

【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6月14日(2018.6.14)

【公表番号】特表2017-518045(P2017-518045A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-565502(P2016-565502)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A G
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	47/48	

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月27日(2018.4.27)

【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】

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドは20個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号570の核酸塩基配列を有し、前記共役基は修飾オリゴヌクレオチドの5'末端で修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で連結されている、化合物。

【請求項2】

化合物が修飾オリゴヌクレオチド及び共役基からなり、修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記修飾ヌクレオシドの少なくとも1つのヌクレオシド間結合は修飾ヌクレオシド間結合であり、ここで、該少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合であってもよい、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも2つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも3つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも4つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

少なくとも1つのヌクレオシドは修飾核酸塩基を含み、ここで、該修飾核酸塩基は5-メチルシトシンであってもよい請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾糖を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

前記修飾糖は、2' - O - メトキシエチル、2' - O - メチル、拘束エチル、LNA、または3' - フルオロHNAのいずれかである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物であって、

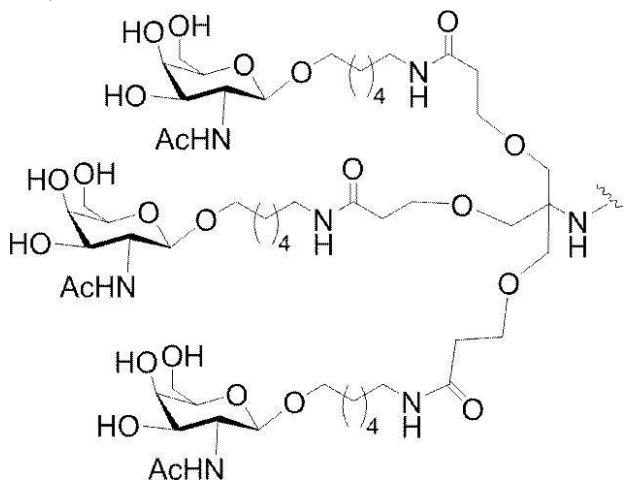
前記修飾オリゴヌクレオチドは

10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント、
5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント、
を含み、前記ギャップセグメントは5'ウイングセグメントと3'ウイングセグメントの間に位置し、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは修飾糖を含む、前記化合物。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物であって、前記共役基は細胞標的化部分を含み、ここで、該細胞標的化部分は以下の構造を有していてもよい、前記化合物：

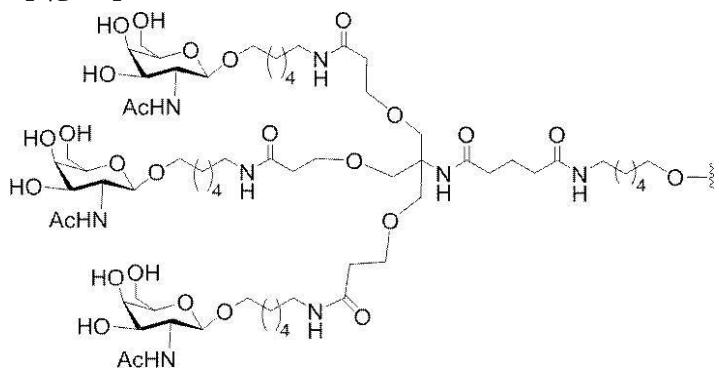
【化1】



【請求項14】

前記共役基は以下を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物：

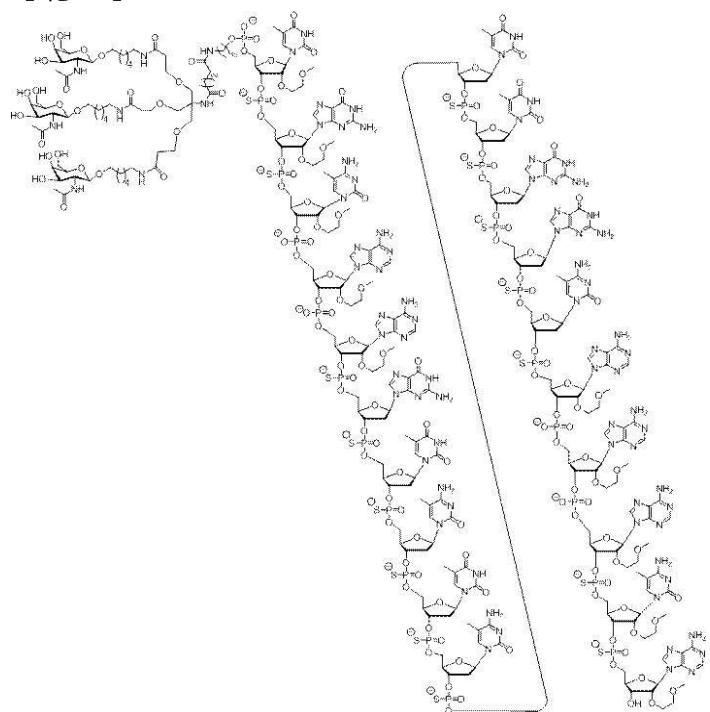
【化2】



【請求項15】

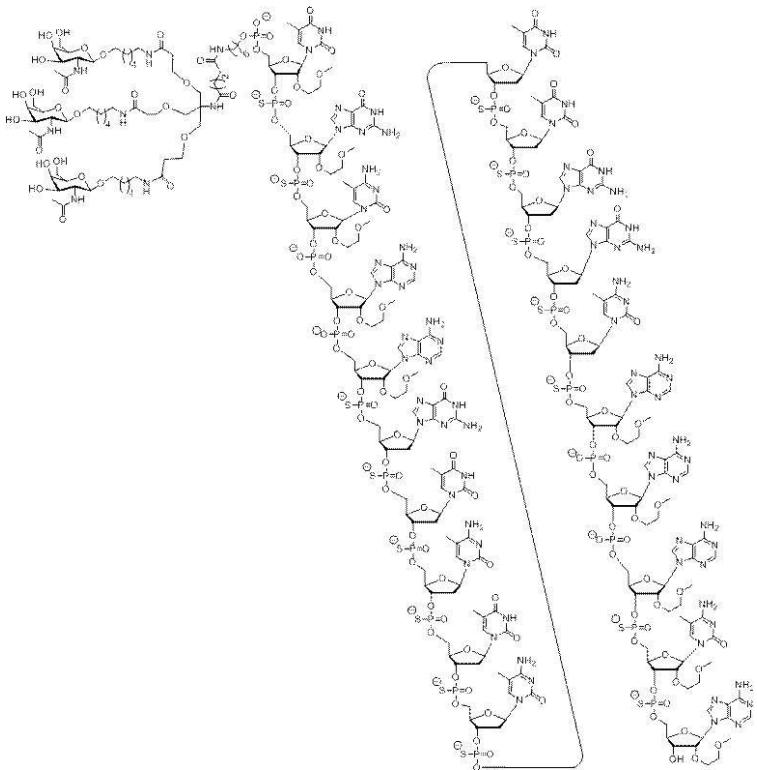
請求項1に記載の化合物であって、以下の構造またはその塩を含む前記化合物：

【化3】



【請求項 1 6】

請求項 1に記載の化合物であって、以下の構造またはその塩からなる前記化合物：
【化 4】

**【請求項 1 7】**

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容される担体または希釈剤の少なくとも 1 つを含む組成物。

【請求項 1 8】

医薬的に許容される希釈剤はリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) である、請求項 1 7 の組成物。

【請求項 1 9】

前記化合物の修飾オリゴヌクレオチドはナトリウム塩である、請求項 1 7 または請求項 1 8 の組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する、P K K 関連疾患、障害及び病態を予防、治療及び改善するための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 5 9 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 5 9 5】

【表196】

表210

PBS対照に対するPKK mRNAの阻害率(%)

ISIS番号	濃度(μM)	阻害(%)	IC ₅₀ (μM)
546254	0.1	30	2.12
	0.3	25	
	1.0	24	
	3.0	63	
	10.0	85	
721744	0.03	34	0.07
	0.1	52	
	0.3	81	
	1.0	92	
	3.0	98	

出願時の請求の範囲

〔1〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは、12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号30～2226の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、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、または少なくとも20個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

〔2〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号570の少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、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、または少なくとも20個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

〔3〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号705の少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、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、または少なくとも20個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

〔4〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号1666の少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または少なくとも16の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

〔5〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは20個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号570の核酸塩基配列を有する、化合物。

〔6〕

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは20個の連

結されたヌクレオシドから成り、配列番号 705 の核酸塩基配列を有する、化合物。

[7]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 16 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 1666 の核酸塩基配列を有する、化合物。

[8]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 62、72、103、213、312、334 - 339、344、345、346、348、349、351、369、373、381、382、383、385、387 - 391、399、411、412、414、416、444、446 - 449、452、453、454、459、460、462 - 472、473、476、477、479、480、481、484、489 - 495、497、500、504、506、522、526、535、558、559、560、564、566、568 - 571、573、576、577、578、587、595、597 - 604、607、608、610、613、615、618、619、622、623、624、633、635、636、638、639、640、642、643、645、652、655 - 658、660、661、670、674 - 679、684、685、698、704、705、707、708、713、716、717、728、734、736、767、768、776、797、798、800、802、810、815、876、880、882、883、886、891、901 - 905、908 - 911、922、923、924、931、942、950 - 957、972、974、978、979、980、987 - 991、1005、1017 - 1021、1025、1026、1029、1030、1032、1034、1035、1037、1040、1041、1045、1046、1051、1054、1059、1060、1061、1064、1065、1066、1075、1076、1087、1089、1111、1114、1116、1117、1125、1133、1153、1169、1177、1181、1182、1187、1196、1200、1214、1222、1267、1276、1277、1285、1286、1289、1290、1291、1303、1367、1389、1393、1398 - 1401、1406、1407、1408、1411、1419 - 1422、1426、1430、1431、1432、1434 - 1437、1439、1440、1443、1444、1451、1452、1471、1516、1527、1535、1537、1538、1539、1540、1541、1563、1564、1567、1568、1616、1617、1623、1629、1664、1665、1666、1679、1687、1734、1804、1876、1886、1915、2008、2018、2100、2101、2115、及び 2116 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、または少なくとも 16 個の連続する核酸塩基配列を有する、化合物。

[9]

前記修飾オリゴヌクレオチドは PKK の少なくとも 80 % の mRNA の阻害を達成する、請求項 8 に記載の化合物。

[10]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基から成り、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 62、72、103、213、334 - 339、344、346、348、349、351、381、382、383、385、389、390、391、446、448、452、453、454、466 - 473、476、481、484、491、492、494、495、497、504、526、558、559、566、568 - 571、576、578、587、595、597、598、600 - 604、607、610、613、618、619、624、635、638、639、645、652、656、657、658、660、674、675、676、684、698、704、705、707、713、716、768、876

、 8 8 0 、 9 0 1 - 9 0 5 、 9 0 8 - 9 1 1 、 9 2 2 、 9 2 3 、 9 2 4 、 9 3 1 、 9 4 2
 、 9 5 1 、 9 5 4 - 9 5 7 、 9 7 2 、 9 7 4 、 9 7 8 、 9 7 9 、 9 8 7 、 9 8 8 、 9 9 0
 、 1 0 0 5 、 1 0 1 9 、 1 0 2 0 、 1 0 2 1 、 1 0 2 5 、 1 0 3 2 、 1 0 3 7 、 1 0 4 0
 、 1 0 4 1 、 1 0 4 5 、 1 0 5 4 、 1 0 5 9 、 1 0 6 0 、 1 0 6 1 、 1 0 6 4 、 1 0 6 5
 、 1 0 6 6 、 1 0 7 5 、 1 1 1 1 、 1 1 1 6 、 1 1 1 7 、 1 1 2 5 、 1 1 3 3 、 1 1 5 3
 、 1 1 6 9 、 1 1 7 7 、 1 2 0 0 、 1 2 2 2 、 1 2 6 7 、 1 2 8 5 、 1 2 9 0 、 1 2 9 1
 、 1 3 0 3 、 1 3 6 7 、 1 3 9 8 、 1 3 9 9 、 1 4 0 1 、 1 4 0 6 、 1 4 0 8 、 1 4 1 1
 、 1 4 1 9 、 1 4 2 0 、 1 4 2 1 、 1 4 2 6 、 1 4 3 0 、 1 4 3 1 、 1 4 3 2 、 1 4 3 4
 - 1 4 3 7 、 1 4 4 0 、 1 4 4 3 、 1 4 4 4 、 1 4 5 1 、 1 5 3 7 - 1 5 4 0 、 1 5 6 3
 、 1 6 1 6 、 1 6 7 9 、 1 6 8 7 、 1 8 0 4 、 2 0 0 8 、 2 1 0 1 、 2 1 1 5 、 及び 2 1
 1 6 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 8 、少なくとも 9 、少なくとも 1 0 、少なくとも
 1 1 、少なくとも 1 2 、少なくとも 1 3 、少なくとも 1 4 、少なくとも 1 5 、または
 少なくとも 1 6 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[1 1]

