

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成30年7月19日(2018.7.19)

【公表番号】特表2017-522046(P2017-522046A)

【公表日】平成29年8月10日(2017.8.10)

【年通号数】公開・登録公報2017-030

【出願番号】特願2017-516650(P2017-516650)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 N 15/113 (2010.01)

A 61 K 48/00 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

C 12 N 15/00 G

A 61 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月8日(2018.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

パッセンジャー鎖、RISC複合体に取り込み可能なガイド鎖、ならびに

(i) 前記ガイド鎖中の3'末端またはヌクレオチド間生物不可逆的基；または

(ii) 前記パッセンジャー鎖中の5'末端、3'末端、またはヌクレオチド間生物不可逆的基、および前記ガイド鎖または前記パッセンジャー鎖中の5'末端、3'末端、またはヌクレオチド間ジスルフィド生物可逆的基

を含むハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項2】

前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、-S-S- (リンクA)-Bを含み、

式中、

リンクAが、Bに結合されたsp³混成炭素原子および-S-S-に結合された炭素原子を含む二価または三価リンカーであり、ここで、リンクAが三価リンカーである場合、リンクAの第3の原子価が、-S-S-と結合して、任意選択的に置換されるC_{3~9}ヘテロシクリレンを形成し、

Bが、5'末端リン(V)基、3'末端リン(V)基、またはヌクレオチド間リン(V)基である、請求項1に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項3】

請求項1に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物であって、前記パッセンジャー鎖および前記ガイド鎖のそれぞれが、下式：

5'-D-(Nuc-E)_n-Nuc-F、またはその塩
で表される構造を有し、式中、

各nが、独立して、10~150の整数であり、

各Nucが、独立して、ヌクレオシドであり；

前記ガイド鎖のDが、ヒドロキシリ、リン酸塩、またはジスルフィド生物可逆的基であ

り；

前記パッセンジャー鎖のDが、H、ヒドロキシル、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルコキシ、保護されたヒドロキシル基、リン酸塩、二リン酸塩、三リン酸塩、四リン酸塩、五リン酸塩、5'キャップ、ホスホチオール、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキル、アミノ含有基、ビオチン含有基、ジゴキシゲニン含有基、コレステロール含有基、色素含有基、クエンチャー含有基、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、エンドソームエスケープ部分、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

各Eが、独立して、リン酸塩、ホスホロチオエート、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

各Fが、独立して、H、ヒドロキシル、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルコキシ、保護されたヒドロキシル基、一リン酸塩、二リン酸塩、三リン酸塩、四リン酸塩、五リン酸塩、ホスホチオール、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキル、アミノ含有基、ビオチン含有基、ジゴキシゲニン含有基、コレステロール含有基、色素含有基、クエンチャー含有基、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、エンドソームエスケープ部分、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

ここで、前記ジスルフィド生物可逆的基の少なくとも1つが、-S-S-(リンクA)-Bを含み、

式中、

リンクAが、独立して、Bに結合されたs p³混成炭素原子および-S-S-に結合された炭素原子を含む二価または三価リンカーであり、ここで、リンクAが三価リンカーである場合、リンクAの第3原子価が、-S-S-と結合して、任意選択的に置換されるC_{3～9}ヘテロシクリレンを形成し；

Bが、独立して、5'末端リン(V)基、3'末端リン(V)基、またはヌクレオチド間リン(V)基であり；

ここで、前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ガイド鎖中の少なくとも1つの生物不可逆的基を含み、または前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、-S-S-(リンクA)-Bおよび少なくとも1つの生物不可逆的基を含み、

好ましくは、前記ガイド鎖が、100未満のヌクレオシドを含むか、又は好ましくは、前記パッセンジャー鎖が、100未満のヌクレオシドを含む、ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項4】

少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、以下の構造：

(R¹)_q-（リンクC）-S-S-(リンクA)-B
を有し、式中、

各qが、独立して、1～10の整数であり；

各リンクCが、独立して、結合または12Da～10000Daの分子量を有する多価リンカーであり；

各R¹が、独立して、H、アジド、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、またはエンドソームエスケープ部分である、請求項2または3に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項5】

第2のパッセンジャー鎖または第2のガイド鎖をさらに含み、リンクCが、前記第2のパッセンジャー鎖または前記第2のガイド鎖の-S-S-(リンクA)-Bにさらに結合された多価リンカーである、請求項4に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項6】

リンクCが、1つまたは複数のポリ(アルキレンオキシド)を含み、

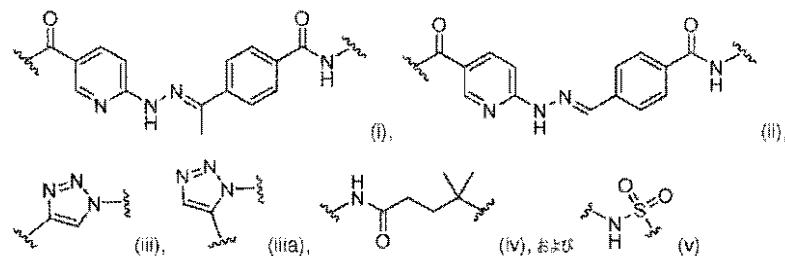
好ましくは、前記ポリ(アルキレンオキシド)は、ポリエチレンオキシド、ポリプロピ

レンオキシド、ポリ(トリメチレンオキシド)、ポリブチレンオキシド、ポリ(テトラメチレンオキシド)、およびそのジブロックまたはトリブロックコポリマーから選択される
請求項4または5に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項7】

リンクCが、

【化1】



、およびその組合せからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基を含む、請求項4～6のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

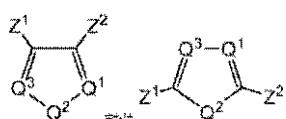
【請求項8】

第2のパッセンジャー鎖または第2のガイド鎖をさらに含み、前記パッセンジャー鎖が、前記生物不可逆的基によって前記第2のパッセンジャー鎖に連結され、または前記ガイド鎖が、前記生物不可逆的基によって前記第2のガイド鎖に連結される、請求項2～7のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項9】

