーフを含むsiRNAのいずれかを単回用量で静脈注射した。注射して7日後にマウスを安楽死させた。RNAを抽出するために、心臓、大腿四頭筋、横隔膜、前脛骨筋(TA)、肝臓及び腎臓の組織を採取した。処置当たり4～5頭の動物から、PTEN mRNA発現の平均的な抑制を算出した。

## 【0762】

心臓、大腿四頭筋、横隔膜、TA筋、肝臓及び腎臓の結果を表Dから表Iに示す。DT-000759の活性は、全ての組織でDT-000337の活性と同様であったが、腎臓ではDT-000337の方がわずかに活性が高かった。DT-000760とDT-000761は、全ての組織で同様の活性であり、DT-000759よりもわずかに活性が低かった。これらの結果は、インビボ活性が取り込みモチーフに含まれる脂肪酸の長さに応じて変動することを示している。

## 【0763】

【表 1 0】

表 D: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる心臓における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |      | 30 mg/kg |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|------|----------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM  | 平均       | SEM  |
| PBS       |                |                |                | 100.9 | 7.14 | --       | --   | --       | --   |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 68.9     | 5.39 | 41.5     | 2.11 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 73.6     | 3.07 | 54.7     | 2.52 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C13            | --    | --   | 98.1     | 6.65 | 60.9     | 2.20 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 92.9     | 5.68 | 95.1     | 8.53 |

10

【0 7 6 4】

【表 1 1】

表 E: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる大腿四頭筋における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |      | 30 mg/kg |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|------|----------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM  | 平均       | SEM  |
| PBS       |                |                |                | 100.1 | 2.48 | --       | --   | --       | --   |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 69.1     | 2.84 | 44.4     | 2.54 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 79.2     | 2.46 | 46.9     | 2.30 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C13            | --    | --   | 100.3    | 2.99 | 82.4     | 3.79 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 98.6     | 5.49 | 106.6    | 7.48 |

20

【0 7 6 5】

【表 1 2】

表 F: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる横隔膜における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |      | 30 mg/kg |       |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|------|----------|-------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM  | 平均       | SEM   |
| PBS       |                |                |                | 102.0 | 10.0 | --       | --   | --       | --    |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 54.9     | 9.31 | 45.8     | 3.08  |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 56.4     | 7.70 | 51.8     | 3.95  |
| DT-000760 | C13            | C13            | C13            | --    | --   | 95.6     | 9.49 | 59.9     | 7.55  |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 87.8     | 2.40 | 99.8     | 14.41 |

30

【0 7 6 6】

【表 1 3】

表 G: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる TA 筋における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |       | 30 mg/kg |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|-------|----------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM   | 平均       | SEM  |
| PBS       |                |                |                | 100.5 | 5.11 | --       | --    | --       | --   |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 82.6     | 5.29  | 55.9     | 5.15 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 90.7     | 3.37  | 60.7     | 2.23 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C13            | --    | --   | 114.6    | 5.88  | 96.1     | 5.33 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 107.4    | 11.65 | 132.6    | 6.02 |

40

【0 7 6 7】

50

## 【表 1 4】

表 H: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる肝臓における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |      | 30 mg/kg |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|------|----------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM  | 平均       | SEM  |
| PBS       |                |                |                | 100.3 | 3.69 | --       | --   | --       | --   |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 12.1     | 0.70 | 7.5      | 0.39 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 13.3     | 1.16 | 7.7      | 0.59 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C15            | --    | --   | 12.8     | 0.61 | 8.9      | 1.03 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 15.0     | 0.61 | 9.6      | 0.38 |

10

## 【0 7 6 8】

## 【表 1 5】

表 I: 特定の 3 種脂肪酸取り込みモチーフによる腎臓における活性

|           | 脂肪酸の長さ         |                |                | ビヒクル  |      | 10 mg/kg |      | 30 mg/kg |      |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-------|------|----------|------|----------|------|
|           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | 平均    | SEM  | 平均       | SEM  | 平均       | SEM  |
| PBS       |                |                |                | 100.3 | 3.72 | --       | --   | --       | --   |
| DT-000337 |                |                |                |       |      | 85.5     | 3.26 | 89.8     | 2.82 |
| DT-000759 | C11            | C11            | C11            | --    | --   | 97.1     | 4.28 | 86.6     | 4.14 |
| DT-000760 | C13            | C13            | C15            | --    | --   | 106.3    | 6.50 | 99.6     | 5.21 |
| DT-000761 | C15            | C15            | C15            | --    | --   | 108.3    | 6.45 | 104.5    | 4.11 |

20

## 【配列表】

2024543372000001.xml

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79790

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/7052, A61K 47/54 (2023.01)

ADD. C07H 21/00 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/7052, A61K 47/54

ADD. C07H 21/00

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.                               |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| X         | WO 2018/232255 A1 (DTX Pharma, Inc.) 05 December 2019 (05.12.2019) para [0005]-[0009];[0109];[0122];[0541]                                                                                             | 1, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 149 |
| A         | BAILLET, et.al. Lipid and Nucleic Acid Chemistries: Combining the Best of Both Worlds to Construct Advanced Biomaterials in Advanced Materials, 2018, 30 (11), pp.1705078, pages 1-50. ENTIRE DOCUMENT | 1, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 149 |
| A         | WO2021/108640 A1 (DTX PHARMA INC.) 03 June 2021 (03.06.2021) ENTIRE DOCUMENT                                                                                                                           | 1, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 149 |

☐ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 MARCH 2023

Date of mailing of the international search report

APR 24 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 Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79790

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed.

b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79790

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

--SEE 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, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134 and 149

**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 22/79790

## 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 1-138 and 149, directed to a compound having the structure of formula (I) as described in claim 1; and to a pharmaceutical composition comprising said compound.  
The compound and composition will be searched to the extent that the compound encompasses the first species of claim 1, represented by formula (I), wherein A is a nucleic acid;

L4, L5, L6, L7, L1, L2 and L3 are each a bond;

R1, R2, R3 are each unsubstituted C1-alkyl and t is 1.