前記修飾オリゴヌクレオチドは P K K の少なくとも 8 5 % の m R N A の阻害を達成する
 、請求項 1 0 に記載の化合物。

[1 2]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 1 2 ~ 3 0
 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 3 3 4 、 3 4 6 、 3 5 1 、 3 8 2 、 3 9
 0 、 3 9 1 、 4 4 6 、 4 4 8 、 4 5 2 、 4 5 3 、 4 6 8 、 4 6 9 、 4 7 0 、 4 7 1 、 4 7
 2 、 4 7 6 、 4 8 1 、 4 9 1 、 4 9 5 、 5 0 4 、 5 5 8 、 5 6 6 、 5 6 8 、 5 7 0 、 5 7
 1 、 5 7 8 、 5 8 7 、 5 9 7 、 5 9 8 、 6 0 0 、 6 0 4 、 6 1 3 、 6 3 5 、 6 3 8 、 6 4
 5 、 6 5 6 、 6 5 8 、 6 6 0 、 6 7 4 、 6 7 5 、 6 8 4 、 7 0 4 、 7 0 5 、 8 8 0 、 9 0
 1 - 9 0 5 、 9 0 9 、 9 2 2 、 9 3 1 、 9 5 1 、 9 5 4 、 9 5 6 、 9 9 0 、 1 0 0 5 、 1
 0 2 0 、 1 0 3 2 、 1 0 3 7 、 1 0 4 0 、 1 0 4 1 、 1 0 4 5 、 1 0 5 4 、 1 0 7 5 、 1
 1 1 1 、 1 1 2 5 、 1 1 3 3 、 1 1 5 3 、 1 2 0 0 、 1 2 6 7 、 1 2 9 1 、 1 3 0 3 、 1
 3 9 8 、 1 3 9 9 、 1 4 0 1 、 1 4 0 6 、 1 4 2 0 、 1 4 2 6 、 1 4 3 0 、 1 4 3 1 、 1
 4 3 4 、 1 4 3 5 、 1 4 3 6 、 1 4 4 0 、 1 4 4 3 、 1 4 5 1 、 1 5 3 7 - 1 5 4 0 、 2
 1 1 5 、 及び 2 1 1 6 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 8 、少なくとも 9 、少なく
 とも 1 0 、少なくとも 1 1 、少なくとも 1 2 、少なくとも 1 3 、少なくとも 1 4 、少なく
 とも 1 5 、または少なくとも 1 6 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化
 合物。

[1 3]

前記修飾オリゴヌクレオチドは P K K の少なくとも 9 0 % の m R N A の阻害を達成する
 、請求項 1 2 に記載の化合物。

[1 4]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 1 2 ~ 3 0
 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 3 3 4 、 3 9 1 、 4 4 8 、 4 6 8 、 4 6
 9 、 5 6 8 、 5 7 0 、 5 9 8 、 6 3 5 、 6 5 8 、 6 7 4 、 6 8 4 、 7 0 5 、 9 0 1 、 9 0
 3 、 9 0 4 、 9 2 2 、 9 9 0 、 1 2 6 7 、 1 2 9 1 、 1 4 2 0 、 1 4 3 0 、 1 4 3 1 、 1
 4 3 4 、 1 4 3 5 、 1 4 3 6 、 1 5 3 7 、 1 5 3 8 、 及び 1 5 4 0 の核酸塩基配列のいず
 れかの少なくとも 8 、少なくとも 9 、少なくとも 1 0 、少なくとも 1 1 、少なくとも 1 2
 、少なくとも 1 3 、少なくとも 1 4 、少なくとも 1 5 、または少なくとも 1 6 の連続する
 核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[1 5]

前記修飾オリゴヌクレオチドは P K K の少なくとも 9 5 % の m R N A の阻害を達成する
 、請求項 1 4 に記載の化合物。

[1 6]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 1 2 ~ 3 0
 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 3 3 4 、 3 3 8 、 3 4 6 、 3 4 9 、 3 8

2、383、390、448、452、453、454、495、526、559、570、587、598、635、660、705、901、903、904、908、923、931、955、974、988、990、1020、1039、1040、1111、1117、1267、1291、1349、1352、1367、1389、1393、1399、1401、1408、1411、1426、1499、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1624、1643、1661、1665、1666、1673、1679、1695、1720、1804、1817、1876、1881、1886、1940、1947、2008、2018、2019、2031、2044、2100、2101、2115、及び2116のいずれかの核酸塩基配列の少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または少なくとも16個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[17]

前記修飾オリゴヌクレオチドは0.4以下のIC₅₀(μM)を達成する、請求項16に記載の化合物。

[18]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号334、346、349、382、453、454、495、526、570、587、598、635、660、901、903、904、931、955、1052、1367、1389、1399、1408、1411、1426、1516、1535、1544、1548、1563、1564、1568、1569、1598、1616、1617、1623、1643、1661、1665、1666、1673、1695、1804、1876、1881、2019、2044、2100、2101、2115、及び2116の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または少なくとも16個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[19]

前記修飾オリゴヌクレオチドは0.3以下のIC₅₀(μM)を達成する、請求項18に記載の化合物。

[20]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号334、346、382、453、495、526、570、587、598、635、901、904、931、955、1020、1111、1349、1352、1389、1426、1516、1535、1544、1548、1564、1569、1598、1616、1617、1665、1666、1804、1876、1881、2019、2044、2101、及び2116の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または少なくとも16個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[21]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、0.2以下のIC₅₀(μM)を達成する請求項20に記載の化合物。

[22]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは12～30個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号334、495、587、598、635、1349、1352、1389、1516、1544、1548、1569、1598、1617、1665、1666、1804、1881、及び2019の核酸塩基配列

のいずれかの少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、または少なくとも 16 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、化合物。

[2 3]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、0.2 以下の I C₅₀ (μM) を達成する、請求項 2 に記載の化合物。

[2 4]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 27427 ~ 27466 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[2 5]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 33183 ~ 33242 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[2 6]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 30570 ~ 30610 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[2 7]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 27427 ~ 27521 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[2 8]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 33085 ~ 33248 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[2 9]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 30475 ~ 30639 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[3 0]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30

個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 27362 ~ 27525 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[3 1]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 33101 ~ 33241 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[3 2]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、配列番号 10 の核酸塩基 30463 ~ 30639 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[3 3]

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含み、前記修飾オリゴヌクレオチドは 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドから成り、PKK核酸のエクソン 9、エクソン 12、またはエクソン 14 の長さが等しい部分に相補的な、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、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、または少なくとも 20 の連続した核酸塩基を含む核酸塩基配列を含む、化合物。

[3 4]

前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列は、配列番号 10 と少なくとも 80%、少なくとも 81%、少なくとも 82%、少なくとも 83%、少なくとも 84%、少なくとも 85%、少なくとも 86%、少なくとも 87%、少なくとも 88%、少なくとも 89%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% 相補的である、請求項 24 ~ 33 に記載の化合物。

[3 5]

一本鎖修飾オリゴヌクレオチド及び共役基からなる、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[3 6]

少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合は修飾ヌクレオシド間結合である、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[3 7]

少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間結合はホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 36 に記載の化合物。

[3 8]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 36 に記載の化合物。

[3 9]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも 2 つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 36 に記載の化合物。

[4 0]

修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも3つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項36に記載の化合物。

[41]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも4つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項36に記載の化合物。

[42]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも5つのホスホヌクレオシド間結合を含む、請求項36に記載の化合物。

[43]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも6つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項36に記載の化合物。

[44]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも7つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項36に記載の化合物。

[45]

前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合は、ホスホジエステル結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項38～44のいずれかに記載の化合物。

[46]

各ヌクレオシド間結合はホスホロチオエート結合である、請求項37に記載の化合物。

[47]

少なくとも1つのヌクレオシドは修飾核酸塩基を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[48]

前記修飾核酸塩基は5'-メチルシトシンである、請求項39に記載の化合物。

[49]

前記修飾オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの修飾糖を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[50]

前記修飾糖は2'修飾糖、BNA、またはTHPである、請求項49に記載の化合物。

[51]

前記修飾糖は、2'-O-メトキシエチル、2'-O-メチル、拘束エチル、LNA、または3'-フルオロHNAのいずれかである、請求項50に記載の化合物。

[52]

少なくとも1つの2'-O-メトキシエチルヌクレオシド、2'-O-メチルヌクレオシド、拘束エチルヌクレオシド、LNAヌクレオシド、または3'-フルオロ-HNAヌクレオシドを含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[53]

前記修飾オリゴヌクレオチドは
10個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、
5個の連結されたヌクレオシドからなる5'ウイングセグメント、
5個の連結されたヌクレオシドからなる3'ウイングセグメント、
を含む、前記請求項に記載の化合物であって、前記ギャップセグメントは5'ウイングセグメントと3'ウイングセグメントの間に位置し、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドは修飾糖を含む、前記化合物。

[54]

前記修飾オリゴヌクレオチドは20個の連結されたヌクレオシドからなる、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[55]

前記修飾オリゴヌクレオチドは19個の連結されたヌクレオシドからなる、前記請求項

のいずれかに記載の化合物。

[5 6]

前記修飾オリゴヌクレオチドは18個の連結されたヌクレオシドからなる、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[5 7]

共役基及び以下の式 T e s G e s m C e s A e s A e s G d s T d s m C d s T d s m C d s T d s T d s G d s G d s m C d s A e s A e s A e s m C e s A e に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物であって、
 A = アデニン、
 m C = 5' - メチルシトシン、
 G = グアニン、
 T = チミン、
 e = 2' - O - メトキシメチル修飾ヌクレオシド、
 d = 2' - デオキシヌクレオシド、及び
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
 である、化合物。

[5 8]

共役基及び以下の式 m C e s m C e s m C e s m C e s m C e s T d s T d s m C d s T d s T d s T d s A d s T d s A d s G d s m C e s m C e s A e s G e s m C e に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物であって、
 A = アデニン、
 m C = 5' - メチルシトシン、
 G = グアニン、
 T = チミン、
 e = 2' - O - メトキシメチル修飾ヌクレオシド、
 d = 2' - デオキシヌクレオシド、及び
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
 である、化合物。

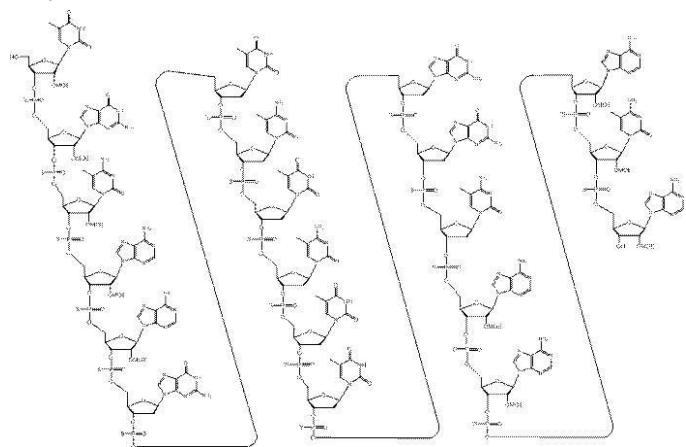
[5 9]

共役基及び以下の式 m C e s G e s A k s T d s A d s T d s m C d s A d s T d s G d s A d s T d s T d s m C k s m C k s m C e に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物であって、
 A = アデニン、
 m C = 5' - メチルシトシン、
 G = グアニン、
 T = チミン、
 e = 2' - O - メトキシメチル修飾ヌクレオシド、
 k = c E t 修飾ヌクレオシド、
 d = 2' - デオキシヌクレオシド、及び
 s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合
 である、化合物。