リンクAが、2つまたは3つのモノマーを含み、前記モノマーのうちの1つが、構造：

【化2】



を有し、

式中、

Z¹が-S-S-への結合であり；

Z²が、リンクAの別のモノマーへの結合であり；

Q¹が、NまたはCR²であり；

Q²が、O、S、NR³、または-C(R⁵)=C(R⁶)-であり；

Q³が、R⁴に結合されるNまたはCであり；

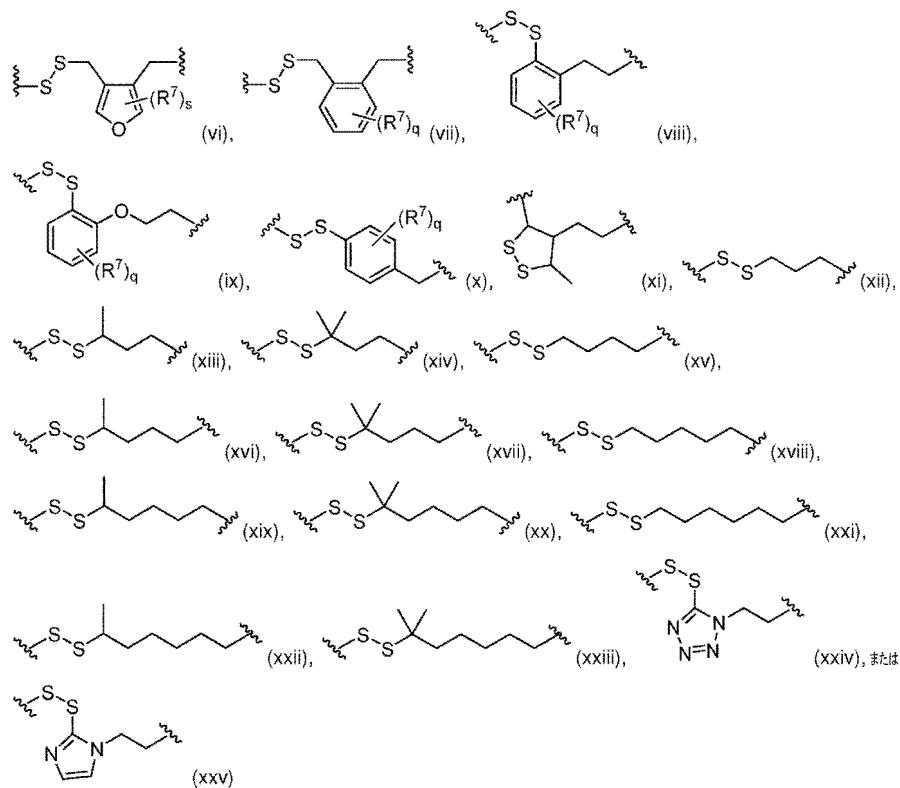
R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶のそれぞれが、独立して、H、C₂～₇アルカノイル；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；C₂～₆アルキニル；C₁～₆アルキルスルフィニル；C₆～₁₀アリール；アミノ；(C₆～₁₀アリール)-C₁～₄-アルキル；C₃～₈シクロアルキル；(C₃～₈シクロアルキル)-C₁～₄-アルキル；C₃～₈シクロアルケニル；(C₃～₈シクロアルケニル)-C₁～₄-アルキル；ハロ；C₁～₉ヘテロシクリル；C₁～₉ヘテロアリール；(C₁～₉ヘテロシクリル)オキシ；(C₁～₉ヘテロシクリル)アザ；ヒドロキシ；C₁～₆チオアルコキシ；-(CH₂)_qCO₂R^A(ここで、qが、0～4の整数であり、R^Aが、C₁～₆アルキル、C₆～₁₀アリール、および(C₆～₁₀アリール)-C₁～₄-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qCONR^BR^C(ここで、qが、0～4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C₁～₆アルキル、C₆～₁₀アリール、および(C₆～₁₀アリール)-C₁～₄-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂R^D(ここで、qが、0～4の整数であり、R^Dが、C₁～₆アルキル、C₆～₁₀アリール、および(C₆～₁₀アリール)-C₁～₄-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(ここで、qが、0～4の整数であり、R^Eおよ

び R^F のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される) ; チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル) - C₁ ~ C₄ - アルキル；(C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ - アルキル；C₃ ~ C₁₂ シリル；シアノ；または - S (O) R^H (ここで、R^H が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される) であり；または R⁵ および R⁶ が、それぞれが結合される前記原子と一緒に、結合して、C₆ アリール、C₂ ~ C₇ ヘテロアリール、および C₂ ~ C₇ ヘテロシクリルからなる群から選択される環式基を形成し、ここで、前記環式基が、C₂ ~ C₇ アルカノイル；C₁ ~ C₆ アルキル；C₂ ~ C₆ アルケニル；C₂ ~ C₆ アルキニル；C₁ ~ C₆ アルキルスルフィニル；C₆ ~ C₁₀ アリール；アミノ；(C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキル；C₃ ~ C₈ シクロアルキル；(C₃ ~ C₈ シクロアルキル) - C₁ ~ C₄ - アルキル；C₃ ~ C₈ シクロアルケニル；(C₃ ~ C₈ シクロアルケニル) - C₁ ~ C₄ - アルキル；ハロ；C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル；C₁ ~ C₉ ヘテロアリール；(C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル) オキシ；(C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C₁ ~ C₆ チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂ R^A (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^A が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^B R^C (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^B および R^C が、独立して、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂ R^D (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^D が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂ NR^E R^F (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^E および R^F のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル) - C₁ ~ C₄ - アルキル；(C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) - C₁ ~ C₄ - アルキル；C₃ ~ C₁₂ シリル；シアノ；および - S (O) R^H (ここで、R^H が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、および (C₆ ~ C₁₀ アリール) - C₁ ~ C₄ - アルキルからなる群から選択される) からなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基で任意選択的に置換される、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 10】

少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基を含み、リンク A および - S - S - が結合して、構造：

【化3】



を形成し、

式中、

各 R⁷ が、独立して、C₂ ~ 7 アルカノイル；C₁ ~ 6 アルキル；C₂ ~ 6 アルケニル；C₂ ~ 6 アルキニル；C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル；C₆ ~ 10 アリール；アミノ；(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキル；C₃ ~ 8 シクロアルキル；(C₃ ~ 8 シクロアルキル) - C₁ ~ 4 - アルキル；C₃ ~ 8 シクロアルケニル；(C₃ ~ 8 シクロアルケニル) - C₁ ~ 4 - アルキル；ハロ；C₁ ~ 9 ヘテロシクリル；C₁ ~ 9 ヘテロアリール；(C₁ ~ 9 ヘテロシクリル) オキシ；(C₁ ~ 9 ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C₁ ~ 6 チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^A が、C₁ ~ 6 アルキル、C₆ ~ 10 アリール、および(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^BR^C (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^B および R^C が、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₆ ~ 10 アリール、および(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂R^D (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^D が、C₁ ~ 6 アルキル、C₆ ~ 10 アリール、および(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキルから選択される)；- (CH₂)_q SO₂NR^ER^F (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^E および R^F のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキルから選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C₁ ~ 9 ヘテロシクリル) - C₁ ~ 4 - アルキル；(C₁ ~ 9 ヘテロアリール) - C₁ ~ 4 - アルキル；C₃ ~ 12 シリル；シアノ；または-S(O)R^H (ここで、R^H が、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₆ ~ 10 アリール、および(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキルから選択される) であり；または2つの隣接するR⁷基が、各前記R⁷が結合される前記原子と一緒に、結合して、C₆ アリール、C₂ ~ 5 ヘテロシクリル、またはC₂ ~ 5 ヘテロアリールから選択される環式基を形成し、ここで、前記環式基が、C₂ ~ 7 アルカノイル；C₁ ~ 6 アルキル；C₂ ~ 6 アルケニル；C₂ ~ 6 アルキニル；C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル；C₆ ~ 10 アリール；アミノ；(C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキル；C₃ ~ 8 シクロアルキル；(C₃ ~ 8 シクロアルキル)