It is believed that claims 1, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134 and 149 read on 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 compound(s) 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 the formula specified in claim 9, represented by the formula of claim 1, wherein

A is a nucleic acid; L4, L5, L6, L7, L1, L2 and L3 are each a bond;

R1, R2, R3 are each unsubstituted C7-alkyl and t is 1 (i.e., claims 1, 2, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134 and 149).

Group II: Claims 139-148, directed to a method comprising contacting a cell with or administering to a subject, a compound of formula (I).

The group 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, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical features of method comprising contacting a cell with or administering to a subject, a compound of formula (I), not required by Group I+.

## Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the structure of formula (I).

Groups I+ and II also share the technical feature of a compound having the structure of formula (I).

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art as being anticipated by the article entitled "Lipid and Nucleic Acid Chemistries: Combining the Best of Both Worlds to Construct Advanced Biomaterials", published in Advanced Materials, 2018, 30 (11), pp.1705078, pages 1-60, by BAILLET, et al. (hereinafter "Baillet"), which discloses a compound having the structure of formula I, wherein A is a nucleic acid; L6 is -OCO-, L5 is a bond; L4 is a bond; L2 is a bond, R2 is a C1-alkyl; L7 is a C3-unsubstituted alkylene; L1 is a bond; R1 is C1-alkyl; L3 is a bond and R3 is an unsubstituted C11-alkyl (pg 41, Figure 6, Compound 12).

The inventions of Group I+ further share the technical feature of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I). This technical feature, however, is not a contribution over the prior art as being obvious over Baillet in view of WO 2019/232255 A1 to DTX Pharma, Inc. (hereinafter DTX). Baillet discloses a compound having the structure of claim 1, as described above, but does not disclose a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a compound of formula (I), compound of formula (I). However, DTX discloses a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient (para [0541]) and a lipid-modified nucleic acid analogous to formula (I), wherein A is a nucleic acid; t is 1 (para [0005]); L6 is O; L5 is unsubstituted C1-alkylene; L4 is a bond; L2 is a bond; R2 is substituted C1-alkyl; L7 is substituted heteroalkylene; L1 and L3 are each L1A-L1B-L1C-L1D-L1E, wherein L1A is independently NHCO or substituted 8-membered heteroalkylene; L1B, L1C, L1D are each a bond and L1E is an unsubstituted C19-alkenylene (para [0012], Formula I). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the teachings of Baillet and DTX, as both are directed to lipid-modified nucleic acid compounds, and include the compound of Baillet in a pharmaceutical composition as disclosed in DTX, in order to evaluate the efficacy of said compound toward treating cancer in a subject (DTX, para [0340], [0342]).

As said compound and composition were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and those of Groups I+ and II.

The inventions of Groups I+-II, thus lack unity under PCT Rule 13.

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|         |                  |         |         |         |  |
|---------|------------------|---------|---------|---------|--|
| A 6 1 K | 31/7115(2006.01) | A 6 1 K | 31/7115 |         |  |
| A 6 1 P | 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 27/02   |         |  |
| A 6 1 P | 1/16 (2006.01)   | A 6 1 P | 1/16    |         |  |
| A 6 1 P | 1/18 (2006.01)   | A 6 1 P | 1/18    |         |  |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P | 13/12   |         |  |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/00    |         |  |
| A 6 1 P | 3/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/04    |         |  |
| A 6 1 P | 11/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 11/00   |         |  |
| A 6 1 P | 21/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 21/00   |         |  |
| A 6 1 K | 48/00 (2006.01)  | A 6 1 K | 48/00   |         |  |
| C 1 2 N | 15/113(2010.01)  | C 1 2 N | 15/113  | Z Z N A |  |
| C 1 2 N | 15/11 (2006.01)  | C 1 2 N | 15/11   | Z       |  |
| C 1 2 N | 15/09 (2006.01)  | C 1 2 N | 15/09   | 1 1 0   |  |
| C 1 2 N | 15/115(2010.01)  | C 1 2 N | 15/115  | Z       |  |
| C 1 2 N | 5/10 (2006.01)   | C 1 2 N | 5/10    |         |  |

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,N  
E,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,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,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,  
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,  
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

レー ロード 1 0 6 5 5、スイート 1 0 0 ディーティーエックス ファーマ、インコーポレイテ  
ッド内

(72)発明者 サッコウ，アーサー，ティー．

アメリカ合衆国、カリフォルニア州、9 2 1 2 1、サン ディエゴ、ソレント バレー ロード 1  
0 6 5 5、スイート 1 0 0 ディーティーエックス ファーマ、インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4B065 AA90X AB01 AC14 AC20 BA01 CA23 CA44  
4C057 AA17 BB02 DD03 MM01 MM02 MM05 MM09  
4C084 AA13 NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA70 ZA75 ZA81 ZA94  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA59  
ZA70 ZA75 ZA81 ZA94