[6 0]

以下の式に従う共役基及び修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物。

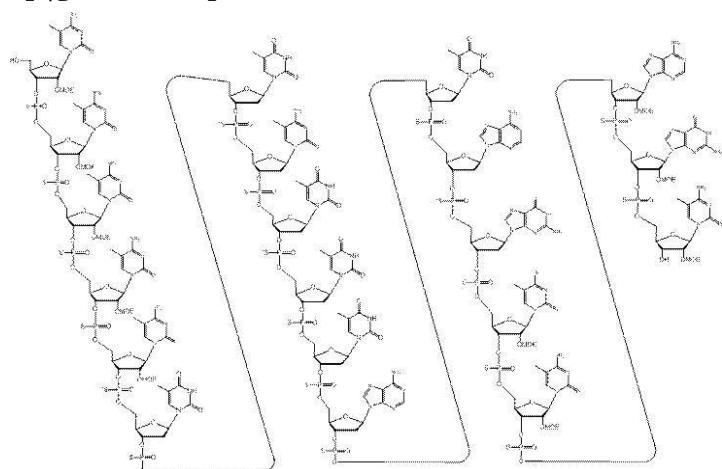
【化1001】



〔61〕

以下の式に従う共役基及び修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物。

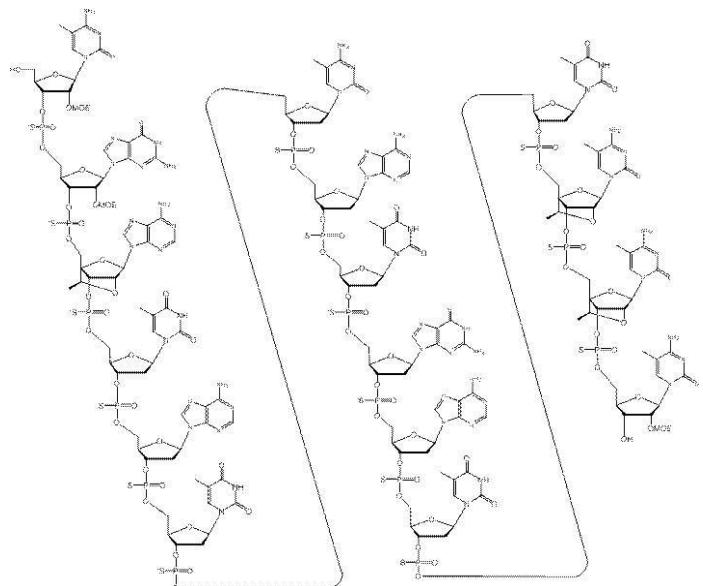
【化1002】



〔62〕

以下の式に従う共役基及び修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物。

【化1003】



[6 3]

前記共役基は、前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端の前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、請求項 1 ~ 6 2 のいずれかに記載の化合物。

[6 4]

前記共役基は、前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端の前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、請求項 1 ~ 6 2 のいずれかに記載の化合物。

[6 5]

前記共役基は 1 つだけリガンドを含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[6 6]

前記共役基は 2 つだけリガンドを含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[6 7]

前記共役基は 3 つ以上のリガンドを含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[6 8]

前記共役基は 3 つだけリガンドを含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[6 9]

各リガンドは、多糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、L - ガラクトース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコース、L - グルコース、D - ガラクトース、L - ガラクトース、- D - マンノフラノース、- D - マンノフラノース、- D - マンノピラノース、- D - マンノピラノース、- D - グルコピラノース、- D - グルコピラノース、- D - グルコフラノース、- D - フルクトフラノース、- D - フルクトピラノース、- D - ガラクトピラノース、- D - ガラクトピラノース、- D - ガラクトフラノース、- D - ガラクトフラノース、グルコサミン、シアアル酸、- D - ガラクトサミン、N - アセチルガラクトサミン、2 - アミノ - 3 - O - [(R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - デオキシ - D - グルコピラノース、2 - デオキシ - 2 - メチルアミノ - L - グルコピラノース、4 , 6 - ジデオキシ - 4 - ホルムアミド - 2 , 3 - ジ - O - メチル - D - マンノピラノース、2 - デオキシ - 2 - スルホアミノ - D - グルコピラノース、N - グリコロイル - - ノイラミン酸、5 - チオ - - D - グルコピラノース、メチル 2 , 3 , 4 - トリ - O - アセチル - 1 - チオ - 6 - O - トリチル - - D - グルコピラノシド、4 - チオ - - D - ガラクトピラノース、エチル 3 , 4 , 6 , 7 - テトラ - O - アセチル - 2 - デオキシ - 1 , 5 - ジチオ - - D - グルコ - ヘプトピラノシド、2 , 5 - アンヒドロ - D - アロノニトリル、リボース、D - リボース、D - 4 - チオリボース、L - リボース、L - 4 - チオリボースのなかから選択される、請求項 6 5 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物。

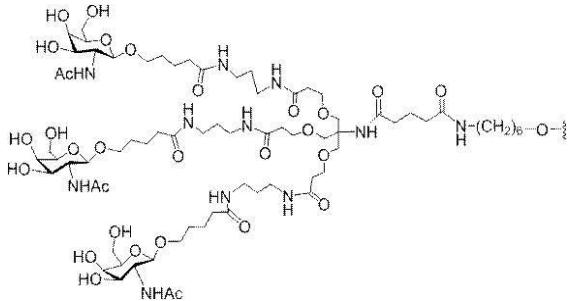
[7 0]

各リガンドは、N - アセチルガラクトサミンである、請求項 6 9 に記載の化合物。

[7 1]

前記共役基は以下を含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

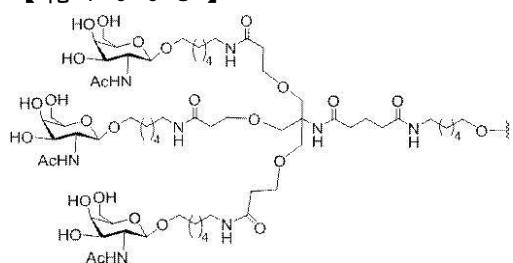
【化 1 0 0 4】



[7 2]

前記共役基は以下を含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

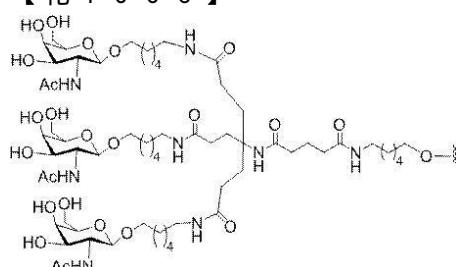
【化 1 0 0 5】



[7 3]

前記共役基は以下を含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

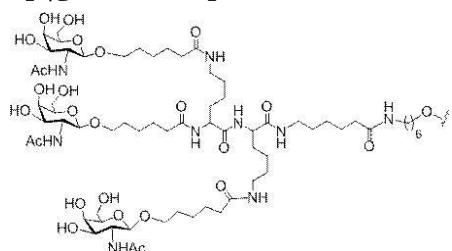
【化 1 0 0 6】



[7 4]

前記共役基は以下を含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

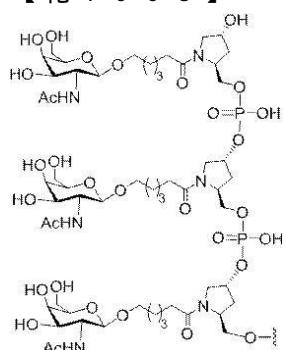
【化 1 0 0 7】



[7 5]

前記共役基は以下を含む、請求項 1 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

【化 1 0 0 8】



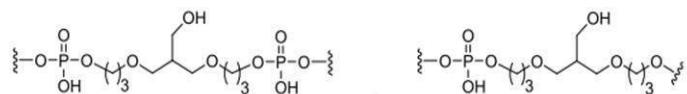
[7 6]

前記共役基は、少なくとも1つのリン共役基または中性の共役基を含む、請求項64～70のいずれかに記載の化合物。

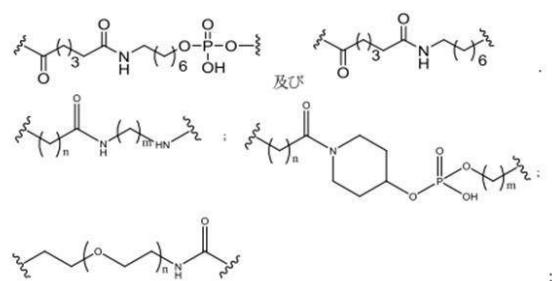
[77]

前記共役基は以下のなかから選択される構造を含み、

【化1009-1】



【化1009-2】



nは1～12であり、

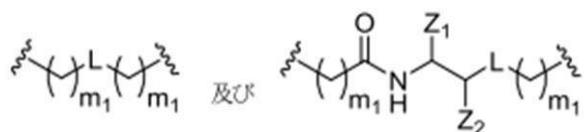
mは1～12である、

請求項1～76のいずれかに記載の化合物。

[78]

前記共役基は、以下のなかから選択される構造を有するテザーを有し、

【化10010】



Lはリン共役基または中性連結基のいずれかであり、

Z₁はC(=O)OR₂であり、

Z₂はH、C₁～C₆アルキルまたは置換C₁～C₆アルキルであり、

R₂はH、C₁～C₆アルキルまたは置換C₁～C₆アルキルであり、

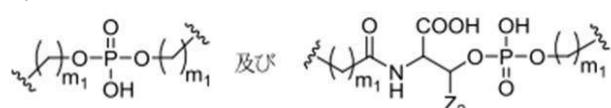
各m₁は独立して0～20であり、少なくとも1つのm₁は各テザーにつき0よりも大きい、

請求項1～76のいずれかに記載の化合物。

[79]

共役基は以下のなかから選択される構造を有するテザーを有し、

【化10011】



Z₂はHまたはCH₃であり、

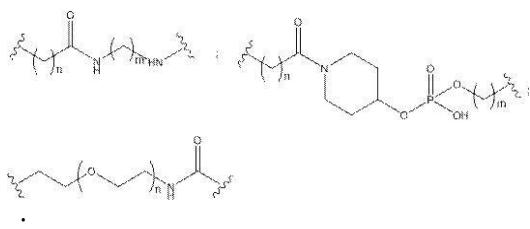
各m₁は独立して0～20であり、少なくとも1つのm₁は各テザーにつき0よりも大きい、

請求項78に記載の化合物。

[80]

前記共役基は、以下のなかから選択される構造を有するテザーを有し、

【化10012】



n は 1 ~ 12 であり、

m は 1 ~ 12 である、

請求項 64 ~ 70 のいずれかに記載の化合物。

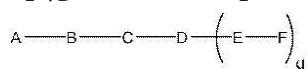
〔81〕

前記共役基は修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で結合されている、請求項 1 ~ 80 のいずれかに記載の化合物。

〔82〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10013】



ここで、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は切断可能部分であり、

C は共役リンカーであり、

D は分岐基であり、

各 E はテザーであり、

各 F はリガンドであり、

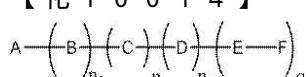
q は 1 ~ 5 の整数である、

請求項 1 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

〔83〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10014】



ここで、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は切断可能部分であり、

C は共役リンカーであり、

D は分岐基であり、

各 E はテザーであり、

各 F はリガンドであり、

各 n は独立して 0 または 1 であり、

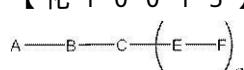
q は 1 ~ 5 の整数である、

請求項 1 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

〔84〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10015】

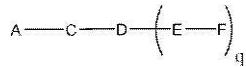


ここで、
Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、
Bは切断可能部分であり、
Cは共役リンカーであり、
各Eはテザーであり、
各Fはリガンドであり、
qは1～5の整数である、
請求項1～81のいずれかに記載の化合物。

〔85〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10016】

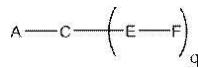


ここで、
Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、
Cは共役リンカーであり、
Dは分岐基であり、
各Eはテザーであり、
各Fはリガンドであり、
qは1～5の整数である、
請求項1～81のいずれかに記載の化合物。