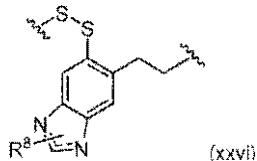
) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルケニル；(C_{3~8} シクロアルケニル) - C_{1~4} - アルキル；ハロ；C_{1~9} ヘテロシクリル；C_{1~9} ヘテロアリール；(C_{1~9} ヘテロシクリル) オキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C_{1~6} チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、qが、0~4の整数であり、R^Aが、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^BR^C (ここで、qが、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂R^D (ここで、qが、0~4の整数であり、R^Dが、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂NR^ER^F (ここで、qが、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) - C_{1~4} - アルキル；(C_{1~9} ヘテロアリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~12} シリル；シアノ；および-S(O)R^H (ここで、R^Hが、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換され；

qが、0、1、2、3、または4であり；

sが、0、1、または2であり、または

リンクAおよび-S-S-が結合して、構造：

【化4】



を形成し、

点線が、ただ1つの二重結合を表し、

R⁸ が、空の原子価を有する前記窒素原子に結合され、H、C_{2~7} アルカノイル；C_{1~6} アルキル；C_{2~6} アルケニル；C_{2~6} アルキニル；C_{1~6} アルキルスルフィニル；C_{6~10} アリール；アミノ；(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルキル；(C_{3~8} シクロアルキル) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルケニル；(C_{3~8} シクロアルケニル) - C_{1~4} - アルキル；ハロ；C_{1~9} ヘテロシクリル；C_{1~9} ヘテロアリール；(C_{1~9} ヘテロシクリル) オキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C_{1~6} チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、qが、0~4の整数であり、R^Aが、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^BR^C (ここで、qが、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂R^D (ここで、qが、0~4の整数であり、R^Dが、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂NR^ER^F (ここで、qが、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) - C_{1~4} - アルキル；(C_{1~9} ヘテロアリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~12} シリル；シアノ；または-S(O)R^H (ここで、R^Hが、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および

(C₆~₁₀アリール) - C₁~₄ - アルキルからなる群から選択される)である、請求項2~9のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項11】

少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含み、前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC₁~₆アルキレン；任意選択的に置換されるC₂~₆アルケニレン；任意選択的に置換されるC₂~₆アルキニレン；任意選択的に置換されるC₃~₈シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC₃~₈シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC₆~₁₄アリーレン；N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁~₉ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁~₉ヘテロシリレン；イミノ；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、請求項1~10のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項12】

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、炭水化物を含み、好ましくは、前記炭水化物が、マンノース、N-アセチルガラクトサミン、またはD-グルシトールである、請求項1~11のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項13】

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、標的化部分を含み、好ましくは、前記標的化部分が、葉酸塩リガンド、前立腺特異的膜抗原(P S M A)、小胞体標的化基、またはアルブミン結合基である、請求項1~12のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項14】

少なくとも1つの生物可逆的基を含み、前記生物可逆的基の少なくとも1つが、炭水化物を含み、好ましくは、前記炭水化物が、マンノース、N-アセチルガラクトサミン、またはD-グルシトールであるか、または

少なくとも1つの生物可逆的基を含み、前記生物可逆的基の少なくとも1つが、標的化部分を含み、好ましくは、前記標的化部分が、葉酸塩リガンド、前立腺特異的膜抗原(P S M A)、小胞体標的化基、またはアルブミン結合基である、請求項1~13のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項15】

前記ガイド鎖が、前記生物不可逆的基を含み、好ましくは、前記ガイド鎖が、1~5つの前記生物不可逆的基を含む、請求項1~14のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項16】

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第2のヌクレオシドおよび第3のヌクレオシドを連結するか、または

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第5のヌクレオシドおよび第6のヌクレオシドを連結するか、または

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第17のヌクレオシドおよび第18のヌクレオシドを連結する、請求項15に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項17】

前記パッセンジャー鎖が、少なくとも1つの前記生物不可逆的基を含む、請求項1~16のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項18】

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の2つのヌクレオシドを連結し、前記ヌクレオシドが、5'方向において天然R I S Cを介した切断部位から少なくとも1ヌクレオシド離れて配置され、

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の第1および第2のヌクレオシドを連結

する、請求項 1 7 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 19】

前記ガイド鎖が、少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基を含むか、または

前記パッセンジャー鎖が、少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基を含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 20】

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ガイド鎖の 3 つの 5' 末端ヌクレオシドから選択される 2 つの連続ヌクレオシドを連結するか、または

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ガイド鎖の 3 つの 3' 末端ヌクレオシドから選択される 2 つの連続ヌクレオシドを連結するか、または

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の 3 つの 5' 末端ヌクレオシドから選択される 2 つの連続ヌクレオシドを連結するか、または

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の 3 つの 3' 末端ヌクレオシドから選択される 2 つの連続ヌクレオシドを連結する、請求項 1 9 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 21】

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の 5' 末端基、前記ガイド鎖の 3' 末端基、または前記パッセンジャー鎖の 3' 末端基である、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 22】

前記ハイブリダイズポリヌクレオチドが、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィドを、ヌクレオチド間リン (V) 基、5' 末端基、または 3' 末端基に連結する原子の最も短い鎖が 3 であるか、または

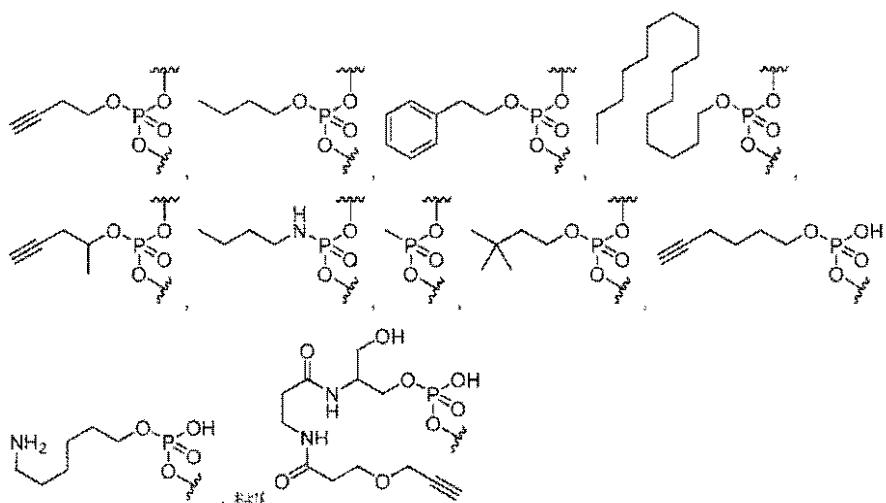
前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィドを、ヌクレオチド間リン (V) 基、5' 末端基、または 3' 末端基に連結する原子の最も長い鎖が 6 であるか、または

前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ジスルフィドに近接する少なくとも 1 つの嵩高い基を含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

【請求項 23】

前記生物不可逆的基の少なくとも 1 つが、

【化 5】



、またはその塩からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物を含む、ポリヌクレオチド構築物を細胞に送達するための組成物であって、前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物と前記細胞との接触の後、前記ポリヌクレオチド構築物が、前記細胞内に存在する、組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物を含む、細胞内のポリペプチドの発現を低下させるための組成物であって、前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物と前記細胞との接触の後、前記細胞内の前記ポリペプチドの発現が低下される、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 1】

他の実施形態において、生物不可逆的基は、パッセンジャー鎖の 2 つのヌクレオシドを連結し、ここで、ヌクレオシドは、 5' 方向において天然 R I S C を介した切断部位から少なくとも 1 ヌクレオシド離れて配置される。さらに他の実施形態において、生物不可逆的基は、パッセンジャー鎖の第 1 および第 2 のヌクレオシドを連結する。さらに他の実施形態において、ガイド鎖は、ジスルフィド生物可逆的基の少なくとも 1 つを含む。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 3 5】

他の実施形態

記載される本発明および本発明の使用方法の様々な変更および変形が、本発明の範囲および趣旨を逸脱せずに、当業者に明らかであろう。本発明は、具体的な実施形態に関連して説明されているが、権利請求される本発明が、このような具体的な実施形態に過度に限定されるべきではないことを理解されたい。実際に、当業者に明らかな、本発明を実施するための記載される形態の様々な変更は、本発明の範囲内であることが意図される。

本願は、以下の態様を含む。

[項 1]

パッセンジャー鎖、R I S C 複合体に取り込み可能なガイド鎖、ならびに

(i) 前記ガイド鎖中の 3' 末端またはヌクレオチド間生物不可逆的基；または

(i i) 前記パッセンジャー鎖中の 5' 末端、3' 末端、またはヌクレオチド間生物不可逆的基、および前記ガイド鎖または前記パッセンジャー鎖中の 5' 末端、3' 末端、またはヌクレオチド間ジスルフィド生物可逆的基

を含むハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 2]

前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、 - S - S - (リンク A) - B を含み、

式中、

リンク A が、 B に結合された s p ³ 混成炭素原子および - S - S - に結合された炭素原子を含む二価または三価リンカーであり、ここで、リンク A が三価リンカーである場合、リンク A の第 3 の原子価が、 - S - S - と結合して、任意選択的に置換される C _{3 ~ 9} へテロシクリレンを形成し、

B が、 5' 末端リン(V)基、 3' 末端リン(V)基、またはヌクレオチド間リン(V)基である、項 1 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 3]

パッセンジャー鎖およびR I S C 複合体に取り込み可能なガイド鎖を含むハイブリダイズポリヌクレオチド構築物であって、前記パッセンジャー鎖および前記ガイド鎖のそれぞれが、下式：

$5' - D - (Nuc - E)_n - Nuc - F$ 、またはその塩
で表される構造を有し、式中、

各 n が、独立して、10～150 の整数であり、

各 Nuc が、独立して、ヌクレオシドであり；

前記ガイド鎖の D が、ヒドロキシリル、リン酸塩、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

前記パッセンジャー鎖の D が、H、ヒドロキシリル、任意選択的に置換される $C_{1～6}$ アルコキシ、保護されたヒドロキシリル基、リン酸塩、二リン酸塩、三リン酸塩、四リン酸塩、五リン酸塩、5' キャップ、ホスホチオール、任意選択的に置換される $C_{1～6}$ アルキル、アミノ含有基、ビオチン含有基、ジゴキシゲニン含有基、コレステロール含有基、色素含有基、クエンチャーリン含有基、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、エンドソームエスケープ部分、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

各 E が、独立して、リン酸塩、ホスホロチオエート、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

各 F が、独立して、H、ヒドロキシリル、任意選択的に置換される $C_{1～6}$ アルコキシ、保護されたヒドロキシリル基、一リン酸塩、二リン酸塩、三リン酸塩、四リン酸塩、五リン酸塩、ホスホチオール、任意選択的に置換される $C_{1～6}$ アルキル、アミノ含有基、ビオチン含有基、ジゴキシゲニン含有基、コレステロール含有基、色素含有基、クエンチャーリン含有基、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、エンドソームエスケープ部分、生物不可逆的基、またはジスルフィド生物可逆的基であり；

ここで、前記ジスルフィド生物可逆的基の少なくとも1つが、-S-S-(リンクA)-Bを含み、

式中、

リンクAが、独立して、Bに結合された $s p^3$ 混成炭素原子および-S-S-に結合された炭素原子を含む二価または三価リンカーであり、ここで、リンクAが三価リンカーである場合、リンクAの第3原子価が、-S-S-と結合して、任意選択的に置換される $C_{3～9}$ ヘテロシクリレンを形成し；

Bが、独立して、5'末端リン(V)基、3'末端リン(V)基、またはヌクレオチド間リン(V)基であり；

ここで、前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ガイド鎖中の少なくとも1つの生物不可逆的基を含み、または前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、-S-S-(リンクA)-Bおよび少なくとも1つの生物不可逆的基を含むハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 4]

少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、以下の構造：

$(R^1)^q - (リンクC) - S - S - (リンクA) - B$
を有し、式中、

各 q が、独立して、1～10 の整数であり；

各リンクCが、独立して、結合または12 Da～10000 Da の分子量を有する多価リンカーであり；

各 R^1 が、独立して、H、アジド、ポリペプチド、炭水化物、中性有機ポリマー、正荷電ポリマー、治療剤、標的化部分、またはエンドソームエスケープ部分である、項2または3に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5]

第 2 のパッセンジャー鎖または第 2 のガイド鎖をさらに含み、リンク C が、前記第 2 のパッセンジャー鎖または前記第 2 のガイド鎖の - S - S - (リンク A) - B にさらに結合された多価リンカーである、項 4 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6]

リンク C が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキレン；任意選択的に置換される $C_{2 \sim 6}$ アルケニレン；任意選択的に置換される $C_{2 \sim 6}$ アルキニレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルケニレン；任意選択的に置換される $C_{6 \sim 14}$ アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロシクリレン；イミノ；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m（ここで、mが、0、1、または2である）である、項 4 または 5 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7]

リンク C が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルケニレン；任意選択的に置換される $C_{6 \sim 14}$ アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロシクリレン；イミノ；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m（ここで、mが、0、1、または2である）である、項 6 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 8]

リンク C が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキレン；任意選択的に置換される $C_{3 \sim 8}$ シクロアルケニレン；任意選択的に置換される $C_{6 \sim 14}$ アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される $C_{1 \sim 9}$ ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m（ここで、mが、0、1、または2である）である、項 7 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9]

リンク C が、1～500の前記モノマーを含む、項 4～8 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 10]

リンク C が、1～300の前記モノマーを含む、項 9 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 11]

リンク C が、1つまたは複数の $C_{1 \sim 6}$ アルキレンオキシ基を含む、項 4～10 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 12]

リンク C が、100個未満の $C_{1 \sim 6}$ アルキレンオキシ基を含む、項 11 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 13]

リンク C が、1つまたは複数のポリ(アルキレンオキシド)を含む、項 4～12 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 14]

前記ポリ(アルキレンオキシド)が、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド

、ポリ(トリメチレンオキシド)、ポリブチレンオキシド、ポリ(テトラメチレンオキシド)、およびそのジブロックまたはトリブロックコポリマーから選択される、項13に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