〔86〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10017】

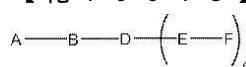


ここで、
Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、
Cは共役リンカーであり、
各Eはテザーであり、
各Fはリガンドであり、
qは1～5の整数である、
請求項1～81のいずれかに記載の化合物。

〔87〕

以下の式によって表される構造を有し、

【化10018】

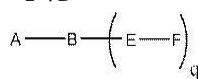


ここで、
Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、
Bは切断可能部分であり、
Dは分岐基であり、
各Eはテザーであり、
各Fはリガンドであり、
qは1～5の整数である、
請求項1～81のいずれかに記載の化合物。

[88]

以下の式によって表される構造を有し、

【化 1 0 0 1 9】



ここで、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は切断可能部分であり、

各 E はテザーであり、

各 F はリガンドであり、

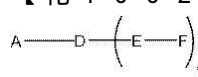
q は 1 ~ 5 の整数である、

請求項 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

[89]

以下の式によって表される構造を有し、

【化 1 0 0 2 0】



ここで、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

Dは分岐基であり、

各 E はテザーであり、

各 F はリガンドであり、

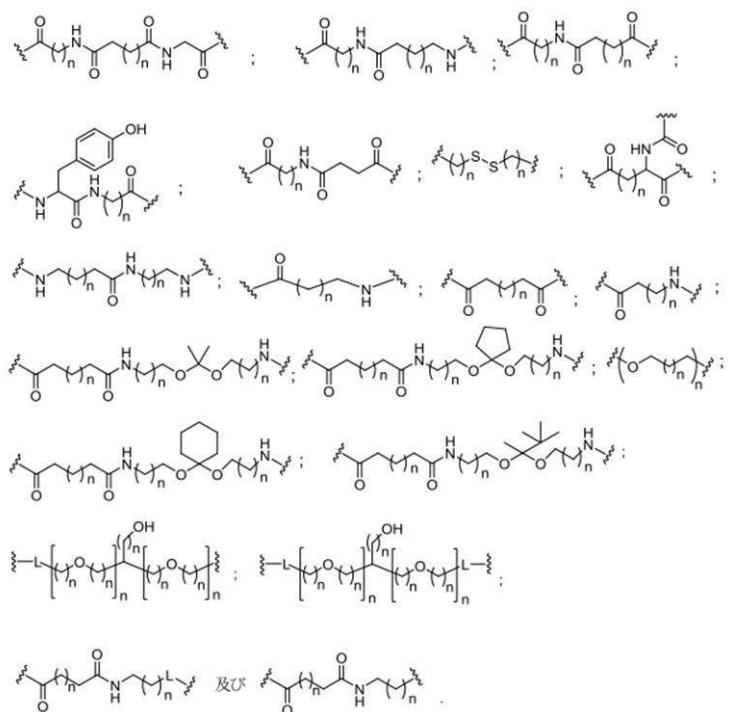
q は 1 ~ 5 の整数である、

請求項 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

[90]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化 1 0 0 2 1】



ここで、各 J は、独立して、リン共役基または中性の共役基であり、

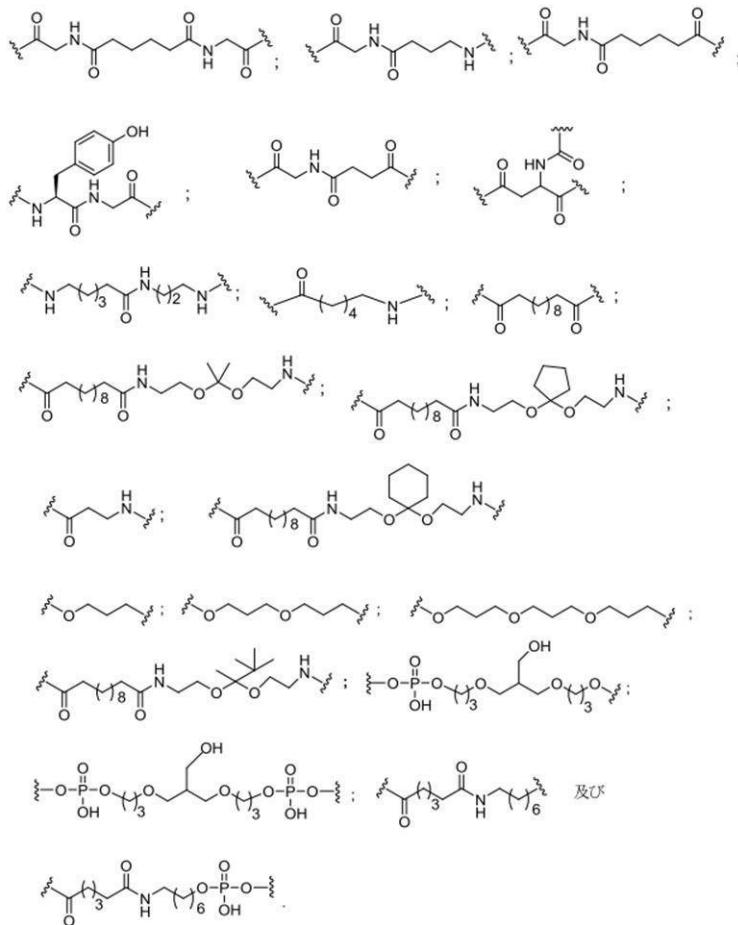
各 n は独立して 1 ~ 20 である、

請求項 82 ~ 89 のいずれかに記載の化合物。

[92]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項 83 ~ 90 のいずれかに記載の化合物：

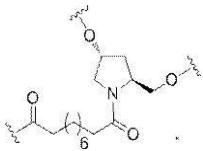
【化 10022】



[93]

前記共役リンカーは以下の構造を有する、請求項 83 ~ 90 のいずれかに記載の化合物：

【化 10023】



[94]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項 83 ~ 90 のいずれかに記載の化合物：

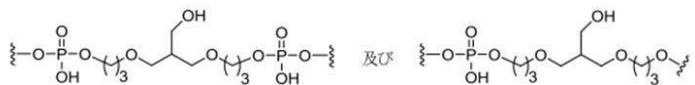
【化 10024】



[95]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項 83 ~ 90 のいずれかに記載の化合物：

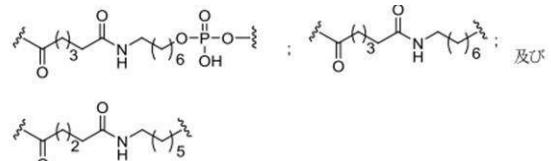
【化10025】



[9 6]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項83～90のいずれかに記載の化合物：

【化10026】



[9 7]

前記共役リンカーはピロリジンを含む、請求項83～96のいずれかに記載の化合物。

[9 8]

前記共役リンカーはピロリジンを含まない、請求項83～96のいずれかに記載の化合物。

[9 9]

前記共役リンカーはPEGを含む、請求項83～98のいずれかに記載の化合物。

[1 0 0]

前記共役リンカーはアミドを含む、請求項83～99のいずれかに記載の化合物。

[1 0 1]

前記共役リンカーは、少なくとも2つのアミドを含む、請求項83～99のいずれかに記載の化合物。

[1 0 2]

前記共役リンカーはアミドを含まない、請求項83～99のいずれかに記載の化合物。

[1 0 3]

前記共役リンカーはポリアミドを含む、請求項83～102のいずれかに記載の化合物。

[1 0 4]

前記共役リンカーはアミンを含む、請求項83～103のいずれかに記載の化合物。

[1 0 5]

前記共役リンカーは、2つ以上のジスルフィド結合を含む、請求項83～104のいずれかに記載の化合物。

[1 0 6]

前記共役リンカーはタンパク質結合部分を含む、請求項83～105のいずれかに記載の化合物。

[1 0 7]

前記タンパク質結合部分は脂質を含む、請求項106に記載の化合物。

[1 0 8]

前記タンパク質結合部分は、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酇酸、ジヒドロテストステロン、1,3-ビス-O(ヘキサデシル)グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1,3-プロパンジオール、ヘブタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-(オレオイル)リトコール酸、O3-(オレオイル)コレレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン)、ビタミン(例えば、葉酸、ビタミンA、ビタミンE、ビオチン、ピリドキサール)、ペプチド、炭水化物(例えば、单糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖)、

エンドソーム溶解成分、ステロイド（例えば、ウバオール、hecigenin、ジオスゲニン）、テルペン（例えば、トリテルペン、例えば、サルササポゲニン、フリーデリン、エピフリーデリノール誘導体化リトコール酸）、またはカチオン性脂質のなかから選択される、請求項106に記載の化合物。

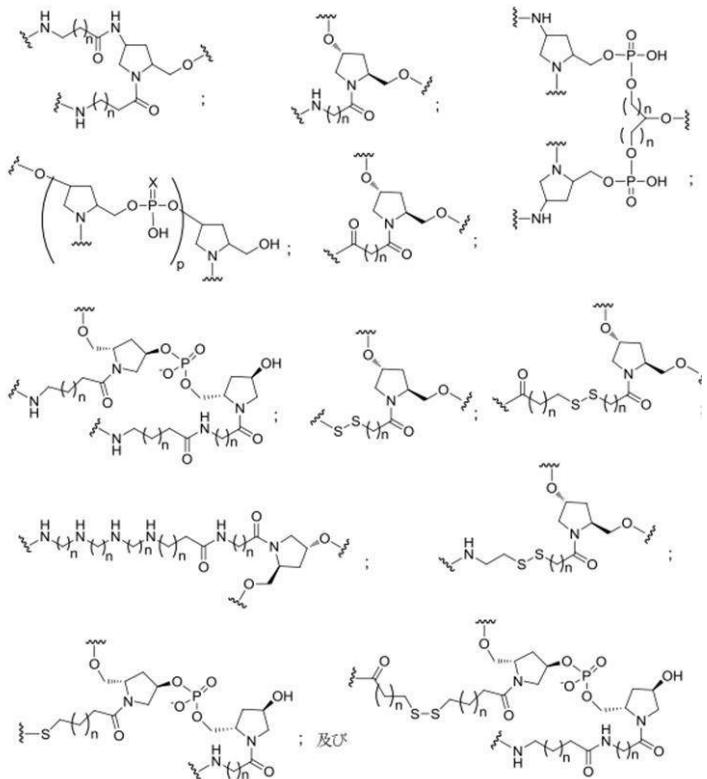
[109]

前記タンパク質結合部分は、C16～C22長鎖の飽和もしくは不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミンE、アダマンタンまたは1-ペントフルオロプロピルのなかから選択される請求項106に記載の化合物。