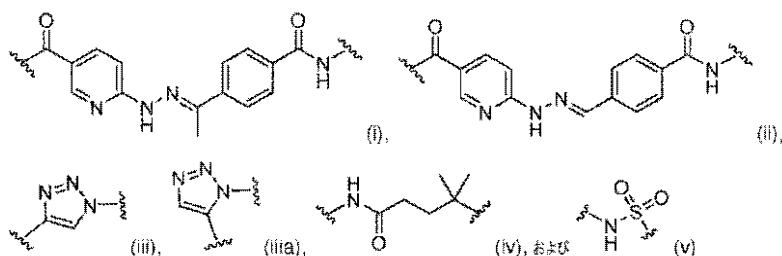
[項15]

前記ポリ(アルキレンオキシド)が、ポリエチレンオキシドである、項13または14に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項16]

リンクCが、

[化241]



、およびその組合せからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基を含む、項4～15のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項17]

第2のパッセンジャー鎖または第2のガイド鎖をさらに含み、前記パッセンジャー鎖が、前記生物不可逆的基によって前記第2のパッセンジャー鎖に連結され、または前記ガイド鎖が、前記生物不可逆的基によって前記第2のガイド鎖に連結される、項2～16のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項18]

少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含み、リンクAが、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルケニレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルキニレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、各mが、独立して、0、1、または2である)からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つのモノマーを含む、項2～17のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項19]

リンクAが、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルケニレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、各mが、独立して、0、1、または2である)からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つのモノマーを含む、項18に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

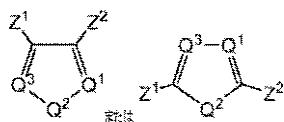
[項20]

リンクAが、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；またはOからなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つのモノマーを含む、項19に記載のハイブリダイズポリヌ

クレオチド構築物。

[項 21]

リンク A が、2つまたは3つのモノマーを含み、前記モノマーのうちの1つが、構造：
【化 242】



を有し、

式中、

Z^1 が - S - S - への結合であり；

Z^2 が、リンク A の別のモノマーへの結合であり；

Q^1 が、N または CR² であり；

Q^2 が、O、S、NR³、または - C(R⁵) = C(R⁶) - であり；

Q^3 が、R⁴ に結合される N または C であり；

R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ のそれぞれが、独立して、H、C_{2~7} アルカノイル；C_{1~6} アルキル；C_{2~6} アルケニル；C_{2~6} アルキニル；C_{1~6} アルキルスルフィニル；C_{6~10} アリール；アミノ；(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルキル；(C_{3~8} シクロアルキル) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルケニル；(C_{3~8} シクロアルケニル) - C_{1~4} - アルキル；ハロ；C_{1~9} ヘテロシクリル；C_{1~9} ヘテロアリール；(C_{1~9} ヘテロシクリル) オキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C_{1~6} チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^A が、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^BR^C (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^B および R^C が、独立して、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q S O₂R^D (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^D が、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂NR^ER^F (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^E および R^F のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) - C_{1~4} - アルキル；(C_{1~9} ヘテロアリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~12} シリル；シアノ；または - S(O)R^H (ここで、R^H が、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される) であり；または R⁵ および R⁶ が、それぞれが結合される前記原子と一緒に、結合して、C₆ アリール、C_{2~7} ヘテロアリール、および C_{2~7} ヘテロシクリルからなる群から選択される環式基を形成し、ここで、前記環式基が、C_{2~7} アルカノイル；C_{1~6} アルキル；C_{2~6} アルケニル；C_{2~6} アルキニル；C_{1~6} アルキルスルフィニル；C_{6~10} アリール；アミノ；(C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルキル；(C_{3~8} シクロアルキル) - C_{1~4} - アルキル；C_{3~8} シクロアルケニル；(C_{3~8} シクロアルケニル) - C_{1~4} - アルキル；ハロ；C_{1~9} ヘテロシクリル；C_{1~9} ヘテロアリール；(C_{1~9} ヘテロシクリル) オキシ；(C_{1~9} ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C_{1~6} チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^A が、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^BR^C (ここで、q が、0~4 の整数であり、R^B および R^C が、独立して、水素、C_{1~6} アルキル、C_{6~10} アリール、および (C_{6~10} アリール) - C_{1~4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂R^D (ここで、q

が、0～4の整数であり、R^Dが、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(ここで、qが、0～4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1～9}ヘテロシクリル)-C_{1～4}-アルキル；(C_{1～9}ヘテロアリール)-C_{1～4}-アルキル；C_{3～12}シリル；シアノ；および-S(O)R^H(ここで、R^Hが、水素、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換される、項20に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項22]

Q¹がCR²である、項21に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項23]

R²が、H、ハロ、またはC_{1～6}アルキルである、項21または22に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項24]

Q²が、Oまたは-C(R⁵)=C(R⁶)-である、項21～23のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項25]

Q²が、-C(R⁵)=C(R⁶)-である、項21～24のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項26]

R⁵が、H、ハロ、またはC_{1～6}アルキルである、項21～25のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項27]

R⁶が、H、ハロ、またはC_{1～6}アルキルである、項21～26のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項28]

R⁵およびR⁶が、それぞれが結合される前記原子と一緒に、結合して、C_{2～7}アルカノイル；C_{1～6}アルキル；C_{2～6}アルケニル；C_{2～6}アルキニル；C_{1～6}アルキルスルフィニル；C_{6～10}アリール；アミノ；(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキル；C_{3～8}シクロアルキル；(C_{3～8}シクロアルキル)-C_{1～4}-アルキル；C_{3～8}シクロアルケニル；(C_{3～8}シクロアルケニル)-C_{1～4}-アルキル；ハロ；C_{1～9}ヘテロシクリル；C_{1～9}ヘテロアリール；(C_{1～9}ヘテロシクリル)オキシ；(C_{1～9}ヘテロシクリル)アザ；ヒドロキシ；C_{1～6}チオアルコキシ；-(CH₂)_qCO₂R^A(ここで、qが、0～4の整数であり、R^Aが、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qCONR^BR^C(ここで、qが、0～4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂R^D(ここで、qが、0～4の整数であり、R^Dが、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(ここで、qが、0～4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1～9}ヘテロシクリル)-C_{1～4}-アルキル；(C_{1～9}ヘテロアリール)-C_{1～4}-アルキル；C_{3～12}シリル；シアノ；および-S(O)R^H(ここで、R^Hが、水素、C_{1～6}アルキル、C_{6～10}アリール、および(C_{6～10}アリール)-C_{1～4}-アルキルからなる群から選択される)

からなる群から選択される 1 つ、 2 つ、 または 3 つの置換基で任意選択的に置換される C₂ ~ 5 ヘテロアリールを形成する、 項 21 ~ 27 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 29]

前記 C₂ ~ 5 ヘテロアリールが、 2 個の窒素原子を含む、 項 28 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 30]

前記 C₂ ~ 5 ヘテロアリールが、 C₁ ~ 6 アルキルで置換される、 項 28 または 29 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 31]

Q² が O である、 項 28 ~ 30 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 32]

Q³ が CR⁴ である、 項 28 ~ 31 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

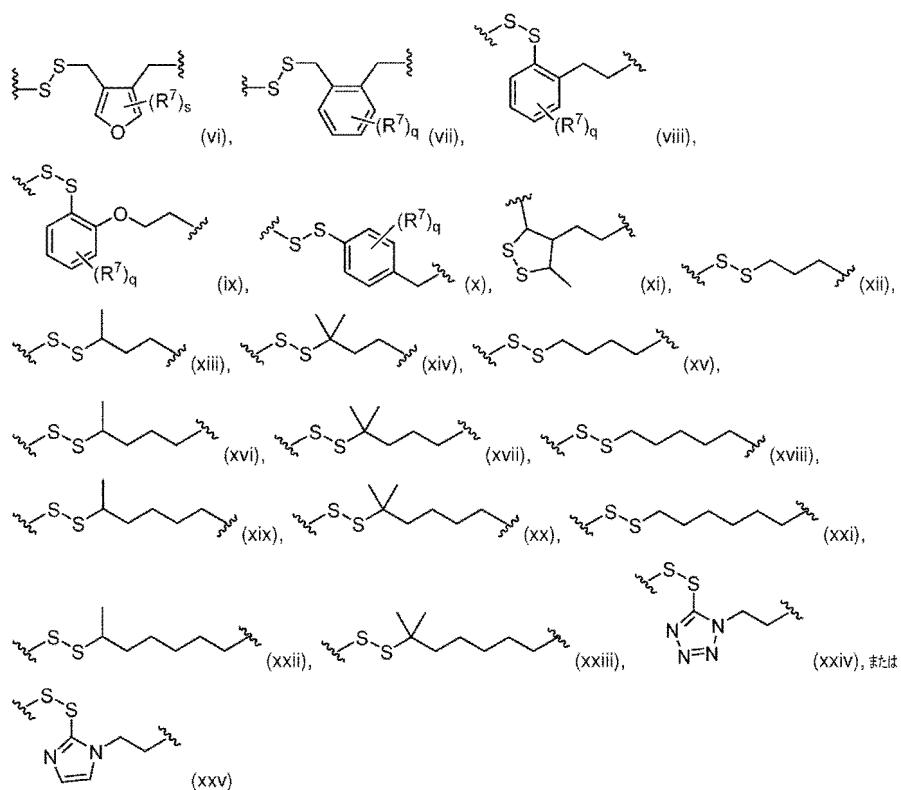
[項 33]

R⁴ が、 H、 ハロ、 または C₁ ~ 6 アルキルである、 項 28 ~ 32 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 34]

少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基を含み、 リンク A および -S-S- が結合して、 構造：

【化 243】



を形成し、

式中、

各 R⁷ が、 独立して、 C₂ ~ 7 アルカノイル； C₁ ~ 6 アルキル； C₂ ~ 6 アルケニル； C₂ ~ 6 アルキニル； C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル； C₆ ~ 10 アリール； アミノ； (C₆ ~ 10 アリール) - C₁ ~ 4 - アルキル； C₃ ~ 8 シクロアルキル； (C₃ ~ 8 シクロアルキル) - C₁ ~ 4 - アルキル； C₃ ~ 8 シクロアルケニル； (C₃ ~ 8 シクロアルケニル) - C₁ ~ 4 - アルキル； ハロ； C₁ ~ 9 ヘテロシクリル； C₁ ~ 9 ヘテロアリ

ール；(C_{1~9}ヘテロシクリル)オキシ；(C_{1~9}ヘテロシクリル)アザ；ヒドロキシ；C_{1~6}チオアルコキシ；-(CH₂)_qC₂O₂R^A(ここで、qが、0~4の整数であり、R^Aが、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qC_{ONR}^BR^C(ここで、qが、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂R^D(ここで、qが、0~4の整数であり、R^Dが、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(ここで、qが、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1~9}ヘテロシクリル)-C_{1~4}-アルキル；(C_{1~9}ヘテロアリール)-C_{1~4}-アルキル；C_{3~12}シリル；シアノ；または-S(O)R^H(ここで、R^Hが、水素、C_{1~C₆}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)であり；または2つの隣接するR⁷基が、各前記R⁷が結合される前記原子と一緒に、結合して、C₆アリール、C_{2~5}ヘテロシクリル、またはC_{2~5}ヘテロアリールからなる群から選択される環式基を形成し、ここで、前記環式基が、C_{2~7}アルカノイル；C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；C_{2~6}アルキニル；C_{1~6}アルキルスルフィニル；C_{6~10}アリール；アミノ；(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキル；C_{3~8}シクロアルキル；(C_{3~8}シクロアルキル)-C_{1~4}-アルキル；C_{3~8}シクロアルケニル；(C_{3~8}シクロアルケニル)-C_{1~4}-アルキル；ハロ；C_{1~9}ヘテロシクリル；C_{1~9}ヘテロアリール；(C_{1~9}ヘテロシクリル)オキシ；(C_{1~9}ヘテロシクリル)アザ；ヒドロキシ；C_{1~6}チオアルコキシ；-(CH₂)_qC₂O₂R^A(ここで、qが、0~4の整数であり、R^Aが、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qC_{ONR}^BR^C(ここで、qが、0~4の整数であり、R^BおよびR^Cが、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂R^D(ここで、qが、0~4の整数であり、R^Dが、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；-(CH₂)_qSO₂NR^ER^F(ここで、qが、0~4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1~9}ヘテロシクリル)-C_{1~4}-アルキル；(C_{1~9}ヘテロアリール)-C_{1~4}-アルキル；C_{3~12}シリル；シアノ；および-S(O)R^H(ここで、R^Hが、水素、C_{1~C₆}アルキル、C_{6~10}アリール、および(C_{6~10}アリール)-C_{1~4}-アルキルからなる群から選択される)からなる群から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換され；

qが、0、1、2、3、または4であり；

sが、0、1、または2である、項2~20のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項35]

R⁷が、ハロまたは任意選択的に置換されるC_{1~6}アルキルである、項34に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項36]

リンクAおよび-S-S-が結合して、式(vi)の構造を形成し、sが、0または1である、項34または35に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項37]

s が 0 である、項 3 6 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 3 8]

リンク A および - S - S - が結合して、式 (v i i) 、 (v i i i) 、 (i x) 、 または (x) の構造を形成し、q が、0、1、または 2 である、項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 3 9]

q が、0 または 1 である、項 3 8 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

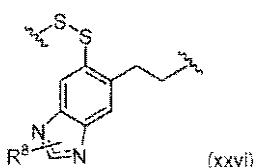
[項 4 0]

2 つの隣接する R⁷ 基が、各前記 R⁷ が結合される前記原子と一緒に、結合して、1 つ、2 つ、または 3 つの C_{1 ~ 6} アルキル基で任意選択的に置換される C_{2 ~ 5} ヘテロアリールを形成する、項 3 9 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 4 1]