[110]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化10027】

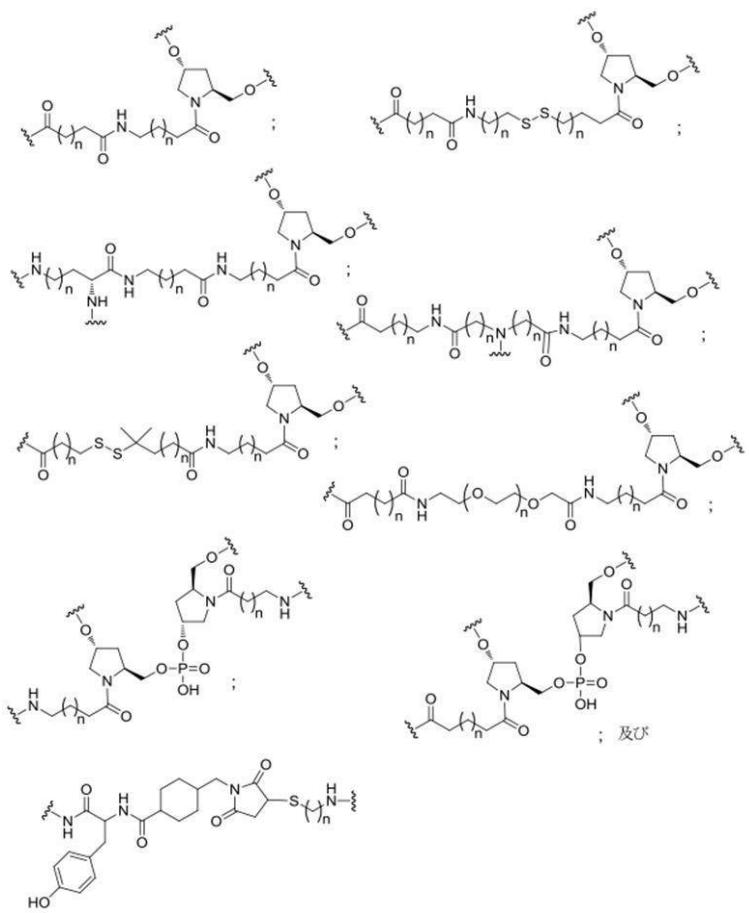


ここで、各nは独立して1～20であり、pは1から6である、
請求項82～109のいずれかに記載の化合物。

[111]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化 1 0 0 2 8】



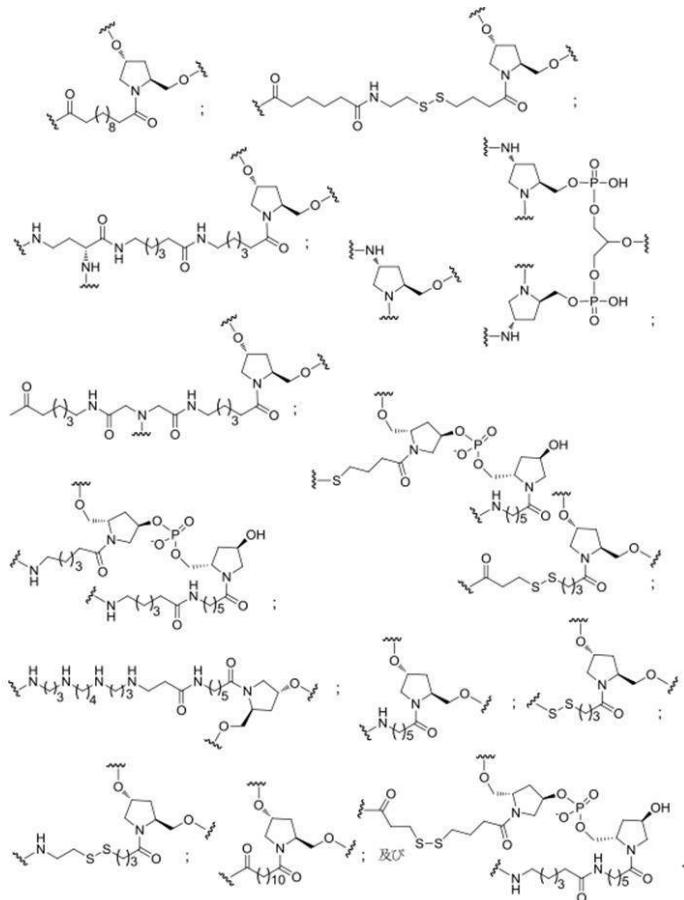
ここで、各 n は独立して 1 ~ 20 である、

請求項 8 2 ~ 1 1 0 のいずれかに記載の化合物。

(1 1 2)

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項 8 2 ~ 1 1 0 のいずれかに記載の化合物：

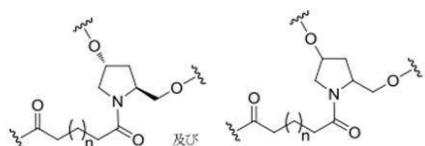
【化10029】



[113]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化10030】



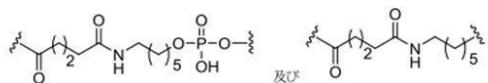
nは1～20である、

請求項82～110のいずれかに記載の化合物。

[114]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項82～110のいずれかに記載の化合物：

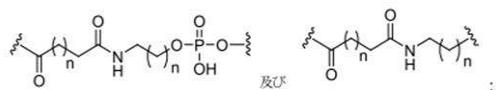
【化10031】



[115]

前記共役リンカーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化10032】

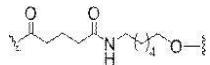


ここで、各 n は独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である、
請求項82～110のいずれかに記載の化合物。

[116]

前記共役リンカーは、以下の構造を有する、請求項82～110のいずれかに記載の化合物：

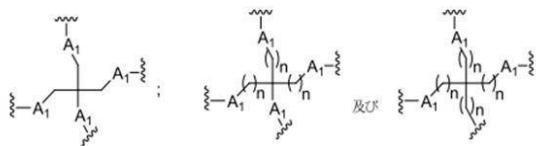
【化10033】



[117]

前記分枝基は、以下の構造の1つを有し、

【化10034】

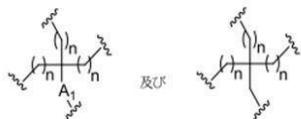


ここで、各 A_1 は独立してO、S、C=OまたはNHであり、
各 n は独立して1～20である、
請求項82～116のいずれかに記載の化合物。

[118]

前記分枝基は以下の構造の1つを有し、

【化10035】

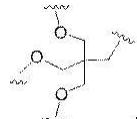


各 A_1 は独立してO、S、C=OまたはNHであり、
各 n は独立して1～20である、
請求項82～116のいずれかに記載の化合物。

[119]

前記分枝基は、以下の構造を有する、請求項82～116のいずれかに記載の化合物：

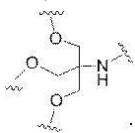
【化10036】



[120]

前記分枝基は以下の構造を有する、請求項82～116のいずれかに記載の化合物：

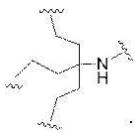
【化10037】



[1 2 1]

前記分枝基は、以下の構造を有する、請求項 8 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物：

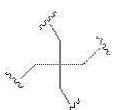
【化10038】



[1 2 2]

前記分枝基は、以下の構造を有する、請求項 8 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物：

【化10039】



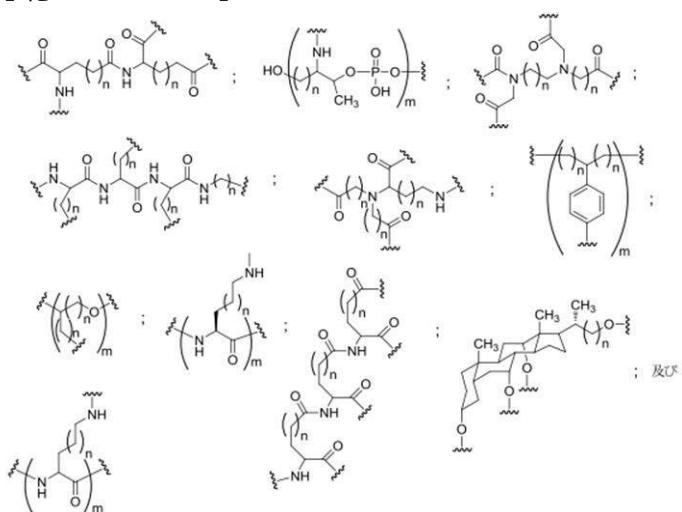
[1 2 3]

前記分岐基はエーテルを含む、請求項 8 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

[1 2 4]

前記分枝基は、以下の構造を有し、

【化10040】



ここで、各 n は独立して 1 ~ 2 0 であり、

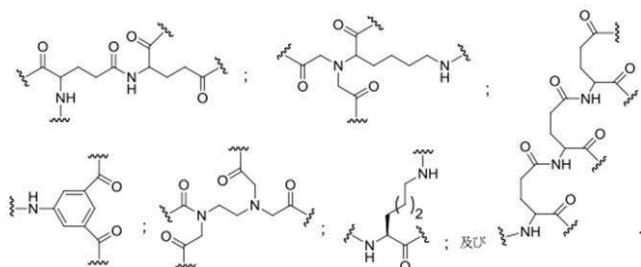
m は 2 から 6 である、

請求項 8 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物。

[1 2 5]

前記分枝基は、以下の構造を有する、請求項 8 2 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の化合物：

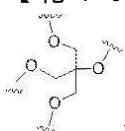
【化10041】



[126]

前記分岐基は、以下の構造を有する、請求項82～116のいずれかに記載の化合物：

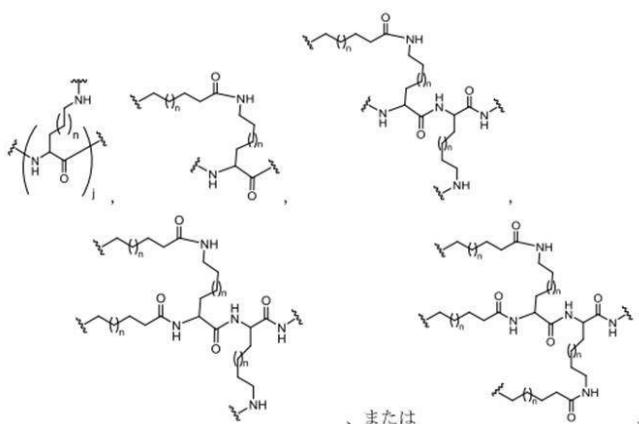
【化10042】



[127]

前記分岐基は以下を含み、

【化10043】



ここで、各jは1から3の整数であり、

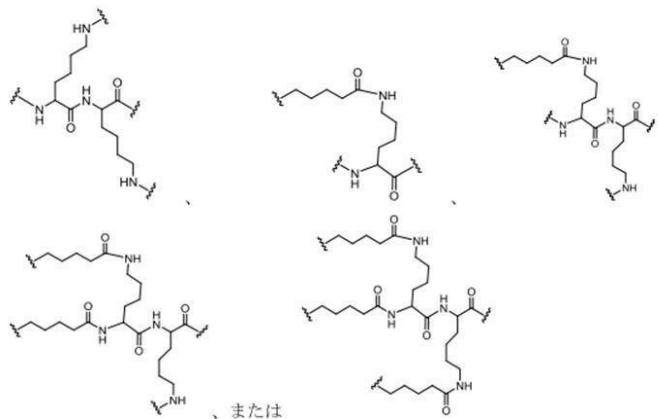
前記各nは1から20の整数である、

請求項82～116のいずれかに記載の化合物。

[128]

前記分岐基は以下を含む請求項82～116のいずれかに記載の化合物：

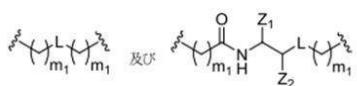
【化 1 0 0 4 4】



{ 1 2 9 }

各テザーは、以下のなかから選択され、

【化 1 0 0 4 5】



ここで、 J は、リン共役基及び中性の共役基から選択され、

Z_1 は C ($= O$) OR Z_2 であり、

Z_2 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_2 は H、C₁ - C₆ アルキルまたは置換 C₁ - C₆ アルキルであり、

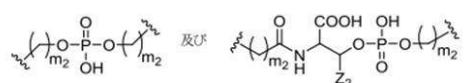
各 m_1 は独立して 0 ~ 20 であり、少なくとも 1 つの m_1 は各テザーにつき 0 よりも大きい。

請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 0]

各テザーは、以下のなかから選択され、

【化 1 0 0 4 6】



Z_2 は H または C_{H_3} であり、

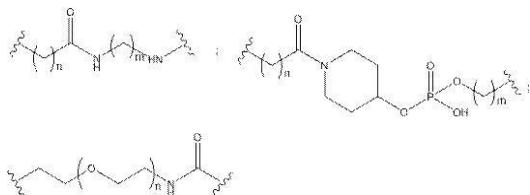
各 m_2 は独立して 0 ~ 20 であり、少なくとも 1 つの m_2 は各テザーにつき 0 よりも大きい。

請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

{ 1 3 1 }

各テザーは、以下のなかから選択され、

【化 1 0 0 4 7】



n は 1 ~ 12 であり、

m は 1 ~ 12 である、

請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 2]

少なくとも 1 つのテザーはエチレングリコールを含む、請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 3]

少なくとも 1 つのテザーはアミドを含む、請求項 8 2 ~ 1 2 8 または 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 4]

少なくとも 1 つのテザーはポリアミドを含む、請求項 8 2 ~ 1 2 8 または 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 5]

少なくとも 1 つのテザーはアミンを含む、請求項 8 2 ~ 1 2 8 または 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 6]

少なくとも 2 つのテザーは互いに異なっている、請求項 8 2 ~ 1 2 8 または 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