リンク A および - S - S - が結合して、構造：

【化 2 4 4】



を形成し、

点線が、ただ 1 つの二重結合を表し、

R⁸ が、空の原子価を有する前記窒素原子に結合され、H、C_{2 ~ 7} アルカノイル；C_{1 ~ 6} アルキル；C_{2 ~ 6} アルケニル；C_{2 ~ 6} アルキニル；C_{1 ~ 6} アルキルスルフィニル；C_{6 ~ 10} アリール；アミノ；(C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキル；C_{3 ~ 8} シクロアルキル；(C_{3 ~ 8} シクロアルキル) - C_{1 ~ 4} - アルキル；C_{3 ~ 8} シクロアルケニル；(C_{3 ~ 8} シクロアルケニル) - C_{1 ~ 4} - アルキル；ハロ；C_{1 ~ 9} ヘテロシクリル；C_{1 ~ 9} ヘテロアリール；(C_{1 ~ 9} ヘテロシクリル) オキシ；(C_{1 ~ 9} ヘテロシクリル) アザ；ヒドロキシ；C_{1 ~ 6} チオアルコキシ；- (CH₂)_q CO₂R^A (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^A が、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{6 ~ 10} アリール、および (C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q CONR^B R^C (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^B および R^C が、独立して、水素、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{6 ~ 10} アリール、および (C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂ R^D (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^D が、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{6 ~ 10} アリール、および (C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキルからなる群から選択される)；- (CH₂)_q SO₂ NR^E R^F (ここで、q が、0 ~ 4 の整数であり、R^E および R^F のそれぞれが、独立して、水素、アルキル、アリール、および (C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキルからなる群から選択される)；チオール；アリールオキシ；シクロアルコキシ；アリールアルコキシ；(C_{1 ~ 9} ヘテロシクリル) - C_{1 ~ 4} - アルキル；(C_{1 ~ 9} ヘテロアリール) - C_{1 ~ 4} - アルキル；C_{3 ~ 12} シリル；シアノ；または - S (O) R^H (ここで、R^H が、水素、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{6 ~ 10} アリール、および (C_{6 ~ 10} アリール) - C_{1 ~ 4} - アルキルからなる群から選択される) である、項 2 1 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 4 2]

R⁸ が、H または C_{1 ~ 6} アルキルである、項 4 1 に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 4 3]

少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基を含み、前記少なくとも 1 つのジスルフィド生物可逆的基が、1 つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換される C_{1 ~ 6} アルキレン；任意選択的に置換される C_{2 ~ 6} ア

ルケニレン；任意選択的に置換されるC₂～₆アルキニレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC₆～₁₄アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロシクリレン；イミノ；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項1～42のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項44]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC₁～₆アルキレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC₆～₁₄アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロシクリレン；イミノ；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項44に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項45]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC₁～₆アルキレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC₃～₈シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC₆～₁₄アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC₁～₉ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項45に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項46]

前記モノマーの少なくとも1つがS(O)_mであり、mが2である、項43～45のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項47]

前記生物可逆的基が、2～500の前記モノマーを含む、項43～46のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項48]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、2～300の前記モノマーを含む、項47に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項49]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、2～200の前記モノマーを含む、項48に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項50]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、1つまたは複数のC₁～₆アルキレンオキシ基を含む、項43～49のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項51]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、100個未満のC₁～₆アルキレンオキシ基を含む、項50に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項52]

前記少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基が、1つまたは複数のポリ(アルキレンオキシド)を含む、項43～51のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオ

チド構築物。

[項 5 3]

前記ポリ(アルキレンオキシド)が、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリ(トリメチレンオキシド)、ポリブチレンオキシド、ポリ(テトラメチレンオキシド)、およびそのジブロックまたはトリブロックコポリマーから選択される、項52に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 4]

前記ポリ(アルキレンオキシド)が、ポリエチレンオキシドである、項52または53に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 5]

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、炭水化物を含む、項1～54のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 6]

前記炭水化物が、マンノース、N-アセチルガラクトサミン、またはD-グルシトールである、項55に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 7]

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、標的化部分を含む、項1～56のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 8]

前記標的化部分が、葉酸塩リガンド、前立腺特異的膜抗原(P S M A)、小胞体標的化基、またはアルブミン結合基である、項57に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 5 9]

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、ポリペプチドを含む、項1～58のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 0]

前記ポリペプチドが、細胞透過性ペプチドまたはエンドソームエスケープ部分である、項59に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 1]

少なくとも1つの生物可逆的基を含み、前記生物可逆的基の少なくとも1つが、炭水化物を含む、項1～62のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 2]

前記炭水化物が、マンノース、N-アセチルガラクトサミン、またはD-グルシトールである、項61に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 3]

少なくとも1つの生物可逆的基を含み、前記生物可逆的基の少なくとも1つが、標的化部分を含む、項1～62のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 4]

前記標的化部分が、葉酸塩リガンド、前立腺特異的膜抗原(P S M A)、小胞体標的化基、またはアルブミン結合基である、項63に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 5]

少なくとも1つの前記生物可逆的基が、ポリペプチドを含む、項1～64のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 6]

前記ポリペプチドが、細胞透過性ペプチドまたはエンドソームエスケープ部分である、項65に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 7]

前記ガイド鎖が、前記生物不可逆的基を含む、項1～66のいずれか一項に記載のハイ

ブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 8]

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第2のヌクレオシドおよび第3のヌクレオシドを連結する、項77に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 6 9]

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第5のヌクレオシドおよび第6のヌクレオシドを連結する、項67または68に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 0]

1つの前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の第17のヌクレオシドおよび第18のヌクレオシドを連結する、項67～69のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 1]

前記ガイド鎖が、1～5つの前記生物不可逆的基を含む、項67～70のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 2]

前記ガイド鎖が、1つの前記生物不可逆的基を含む、項71に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 3]

前記パッセンジャー鎖が、少なくとも1つの前記生物不可逆的基を含む、項1～72のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 4]

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の2つのヌクレオシドを連結し、前記ヌクレオシドが、5'方向において天然RISCを介した切断部位から少なくとも1ヌクレオシド離れて配置される、項73に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 5]

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の第1および第2のヌクレオシドを連結する、項74に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 6]

前記ガイド鎖が、少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含む、項1～75のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 7]

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ガイド鎖の3つの5'末端ヌクレオシドから選択される2つの連続ヌクレオシドを連結する、項76に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 8]

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ガイド鎖の3つの3'末端ヌクレオシドから選択される2つの連続ヌクレオシドを連結する、項76または77に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 7 9]

前記パッセンジャー鎖が、少なくとも1つのジスルフィド生物可逆的基を含む、項1～78のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 8 0]

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の3つの5'末端ヌクレオシドから選択される2つの連続ヌクレオシドを連結する、項79に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 8 1]

前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の3つの3'末端ヌクレオシドから選択される2つの連続ヌクレオシドを連結する、項79または80に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 8 2]

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の5'末端基である、項1～81のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項83]

前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖または前記パッセンジャー鎖の3'末端基である、項1～82のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項84]

前記生物不可逆的基が、前記ガイド鎖の3'末端基である、項83に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項85]

前記生物不可逆的基が、前記パッセンジャー鎖の3'末端基である、項83または84に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項86]

前記生物不可逆的基が、1つまたは複数のモノマーを含み、前記モノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルケニレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルキニレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項1～85のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項87]

前記1つまたは複数のモノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{2～6}アルケニレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルキレン；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルケニレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロシクリレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項86に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項88]

前記1つまたは複数のモノマーのそれぞれが、独立して、任意選択的に置換されるC_{1～6}アルキレン；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリーレン；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリーレン；任意選択的に置換されるN；O；またはS(O)_m(ここで、mが、0、1、または2である)である、項87に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項89]

少なくとも1つの前記モノマーがS(O)_mであり、mが、0または2である、項86～88のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項90]

mが2である、項89に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項91]

前記生物不可逆的基が、独立して、1～200の前記モノマーを含む、項86～90のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項92]

前記生物不可逆的基が、独立して、1～150の前記モノマーを含む、項91に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項93]

前記生物不可逆的基が、独立して、1～100の前記モノマーを含む、項92に記載の

ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 4]

前記生物不可逆的基が、独立して、1～3の前記モノマーを含む、項93に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 5]

前記生物不可逆的基が、独立して、1つの前記モノマーを含む、項94に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 6]

前記生物不可逆的基が、独立して、任意選択的に置換されるC_{3～6}アルキル；任意選択的に置換されるC_{3～6}アルケニル；任意選択的に置換されるC_{3～6}アルキニル；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルキル；任意選択的に置換されるC_{3～8}シクロアルケニル；任意選択的に置換される(C_{3～8}シクロアルキル)-C_{1～4}-アルキル；任意選択的に置換される(C_{3～8}シクロアルケニル)-C_{1～4}-アルキル；任意選択的に置換されるC_{6～14}アリール；任意選択的に置換される(C_{6～14}アリール)-C_{1～4}-アルキル；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロアリール；N、Oから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される(C_{1～9}ヘテロアリール)-C_{1～4}-アルキル；N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるC_{1～9}ヘテロシクリル(ここで、前記ヘテロシクリルは、S-S結合を含まない)；およびN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される(C_{1～9}ヘテロシクリル)-C_{1～4}-アルキル(ここで、前記ヘテロシクリルは、S-S結合を含まない)からなる群から独立して選択される置換基で置換されるリン酸塩またはホスホロチオエートである、項1～95のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 7]

前記ハイブリダイズポリヌクレオチドが、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィドを、ヌクレオチド間リン(V)基、5'末端基、または3'末端基に連結する原子の最も短い鎖が3である、項1～96のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 8]

前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィドを、ヌクレオチド間リン(V)基、5'末端基、または3'末端基に連結する原子の最も長い鎖が6である、項1～97のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 9 9]

前記ハイブリダイズポリヌクレオチド構築物が、前記ジスルフィド生物可逆的基を含み、前記ジスルフィド生物可逆的基が、前記ジスルフィドに近接する少なくとも1つの嵩高い基を含む、項1～98のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 1 0 0]

前記ガイド鎖が、19以上のヌクレオシドを含む、項1～99のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 1 0 1]

前記ガイド鎖が、100未満のヌクレオシドを含む、項1～100のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 1 0 2]

前記ガイド鎖が、50未満のヌクレオシドを含む、項101に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 1 0 3]

前記ガイド鎖が、32未満のヌクレオシドを含む、項102に記載のハイブリダイズポ

リヌクレオチド構築物。

[項 104]

前記パッセンジャー鎖が、19以上 のヌクレオシドを含む、項1～103のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 105]

前記パッセンジャー鎖が、100未満のヌクレオシドを含む、項1～104のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 106]

前記パッセンジャー鎖が、50未満のヌクレオシドを含む、項105に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

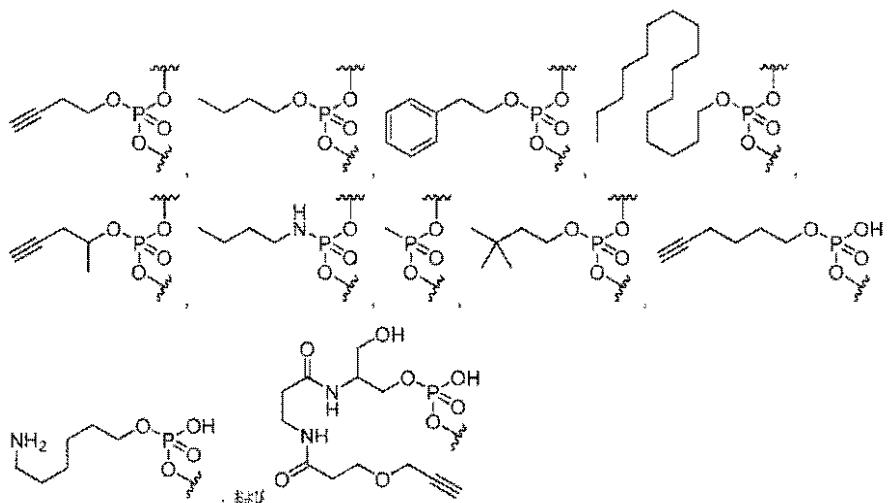
[項 107]

前記パッセンジャー鎖が、32未満のヌクレオシドを含む、項106に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 108]

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、

【化245】

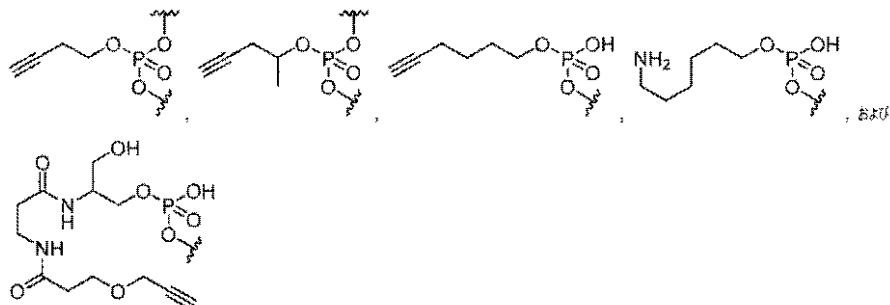


、またはその塩からなる群から選択される、項1～107のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド。

[項 109]

前記生物不可逆的基の少なくとも1つが、ポリペプチド、炭水化物、標的化部分、または送達ドメインを、

【化246】



、またはその塩からなる群から選択される部分に結合することによって形成され、前記部分が、前記ガイド鎖または前記パッセンジャー鎖の5'末端内または5'末端に結合された2つの連続ヌクレオシドを連結する、項1～107のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物。

[項 110]

ポリヌクレオチド構築物を細胞に送達する方法であって、前記細胞を、項1～109のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物と接触させる工程を含み、前記接触の後、前記ポリヌクレオチド構築物が、前記細胞内に存在する方法。

[項111]

細胞内のポリペプチドの発現を低下させる方法であって、前記細胞を、項1～109のいずれか一項に記載のハイブリダイズポリヌクレオチド構築物と接触させる工程を含み、前記接触の後、前記細胞内の前記ポリペプチドの発現が低下される方法。