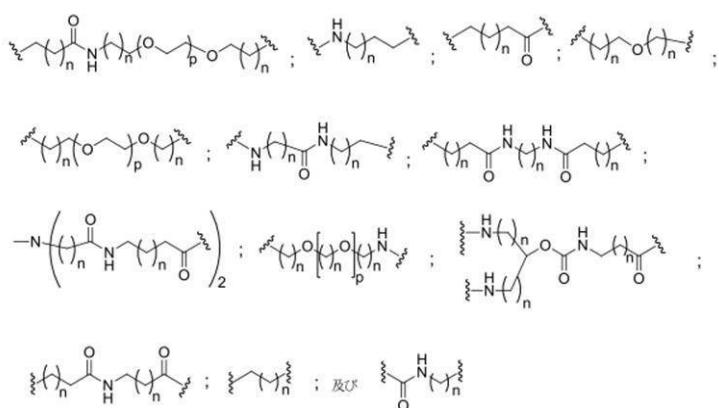
[1 3 7]

テザーの全ては互いに同じである、請求項 8 2 ~ 1 2 8 または 1 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 8]

各テザーは、以下のなかから選択され、

【化 1 0 0 4 8】



ここで、各 n は独立して 1 ~ 20 であり、

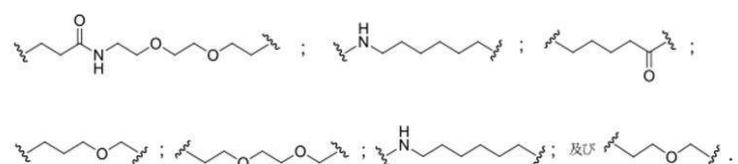
各 p は 1 から約 6 である、

請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

[1 3 9]

各テザーは、以下のなかから選択される、請求項 8 2 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物：

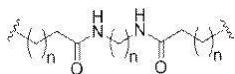
【化 1 0 0 4 9】



[1 4 0]

各テザーは、以下の構造を有し、

【化10050】



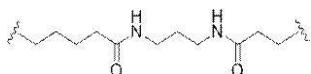
各nは独立して1～20である、

請求項82～128のいずれかに記載の化合物。

〔141〕

各テザーは、以下の構造を有する、請求項82～128のいずれかに記載の化合物：

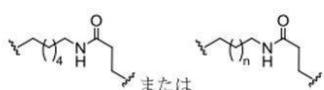
【化10051】



〔142〕

前記テザーは、以下のなかから選択される構造を有し、

【化10052】



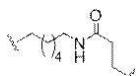
各nは独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である、

請求項82～128のいずれかに記載の化合物。

〔143〕

前記テザーは、以下のなかから選択される構造を有する、請求項82～128のいずれかに記載の化合物：

【化10053】



〔144〕

前記リガンドはガラクトースである、請求項140～143のいずれかに記載の化合物。

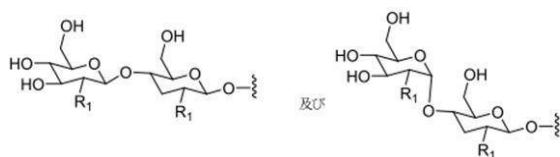
〔145〕

前記リガンドはマンノース-6-リン酸である、請求項140～143のいずれかに記載の化合物。

〔146〕

各リガンドは以下のなかから選択され、

【化10054】



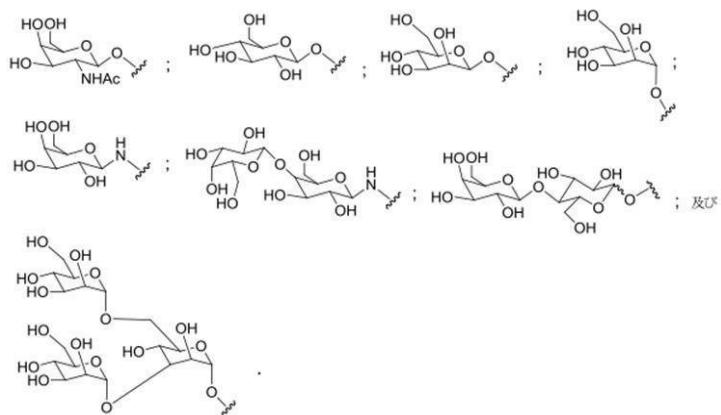
各R₁はOH及びNHCOOHから選択される、

請求項140～143のいずれかに記載の化合物。

〔147〕

各リガンドは以下のなかから選択される、請求項140～143のいずれかに記載の化合物：

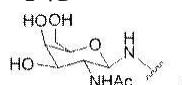
【化10055】



[148]

各リガンドは以下の構造を有する、請求項140～143のいずれかに記載の化合物：

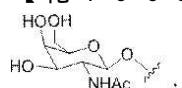
【化10056】



[149]

各リガンドは以下の構造を有する、請求項140～143のいずれかに記載の共役されるアンチセンス化合物：

【化10057】



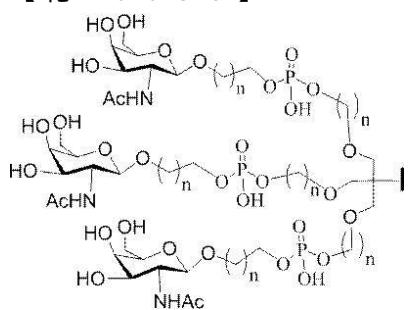
[150]

前記共役基は細胞標的化部分を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[151]

前記共役基は以下の構造を有する細胞標的化部分を含み、

【化10058】

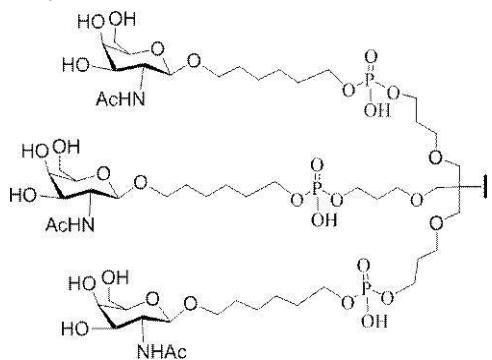


各nは独立して1～20である、
請求項150に記載の化合物。

[152]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

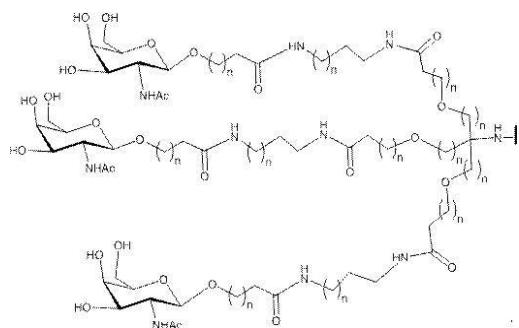
【化10059】



[153]

細胞標的化部分は以下の構造を有し、

【化10060】



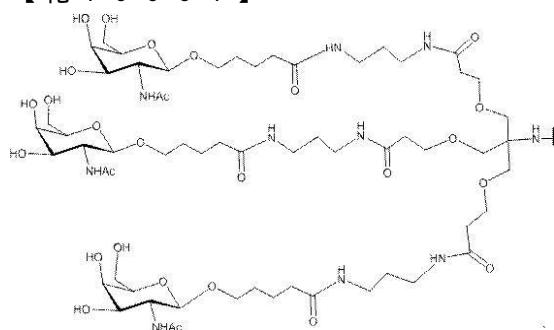
各nは独立して1～20である、

請求項150に記載の化合物。

[154]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

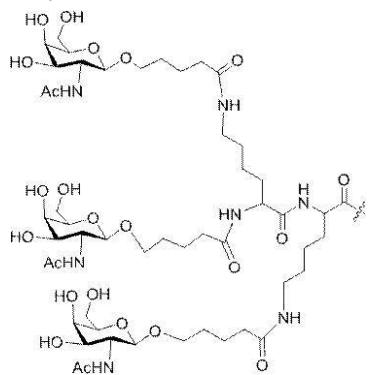
【化10061】



[155]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

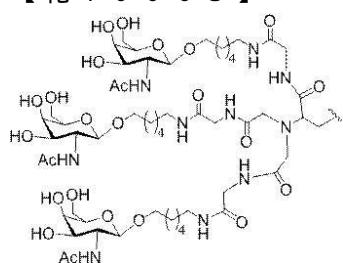
【化10062】



[156]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

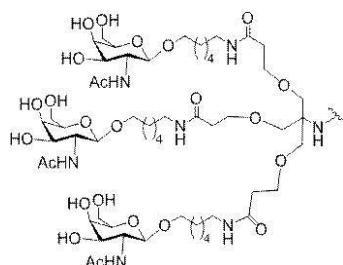
【化10063】



[157]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

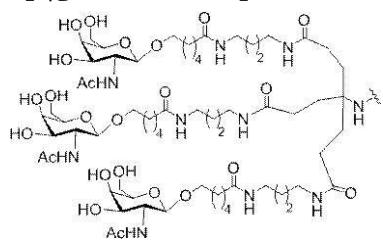
【化10064】



[158]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

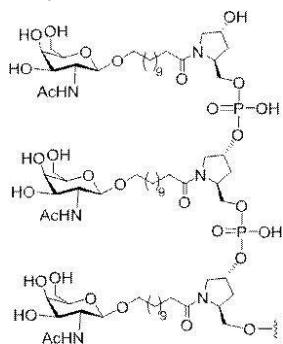
【化10065】



[159]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

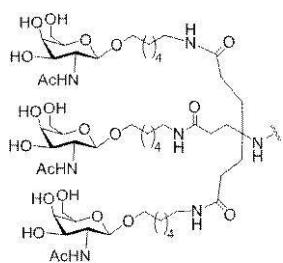
【化10066】



[160]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

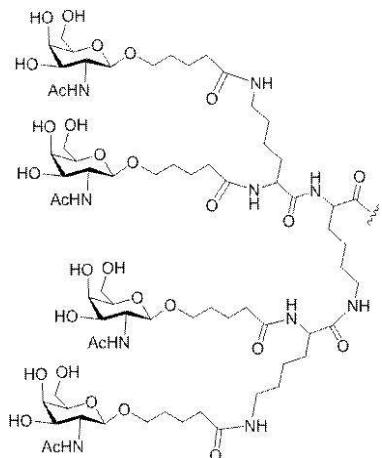
【化10067】



[161]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

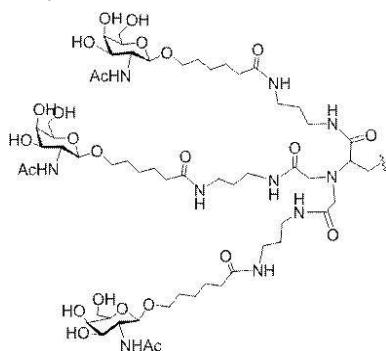
【化10068】



[162]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

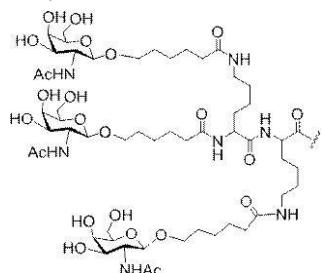
【化10069】



[1 6 3]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項 150 に記載の化合物：

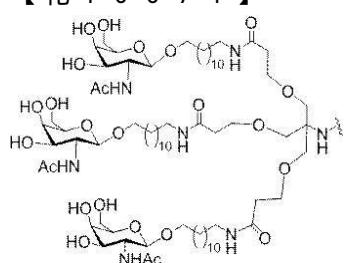
【化 1 0 0 7 0】



[1 6 4]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項 150 に記載の化合物：

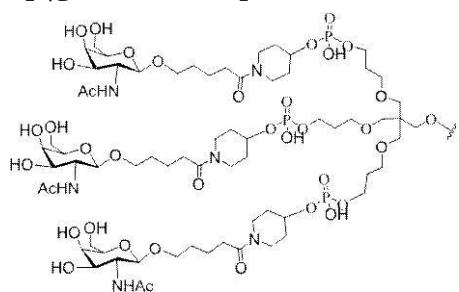
【化 1 0 0 7 1】



[1 6 5]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項 150 に記載の化合物：

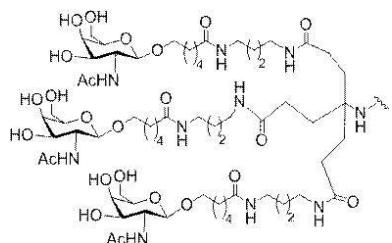
【化 1 0 0 7 2】



[1 6 6]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項 150 に記載の化合物：

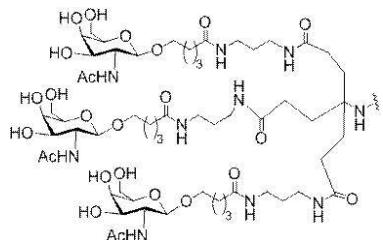
【化 1 0 0 7 3】



[1 6 7]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項 150 に記載の化合物：

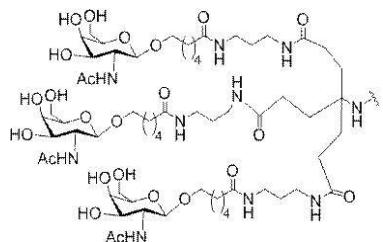
【化10074】



[168]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

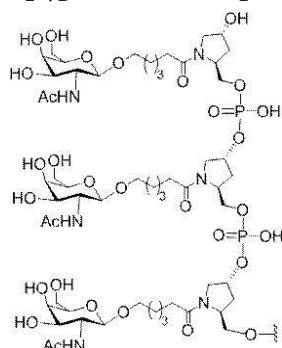
【化10075】



[169]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

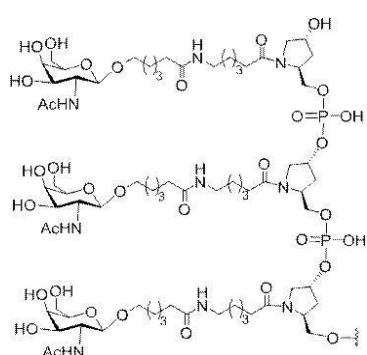
【化10076】



[170]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

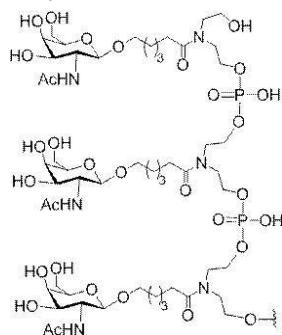
【化10077】



[171]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

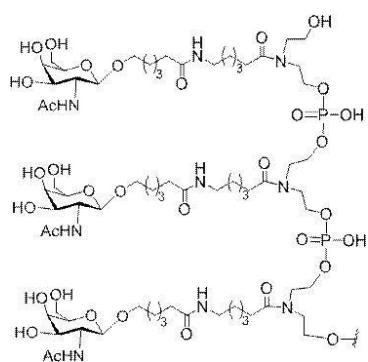
【化10078】



[172]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

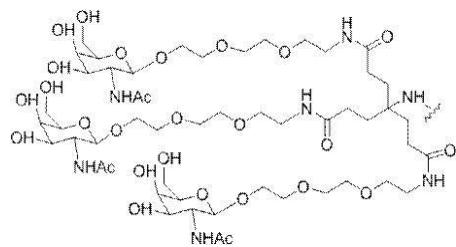
【化10079】



[173]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

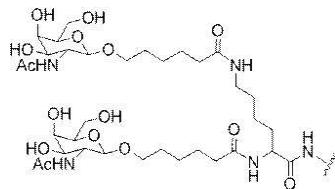
【化10080】



[174]

前記細胞標的化部分は以下を含む、請求項150に記載の化合物：

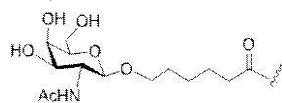
【化10081】



[175]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有する、請求項150に記載の化合物：

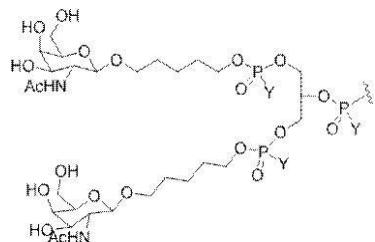
【化10082】



[1 7 6]

前記細胞標的化部分は以下を含み、

【化 1 0 0 8 3】

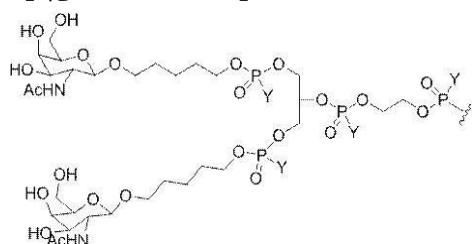


各 Y は、O、S、置換もしくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される、請求項 150 に記載の化合物。

[1 7 7]

前記共役基は以下を含み、

【化 1 0 0 8 4】



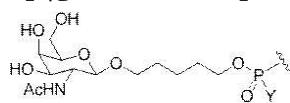
;

各 Y は、O、S、置換もしくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される、請求項 150 に記載の化合物。

[1 7 8]

前記細胞標的化部分は以下の構造を有し、

【化 1 0 0 8 5】



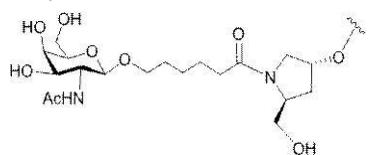
;

各 Y は、O、S、置換もしくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される、請求項 150 に記載の化合物。

[1 7 9]

前記共役基は以下を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物：

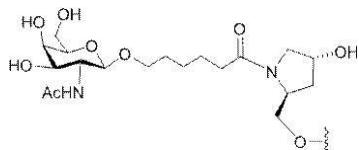
【化 1 0 0 8 6】



[1 8 0]

前記共役基は以下を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物：

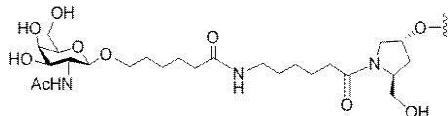
【化10087】



[181]

前記共役基は以下を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物：

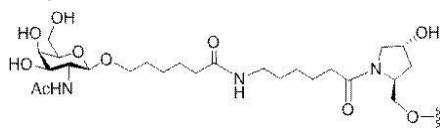
【化10088】



[182]

前記共役基は以下を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物：

【化10089】



[183]

前記共役基は、ホスホジエステル、アミド、またはエステルのなかから選択される切断可能部分を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[184]

前記共役基は、ホスホジエステル切断可能部分を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[185]

前記共役基は、切断可能部分を含まず、前記共役基は、前記共役基と前記オリゴヌクレオチドの間にホスホロチオエート結合を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[186]

前記共役基はアミド切断可能部分を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

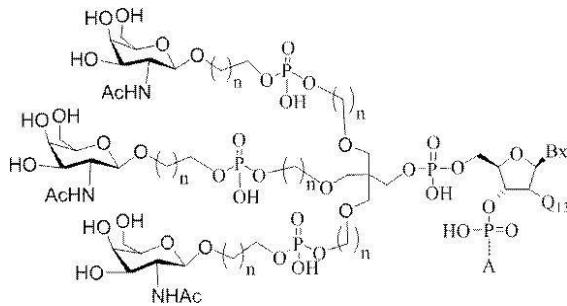
[187]

前記共役基は、エステル切断可能部分を含む、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[188]

以下の構造を有し、

【化10090】



各 n は独立して 1 ~ 20 であり、

Q₁₃ は H または O(C₂H₅)₂-OCH₃ であり、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

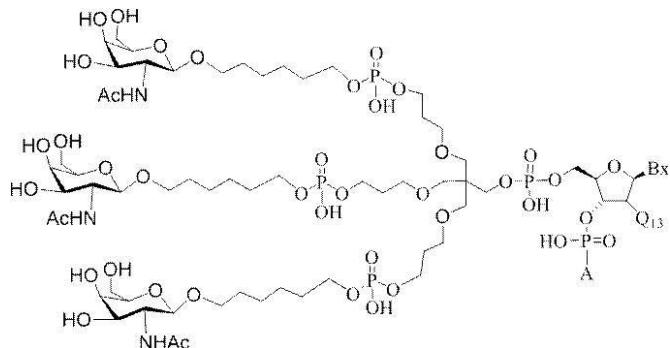
Bx は複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[1 8 9]

以下の構造を有し、

【化 1 0 0 9 1】



各 n は独立して 1 ~ 2 0 であり、

Q_{1~3} は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

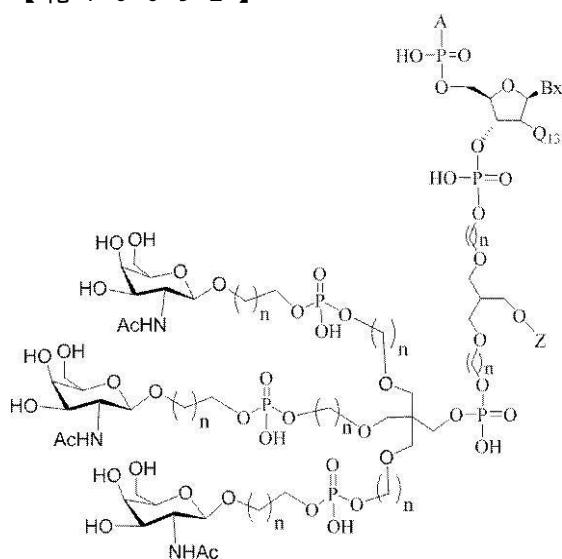
B x は複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[1 9 0]

以下の構造を有し、

【化 1 0 0 9 2】



各 n は独立して 1 ~ 2 0 であり、

Q_{1~3} は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

Z は、H または連結された固体支持体であり、

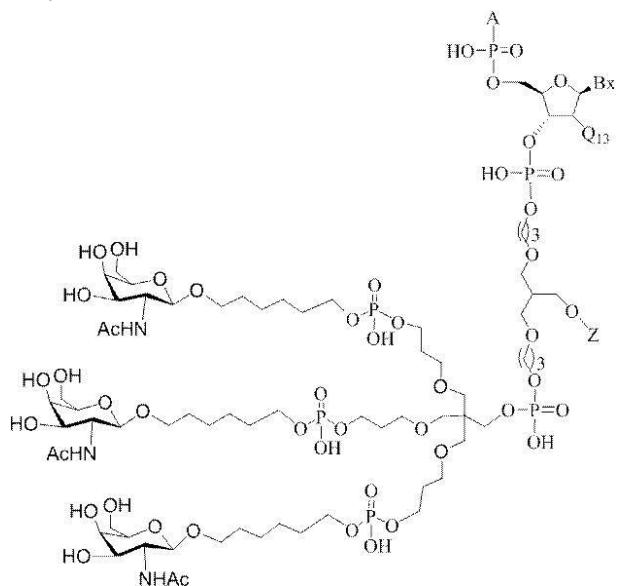
B x は複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[1 9 1]

以下の構造を有し、

【化10093】



各nは独立して1～20であり、

Q₁₃はHまたはO(CH₂)₂-OCH₃であり、

Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、

Zは、Hまたは連結された固体支持体であり、

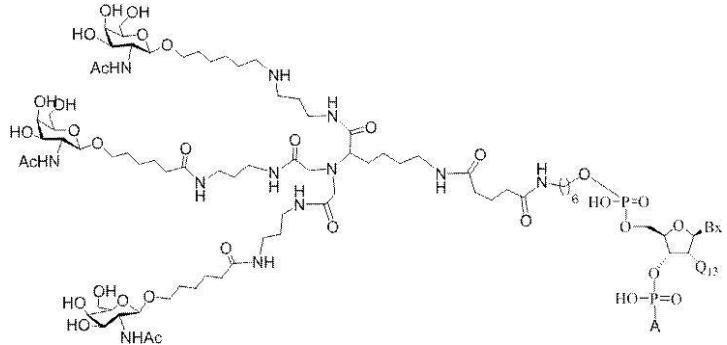
Bxは複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔192〕

以下の構造を有し、

【化10094】



Q₁₃はHまたはO(CH₂)₂-OCH₃であり、

Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、

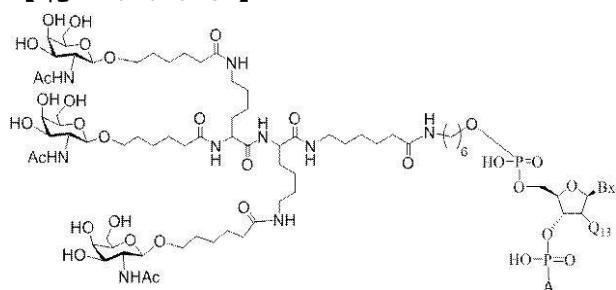
Bxは複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔193〕

以下の構造を有し、

【化10095】

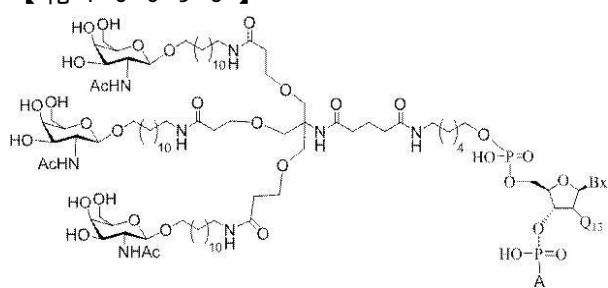


、
 Q₁₃ は H または O(CH₂)₂-OCH₃ であり、
 A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
 Bx は複素環式塩基部分である、
 前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔194〕

以下の構造を有し、

【化10096】

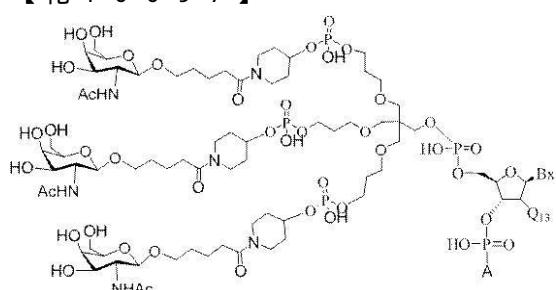


、
 Q₁₃ は H または O(CH₂)₂-OCH₃ であり、
 A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
 Bx は複素環式塩基部分である、
 前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔195〕

以下の構造を有し、

【化10097】

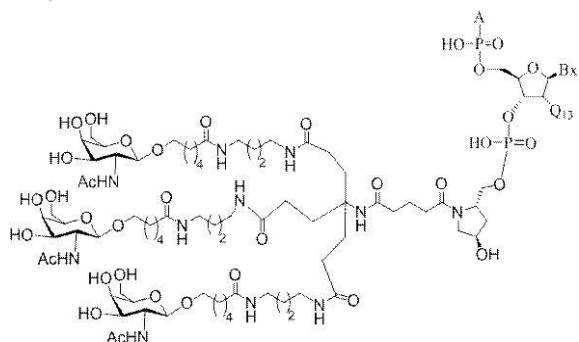


Q₁₃ は H または O(CH₂)₂-OCH₃ であり、
 A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
 Bx は複素環式塩基部分である、
 前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔196〕

以下の構造を有し、

【化10098】

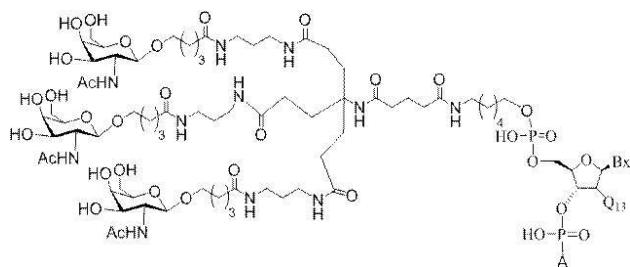


Q₁₃ は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
B x は複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔197〕

以下の構造を有し、

【化10099】

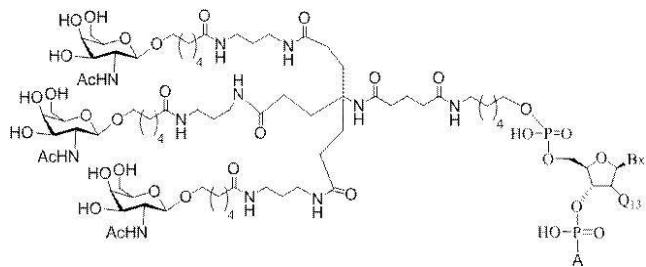


Q₁₃ は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
B x は複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔198〕

以下の構造を有し、

【化100100】

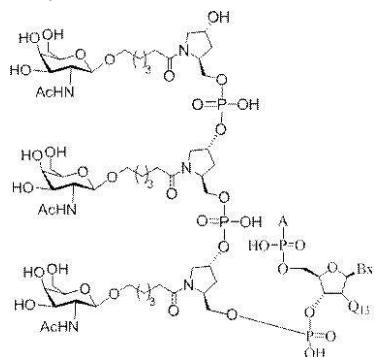


Q₁₃ は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
B x は複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔199〕

以下の構造を有し、

【化100101】

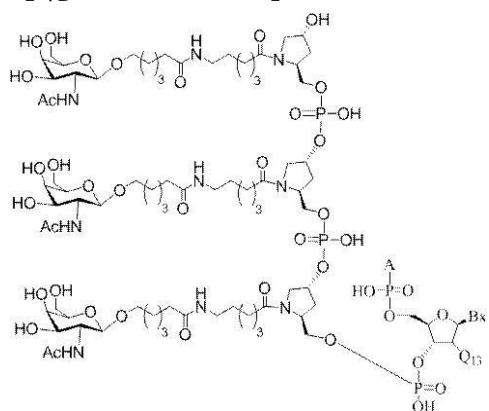


$Q_{1\sim 3}$ は H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
Bx は複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔200〕

以下の構造を有し、

【化100102】

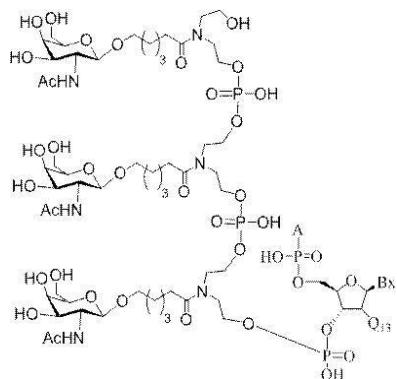


$Q_{1\sim 3}$ は H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、
Bx は複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

〔201〕

以下の構造を有し、

【化100103】



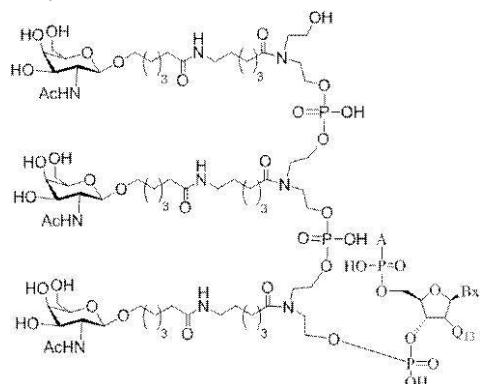
$Q_{1\sim 3}$ は H または $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

B_xは複素環式塩基部分である、
前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 2]

以下の構造を有し、

【化 1 0 0 1 0 4】



Q_{1~3}はHまたはO(CH₂)₂-OCH₃であり、

Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、

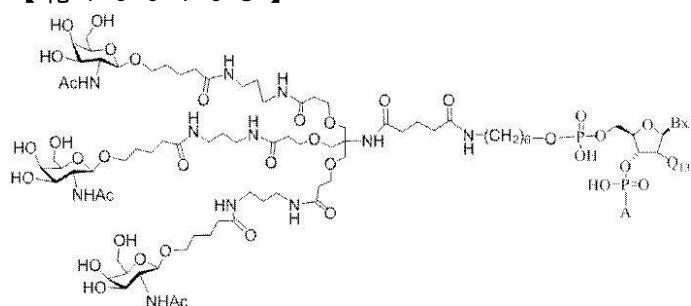
B_xは複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 3]

前記共役基は以下を含み、

【化 1 0 0 1 0 5】



Q_{1~3}はHまたはO(CH₂)₂-OCH₃であり、

Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、

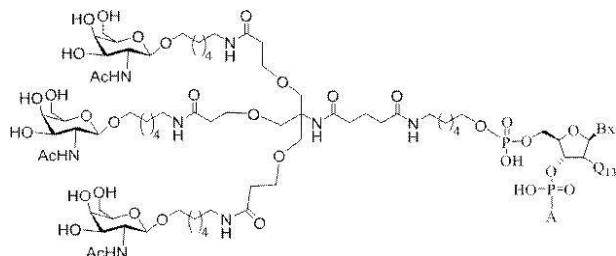
B_xは複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 4]

前記共役基は以下を含み、

【化 1 0 0 1 0 6】



Q_{1~3}はHまたはO(CH₂)₂-OCH₃であり、

Aは修飾オリゴヌクレオチドであり、

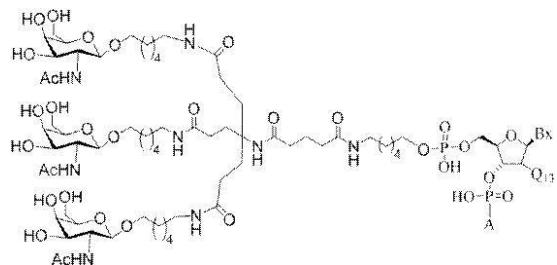
B_xは複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 5]

前記共役基は以下を含み、

【化 1 0 0 1 0 7】



Q₁₃ は H または O (C H₂)₂ - O C H₃ であり、

A は修飾オリゴヌクレオチドであり、

B × は複素環式塩基部分である、

前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 6]

B × は、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシンまたは 5 - メチルシトシンのなかから選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 7]

B × はアデニンである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 8]

B × はチミンである、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 0 9]

Q₁₃ は O (C H₂)₂ - O C H₃ である、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

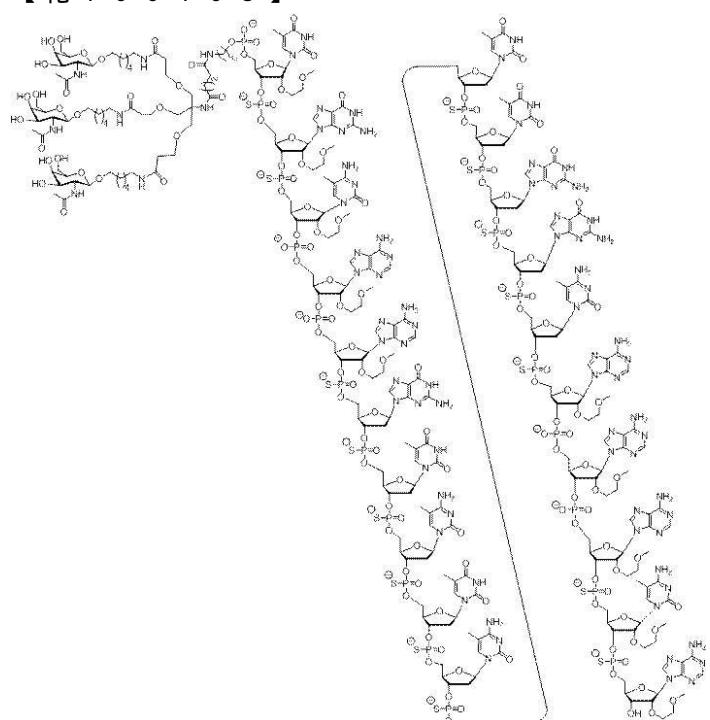
[2 1 0]

Q₁₃ は H である、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

[2 1 1]

以下に記載の修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

【化 1 0 0 1 0 8】



[2 1 2]

前記請求項のいずれかに記載の化合物またはその塩、及び医薬的に許容される担体または希釈剤の少なくとも 1 つを含む組成物。

[2 1 3]

請求項 1 ~ 2 1 2 のいずれかに記載の化合物を含むプロドラッグ。

[2 1 4]

前記請求項のいずれかに記載の化合物またはその塩、及び医薬的に許容される担体または希釈剤の少なくとも 1 つを含む組成物。

[2 1 5]

動物に前記請求項のいずれかに記載の化合物または組成物を投与することを含む方法。

[2 1 6]

前記動物はヒトである、請求項 2 1 5 に記載の方法。

[2 1 7]

前記化合物を投与することにより P K K 関連疾患、障害または病態を予防、治療、または改善する、請求項 2 1 5 または 2 1 6 に記載の方法。

[2 1 8]

前記 P K K 関連疾患、障害または病態は、遺伝性血管浮腫 (H A E) 、浮腫、血管浮腫、腫脹、目蓋の血管浮腫、眼の浮腫、黄斑浮腫、脳浮腫、血栓症、塞栓症、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、または梗塞である、請求項 2 1 7 に記載の方法。

[2 1 9]

炎症性疾患または血栓塞栓性疾患を治療するための医薬品を製造するための前記請求項のいずれかに記載の化合物または組成物の使用。